

# Unklare Blutungen? Leben retten!

Sie haben es in der Hand:  
Behandeln Sie die Blutung mit NovoSeven®!

Mit Ergebnissen der  
GTH-AH-Studie (Holstein 2020)<sup>1</sup>

Aktualisierte internationale Empfehlungen zur  
Diagnostik und Therapie der erworbenen Hämophilie<sup>2</sup>



## Der Fall

63-jähriger Patient mit ausgeprägten Spontanhämatomen

## Anamnese

- Alter: 63 Jahre
- Geschlecht: männlich
- Präsentiert sich in Notaufnahme wegen großflächiger konfluierender Hämatome
- Seit 3 Wochen neu aufgetretene, rezidivierende Hämatomneigung und starke Schmerzen in der rechten Schulter, Schwäche sowie Hypotonie
- Bisherige Blutungs- und Familienanamnese bezüglich hämorrhagischer Diathese unauffällig



Großflächige, diffuse mehrflächige Einblutungen

# Unklare Blutung? Es könnte erworbene Hämophilie sein.



## Erworbene Hämophilie hat zwei Altersgipfel

- 74 Jahre: Medianes Alter aller Patienten bei Diagnose<sup>3</sup>
- 34 Jahre: Medianes Alter von Frauen mit schwangerschaftsassoziierter erworbener Hämophilie (ca. 1– 5% der Fälle)<sup>2,4</sup>



## Erworbene Hämophilie betrifft beide Geschlechter gleichermaßen<sup>1</sup>

1,7 Patienten pro 1 Million Einwohner pro Jahr in Deutschland (Hauptdiagnose)<sup>5</sup>



## Erworbene Hämophilie tritt spontan auf

Entwicklung von Autoantikörpern gegen Gerinnungsfaktor VIII:<sup>1</sup>  
Faktor VIII-Aktivität <40%<sup>2</sup>



## Hohe Mortalität

In der GTH-AH-Studie lag die 1-Jahres-Überlebensrate bei 68%.<sup>9</sup>



## Häufige Blutungsstellen<sup>1</sup>



*Kann jeden jederzeit treffen!*

# Schnelle Diagnose rettet Leben



## Der Fall

### Befund

Keine aktive Blutung bei fallendem Hb-Wert:

- Hb 7,4 g/dl bei Aufnahme
- Hb 5,9 g/dl 24h später

Gabe von 2 EKs

### Labor

- Thrombozyten: 421/nl (140 – 362)
- **aPTT: 60 sec**
- **Quick: 81%**
- **FVIII-Spiegel: 14%**



36h später Verlegung in Zentrum mit hämostaseologischer Maximalversorgung

### Labor

- **aPTT: 56,3 sec**
- **FVIII-Inhibitortiter: 1,0 BE/ml**

### Diagnose

Erworbene Hämophilie mit ausgedehnten intra-muskulären und subkutanen Einblutungen. Niedrigtitriger FVIII-Inhibitor.

Wichtigster Hinweis  
auf eine erworbene Hämophilie:  
**Isoliert verlängerte aPTT<sup>2</sup>**



Laborparameter	Normbereich <sup>6,7</sup>	Erworbene Hämophilie <sup>8</sup>
aPTT	25 – 40 sec*	⌌
Quick-Wert	70 – 120%	Normal
FVIII	70 – 100% oder 0,1 µg/ml	⌋



### **aPTT verlängert, aber keine Blutung?**

Bei verlängerter aPTT unbedingt Ursache erforschen und eine nicht zwingend notwendige OP erst einmal verschieben!<sup>2</sup>

\* Orientierende Werte: Normbereich kann auf Grund der Methodenabhängigkeit von Labor zu Labor variieren.

EK Erythrozytenkonzentrat | aPTT aktivierte partielle Thromboplastinzeit | FVIII Faktor VIII | BE Bethesda-Einheit | rpFVIII rekombinanter porciner Faktor VIII

## Der Diagnosepfad: Internationale Empfehlung<sup>2</sup>



# Ziel: Überleben sichern und Blutung kontrollieren



## Der Fall

### Therapie

- Initialtherapie in Akutsituation: Einleitung einer hämostyptischen Therapie mit **NovoSeven®** (initial 8 mg alle 3h i. v.)
- Einleitung einer immunsuppressiven Therapie mit **Prednisolon**

**97%**  
Wirksamkeit<sup>1</sup>

### **GTH-Studie bestätigt hohe Wirksamkeit**

bei schneller Diagnose und schneller Behandlung mit NovoSeven®

**97% effektiv kontrollierte Blutungen<sup>1</sup>**

### **FVIII <1% oder FVIII-Inhibitortiter >20 BE/ml**

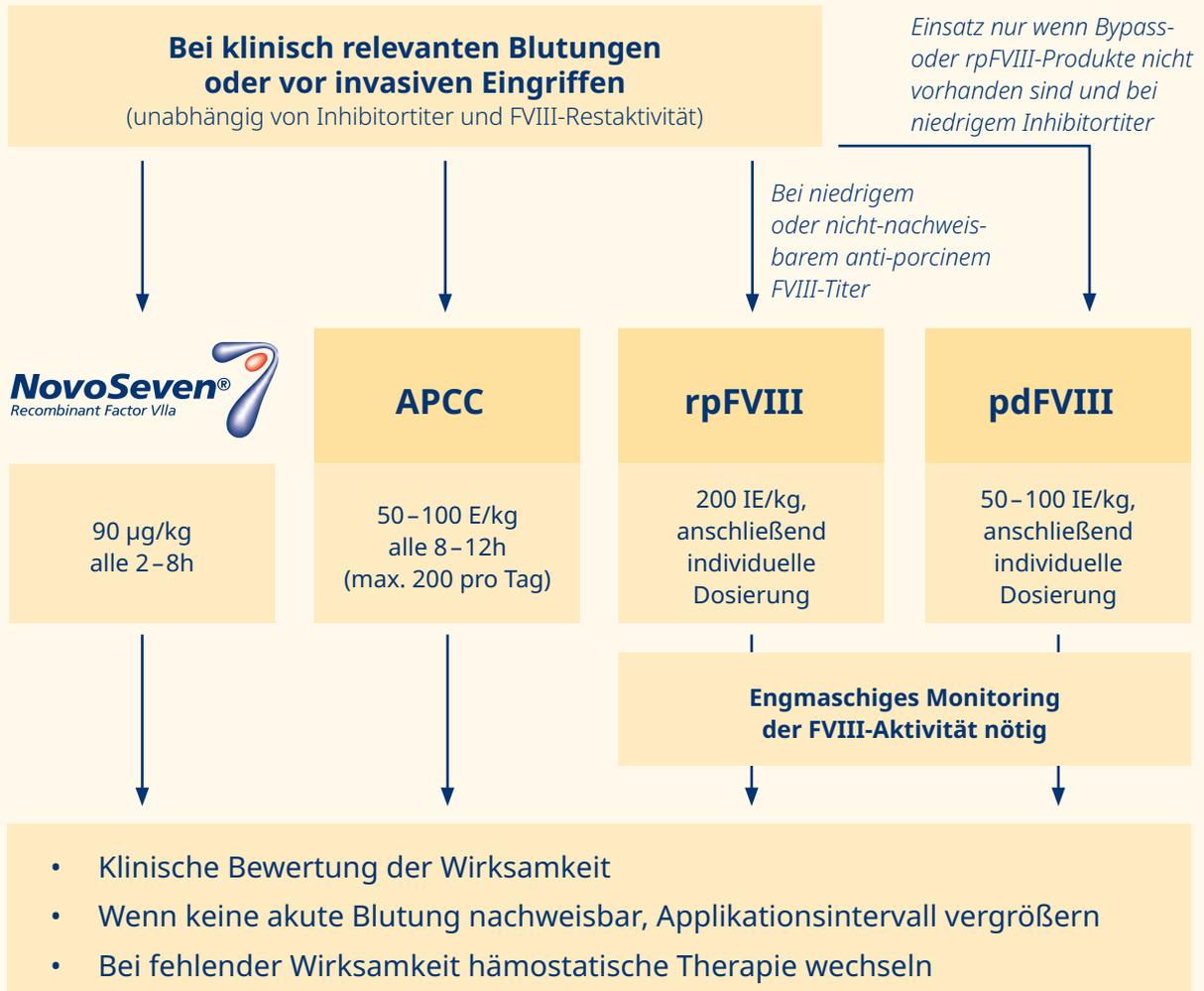
Bei diesen Werten besteht ein hohes Risiko ▶ sofortige Inhibitoreradikation!<sup>2</sup>

### **FVIII-Produkte und Desmopressin**

- rFVIII oder pdFVIII sollten nur dann verwendet werden, wenn NovoSeven®, APCC oder rpFVIII nicht verfügbar sind<sup>2</sup>
- Desmopressin wird nicht mehr empfohlen<sup>2</sup>

**NovoSeven® wird in den aktualisierten Leitlinien als eine First-Line-Therapie empfohlen<sup>2</sup>**

## Hämostatische Behandlung: Aktualisierte Empfehlung<sup>2</sup>



Grafik von Novo Nordisk nach Tiede et al., 2020<sup>2</sup>

# Individualisierte Inhibitoreradikation verbessert die Prognose



## Der Fall

### Therapie

**Prednisolon** 100 mg/Tag unter antiinfektiver Prophylaxe

### Verlauf

- Keine größeren Nachblutungen, stabile Vitalparameter
- Zusätzlich Gabe von **Tranexamsäure** 1 g 3x/Tag
- Verlängerung des Applikationsintervalls von **NovoSeven®**
  - ab Tag 5: 8 mg alle 4h
  - ab Tag 6: 8 mg alle 6h
  - ab Tag 7 – 10: 8 mg alle 8hPausierung bei FVIII-Spiegel von 69%, Inhibitortiter: 0,5 BE/ml
- Ausschleichen von Prednisolon
- 6 Wochen später: Nachweis der Inhibitoreradikation (<0,4 BE/ml)

### ... durch Senkung des Infektionsrisikos

- Immunsuppression erhöht das Infektionsrisiko
- 54% der Todesfälle stehen signifikant im Zusammenhang mit Infektionen<sup>9</sup>

Faktoren für Therapiewahl und Dosierung:

- FVIII-Restaktivität<sup>2</sup>
- Inhibitortiter<sup>2</sup>
- Alter und Allgemeinzustand des Patienten<sup>2</sup>

Bei vorliegender **Schwangerschaft** Vorsicht im Umgang mit zytotoxischen Medikamenten!<sup>2</sup>

Wenn die FVIII-Aktivität wieder im Normalbereich liegt, kann eine **Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder oralen Antikoagulantien** wieder aufgenommen werden.<sup>2</sup>

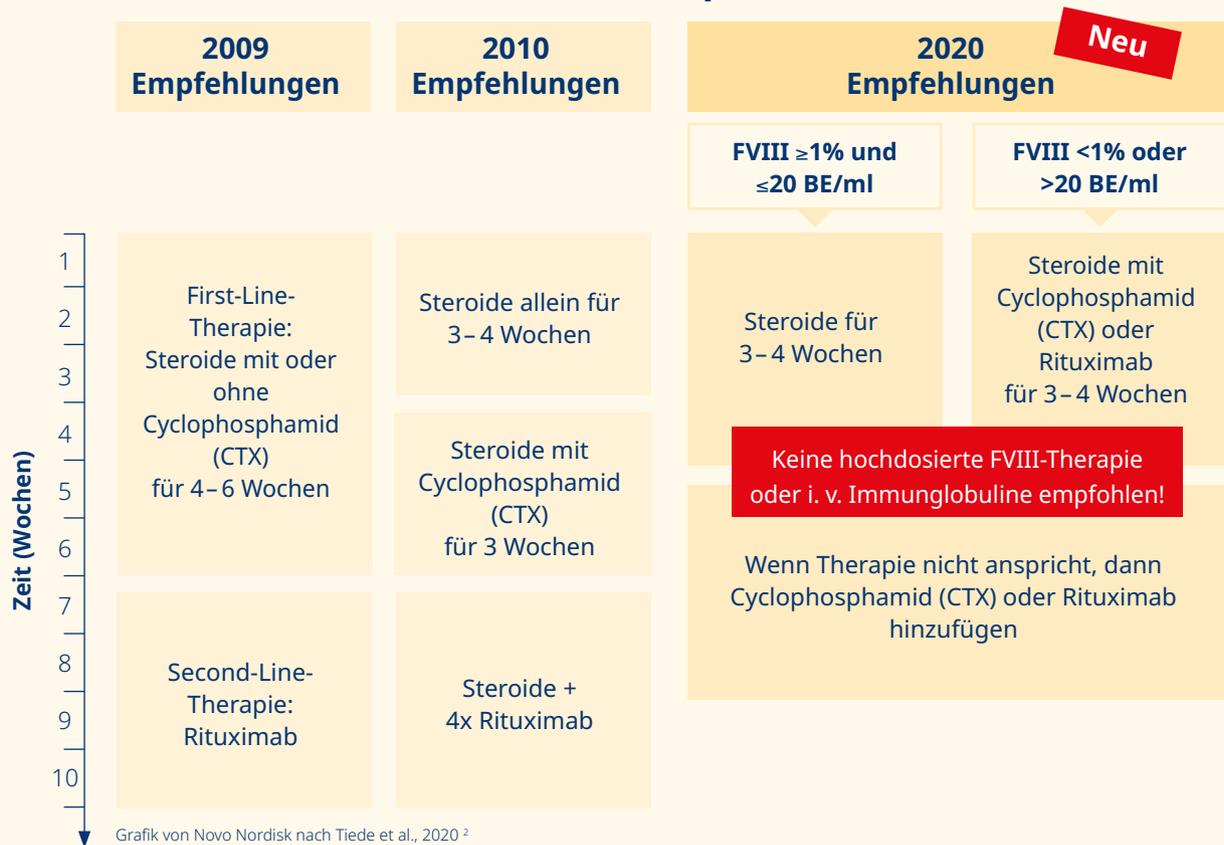
*Gut zu wissen!*

**Rezidivierende Blutungen bei 59% der Patienten innerhalb von 12 Wochen nach Erstdiagnose<sup>1</sup>**

**FVIII:C-Monitoring nach kompletter Remission des Inhibitors: 6 Monate lang jeden Monat, danach alle 2 – 3 Monate bis Monat 12, danach alle 6 Monate<sup>2</sup>**



# Inhibitoreradikation: Aktualisierte internationale Empfehlungen zur immunsuppressiven Therapie für Patienten mit erworbener Hämophilie A<sup>2</sup>



**Die aktualisierten Empfehlungen unterstützen eine individuelle Behandlung durch frühzeitiges Überprüfen des Therapieerfolgs**

# Lebensbedrohliche Blutungen bei erworbener Hämophilie?

Effektive First-Line-Therapie mit NovoSeven®<sup>1,2</sup>



Behandeln Sie die Blutung mit NovoSeven® entsprechend folgender Dosierungsempfehlung<sup>10</sup>

## BOLUSGABE



alle  
2-3h



90 µg/kg  
Körpergewicht



bis Blutung  
aufhört

Wenden Sie sich unverzüglich an ein Hämophiliezentrum, um das weitere Vorgehen zu besprechen.

*Blutung stoppen  
+  
Leben retten!*

## Referenzen

1. Holstein K et al., Blood 2020; 136(3): 279–287.
2. Tiede A et al., Haematologica 2020; 105(7): 1791–1801.
3. Knoebl P et al., J Thromb Haemost 2012; 10(4): 622–631.
4. Tengborn L et al., BJOG 2012; 119(12): 1529–1537.
5. Tiede A und Wahler S, Haemophilia 2020 Sep 16. doi: 10.1111/hae.14149.
6. Hammami MB. Partial thromboplastin time, activated. Medscape website. <http://emedicine.medscape.com/article/2085837-overview>. Aufgerufen am 31.08.2020.
7. Wallach JB. Interpretation of Diagnostic Tests. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
8. Giangrande P. Acquired Hemophilia. Revised ed. Montreal, Quebec, Canada: World Federation of Hemophilia; 2012.
9. Tiede A et al., Blood 2015; 125(7): 1091–1097.
10. NovoSeven® Fachinformation.

**NovoSeven® 1 mg (50 kIE)/2 mg (100 kIE)/5 mg (250 kIE)/ 8 mg (400 kIE) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.** Wirkstoff: Eptacog alfa (aktiviert). **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: Eptacog alfa (aktiviert), rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIIa, 1/2/5/8 mg pro Durchstechflasche (entspr. 50/100/250/400 kIE pro Durchstechflasche). Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 1 mg Eptacog alfa (aktiviert). Sonstige Bestandteile des Pulvers: Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, N-Glycylglycin, Polysorbat 80, Mannitol (Ph. Eur.), Sucrose, Methionin, Salzsäure, Natriumhydroxid. Sonstige Bestandteile des Lösungsmittels: Histidin, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen bei 1) angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktoren VIII oder IX >5 Bethesda-Einheiten, 2) angeborener Hämophilie, wenn mit einem starken Anstieg des Hemmkörpers bei Verabreichung von Faktor VIII oder Faktor IX zu rechnen ist, 3) erworbener Hämophilie, 4) angeborenem Faktor-VII-Mangel, 5) Thrombasthenie Glanzmann mit früherem oder aktuellem Refraktärzustand auf Transfusion von Thrombozytenkonzentraten oder wenn Thrombozyten nicht leicht verfügbar sind. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe oder gegen Mäuse-, Hamster- oder Rindereiweiß. **Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:** Wenn mit vermehrter Exprimierung von Tissue Factor zu rechnen ist (z. B. bei fortgeschrittener Atherosklerose, Quetschverletzung, Sepsis, disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC)), könnte in Verbindung mit einer NovoSeven® Behandlung ein potentielles Risiko für thrombotische Ereignisse oder DIC bestehen. Wegen des Risikos thromboembolischer Komplikationen ist Vorsicht geboten bei Patienten mit vorangegangener koronarer Herzerkrankung, bei Patienten mit einer Lebererkrankung, bei Patienten nach operativen Eingriffen, bei Neugeborenen oder bei Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Ereignisse oder DIC. Falls allergische oder anaphylaktoide Reaktionen auftreten, muss die Gabe sofort abgebrochen werden. Zeitgleiche Gabe von NovoSeven® und anderen Gerinnungsfaktorkonzentraten vermeiden. Strenge Indikationsstellung in Schwangerschaft und Stillzeit. Warnhinweise: Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Nebenwirkungen:** Selten (>1/10.000, <1/1.000): DIC und entsprechende Laborwerte (inklusive erhöhte D-Dimer- und erniedrigte AT-Konzentrationen), Koagulopathie, Hypersensitivität, Kopfschmerz, arterielle thrombotische Ereignisse (Myokardinfarkt, Hirninfarkt, zerebrale Ischämie, zerebraler Arterienverschluss, zerebrovaskuläres Ereignis, arterielle Nierenthrombose, periphere Ischämie, periphere arterielle Thrombose und intestinale Ischämie), Angina pectoris, Übelkeit, Reaktion (einschl. Schmerz) an Injektionsstelle, Anstieg von Fibrinabbauprodukten, Anstieg der Werte für Alaninaminotransferase, alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase und Prothrombin. Gelegentlich (>1/1.000, <1/100): Venöse thromboembolische Ereignisse (tiefe Venenthrombosen, Thrombose an der i. v. Injektionsstelle, Lungenembolie, thromboembolische Ereignisse der Leber einschl. Pfortaderthrombose, Nierenvenenthrombose, Thrombophlebitis, oberflächliche Thrombophlebitis und intestinale Ischämie), Hautausschlag (einschl. allergischer Dermatitis und entzündlicher Hautausschlag), Pruritus und Urtikaria, verringertes therapeutisches Ansprechen (es ist wichtig, die empfohlenen NovoSeven® Dosierungsschemata zu beachten), Fieber. Häufig (>1/100, <1/10): Bei Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikationen arterielle thrombotische Ereignisse, bei Patienten mit FVII-Mangel Antikörper gegen NovoSeven® und FVII (in einigen Fällen zeigten die Antikörper in vitro eine Hemmwirkung). In klinischen Studien an 61 Patienten mit erworbener Hämophilie traten folgende Nebenwirkungen in einer Häufigkeit von 1% (bezogen auf Behandlungsepisoden) auf: Zerebraler Arterienverschluss, zerebrovaskuläres Ereignis, Lungenembolie, tiefe Venenthrombosen, Angina pectoris, Übelkeit, Fieber, Hautausschlag und Anstieg von Fibrinabbauprodukten. Unbekannte Häufigkeit: Anaphylaktische Reaktion, intrakardialer Thrombus, Hautrötung (Flushing), Angioödem. **Verschreibungspflichtig.**

**Novo Nordisk A/S, 2880 Bagsvaerd, Dänemark. Stand: Oktober 2019**

# Erfahren Sie alles über erworbene Hämophilie

- Pränante Infoclips
- Webcasts mit Experten
- Interaktive Patientenfälle
- Wissenstest



Besuchen Sie das interaktive E-Learning  
[haemcare.de/unklare-blutung](https://haemcare.de/unklare-blutung)

Merke iele nur!



Novo Nordisk Pharma GmbH, Brucknerstraße 1, 55127 Mainz  
Tel.: 06131-903 0, Fax: 06131-903 1370, novonordisk.de  
NovoSeven® ist eine eingetragene Marke der Novo Nordisk Health Care AG  
und der Apis-Stier ist eine eingetragene Marke von Novo Nordisk A/S.  
© 2020 Novo Nordisk Health Care AG, Zurich, Switzerland  
Art.-Nr. 708691 (09/2020) DE20NS00025 Druck: 10/2020

