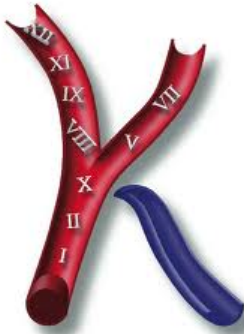


Seltene Gerinnungsstörungen

Die medizinischen Herausforderungen bei der Therapie seltener Blutungsstörungen



St. Gallen, 2. Februar 2012 – Trotz der vielen Fortschritte sind Diagnostik und die Behandlung seltener Gerinnungsstörungen eine große Herausforderung in der klinischen Praxis. Epidemiologische Daten, geeignete Tests für Diagnostik und Monitoring sowie adäquate Behandlungsoptionen sind zwingend notwendig, um den betroffenen Patienten gerecht zu werden.

Auf einem Symposium der Novo Nordisk Pharma GmbH im Rahmen der 56. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostase-Forschung (GTH) erläuterten Experten aktuelle Erkenntnisse, Fortschritte und sehr viele noch ungeklärte Fragen im Zusammenhang mit seltenen Gerinnungsfaktor-Defekten.

Eine Erkrankung gilt als selten, wenn sie bei weniger als einem von 2.000 Menschen in der Allgemeinbevölkerung auftritt. Wie Dr. Flora Peyvandi (Mailand, Italien) berichtete, leiden in Europa schätzungsweise 30 Millionen Menschen an einer seltenen Krankheit. Darunter sind etwa 65.000 Patienten mit lebenslang anhaltenden Gerinnungsstörungen aufgrund angeborener Defekte von Plasmaproteinen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind. Dazu zählen Defekte von Fibrinogen, Faktor (F) II, FV, FV + FVIII, FVII, FX, FXI und FXIII. 1-2 Während Hämophilie A und B sowie das von-Willebrand-Syndrom einen Anteil von 95 – 97 % aller angeborenen Blutungserkrankungen repräsentieren, sind seltene Gerinnungsstörungen mit nur 3 – 5 % vertreten.

Seltene Gerinnungsstörungen werden üblicherweise autosomal-rezessiv vererbt. Ihre weltweite Verbreitung ist variabel. Die Prävalenz reicht von etwa 1:2 Millionen für FII- bzw. FXIII-Mangel bis 1:500.000 bei FVII-Mangel. Die Häufigkeit homozygoter oder doppelt heterozygoter Patienten in der Bevölkerung ursprünglich europäischer Abstammung ist zwar generell gering, allerdings hat jedoch die verstärkte Zuwanderung aus Ländern Afrikas und des Vorderen Orients, in denen Verwandten-Ehen verbreiteter sind, zu einem deutlichen Anstieg der Prävalenz seltener Gerinnungsstörungen in Europa geführt. Deshalb erfordern diese Erkrankungen auch hierzulande mehr Beachtung.³⁻⁶

Registerdaten sollen Kenntnisstand verbessern

Während durch bedeutende Fortschritte, insbesondere in der Herstellung von sicheren und hochwirksamen Produkten zur Behandlung von Hämophilie A und B, die Prognose und Lebensqualität dieser Patienten in den letzten Jahrzehnten erheblich verbessert werden konnten, besteht bei Patienten mit seltenen Gerinnungsstörungen nach wie vor Optimierungsbedarf. Aufgrund der geringen Prävalenz seltener Gerinnungsstörungen ist das Wissen über Diagnostik und Behandlung bei Blutungen oder chirurgischen Eingriffen sehr lückenhaft, und der Umgang mit diesen Patienten stellt eine große Herausforderung dar. Gründe dafür sind laut Peyvandi fehlende Erfahrungen und Daten über Epidemiologie, klinischen Verlauf, Probleme bei der Diagnostik sowie unzureichende Verfügbarkeit von Faktorenkonzentraten für einige Gerinnungsstörungen und das mögliche Auftreten schwerer Komplikationen.

In den letzten Jahren gab es verschiedene Bemühungen, durch Register und andere Initiativen zur Datenerhebung den Kenntnisstand und damit die Versorgung der Patienten langfristig zu verbessern. Eine solche Datenbank entstand im Rahmen des von der EU geförderten „European Network of Rare Bleeding Disorders (EN-RBD)“. * Eine im April 2010 abgeschlossene Auswertung von EN-RBD-Daten hat laut Peyvandi unter anderem dazu beigetragen, einige bereits vorhandene Informationen, wie etwa zu Häufigkeit und Verteilung seltener Gerinnungsstörungen, zu erhärten. Demzufolge waren FVII- und FXI-Defekte die häufigsten der seltenen Gerinnungsstörungen, gefolgt von FV-, FX-, Fibrinogen- und FXIII-Mangel, während FII- und kombinierte FV + FVIII-Defekte sehr selten beobachtet wurden.²

Erfolgreiche Diagnostik erfordert schrittweises Vorgehen

Laut Professor Hans-Peter Kohler (Bern, Schweiz) haben Fortschritte in der Grundlagenforschung zur Verbesserung der Diagnosestellung bei seltenen Gerinnungsstörungen geführt. Ihm zufolge besteht heute ein allgemeiner Konsens darüber, dass zunächst grundlegende Routinetests wie Thrombozytenzahl, Thromboplastinzeit (TPZ, Quick-Wert), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und die Bestimmung des Fibrinogenspiegels als Screening-Tests durchgeführt werden sollten. Im nächsten Schritt sollten differenziertere und spezifischere Untersuchungen folgen, die das Vorhandensein und die

Aktivität bestimmter Gerinnungsfaktoren messen. „Bei diesem etablierten und nach wie vor zweckmäßigen Vorgehen ist die Diagnostik seltener Gerinnungsstörungen im Allgemeinen eindeutig“, betont Kohler.

Schwellenwerte für Faktoraktivität als wichtiges Kriterium

Da das Blutungsrisiko nicht immer mit der (Rest-)Aktivität des defekten Gerinnungsfaktors im Plasma korreliert, ist es in der Diagnostik und Behandlung seltener Gerinnungsstörungen von großer Bedeutung, die Beziehungen zwischen der messbaren Faktoraktivität und klinischem Schweregrad von Blutungen zu kennen. Wie Peyvandi berichtete, wurden im Rahmen des EN-RBD derartige Zusammenhänge erstmals systematisch ausgewertet. Dabei zeigte sich für Fibrinogen-, FX-, FXIII- und kombinierten FV-/FVIII-Mangel eine enge Beziehung zwischen dem Grad der Gerinnungsfaktoraktivität und dem klinischen Schweregrad. Eine schwächere Korrelation war nachweisbar für FV und FVII, während für FXI keine Beziehung erkennbar war.

Zudem wurde beobachtet, dass Gerinnungsfaktoraktivitäten, die notwendig waren, um Blutungsepisoden vollständig zu verhindern, bzw. zu schwereren spontanen Blutungen führten, für die verschiedenen Gerinnungsstörungen unterschiedlich waren. Die identifizierten Schwellenwerte können dazu beitragen, zwischen Patienten zu unterscheiden, die nur bei chirurgischen Eingriffen eine spezielle Behandlung benötigen, insbesondere solchen mit Risiko für schwerere spontane Blutungen, die eine prophylaktische Behandlung erfordern.

FVII-Mangel: Häufigste der seltenen Gerinnungsstörungen

Mit einer Prävalenz von 1 pro 500.000 ist der angeborene FVII-Mangel die häufigste autosomal-rezessiv vererbte seltene Gerinnungsstörung.^{4,7} Auch wenn die meisten Fälle klinisch mild verlaufen, können Blutungsmanifestationen und klinisches Erscheinungsbild bei kongenitalem FVII-Mangel erheblich variieren, wie Dr. Günter Auerswald (Bremen) erläuterte.

Das klinische Bild reicht von Fällen mit erhöhter Blutungsneigung nach chirurgischen Eingriffen und Verletzungen bis hin zu spontanen, schweren und – selten (in ca. 5 % der Fälle) – sogar lebensbedrohlichen Blutungen. Das wichtigste Kennzeichen zur Charakterisierung des klinischen Schweregrades bei FVII-Mangel ist das Alter bei Erstmanifestation: Patienten, die kurz nach der Geburt oder als Kleinkinder symptomatisch werden, weisen eine niedrige bis sehr niedrige FVII-Restaktivität auf und sind fast ausnahmslos Träger schwerer ursächlicher FVII-Gendefekte.⁸⁻⁹

Da die FVII-Blutspiegel nur schwach mit der Blutungsfrequenz korrelieren, wird die Indikation für eine Therapieeinleitung üblicherweise aufgrund von Blutungsanamnese, -lokalisierung und -art sowie geringem Alter bei der ersten Blutung gestellt. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Blutungsneigung treten zumeist Schleimhautblutungen auf, die im Allgemeinen mit Antifibrinolytika behandelt werden können. Mögliche Therapieoptionen bei Fällen mit schwerer Blutungsneigung, die ebenso schwer wie oder schwerer als bei Hämophilie-Patienten sein können, sind aus Plasma gewonnene FVII-Konzentrate, Prothrombin-Komplex-Konzentrate, und rekombinanter aktivierter FVII.

Wichtige Erkenntnisse zum Einsatz von rFVIIa bei Patienten mit FVII-Mangel liefert das Register STER (Seven Treatment Evaluation Registry).¹² Dieses hatte zum Ziel, die Behandlungsmodalitäten in einem gut definierten Kollektiv von Patienten mit FVII-Mangel auszuwerten und den aktuellen Einsatz unterschiedlicher Strategien bei spontanen Blutungen, chirurgischen Eingriffen wie auch zur Prophylaxe zu dokumentieren.

Zusammenfassung

Hämophile sind lebenslang der Gefahr von Blutungen ausgesetzt, wobei primär nicht die Häufigkeit, sondern der verlängerte und komplizierte Verlauf der Blutungen die Krankheit kennzeichnen. Die Stark Betroffenen bluten nicht nur nach Verletzungen sondern auch spontan, ohne jeden erkennbaren Grund. Patienten mit leichteren Formen der Krankheit haben hingegen Blutungen fast nur nach Unfällen oder Operationen.

Typisch sind vor allem Blutungen in die grossen Gelenke wie Knie, Fuß und Ellbogen. Ausserdem treten oft Muskelblutungen und Beulen in der Haut auf. Blutungen innerer Organe sind selten, können aber gefährliche Folgen haben.

Wegen der Möglichkeit bleibender Schäden müssen diese Blutungen jeweils korrekt behandelt werden. Dazu gehören in erster Linie Injektionen des fehlenden Gerinnungsfaktors. Je früher diese erfolgen, desto rascher heilt die Blutung ab.

Notfälle

Besonders kritische Situationen ergeben bei Hirnblutungen sondern auch bei plötzlich notwendigen Operationen oder bei unklaren, akut auftretenden Beschwerden. Hier gelten daher folgende, leider sehr oft vernachlässigten Regeln:

- Schmerzen, Schwellungen und unklare Symptome bei einem Bluter sind bis zum Beweis des Gegenteils als Blutung und entsprechend mit Gerinnungspräparaten zu behandeln!
- Die sofortige Verabreichung von Gerinnungspräparaten ist eigentlich nie falsch. Eine Behandlung sollte auch bereits beim geringsten Verdacht und nach jedem schweren Sturz oder sonstigen Unfall erfolgen und zwar vor jeder anderen Maßnahme (Transport zum Arzt, Röntgen usw.)!
- Im Notfall Kontakt mit dem Zentrum aufnehmen, wo auch allenfalls die Hospitalisierung erfolgen soll.

* **Weitere Informationen zum EN-RBD unter www.rbdd.eu**

Referenzen:

1. Council recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases. *Official Journal of the European Union*. C 151/7.
2. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M. European registry of rare bleeding disorders. *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association*. 2010; 4: 63-68.
3. Tuddenham EGD, Cooper DN. The molecular genetics of haemostasis and its inherited disorders. *Oxford monographs on medical genetics* no. 25. 1994, Oxford; New York: Oxford University Press. xviii, 585 p.
4. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M et al. Introduction. Rare bleeding disorders: general aspects of clinical features, diagnosis, and management. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 349-355.
5. Peyvandi F, Kaufman RJ, Seligsohn U et al. Rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2006; 12 Suppl 3: p. 137-142.
6. Mannucci PM, Duga S, Peyvandi F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood* 2004; 104: 1243-1252.
7. Herrmann FH, Wulff K, Auberger K et al. Molecular biology and clinical manifestation of hereditary factor VII deficiency. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 393-400.
8. Ingerslev J, Christiansen K, Sorensen B. Inhibitor to factor VII in severe factor VII deficiency: detection and course of the inhibitory response. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 799-800.
9. Mariani G, Herrmann FH, Bernardi F et al. Clinical manifestations, management, and molecular genetics in congenital factor VII deficiency: the International Registry on Congenital Factor VII Deficiency (IRF7). *Blood* 2000; 96: 374.
10. Mariani G, Herrmann FH, Dolce A et al. Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thromb Haemost* 2005; 93: 481-487.
11. Mariani G, Mannucci PM, Mazzucconi MG et al. Treatment of congenital factor VII deficiency with a new concentrate. *Thromb Haemost* 1978; 39: 675-682.
12. Mariani G et al. Recombinant, activated factor VII for surgery in factor VII deficiency: a prospective evaluation – the surgical STER. Recombinant, activated factor VII for surgery in factor VII deficiency: a prospective evaluation – the surgical STER. *Br J Haematol* 2011; 152(3): 340-346.

rd

Quelle:

Satellitensymposium „Unmet needs in the management of rare bleeding disorders“, im Rahmen der GTH-Tagung 2012.

St. Gallen - Schweiz, 2. Februar 2012 – Veranstalter: Novo Nordisk Pharma, Mainz.