

Hämostaseologie

Handout zur Vorlesung

11/2007

Dr. med. Andreas Tiede, PhD

Medizinische Hochschule Hannover

Zentrum Innere Medizin

Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie

Onkologie und Stammzelltransplantation

Email: tiede.andreas@mh-hannover.de

Primäre Hämostase

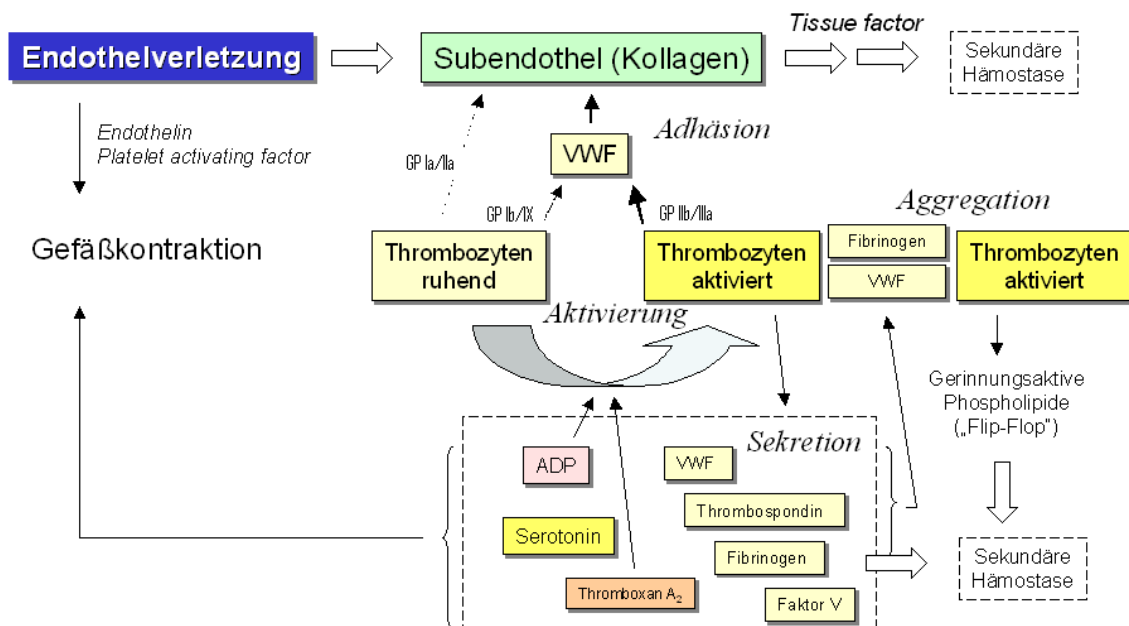
Physiologie:

- Bindung von Thrombozyten (GP Ia/IIa) an Kollagen (**Adhäsion**)
- Bindung von VWF (Domäne A3) an subendotheliales Kollagen
- Demaskierung der Thrombozyten-Bindungsstelle durch lineare Konformation
- Bindung von Thrombozyten (GP Ib/IX) an VWF (Domäne A1, **Adhäsion**)

- Thrombozyten-**Aktivierung** (z. B. über GP Ib/IX, durch Thrombin u.a.)

- Konformationsänderung in GP IIb/IIIa („inside-out-signaling“), dadurch Bindung zahlreicher polyvalenter Liganden: Fibrinogen, VWF, Thrombospondin, Vitronektin (**Aggregation**)

- **Sekretion** aus thrombozytären Alpha-Granula (VWF, Fibrinogen, Faktor V u. a.) sowie Dense Bodies (ADP, Serotonin, Kalzium)



Pathophysiologie:

- *Von Willebrand-Syndrom (VWS)*
 - o *Typ 1: rein quantitative Verminderung*
 - o *Typ 2: Strukturdefekte*
 - o *Typ 3: Fehlen*

- *Thrombozytopathie*
 - o *Defekt GPIb/IX beim Bernard-Soulier-Syndrom*
 - o *Defekt GP IIb/IIIa bei Thrombasthenie Glanzmann*
 - o *Medikamentös (COX-Hemmer, GP IIb/IIIa-Hemmer u. a.)*

- *Thrombozytopenie*
 - o *Angeboren (z. B. TAR-Syndrom)*
 - o *Erworben: Autoantikörper (ITP), Bestrahlung, Chemotherapie u. a., HIT (s. u.)*

Labor:

- *Screeningteste für die primäre Hämostase*
 - o *Blutungszeit (nach Marx, nach Ivy)*
 - o *PFA-100 (Blut fließt unter hohem Scherstress durch eine membran-verschlossene Kapillare; Verschlusszeit abhängig von Thrombozytenzahl und –funktion, VWF, Hämatokrit)*

- *Von Willebrand-Faktor (VWF)*
 - o *Antigen*
 - o *Ristocetin-Cofaktor (Bindung an fixierte Testthrombozyten)*
 - o *Kollagen-Bindungstest*
 - o *Faktor VIII-Bindungstest*

Plasmatische Gerinnung

Initiation:

Gewebefaktor (tissue factor, TF) bindet FVII und aktiviert ihn (FVIIa). TF/FVIIa aktivieren gemeinsam FX. FXa bildet einen Komplex mit FVa, Ca⁺⁺ und Phospholipiden (PL), der Prothrombin zu Thrombin aktiviert. Thrombin spaltet Fibrinogen, so dass erste Fibrinfäden entstehen. Thrombin erfüllt aber auch zahlreiche andere Aufgaben (z.B. Thrombozytenaktivierung).

Amplifikation:

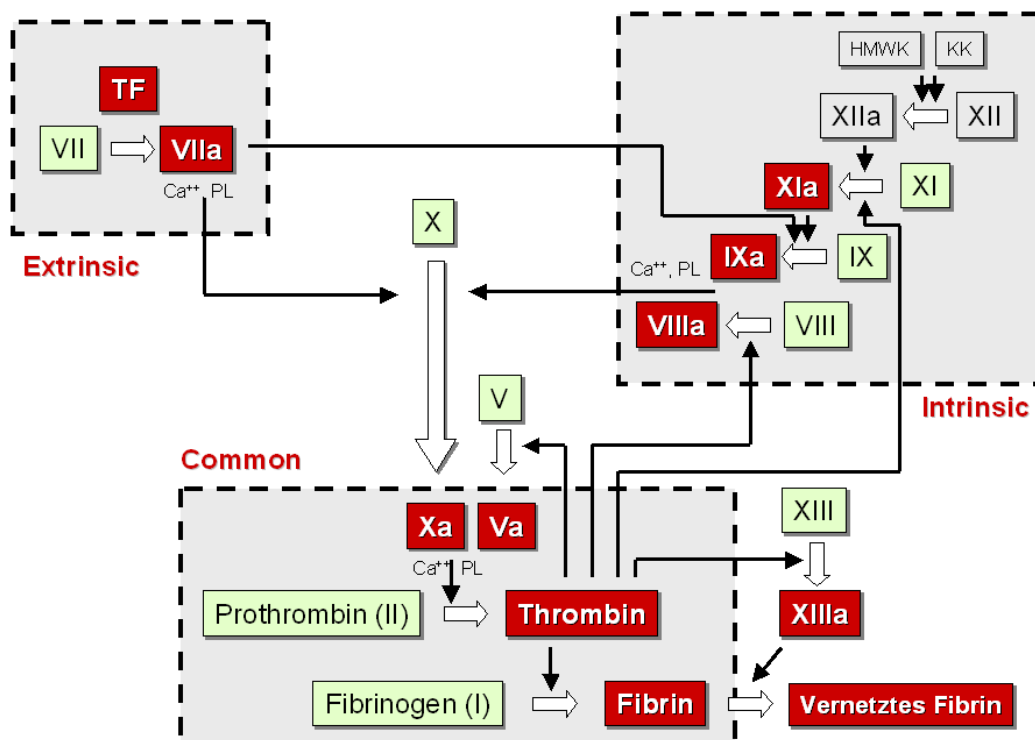
Thrombin aktiviert FV und FVIII. Gleichzeitig aktiviert TF/FVIIa den FIX. Der entstehende Komplex FVIIIa/FIXa/Ca⁺⁺/PL („Tenase“) aktiviert ebenfalls FX, was zu einer vielfachen Verstärkung der FXa-Bildung führt. Dieser Amplifikationsmechanismus ist bei Hämophilie (Mangel an FVIII oder FIX) defekt.

Propagation:

Thrombin aktiviert FXI. FXIa aktiviert wiederum FIX, der somit für den Tenase-Komplex in größerer Menge zur Verfügung steht.

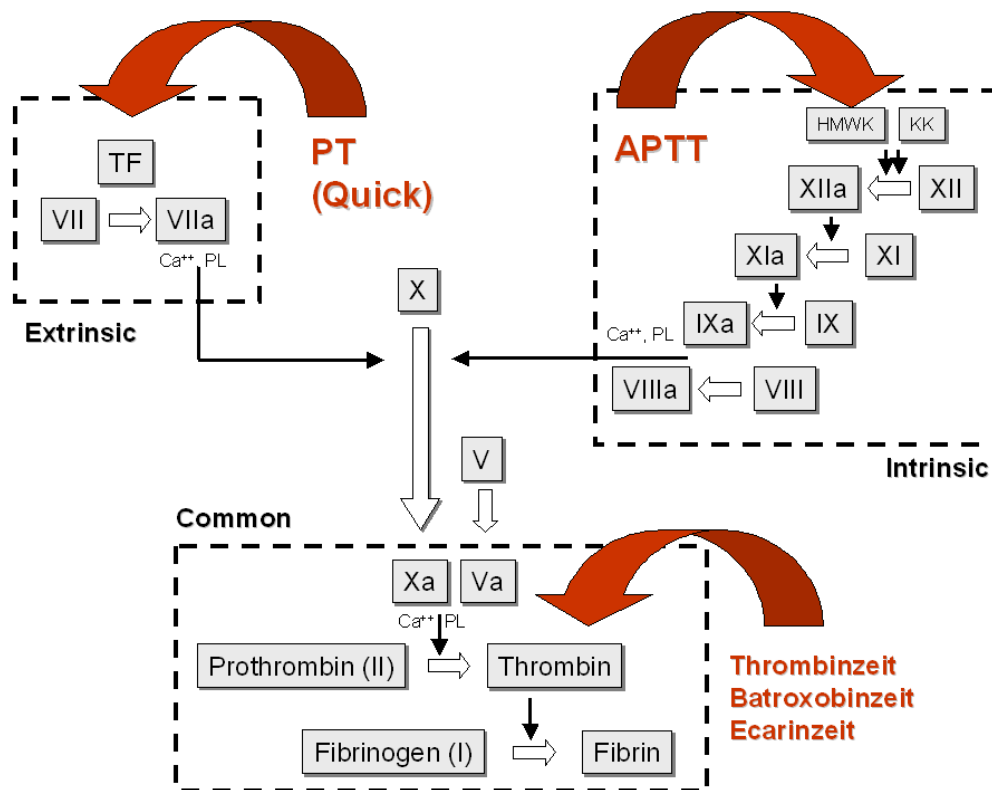
Quervernetzung von Fibrin:

Thrombin aktiviert FXIII, durch den Fibrinfäden kovalent verknüpft („quervernetzt“) werden. Wird kreuzvernetztes Fibrin im Rahmen der Fibrinolyse durch Plasmin gespalten, entsteht das D-Dimer, ein Aktivitätsparameter der Gerinnung, der diagnostisch zum Ausschluss einer Phlebothrombose oder Lungenembolie genutzt werden kann.



Bemerkung: Unterscheidung der **extrinsischen** und **intrinsischen** Kaskade hat v. a. labormedizinische und didaktische Bedeutung und spiegelt nicht die physiologischen Abläufe wider. Ebenso ist die Relevanz der (biochemisch möglichen) Aktivierung von FXI durch FXIIIa unklar, da der schwere FXII-Mangel keine Störung der Gerinnung in vivo bewirkt.

Globalteste der Gerinnung



Quick-Test (Prothrombinzeit):

- **Ablauf:** Zugabe von Gewebethromboplastin (TF und PL) und Ca⁺⁺, Messung der Zeit bis zur ersten Fibrinbildung in Sekunden, Umwandlung in einen Prozentwert („Quick“) anhand einer Kalibrationstabelle oder –kurve.
- **Erfasste Faktoren:** v.a. extrinsisches System (am stärksten empfindlich für Erniedrigung von FVII, mit Abstufungen auch für Erniedrigung von FX, II, V, Fibrinogen)
- **Klinische Anwendung:** Erfassung eines Mangels der meisten Vitamin-K-abhängigen Faktoren (II, VII, X). Steuerung der Therapie mit Coumarinen. Überwachung der Lebersyntheseleistung (besonders empfindlich für FVII, der in der Leber synthetisiert wird und eine kurze HWZ hat)
- **Wichtig:** der Quickwert in Prozent ist bei Verwendung verschiedener Reagenzien und Geräte in verschiedenen Laboren nicht vergleichbar. Daher für die Steuerung der Coumarintherapie immer Umrechnung in die sog. internationale normalisierte Ratio (INR) mit Hilfe des reagenzien- und gerätespezifischen internationalen Sensitivitäts-Index (ISI). Normwert: INR 1, therapeutischer Bereich einer Antikoagulation mit Coumarinen: INR 2 bis 3 (entspricht meist Quick von ca. 25-35 %).

Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT)

- **Ablauf:** Zugabe eines Oberflächenaktivators (z. B. Kaolin), PL und Ca^{++} . Messung der Zeit bis zur ersten Fibrinbildung in Sekunden
- **Erfasste Faktoren:** v. a. intrinsisches System (FXII, XI, IX, VIII) sowie gemeinsame Endstrecke.
- „Lupus-Antikoagulanz“: Laborartefakt durch Interferenz von Phospholipid-Antikörper mit PL im Test. Somit APTT-Verlängerung. Cave: in vivo bewirken diese Autoantikörper keine Blutungsneigung, sondern eine Thrombozytenaktivierung, weshalb paradoxerweise bei diesem „Antikoagulanz“ ein erhöhtes Thromboserisiko besteht!
- **Einfluss von Antikoagulanzen:** empfindlich für UF-Heparin und Hirudin. Unempfindlich für NM-Heparin. Bei der Therapie mit Coumarinen leicht verlängert
- **Klinische Anwendung:** Steuerung der Heparin- und Hirudintherapie. Screening für Mangel an FVIII, IX, XI

Thrombinzeit (TZ):

- **Ablauf:** Zugabe von Thrombin, Messung der Zeit bis zur Fibrinbildung in Sekunden
- **Erfasste Faktoren:** Fibrinogen, verlängert bei hohen Konzentrationen an Fibrinolyseprodukten
- **Einfluss von Antikoagulanzen:** UF-Heparin (alternatives Monitoring, wenn APTT unbrauchbar), Hirudin (extrem empfindlich, daher klinisch nicht brauchbar)

Batroxobinzeit:

- Wie Thrombinzeit, aber unempfindlich für Heparin (Differenzierung zw. Heparineffekt und Fibrinbildungsstörung möglich)

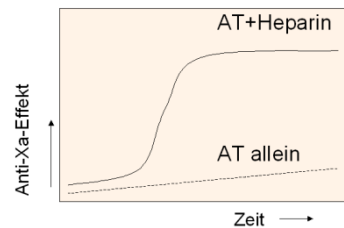
Ecarinzeit:

- **Klinische Anwendung:** Steuerung der Hirudin-Therapie

Natürliche Inhibitoren

Antithrombin

- Mechanismus:
 - o Bindet Thrombin (IIa) sowie Xa, XIa und IXa irreversibel
 - o Bindung wird durch Heparin beschleunigt
 - UF-Heparin: unterstützt Bindung an IIa und Xa
 - NM-Heparin: unterstützt v.a. Bindung an Xa, weniger an IIa



- Mangel
 - o angeboren: schwere Thrombophilie
 - o erworben: z.B. bei Lebererkrankung, nephrotischem Syndrom

Protein C und S

- Mechanismus
 - o Thrombin bindet an endothelialen Rezeptor („Thrombomodulin“) und aktiviert dort PC zu APC
 - o APC und Protein S inaktivieren FVa und FVIIIa durch limitierte Proteolyse
- Protein C/S-assoziierte Krankheitsbilder
 - o Purpura fulminans bei Neugeborenen mit schwerem PC-Mangel
 - o Purpura fulminans bei erworbenem PC-Mangel im Rahmen einer Meningokokkensepsis
 - o Erhöhtes Risiko für Phlebothrombosen bei heterozygotem Protein C- oder S-Mangel, ebenso Neigung zu habituellen Aborten und intrauterinem Fruchttod
 - o Hautnekrosen infolge Mikrothrombosen bei Erwachsenen mit heterozygotem Protein C-Mangel zu Beginn einer Marcumar-Therapie („Marcumarnekrose“)
- Faktor V-Mutation G1691A („Leiden“)
 - o FVa ist durch Punktmutation resistent gegen die Spaltung durch APC („APC-Resistenz“). Milde Thrombophilie

Antikoagulanzen

Route

Elimination, HWZ

Monitoring

Heparine

Heparine sind Glykosaminoglykane tierischen Ursprungs. Unfraktioniertes Heparin (mittleres MG 12 kDa) inhibiert antithrombin-abhängig FIIa, XIa, IXa, Xla, XIIa. Niedermolekulares Heparin (mittleres MG 4-5 kDa) wurde enzymatisch gespalten und fraktioniert; es inhibiert antithrombin-abhängig FXa und (geringer) FIIa. Anwendungsgebiete sind Prophylaxe und Therapie von venösen und arteriellen thromboembolischen Erkrankungen, als Adjuvans bei der Thrombolysetherapie sowie zur Antikoagulation bei extrakorporalem Kreislauf (Hämodialyse, Herz-Lungen-Maschine u. a.)

<i>UF-Heparin</i>	<i>Parenteral</i>	<i>Nicht renal, dosisabhängig 1-2 h</i>	<i>APTT</i>
<i>NM-Heparine</i>	<i>Parenteral</i>	<i>Renal, 2-4 h</i>	<i>Anti-Xa*</i>

* Monitoring von NM-Heparin indiziert bei extremem Körpergewicht (<50 oder >100 kg), Niereninsuffizienz und Schwangerschaft.

Heparinoide

Niedermolekulare sulfatierte Glykosaminoglykane tierischen Ursprungs; inhibieren antithrombin-abhängig überwiegend FXa und IXa. Anwendungsgebiete sind die Prophylaxe und Therapie von venösen Thrombosen bei Patienten mit Heparinunverträglichkeit oder heparininduzierter Thrombozytopenie (HIT).

<i>Danaparoid</i>	<i>Parenteral</i>	<i>Renal, 24 h</i>	<i>Anti-Xa</i>
-------------------	-------------------	--------------------	----------------

Indirekte FXa-Inhibitoren

Synthetische Pentasaccharide; inhibieren antithrombin-abhängig FXa. Anwendungsgebiete sind die Thromboseprophylaxe bei Hochrisikopatienten (orthopädische Chirurgie) und die Therapie bei tiefer Venenthrombose und klinisch stabiler Lungenembolie.

<i>Fondaparinux</i>	<i>Parenteral</i>	<i>Renal, 17-21 h</i>
<i>Idraparinux</i>	<i>Parenteral</i>	<i>Renal, 130 h</i>

Direkte FXa-Inhibitoren

Mehrere enteral resorbierbare antithrombin-unabhängige FXa-Inhibitoren sind derzeit in klinischen Studien (z. B. Rivaroxaban).

Direkte Thrombininhibitoren

Inhibieren antithrombin-unabhängig FIIa. Hirudine (Lepirudin, Desirudin, Bivalirudin) sind rekombinant hergestellte Proteine. Argatroban ist eine synthetische Verbindung. Lepirudin und Argatroban werden bei Patienten mit heparininduzierter Thrombozytopenie eingesetzt, Desirudin auch zur Thromboseprophylaxe. Weitere Anwendungsgebiete werden in klinischen Studien geprüft.

<i>Lepirudin</i>	<i>Parenteral (i.v.)</i>	<i>Überwiegend renal, 1-2 h</i>	<i>APTT, Ecarinzeit</i>
<i>Desirudin</i>	<i>Parenteral (s.c.)</i>	<i>Überwiegend renal, 2 h</i>	
<i>Bivalirudin</i>	<i>Parenteral (i.v.)</i>	<i>Nicht renal, nicht hepatisch, 25 min</i>	
<i>Argatroban</i>	<i>Parenteral</i>	<i>Hepatisch, 30-45 min</i>	<i>APTT</i>

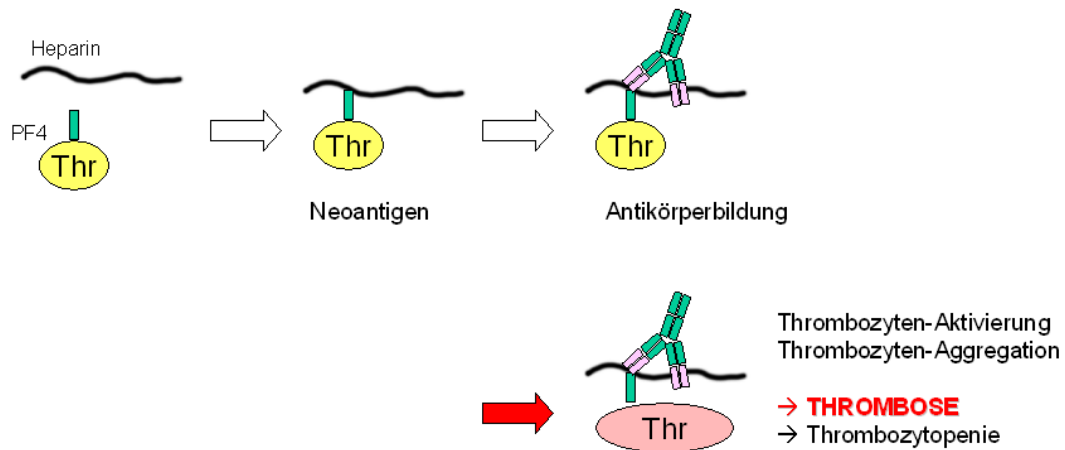
Coumarine

Inhibieren den Vitamin-K-Stoffwechsel und so die Gamma-Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie Protein C und S. Anwendung vor allem zur Langzeitantikoagulation (Sekundärprophylaxe von venösen und arteriellen thromboembolischen Erkrankungen sowie bei künstlichen Herzklappen).

<i>Phenprocoumon</i>	<i>Enteral</i>	<i>Gemischt 150 h (nicht von Niere abhängig)</i>	<i>INR</i>
<i>Warfarin</i>	<i>Enteral</i>	<i>Gemischt 15 h (nicht von Niere abhängig)</i>	<i>INR</i>

Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT)

- Antikörperbildung gegen einen Komplex aus Heparin und Plättchenfaktor 4
- Immunkomplexe aus Antikörper, Heparin und PF4 aktivieren Thrombozyten, dadurch starker prokoagulatorischer Stimulus (cave: Thrombosegefahr trotz Thrombozytopenie!)



- Verdacht auf HIT bei
 - o neuer oder progredienter Thrombose unter laufender Heparintherapie oder
 - o Thrombozytenabfall unter 100.000 / μ l oder um mehr als 50 % innerhalb 5-10 d nach Start einer Heparintherapie
- Maßnahmen bei Verdacht auf HIT
 - o **SOFORTIGES ABSETZEN** von Heparin (UF-Heparin, NM-Heparin) und allen heparinhaltigen Medikamenten (z. B. Gerinnungsfaktorenkonzentrate)
 - o Alternative Antikoagulation (z. B. Danaparoid, Hirudin, Argatroban)
- Labordiagnostik (darf vor Einleitung der Sofortmaßnahmen nicht abgewartet werden!)
 - o Antikörpernachweis
 - ELISA
 - Schnelltest (Partikel-Gel-Immunoassay)
 - o Funktionell
 - Aggregometrie von Normalthrombozyten mit Patientenplasma und Heparin
 - Heparin-induzierte Plättchenaggregation (HIPA)
 - Serotonin-Release-Assay