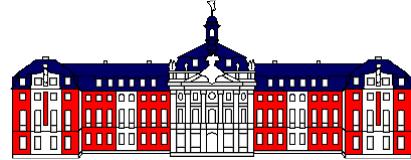


Pädiatrische Hämostaseologie

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

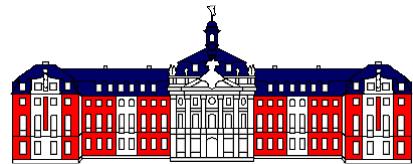


Fortbildung Hämostaseologie III

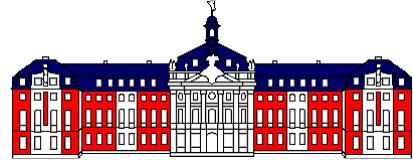
August 2010



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



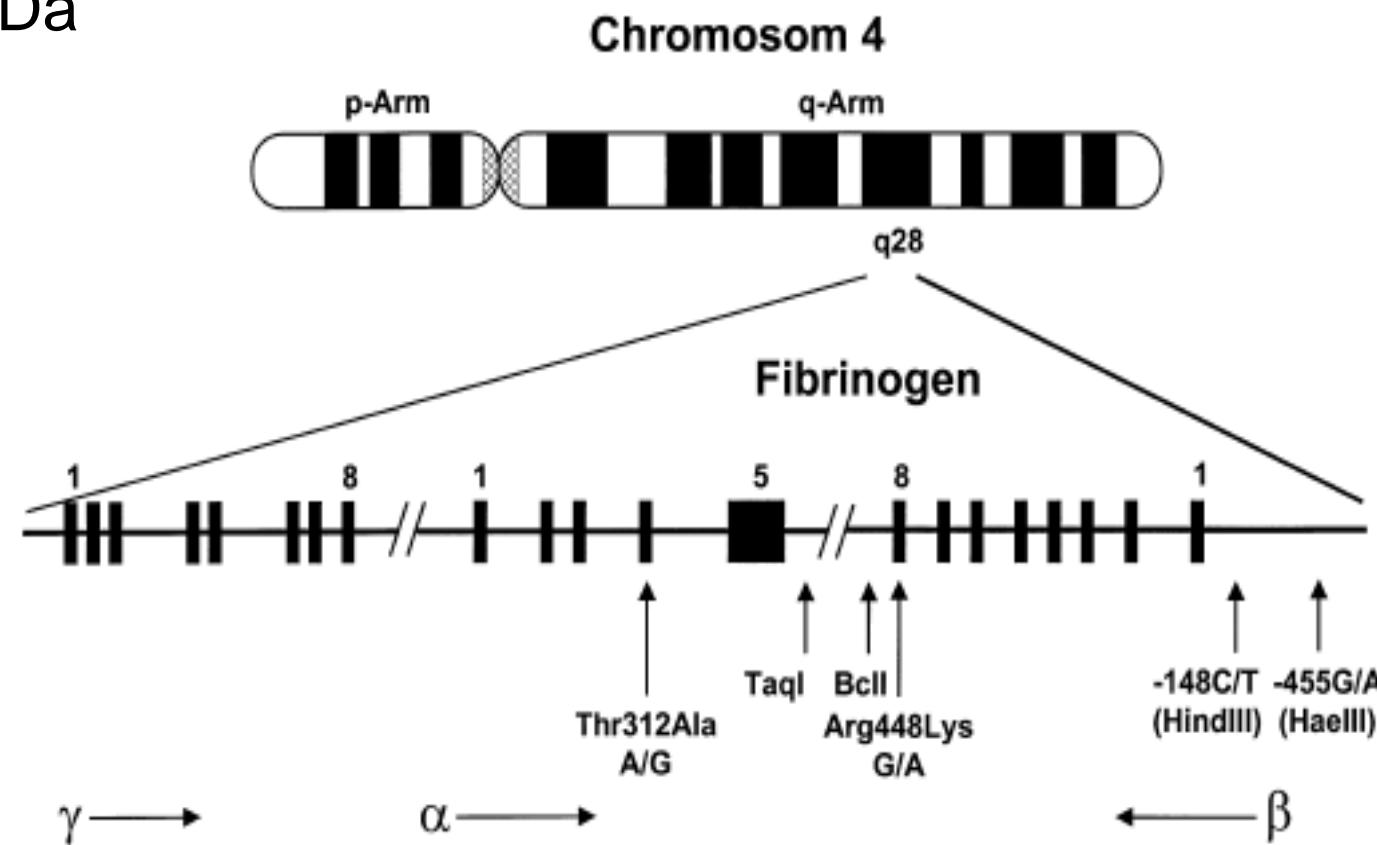
- A-, Hypo-, Dysfibrinogenämie
 - *Hintergrund*
 - *Fibrinogen/-polymerisation*
 - *Einteilung & Klinik*
 - *Labormethoden*
 - *Therapie*
 - *Blutung vs. Thrombose*
 - *Prophylaxe*
 - *Nebenwirkungen*



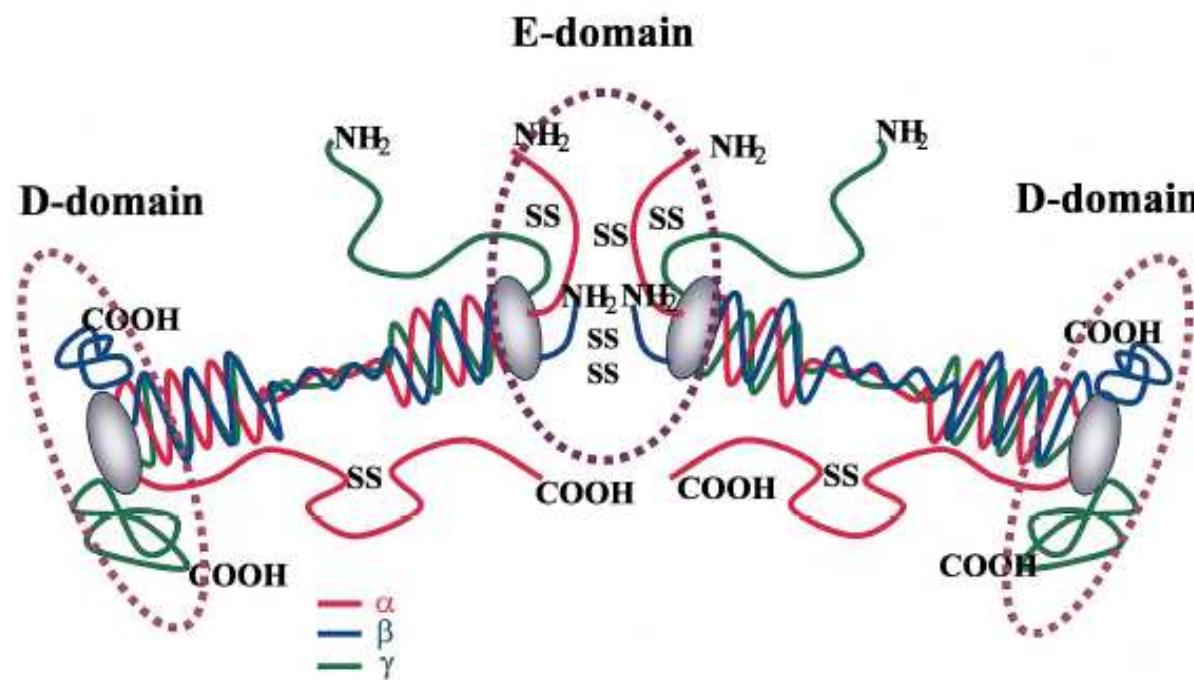
- A-, Hypo-, Dysfibrinogenämie
 - **Hintergrund**
 - **Fibrinogen/-polymerisation**
 - *Einteilung & Klinik*
 - *Labormethoden*
 - *Therapie*
 - *Blutung vs. Thrombose*
 - *Prophylaxe*
 - *Nebenwirkungen*

Fibrinogenmolekül

340 kDa

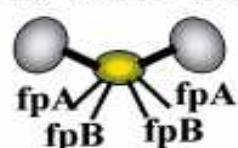


Fibrinogenmolekül



Fibrinogenpolymerisation

1. Activation



fpA fpB



2. Protofibril



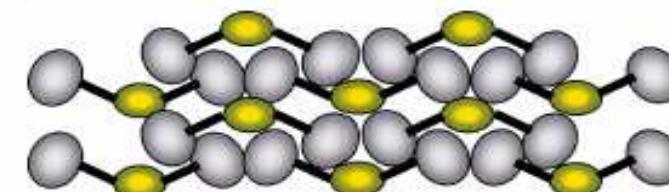
→

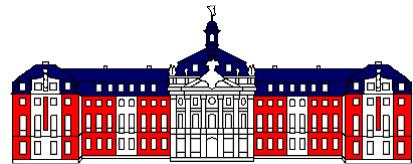


3. Bundling to fibres



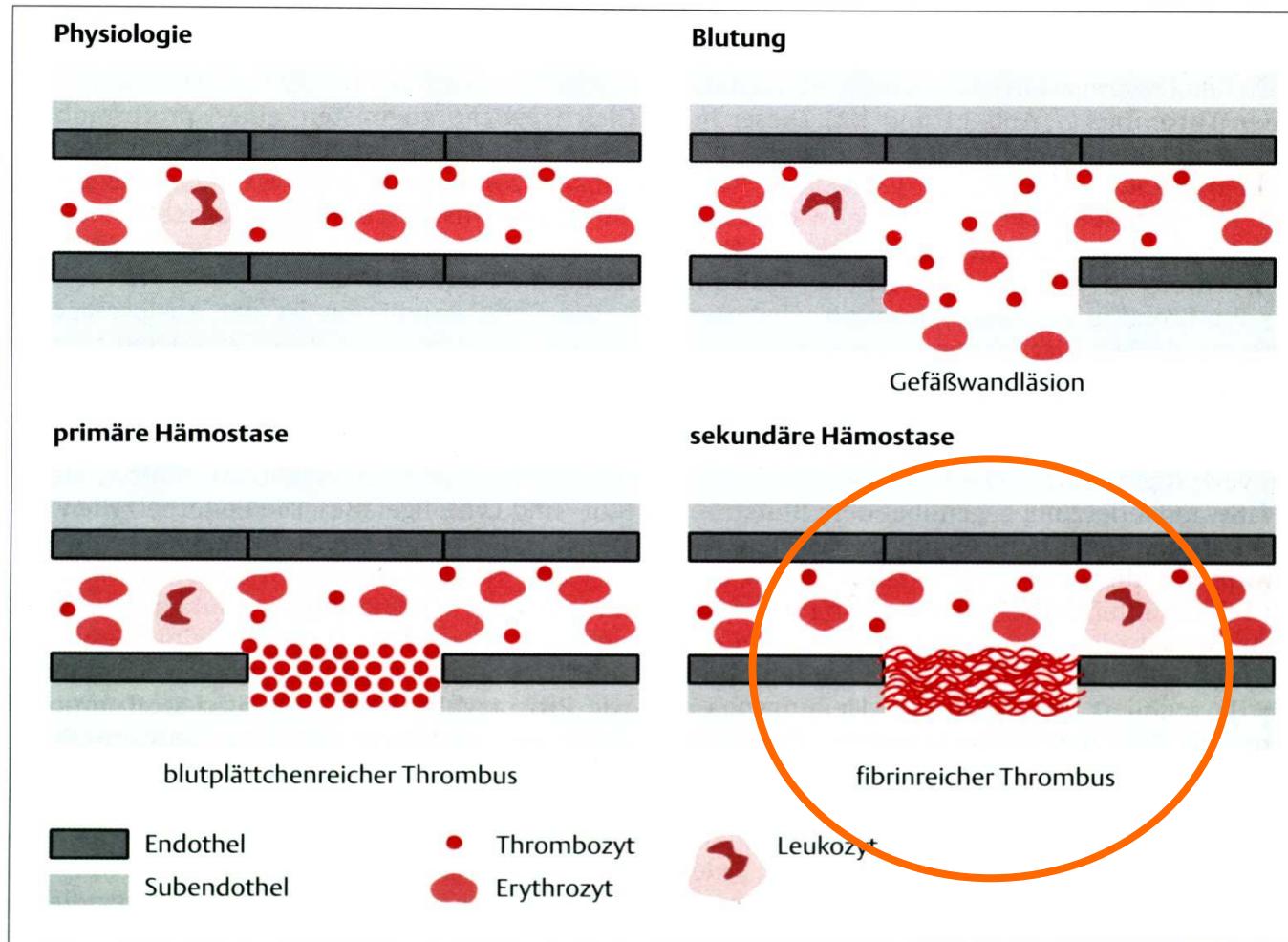
→





- A-, Hypo-, Dysfibrinogenämie
 - *Hintergrund*
 - *Fibrinogen/-polymerisation*
 - ***Einteilung & Klinik***
 - *Labormethoden*
 - *Therapie*
 - *Blutung vs. Thrombose*
 - *Prophylaxe*
 - *Nebenwirkungen*

Ablauf der sekundären Blutstillung bei Gefäßverletzungen



Pädiatrische Hämostaseologie

Blutungsneigung



**–angeboren ~
80%**

**–erworben ~
20%**

Congenital Fibrinogen Disorders

Philippe de Moerloose, M.D.,¹ and Marguerite Neerman-Arbez, Ph.D.^{1,2}

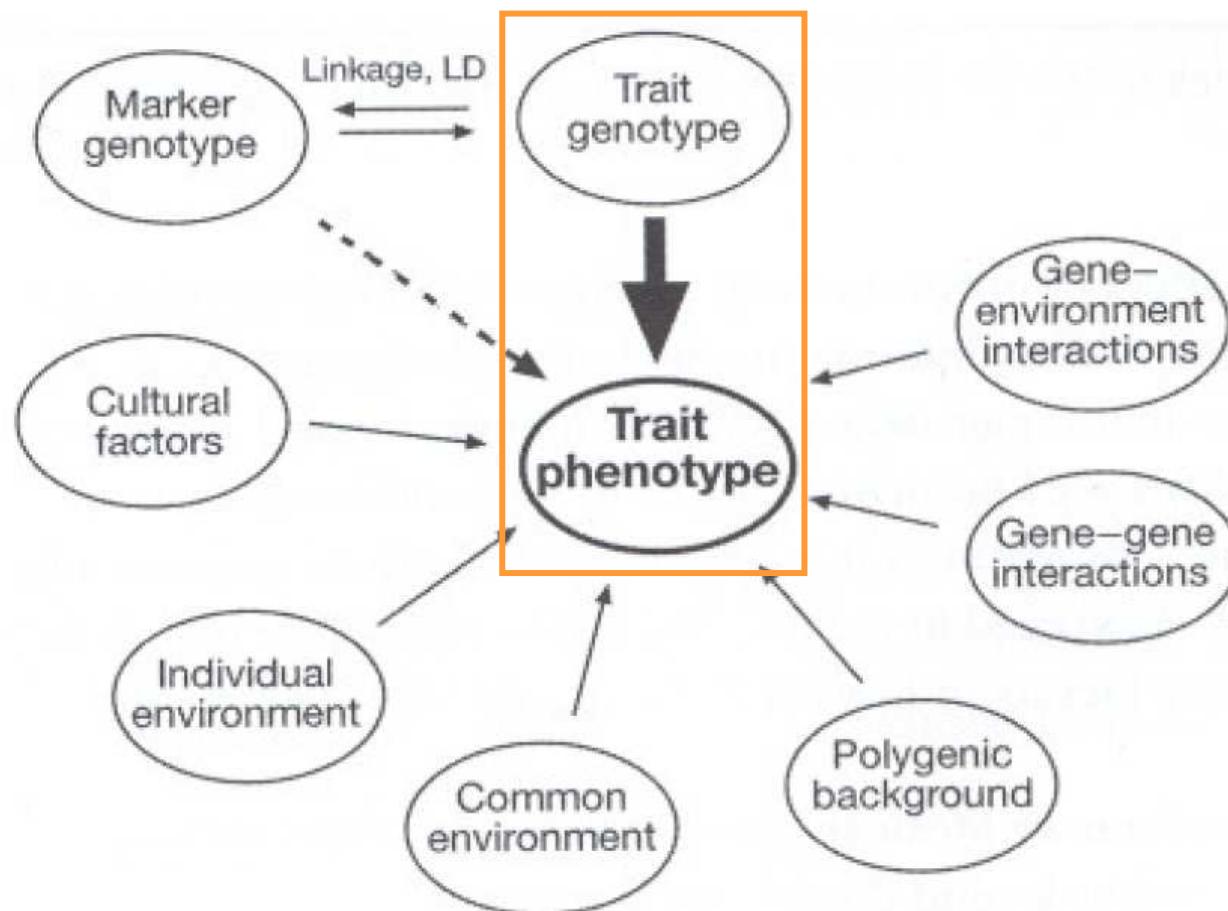
Semin Thromb Hemost 2009;35:356–366. Copyright © 2009
by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
York, NY 10001, USA. Tel: +1(212) 584-4662.

Laboratory Diagnosis of Dysfibrinogenemia

Mark T. Cunningham, MD; John T. Brandt, MD; Michael Laposata, MD, PhD; John D. Olson, MD, PhD

Arch Pathol Lab Med—Vol 126, April 2002

Monogene Erkrankung



Afibrinogenämie [1:1 Mio]

- Manifestation 85% Neonatalperiode
 - Blutungen
 - Nabelstumpf
 - Haut
 - Gastrointestinal
 - ZNS [!!]
 - Milzruptur
 - Abortneigung
 - Thrombosen [arteriell und venös]

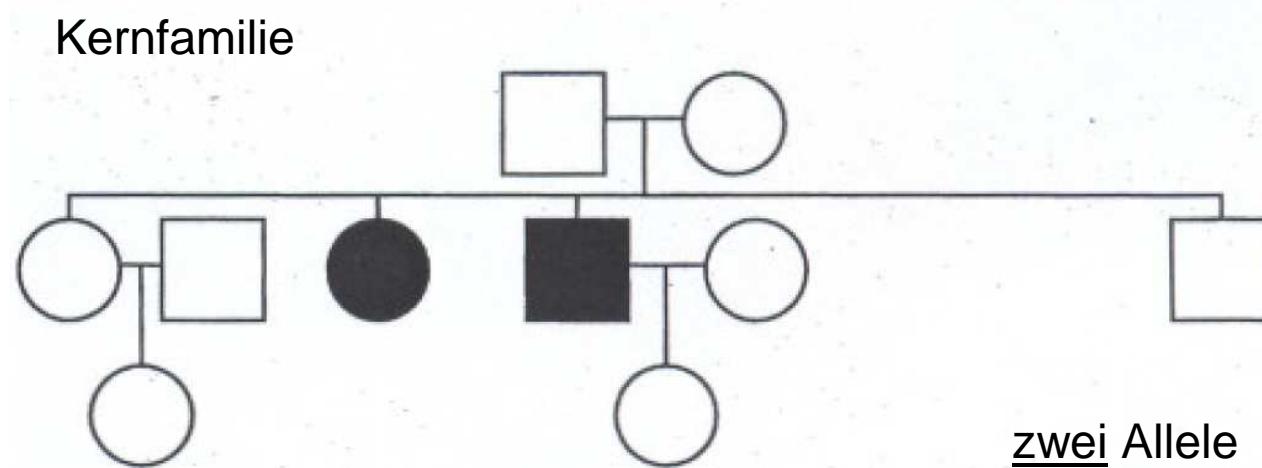
Fibrinogen nicht nachweisbar

Hypofibrinogenämie

- Heterozygote Träger [Afibrinogenämie]
 - Blutungen
 - nach Trauma
 - Kombinationsdefekte
 - geringe Abortneigung
 - selten Hepatopathie [α_1 -Antitrypsin-Mangel]

Fibrinogenwerte ~100 mg/dl

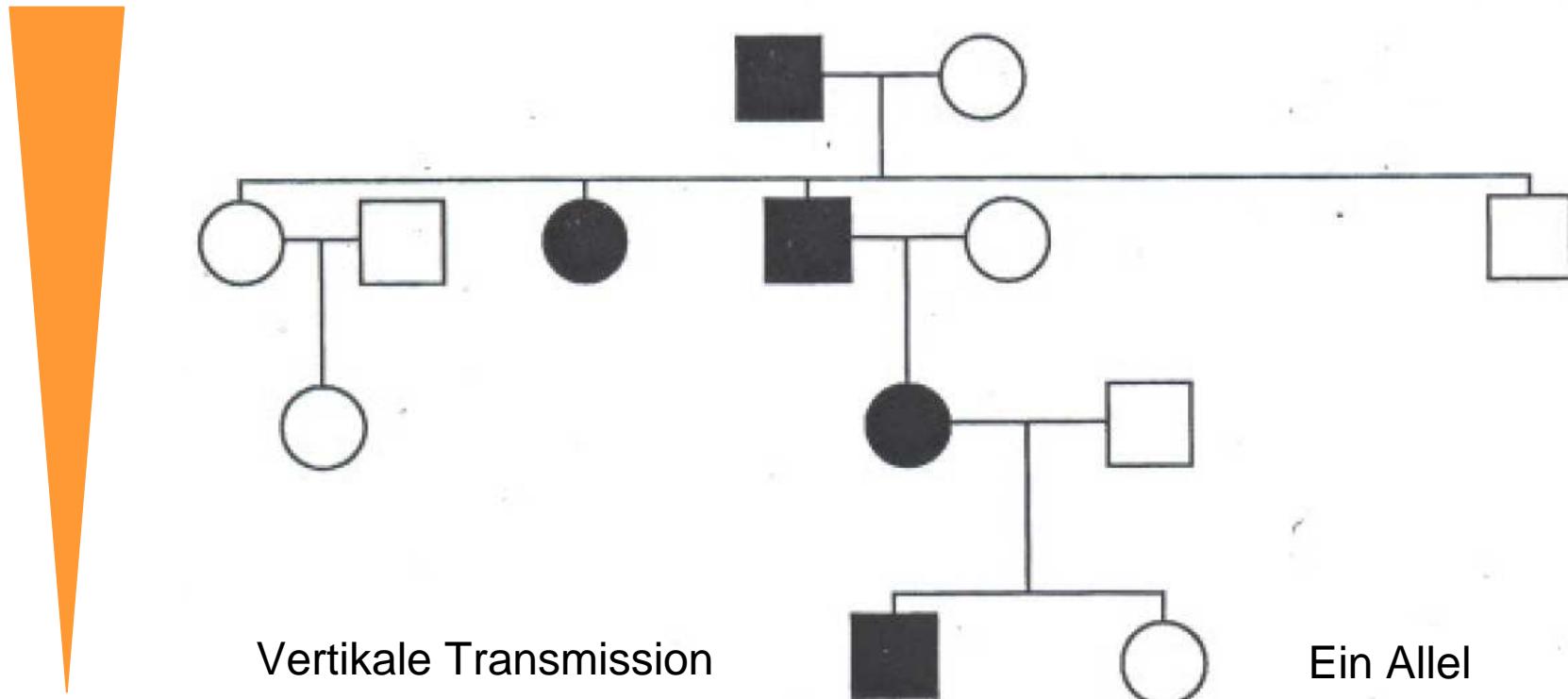
Autosomal –rezessiver Stammbaum



Dysfibrinogenämie [Prävalenz unklar]

- Manifestation variabel
 - asymptomatisch [55%]
 - Blutungen [25%]
 - Trauma
 - Postpartal
 - Thrombosen [22%]
 - Blutungen & Thrombosen

Autosomal-dominanter Stammbaum



Pädiatrische Hämostaseologie

Blutungsneigung

–**angeboren** ~
80%



–**erworben** ~
20%

Dysfibrinogenämie [erworben]

- Leber- oder Gallenwegserkrankungen
 - Zirrhose
 - chronisch aktive Hepathopathie
 - Choledochuszyten/-obstruktion
 - Medikamentös
 - paraneoplastisch

eigenständiger RF Blutung/Thrombose ???

Klassifikation: Fibrinogendefekte

Table 1 Congenital Fibrinogen Deficiencies

	Afibrinogenemia	Hypofibrinogenemia	Dysfibrinogenemia
Prevalence	≈1 in 1 million	More frequent*	More frequent*
Fibrinogen	Not detectable	≈1.0 g L ⁻¹ or less	1.5–3.5 g L ⁻¹
Symptoms	Bleeding, rare thrombosis	In general asymptomatic	Asymptomatic, bleeding and/or thrombosis
Treatment	Fibrinogen	Occasional fibrinogen	Fibrinogen and/or anticoagulants

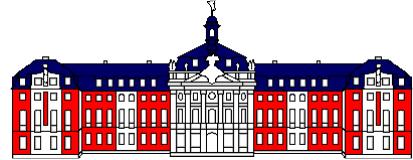
*The prevalence of hypofibrinogenemia and dysfibrinogenemia is difficult to establish because of the large number of asymptomatic cases.

Klinik A-, Hypofibrinogenämie

	Clinical	Laboratory
Afibrinogenemia	Severe lifelong (often cord bleeding) hemorrhagic diathesis as in moderate to severe hemophilia; splenic rupture	No clotting is seen in all screening tests (APTT, PT, TCT); bleeding time is prolonged; all fibrinogen assays are zero or trace.
Hypofibrinogenemia	Mild bleeding disorder; menorrhagia, recurrent abortions, postsurgery bleeding on occasion, placental abruption	APTT usually normal; PT slightly prolonged or normal*; TCT and reptilase time mildly prolonged; decrease in fibrinogen to $< 100\text{--}150 \text{ mg/dL}$ by thrombin clotting and immunoassay.

Klinik Dysfibrinogenämie

	Clinical	Laboratory
Dysfibrinogenemia	<p>Chronic history of bleeding tendency after surgery and trauma; possible poor wound healing.</p> <p>Positive family history (or)</p> <p>Thrombotic tendency (recurrent deep venous thrombosis, pulmonary embolism, etc.)</p> <p>Positive family history (or)</p> <p>Asymptomatic</p>	<p>All screening tests can be normal except prolonged TCT and reptilase time (ranging from a few seconds to > 100 s) with normal fibrinogen level. (APTT and PT may be slightly prolonged); higher fibrinogen level by immunologic test than thrombin clotting method.</p>



- A-, Hypo-, Dysfibrinogenämie
 - *Hintergrund*
 - *Fibrinogen/-polymerisation*
 - *Einteilung & Klinik*
 - **Labormethoden**
 - *Therapie*
 - *Blutung vs. Thrombose*
 - *Prophylaxe*
 - *Nebenwirkungen*

Fibrinogenmessmethoden

Die wichtigsten funktionellen Messmethoden sind:

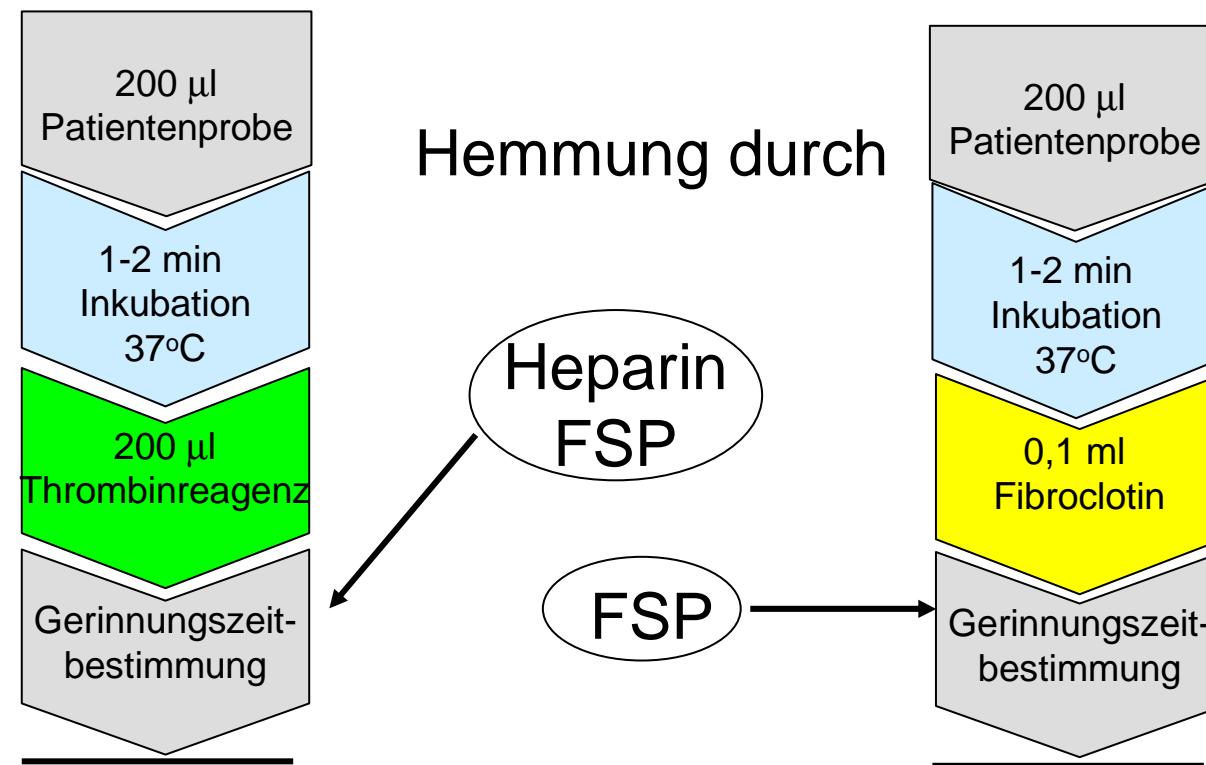
- *
 - 1. die Fibrinogen-Messung nach Clauss,
 - 2. die *abgeleitete* Messung des Fibrinogens (engl.: „derived fibrinogen“ oder PT-Fibrinogen, teilweise auch irreführend als „berechnetes Fibrinogen“ bezeichnet),
 - 3. die photometrische Methode der Fibrinogen-Messung nach Ratnoff-Menzie.

Nicht funktionelle Messmethoden sind:

- *
 - 1) immunologische Bestimmung des Fibrinogenantigens,
 - 2) Präzipitationsmethode: Hitzefibrinogen n. Schulz.

* Bei uns im Hause angewandte Methoden

Bestimmung der Thrombinzeit/ Reptilase-, Batroxobinzeit

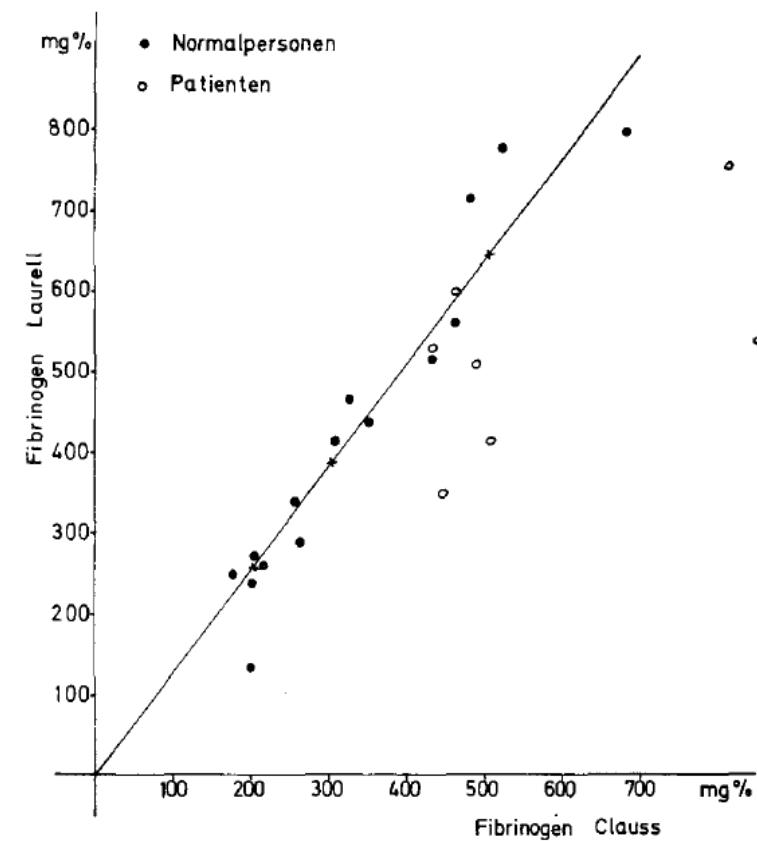
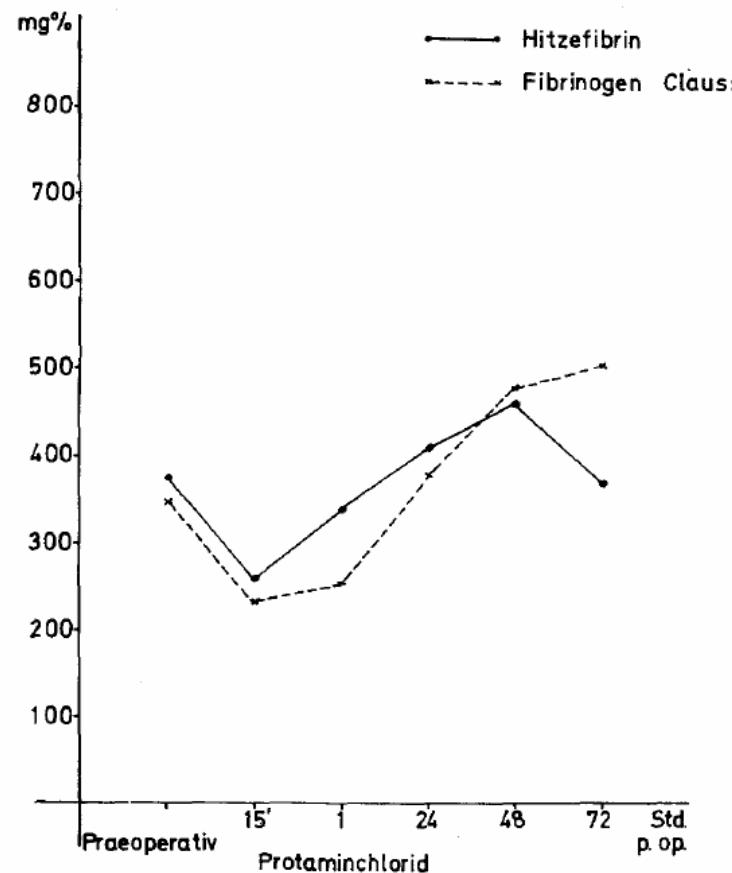


Vergleich TZ vs. Reptilase-, Batroxobinzeit

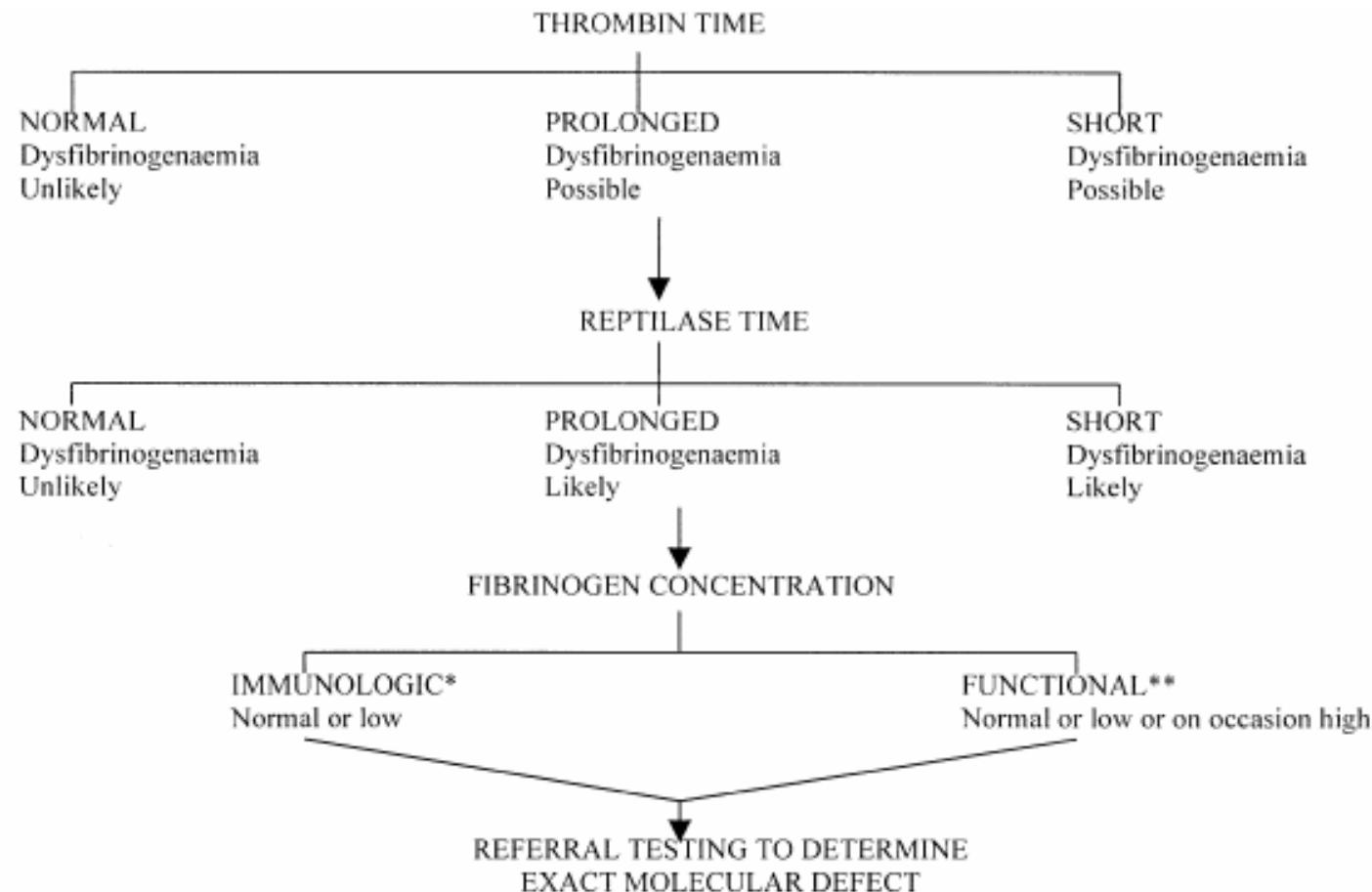
	Thrombinzeit	Batroxobinzeit
Fibrinogenmangel (unter 50 mg/dl)	verlängert	verlängert
Dysfibrinogenämie	normal oder verlängert	normal oder verlängert
Heparintherapie	verlängert	normal
FSP leicht erhöht	normal	leicht verlängert
FSP stark erhöht (Hyperfibrinolyse)	stark verlängert	stark verlängert

* Heparintherapie

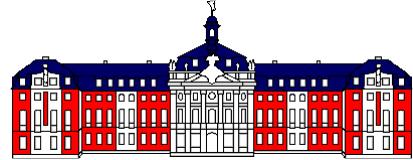
Fibrinogenbestimmung



Diagnostischer Algorithmus



Aktivität/Antigen Ratio



- A-, Hypo-, Dysfibrinogenämie
 - *Hintergrund*
 - *Fibrinogen/-polymerisation*
 - *Einteilung & Klinik*
 - *Labormethoden*
 - ***Therapie***
 - ***Blutung vs. Thrombose***
 - *Prophylaxe*
 - *Nebenwirkungen*

A-, Hypofibrinogenämie: Therapieoptionen Blutung*

- Fibrinogen-Konzentrate
- Östrogene
- [Fresh Frozen Plasma]
- Supportive Maßnahmen

* Abortprävention

Supportive Maßnahmen: A-, Hypofibrinogenämie: Blutung

- 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

Fibrinogenkonzentrate

Table 2 Available fibrinogen factor concentrates

Brand	Company	Country of Manufacture	Fractionation	Viral Inactivation
Clottagen	LFB	France	Cryoprecipitate, adsorption on aluminum hydroxide gel, anion exchange chromatography	TNBP/polysorbate 80
Fibrinogen HT	Benesis	Japan	Ethanol fractionation, adsorption on aluminum hydroxide gel, glycine precipitation	TNBP/polysorbate 80, dry heat 60°C, 72 h, 35-nm nanofiltration
FibroRAAS	Shanghai RAAS	China	Cohn (cold ethanol) fractionation and filtrations	TNBP/polysorbate 80, dry heating
Haemocomplettan	CSL Behring	Germany	Multiple precipitation	Pasteurization, 60°C, 20 h

Dosierung akute Blutung

Haemocomplettan P [1g und 2 g]

- Afibrinogenämie: 1 g pro 10 kgKG
- Hypofibrinogenämie: 0.5 g pro 10 kgKG

→ Halbwertszeit: 4 Tage

→ ab Pubertät mit VTE Prophylaxe

Fibrinogenkonzentrate: Zielspiegel

- Blutung: > 100 mg/dl
- bis Abschluss Wundheilung: > 50 mg/dl
- Prophylaxe: > 10 mg/dl

Faustregel:

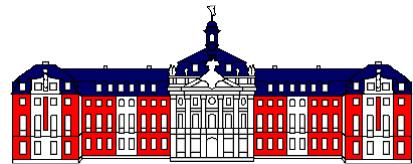
→ 50 mg/kgKG heben Spiegel um 100 mg/dl

Therapiemaßnahmen: Thrombose

- Heparine [UFH/LMWH]
- direkte Thrombininhibitoren [Hirudin]
- Vitamin K-Antagonisten
- IIa/Xa Inhibitoren



*Fibrinogenkonzentrat nur
unter VTE Prophylaxe*



- A-, Hypo-, Dysfibrinogenämie
 - *Hintergrund*
 - *Fibrinogen/-polymerisation*
 - *Einteilung & Klinik*
 - *Labormethoden*
 - *Therapie*
 - *Blutung vs. Thrombose*
 - ***Prophylaxe***
 - *Nebenwirkungen*

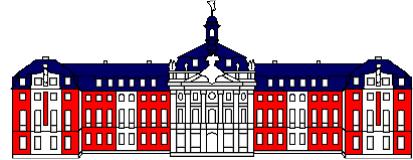
Afibrinogenämie: Sekundärprophylaxe

Haemocomplettan P [1g und 2 g]

- 1 g pro 10 kgKG
- 1 x wöchentlich

Halbwertszeit: 4 Tage

➡ ab Pubertät mit VTE Prophylaxe



- A-, Hypo-, Dysfibrinogenämie
 - *Hintergrund*
 - *Fibrinogen/-polymerisation*
 - *Einteilung & Klinik*
 - *Labormethoden*
 - *Therapie*
 - *Blutung vs. Thrombose*
 - *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)



Meldepflicht für sämtliche Nebenwirkungen !!

Quellen

- Bruhn-Schambeck-Hach-Wunderle;
Schattauer Verlag; ISBN 978-3-7945-2392-4
- Pötzsch-Madlener Springer Verlag;
ISBN 978-3-642-01543-3
- Pötzsch-Madlener; Thieme Verlag
ISBN 3-13-132231-4
- Moerloose-Neerman-Arbez; Sem Thromb
Hemost 2009; 35; 356



Schlaganfälle und Thrombosen

bei Kindern und Jugendlichen

Thank you for your attention!

Förderverein Schlaganfall und Thrombosen im Kindesalter e.V.

Spendenkonto: Sparkasse Münsterland-Ost, BLZ 40050150; Konto 34044289
www.paediatrische-haemostaseologie.de · www.fstk.de