

I Der Gerinnungsfaktor XIII

Pathophysiologie, Klinik und Therapie von Mangelzuständen

Christian Friedrich Weber* • Elisabeth Hannah Adam* • Andreas Pape • Marina Jöst
Patrick Meybohm • Katja Schmitz • Kai Zacharowski • Martin Hermann • Dietmar Fries

Die Transglutaminase Faktor XIII (FXIII) nimmt eine Sonderstellung unter den Gerinnungsfaktoren ein. Ihr umfangreiches Wirkspektrum umfasst neben antiinflammatorischen und proangiogenetischen insbesondere auch prokoagulatorische Effekte. Der aktivierte FXIII vermittelt u. a. die Quervernetzung von Fibrinfäden und die Integration von α 2-Antiplasmin in das Gerinnsel und verbessert dadurch dessen Festigkeit. Der Artikel beschäftigt sich insbesondere mit der Pathophysiologie des FXIII-Defizits und geht auf klinische Relevanz, Monitoring und Therapieoptionen dieser Pathologie ein.

Vom Endotheldefekt zur Fibrinfibrille

Hämostase Nach Endothelläsion kommt es zu einer durch Von-Willebrand-Faktor vermittelten Adhäsion von Thrombozyten an Phospholipide der subendothelialen Matrix. Einem gemeinhin akzeptierten Model der Hämostase folgend [1], kann der auf diese primäre Hämostase folgende Gerinnungsprozess in 3 separate Phasen der sog. sekundären Hämostase unterteilt werden:

- ▶ In der Initiierungsphase, die an „Tissue-Factor“-exprimierenden Zellen abläuft, werden geringe Mengen von Gerinnungsfaktoren (initialer Faktor IX und X) aktiviert.

- ▶ In der folgenden Amplifikationsphase kommt es hauptsächlich Thrombin-assoziiert zu einem sprunghaften Anstieg aktiver Gerinnungsfaktoren und einer Aktivierung von Thrombozyten.
- ▶ In der Propagationsphase, die an aktivierten Thrombozyten am Ort der Endothelläsion stattfindet, entstehen große Mengen von Thrombin, das u. a. die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin katalysiert und damit die Voraussetzung für die Entstehung von Fibrinfibrillen schafft. Diese Fibrinfibrillen werden in der Folge durch FXIII, der ebenfalls von Thrombin aktiviert wird, in ein stabiles Fibrinnetz umgewandelt (▶ Abb. 1).

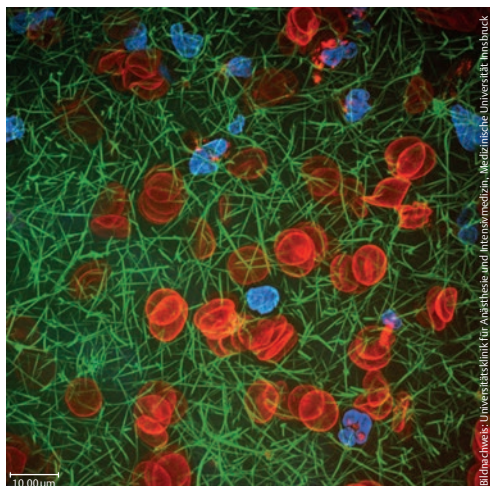
Neben seiner prokoagulatorischen Eigenschaft besitzt FXIII noch weitere Funktionen, auf die ebenfalls im Folgenden genauer eingegangen wird.

Struktur und Vorkommen

Struktur Der hämostaseologisch aktive, extrazellulär vorkommende FXIII ist ein Tetramer aus insgesamt 4 Polypeptidketten, von denen jeweils 2 die gleiche Struktur aufweisen (je 2 A- und B-Untereinheiten) [2]. Die 4 Polypeptidketten werden mittels nicht kovalenter Bindungen zusammengehalten (A2B2).

Das aktive Zentrum des FXIII liegt auf den A-Ketten, die jeweils ein Molekulargewicht von ca. 83 kDa haben und aus 731 Aminosäuren bestehen [3]. Die B-Ketten (Molekulargewicht ca. 80 kDa, 641 Aminosäuren) werden in der Leber synthetisiert [4] und zirkulieren im Plasma auch ohne Bindung an A-Ketten als B2-Homodimere [5]. Ihre Funktion ist nicht abschließend geklärt – scheinbar dienen sie hauptsächlich den A-Ketten zum Schutz vor proteolytischem Abbau [6] und zum Transport im Plasma [7]. Ergebnisse aktuellster Studien lassen zudem vermuten, dass die B-Ketten eine Beschleunigung der weiter unten beschriebenen Quervernetzung von Fibrinketten bewirken können [8].

Abb. 1 Konfokalmikroskopische in-vivo-Darstellung eines Gerinnsels. Faktor XIIIa (grün) vermittelt die Quervernetzung von Fibrinfäden, die ebenso wie Thrombozyten aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht angefärbt sind. Erythrozyten sind rot und die Zellkerne von Leukozyten blau angefärbt.



* Die Autoren haben zu gleichen Teilen zum Manuskript beigetragen und teilen sich die Erstautorenschaft.

Vorkommen Intrazellulär kommt FXIII als A-Ketten-Dimer vor und ist im Zytosol von Thrombozyten, Megakaryozyten, Makrophagen bzw. Monozyten sowie in der Plazenta, im Uterus und in der Prostata zu finden [9–13]. Die Halbwertszeit des Plasma-FXIII im Gleichgewichtszustand beträgt ca. 9–14 Tage. Untersuchungen zeigten, dass die FXIII-Konzentration in Abhängigkeit vom Alter des Patienten, seiner Thrombozytenzahl und bei Vorliegen einer Schwangerschaft variieren kann [13, 14].

Faktor XIII ist ein Tetramer aus jeweils 2 A- und B-Ketten (A2B2). Die A-Ketten tragen das aktive Zentrum.

Hämostaseologische Funktion von Faktor XIII

Transglutaminase FXIII nimmt unter den Gerinnungsfaktoren eine Sonderstellung ein: Anders als die meisten anderen Faktoren ist FXIII keine Serinprotease, die eine Proteinspaltung bewirkt, sondern eine Transglutaminase, die wie ein biologischer Kleber die Ausbildung von Isopeptidbindungen zwischen Aminosäuren katalysiert (Lysin und Glutamin) und damit zur Vernetzung von Proteinen beiträgt [15].

Aktivierung Vermittelt durch Thrombin wird das 37 Aminosäuren große sog. „Aktivierungspeptid“ vom N-Terminus der FXIII-A-Untereinheit abgespalten und dadurch FXIII in das aktive Enzym FXIIIa umgewandelt [16]. Nach anschließender Bindung von Kalzium kommt es zu einer Konformationsänderung des Tetramers [13]. Die B-Untereinheit wird gelockert und daraufhin spaltet sich das Tetramer endgültig in die A- und B-Untereinheiten auf. Die A-Untereinheit trägt das aktive Zentrum, und nachdem durch die Dissoziation der B-Einheit und die Konformationsänderung die freie Thiolgruppe der A-Einheit exponiert ist, kann FXIII als Transglutaminase aktiv werden und die initial löslichen Fibrinfäden zu einem stabilen Fibringerinnsel vernetzen (◉ Abb. 1).

Fibrinsynthese Die Entstehung des primär noch löslichen Fibrins ist das Ergebnis einer Polymerisationsreaktion, die durch Abspaltung der Fibrinopeptide A und B ebenfalls durch Thrombin und nachfolgende Präsentation von A- und B-Epitopen an der E-Domäne des Fibrinogenmoleküls eingeleitet wird. Diese Epitope interagieren mit Molekülen der D-Struktur anderer Fibrinogenmoleküle, was die Entwicklung eines dreidimensionalen Netzwerks zur Folge hat. Die aktive FXIII-A-Einheit katalysiert in der Folge die Ausbildung einer kovalenten Bindung zwischen den γ -Ketten zweier Fibrinmonomere

Funktion von Faktor XIII bei der Fibringerinnselvernetzung

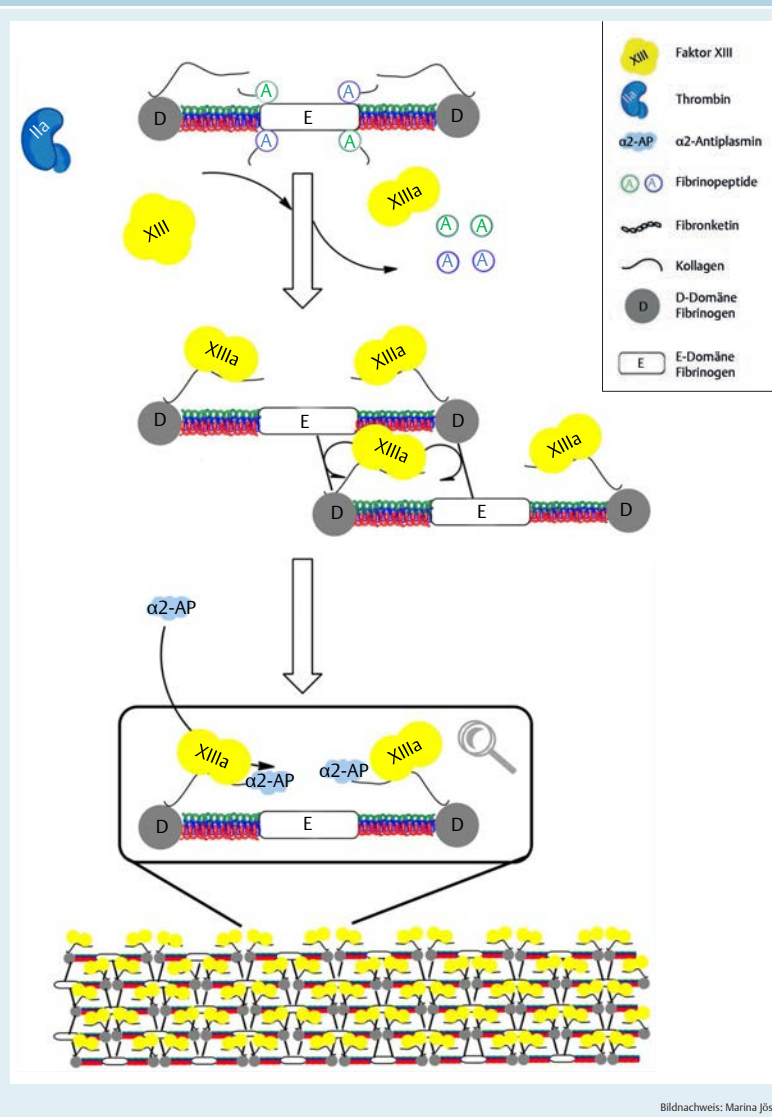


Abb. 2 Unter Verwendung von Kalziumionen generiert Thrombin (Faktor IIa) Fibrin aus Fibrinogen, indem es die Fibrinopeptide A und B entfernt. Thrombin aktiviert ferner die Transglutaminase FXIII. Dabei entsteht durch Dissoziation des Heterotetramers das aktive Homodimer (FXIIIa). FXIIIa bildet durch kovalente Bindungen aus Fibrinmonomeren, die aus 3 verschiedenen Peptidketten aufgebaut sind (α [rot], β [grün] und γ [blau]), und bereits nicht kovalent verknüpften Fibrindimeren höhere Fibrinpolymere. Initial entstehen diese zwischen den γ -Untereinheiten. Durch den Einbau von Plasmininhibitoren wie α_2 -Antiplasmin trägt FXIIIa zum Schutz vor fibrinolytischen Proteasen und damit zur mechanischen Stabilisierung bei [21].

(◉ Abb. 2). Dadurch wird die mechanische Stabilität des Gerinnsels und dessen Widerstandsfähigkeit gegen fibrinolytischen Abbau deutlich verbessert [17, 18].

Sekundäre Quervernetzung FXIII weist grundsätzlich eine recht geringe Substratspezifität auf und nimmt neben der beschriebenen Quervernetzung von Fibrinfäden noch andere Aufgaben in der Hämostase wahr. Im Rahmen der sog. sekundären Quervernetzung (secondary cross-linking) vermittelt FXIII die Integration weiterer Proteine in das Gerinnsel sowie eine Verankerung des Gerinnsels in der

Funktion von Faktor XIII bei der sekundären Quervernetzung

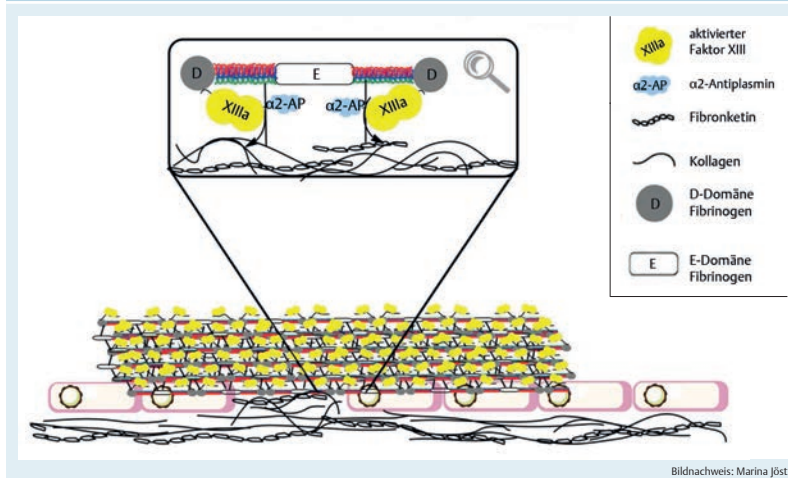


Abb. 3 FXIII-vermittelte Verankerung des Gerinnsels in einer Wunde durch Verbindung von Fibrin mit Bestandteilen der extrazellulären Matrix wie z. B. Kollagen und Fibronektin (vereinfachte Darstellung; u. a. wurde auf die Darstellung des Von-Willebrand-Faktors und seinen Anteil an der Fibrin-Kollagen-Verbindung verzichtet).

Wunde (Abb. 3). Von besonderer Bedeutung für die Stabilität des Clots ist die Integration von $\alpha 2$ -Antiplasmin in das Gerinnsel [19–21]. Dadurch wird die fibrinolytische Wirkung der besonders potenten Protease Plasmin reduziert.

Antifibrinolytische Wirkung Die antifibrinolytische Wirkung von FXIII spiegelt sich u. a. in einer in-vitro-Studie von Dirkmann et al. wider. Die Autoren induzierten mittels rekombinanten Plasminogen-Aktivator eine Hyperfibrinolyse und konnten anhand thrombelastometrischer Messungen der Gerinnselstabilität nach Zugabe von FXIII einen antifibrinolytischen Effekt aufzeigen. Dieser fiel jedoch in Relation zum Effekt von Tranexamsäure geringer aus [22]. Weitere hämostaseologisch relevante Substrate von FXIII sind

- ▶ Gerinnungsfaktor V,
- ▶ Plasminogenaktivatorinhibitor Typ 2 (PAI-2),
- ▶ Thrombin-aktivierbarer Fibrinolyseinhibitor (TAFI) und
- ▶ Von-Willebrand-Faktor (vWF).

Proteine der extrazellulären Matrix (z. B. Fibronektin und Kollagen) sowie Proteine des Zytoskeletts (z. B. Aktin und Myosin) sind ebenfalls Substrate von FXIII [2, 23].

Faktor XIII ist eine Transglutaminase, die wie ein biologischer Kleber kovalente Bindungen zwischen 2 Fibrinogenmolekülen bildet und damit dem Gerinnsel mechanische Stabilität verleiht.

Weitere Funktionen von Faktor XIII

Gewebereparatur und Wundheilung FXIII scheint auf vielfältige Weise Einfluss auf Wundheilung und Gewebereparatur zu nehmen. Untersuchungen lassen vermuten, dass FXIII proangiogenetische Effekte besitzt und durch die weiter oben bereits beschriebene Verbindung von Ele-

menten der extrazellulären Matrix (Abb. 3) die Stabilität der endothelialen Barriere verbessern kann [24, 25]. Ferner werden eine gesteigerte Migration von Fibroblasten und Osteoblasten, die Aufrechterhaltung der physiologischen vaskulären Permeabilität sowie eine reduzierte Ödemneigung mit FXIII in Verbindung gebracht.

Im Kollektiv von Patienten mit ausgeprägtem hereditären FXIII-Mangel sind Wundheilungsstörungen mit einer Prävalenz von >10% eine häufige Komplikation [14, 26]. Fallbeobachtungen lassen darauf schließen, dass auch ein erworbenes FXIII-Defizit eine Wundheilung verzögern kann und dass (topische) Substitution von FXIII einen positiven Effekt auf die Gewebereparatur und die Wundheilung haben könnte [27]. Höhergradigere Evidenz aus prospektiven Observationsstudien oder randomisierten kontrollierten Studien fehlt.

Obwohl aktuelle tierexperimentelle Studien zeigten, dass FXIII eine wichtige Rolle für die mukosale Wundheilung nach inflammatorischer Kolitis übernimmt [28], konnten prospektiv randomisierte Studien an Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen bisher keinen beneficialen klinischen Effekt nach Substitution von FXIII nachweisen [29].

Aufrechterhaltung Schwangerschaft Vor allem in der Frühphase einer Schwangerschaft ist die sichere Balance zwischen Koagulation und Fibrinolyse elementar für die uteroplazentare Zirkulation und damit für den Erhalt der Schwangerschaft [30, 31]. FXIII befindet sich in der Grenzschicht zwischen maternalem und fötalem Gewebe und moduliert dort die Fibrinolyse. Polymorphismen im Gen der Faktor-A-Untereinheit, aber auch kongenitale Mangelzustände können zu einer Plazentaablösung und Aborten führen [32–34].

Es existieren keine prospektiv randomisierten Studien zur Effizienz einer Therapie mit FXIII-Konzentraten oder Frischplasma bei schwangeren Patientinnen mit kongenitalem FXIII-Mangel. Mehrere Fallberichte zeigten jedoch, dass bei Patientinnen mit kongenitalem FXIII-Defizit und mehrmaliger Abort-Anamnese eine komplikationslose Geburt nach repetitiver Transfusion von Frischplasma [35] und/oder Substitution von FXIII-Konzentrat [36] möglich war.

Im Laufe einer Schwangerschaft und insbesondere in den letzten Schwangerschaftswochen (SSW) ändert sich der Gerinnungsstatus der Schwangeren gravierend. Exemplarisch sei hier der hochsignifikante Anstieg der Plasmakonzentration von Fibrinogen in der 38. bis 40. SSW erwähnt [37]. FXIII scheint diesen Änderungen nicht unterworfen zu sein: Prospektive Kohortenstudien zeigten, dass die Aktivität des Gerinnungsfaktors XIII von einer Schwangerschaft eher unbeeinflusst ist und keinen relevanten Veränderungen unterliegt [38, 39].

Immunmodulation Die Transglutaminase FXIII besitzt immunmodulatorische Eigenschaften und ist Bestandteil der frühen Immunantwort gegen Pathogene. Studien mit verschiedenen Infektionsmodellen (*E. coli*, *S. aureus*, *S. pyogenes*) zeigten, dass FXIII Proteine der Oberflächenstruktur von Bakterien vernetzt und Mikroorganismen kovalent im Fibrinnetz immobilisiert [40, 41].

Faktor XIII ist für die Aufrechterhaltung der utero-plazentaren Zirkulation notwendig und beeinflusst Wundheilung und Gewebereparatur auf vielfältige Weise.

Polymorphismen

FXIII-Val34Leu In den letzten Jahrzehnten sind >60 Mutationen für die FXIII-kodierenden Gene beschrieben worden [42]. Der häufigste und bisher bestuntersuchte Polymorphismus mit einer Prävalenz von bis zu 25% [43] ist der auf eine Punktmutation im Gen der A-Untereinheit zurückzuführende FXIII-Val34Leu. Dieser Polymorphismus kann antithrombotische Effekte zeigen – wohl bedingt durch höhere Substrataffinität gegenüber Thrombin und eine überschüssige und ineffektive Produktion von FXIIIa [44, 45].

In einer retrospektiven Studie wurde die Präsenz einer homozygoten Variante dieses Polymorphismus als signifikanter Prädiktor für fatale Hirnblutungen identifiziert [46]. Inwieweit dieser Polymorphismus jedoch auch einen protektiven Effekt gegenüber dem Auftreten von koronarer Herzerkrankung und Myokardinfarkt [47, 48], zerebrovaskulären Erkrankungen [49] und venösen Thrombosen [50] hat, und ob sich die Präsenz dieses Polymorphismus als Prädiktor für vaskuläre Ereignisse eignen könnte, wird kontrovers diskutiert [51, 52].

Diagnostik zur Bestimmung der FXIII-Aktivität

Konventionelle Gerinnungsdiagnostik nicht ausreichend Die FXIII-Aktivität wird durch die konventionelle Gerinnungsdiagnostik nicht abgebildet (z.B. aktivierte partielle Thromboplastinzeit [aPTT], International Normalized Ratio [INR]/Quick, Thromboplastinzeit [TPZ]). Selbst normwertige Ergebnisse von aPTT oder INR schließen ein FXIII-Defizit nicht aus. Auch Ergebnisse viskoelastischer Verfahren wie der Thrombelastometrie erlauben keine Rückschlüsse auf die FXIII-Aktivität [53].

Unterschiedliche Verfahren Grundsätzlich werden qualitative von semiquantitativen und quantitativen Verfahren zur Analyse der FXIII-Aktivität unterschieden [54].

- ▶ Die qualitativen Verfahren können lediglich zur Diagnostik eines absoluten FXIII-Mangels herangezogen werden,
- ▶ die quantitativen Verfahren erlauben eine exaktere Bestimmung der FXIII-Aktivität.

Zu den Letztgenannten gehören photometrische bzw. fluorometrische Methoden [55], die sich die Enzymaktivität von FXIII zunutze machen. Dabei wird z.B. aufgrund FXIII-assoziiierter Ammoniakfreisetzung oder der kovalenten Verbindung von Aminen mit Proteinen/Peptidsubstraten eines Testkits auf die FXIII-Aktivität rückgeschlossen [56, 57].

Von eher wissenschaftlichem Interesse sind zudem ELISA-gestützte Verfahren, welche die Konzentration des FXIII bestimmen und eine Differenzierung der A- oder B-Untereinheiten von FXIII zulassen.

- ▶ Bei der Interpretation der Ergebnisse der verschiedenen Testverfahren muss berücksichtigt werden, dass von der FXIII-Konzentration nicht auf dessen Funktionalität rückgeschlossen werden kann und umgekehrt [58].

Die konventionelle Gerinnungsdiagnostik erlaubt keine Rückschlüsse auf die Faktor-XIII-Aktivität.

Faktor-XIII-Defizit

Hereditär



Es sind homo- und heterozygote FXIII-Mangelkrankungen beschrieben worden, welche die A- und/oder die B-Untereinheit des Gerinnungsfaktors betreffen können.

Homozygoter Faktor-XIII-Mangel Das erstmals im Jahr 1960 beschriebene [59] hereditäre homozygote FXIII-Defizit ist eine sehr seltene, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit einer Inzidenz von 1:1 000 000 bis 1:5 000 000 [13, 60]. Betroffene Patienten leiden unter schwersten Koagulopathien. Als nahezu pathognomonisches Zeichen (Prävalenz >80%) kann eine einige Tage nach der Geburt aus der durchtrennten Nabelschnur auftretende Blutung angesehen werden. Hämorrhagien nach Bagateltraumata oder postoperativ nach kleinen Eingriffen, Gelenkblutungen, Gastrointestinalblutungen, spontane Weichteil- und Schleimhautblutungen sowie Epistaxis sind häufige klinische Symptome [61]. Bei bis zu 25% der Betroffenen treten im Laufe des Lebens intrakranielle Blutungen auf, welche die Haupttodesursache darstellen. Neben der Blutungsneigung gehören abnormale Wundheilung und spontane Aborte zu den klinischen Manifestationen des hereditären FXIII-Mangels.

Klassifikation Es existieren verschiedene Schemata zur Klassifikation des FXIII-Defizits:

Ein Schema [62] basiert auf genetischen Charakteristika und verwendet u. a. FXIII-A- und FXIII-B-Antigenspiegel sowie thrombozytäre FXIII-A-Antigenspiegel zur Differenzierung der verschiedenen Mangelkrankungen.

Ein anderes Schema nutzt klinische Endpunkte: In einer Analyse des europäischen Netzwerks zu seltenen Gerinnungsstörungen wurden die im Plasma gemessenen Aktivitäten von FXIII in Relation zum klinischen Schweregrad von Blutungen gesetzt und man definierte 3 Arten von Mangelzuständen („schwer“= nicht nachweisbare Aktivität von FXIII sowie „moderat“ bzw. „mild“ mit Aktivitäten von < 30% bzw. > 30%) [63].

Heterozygoter Faktor-XIII-Mangel Die Prävalenz milder Mangelzustände bei heterozygotem FXIII-A-Mangel in Deutschland wird mit 1:1000 (bis zu 80 000 Betroffene in Deutschland) angegeben [64]. Diese sind klinisch oft inapparent und werden i. d. R. durch das Auftreten diffuser Blutungen im Rahmen operativer Eingriffe oder nach Traumata diagnostiziert. Wie beim von-Willbrand-Syndrom handelt es sich hierbei um eine weit unterdiagnostizierte hämostaseologische Erkrankung von großer klinischer Relevanz.

Sekundär erworben



Viele Ursachen und unterschiedliche Ausprägungen Das erworbene FXIII-Defizit ist multifaktorieller Genese und zeichnet sich durch hohe klinische Heterogenität aus: Es sind sowohl klinisch inapparente Fälle als auch solche mit schweren Wundheilungsstörungen oder fatalen Hämorrhagien beschrieben worden. Bereits in den 1960er-Jahren wurde die erste Übersicht von nahezu 100 verschiedenen Formen des erworbenen FXIII-Defizits publiziert [65].

Autoimmune Genese Sehr selten ist ein sekundäres FXIII-Defizit die Folge einer Autoimmunerkrankung. Es sind einige wenige Fälle beschrieben worden, in denen sich Antikörper (meist IgG) gegen FXIII oder FXIIIa gebildet hatten und eine Hemmkörperhämophilie entstand. Die Autoren vermuteten einen Zusammenhang zwischen der Antikörperbildung gegen FXIII bzw. FXIIIa und einer Therapie mit FXIII-Konzentrat oder Antibiotika wie Penizillin oder Isoniazid [14, 66–69].

Komorbidität internistischer Erkrankungen Deutlich häufiger ist ein sekundäres FXIII-Defizit eine unspezifische Komorbidität bei verschiedenen internistischen Erkrankungen und lässt sich auf verminderte hepatische Synthese der FXIII-B-Einheit oder gesteigerten Umsatz zurückführen [70]. Abhängig u. a. von der Schwere der Grunderkrankung können bis zu 40% der Patienten mit akuten oder chronischen Lebererkrankungen, inflammatorischen Darmerkrankungen, Septiti-

den sowie hämatoonkologischen Erkrankungen FXIII-Aktivitäten < 30% aufweisen [10, 64].

Perioperativ erworbenes Faktor-XIII-Defizit

Perioperativer Blutverlust sowie Hämodilution und gesteigerter Verbrauch können zu einer Reduktion der FXIII-Aktivität auf Werte um 30–70% führen [64, 71, 72]. Insbesondere die extrakorporale Zirkulation scheint mit der Entwicklung eines FXIII-Defizits assoziiert zu sein. Diese Vermutung wird von Studien an Patienten untermauert, bei denen intraoperativ eine Herz-Lungen-Maschine [73] bzw. im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) [74] durchgeführt wurde.

Dass die Reduktion der FXIII-Aktivität ein akutes Ereignis und möglicherweise Ausdruck einer aktiven oder drohenden Hämorrhagie sein kann, zeigt eine Studie von Theusinger et al. Traumato-logischen Patienten (mittlerer Injury Severity Score [ISS]=25) wurde am Notfallort und nach stationärer Aufnahme im Schockraum Blut entnommen: In einer Zeitspanne von 50±16 min sank die FXIII-Konzentration um 20±5% [75].

Hereditäre und sekundär z. B. durch Dilution und Verbrauch erworbene Faktor-XIII-Mangelzustände können mit lebensbedrohlichen Hämorrhagien assoziiert sein.

Koagulopathien: klinische Relevanz des Faktor-XIII-Mangels

Hereditärer Mangel Hereditäre FXIII-Mangelzustände können mit schweren Hämorrhagien einhergehen.

▶ Bei Patienten mit homozygotem FXIII-Mangel und konsekutiv erhöhtem Risiko für spontane lebensbedrohliche Blutungen besteht deswegen die Indikation zur lebenslangen prophylaktischen Therapie.

Die im Rahmen einer prophylaktischen Therapie angestrebte FXIII-Aktivität liegt zwischen 3% und 10% [61].

Patienten mit heterozygoten Mangelzuständen, bei denen die FXIII-Aktivität üblicherweise 30–60% beträgt, leiden unter vergleichsweise milderen Symptomen. Spontane Blutungen sind zwar seltene Ereignisse und prophylaktische Therapie-maßnahmen üblicherweise nicht nötig [76]. Im Rahmen eines Traumas oder eines chirurgischen Eingriffs kann in diesem Kollektiv aber durchaus eine schwere behandlungsbedürftige Koagulopathie vorliegen, die mit der erniedrigten FXIII-Aktivität assoziiert sein kann [76–79].

Sekundär erworbener Mangel Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen von Studien an Patienten mit hereditärem FXIII-Defizit sind nur einge-

schränkt auf hämorrhagische Patienten ohne hereditäre Koagulopathie zu übertragen. Denn in diesem Kollektiv liegen oft noch mehrere andere Ursachen für Gerinnungsstörungen vor. Nicht selten ist ein erworbenes FXIII-Defizit Folge einer Hämodilution, bei der neben Hypofibrinogenämie auch ein globales Defizit der plasmatischen Gerinnungsfaktoren, eine erworbene Thrombozytopenie oder -pathie sowie Störungen in den hämostaseologischen Rahmenbedingungen (pH-Wert, ionisiertes Kalzium, Temperatur) vorliegen können.

Es existiert aktuell keine belastbare Evidenz aus prospektiv randomisierten Studien, die einen kausalen Zusammenhang zwischen perioperativ erworbenem FXIII-Defizit und dem Auftreten von Koagulopathien bestätigen könnten. Auch konnten bisher keine einheitlich akzeptierten Grenzwerte der FXIII-Aktivität definiert werden, ab deren Unterschreiten bei Koagulopathien eine Korrektur indiziert wäre. Ergebnisse mehrerer prospektiver Studien an verschiedenen, meist chirurgischen Patientenkollektiven legen jedoch nahe, dass – analog zu Patienten mit heterozygotem Mangel – bei diffuser Blutung ab einer Aktivität <60% Maßnahmen zur Erhöhung der FXIII-Aktivität gerechtfertigt sein können.

Studien: niedrige FXIII-Aktivität Eine prospektive Studie von Wettstein et al. z. B. identifizierte an 226 Patienten mit elektivem chirurgischen Eingriff in einer Subgruppe von Patienten mit unerklärlicher intraoperativer Blutungsneigung eine signifikant erniedrigte FXIII-Aktivität im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Blutungskomplikationen (46% [24,6–89,9%] vs. 81% [28–258%]; $p < 0,001$) [80].

Eine weitere Studie an 876 neurochirurgischen Patienten zeigte, dass beim parallelen Auftreten von relativer Hypofibrinogenämie (<150 mg/dl) und FXIII-Aktivität <60% die Risiken „postoperative Transfusionspflichtigkeit“ und „Notwendigkeit chirurgischer Revision wegen Blutung“ 12-fach erhöht waren. Eine FXIII-Aktivität <80% war zudem unabhängiger signifikanter Prädiktor für die Entwicklung intrakranieller Hämatome [72].

Studien: Substitution von FXIII Korte et al. zeigten in einer prospektiv randomisierten kontrollierten Studie an Patienten, die sich einer großen allgemeinchirurgischen onkologischen Operation unterzogen, dass die Substitution von 30 U FXIII/kg KG die thrombelastometrisch erfasste Gerinnselfestigkeit stärkt und den perioperativen Blutverlust sowie die Transfusionsrate von Erythrozytenkonzentraten signifikant reduzieren kann [81]. In einer prospektiv randomisierten plazebokontrollierten Studie an 75 kardiochirurgischen Patienten applizierten Gödje et al. nach extrakorporaler Zirkulation entweder 0 IE (Plazebo), 1250 IE oder 2500 IE FXIII-Konzentrat. Der postoperative Blutverlust unterschied sich zwischen den Grup-

pen nicht signifikant – allerdings waren der postoperative Blutverlust sowie der Transfusionsbedarf bei Patienten mit FXIII-Aktivität >70% signifikant niedriger als bei Patienten mit FXIII-Aktivität <70% [82].

Studien an verschiedenen chirurgischen Kollektiven identifizierten eine FXIII-Aktivität <60% als Prädiktor für Blutungen bzw. als unteren Grenzwert, ab dessen Unterschreiten eine Therapie des Defizits gerechtfertigt sein kann.

Therapieoptionen

Hereditäres und erworbenes Defizit Für die Therapie hereditärer und erworbener Mangelzustände stehen in Deutschland grundsätzlich Frischplasma und pasteurisiertes FXIII-Konzentrat zur Verfügung [56, 83]. Rekombinant hergestelltes FXIII-Konzentrat (NovoThirteen, Novo Nordisk/Dänemark), das keine FXIII-B-Einheiten enthält und damit für Patienten mit hereditärem FXIII-B-Defizit nicht eingesetzt werden kann, ist in Deutschland nicht zugelassen [84].

Bedingt durch die ca. 9- bis 14-tägige Halbwertszeit von FXIII müssen bei Patienten mit hereditärem FXIII-Defizit repetitive prophylaktische Gaben in einem ca. 20-tägigen Intervall erfolgen. Hauptsächlich wegen der mit der Transfusion von Frischplasma assoziierten Risiken (insbesondere Transmission von Pathogenen) wird in Deutschland bevorzugt pasteurisiertes Faktorenkonzentrat (Fibrogammin®, CSL Behring/Hattersheim) eingesetzt [85].

Perioperativ erworbenes Defizit Ähnliches gilt für die Therapie des perioperativ erworbenen FXIII-Defizits. Bei diffuser Blutungsneigung und Ausschluss anderer Ursachen für Gerinnungsstörungen kann im Einklang mit Empfehlungen internationaler Hämotherapie-Leitlinien auch ohne laboranalytischen Beweis eines FXIII-Defizits eine kalkulierte Therapie mit FXIII-Konzentrat gerechtfertigt sein (z. B. 15–30 IE/kg KG oder 1250 IE als Bolus) [86–89]. Als Faustregel gilt:

► 1 IE FXIII-Konzentrat pro kg KG hebt die Plasmaaktivität um 1–2% an.

Relative Kontraindikationen bestehen bei Vorliegen von frischen Thrombosen oder Lungenembolien [90].

Soll die Therapie eines FXIII-Defizits mit Frischplasma erfolgen, so muss berücksichtigt werden, dass 1 ml/kg KG die Faktorkonzentration um 1% erhöht und deswegen große Mengen von Frischplasma (>20 ml/kg) notwendig sein können.

Die Therapie von FXIII-Mangelzuständen erfolgt üblicherweise unter Verwendung von pasteurisiertem Faktorenkonzentrat.

Fazit Die Transglutaminase FXIII hat eine geringe Substratspezifität. Ihr vielfältiges Funktionsspektrum betrifft u. a. die Bereiche Hämostase, Wundheilung, Schwangerschaft und Immunmodulation. Hereditäre und erworbene Mangelzustände können mit lebensbedrohlichen Blutungen assoziiert sein. ◀

PD Dr. med. Christian Friedrich Weber^{1*}, Dr. med. Elisabeth Hannah Adam^{1*}, PD Dr. med. Andreas Pape¹, Dipl.-Chem. Marina Jöst², Prof. Dr. med. Patrick Meybohm¹, Prof. Dr. rer. nat. Katja Schmitz², Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Kai Zacharowski¹, Dr. rer. nat. Martin Hermann³, Prof. Dr. med. Dietmar Fries³

¹ Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Frankfurt

² Clemens-Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie, Technische Universität Darmstadt

³ Universitätsklinik für Anästhesie und Allgemeine Intensivmedizin, Medizinische Universität Innsbruck/Österreich

* Die Autoren haben zu gleichen Teilen zum Manuskript beigetragen und teilen sich die Erstautorenschaft.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Christian Friedrich Weber
Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor Stern Kai 7
60590 Frankfurt/Main
E-Mail: christian.weber@kgu.de

Interessenkonflikt Christian Friedrich Weber erhielt Honorare für wissenschaftliche Vorträge von den Firmen CSL Behring, TEM International, Roche AG und NovoNordisk. Kai Zacharowski erhielt Honorare für wissenschaftliche Vorträge und Forschungsunterstützung von CSL Behring. Dietmar Fries erhielt Honorare für wissenschaftliche Vorträge und Forschungsunterstützung von den Firmen CSL Behring und TEM International. Die anderen Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Beitrag online zu finden unter <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-105951>

Literatur online

Das vollständige Literaturverzeichnis zu diesem Beitrag finden Sie im Internet:

Abonnenten und Nichtabonnenten können unter „www.thieme-connect.de/ejournals“ die Seite der AINS aufrufen und beim jeweiligen Artikel auf „Zusatzmaterial“ klicken – hier ist die Literatur für alle frei zugänglich.

Kernaussagen

- ▶ Faktor XIII (FXIII) nimmt als Transglutaminase eine Sonderstellung unter den Gerinnungsfaktoren ein.
- ▶ FXIII besitzt geringe Substratspezifität. Sein Wirkungsspektrum schließt Funktionen bei der Hämostase, der Wundheilung, der Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft und der Immunmodulation ein.
- ▶ Kongenitale heterozygote Mangelzustände haben eine relativ hohe Prävalenz (ca. 1 : 1000) und sind klinisch häufig inapparent.
- ▶ Sekundär erworbene Mangelzustände sind oft unspezifische Komorbidität internistischer Erkrankungen oder Folge von Blutverlust, Verbrauch und Dilution.
- ▶ FXIII-Mangel kann mit Koagulopathie und lebensbedrohlichen Blutungen assoziiert sein.
- ▶ Konventionelle Laborgerinnungsdiagnostik oder Point-of-Care-Verfahren wie die Thrombelastometrie erlauben keine Aussage über die FXIII-Aktivität.
- ▶ Therapieoptionen bestehen in der Transfusion von Frischplasma bzw. der Applikation von pasteurisierten oder rekombinant hergestellten Faktorenkonzentraten.

Literaturverzeichnis

- 1 Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 41–48
- 2 Komaromi I, Bagoly Z, Muszbek L. Factor XIII: novel structural and functional aspects. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 9–20
- 3 Schwartz ML, Pizzo SV, Hill RL, McKee PA. Human Factor XIII from plasma and platelets. Molecular weights, subunit structures, proteolytic activation, and cross-linking of fibrinogen and fibrin. *J Biol Chem* 1973; 248: 1395–407
- 4 Muszbek L, Adany R, Mikkola H. Novel aspects of blood coagulation factor XIII. I. Structure, distribution, activation, and function. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996; 33: 357–421
- 5 Schwartz ML, Pizzo SV, Hill RL, McKee PA. The subunit structures of human plasma and platelet factor XIII (fibrin-stabilizing factor). *J Biol Chem* 1971; 246: 5851–5854
- 6 Katona E, Penzes K, Csapo A, et al. Interaction of factor XIII subunits. *Blood* 2014; 123: 1757–1763
- 7 Mary A, Achyuthan KE, Greenberg CS. b-chains prevent the proteolytic inactivation of the a-chains of plasma factor XIII. *Biochim Biophys Acta* 1988; 966: 328–335
- 8 Souri M, Osaki T, Ichinose A. The non-catalytic B subunit of coagulation factor XIII accelerates fibrin cross-linking. *J Biol Chem* 2015; 290: 12027–12039
- 9 Muszbek L, Bereczky Z, Bagoly Z et al. Factor XIII: a coagulation factor with multiple plasmatic and cellular functions. *Physiol Rev* 2011; 91: 931–972
- 10 Dufner GS, Marbet GA. Factor XIII in man: a review. *Hamostaseologie* 2002; 22: 11–19
- 11 Adany R. Intracellular factor XIII: cellular distribution of factor XIII subunit a in humans. *Semin Thromb Hemost* 1996; 22: 399–408
- 12 Kradin RL, Lynch GW, Kurnick JT et al. Factor XIII A is synthesized and expressed on the surface of U937 cells and alveolar macrophages. *Blood* 1987; 69: 778–785