

Indikationen für plasmatische Hämoderivate

W. Muntean

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde,
Graz, Österreich

Einleitung

Die großen Fortschritte bei der Bereitstellung einer großen Zahl unterschiedlicher Blutkomponenten durch die transfusionsmedizinischen Dienste verlangen auch vom behandelnden Arzt eine genaue Kenntnis nicht nur der Wirkungen, sondern auch der Nebenwirkungen und potentiellen Risiken der einzelnen Blutkomponenten. Eine ungezielte „breite“ Anwendung von Blutkomponenten ist nicht nur wenig effektiv, sondern erhöht auch das Risiko durch die Blutkomponententherapie. Die Richtlinien einer modernen Blutkomponententherapie verlangen unter einer gesicherten Indikation nach Abwägen des zu erwartenden Nutzens gegen das mögliche Risiko die Anwendung einer möglichst spezifischen Blutkomponente. Zwei Beispiele sollen Nutzen und Risiken demonstrieren:

Fallbeispiel 1: Ein drei Jahre altes Kind mit akuter lymphatischer Leukämie in Remission entwickelte eine interstitielle Pneumonie mit unbeatembarem ARDS, weswegen es 19 Tage lang mittels extrakorporaler Membranoxygenierung behandelt werden mußte. Im Rahmen dieser Behandlung war die tägliche Gabe von Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat und FFP notwendig. 14 Tage nach erfolgreicher Dekanülierung von der extrakorpo-

ralen Membranoxygenierung entwickelte das Kind eine letale CMV-Enzephalitis.

Fallbeispiel 2: Ein 10 Jahre altes Mädchen in Reinduktionstherapie bei akuter lymphatischer Leukämie entwickelte unter Asparaginasetherapie als typische Nebenwirkung eine Hypofibrinogenämie von 60 mg/dl. Es erfolgte darauf die Gabe von FFP 10 ml/kg, was einen Anstieg von Fibrinogen von 60 mg/dl auf 80 mg/dl zufolge hatte.

Im ersten Fall hat die moderne Blutkomponententherapie die Durchführung des extrakorporalen Verfahrens erst ermöglicht. Die Gabe großer Mengen verschiedener Blutkomponenten war in diesem Fall unumgänglich. Als Spätfolge dieser indizierten Blutkomponentengabe ist das Kind aber an einer CMV-Infektion verstorben. Hingegen war im zweiten Fall die Substitution von FFP zum Anheben von Fibrinogen schlicht falsch. Der Anstieg um 20 mg/dl hat keinen signifikanten Einfluß auf die Blutungsneigung. Die Substitution wäre sehr viel besser durch Fibrinogenkonzentrat erfolgt, da durch das Konzentrat mit einem geringen Volumen ein signifikanter Fibrinogenanstieg zu erreichen gewesen wäre und die Risiken durch die Gabe eines virusinaktivierten Konzentrates sehr viel geringer gewesen wären.

Die Entwicklung von Gerinnungsfaktorenkonzentraten hat in vielen Bereichen erst eine gezielte spezifische Therapie angeborener und erworbener Hämostasestörungen ermöglicht. Gerinnungsfaktorenkonzentrate werden derzeit zum größten Teil aus humanem Plasma gewonnen, einige gentechnologisch erzeugte Konzentrate (Faktor VIII, Faktor VIIa) befinden sich aber bereits in klinischer Anwendung. Faktorenkonzentrate haben gegenüber fresh frozen Plasma offensichtliche Vorteile. Das geringe notwendige Volumen zur Substitution erlaubt vor allem bei angeborenen defizienten Patienten und gut definierten erworbenen Defizienzen eine gezielte Substitution in ausreichender Menge, wie sie durch Gabe von fresh frozen Plasma nicht erreichbar ist. Bislang entscheidender Vorteil von Gerinnungsfaktorenkonzentraten gegenüber fresh frozen Plasma war die Tatsache der Virusinaktivierung der Konzentrate, die Frage der Virusinaktivierung von FFP wird an anderer Stelle besprochen. Ebenso wird die

Frage der Virussicherheit der einzelnen Inaktivierungsverfahren an anderer Stelle ausführlich besprochen. Gerinnungsfaktorenkonzentrate sind aber nicht für alle Faktoren verfügbar, ein weiterer nicht zu vernachlässigender Nachteil der Faktorenkonzentrate sind die hohen Kosten.

Neben dem Infektionsrisiko bestehen bei Gabe von Gerinnungsfaktorenkonzentraten noch eine Reihe anderer Risiken: Immunologische Veränderungen werden nicht nur durch die Übertragung von Viren hervorgerufen, sie finden sich vor allem bei kongenital defizienten Patienten mit Dauersubstitution. Die schwerwiegendste Komplikation in diesem Zusammenhang ist das Auftreten von Antikörpern, die zu einer Hemmung der Aktivität eines bestimmten Gerinnungsfaktors führen, wiederum am häufigsten bei kongenital defizienten Patienten mit wiederholter Substitution. In Zusammenhang mit den zu beobachtenden immunologischen Veränderungen zu sehen ist die Übertragung unerwünschter Proteine durch Faktorenkonzentrate. Schließlich können bestimmte Faktorenkonzentrate zu einer unerwünschten Aktivierung des Gerinnungssystems mit Thrombosen und disseminierter intravasaler Gerinnung führen.

Im folgenden wird versucht, eine kurze Übersicht über die derzeit in Verwendung stehenden Gerinnungsfaktorenkonzentrate in Hinsicht auf ihre Indikationen und Risiken zu geben.

Fibrinogenkonzentrat

Der seltene angeborene Fibrinogenmangel und einige Formen der Dys- und Hypofibrinogenämie sind mit einer starken Blutungsneigung verbunden. Akute Blutungen oder operative Eingriffe stellen eine sichere Indikation zur Substitution mit Konzentrat bei diesen Patienten dar.

Auch ein erworbener Mangel von Fibrinogen unter etwa 100 mg/dl bei Verbrauch in Blutungen oder Exsudate, bei der Verbrauchs-koagulopathie bei disseminierter intravasaler Gerinnung ruft beim Bestehen von frischen Wunden eine deutliche Blutungsneigung hervor und stellt eine Indikation zur Substitution dar. Eine Erniedrigung von Fibrinogen findet sich regelmäßig auch unter Asparaginase-Therapie, sie ist aber begleitet von einer Erniedrigung

des Antithrombin III, unter Asparaginase-Therapie wurden sowohl Blutungen als auch thrombotische Komplikationen beschrieben. Die Komplikationen sind insgesamt eher selten, der Nutzen einer prophylaktischen Substitution ist nicht schlüssig gezeigt, eine Substitution mag aber bei einigen Patienten sinnvoll sein (Leone et al., 1993; Zaunschirm und Muntean, 1986).

**Prothrombinkomplex-Konzentrat, sogenannter
„aktivierter Prothrombinkomplex“,
„Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity, FEIBA“,
Faktor IX-Konzentrat, Faktor VII-Konzentrat,
aktiviertes Faktor VII-Konzentrat**

Prothrombinkomplex-Konzentrate waren bislang eindeutig indiziert bei angeborenem Mangel eines der Faktoren des Prothrombinkomplexes, zahlenmäßig am wichtigsten daher bei Hämophilie B. Durch Prothrombinkomplex-Konzentrate kann eine unerwünschte Aktivierung des Gerinnungssystems erfolgen, insbesondere bei Einschränkung der Leberfunktion. Das Auftreten von thrombotischen Komplikationen wurde auch bei kongenital defizienten Patienten nach Gabe von Prothrombinkomplex-Konzentraten beschrieben (Blatt et al., 1974; Kingdon et al., 1975; Marassi et al., 1978). Faktor IX Hochkonzentrate sind weniger thrombogen und sollten daher bei der Substitution von Hämophilie B-Patienten gegenüber den Prothrombinkomplex-Konzentraten bevorzugt werden (Hultin, 1979; MacGregor et al., 1991; Mannuci et al., 1990). Zur Substitution der seltenen Faktor VII-Mangelpatienten steht Faktor VII-Hochkonzentrat zur Verfügung. Prothrombinkomplex-Konzentrate wurden auch zur Substitution bei homozygotem Protein C-Mangel verwendet, da sie auch Protein C in unterschiedlicher Menge enthalten. Mit der Entwicklung von Protein C-Konzentraten entfällt auch diese Indikation für Prothrombinkomplex-Konzentrate.

Eine erworbene Erniedrigung der Prothrombinkomplexaktivität findet sich beim Vitamin K-Mangel und bei einer Syntheseeinschränkung der Leber. Bei Vitamin K-Mangel oder Markumarisierung wird nur ausnahmsweise in hoch akuten Situationen, wie z. B. bei einer Hirnblutung, eine Substitution mit Prothrom-

binkomplex-Konzentrat indiziert sein, in aller Regel wird der Aktivitätsanstieg nach Vitamin K-Gabe rasch genug erfolgen. Eine Substitution mit Prothrombinkomplex-Konzentrat bei einer Hepatopathie ist nur sinnvoll bei manifester Blutung oder bei operativen Eingriffen. Eine Dauersubstitution ist auf Grund der kurzen Halbwertszeit des Faktors VII nicht praktikabel. Zudem sollte bedacht werden, daß die Prognose der Lebererkrankung durch die Therapie der Gerinnungsstörung in den allermeisten Fällen nicht zu beeinflussen ist. Hingegen können Prothrombinkomplex-Konzentrate, wie oben erwähnt, gerade bei Hepatopathie zu unerwünschten Übergerinnbarkeitsphänomenen führen, auch wird durch Prothrombinkomplex-Konzentrate nur ein Teil der durch die geschädigte Leber vermindert produzierten Gerinnungsfaktoren substituiert, wobei gerade für die Faktoren des Prothrombinkomplexes in den meisten Fällen nicht besonders hohe Spiegel angestrebt werden müssen.

Die sogenannten aktivierten Prothrombinkomplexkonzentrate, FEIBA und aktivierter Faktor VII haben ihre Indikation bei der Behandlung von Hemmkörperpatienten, sie wurden sowohl bei der Behandlung akuter Blutungen als auch zur Hemmkörpersuppression bei Patienten mit Hämophilie A und B sowie Faktor V-Mangel erfolgreich eingesetzt, (Brackmann und Egli, 1981; Hedner und Kister, 1983; Hilgartner et al., 1983; Makris et al., 1991).

Faktor VIII-Konzentrat, Faktor VIII-v. Willebrand-Faktor-Konzentrat

Am Markt finden sich hochgereinigte Konzentrate, die nur Faktor VIII mit einem Stabilisator enthalten, der aus humanem Plasma gewonnen wurde, rekombinante Faktor VIII-Konzentrate, hoch reine Konzentrate, die sowohl Faktor VIII als auch vWf enthalten, sowie eine Reihe von mittelreinen Konzentraten, die sowohl Faktor VIII als auch vWf enthalten. Faktor VIII und vWf-Konzentrate sind nur bei angeborenem Mangel zur Substitutionstherapie indiziert sowie zur Hemmkörpersuppression bei einem erworbenen Hemmkörper gegen Faktor VIII (Brackmann und Egli, 1981). Eine Indikation zur Faktor VIII-Substitution bei

einer anderen erworbenen Hämostasestörung ist nicht bekannt. Die Diskussion über die Vorteile oder Nachteile von hochreinen oder gentechnologischen Konzentraten im Vergleich zu mittelreinen Konzentraten ist derzeit im Gange. Die zur Zeit verfügbaren Studien sind weder in Hinsicht auf die Inzidenz einer Hemmkörperentstehung noch in Hinsicht auf die durch die unterschiedlichen Konzentrate induzierten Immunveränderungen schlüssig (Brettler, 1993; Goldsmith et al., 1991; Mannuci et al., 1992; Smid et al., 1993).

Faktor XIII-Konzentrat

Faktor XIII-Konzentrat ist indiziert zur Dauersubstitution sowie zur Behandlung akuter Blutungen bei kongenital defizienten Patienten. Ein günstiger Effekt von Faktor XIII-Substitution wurde beschrieben bei postoperativen Wundheilungsstörungen, intestinalen Blutungen, bei Purpura Schönlein Henoch oder Morbus Crohn (Keiling et al., 1991). Hierbei ist aber zu bedenken, daß eine Blutungsneigung nur bei sehr niedrigen Faktor XIII-Werten tatsächlich auftritt.

Antithrombin III-Konzentrat

Antithrombin III-Konzentrat ist wiederum indiziert bei Patienten mit angeborenem Mangel: Während eine Dauersubstitution nicht möglich ist, wird Antithrombin III-Konzentrat bei akuten thrombotischen Ereignissen, zur Thromboseprophylaxe bei operativen Eingriffen und ebenso zur Thromboseprophylaxe während der Schwangerschaft substituiert (Hellgren et al., 1982; Kario et al., 1992; Menache et al., 1990; Schulman und Tengborn, 1992; Schwartz et al., 1989). Einige Arbeiten weisen allerdings darauf hin, daß sowohl Schwangerschaft als auch akute thrombotische Ereignisse bei kongenital defizienten Patienten auch ohne Konzentratsubstitution gemanagt werden können.

Antithrombin III ist einer der wichtigen Inhibitoren des Gerinnungssystems, bei ausgedehnter Thrombosierung und insbesondere bei der disseminierten intravasalen Gerinnung wird Anti-

thrombin III verbraucht. Zahlreiche Studien zeigen eine Korrelation zwischen Morbidität, Mortalität und Antithrombin III-Abfall bei durch eine disseminierte intravasale Gerinnung komplizierten Krankheitsbildern. Da das Durchbrechen der gesteigerten Gerinnungsaktivierung bei der disseminierten intravasalen Gerinnung im Vordergrund der Therapie steht, liegt es nahe, Antithrombin III bei diesen Patienten zuzuführen. Tierexperimentelle Studien unterstützen dieses therapeutische Vorgehen (Dickneite und Paques, 1993). Auch Fallbeobachtungen und klinische Studien unterstützen die Annahme, daß Zufuhr von Antithrombin III bei Patienten mit disseminierter intravasaler Gerinnung von Nutzen ist (Blauhut et al., 1985; Maki et al., 1987), obwohl die Heterogenität der Krankheitsbilder, wie beispielsweise Sepsis oder Polytrauma, schlüssige prospektive Studien schwer macht. Auf der anderen Seite ist die Prognose einiger Krankheitsbilder mit disseminierter intravasaler Gerinnung, wie beispielsweise beim Waterhouse-Friederichsen-Syndrom, so schlecht, daß das Ausschöpfen aller therapeutischen Möglichkeiten gerechtfertigt erscheint. Insgesamt erscheint daher die Substitution von Antithrombin III-Konzentrat bei Patienten mit schwer verlaufender disseminierter intravasaler Gerinnung als sinnvolle Indikation.

Bei einer Reihe von anderen Erkrankungen und Therapien wurden Versuche mit einer Antithrombin III-Substitution berichtet, ohne daß man diese Indikationen als gesichert betrachten könnte:

Bei verschiedenen Leberparenchymerkrankungen wird Antithrombin III vermindert gebildet, bei akutem Leberversagen kann es auch zum Auftreten einer disseminierten intravasalen Gerinnung kommen (Rake et al., 1970). Limitierte Erfahrungen weisen auf einen günstigen Effekt einer Antithrombin III-Substitution beim akuten Leberversagen hin (Laursen et al., 1981), bei der Lebertransplantation bestätigte eine unlängst publizierte Studie frühere positive Berichte nicht (Baudo et al., 1992). Antithrombin III ist notwendig zur vollen Wirksamkeit einer Heparintherapie, unter Heparintherapie fällt Antithrombin III ab. Neugeborene und Patienten mit einer Hepatopathie haben erniedrigte Antithrombin III-Spiegel, bei vielen extrakorporalen Verfahren wie Plasmapherese, ECMO oder Hämofiltration wird mit Heparin antikoaguliert und häufig ein Antithrombin III-Abfall beobachtet.

In allen diesen Fällen kann eine Antithrombin III-Substitution zur Entfaltung der vollen Heparinwirkung erwogen werden, allerdings erscheint ein Management der „Heparinresistenz“ bei Antithrombin III-Erniedrigung bei oben angeführten Zuständen auch ohne Antithrombin III-Substitution möglich.

Beim nephrotischen Syndrom kommt es zum Verlust von Antithrombin III mit der Proteinurie (De Stefano et al., 1987). Dies trägt zur beim nephrotischen Syndrom bestehenden Thromboseneigung bei, eine Substitution des Verlustes kann erwogen werden. Neugeborene mit zyanotischen Herzfehlern haben häufig sehr niedrige Antithrombin III-Werte. Vor Einleitung des extrakorporalen Verfahrens kann eine Antithrombin III-Substitution erwogen werden. Schließlich mag Antithrombin III-Substitution nützlich sein zur Verhinderung der Rethrombose nach koronarer Lyse, da bei koronarer Lyse eine substantielle Menge von Thrombin freigesetzt wird (Owen et al., 1988).

Protein C-Konzentrat

Homozygoter Protein C-Mangel ist auf Grund der spontan auftretenden disseminierten intravasalen Gerinnung beim Neugeborenen nicht mit dem Leben vereinbar. Die Substitution mit Protein C ist daher indiziert (Auberger, 1992; Dreyfus et al., 1991).

Die Kumarinnekrose am Beginn einer oralen Antikoagulationstherapie entsteht durch den raschen Abfall von Protein C, erste Berichte über die Anwendung von Protein C-Konzentrat bei der Kumarinnekrose ergeben ermutigende Berichte (Muntean et al., 1992).

Topisches Thrombin, Fibrinkleber

Topisch angewendete Gerinnungsfaktorenkonzentrate, insbesondere Fibrinkleber, sind sicherlich eine nützliche Hilfe bei bestimmten chirurgischen Eingriffen und ermöglichen teilweise neue chirurgische Techniken (Rousou et al., 1989). Auch bei topisch angewandten Gerinnungsfaktorenkonzentraten bestehen ähnliche Risiken wie bei intravasal applizierten Gerinnungs-

faktorenkonzentraten. Sie enthalten neben aus humanem Plasma gewonnenen Faktoren zum Teil auch bovine Faktoren. Bovines Thrombin und darin als Verunreinigung enthaltender boviner Faktor V können zum postoperativen Auftreten von transienten Inhibitoren gegen Thrombin und seltener gegen Faktor V führen, wobei die allein gegen Thrombin gerichteten Inhibitoren mit keiner Blutungsneigung verbunden zu sein scheinen (Flaherty et al., 1989; Muntean et al., 1997; Stricker et al., 1988; Zehnder und Leung, 1990).

Literatur

- Auberger K (1992) Evaluation of a new protein-C concentrate and comparison of protein-C assays in a child with congenital protein-C deficiency. *Ann Hematol* 64: 146
- Baudo F, DeGasperi A, Cataldo F, Caimi TM, Cattaneo D, Redaelli R, Pannacciulli E, Corti A, Mazza E, Belli L (1992) Antithrombin III supplementation during orthotopic liver transplantation in cirrhotic patients: a randomized trial. *Thromb Res* 68: 409
- Blatt PM, Kingdon HS, McLean G, Roberts HR (1974) Thrombogenic material in prothrombin complex concentrates. *Ann Intern Med* 81: 766
- Blauhut B, Kramar H, Vinazzer H, Bergmann H (1985) Substitution of antithrombin III in shock and DIC: a randomized study. *Thromb Res* 39: 81
- Brackmann HH, Egli H (1981) Treatment of haemophilia patients with inhibitors. In: Seligsohn U, Rimon A, Horoszowski H (eds) *Haemophilia*. Castle House Publications, Kent, p 113
- Brettler DB (1993) Are pure concentrates better? *Hemophilia World* 8: 4
- De Stefano V, Triolo L, De Martini D, Ferrelli R, Mori R, Leone G (1987) Antithrombin III loss in patients with nephrotic syndrome or receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. Evidence of inactive antithrombin III in urine of patients with nephrotic syndrome. *J Lab Clin Med* 109: 550
- Dickneite G, Paques EP (1993) Reduction of mortality with antithrombin III in septicemic rats: a study of klebsiella pneumoniae induced sepsis. *Thromb Haemostas* 69: 9
- Dreyfus M, Magny JF, Bridey F, Schwarz HP, Planche C, Dehan M, Tchernia G (1991) Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate. *N Engl J Med* 325: 1565

- Flaherty MJ, Henderson R, Wener MH (1989) Iatrogenic immunization with bovine thrombin: a mechanism for prolonged thrombin times after surgery. *Ann Intern Med* 111: 631
- Goldsmith JAM, Deutsche J, Tang M, Green D (1991) CD4 cells in HIV-1 infected hemophiliacs: effect of factor VIII concentrates. *Thromb Haemostas* 66: 41
- Hedner U, Kisler W (1993) Use of human factor VIIa in the treatment of two hemophilia A patients with high-titer inhibitors. *J Clin Invest* 71: 1836
- Hellgren M, Tenborn L, Abildgaard U (1982) Pregnancy in women with congenital antithrombin III deficiency: experience of treatment with heparin and antithrombin. *Gynecol Obstet Invest* 14: 127
- Hilgartner MW, Knatterud GL and the FEIBA Study Group (1992) The use of factor eight inhibitor by-passing activity (FEIBA Immuno) product for treatment of bleeding episodes in hemophiliacs with inhibitors. *Blood* 61: 36
- Hultin MB (1979) Activated clotting factors in factor IX concentrates. *Blood* 54: 1028
- Kario K, Matsuo T, Kodama K, Matsuo M (1992) Prophylactic anti-thrombin III administration during pregnancy immediately reduces the thrombin hyperactivity of congenital antithrombin III deficiency by forming thrombin-antithrombin III complexes. *Thromb Res* 66: 509
- Keiling A, Holst F, Seitz R, Wallin R, Saldeen T (1991) Severe factor XIII deficiency in disturbances of synthesis or increased consumption (DIC). Treatment of bleeding complications by factor XIII concentrates. *Thromb Haemostas* 65: 1237
- Kingdon HS, Lundblad RL, Veltkamp JJ, Aronson DL (1975) Potentially thrombogenic materials in factor IX concentrates. *Thromb Diath Haemorrh* 33: 61
- Laursen B, Mortensen JZ, Frost L, Hansen KB (1981) Disseminated intravascular coagulation in hepatic failure treated with antithrombin III. *Thromb Res* 22: 70
- Leone G, Gugliotta L, Mazzucconi MG, De Stefano V, Belmonte MM, Dragoni F, Specchia G, Centra A, Gamba G, Camera A, Mandelli F (1993) Evidence of a hypercoagulable state in patients with acute lymphoblastic leukemia treated with low dose of E.coli L-Asparaginase: a GIMEMA study. *Thromb Haemostas* 69: 12
- MacGregor IR, Ferguson JM, McLaughlin LF, Burnouf T, Prowse CV (1991) Comparison of high purity factor IX concentrates and a pro-thrombin complex concentrate in a canine model of thrombogenicity. *Thromb Haemostas* 66: 609
- Maki M, Terao T, Ikenoue T, Takemura T, Sekiba K, Shirakawa K, Soma H (1987) Clinical evaluation of antithrombin III concentrate (BI 6.013)

- for disseminated intravascular coagulation in obstetrics. *Gynecol Obstet Invest* 23: 230-240
- Makris M, Kitchen S, Russell F, Preston FE (1991) Clinical use and monitoring of activated recombinant factor FVII concentrate (rFVIIa) in haemophilia A patients with factor VIII inhibitors. *Thromb Haemostas* 65: 64
- Mannucci PM, Bauer KA, Gringeri A, Barzegar S, Bottasso B, Simoni L, Rosenberg RD (1990) Thrombin generation is not increased in the blood of hemophilia B patients after the infusion of a purified factor IX concentrate. *Blood* 76: 254
- Mannucci PM, Gringeri A, de Biasi R, Baudo F, Morfini M, Ciavarella N (1992) Immune status of asymptomatic HIV-infected hemophiliacs: randomized, prospective, two-year comparison of treatment with a high-purity or an intermediate-purity factor VIII concentrate. *Thromb Haemostas* 67: 310
- Marassi A, Manzullo V, di Carlo V, Mannucci PM (1978) Thromboembolism following prothrombin complex concentrates and major surgery in liver disease. *Thromb Haemostas* 39: 787
- Menache D, O'Malley JP, Schorr JB, Wagner B, Williams C, the Cooperative Study Group (1990) Evaluation of the safety, recovery, half-life, and clinical efficacy of antithrombin III (human) in patients with hereditary antithrombin III deficiency. *Blood* 75: 33
- Muntean W, Finding K, Gamillscheg A, Zenz W (1992) Multiple thromboses and coumarin-induced skin necrosis in a young child with antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemorrh Disord* 5: 43
- Muntean W, Zenz W, Finding K, Zobel G, Beitzke A (1997) Inhibitor to factor V after exposure to fibrin sealant during cardiac surgery in a 2 year old child. *Acta Paediatr* (in press)
- Owen J, Friedman KD, Grossman BA, Wilkins C, Berke AD, Powers ER (1988) Thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator or streptokinase induces transient thrombin activity. *Blood* 72: 616
- Rake MO, Pannell G, Flute PT, Williams R (1970) Intravascular coagulation in acute hepatic necrosis. *Lancet* i: 533
- Rousou J, Levitsky S, Gonzalez-Lavin L, Cosgrove D, Magilligan D, Weldon C, Hiebert C, Hess P, Joyce L, Bergsland J, Gazzangia A (1989) Randomized clinical trial of fibrin sealant in patients undergoing resection or cardiac operations. *J Thor Cardiovasc Surg* 97: 2
- Smid WM, vdMeer J, Smit JW, Halie MR (1993) The course of preexistent immune abnormalities in HIV negative haemophiliacs treated for two years with a monoclonal purified factor VIII concentrate. *Thromb Haemostas* 69: 306

- Schulman S, Tengborn L (1992) Treatment of venous thromboembolism in patients with congenital deficiency of antithrombin III. *Thromb Haemostas* 68: 634
- Schwartz RS, Bauer KA, Rosenberg RD (1989) Clinical experience with antithrombin III concentrate in treatment of congenital and acquired deficiency of antithrombin. *Am J Med* 87 [Suppl 3 B]: 53
- Stricker RB, Lane PK, Leffert JD, Rodgers GM, Shuman MA, Corash L (1988) Development of antithrombin antibodies following surgery in patients with prosthetic cardiac valves. *Blood* 72: 1375
- Vinazzer H (1989) Therapeutic use of antithrombin III in shock and disseminated intraavascular coagulation. *Semin Thromb Hemostas* 15: 347
- Zaunschirm A, Muntean W (1986) Correction of hemostatic imbalances induced by L-Asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Ped Hematol Oncol* 3: 19
- Zehnder JL, Leung LLK (1990) Development of antibodies to thrombin and factor V with recurrent bleeding in a patient exposed to topical bovine thrombin. *Blood* 76: 2011

Korrespondenz: Univ.-Prof. Dr. W. Muntean, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Auenbruggerplatz, A-8036 Graz, Österreich