

Hämostase im Schock*

Teil 3:

Allgemeine Pathophysiologie der Hämostase

Ein Beitrag der Sektion Schock der DIVI

Zusammenfassung

Störungen im Hämostasesystem können zu Blutungen oder Thrombosen führen. Häufigste Ursache einer hämorrhagischen Diathese sind erworbene Thrombozytenfunktionsdefekte, die in >80% durch Medikamente hervorgerufen werden. Neben antithrombozytären Substanzen können nicht-steroidale Antirheumatika und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer usw. die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen und eine Blutungsneigung auslösen oder verstärken. Etwa 40% aller Patienten auf der Intensivstation haben eine Thrombozytopenie, die bei Werten <100.000/μl für die Hälfte aller manifesten Blutungen verantwortlich ist. Koagulopathien sind weitaus seltener. Eine Rarität stellen kongenitale Thrombozytopathien und hereditäre Mangelzustände plasmatischer Hämostasekomponenten dar, abgesehen vom von-Willebrand-Syndrom, das angeboren, aber auch erworben sein kann. Die Entstehung venöser Thromboembolien wird heute multikausal und multifaktoriell gesehen. Nach wie vor ist die Virchowsche Trias mit Veränderungen von Blutfluss (Stase), Venenwandung (Entzündung) und Blutzusammensetzung (mit gesteigerter Gerinnungsneigung) als pathogenetisches Konzept aktuell. Eine Hyperkoagulabilität kann aus erworbenen und/oder kongenitalen Risiken, insbesondere genetischen Kombinationsdefekten, resultieren. Beispiele sind spezifische „gain-of-function“-Mutationen in den Genen von Faktor II und Faktor V. Hereditäre Mangelzustände an Antithrombin, Pro-

Haemostasis in shock

Part 3: General pathophysiology

R.E. Scharf · H.A. Adams · G. Baumann · I. Cascorbi · M. Emmel · D. Fischer · S. Flohé · D. Fries · A. Gänsslen · S. Geiger · A.R. Heller · F. Hildebrand · E. Klar · H.J. Klippe · L. Lampl · H. Prange · U. Rolle · A. Sarrafzadeh · T. Standl · W. Teske · G. Werner · R. Zander – Sektion Schock der DIVI

tein C oder Protein S bedingen ein hohes Thromboserisiko, sind aber selten (<1%). Thrombotische Gefäßverschlüsse im arteriellen System sind thrombozytär bedingt und können Herzinfarkt, Schlaganfall oder periphere Ischämien auslösen. Neuerdings werden genetisch bedingte Thrombozyten-Rezeptorvarianten als Ursache einer gesteigerten Thrombogenität bei atherosklerotischen Läsionen in Betracht gezogen.

Summary

Haemostatic disorders can lead to bleeds or thrombosis. Acquired platelet dysfunction is the most common cause of haemorrhagic diathesis and is induced by pharmacological agents in >80%. Apart from antiplatelet drugs, non-steroidal anti-inflammatory agents and serotonin reuptake inhibitors etc. can also impair platelet function and cause or aggravate haemorrhages. About 40% of intensive care unit patients suffer from thrombocytopenia which, at platelet counts <100.000/μl, is responsible for manifest bleeding. Coagulation disorders are significantly less frequent. Congenital platelet disorders and hereditary deficiencies of haemostatic plasma components are extremely rare, except for von Willebrand disease, representing a congenital or acquired disorder. Venous thromboembolism is considered a multicausal and multifactorial disease. Virchow's triad, including alterations in blood flow (stasis), vessel wall (trauma, inflammation) and blood composition (with subsequent hypercoagulability), is still an up-to-date concept of patho-

* Hämostase im Schock

Teil 1: Historische Aspekte

(Anästh Intensivmed 2014;55:181-189)

Teil 2: Physiologie der Hämostase

(Anästh Intensivmed 2014;55:272-281)

Schlüsselwörter

Hämostasestörungen – Thrombozytenfunktionsdefekte – Thrombozytopenie – von-Willebrand-Syndrom – Hyperkoagulabilität – Thrombophilie – Venöse und Arterielle Thrombosen

Keywords

Haemostatic Disorders – Platelet Dysfunction – Thrombocytopenia – von Willebrand Disease – Hypercoagulability – Thrombophilia – Venous and Arterial Thrombosis

genesis. Hypercoagulability can result from acquired and/or congenital risks, specifically when genetic thrombophilic defects are present in combination. For example, distinct gain-of-function mutations have been identified in the genes of coagulation factors II and V. Hereditary deficiencies of antithrombin, protein C, or protein S are associated with a high risk of venous thromboembolism (VTE), but are infrequent (<1%). Arterial thrombotic occlusion is mediated by platelets and can cause myocardial infarction, stroke, or peripheral ischaemia. Recently, genetically determined platelet receptor variants are thought to cause increased thrombogenicity in response to atherosclerotic lesions.

Hämorrhagische Diathesen

Grundlagen

Angeborene Thrombozytopathien und hereditäre Mangelzustände plasmatischer Hämostasekomponenten (Gerinnungsfaktoren, Inhibitoren, Adhäsivproteine) sind Raritäten und spielen im klinischen Alltag – außerhalb spezialisierter Zentren – nur eine untergeordnete Rolle. Anders verhält es sich mit dem von-Willebrand-Syndrom (vWS), der mit einer Prävalenz von 0,8-1,3% [31] häufigsten kongenitalen Hämostaseerkrankung. Neben hereditären Formen werden zunehmend auch Patienten mit erworbenem vWS diagnostiziert, z.B. bei Aortenklappenstenose, Mitralklappenvitien und kardialen Unterstützungssystemen (wie „left ventricular assist devices“).

von-Willebrand-Syndrom

Das vWS wird durch quantitative und/oder qualitative Veränderungen des von-Willebrand-Faktors (vWF) hervorgerufen. Je nach Art und Schweregrad können ein Mangel oder Defekt des vWF eine Verminderung der F VIII-Aktivität und Störungen der Thrombozytenadhäsion und -aggregation bedingen (siehe Teil 2: Physiologie der Hämostase [26]).

Definitionsgemäß handelt es sich um einen plasmatischen Hämostasedefekt.

Der klinische Phänotyp entspricht jedoch einer Thrombozytenfunktionsstörung mit Schleimhautblutungen, Petechien und Neigung zu Hämatomen. Zur Klassifikation werden quantitative Störungen

- vWS-Typ 1, vWF vermindert,
- vWS-Typ 3, vWF nahezu fehlend; und qualitative Defekte,
- vWS-Typ 2 (mit zahlreichen Varianten), unterschieden [31].

Als kritisch ist gerade ein mildes vWS-Typ 1 anzusehen, das unter Alltagsbedingungen symptomarm verläuft, aber bereits bei einer Zahnextraktion zu einer erheblichen Blutung führen kann. Diagnostisch ergibt sich zudem das Problem, dass ein vWS mit üblichen Suchtests nicht ausreichend erfasst wird, denn eine normale aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) oder eine normale Aktivität von F VIII schließen ein vWS nicht aus. Erforderlich ist ein Hämostaseprofil mit Bestimmung der In-vivo- oder In-vitro-Blutungszeiten sowie der Aktivität und Konzentration des vWF. Für eine exakte Klassifikation sind weitere Untersuchungen (z.B. vWF-

Multimeranalyse) erforderlich.

Prophylaxe und Akutbehandlung [23,31] erfolgen bei

- vWS-Typ 1 mit Desmopressin (DDAVP, Minirin®),
- vWS-Typ 2 und vWS-Typ 3 mit vWF-haltigen Plasmakonzentraten (z.B. Haemate P®).

Als flankierende Maßnahme kann das Antifibrinolytikum Tranexamsäure (Cyclokapron®) eingesetzt werden.

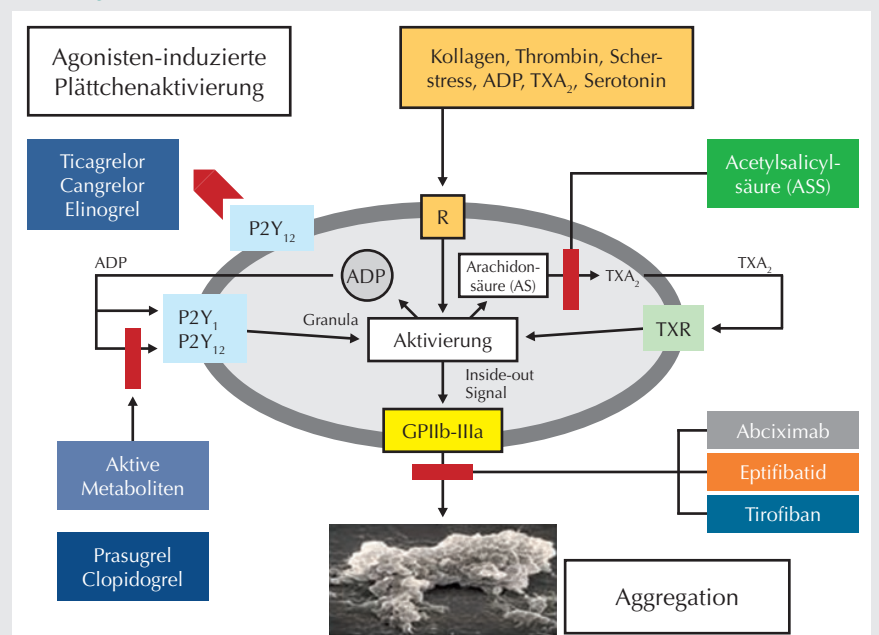
Defekte der primären Hämostase – Thrombozytäre Störungen

Thrombozytenfunktionsstörungen

In der klinischen Praxis stellen erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen [22] – neben dem vWS – die Hauptursache unerwarteter Blutungskomplikationen dar. Sie sind am häufigsten medikamentös bedingt [14,23,25].

Der pharmakologische Wirkmechanismus der wichtigsten antithrombozytären Substanzen ist in Abb. 1 dargestellt.

Abbildung 1



Thrombozytenfunktionshemmende Substanzen und ihre Wirkmechanismen (aus [25]). GP IIb-IIIa (αIIbβ3) = Integrinrezeptor, der die vWF- und Fibrinogen-vermittelte Thrombozytenaggregation steuert; ADP = Adenosindiphosphat; P2Y₁, P2Y₁₂ = Purinerge, G-Protein-gekoppelte Oberflächenrezeptoren; TXA₂ = Thromboxan A₂; TXR = Thromboxan-A₂-Rezeptor.

Neben „Klassikern“ wie Acetylsalicylsäure (ASS), nicht-steroidalen Antirheumatika, Thienopyridinen (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) und GPIIb-IIIa-Rezeptorantagonisten (Abciximab, Tirofiban, Eptifibatid) hemmen zahlreiche andere Pharmaka – wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer – die Thrombozytenfunktion. Dies gilt insbesondere bei kritisch Kranken mit latenten Hämostasestörungen, die kompensiert bleiben, solange die Thrombozytenfunktion nicht medikamentös gehemmt wird [22,23].

Auch bestimmte Erkrankungen und Therapiemaßnahmen gehen häufig mit Hämostasestörungen einher und können zu manifesten Blutungen führen. Hierzu zählen:

- **Urämie**, bei der toxische Stoffwechselprodukte mit thrombozytenhemmender Wirkung zirkulieren, die aber dialysierbar sind [22];
- **Leberzirrhose**, bei der schwere Blutungen auftreten, wenn eine verminderte Synthese von Gerinnungsfaktoren und ihren Inhibitoren, Dysfibrinogenämie, Thrombozytopenie und Thrombozytenfunktionsdefekte zusammentreffen und durch eine gestörte Klärfunktion des retikuloendothelialen Systems noch aggraviert werden können [17,21];
- **akute Leukämien, myeloproliferative und myelodysplastische Syndrome** mit dysfunktionellen Thrombozytenpopulationen infolge klonaler Proliferation abnormer Megakaryozyten [22];
- **monoklonale Gammopathien und antithrombozytäre Autoantikörper** [22];
- **kardiopulmonaler Bypass** und Hämodialyse usw., bei denen Thrombozyten nach Kontakt mit künstlichen Oberflächen aktiviert werden und anschließend als degranulierte, funktionsdefekte Thrombozyten (**exhausted platelets**) zirkulieren [21,22].

Zur Häufigkeit primärer Hämostasedefekte sind die Ergebnisse einer prospektiven Studie von Koscielny et al. aufschlussreich [14]. Die Autoren

untersuchten über 5.600 konsekutive unselektionierte Patienten im Alter von 17-87 Jahren vor elektiven Eingriffen mittels Fragebogen zur Blutungsanamnese und einem standardisierten Hämostase-Screening (einschließlich Bestimmung der In-vitro-Blutungszeit):

- Eine negative Blutungsanamnese hatten 89% der Patienten.
- In der Gruppe mit Blutungsanamnese war bei 256 von 628 Patienten (41%) das eingesetzte Labor-Screening auf einen Hämostasedefekt positiv.
- Die detaillierte Untersuchung dieser 256 Patienten ergab bei 73% Thrombozytenfunktionsdefekte, bei 0,8% plasmatische Defekte (Koagulopathien) und bei 26,2% kombinierte Hämostasestörungen (mit einem hohen Anteil an Patienten mit vWS).
- Bei den 187 Patienten mit Thrombozytendefekten lag in 87% eine medikamenteninduzierte Thrombozytenfunktionsstörung vor.

Diese Ergebnisse erlauben folgende Schlussfolgerungen:

- Erworbene Thrombozytenfunktionsdefekte sind weitaus häufiger als angenommen; dabei dominieren medikamentös induzierte Thrombozytenfunktionsstörungen.
- Echte Gerinnungsstörungen (plasmatische Hämostasestörungen = Koagulopathien) sind wesentlich seltener als gemeinhin eingeschätzt.
- Thrombozytenzählung, aPTT und Prothrombinzeit (nach Quick bzw. International Normalized Ratio; INR) sind nicht zur Detektion von Defekten der primären Hämostase geeignet. Thrombozytenfunktionsstörungen und vWS können nur durch adäquate Labortests erfasst werden.

Thrombozytopenien

Etwa 40% aller Intensivpatienten weisen erniedrigte Thrombozytenzahlen (<150.000/ μ l) auf. Bei der Hälfte aller kritisch Kranken ist eine Thrombozytopenie (<100.000/ μ l) für manifeste Blutungen verantwortlich [10].

Thrombozytopenien resultieren aus:

- Verlust (Trauma, kardiopulmonaler Bypass, Hämodialyse usw.) und/oder
- Verdünnung (Infusionsbehandlung, Volumenersatz, Hämotherapie mit Erythrozytenkonzentraten und/oder gerinnungsaktiven Frischplasmen);
- Bildungsstörungen (Knochenmarkinsuffizienz, Toxine, Infekte, Folsäure-Mangel);
- Umsatzstörungen (verkürzte Thrombozyten-Halbverweildauer in der Zirkulation);
- Verteilungsstörungen (Hypersplenismus) oder
- kombinierter Bildungs-, Umsatz- und Verteilungsstörung (z.B. bei Leberzirrhose).

Für die korrekte Differenzialtherapie ist es relevant, den führenden Pathomechanismus möglichst zu identifizieren. Hierzu kann im Einzelfall eine Knochenmarkpunktion unentbehrlich sein um zu klären, ob Megakaryozyten fehlen (Bildungsstörung) oder reichlich vorhanden sind (Umsatz- oder Verteilungsstörung).

Thrombozyten-Bildungsstörungen treten auf bei

- Verdrängung der Hämatopoese (akute Leukämien und Lymphome, Knochenmark-Metastasierung solider Tumoren);
- Myelodysplasien;
- Medikamenten (z.B. Zytostatika) oder anderen Noxen (z. B. Bestrahlung);
- chronischem Alkoholabusus mit Folsäuremangel;
- Sepsis (bakterielle Toxine);
- Thrombopoetinmangel.

Bei Thrombozyten-Umsatzstörungen sind abzugrenzen [11]:

- **Immunvermittelte** Mechanismen (antithrombozytäre Antikörper bei Auto-Immunthrombozytopenien [ITP] und medikamenteninduzierter ITP, Immunkomplexe bei HIV- und HCV-Infektionen);
- **nichtimmunologisch** bedingte Ursachen (bakterielle Infektionen, Sepsis, disseminierte intravasale Gerinnung, extrakorporale Systeme).

Den immunologisch und nichtimmunologisch verursachten Umsatzstörungen

ist gemeinsam, dass die Thrombozyten-Halbwertszeit von (normal) 5 Tagen auf Werte <12-24 h herabgesetzt sein kann. In beiden Fällen löst der periphere Thrombozytenverbrauch (im Kreislauf) eine maximale Stimulation der Megakaryo- und Thrombozytopoese (im Knochenmark) aus. Das Knochenmark ist dann übersät mit Megakaryoblasten, Promegakaryozyten und Megakaryozyten, die ihrerseits Zeichen der überstürzten oder fehlenden Ausreifung aufweisen.

Ein erhöhtes Blutungsrisiko thrombozytopenischer Patienten auf Intensivstation ist keineswegs auf Thrombozytenzahlen von 30.000-50.000/µl beschränkt, sondern besteht auch bei kritisch Kranken mit Thrombozytopenien zwischen 50.000 und 100.000/µl [10,35].

Diese Beobachtung lässt darauf schließen, dass zusätzliche Gefahrenpoten-

ziale und Einflussgrößen die Blutstillung kompromittieren. Hierzu zählen – neben invasiven Eingriffen – insbesondere Infekte, Leberinsuffizienz (mit herabgesetzter Synthese von Gerinnungsfaktoren und deren Inhibitoren) sowie Vitamin-K-Mangel, vor allem aber zusätzliche Hämostasestörungen wie Thrombozytenfunktionsdefekte, Hyperfibrinolyse und disseminierte intravasale Gerinnung (disseminated intravascular coagulation; DIC) in den Stadien II-IV (siehe Teil 2: Physiologie der Hämostase [26]).

Das Blutungsrisiko thrombozytopenischer Patienten nimmt außerdem bei Anämie mit resultierendem Abfall des Hämatokrits zu [10]. Eine Anhebung des Hämatokrits auf >30-35% durch Transfusion von Erythrozytenkonzentraten trägt dazu bei, die Blutstillung zu fördern [26] und die Gefahr hämorrhagischer Komplikationen zu senken [2,10,34].

Wie in zahlreichen Untersuchungen – unter Anwendung verschiedener Score-

Systeme wie dem „Multiple Organ Dysfunction Score“, „Simplified Acute Physiology Score“ und „Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) Score“ – belegt, ist der Befund „Thrombozytopenie“ bei kritisch Kranken ein verlässlicher Vorhersagewert für einen ungünstigen Gesamtverlauf und Ausgang. Übereinstimmend besteht in den Studien eine inverse Korrelation zwischen Thrombozytenkonzentration und Mortalität. Die Mortalitätsraten betragen 31-46% bei thrombozytopenischen und 16-20% bei nicht-thrombozytopenischen Intensivpatienten [10].

Thrombophile Diathesen

Leitsatz

Es sind zwei Arten von Thrombosen mit zwei verschiedenen Pathomechanismen zu unterscheiden. Morphologisches Substrat der **arteriellen Thrombose** ist ein **Plättchen-Fibrin-Thrombus** (weißer Thrombus), das der **Venenthrombose** ein erythrozytenreiches **Fibringerinnsel**

(roter Thrombus). Die verschiedene Zusammensetzung der Thromben spiegelt unterschiedliche Entstehungsmechanismen wider.

Venöse Thrombogenese

Eine Thrombenbildung in der venösen Strombahn – vornehmlich in den tiefen Bein- oder Beckenvenen – resultiert aus der abnormen Aktivierung von Gerinnungsfaktoren oder einer Dysbalance plasmatischer Hämostasekomponenten (Übergewicht von Prokoagulatoren gegenüber Inhibitoren wie Antithrombin, Protein C oder Protein S).

Auslösende Ursachen können sein:

- Veränderungen des Blutflusses (Stase);
- Veränderungen der Venenwandung (Trauma, Entzündungsprozesse);
- Veränderungen der Blutzusammensetzung mit gesteigerter Gerinnungsneigung (Hyperkoagulabilität).

Diese **Virchowsche Trias** ist unvermindert aktuell und hat durch Aufklärung molekularer Mechanismen, die eine Hyperkoagulabilität hervorrufen, Bestätigung gefunden. Als funktionelles und strukturelles Bindeglied zwischen Entzündungsprozessen und Aktivierung des Hämostasesystems wurden unlängst neutrophile Granulozyten identifiziert. Bei Aktivierung setzen sie aus ihrem Zellkern DNA und Histone frei, die ein fibrilläres Netzwerk (neutrophil extracellular traps; NET) im Plasma bilden, das ein Gerüst für die Gerinnungsbildung bietet und das Thrombuswachstum fördert [8].

Arterielle Thrombogenese

Im Vergleich mit den venösen Thrombosen ist die Entstehung arterieller Thromben ungleich komplexer und wird vom thrombozytären System dominiert.

Überwiegend sind es arteriosklerotische Gefäßwandläsionen wie Endothelzelldefekte mit konsekutiver Freilegung

Tabelle 1

Risikokonstellationen und -determinanten bei venöser Thrombogenese. Zumeist wird eine venöse Thrombose erst durch Zusammentreffen expositioneller und dispositioneller Risiken ausgelöst (aus [24,27]). **Fg-γ** = Fibrinogen-Gamma-Kette, **MTHFR** = Methylentetrahydrofolat-Reduktase, **PAI-1** = Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1.

Erworben (expositionell)	Hereditär (dispositionell)	Erworben oder hereditär
Alter (> 60 Jahre)	G1691A-Variante im F V-Gen (Faktor V Leiden)	Hyperhomocysteinämie
Immobilisation	G20210A-Variante im F II-Gen (Prothrombin-Variante)	
Operationen	4G/5G Variante im PAI-1-Gen (4G/5G-Deletion/Insertion)	Erhöhte Aktivitäten oder Konzentrationen von: Faktor I (Fibrinogen)
Ovulationshemmer oder Hormonersatz	C677T-Variante im MTHFR-Gen	
Schwangerschaft und Wochenbett	C10034T-Variante im Fg-γ-Gen	Faktor II
Thrombosen in der Vorgeschichte	Antithrombin-Mangel	Faktor VII
Tumorkrankheit	Protein C-Mangel	Faktor VIII
Antiphospholipid-Syndrom	Protein S-Mangel	Faktor IX
Myeloproliferative Syndrome	Dysfibrinogenämie	Faktor XI
Rauchen, Adipositas, Bewegungsmangel		von-Willebrand-Faktor

subendothelialer Strukturen – oder in fortgeschrittenen Stadien – Plaquerupturen, die den Startermechanismus zur Bildung von Plättchen-Fibrin-Thromben darstellen. Hierbei spielen sich komplexe Wechselwirkungen zwischen zirkulierenden Thrombozyten und hochthrombogenen Matrixproteinen der Gefäßwand ab (siehe Teil 2: Physiologie der Hämostase [26]). Die Bildung arterieller Thromben ist demnach zumeist eine Komplikation arteriosklerotischer Gefäßwandveränderungen.

Konzepte zur Pathogenese venöser Thromboembolien – VTE

Die venöse Thrombogenese wird heute multikausal und multifaktoriell gesehen [18].

Bei der Entstehung von VTE (Tab. 1) können **unspezifische** Gefährdungspotentiale (Alter [18], Rauchen [6,32], Übergewicht [13], Bewegungsmangel), erworbene (**expositionelle**) Risikokonstellationen (Immobilisation, Operationen, orale Kontrazeption, Hormonersatztherapie) und hereditäre (**dispositionelle**) Risikofaktoren zusammenwir-

ken [27]. Verschiedene Krankheitsbilder sind häufig mit einer VTE assoziiert. Hierzu zählen:

- Antiphospholipid-Syndrom;
- solide Tumore, insbesondere von Hirn, Verdauungstrakt und Bronchialsystem;
- hämatologische Malignome, insbesondere myeloproliferative Syndrome.

Auch Schwangerschaft und Wochenbettphase sind mit erhöhter Thrombosegefährdung verbunden [27]. Weitere Konstellationen können sowohl erworben als auch hereditär sein. Dazu zählen erhöhte Aktivitäten oder Konzentrationen bestimmter Gerinnungsfaktoren und des von-Willebrand-Faktors sowie die Hyperhomocysteinämie (Tab. 1).

Thrombophilie

Allgemeines

Der heute international übliche Begriff Thrombophilie als übergeordnete Bezeichnung einer Thromboseneigung wurde 1952 von Rudolf Marx – in Analogie zur Hämophilie – eingeführt.

Dieser primär klinisch geprägte Terminus ist inzwischen durch laboranalytische Korrelate – vor allem durch die Identifikation genetisch determinierter Varianten plasmatischer und thrombozytärer Hämostasekomponenten – belegt und erlaubt die Definition eines individuellen Risikoprofils.

Venöse Thrombosen

Grundlagen

Angeborene Mangelzustände an Antithrombin (AT), Protein C (PC) oder Protein S (PS) sind Ursache einer familiären Thrombophilie [5,12].

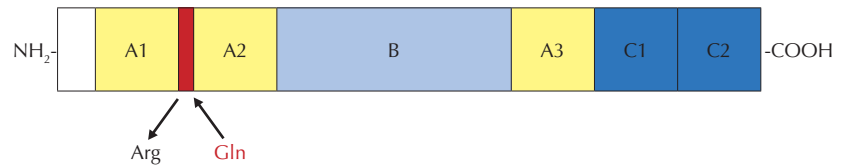
Die Prävalenz dieser hereditären Defekte ist in der Normalbevölkerung gering und beträgt für AT-Mangel <1%, für PC-Mangel 0,3% und für PS-Mangel <1% [15]. Es werden Typ I-Mangelzustände (Aktivität und Konzentration vermindert) und Typ II-Mangelzustände (Aktivität bei normaler Konzentration reduziert) unterschieden. Bei diesen Defekten kann sich eine VTE bereits vor dem 20. Lebensjahr manifestieren. Bei 1-2% aller Patienten mit VTE ist ein hereditärer AT-Mangel die Ursache [15,19].

Resistenz gegenüber aktivierten Protein C (APC-Resistenz) – Faktor V Leiden-Mutation

APC ist eine Protease; sie spaltet die aktivierten Gerinnungsfaktoren (F) V und VIII (F Va und F VIIIa) und wirkt so als „endogenes Antikoagulans“. Dies lässt sich in vitro simulieren: Der Zusatz steigender APC-Konzentration zu einer Plasmaprobe führt zur linearen Verlängerung der aPTT. Dahlbäck et al. [4] identifizierten 1993 einen Patienten, dessen Plasma nicht mit adäquater Verlängerung der Gerinnungszeit auf APC-Zugabe reagierte, und bezeichneten das Phänomen als „Resistenz gegenüber APC“. Ursache ist eine Punktmutation im F V-Gen, die nach dem Ort der Erstbeschreibung (Leiden, Niederlande) F V Leiden-Mutation genannt wird [1].

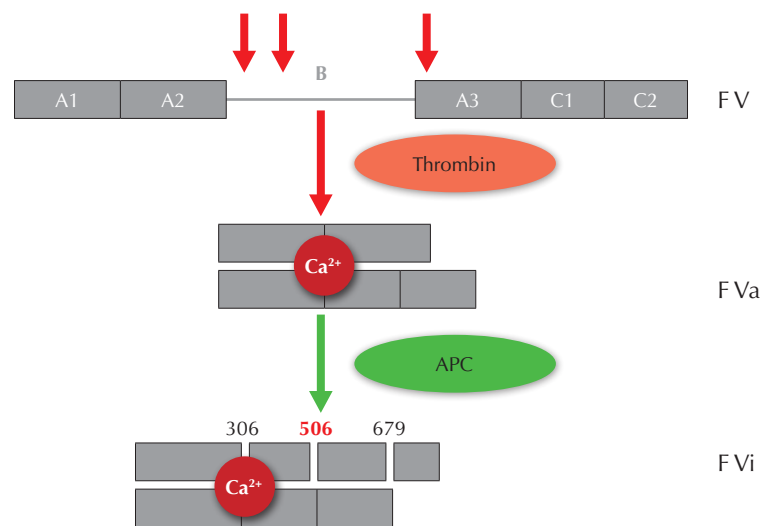
Die Variante im F V kodierenden Gen – mit Substitution von Guanin durch

Abbildung 2



Mutierter Faktor V (F V Leiden). Primärstruktur des F V-Moleküls mit Substitution von Arginin (Arg) durch Glutamin (Gln) an Position 506 infolge der G1691A-Variante des F V kodierenden Gens (aus [24]).

Abbildung 3



Primärstruktur des Faktors V (F V), thrombininduzierte Aktivierung (F Va) und APC-vermittelte Inaktivierung (F Vi). Bei seiner Inaktivierung durch APC wird das F V-Molekül an spezifischen Positionen degradiert. Eine der Spaltstellen ist die Position 506. Mutierter F Va (F V Leiden) wird 10fach langsamer inaktiviert als nichtmutierter F Va (aus [24]). APC = aktiviertes Protein C.

Adenin (G1691A) – bedingt im F V-Molekül einen Austausch von Arginin gegen Glutamin an Position 506 (Abb. 2). Daraus resultiert ein funktionell abnormer F V, der im Vergleich zu nichtmutiertem (Wildtyp) F Va 10fach langsamer durch APC inaktiviert wird (Abb. 3) und damit das Gleichgewicht im Hämostasesystem in prothrombotischer Richtung verlagert. Die Prävalenz dieser „gain-of-function“-Mutation beträgt in der westeuropäischen Bevölkerung 5-8% [19]. Bei **unselektionierten** Patienten mit VTE lässt sich in 20-25%, bei Patienten mit **familiärer Thrombophilie** in ca. 50% eine F V Leiden-Mutation nachweisen [15,19]. Heterozygote Merkmalsträger

haben ein 5fach, homozygote Individuen ein 50fach erhöhtes Thromboserisiko.

Faktor II (Prothrombin) G20210A-Variante

Ein Basenaustausch (Guanin → Adenin) an Position 20210 in der nichttranslatierten 3'-UT-Region des Prothrombingens führt zu erhöhten F II-Plasmaspiegeln [16]. Diese „gain-of-function“-Mutation ist mit einer Prävalenz von 2-3% in der westeuropäischen Bevölkerung ebenfalls häufig. Merkmalsträger haben ein etwa 3fach erhöhtes venöses Thromboserisiko; ca. 6% aller Patienten mit VTE sind Träger dieser Variante [15,19].

Weitere genetisch determinierte Risikofaktoren

- Der Deletions-/Insertions-Polymorphismus (4G/5G) im Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)-Gen beeinflusst die Synthese: 4G/4G- und 4G/5G-Genotypen sind mit erhöhten PAI-1-Spiegeln assoziiert [20]. Allerdings ist die Datenlage zu dem damit verbundenen Thromboserisiko keineswegs eindeutig [7].
- Der homozygote 677TT-Genotyp der Methylentetrahydrofolat-Reduktase kann zu einer Hyperhomocysteinämie führen und mit erhöhten Thromboseraten verbunden sein [27, 33]. Die Prävalenz dieser thermolabilen Enzymvariante liegt bei 10% [19].
- Träger einer Variante der Fibrinogen- γ -Kette (C10034T-Variante) haben ein 2-fach erhöhtes Thromboserisiko [19].
- Auch funktionell abnorme Fibrinogene (**Dysfibrinogenämien**) können Ursache einer VTE sein (Tab. 1).

Genetische Kombinationsdefekte

Im Vergleich zu angeborenen Mangelzuständen an Inhibitoren (AT, PC, PS) ist die Thrombosegefährdung bei der F V Leiden-Mutation oder G20210A-Prothrombin-Variante moderat, wie epidemiologische Studien belegen [19, 24,27]. Dies gilt aber nur, solange keine genetischen Kombinationsdefekte vorliegen und keine expositionellen Risikokonstellationen hinzutreten. Wegen der hohen Prävalenz der F V Leiden-Mutation und Prothrombin-Variante in der Bevölkerung können beide Defekte auch kombiniert auftreten. Heterozygote Merkmalsträger beider Defekte haben ein 20-fach gesteigertes Thromboserisiko gegenüber Individuen ohne F V Leiden-Mutation oder Prothrombin-Variante [19].

Gewichtung genetischer Risikofaktoren

Basierend auf der Virchowschen Trias beruht die Ätiologie venöser Thromboembolien nach aktuellem Verständnis auf dem multifaktoriellen und multikausalen Zusammenwirken erworbener und genetischer Risikofaktoren und daraus resultierender Gefährdungspotentiale.

Exemplarisch für diesen Synergismus ist die Interaktion zwischen genetischen Risikofaktoren und **Schwangerschaft**. Bei Patientinnen mit VTE während vorausgegangener Schwangerschaft wurden folgende Prävalenzen genetischer Risikofaktoren ermittelt [9]:

- Eine F V Leiden-Mutation bestand bei 43,7% der VTE-Patientinnen gegenüber 7,7% bei gesunden Frauen (relatives Risiko 9,3);
- eine Prothrombin-Variante bestand bei 17% der VTE-Patientinnen gegenüber 1,3% bei gesunden Frauen (relatives Risiko 15,2);
- die Kombination beider Defekte wurde bei 9,3% der Patientinnen, hingegen bei keiner Frau ohne VTE gefunden (geschätztes relatives Risiko 107).

Diese Daten erlauben eine statistisch gestützte Abschätzung der **individuellen** Thrombosegefährdung während Schwangerschaft und Postpartalphase [9].

Bei heterozygotem F V Leiden-Mutation oder heterozygoter Prothrombin-Variante ist das absolute Thromboserisiko von Schwangeren niedrig (Tab. 2). Hingegen steigt bei kombiniertem Vorliegen beider thrombophiler Defekte in heterozygoter Konstellation die Thrombosegefahr überproportional auf ein thromboembolisches Ereignis bei jeder 20. Schwangerschaft an (Tab. 2). Die Interaktion mehrerer Risikofaktoren wirkt sich also nicht additiv, sondern multiplikativ auf das Thrombose-risiko aus.

Zugleich stützen die Resultate das Konzept der **multikausalen** Genese schwangerschaftsassoziierter Thrombosen infolge einer Interaktion kombinierter Defekte bzw. des Zusammentreffens **expositioneller** und **dispositioneller** Risiken (Tab. 1). Angesichts der hohen Prävalenz kombinierter Defekte von ca. 1:1.000 hat dieses Ergebnis hohe Relevanz.

Arterielle Thrombosen

Thrombozytäre Rezeptor-Polymorphismen

Die zentrale Rolle der Blutplättchen bei der arteriellen Thrombogenese hat dazu geführt, klinisch die Existenz „hyperaktiver“ Thrombozyten zu postulieren. Allerdings blieb die molekulare Natur einer intrinsischen Plättchenfunktionssteigerung unbekannt. Eine mögliche Erklärung wird in genetisch determinierten thrombozytären Rezeptorvarianten gesehen, die eine erhöhte Thrombogenität hervorrufen und akute okklusive Komplikationen arterieller Gefäßerkrankungen auslösen können [30,38].

Varianten in den Genen thrombozytärer Membranrezeptoren können die Antigenität (HPA) der Rezeptoren ändern, die ihre Expression auf der Thrombozytenoberfläche variieren und funktionelle Eigenschaften wie Aktivierbarkeit, Ligandenbindung und Adhäsionsaktivität modulieren [3]. Von klinischem Interesse sind der

- T1565C-Polymorphismus im β 3-Gen des Integrins α IIb β 3 (GPIIb-IIIa) mit

Tabelle 2

Statistisch gesicherte Abschätzung des Thromboserisikos in Schwangerschaft und Postpartalphase bei genetisch determinierten Einzel- oder Kombinationsdefekten. Die Interaktion thrombophiler Varianten wirkt sich nicht additiv, sondern multiplikativ auf das Thromboserisiko aus (Daten aus [9]).

Konstellation	Thromboserisiko	
	relativ	absolut
Kein genetischer Risikofaktor	0,07 %	1 : 1.500
Faktor V Leiden-Mutation (heterozygot)	0,25 %	1 : 400
Prothrombin G20210A-Variante (heterozygot)	0,33 %	1 : 300
Faktor V Leiden- und Prothrombin G20210A-Variante (jeweils heterozygot) in Kombination	5,00 %	1 : 20

Austausch von Leucin (HPA-1a) gegen Prolin (HPA-1b) an Position 33 des Rezeptors;

- 2 807TT-Genotyp des Integrins $\alpha 1\beta 2$, einer Variante des Kollagenrezeptors, die mit erhöhter Expressionsdichte auf der Thrombozytenoberfläche assoziiert ist;
- GPIb-IX-V-Rezeptorkomplex, dessen GPIb α -Komponente – infolge repetitiver DNA-Elemente im GPIb α kodierenden Gen – einen Längenpolymorphismus mit „variable number of tandem repeats“ (VNTR) aufweist.

Myokardinfarkt und thrombozytäre Rezeptor-Polymorphismen

Unter der Frage, ob diese Rezeptorvarianten tatsächlich Risikodeterminanten bei koronarer Herzkrankheit (KHK) sind, wurden molekular-epidemiologische Studien an >4.000 Patienten durchgeführt. Übergeordnetes Ergebnis der retrospektiven und prospektiven Untersuchungen ist, dass bestimmte Varianten thrombozytärer Rezeptoren die Entwicklung akuter Koronarthrombosen begünstigen [27,30,38]:

- So besteht bei KHK eine signifikante Assoziation zwischen der Pro33-Variante von $\alpha 11\beta 3$ bzw. dem $\alpha 2$ 807TT-Genotyp von $\alpha 1\beta 2$ („high density“-Variante des Kollagenrezeptors) und akutem Myokardinfarkt [40];
- hingegen sind beide Rezeptorvarian-

ten keine Risikofaktoren der Atherogenese [38,40].

Die hieraus abgeleitete Hypothese, dass KHK-Patienten, die zugleich Träger kritischer thrombozytärer Rezeptorvarianten sind, ihren Myokardinfarkt frühzeitiger erleiden sollten als KHK-Patienten mit unkritischen Rezeptorformen, hat sich bestätigt gefunden:

- Patienten mit Pro33-Variante ($\alpha 11\beta 3$) bzw. $\alpha 2$ 807TT ($\alpha 2\beta 1$) sind bei Infarktmanifestation 5,2 bzw. 6,3 Jahre jünger als Patienten mit Leu33 bzw. $\alpha 2$ 807CC [40];
- bei Patienten mit VNTR-non-D-Allelen des GPIb-IX-V-Rezeptors tritt der Myokardinfarkt 5,9 Jahre früher auf [39];
- nach aortokoronaren Bypass-Operationen ist die Pro33-Variante ein Risikofaktor für Bypassverschluss, Myokardinfarkt und postoperative Frühmortalität [36].

Die phänotypische Charakterisierung *in vitro* bestätigt an Thrombosemodellen, dass die Integrinvarianten von $\alpha 11\beta 3$ und $\alpha 2\beta 1$ prothrombotische Eigenschaften besitzen [28-30,33]. Merkmale ihres Phänotyps unter flussdynamischen Bedingungen sind erhöhte Adhäsion, erhöhte Signalbildung sowie erhöhte Thrombusbildung und -stabilität.

In vivo sind die Auswirkungen der kritischen thrombozytären Rezeptorvarianten als prothrombotische Risikofak-

toren an vorhandene arteriosklerotische Gefäßwandläsionen gekoppelt [37]. Liegen keine degenerativen Gefäßwandveränderungen vor, bleiben die prothrombotischen Rezeptorformen ohne Effekt. Diese Erkenntnis unterstreicht, dass zwischen **atherogenen** und **thrombogenen** Risikofaktoren unterschieden werden sollte, um die komplexe Pathogenese arteriosklerotischer Prozesse und ihrer thrombotischen Komplikationen zu verstehen, Stratifikationen nach definierten Risikogruppen vornehmen zu können und auf dieser Grundlage Maßnahmen zur gezielten Prävention und Therapie weiterzuentwickeln.

Perspektiven

In Anbetracht der demographischen Entwicklung dürften beide Facetten eines gestörten Hämostasesystems – Thrombosen und Blutungen – ein klinisch relevantes Problem bleiben. Dies betrifft die mit zunehmendem Alter steigende Inzidenz venöser und arterieller Thrombosen ebenso wie die Blutungskomplikationen unter intensiver antithrombotischer Behandlung oder Sekundärprophylaxe. Strategien, die ausschließlich antithrombotisch, nicht aber antihämostatisch wirken, sind entworfen, entsprechende Pharmaka aber bislang noch nicht für die Behandlung verfügbar.

Literatur

1. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, van der Velden PA et al: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-67
2. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M: Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost* 2004;30:579-589
3. Bray PF: Platelet glycoprotein polymorphisms as risk factors for thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2000;7:284-289
4. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ: Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1004-1008
5. Egeberg O: Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965;13:516-530
6. Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone JJ, le Cessie S, Rosendaal FR, Hansen JB: Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: The Tromsø Study. *J Thromb Haemost* 2012;10:2068-2074
7. Francis CW: Plasminogen activator inhibitor-1 levels and polymorphisms. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1401-1404
8. Fuchs TA, Brill A, Wagner DD: Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:1777-1783
9. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny MW et al: Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *NEJM* 2000;342:374-380
10. Greinacher A, Selleng K: Thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Hematology/the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program* 2010;2010:135-143
11. Gesele P, van Geet C, Scharf RE, Makris M, Rao AK: Acquired non immune thrombocytopenia and acquired disorders of platelet function. *Haematologica* 2015;100: in press
12. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wiedeman C: Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981;68:1370-1373
13. Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svärdsudd K, Wilhelmsen L: Smoking and abdominal obesity: Risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: „The study of men born in 1913“. *Arch Intern Med* 1999;159:1886-1890
14. Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, Schmutzler M, Pruss A, Sinha P et al: A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10:195-204
15. Mannhalter C: Molecular biology and haemostasis. *Hämostaseologie* 2008;28:272-288
16. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM: A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-3703
17. Riess H: Acquired coagulopathies. *Hämostaseologie* 2008;28:348-357
18. Rosendaal FR: Venous thrombosis: A multicausal disease. *Lancet* 1999; 353:1167-1173
19. Rosendaal FR, Reitsma PH: Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2009;7 Suppl 1:301-304
20. Sartori MT, Wiman B, Vettore S, Gazzi F, Girolami A, Patrassi GM: 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene promoter and fibrinolytic capacity in patients with deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1998;80:956-960
21. Scharf RE: Thrombozyten und Mikrozirkulationsstörungen. Stuttgart: Schattauer 1986;1-250
22. Scharf RE: Acquired platelet function defects: An underestimated but frequent cause of bleeding complications in clinical practice. In: Scharf RE (ed): *Progress and Challenges in Transfusion Medicine, Hemostasis, and Hemotherapy*. Freiburg: Karger 2008;DOI:296-316
23. Scharf RE: Acquired platelet function disorders: Pathogenesis, classification, frequency, diagnosis, clinical management. *Hämostaseologie* 2008;28:299-311
24. Scharf RE: Hemostatic disorders: Clinical management based on molecular mechanisms. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 2011;79:171-185
25. Scharf RE: Drugs that affect platelet function. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:865-883
26. Scharf RE, Adams HA, Baumann G, Cascorbi I, Emmel M, Fischer D et al: Hämostase im Schock, Teil 2: Physiologie der Hämostase. *Anästh Intensivmed* 2014;55:272-281
27. Scharf RE, Gerhardt A, Stoldt V, Zotz RB: Klinische und experimentelle Thromboseforschung: Genetische Determinanten, molekulare Mechanismen und therapeutische Strategien bei thrombotischen Komplikationen. *Jahrbuch der Heinrich-Heine-Universität 2006/2007* Düsseldorf 2007;DOI:105-126
28. Scharf RE, Gyenes M, Hasse M, Stoldt VR: Enhanced outside-in signaling related to the Pro33 (HPA-1b) variant of platelet integrin α IIb β 3 (PP-WE-862). *J Thromb Haemost* 2009;7(Suppl 2):920
29. Scharf RE, Hasse M, Reiff E, Gyenes M, Stoldt VR: CD40 ligand (CD40L) increases platelet thrombus stability and outside-in signaling through integrin α IIb β 3 (AS-TH-060). *J Thromb Haemost* 2009;7(Suppl 2):101
30. Scharf RE, Zotz RB: Blood platelets and myocardial infarction: Do hyperactive platelets really exist? *Transfus Med Hemother* 2006;33:189-199
31. Schneppenheim R, Budde U: Inborn and acquired von Willebrand disease. *Hämostaseologie* 2008;28:312-319
32. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K: Smoking and venous thromboembolism: A Danish follow-up study. *J Thromb Haemost* 2009;7:1297-1303
33. Stoldt VR, Peveling J, Loncar R, Beck A, Aurich V, Scharf RE: Evaluation of platelet thrombus formation under flow. *Blood* 2005;106:70b
34. Valeri CR, Cassidy G, Pivacek LE, Ragno G, Lieberthal W, Crowley JP et al: Anemia-induced increase in the bleeding time: Implications for treatment of nonsurgical blood loss. *Transfusion* 2001;41:977-983
35. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankerschaever D, Frans E, Wilmer A et al: Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med* 2000;28:1871-1876
36. Zotz RB, Klein M, Dauben HP, Moser C, Gams E, Scharf RE: Prospective analysis after coronary-artery bypass grafting: Platelet GP IIIa polymorphism (HPA-1b/PIA2) is a risk factor for bypass occlusion, myocardial infarction, and death. *Thromb Haemost* 2000;83:404-407
37. Zotz RB, Mueller C, Nitz W, Winkelmann B, Senges J, Scharf RE: Glycoprotein Ia 807TT and human platelet antigen 1b are risk determinants

for platelet thrombogenicity: A model for discrimination of risk factors for thrombogenicity versus atherosclerosis. *Blood* 2000;96:535a

38. Zotz RB, Scharf RE: Platelet receptor polymorphisms and their role in cardiovascular disease. *J Lab Med* 2002;26:584-593
39. Zotz RB, Stocksclaeder M, Teodoridis A, Mueller C, Maruhn B, Winkelmann BR et al: Platelet receptor polymorphisms of glycoprotein (GP) Iba VNTR, GP IIb-IIIa (HPA-1), and GPIa C807T and the risk of

premature myocardial infarction. *Blood* 2003;102:293a

40. Zotz RB, Winkelmann BR, Nauck M, Giers G, Maruhn-Debowski B, März W et al: Polymorphism of platelet membrane glycoprotein IIIa: Human platelet antigen 1b (HPA-1b/PIA2) is an inherited risk factor for premature myocardial infarction in coronary artery disease. *Thromb Haemost* 1998;79:731-735.

Korrespondenz- adresse



**Prof. Dr. med. habil.
Hans Anton Adams**

Fichtenweg 3
54293 Trier, Deutschland
Tel.: 0651 66884
E-Mail: adams.ha@gmx.de