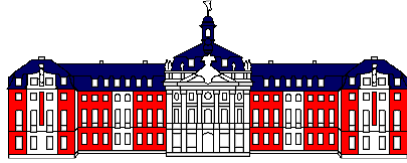


Pädiatrische Hämostaseologie

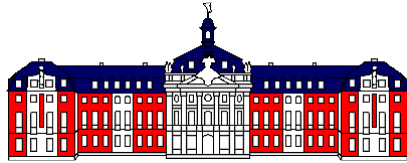
*U. Nowak-Göttl und Mitarbeiter:
A. Krümpel & D. Manner
D. Kunkel (Patientenmanager)*



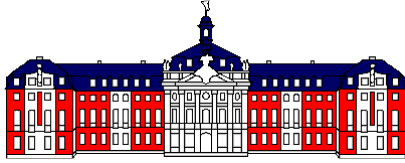
Fortbildung Hämostaseologie III August 2010



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



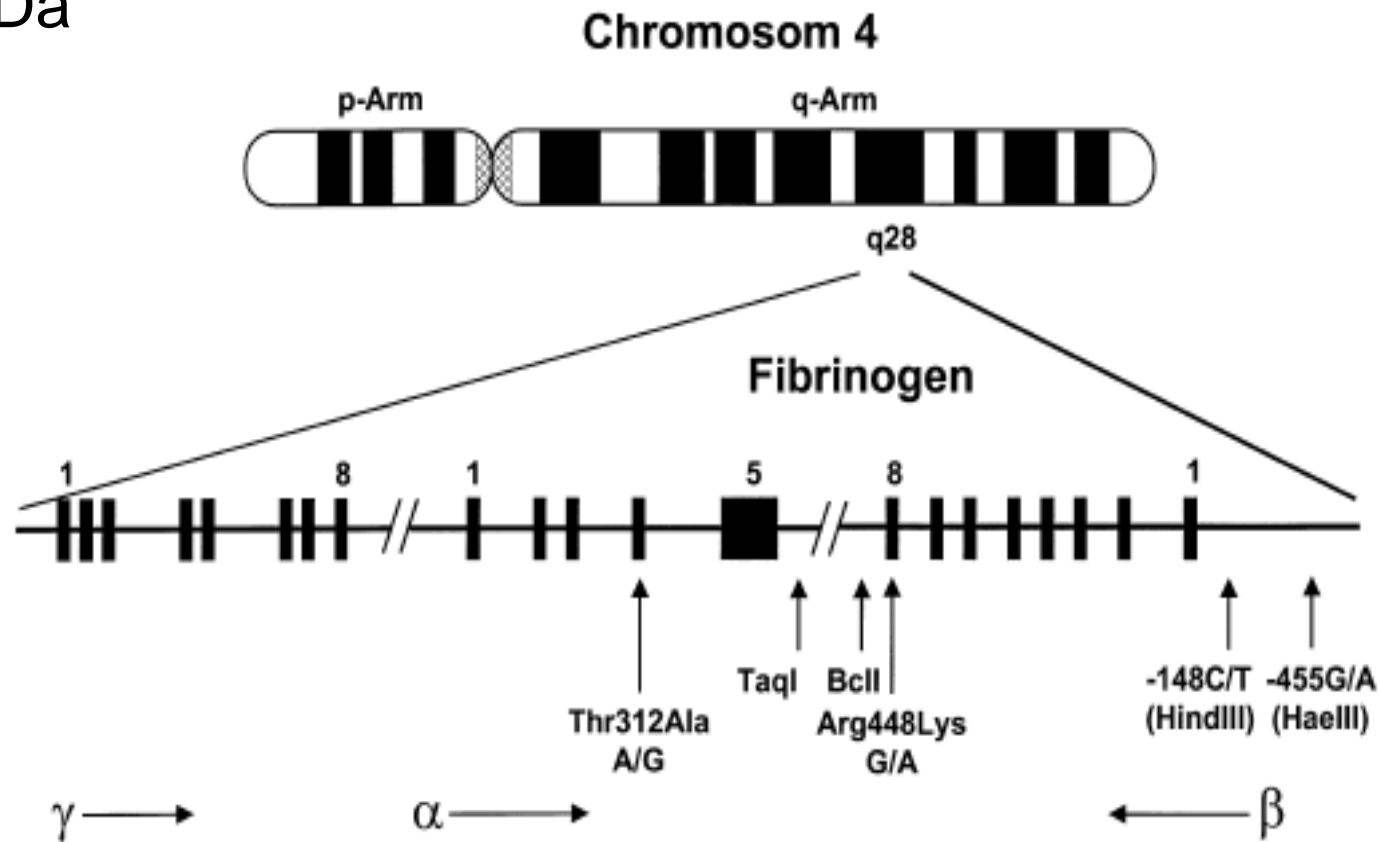
- A-, Hypo-, Dysfibrinogenämie
 - *Hintergrund*
 - *Fibrinogen/-polymerisation*
 - *Einteilung & Klinik*
 - *Labormethoden*
 - *Therapie*
 - *Blutung vs. Thrombose*
 - *Prophylaxe*
 - *Nebenwirkungen*



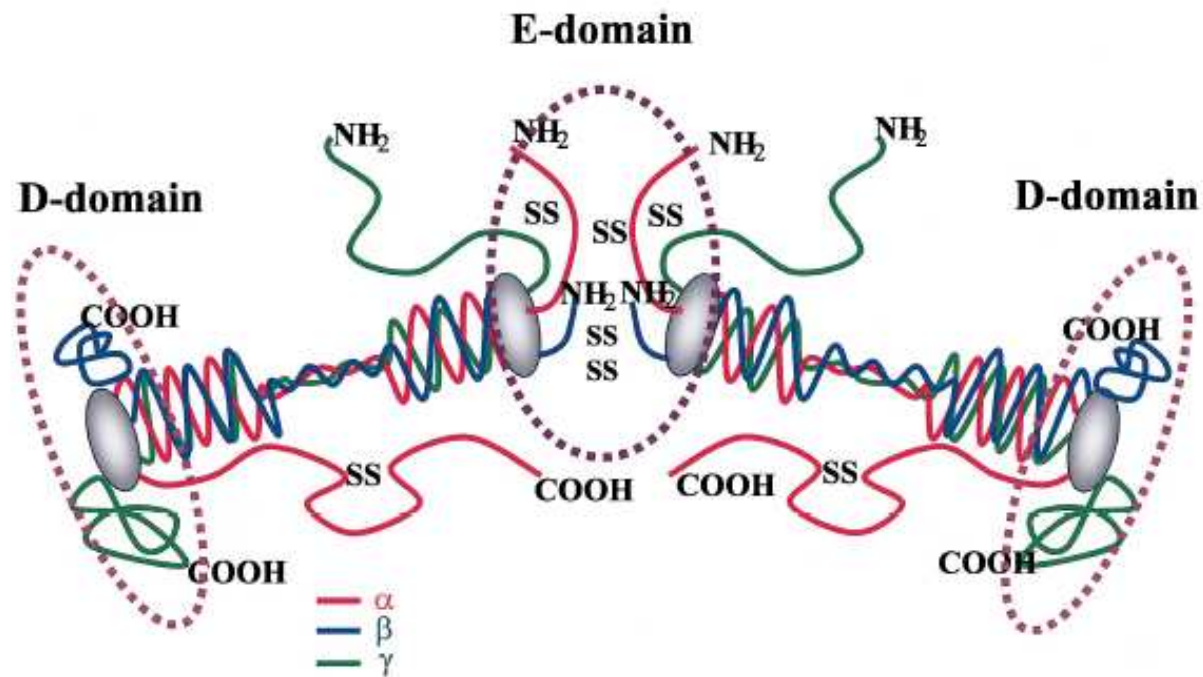
- A-, Hypo-, Dysfibrinogenämie
 - **Hintergrund**
 - **Fibrinogen/-polymerisation**
 - *Einteilung & Klinik*
 - *Labormethoden*
 - *Therapie*
 - *Blutung vs. Thrombose*
 - *Prophylaxe*
 - *Nebenwirkungen*

Fibrinogenmolekül

340 kDa



Fibrinogenmolekül



Fibrinogenpolymerisation

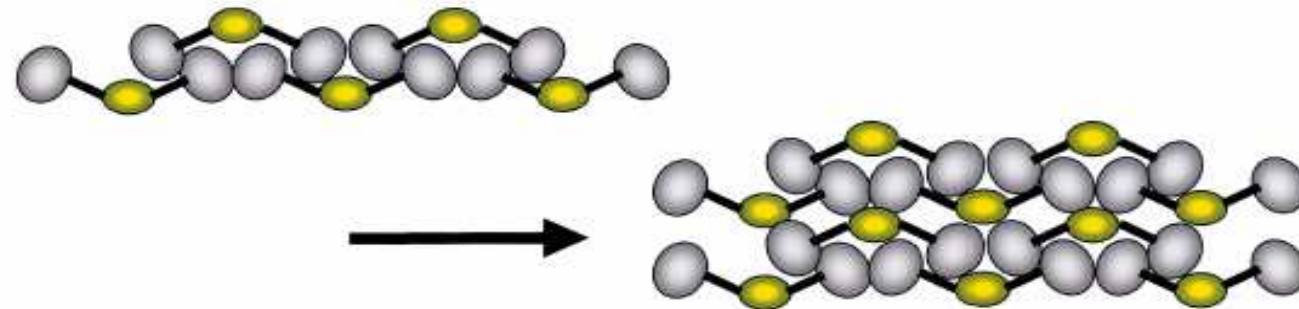
1. Activation

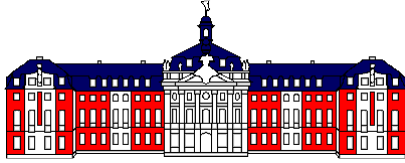


2. Protofibril



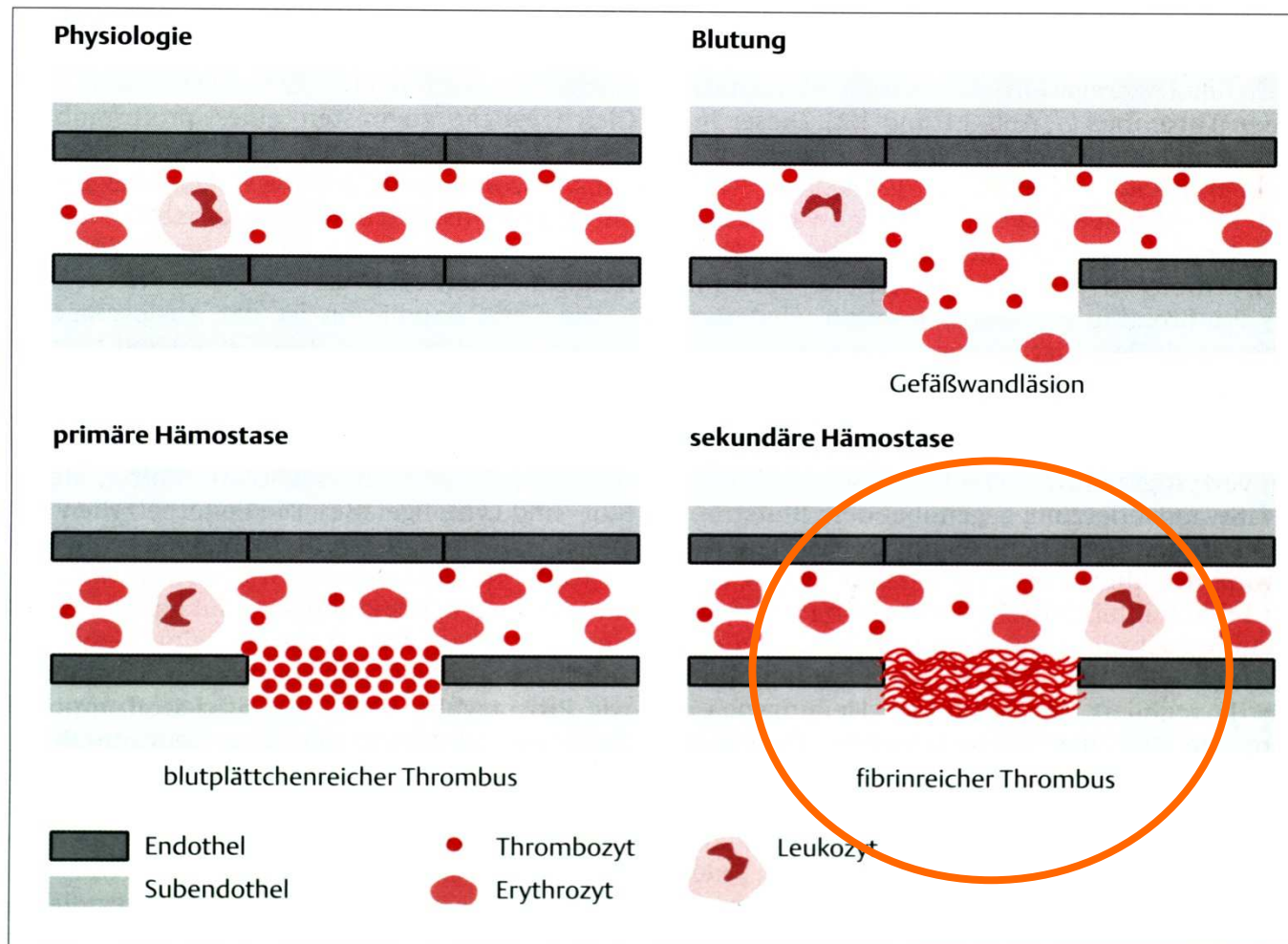
3. Bundling to fibres





- 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}

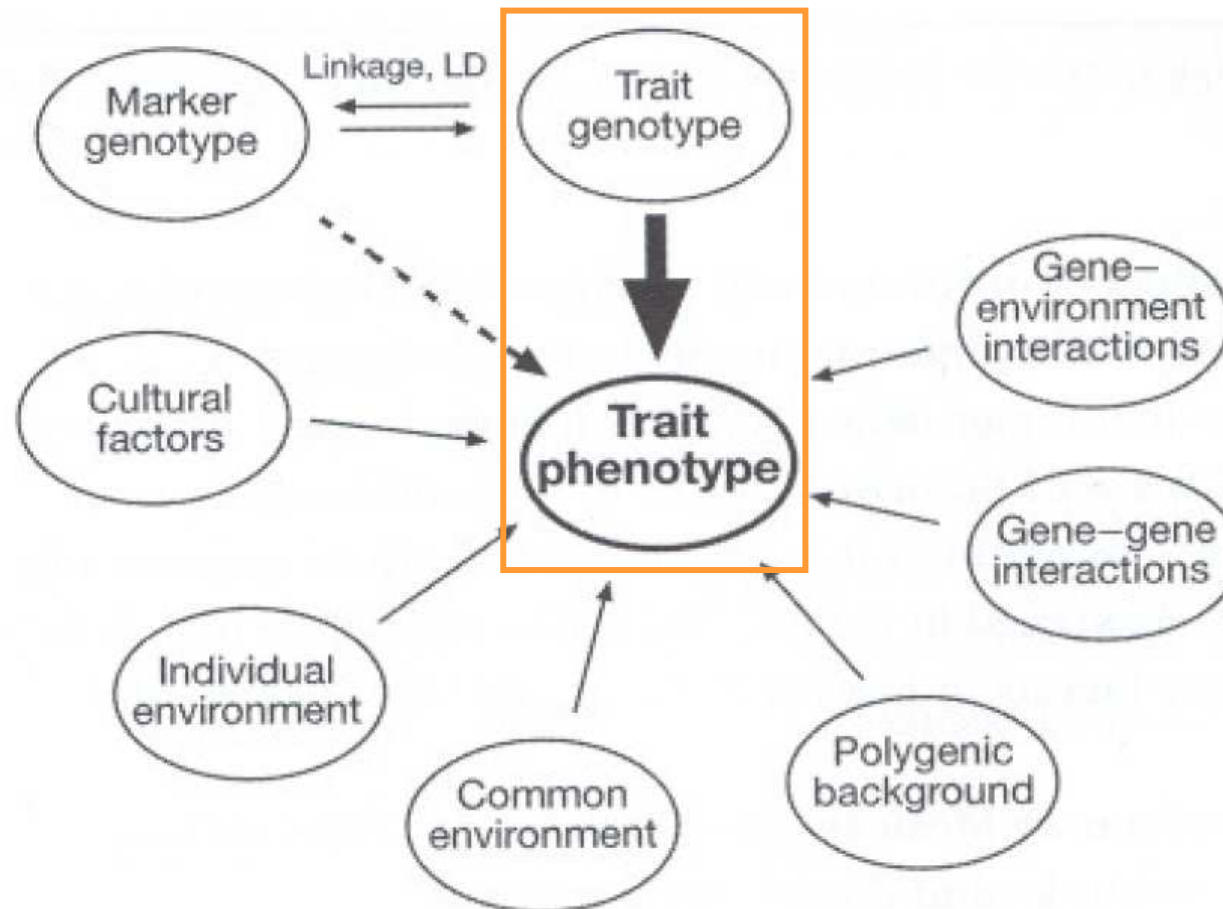
Semin Thromb Hemost 2009;35:356–366. Copyright © 2009
by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
York, NY 10001, USA. Tel: +1(212) 584-4662.

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]

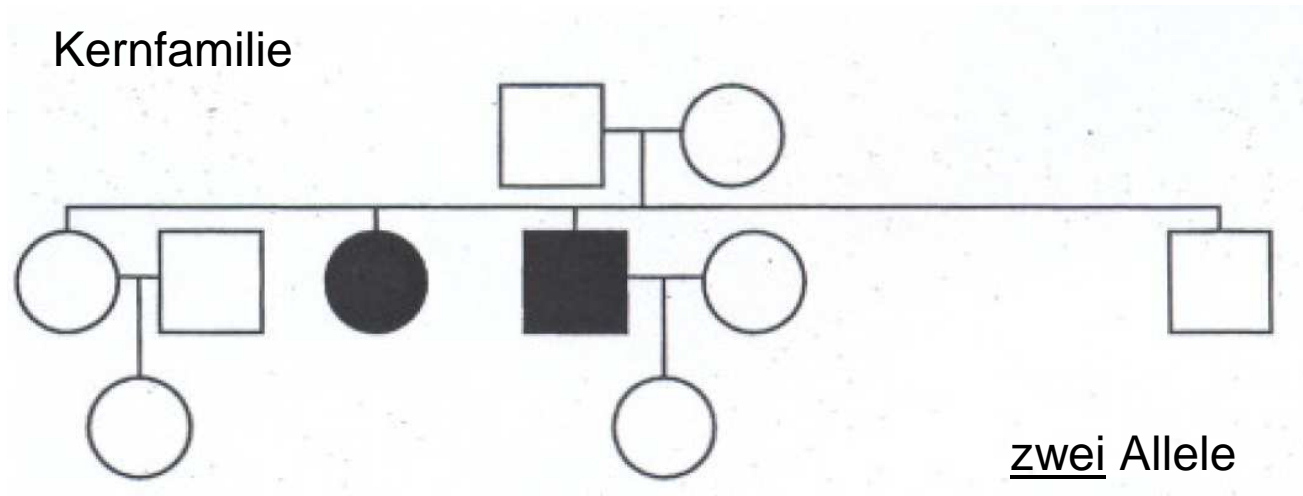
Fibrinogen nicht nachweisbar

Hypofibrinogenämie

- Heterozygote Träger [Afibrinogenämie]
 - Blutungen
 - nach Trauma
 - Kombinationsdefekte
 - geringe Abortneigung
 - selten Hepatopathie [α 1-Antitrypsin-Mangel]

Fibrinogenwerte ~100 mg/dl

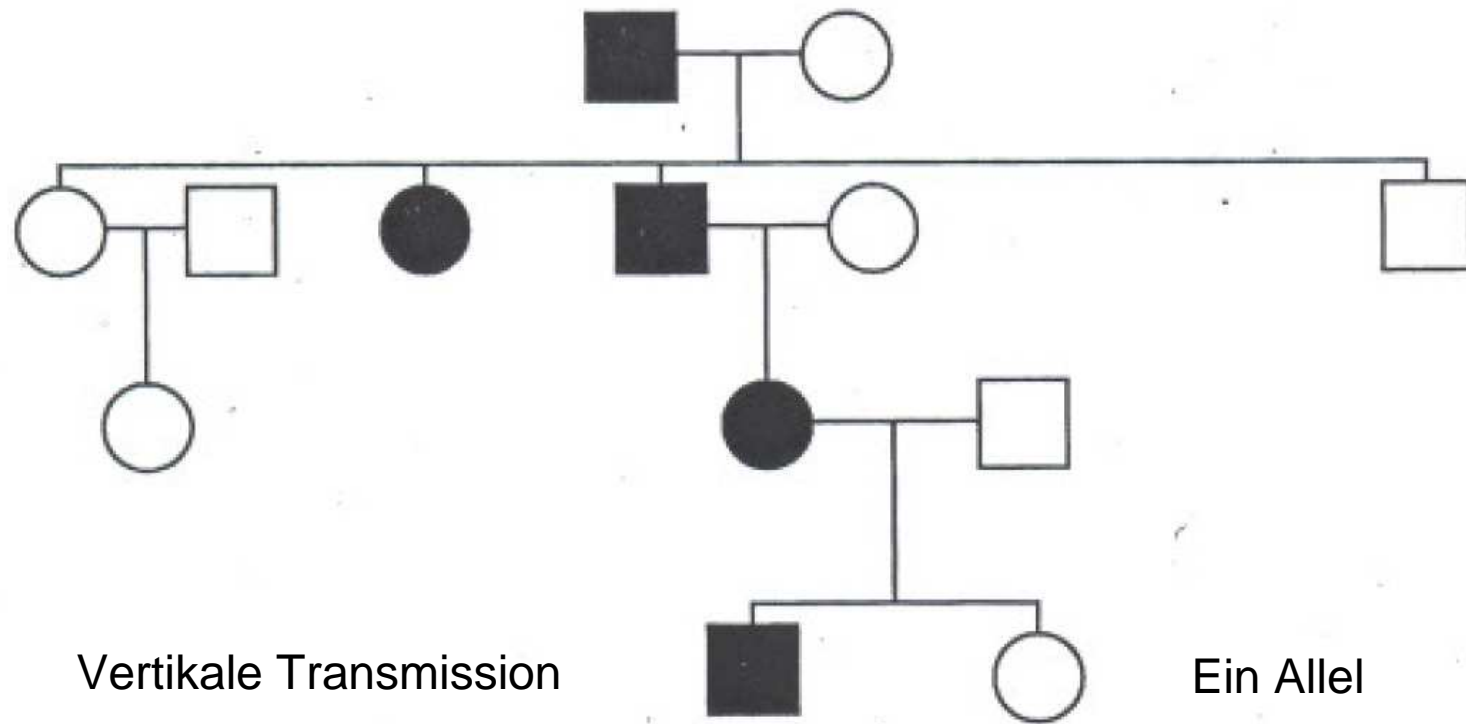
Autosomal – rezessiver Stammbaum



Dysfibrinogenämie [Prävalenz unklar]

- Manifestation variabel
 - asymptotisch [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

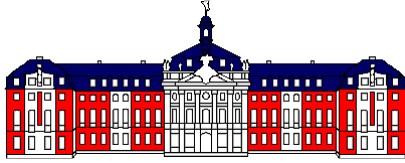
*The prevalence of hypofibrinogenemia and dysfibrinogenemia is difficult to establish because of the large number of asymptomatic cases.

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 < 100–150 mg/dL by thrombin clotting and immunoassay.

Klinik Dysfibrinogenämie

	Clinical	Laboratory
Dysfibrinogenemia	Chronic history of bleeding tendency after surgery and trauma; possible poor wound healing. Positive family history (or) Thrombotic tendency (recurrent deep venous thrombosis, pulmonary embolism, etc.) Positive family history (or) Asymptomatic	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.



- 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.

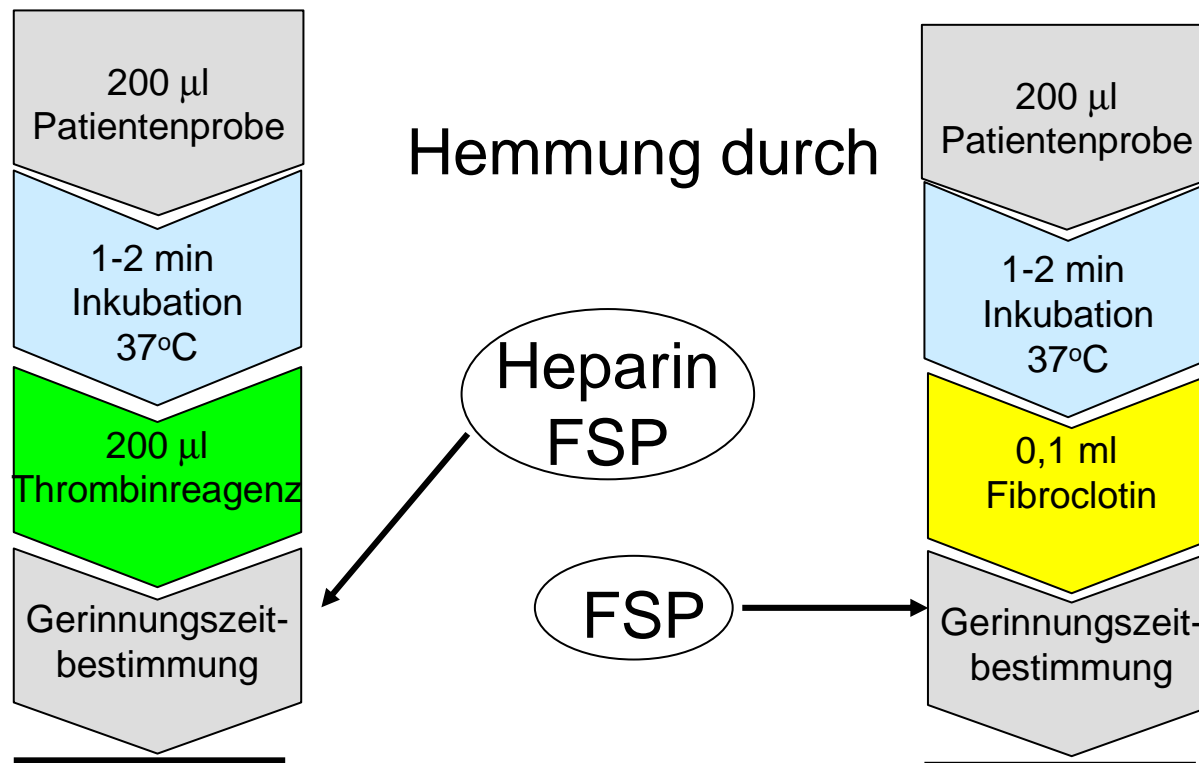
Nicht funktionelle Messmethoden sind:

- *

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

* Bei uns im Hause angewandte Methoden

Bestimmung der Thrombinzeit/ Reptilase-, Batroxobinzeit

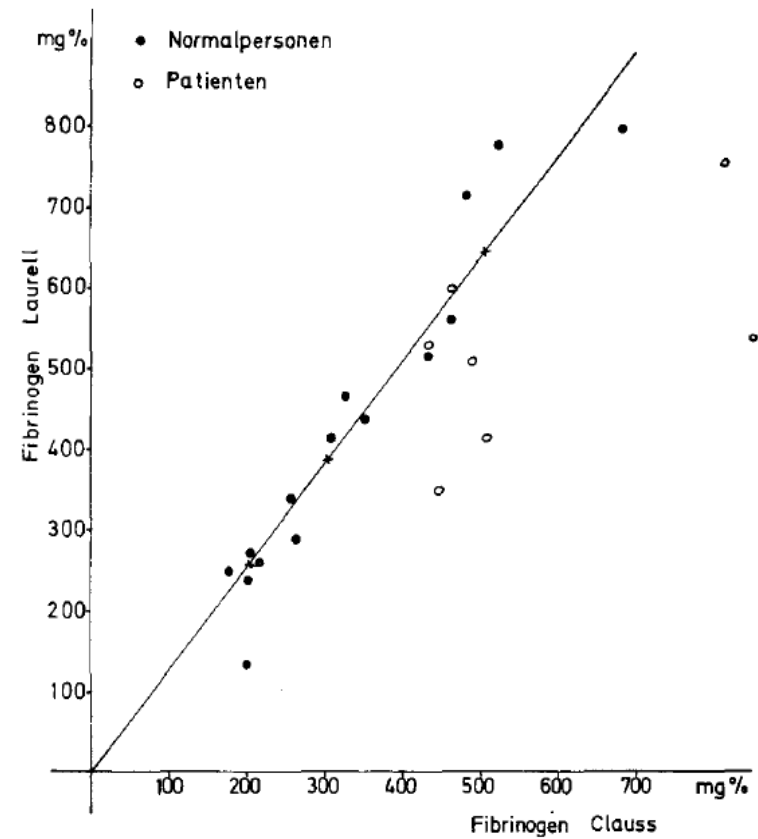
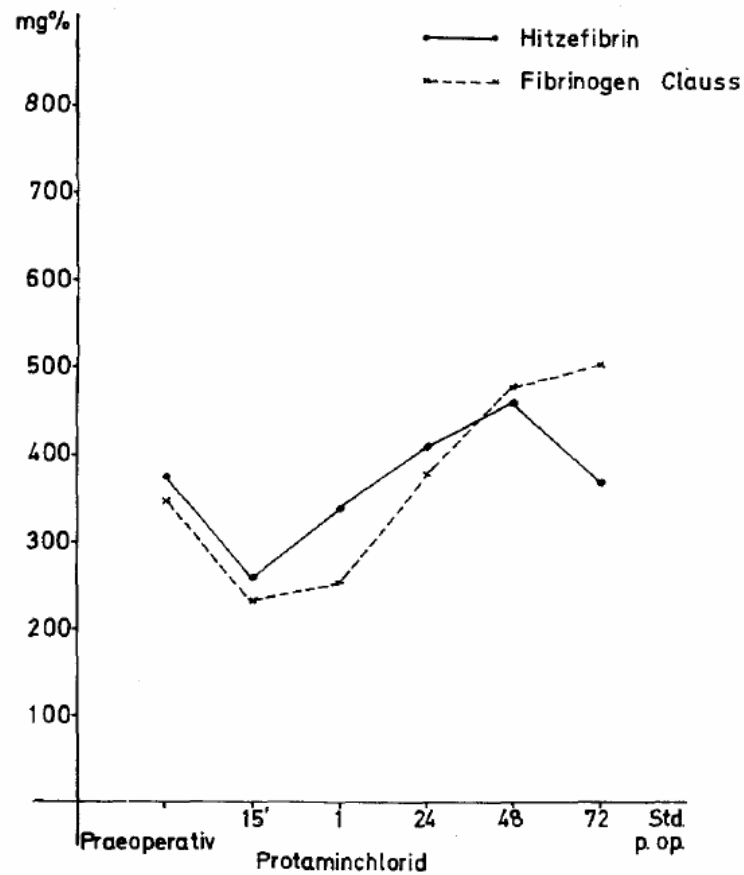


Vergleich TZ vs. Reptilase-, Batroxobinzeit

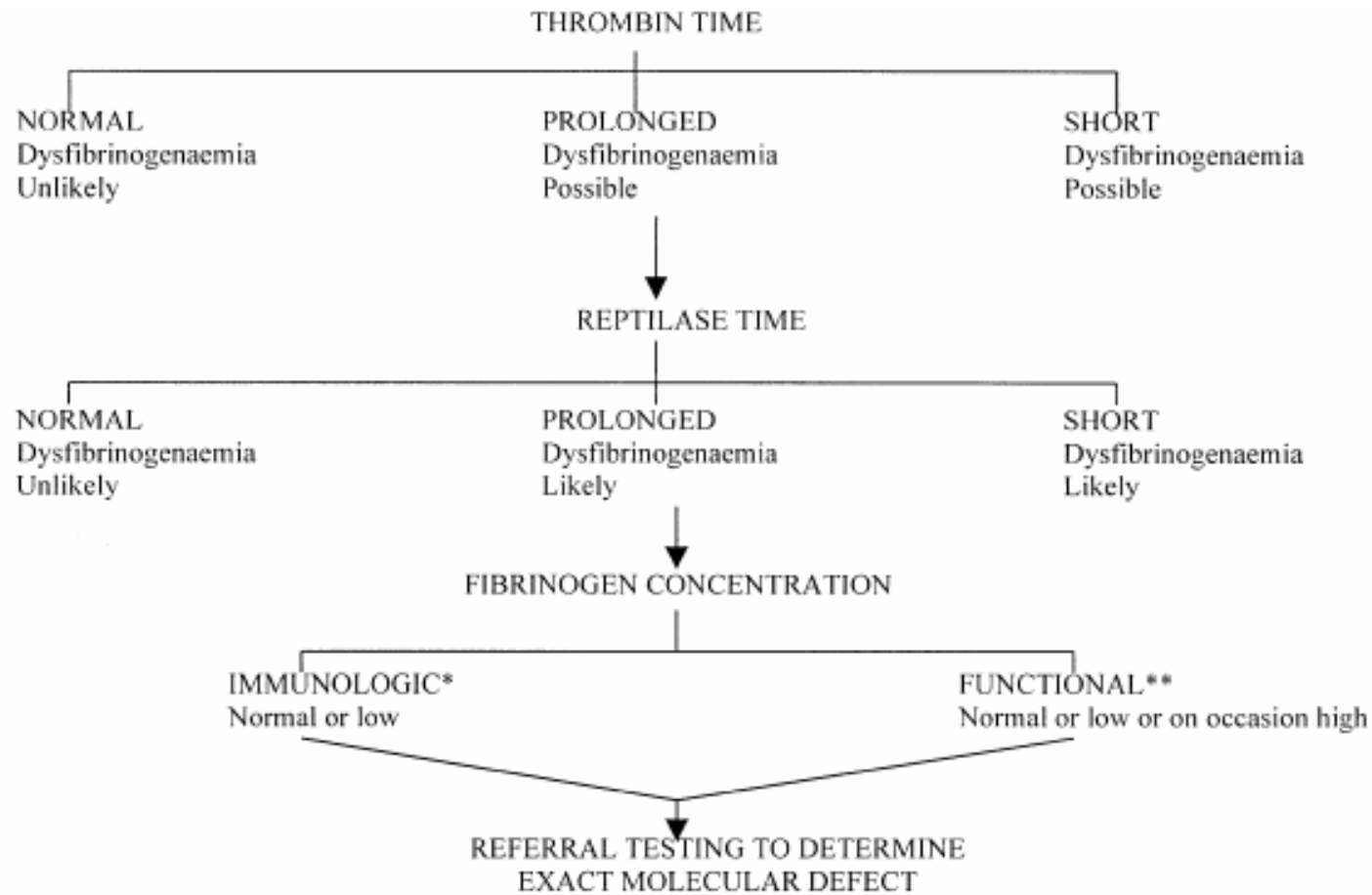
	Thrombinzeit	Batroxobinzeit
Fibrinogenmangel (unter 50 mg/dl)	verlängert	verlängert
Dysfibrinogenämie	normal oder verlängert	normal oder verlängert
Heparintherapie	verlängert	normal
FSP leicht erhöht	normal	leicht verlängert
FSP stark erhöht (Hyperfibrinolyse)	stark verlängert	stark verlängert

* Heparintherapie

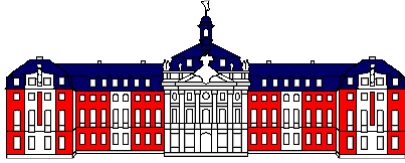
Fibrinogenbestimmung



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:

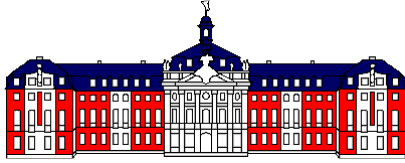
➡ 50 mg/kgKG heben Spiegel um 100 mg/dl

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*

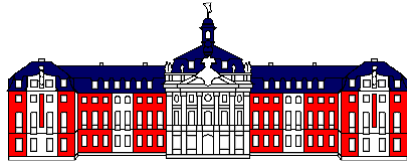
Afibrinogenämie: Sekundärprophylaxe

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