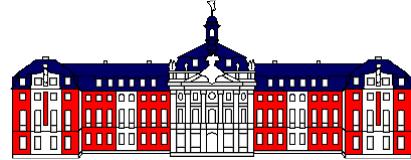


Pädiatrische Hämostaseologie

*U. Nowak-Göttl und Mitarbeiter:
A. Krümpel & D. Manner
D. Kunkel (Patientenmanager)*

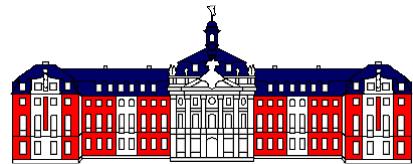


Fortbildung Hämostaseologie III

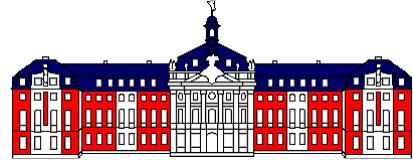
August 2010



- Präoperative Gerinnungsdiagnostik
- Das blutende Kind
- **Von Willebrand Syndrom**
- **Hämophilie**
- A-, Hypo-, Dysfibrinogenämie



- Von Willebrand Syndrom/Hämophilie
 - *Erstbeschreibung*
 - *Einteilung [Schweregrade]*
 - *Therapie akute Blutung*
 - *DDAVP*
 - *Faktorenkonzentrate*
 - *rVIIa*
 - *Prophylaxe*
 - *Nebenwirkungen*

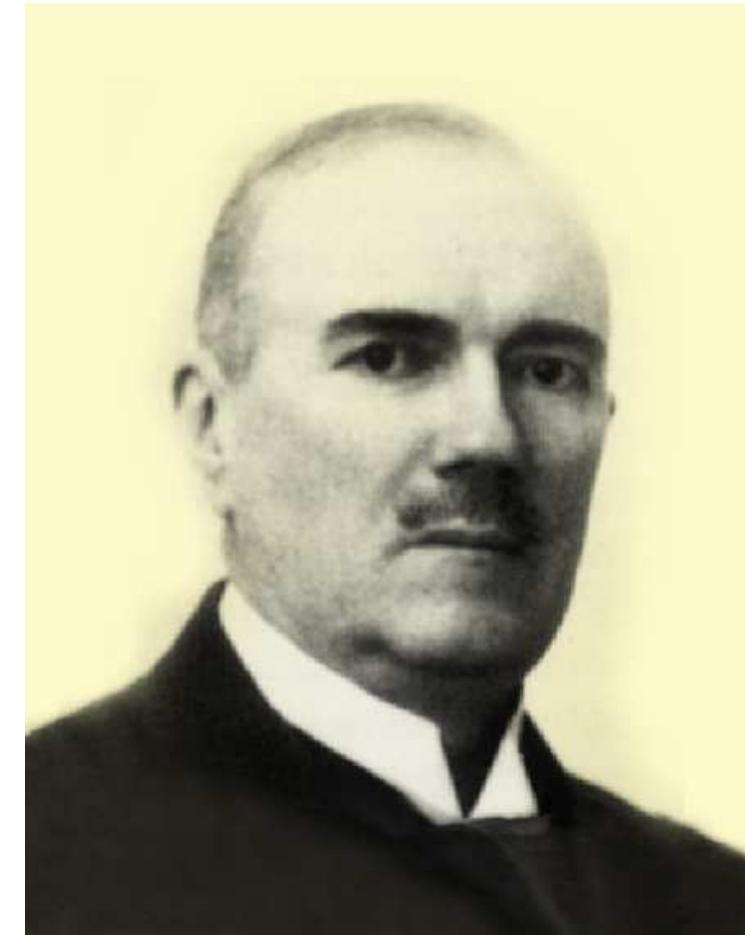


- Von Willebrand Syndrom
 - *Erstbeschreibung*
 - *Einteilung [Schweregrade]*
 - *Therapie akute Blutung*
 - DDAVP
 - Faktorenkonzentrate
 - rVIIa
 - *Prophylaxe*
 - *Nebenwirkungen*

VWS: Erstbeschreibung (1)

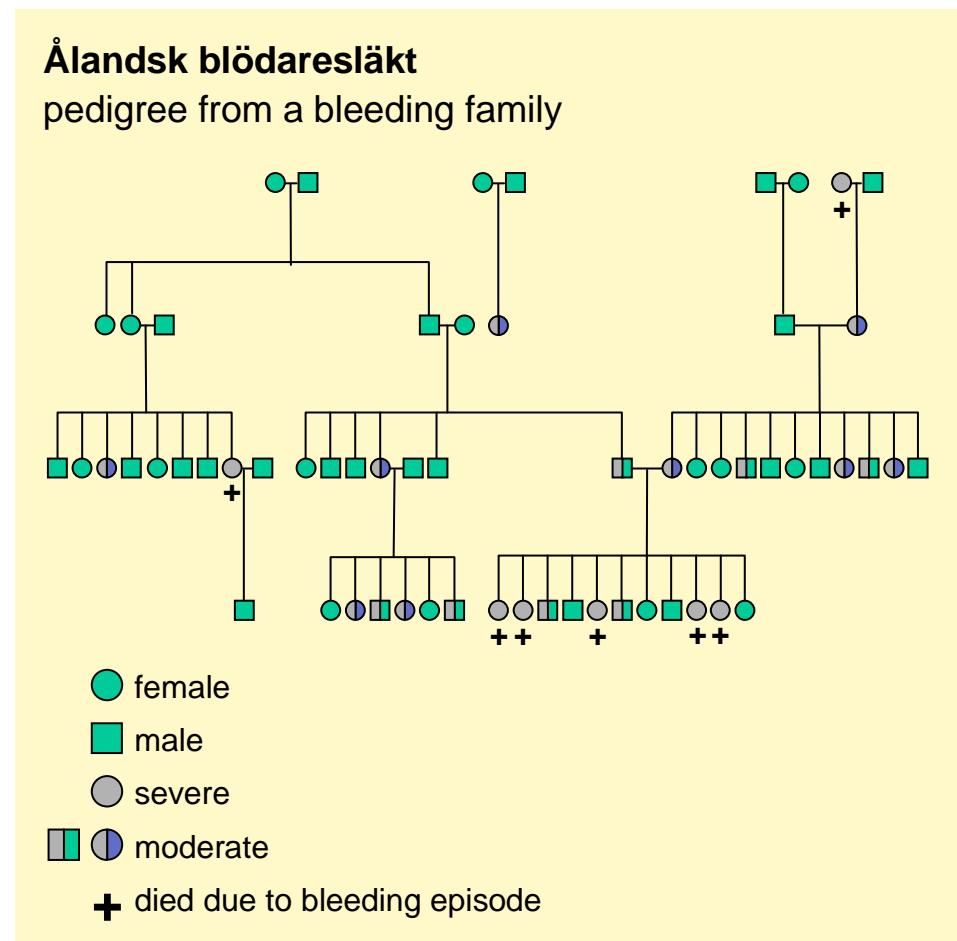
Erik Adolf
von Willebrand
(1870-1949)

- 1926 report „Index case“
Hjørdis
Åland-Island
- Familial bleeding
tendency
both parents
- 4 from 11 siblings have
died



Von Willebrand EA: Hereditär pseudohemofili. Finska Läkarsällskapets Handl. 1926: 67 7-112

VWS: Erstbeschreibung (2)



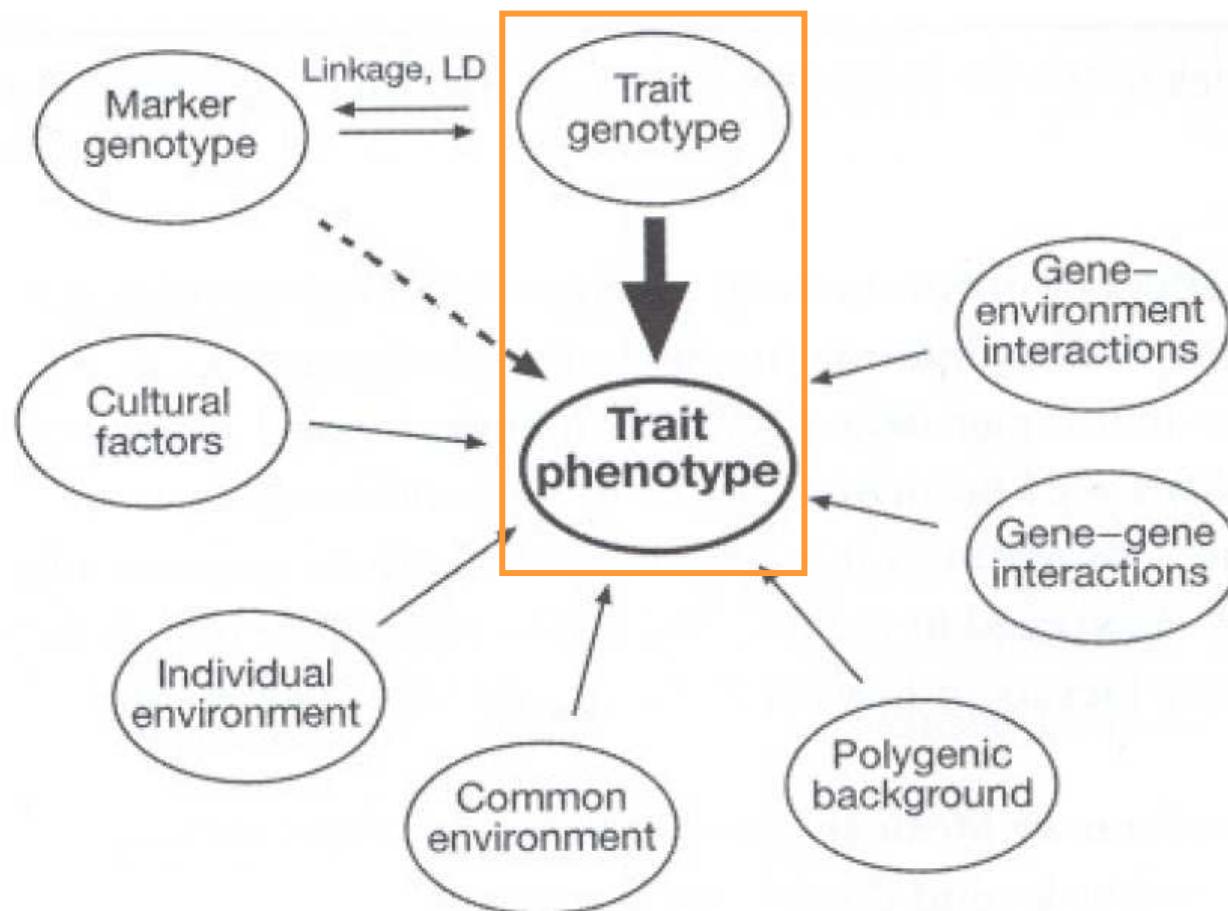
Von Willebrand E.A.: Über hereditäre Pseudohämophilie. Acta Med. Scand. 76, 521-549

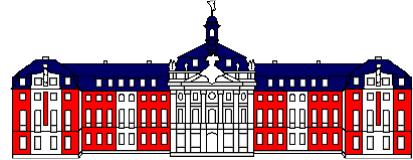
Von Willebrand Syndrom

Kombinierter Defekt:

- Adhäsionsstörung
[Blutungszeit-Verlängerung]
- Reduzierte Faktor VIII Spiegel
[PTT-Verlängerung]

Monogene Erkrankung





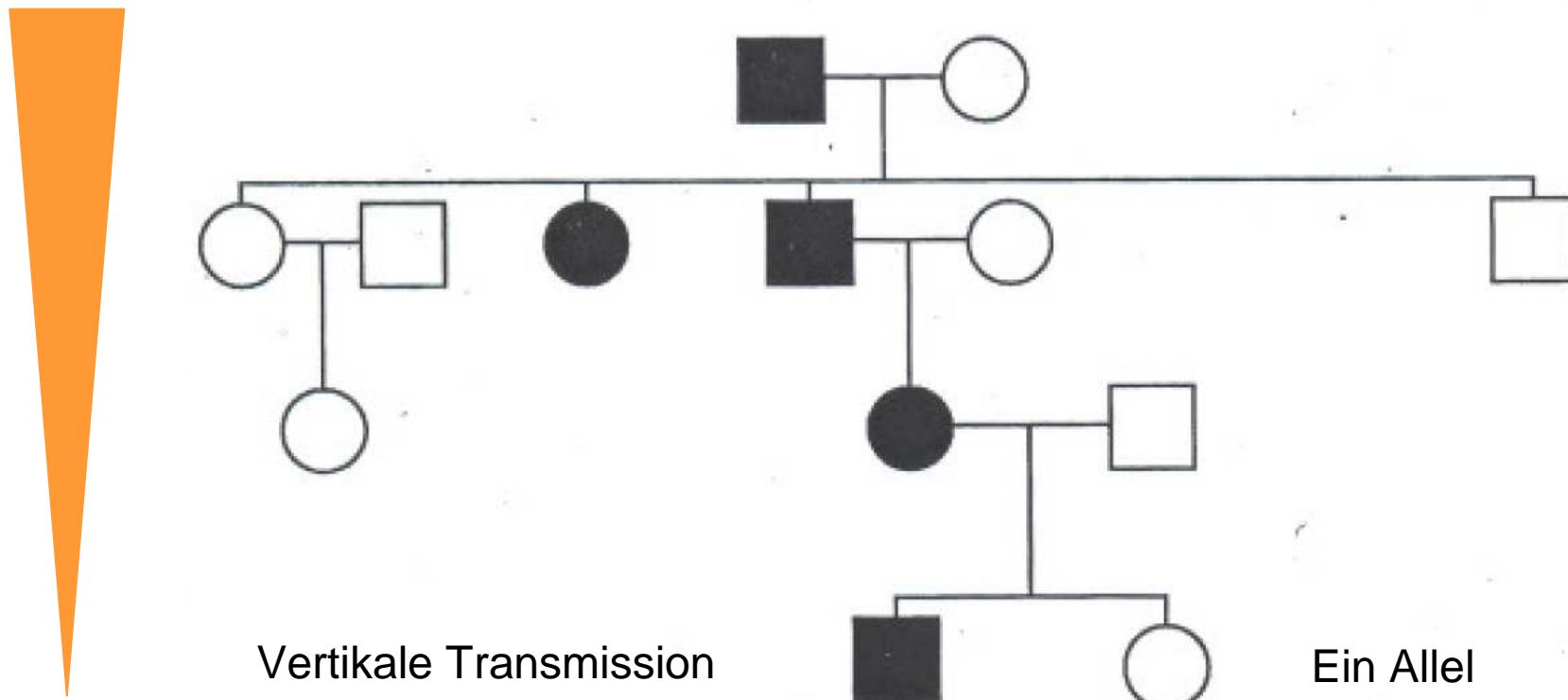
• Von Willebrand Syndrom

- *Erstbeschreibung*
- *Einteilung [Schweregrade]*
- *Therapie akute Blutung*
 - DDAVP
 - Faktorenkonzentrate
 - rVIIa
- *Prophylaxe*
- *Nebenwirkungen*

Von Willebrand Syndrom [vWS]

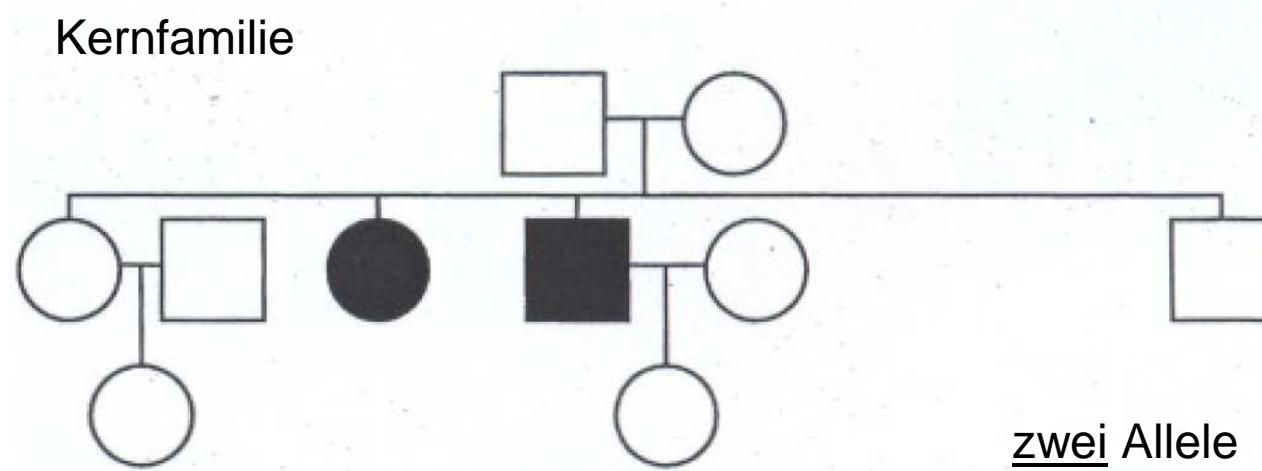
- Häufigste angeborene Blutungsneigung
 - bis zu 1% der weißen Bevölkerung
- Ätiologie:
 - Niedrige/fehlerhafte Produktion von vWF
 - Freisetzungsstörung
- Unterschiedliche Schweregrade
 - Typ 1 (meistens milde Phänotypen)
 - Typ 2 (variable Phänotypen)
 - Typ 3 (schwerer Phänotyp; vergleichbar mit Hämophilia A)
 - **erworben** (selten; variable Phänotypen; z.B. kardiale Vitien, lymphoproliferative Erkrankungen)

Autosomal-dominanter Stammbaum



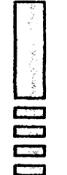
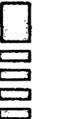
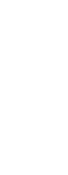
Beispiele: vWS Typ 2A, 2B & 2M

Autosomal –rezessiver Stammbaum

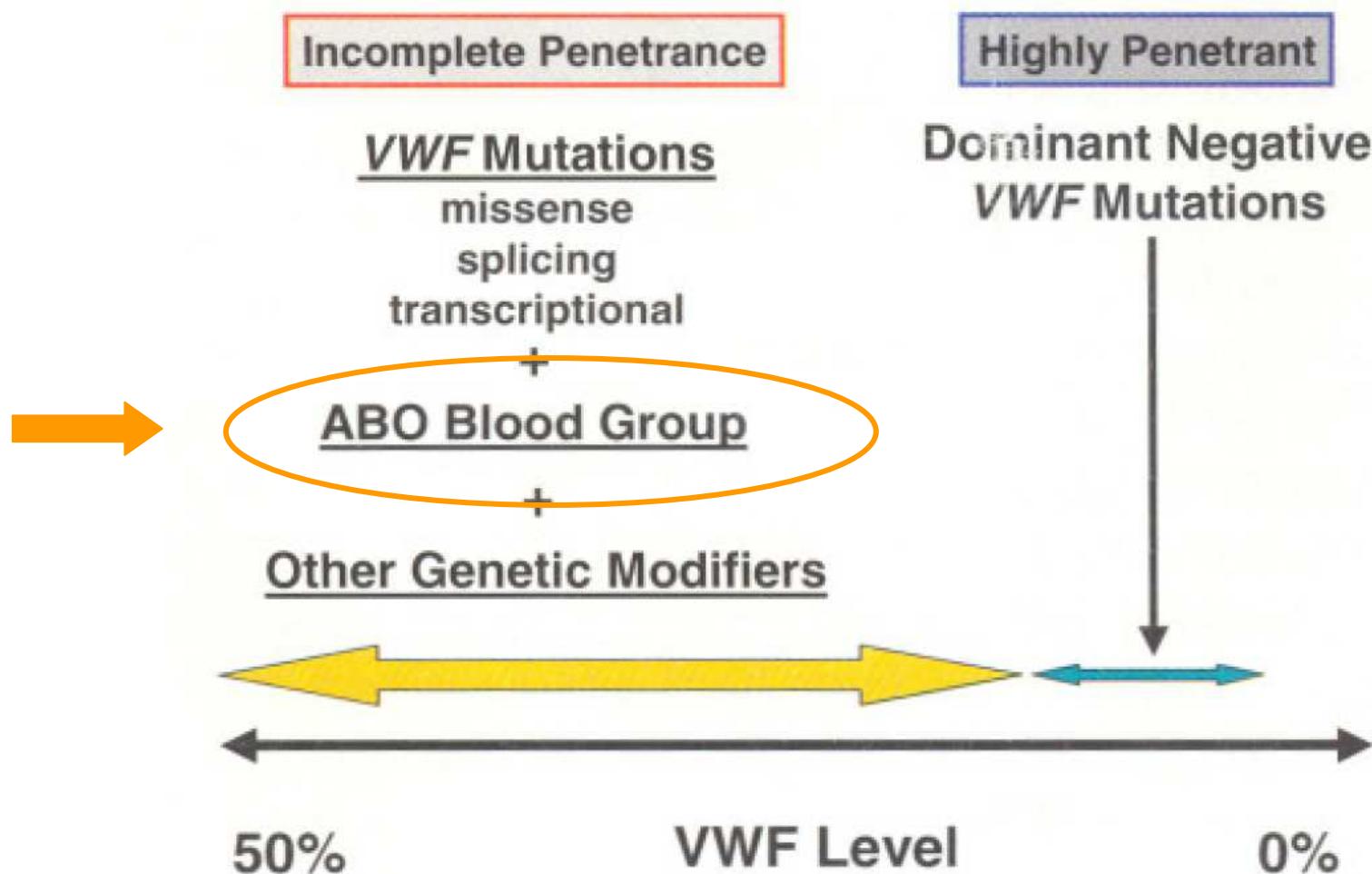


Beispiel: vWS Typ 3

Von Willebrand Syndrom

<i>lab test</i>	<i>type 1</i>	<i>type 2A</i>	<i>type 2B</i>	<i>pt-vWD *</i>	<i>type 2M</i>	<i>type 2N</i>	<i>type 3</i>
BT	N or ↑	↑↑	N or ↑	N or ↑	↑↑	N	↑↑↑↑
PFA-100	↑	↑	↑	↑	↑	N	↑↑↑
FVIII	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N	↓↓↓	↓↓↓
vWF:Ag	↓	↓	↓	↓	↓ or (N)	↓ or (N)	↓↓↓↓
vWF R:Co	↓	↓↓↓	↓↓	↓↓	↓	↓ or (N)	↓↓↓↓
LD-RIPA	none	none	↑	↑	none	none	none
vWF multimers	N but ↓	abnormal	abnormal	abnormal	N but ↓	N but ↓	absent
							none seen
<i>Tx</i>	<i>1°</i>	DDAVP	vWF	vWF	platelets	vWF	vWF
	<i>2°</i>	vWF	?DDAVP	?DDAVP		?DDAVP	vWF

Faktoren mit Einfluss auf den Phänotyp des vWS

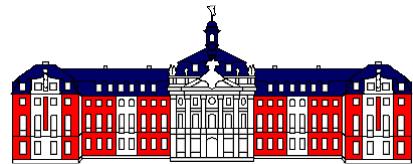


Klinische Symptome beim vWS

Epistaxis	63 %
Hypermenorrhoe	60 %
Blutungen nach Zahnextraktionen	52%
Hämatomneigung	49 %
Blutungen posttraumatisch	38 %
Zahnfleischbluten	35 %
Blutungen postpartal	32 %
Blutungen postoperativ	28 %
Gastrointestinale Blutungen	14 %
Urogenital-Blutungen	7 %



mikrozytäre
Anämie



- Von Willebrand Syndrom
 - *Erstbeschreibung*
 - *Einteilung [Schweregrade]*
 - ***Therapie akute Blutung***
 - *DDAVP*
 - *Faktorenkonzentrate*
 - *rVIIa*
 - *Prophylaxe*
 - *Nebenwirkungen*

von Willebrand Syndrom

Therapieziel:

- **Korrektur des Adhäsionsdefekts**
- **Anheben des Faktor VIII-Spiegels**

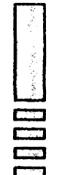
von Willebrand Syndrom: Therapieoptionen

- Antifibrinolytika
- DDAVP
- Östrogene
- Thrombozyten
- VWF/FVIII-Konzentrate
- rFVIIa

Supportive Therapie VWS

- Vermeidung gerinnungshemmender Medikamente, wie z. B. Aspirin oder Diclofenac.
- Bei Schmerzmittelbedarf kann stattdessen die Gabe von Paracetamol, Metamizol oder Tramadol diskutiert werden
- Auch β -lactam Antibiotika können die Blutungsneigung weiter

Von Willebrand Syndrom

<i>lab test</i>	<i>type 1</i>	<i>type 2A</i>	<i>type 2B</i>	<i>pt-vWD *</i>	<i>type 2M</i>	<i>type 2N</i>	<i>type 3</i>	
<i>BT</i>	N or ↑	↑↑	N or ↑	N or ↑	↑↑	N	↑↑↑↑	
<i>PFA-100</i>	↑	↑	↑	↑	↑	N	↑↑↑	
<i>FVIII</i>	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N	↓↓↓	↓↓↓	
<i>vWF:Ag</i>	↓	↓	↓	↓	↓ or (N)	↓ or (N)	↓↓↓↓	
<i>vWF R:Co</i>	↓	↓↓↓	↓↓	↓↓	↓	↓ or (N)	↓↓↓↓	
<i>LD-RIPA</i>	none	none	↑	↑	none	none	none	
<i>vWF multimers</i>	N but ↓	abnormal	abnormal	abnormal	N but ↓	N but ↓	absent	
							none seen	
Tx	1°	DDAVP	vWF	vWF	platelets	vWF	vWF	vWF
	2°	vWF	?DDAVP	?DDAVP		?DDAVP	?DDAVP	vWF

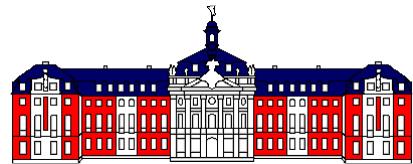
Von Willebrand-Syndrom: Therapie

Typ 1 : **lokale Blutstillung, evtl. DDAVP (Minirin)**

Typ 2 : **DDAVP probieren**
lokale Blutstillung
und/oder von Willebrandhaltiges Faktor VIII-Präparat

Typ 3 : **Haemate / Wilate (von Willebrand-haltiges Faktor VIII-Präparat)**

**(Cave: Typ 2 B Minirin Kontraindikation;
Gefahr einer Thrombozytopenie)**



- Von Willebrand Syndrom
 - *Erstbeschreibung*
 - *Einteilung [Schweregrade]*
 - ***Therapie akute Blutung***
 - ***DDAVP***
 - *Faktorenkonzentrate*
 - *rVIIa*
 - *Prophylaxe*
 - *Nebenwirkungen*

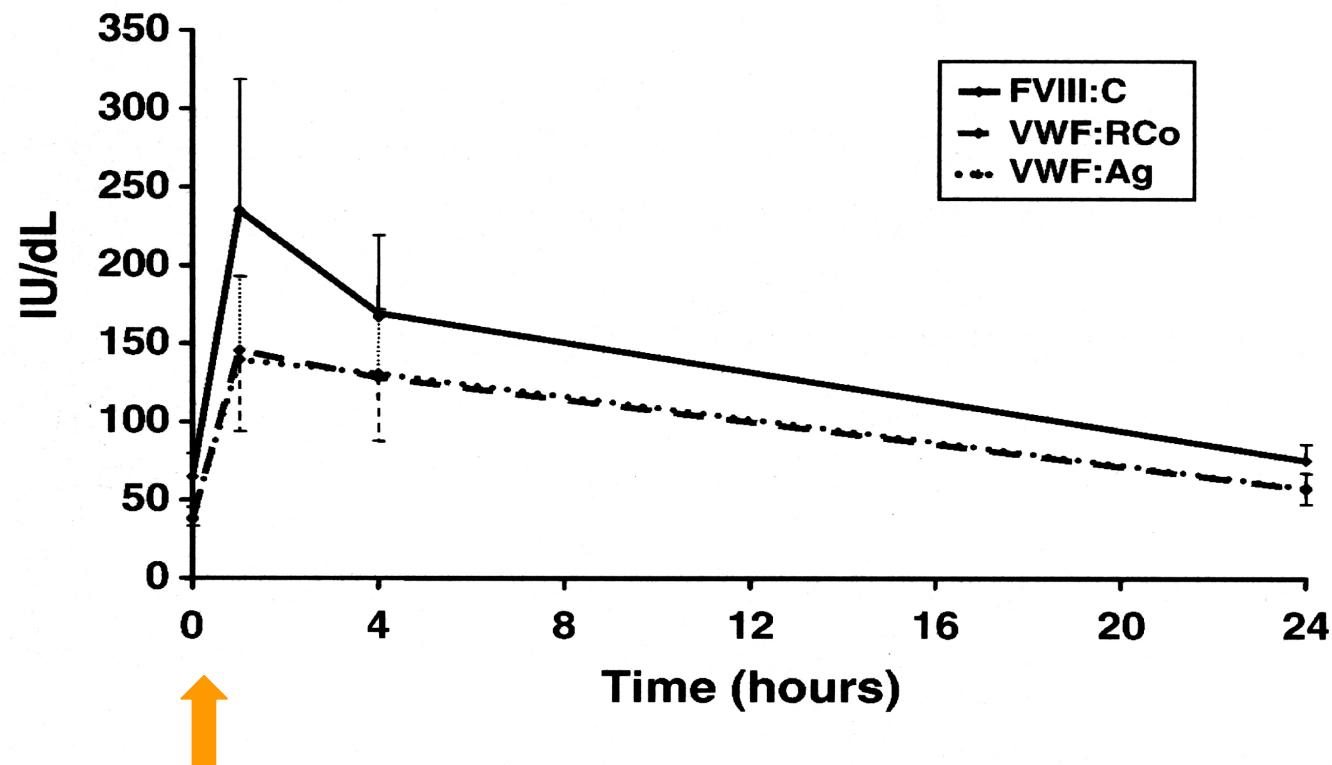
Minirin-Test

- 0,2 bzw. 0,3 µg/kg KG DDAVP in 50 ml NaCl 0,9% über 30 min i. v.
 - BE (gestochen): vor Infusion, 30 min nach Gabe 60 min, 2 Stunden, 20 – 24 Stunden
 - PFA-100, PTT, vWF-RCo, FVIIIc, vWF:Ag und Elektrolyte (!!)
-



Cave: Kinder dürfen nicht unbegrenzt trinken

DDAVP - Test



The use of desmopressin as a hemostatic agent: A concise review

Massimo Franchini*

Servizio di Immunoematologia e Trasfusione, Centro Emofilia, Azienda Ospedaliera di Verona, Verona, Italy

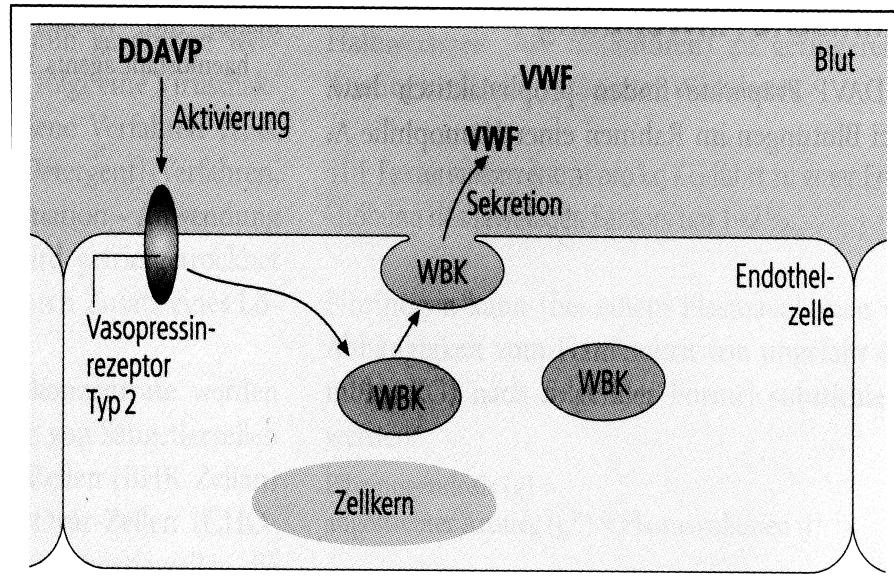
Am. J. Hematol. 82:731–735, 2007.

Mechanisms of Action of Desmopressin

Its effect on VWF and t-PA as well as its vasodilatory effect are explained by a direct action on the endothelium, via activation of the endothelial vasopressin V2 receptor (V2R) and c-AMP-mediated signaling. This leads to exocytosis of VWF and t-PA from endothelial cell Weibel-Palade bodies (where VWF and t-PA are stored). In addition, nitric oxide (NO) is produced via activation of NO synthase. The mechanism of FVIII increase is less clear but seems critically dependent from the carrier function made available from released VWF [7].

Desmopressin in the Treatment of Inherited Bleeding Disorders

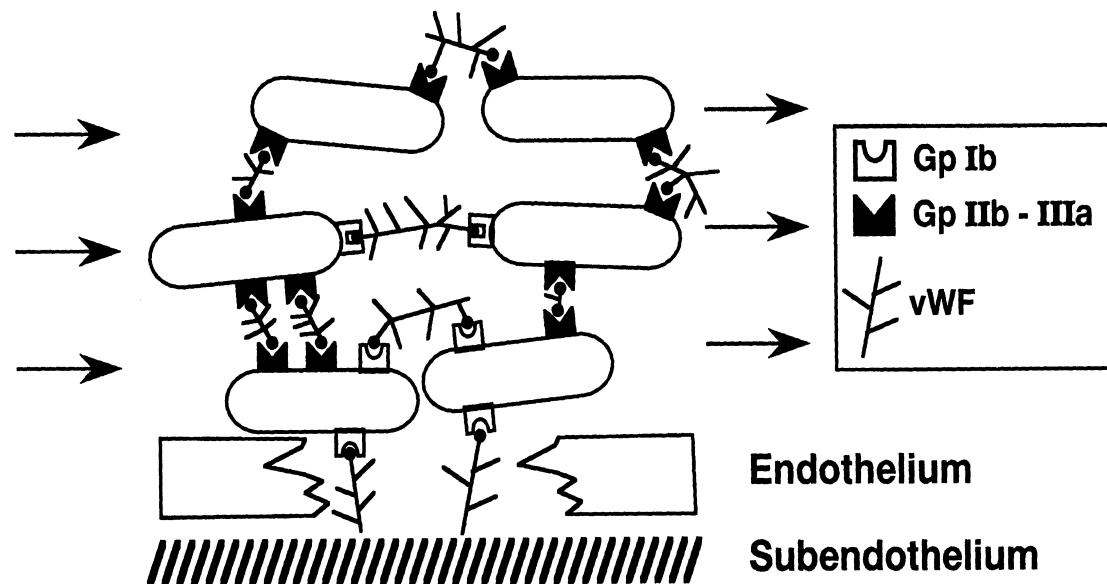
Desmopressin has been successfully used in several inherited bleeding disorders, first of all VWD, mild hemophilia A, and some inherited platelet function defects [8].

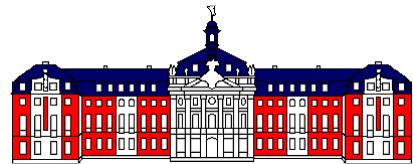


Ablauf der primären Blutstillung bei Gefäßverletzungen

DDAVP wirkt über vWF:

- vWS
- Thrombozytopathie



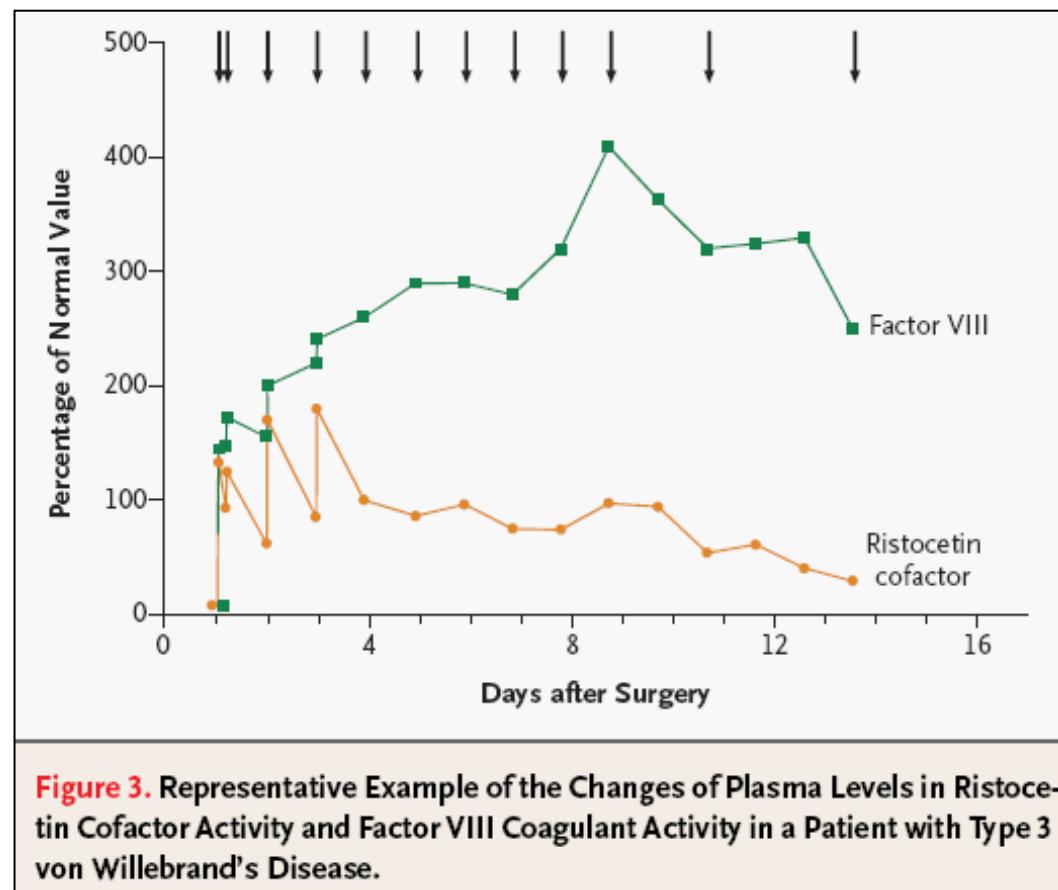


- Von Willebrand Syndrom
 - *Erstbeschreibung*
 - *Einteilung [Schweregrade]*
 - ***Therapie akute Blutung***
 - *DDAVP*
 - ***Faktorenkonzentrate***
 - *rVIIa*
 - *Prophylaxe*
 - *Nebenwirkungen*

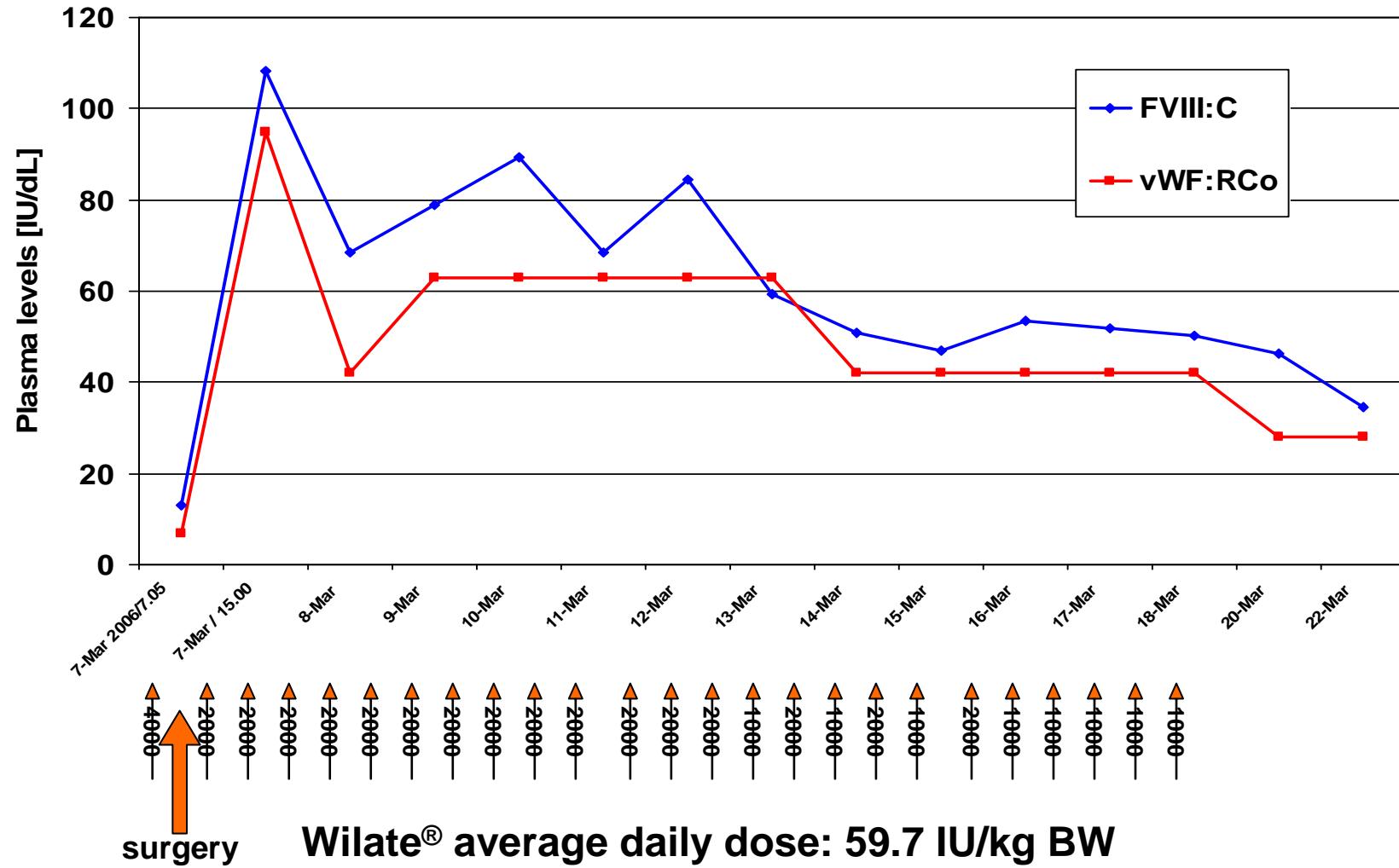
Accumulating FVIII levels: a risk factor for thrombosis [vWF & FVIII ++]

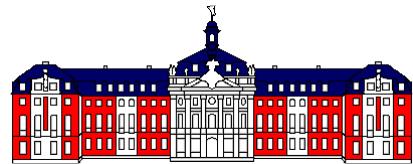
Mannucci PM et al.

N Engl J Med 2004;351:683-94



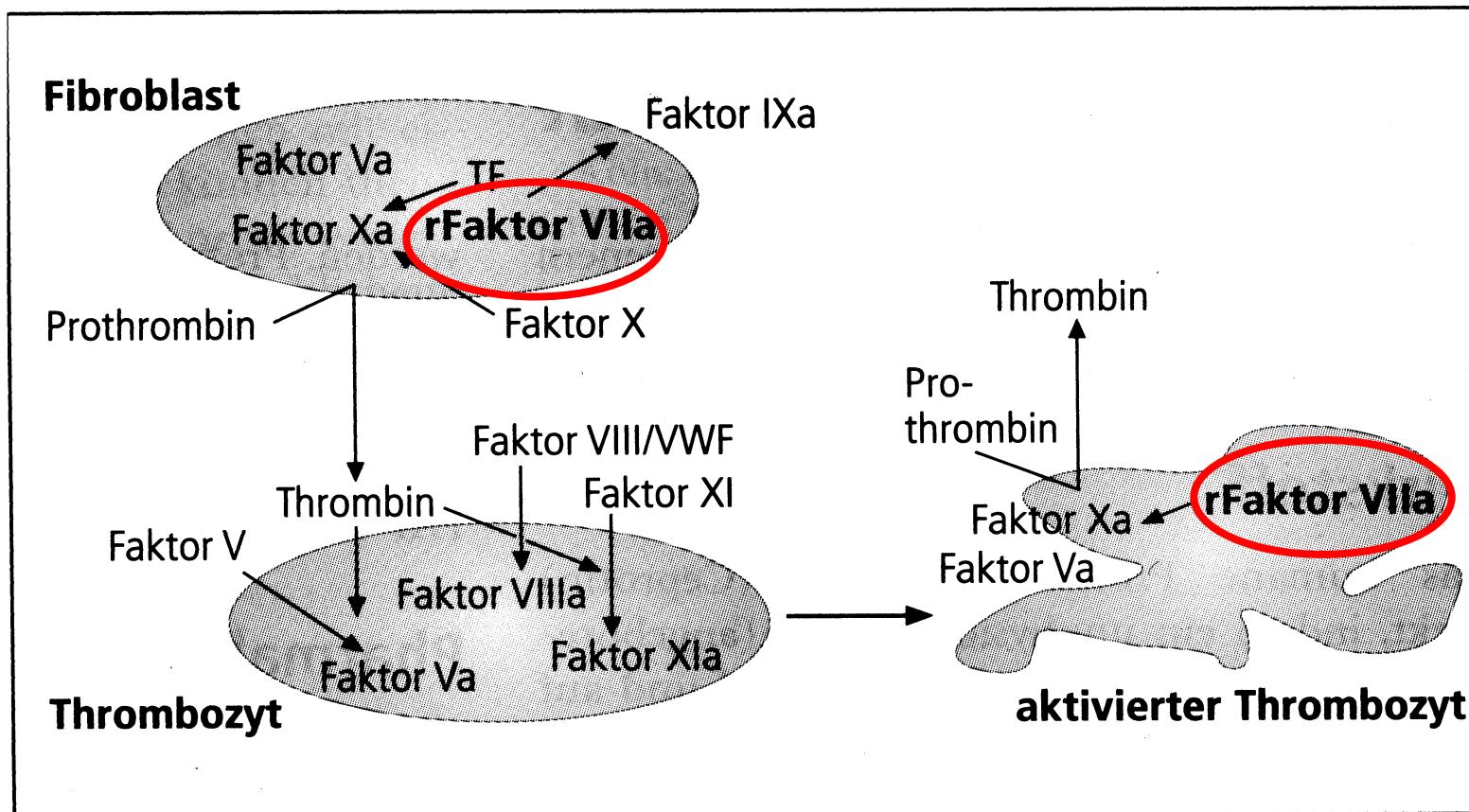
Wilate® in surgery [vWD type 3]: female, 18y [vWF & FVIII --]

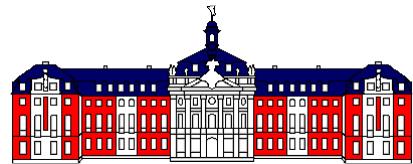




- Von Willebrand Syndrom
 - *Erstbeschreibung*
 - *Einteilung [Schweregrade]*
 - ***Therapie akute Blutung***
 - *DDAVP*
 - *Faktorenkonzentrate*
 - ***rVIIa***
 - *Prophylaxe*
 - *Nebenwirkungen*

Wirkung von NovoSeven





- Von Willebrand Syndrom
 - *Erstbeschreibung*
 - *Einteilung [Schweregrade]*
 - *Therapie akute Blutung*
 - DDAVP
 - Faktorenkonzentrate
 - rVIIa
 - **Prophylaxe**
 - Nebenwirkungen

Berntorp E: Haemophilia 2008; 15 S5: 47-53

Long-term prophylaxis in vWD

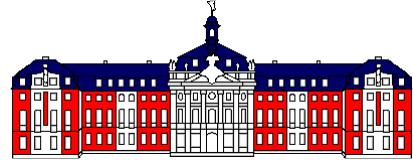


Indication/bleeding location	Main target group	Dose IU kg ⁻¹ bw	Doses per week	When to start
Joint	Type 3	10–50	1–3	After first bleed
Gastrointestinal	Type 2	20–40	2–4	After 2–3 severe bleeds per year*
Nose/mouth	Type 3	20–50	1–3	After 3–4 [†] bleeds per year (usually children)
Menorrhagia	Type 3	20–50	3–4 (during periods)	If disabling

VWD, von Willebrand disease.

*Treatment at hospital.

[†]Anaemia, impacting quality of life.



• Hämophilie

- *Erstbeschreibung*
- *Einteilung [Schweregrade]*
- *Therapie akute Blutung*
 - *DDAVP*
 - *Faktorenkonzentrate*
 - *rVIIa*
- *Prophylaxe*
- *Nebenwirkungen*

Hemophilia- First Description

“For it was taught: if she circumcised her first child and he died, and a second one also died, she must not circumcise her third child..”

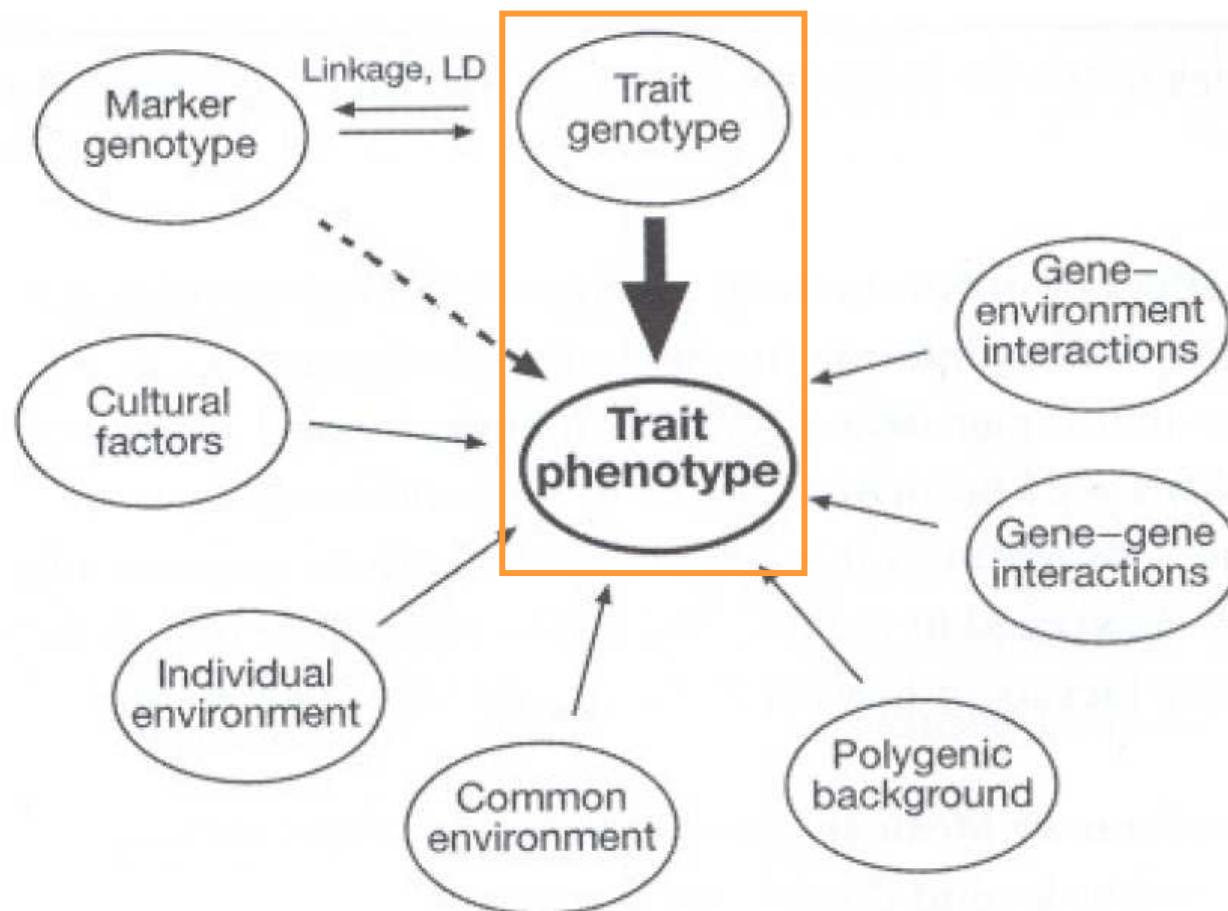


Talmud, Yevamoth, 64b

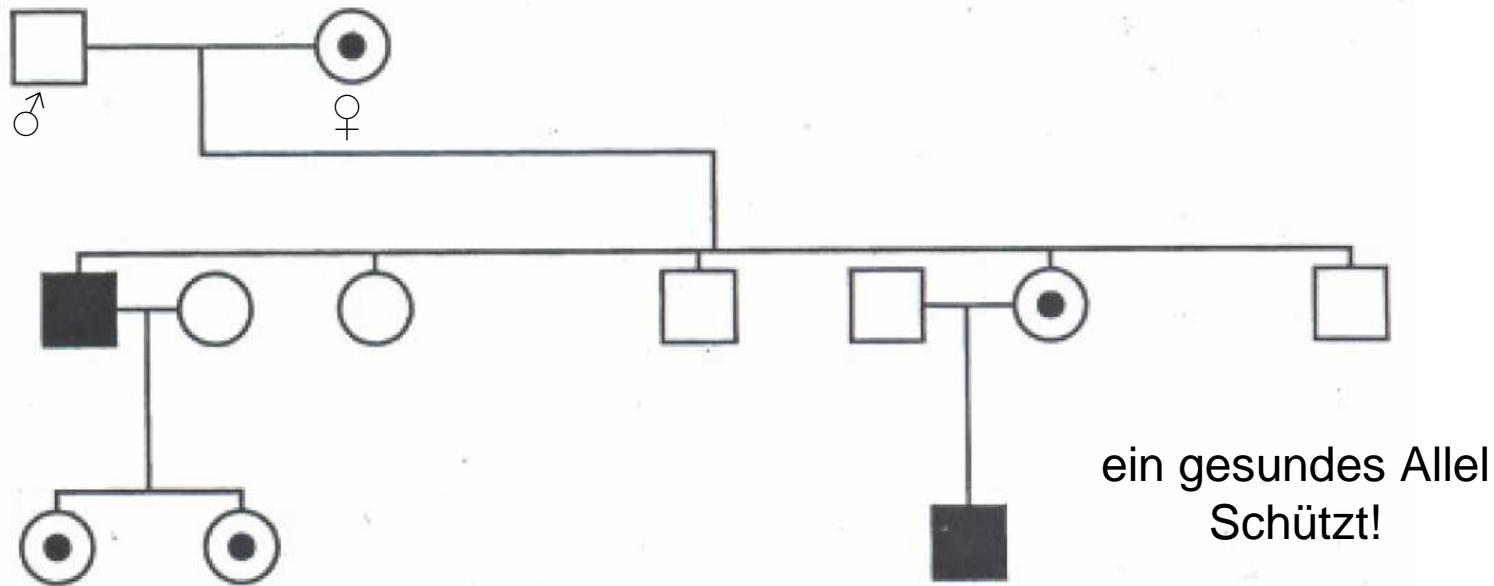
Tzipori, Israel

fourth century

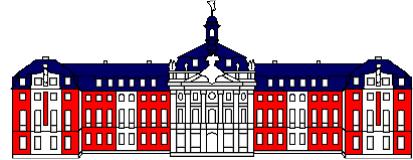
Monogene Erkrankung



Stammbaum einer X-chromosomal rezessiven Erkrankung



Beispiel: Hämophilie A
Wiederholungsrisiko: 50%
Töchter = Überträger
Söhne = krank



- Hämophilie

- *Erstbeschreibung*
- ***Einteilung [Schweregrade]***
- *Therapie akute Blutung*
 - DDAVP
 - Faktorenkonzentrate
 - rVIIa
- *Prophylaxe*
- *Nebenwirkungen*

Angeborene Blutungsneigungen: Hämophilie A und B

Faktor VIII- bzw. IX-Erniedrigung

Schwere Hämophilie:	< 1 %
Mittelschwere Hämophilie	2 - 5 %
Leichte Hämophilie	>5 - 10 %
Subhämophilie	>10 - 50 %

- x-chromosomal rezessive Vererbung
- Hämophilie A häufigste Form
- Inzidenz 1: 10.000
- Hämophilie B ca. 1/5 aller Hämophilien

Abhängigkeit vom Schweregrad

Schweregrad	Restaktivität Faktor VIII/IX	Alter bei Erstmanifestation	Auftreten von Blutungen
schwer	$\leq 1\%$	peripartal 6. – 12. Lmo	Haut-, Weichteil-, innere Blutungen (ICH, Organe) Haut-, Weichteil-, Gelenkblutungen (Spontan-, Bagatelltrauma)
mittelschwer	$1 - < 5\%$	Ende 1. – 2. – 3. Lj.	bei Bagatelltrauma selten spontan
leicht Subhämophilie	$\geq 5 - 15\%$ $\geq 15 - 50\%$ (Cave FIX: altersabhängig)	2. – 6. – 10. Lj., Erwachsenenalter Kindes-/Jugend-, Erwachsenenalter	bei Trauma, OP, bei Gerinnungsscreening

Verlauf der Hämophilie

Abhängigkeit der Blutungsarten vom Alter

- **Neugeborenen-, Still-, Säuglingszeit** (0. – 6. Lmo.):
meist keine Blutungsprobleme (Hirnblutungen selten)



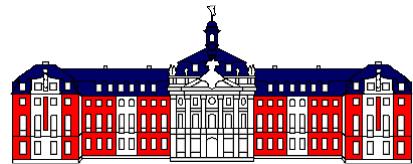
- **Säuglings-, Kleinkinderzeit** (6. – 18. Lmo.):
Hämatome, Weichteil-, Gelenkblutungen



- **Kleinkinder-, Kindergartenzeit** (18. Lmo. – 6. Lj.):
Gelenk-, Muskel- Blutungen

- **Schul-, Jugendzeit** (6. – 18. Lj.):
Gelenk-, Muskel (Psoas!)-, Nieren-, Magen-Darm- Blutungen

- **junge Erwachsenenzeit:**
alle Blutungsarten



• Hämophilie

- *Erstbeschreibung*
- *Einteilung [Schweregrade]*
- ***Therapie akute Blutung***
 - *DDAVP*
 - *Faktorenkonzentrate*
 - *rVIIa*
- *Prophylaxe*
- *Nebenwirkungen*

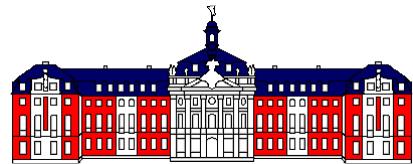
Hämophilie A und B: Therapie

- i. v. Bolus-Injektion des fehlenden Gerinnungsfaktors
- bei Subhämophilie evtl. Gabe von DDAVP (Minirin)
 - Fibrinolysehemmer / lokale Maßnahmen
 - Substitution so früh wie möglich
 - Dosis : Restaktivität, Blutungsort, Wundfläche, Blutverlust
- Eltern behandeln Kinder ab dem Kindergartenalter selbst
- Kinder ab 10.LJ können selber das Spritzen erlernen
- Gefahr der Hemmkörperbildung

Richtwerte für Faktorensubstitution

Hämophilie A oder B

Gelenkblutungen	20–40
Weichteilblutungen	
• Bedrohliche bzw. ausgedehnte Blutungen (z. B. Hirnblutungen, Zungenbiß, retroperitoneale Blutungen, größere Muskelblutungen)	40–60
• Kleinere Haut- und Muskelblutungen	15–30
Schleimhautblutungen, Urogenitalblutungen	
• Gastrointestinale und Mundhöhlenblutungen	30–60
• Epistaxis	20–40
• Hämaturien	20–40
Operationen	
• Operationen mit großen Wundflächen und/oder hoher Blutungsgefahr einschließlich Tonsillektomien	50–80
• Operationen mit kleinen Wundflächen (z. B. Zahnxtraktionen, Herniotomie)	25–40



• Hämophilie

- *Erstbeschreibung*
- *Einteilung [Schweregrade]*
- *Therapie akute Blutung*
 - *DDAVP*
 - *Faktorenkonzentrate*
 - *rVIIa*
- ***Prophylaxe***
 - *Nebenwirkungen*

Ziele der Prophylaxe

- Anhebung des Faktor VIII/FIX – Talspiegels
bei **schwerer** / mittelschwerer / leichter Hämophilie

- Reduzierung / Verhinderung von Blutungen

Das muss nicht sein !



- Reduzierung / Verhinderung von Folgeschäden

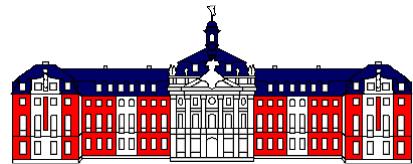
- an Gelenken, Muskeln, Organen
- im psychosozialen Bereich

- Senkung der Therapiekosten

bezogen auf die gesamte Lebenszeit:

- weniger stationäre Aufenthalte
- weniger Notfallvorstellungen in der Klinik
- weniger Rehabilitation/invasive Eingriffe/OP's/Gelenkersatz
- weniger Schul- / Arbeitsfehltage

- Verbesserung der Lebensqualität für Kind (Erwachsenen) und Familie



• Hämophilie

- *Erstbeschreibung*
- *Einteilung [Schweregrade]*
- *Therapie akute Blutung*
 - *DDAVP*
 - *Faktorenkonzentrate*
 - *rVIIa*
- *Prophylaxe*
 - **Nebenwirkungen**

Präparate - Nebenwirkungen

- allergische Reaktionen in engem zeitlichen Zusammenhang mit Spritzen
(selten - u.a. Exantheme, Übelkeit, Kopfschmerzen, Fieber)
 - potentiell / theoretisch Übertragung von Infektionen
(bekannte, noch nicht bekannte)
-
- **Hemmkörper – Entwicklung**

Hämophilie A: 10 – 30 %

Hämophilie B: 2 – 3 %



Meldepflicht für sämtliche Nebenwirkungen !!

The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review

Haemophilia 2003;9: 418-435

J. WIGHT and S. PAISLEY

SCHARR, University of Sheffield, Sheffield, S1 4DA, UK

was found to be 5–7%. The cumulative risk of inhibitor development varied (0–39%). Incidence and prevalence were substantially higher in patients with severe haemophilia. Studies of patients using a single plasma-derived FVIII (pdFVIII) preparation reported lower inhibitor incidence than those using multiple pdFVIII preparations or single recombinant FVIII preparations. Incidence data should be used to estimate the likely demand for treatments aimed at eliminating inhibitors, whereas the best estimates of the overall burden to the National Health Service (NHS) of treating bleeding episodes in patients with continuing inhibitors will come from prevalence studies.



- **severe HA**
- **rFVIII concentrates**

Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study

Samantha C. Gouw,^{1,2} Johanna G. van der Bom,³ and H. Marijke van den Berg,¹ for the CANAL Study group

¹Van Crowidklinik, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands; ²Department of Pediatrics, Wilhelmina Children's Hospital, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands; ³Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

Blood 2007

Our findings suggest that the previously reported association between an early age at first exposure and the risk of inhibitor development is largely explained by early, intensive treatment. The latter appears to be an independent risk factor for inhibitor development. In addition, early, regular prophylaxis may protect patients with hemophilia against the development of inhibitors. (Blood. 2007;109:4648-4654)

treatment intensity:
>> 50 IU/kg
> 3-5 days

Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review

A. IORIO,* S. HALIMEH,† S. HOLZHAUER,‡ N. GOLDENBERG,§ E. MARCHESEINI,* M. MARCUCCI,* G. YOUNG,¶ C. BIDLINGMAIER,†‡ L. R. BRANDAO,||§ C. E. ETTINGSHAUSEN,¶|| A. GRINGERI,|| G. KENET,*** R. KNÖFLER,†† W. KREUZ,¶|| K. KURNIK,‡|| D. MANNER,†† E. SANTAGOSTINO,|| P. M. MANNUCCI,** and U. NOWAK-GÖTTL††

JTH 2010; 8: 1256-65

duration and intensity of treatment). *Results:* Two thousand and ninety-four patients (1167 treated with pdFVIII, 927 with rFVIII; median age, 9.6 months) from 24 studies were investigated and 420 patients were observed to develop inhibitors.

Pooled incidence rate was 14.3% (10.4–19.4) for pdFVIII and 27.4% (23.6–31.5) for rFVIII; high responding inhibitor incidence rate was 9.3% (6.2–13.7) for pdFVIII and 17.4% (14.2–21.2) for rFVIII. In the multi-way ANOVA study design, study period, testing frequency and median follow-up explained most of the variability, while the source of concentrate lost statistical significance. It was not possible to analyse the effect of intensity of treatment or trigger events such as surgery, and to completely exclude multiple reports of the same patient or changes of concentrate. *Conclusions:* These findings underscore the need for randomized controlled trials to address whether or not the risk of inhibitor in PUPs with hemophilia A differs between rFVIII and pdFVIII.

- **development of multivariate models with known risk factors**

Prophylaxe

Prophylaxe senkt Inhibitorrisiko

- bei frühzeitigem Beginn:
 - nach wenigen ED
 - unabhängig von akuten Blutungen
 - bei **niedriger-mittlerer** Dosierung
 - bei Vermeidung **längerer (>3-5 Tage)** Therapiephasen
 - mit hohen (> 50 E/kg) Dosierungen
 - vor** Prophylaxebeginn
- Vermeidung von nicht dringend notwendigen OP's (z.B. Port)
Vermeidung von Abwarten bei V.a. Blutung



Prophylaxe – „Handling“ (1)

Wie oft / Wie viel ?

[Leitlinien]

- Hämophilie A: 3 x 20-40 E/kg pro Woche (jd. 2. Tag)
- Hämophilie B: 2 x 20-40 E/kg pro Woche (jd. 3. Tag)

Wann ?

- morgens (Mo – Mi – Fr)
- nicht bei Fieber > 38,5°C
- nicht bei Impfungen

Wer ?

- Zentrum, niedergelassenene Kinderärzte
- Eltern
- Kind / Jugendlicher (~ ab 10. Lj.)

} **Schulung**
} Heimselbstbehandlung

Allgemeine Empfehlungen (2)

Ziel: „normale“ soziale Integration des Kindes



Schulalter:

- Info-Runde für Lehrer / Klasse
- Faktor / Notfall Telefonnummern
- Kontakte zu Freunden fördern
- Talente des Kindes fördern
- Heimselbstbehandlung durch Kind

Jugendalter:

- Selbständigkeit fördern: Spritzen, Dokumentation,
Erkennen/Ernstnehmen von Blutungen
- dezente Kontrolle durch Eltern / Zentrum
- Berufswahl

Von Willebrand Syndrom Hämophilie

Karin.kurnik@med.uni-muenchen.de
leagottl@uni-muenster.de



Danke für's Zuhören

Hemmkörper ?



Prophylaxe !

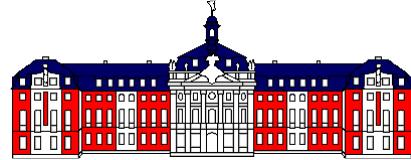
<http://paediatrie.uni-muenster.de>



Fabian

Quellen

- Bruhn-Schambeck-Hach-Wunderle;
Schattauer Verlag; ISBN 978-3-7945-2392-4
- Speer-Gahr; Springer Verlag; ISBN 3-540-67333-4: Kapitel 24.9
- Pötzsch-Madlener Springer Verlag;
ISBN 978-3-642-01543-3
- Pötzsch-Madlener; Thieme Verlag
ISBN 3-13-132231-4



Fortbildung Hämostaseologie IV

August 2010



- Präoperative Gerinnungsdiagnostik
- Das blutende Kind
- Von Willebrand Syndrom
- Hämophilie
- A-, Hypo-, Dysfibrinogenämie