



# **MTLA-Veranstaltung**

## **Klinikum am Urban, 12.11.2011**

---



# Hämostaseologie

---

Christoph Sucker  
LaboMed Gerinnungszentrum Berlin



# Gliederung

---

- Grundlagen der Blutgerinnung
- venöse Thromboembolie (VTE)
- Gerinnungshemmer (Antithrombotika)



# Grundlagen der Blutgerinnung

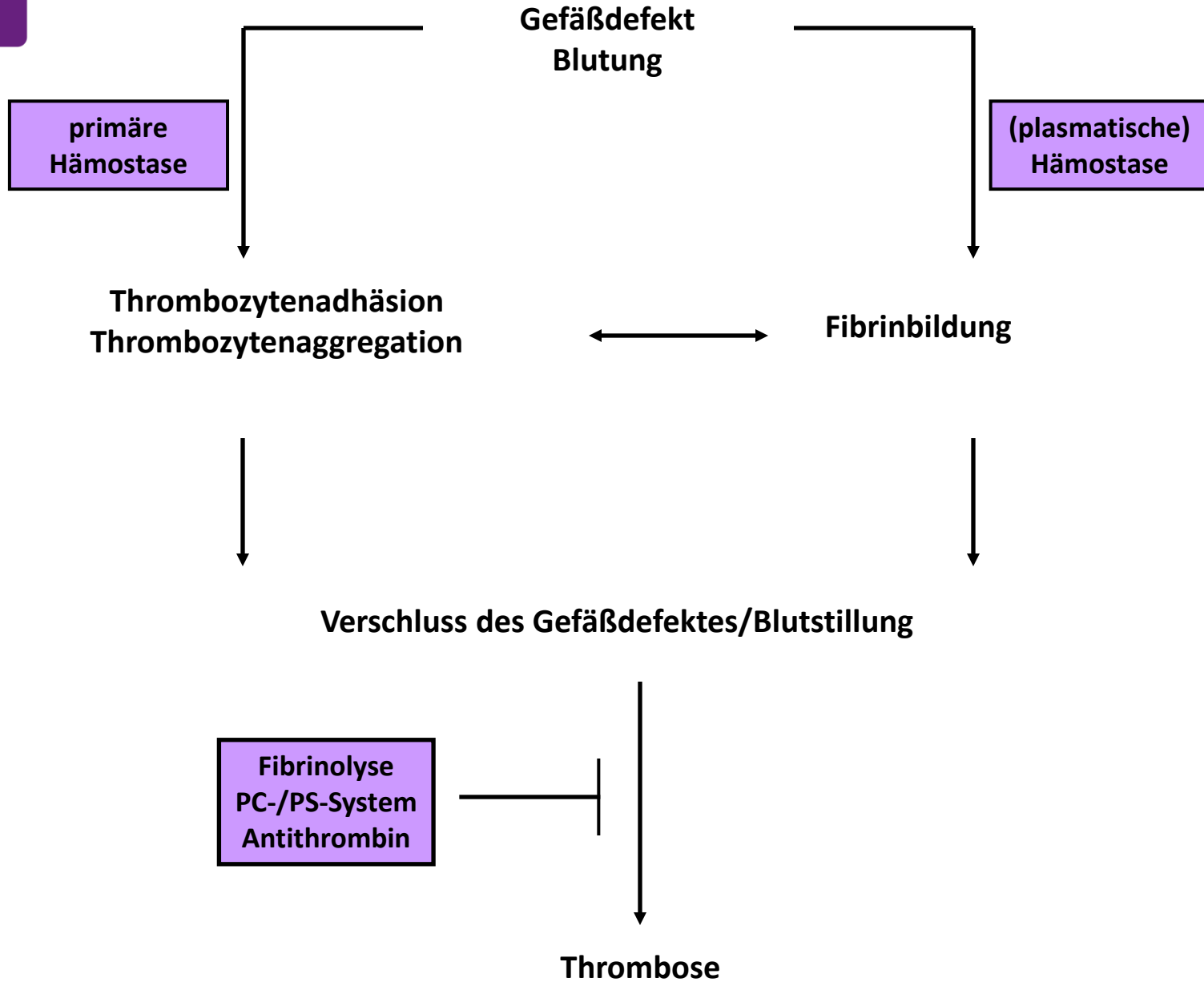
---



# Grundlagen der Blutgerinnung

---

- Blutgerinnung
  - primäre Hämostase
  - sekundäre (plasmatische) Hämostase
- antithrombotische Mechanismen
  - Fibrinolyse
  - Protein C-/ Protein S-System
  - Antithrombin





# Primäre Hämostase

---



# Primäre Hämostase

---

- Definition
  - Anlagerung (Adhäsion) und Zusammenlagerung (Aggregation) von Thrombozyten
- benötigt werden
  - thrombogene Matrix (Kollagen)
  - Thrombozyten
  - Von-Willebrand-Faktor (vWF)





# Funktion der Thrombozyten

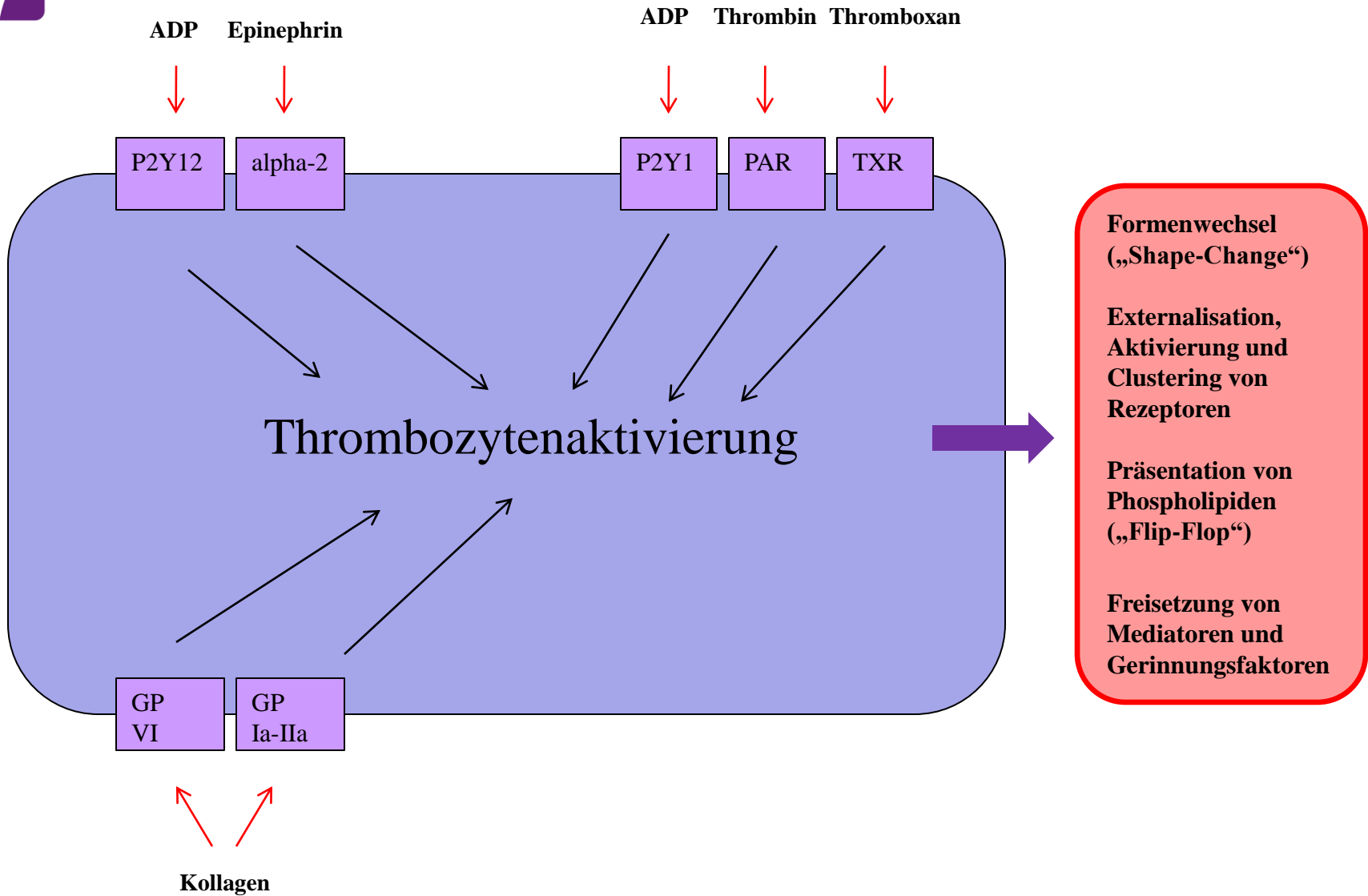
---

- primäre Hämostase
  - Thrombozytenadhäsion, Thrombozytenaggregation
- sekundäre (plasmatische) Hämostase
  - katalytische Oberfläche für die Fibrinbildung (Phospholipide, „Flip-Flop-Mechanismus“)
- Infektabwehr (?)



# Thrombozytenaktivierung

---





# Primäre Hämostase

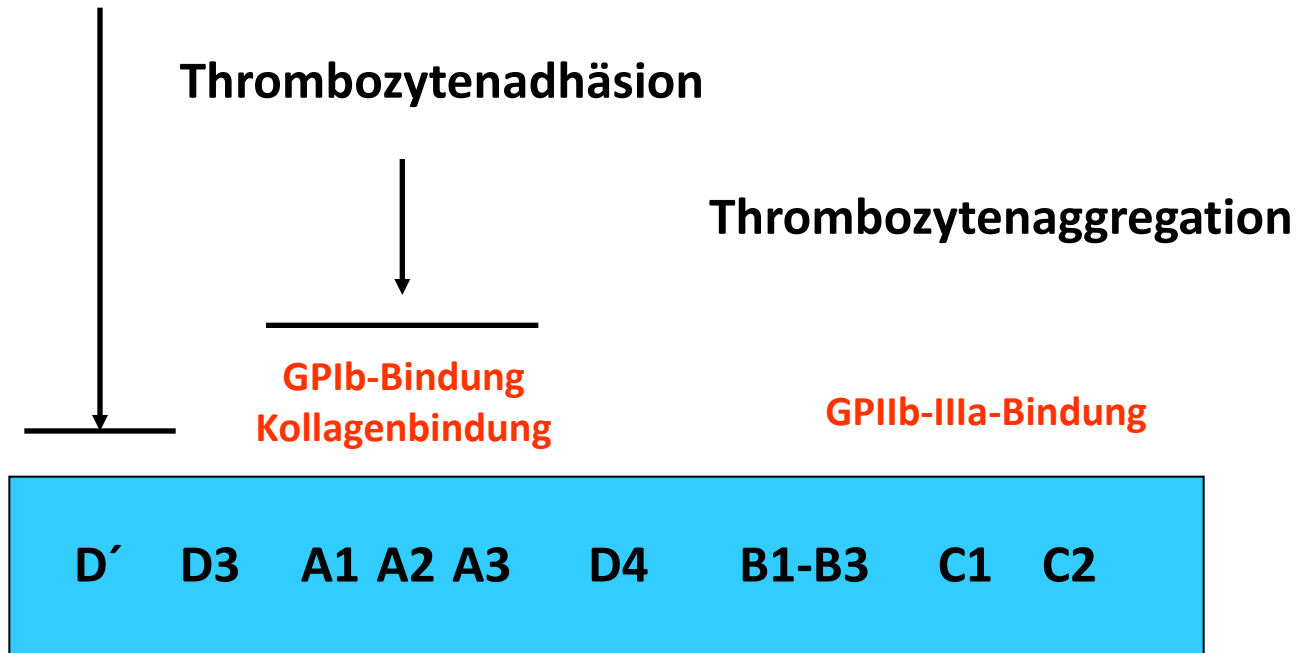
---

- Definition
  - Anlagerung (Adhäsion) und Zusammenlagerung (Aggregation) von Thrombozyten
- benötigt werden
  - Kollagenmatrix
  - Thrombozyten
  - ***Von-Willebrand-Faktor (vWF)***



# Von-Willebrand-Faktor (vWF)

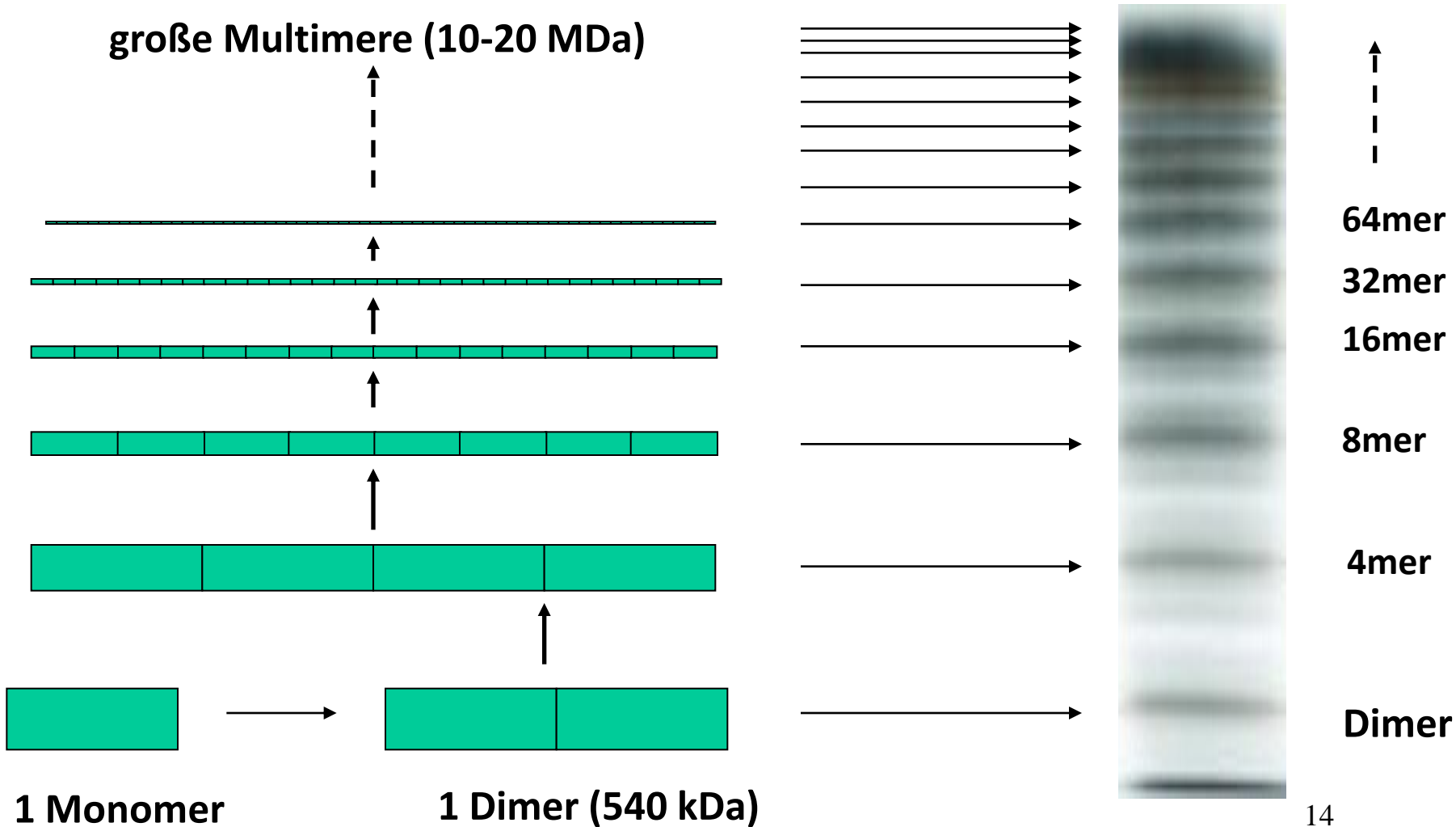
## Faktor VIII-Bindung



Von-Willebrand-Faktor, Monomer 2050 AS



# Von-Willebrand-Faktor (vWF)





# Von-Willebrand-Faktor (vWF)

---

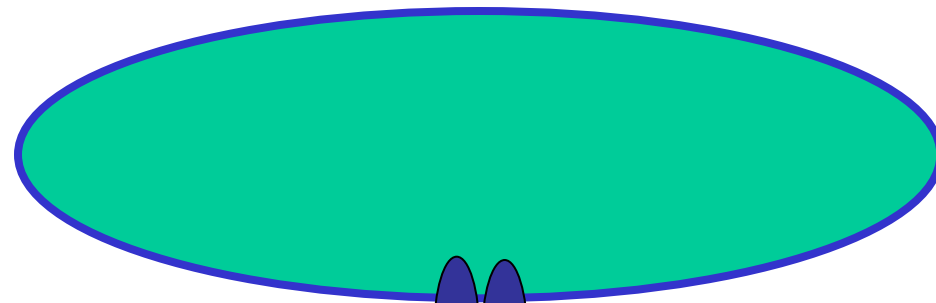
- Funktionen des von-Willebrand-Faktors:
  - primäre Hämostase
    - Thrombozytenadhäsion
    - Thrombozytenaggregation
  - sekundäre Hämostase
    - Faktor VIII-Transport („Carrier-Funktion“)



# Primäre Hämostase

---





GP IIb-IIIa

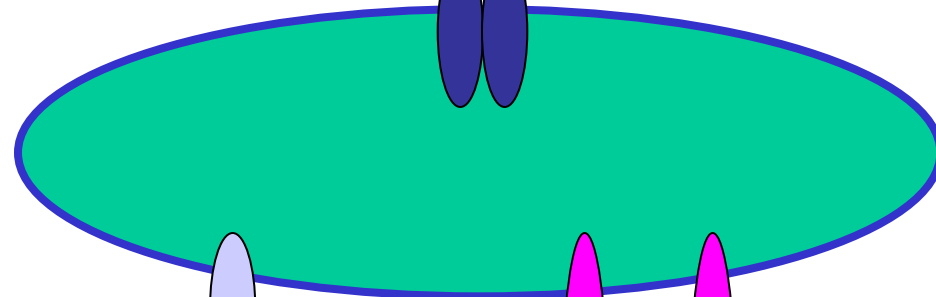
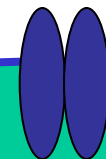


Aggregation



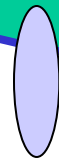
Fibrinogen/ vWF

GP IIb-IIIa



Adhäsion

GP Ib-V-IX



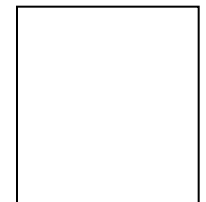
vWF



GP VI



GP Ia-IIa



subendotheliale Matrix (Kollagen)



# Sekundäre (plasmatische) Hämostase

---



# Sekundäre (plasmatische) Hämostase

---

- Definition
  - Prozess der Fibrinbildung/ Fibrinstabilisierung
- benötigt werden
  - Gerinnungsfaktoren
  - Thrombozyten (katalytische Phospholipid-Oberfläche)



# Sekundäre (plasmatische) Hämostase

---

- Definition
  - Prozess der Fibrinbildung/ Fibrinstabilisierung
- benötigt werden
  - **Gerinnungsfaktoren**
  - Thrombozyten (katalytische Phospholipid-Oberfläche)



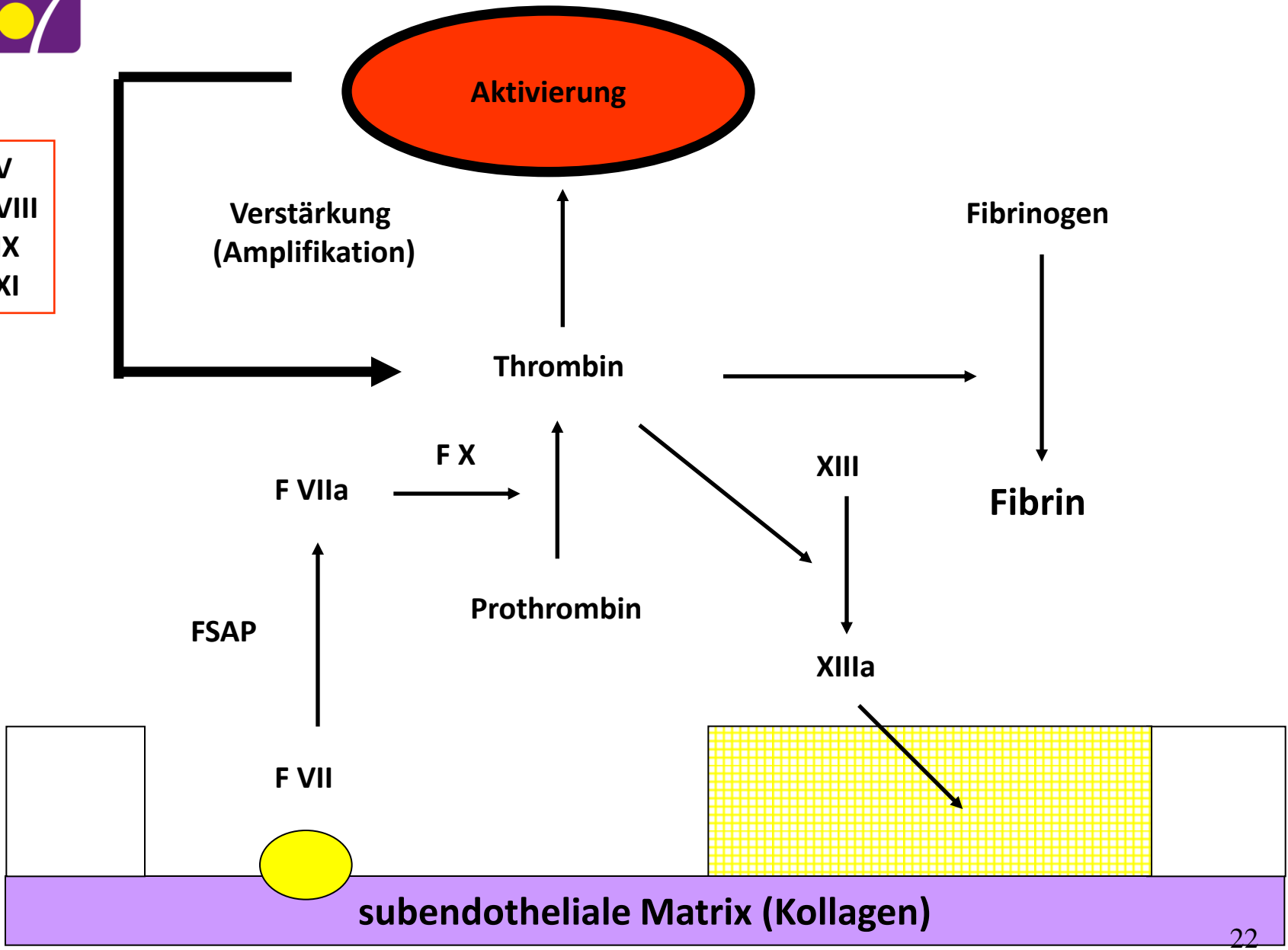
# Gerinnungsfaktoren

---

- Eiweißmoleküle, die durch ein äußerst komplexes Zusammenspiel letztendlich die Bildung von Fibrin und die Stabilisierung von Fibrin bewirken
- „eigentliche“ Gerinnungsfaktoren
  - XIII, XI, X, IX, VII, II, Fibrinogen (I)
- Kofaktoren der Gerinnung
  - V, VIII:C



F V  
F VIII  
F IX  
F XI



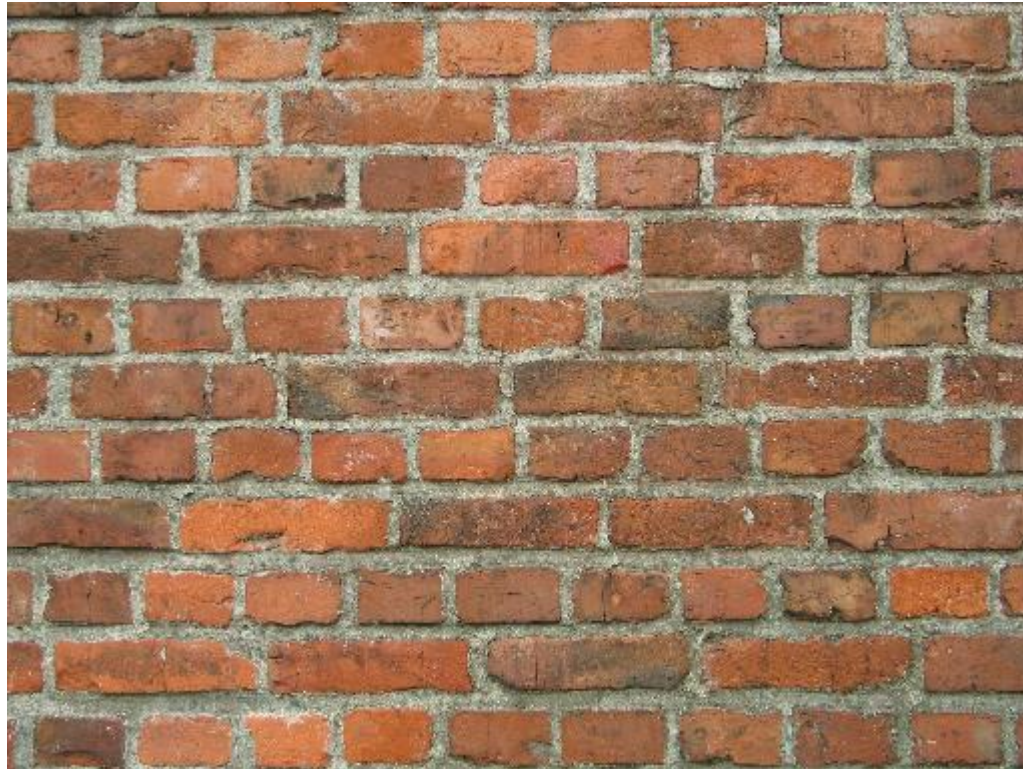


# Warum benötigt eine effektive Gerinnung sowohl Thrombozyten als auch Fibrin?

---



**Stabile Mauer mit Backsteinen und Zement wie  
Thrombus aus Thrombozyten und Fibrin!**







# Antithrombotische Mechanismen

---



# Antithrombotische Mechanismen

---

- Auflösung von Gerinnseln
  - Fibrinolyse
- Beendigung des Gerinnungsprozesses
  - Protein C-/Protein S-System
- Inaktivierung von Thrombin
  - Antithrombin (AT)



# Fibrinolyse

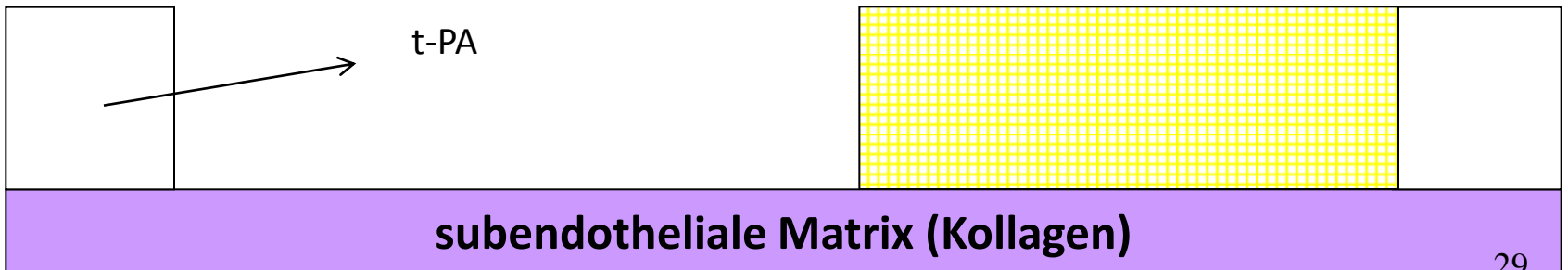
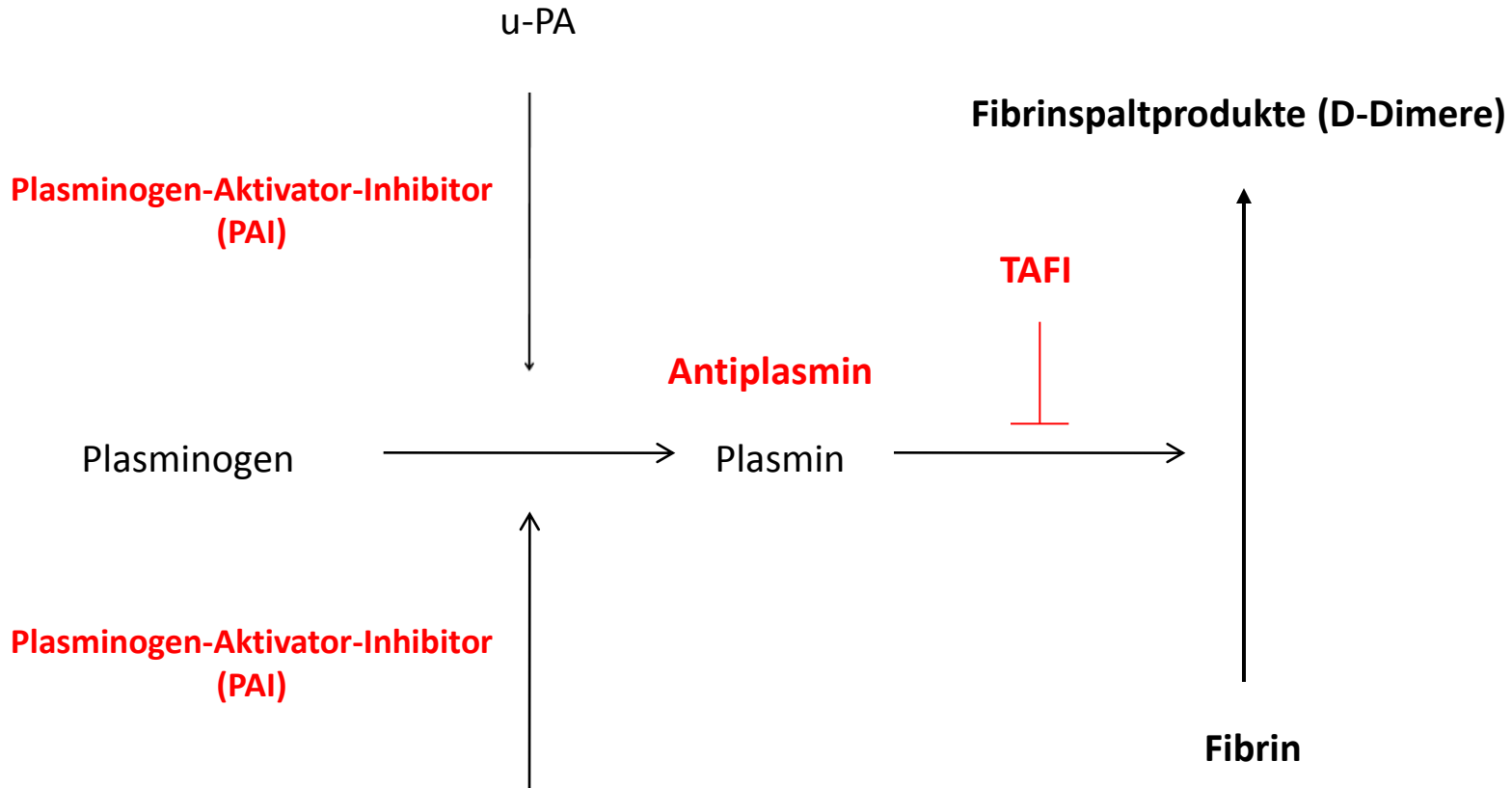
---



# Fibrinolyse

---

- Definition
  - physiologische Auflösung von Fibringerinnsehn
  - benötigt:
    - Plasminogenaktivatoren
    - Plasminogen





# Protein C-/Protein S-System

---



# Protein C-/Protein S-System

---

- das Protein C-/Protein S-System ist der „Ausschalter“ der Gerinnung
- durch Inaktivierung der Faktoren V und VIII:C wird die Amplifikation der Gerinnung unterbrochen und die Thrombinbildung bricht zusammen



# Antithrombin

---





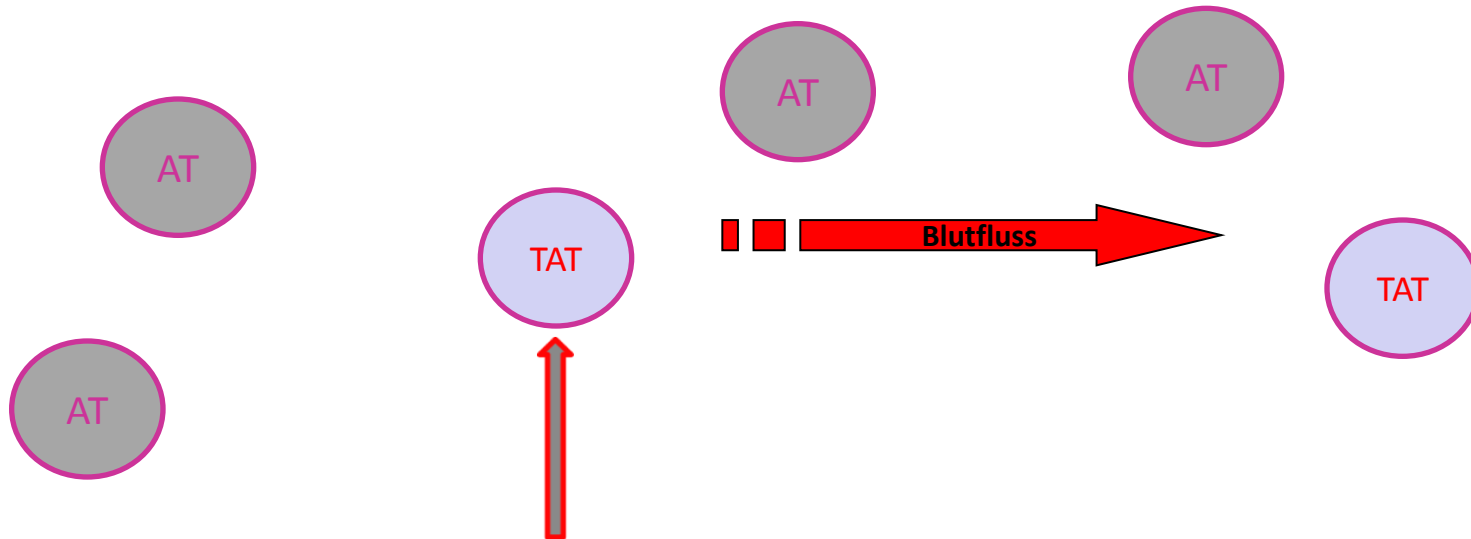
# Antithrombin

---

- Antithrombin bindet überschüssiges Thrombin und hilft damit bei der Lokalisation der Gerinnung auf den Ort mit der höchsten Thrombinkonzentration
- Vorstellung:
  - ohne Antithrombin gerinnt bei einer Verletzung das gesamte Blut, wenn genug Thrombin gebildet und mit dem Blutstrom verschleppt wird (Tiermodell)

subendotheliale Matrix (Kollagen)

Endothel



Endothel

Thrombin



Endothel

subendotheliale Matrix (Kollagen)



# Venöse Thromboembolie (VTE)

---



# Thrombose

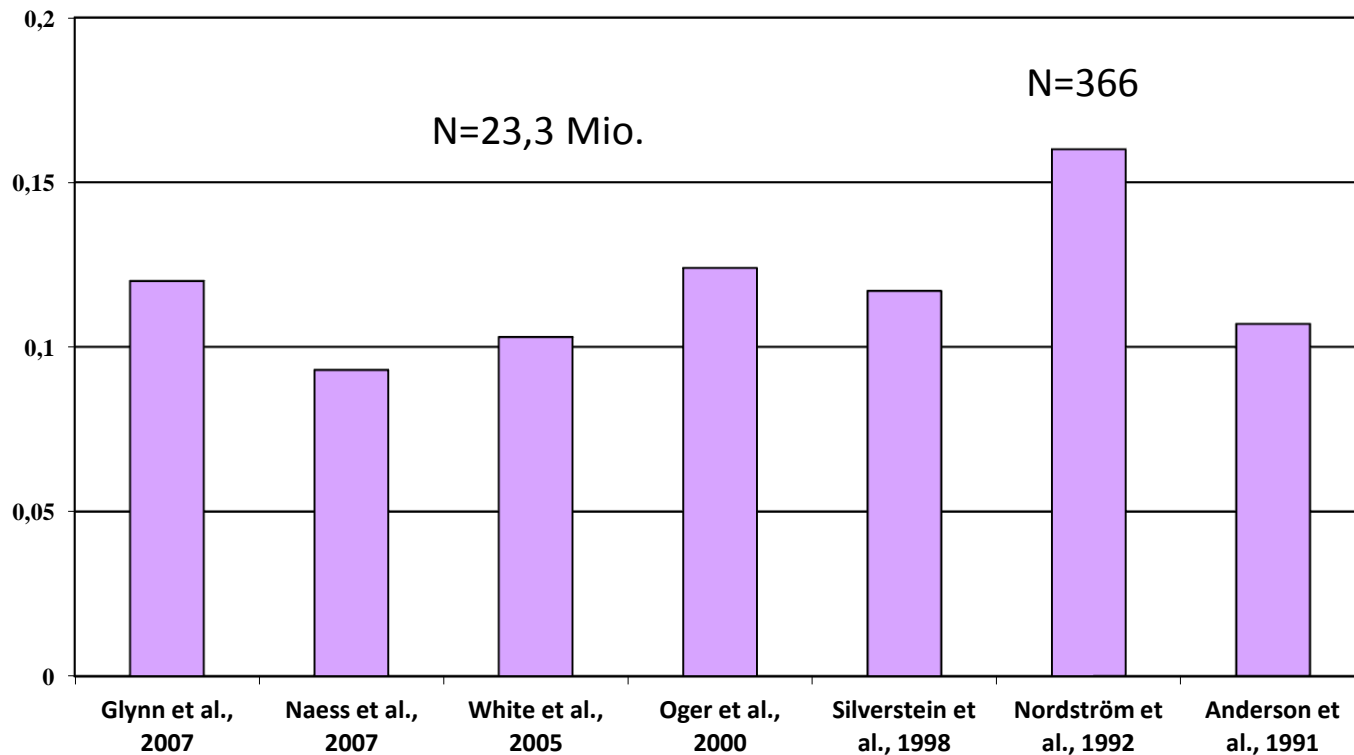
---

- Bildung eines Gerinnsels (Thrombus) in dem betroffenen Gefäß
- im Allgemeinen bezeichnet der Begriff „Thrombose“ eine Gerinnselbildung in einer Vene
- Thrombophilie bezeichnet im Allgemeinen die **venöse** Thromboseneigung



# Häufigkeit von symptomatischen VTE

(%/Jahr)



nach S3-Leitlinie, 2009



# Risikofaktoren für die Thromboseentstehung

---

- „Virchow Trias“
  - Veränderungen der Gefäßwand
    - Arteriosklerose, Entzündung
  - veränderte Strömungsgeschwindigkeit des Blutes
    - Immobilisation, Gips, etc.
  - Veränderungen der Blutbeschaffenheit
    - thrombophile Risikofaktoren



**Rudolf Virchow  
(1821-1902)**



# Thromboserisiko

---

- Disposition
  - Veranlagung, „intrinsisches Risiko“
- Exposition („Trigger“)
  - situationsbedingtes Risiko, „extrinsisches“ Risiko



# Dispositionelle Risikofaktoren für Thrombosen

---

- Thrombophilie
- Erkrankungen
  - Tumorerkrankungen
  - chronisch-entzündliche Erkrankungen (z.B. CED)
  - Nierenerkrankungen (nephrotisches Syndrom)
  - u. v. m.
- Medikamente
  - orale Kontrazeptiva, Hormon(ersatz)präparate





# Expositionelle Risikofaktoren für Thrombosen („Trigger“)

---

- Immobilität
  - Operationen
  - Gipsverbände
  - Bettlägerigkeit
- Entzündungen
- Langstreckenreisen

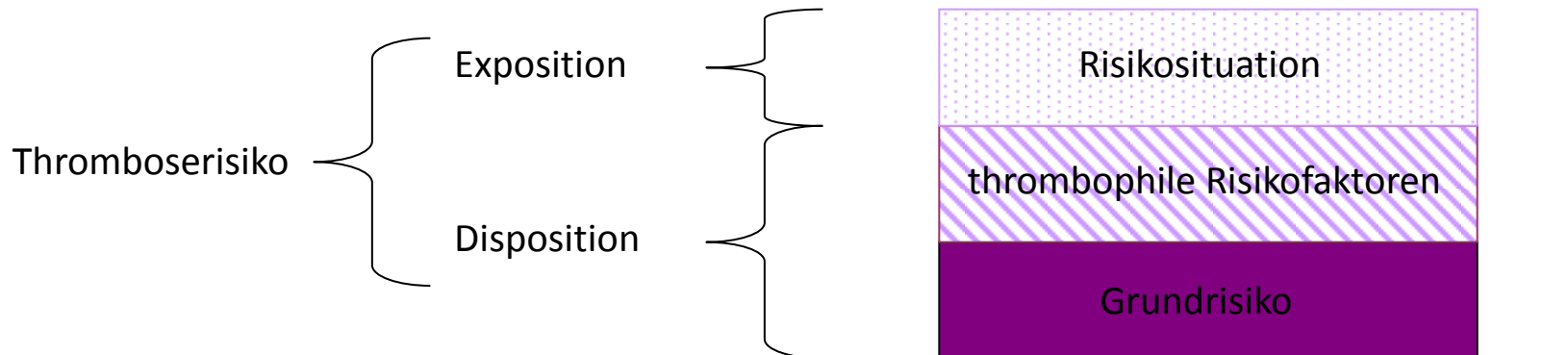


# Disposition, Exposition und Thrombose

---

„kritische Schwelle“ (Thrombose)

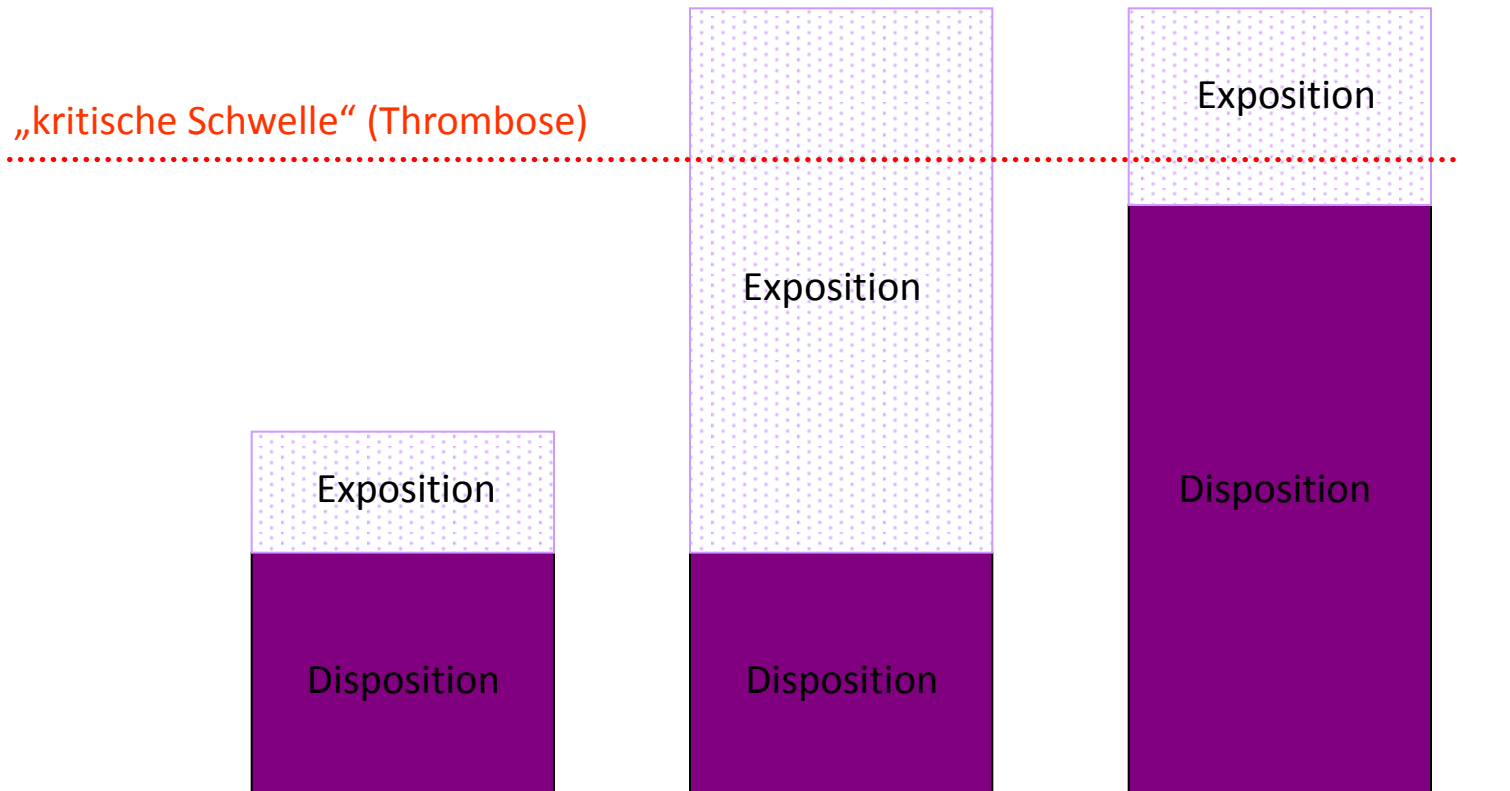
---





# Disposition, Exposition und Thrombose

---





# Thrombophilie

---



# Thrombophilie

---

- genetisch bedingte (hereditäre) Thrombophilie
    - Faktor V Leiden-Mutation
    - Prothrombinmutation
    - Protein C-Mangel
    - Protein S-Mangel
    - Antithrombinmangel

} 95% der Ursachen einer genetisch-bedingten Thrombophilie

  - andere (PAI-Mutation, etc.)
- erworbene Thrombophilie
    - Antiphospholipidsyndrom (APS)
    - chronisch-entzündliche Reaktionen (z.B. CED)



# Faktor V Leiden-Mutation

---

- Ursache
  - Punktmutation im Faktor V-Gen (G1691A) führt zu einem Aminosäureaustausch (Arg506Glu)
- Konsequenz
  - die Inaktivierung von Faktor Va durch aktiviertes Protein C (aPC) wird beeinträchtigt („aPC-Resistenz [APCR])
  - es kommt zu einer verlängerten/verstärkten Thrombinwirkung und somit zu einer Thromboseneigung



# Faktor V Leiden-Mutation

---

- Epidemiologie
  - häufigster genetisch determinierter thrombophiler Risikofaktor
  - Normalbevölkerung:
    - 5-7% heterozygot
    - 0,1-0,5% homozygot
- Risikosteigerung für venöse Thrombosen
  - 5-7fach (heterozygot)
  - 30-50fach (homozygot)



# Prothrombinmutation

---

- Ursache
  - Mutation in der 3'-nicht-codierenden Region des Gens für Prothrombin (G20210A) führt zu einer Erhöhung des Plasmaprothrombinspiegels
- Konsequenz
  - vermehrte Thrombinbildung führt zu einer Steigerung des Thromboserisikos





# Prothrombinmutation

---

- Epidemiologie
  - zweithäufigster genetisch determinierter thrombophiler Risikofaktor
  - Normalbevölkerung:
    - 1-3 % heterozygot
    - homozygot (?)
- Risikosteigerung für venöse Thrombosen
  - 2-4fach (heterozygot)



# Protein C-Mangel

---

- Ursache
  - Mutationen im Protein C-Gen (2q13-q14), derzeit mehr als 200 bekannte Mutationen
  - Verminderung (Typ 1) oder Funktionsstörung (Typ 2) von Protein C
- Konsequenz
  - verminderte Inaktivierung von Faktor Va/VIIIa führt zu einer Steigerung des Thromboserisikos



# Protein C-Mangel

---

- Epidemiologie
  - seltener hereditärer Risikofaktor
  - Normalbevölkerung:
    - 0,2-0,4 %
- Risikosteigerung für venöse Thrombosen
  - variabel (je nach Defekt), median ca. 5-7fach (?)



# Protein S-Mangel

---

- Ursache
  - Mutation im Protein S-Gen (PROS1) auf Chromosom 3 (3q11.2), bislang sind mehr als 100 Mutationen beschrieben
  - drei Typen: Typ 1 (Verminderung), Typ 2 (funktioneller Defekt), Typ 3 (funktioneller Defekt des freien Protein S)
- Konsequenz
  - verminderte Inaktivierung von Faktor Va/ VIIIa führt zu einer Steigerung des Thromboserisikos



# Protein S-Mangel

---

- Epidemiologie
  - seltener hereditärer thrombophiler Risikofaktor
  - Normalbevölkerung:
    - 0,03-0,13%
- Risikosteigerung für venöse Thrombosen
  - variabel (je nach Defekt), median ca. 2-20fach
- **CAVE: labiles Protein, häufige Fehldiagnosen (!)**



# Antithrombinmangel

---

- Ursache
  - Mutationen im Bereich des Antithrombins auf Chromosom 1 (1q23-25)
- Konsequenz
  - Thromboseneigung durch mangelnde Inaktivierung von Thrombin (Thrombinämie)



# Antithrombinmangel

---

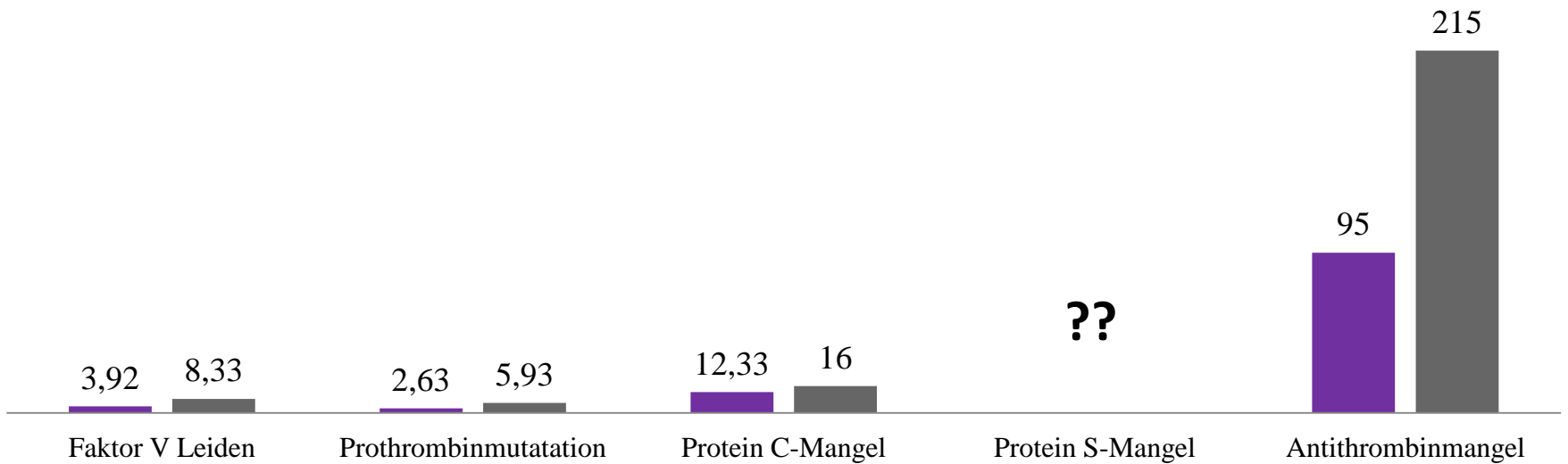
- Epidemiologie
  - schwerer seltener thrombophiler Risikofaktor
  - Normalbevölkerung:
    - 0,02%
- Risikosteigerung für venöse Thrombosen
  - variabel (je nach Schweregrad), bis zu 100-200fach



# Hereditäre thrombophile Risikofaktoren Epidemiologie

## Steigerung des Thromboserisikos (OR)

■ unselektiert ■ selektiert



Seligsohn et al., NEJM, 2001





# Erworbene Thrombophilie

---

- entzündliche Reaktionen
  - eine Entzündung führt zur Aktivierung der Gerinnung
  - Entzündungen führen somit zu einem erhöhten Risiko für Thrombosen
- Antiphospholipidsyndrom
  - erworbene Gerinnungsstörung
    - Neigung zu venösen (70%) und arteriellen Thrombosen (70%)
    - Abortneigung, Schwangerschaftskomplikationen



# Antiphospholipidsyndrom

---

- klinische Kriterien
  - venöse Thrombosen
  - arterielle Thrombosen
  - Aborte, Schwangerschaftskomplikationen
- Laborkriterien
  - Nachweis von „gerinnungsaktiven“ und „nicht-gerinnungsaktiven“ Antiphospholipidantikörpern
    - Lupusantikoagulanzen
    - Cardiolipin- und  $\beta$ 2-Glykoprotein I-Antikörper



# Klinische Relevanz thrombophiler Risikofaktoren

---

- entscheidend für die Bewertung thrombophiler Risikofaktoren ist nicht das relative Risiko, sondern das absolute jährliche Risiko (z.B. %/Jahr)
- die klinische Relevanz nachgewiesener thrombophiler Risikofaktoren kann nur unter Berücksichtigung von klinischen Angaben bestimmt werden



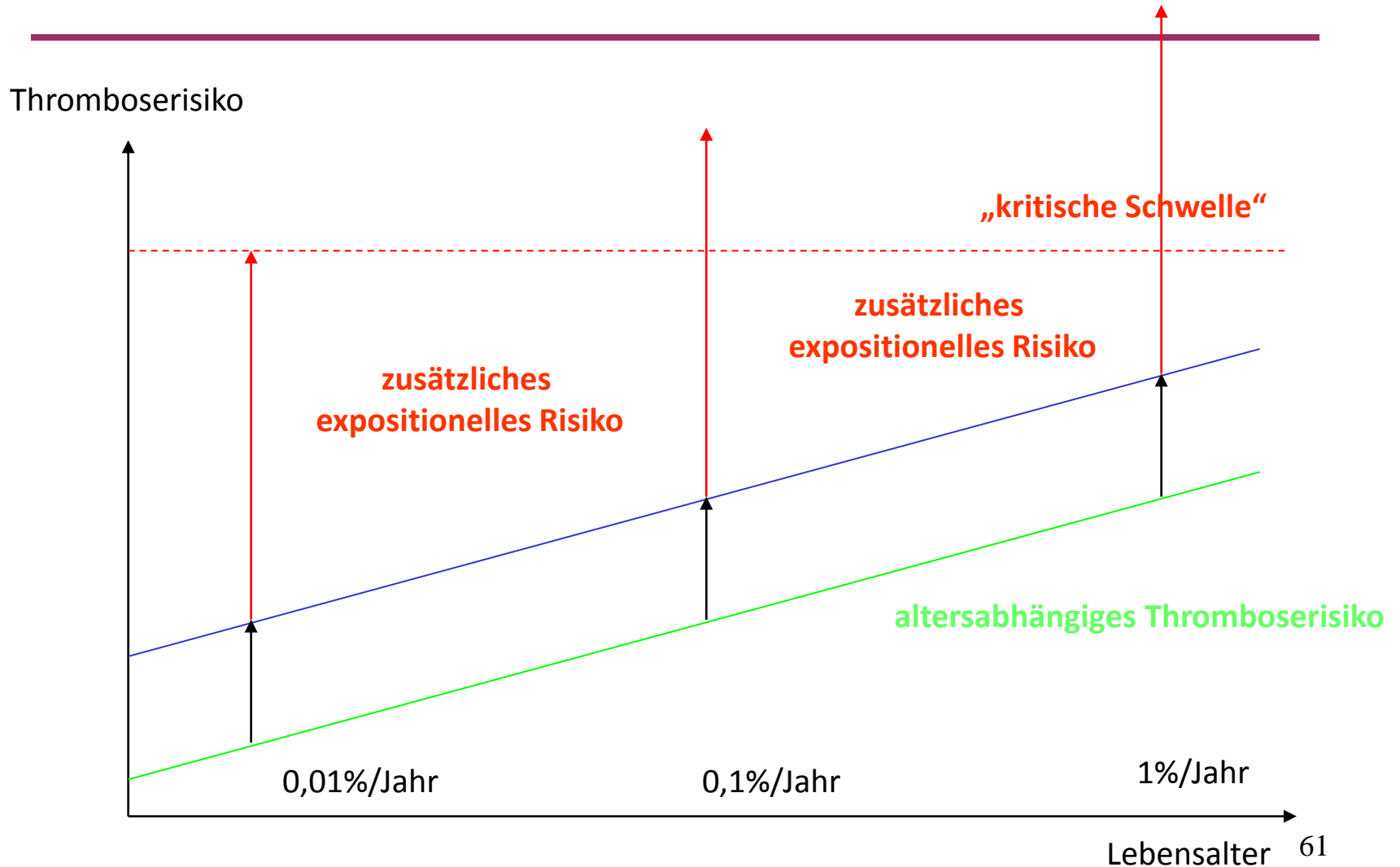
# Bewertung der Relevanz thrombophiler Risikofaktoren

---

- Eigenanamnese
  - Thromboseneigung ?
- Familienanamnese
  - Thromboseneigung ?
- Begleiterkrankungen
  - thrombogene Wirkung ?
- Lebensalter



# Lebensalter und Thromboserisiko





# Gerinnungshemmer (Antithrombotika)

---



# Klassifikation von Antithrombotika

---



## Antithrombotika

Hemmung der  
Fibrinbildung

Antikoagulanzen

Hemmung der  
Thrombozyten

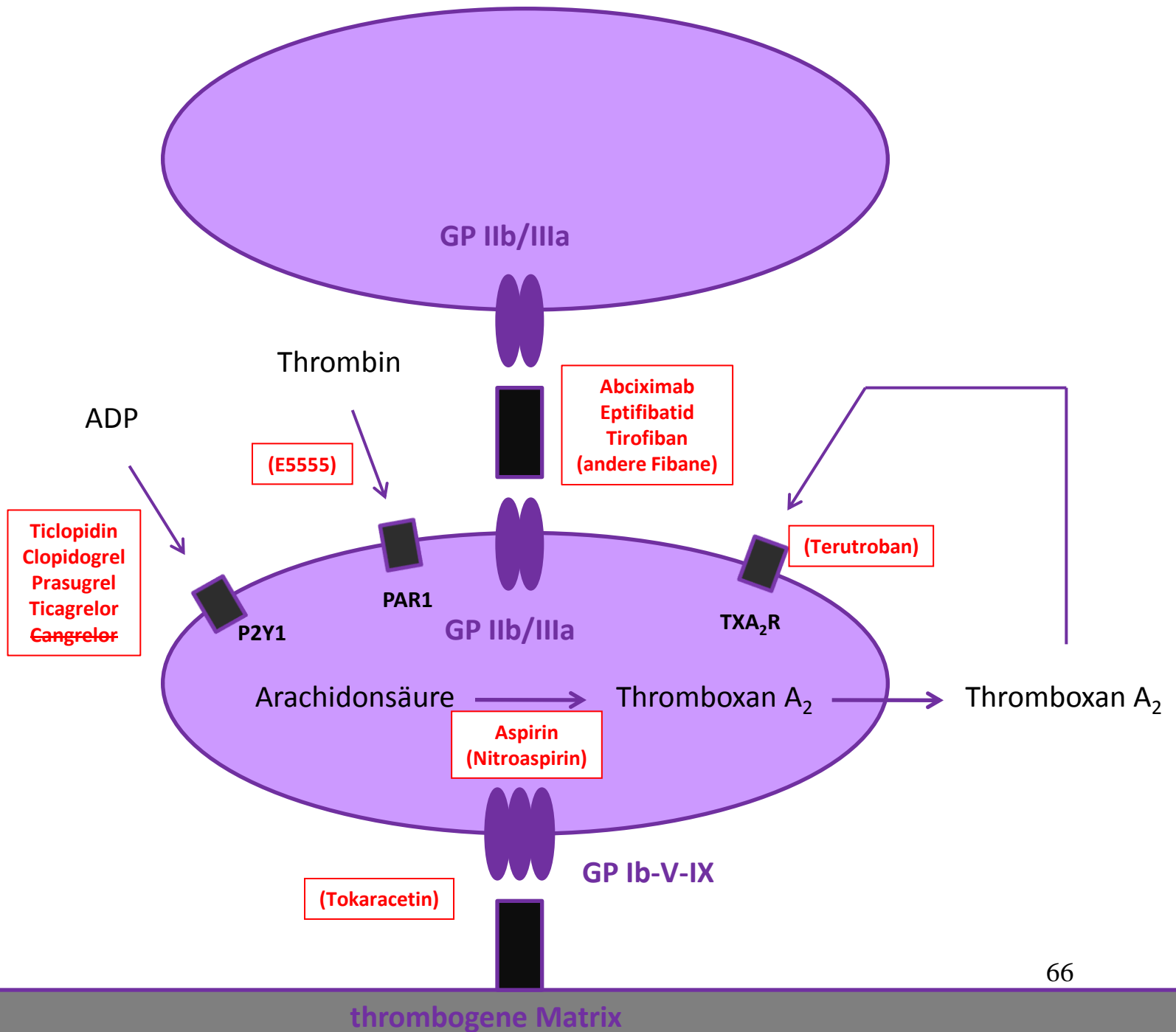
Thrombozytenfunktionshemmer





# Thrombozytenfunktionshemmer

---





# Verfügbare Thrombozytenfunktionshemmer

---

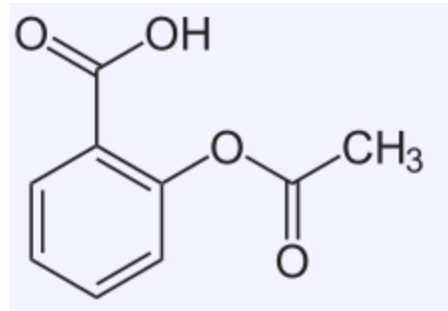
- Thrombozytenfunktionshemmer
  - Acetylsalicylsäure (Aspirin)
  - Thienopyridine (Ticlopidin, Clopidogrel, Prasugrel)
  - Cyclopentyltriazolopyrimidine (Ticagrelor)
- spezifische Thrombozyten**aggregations**hemmer
  - Abciximab
  - Eptifibatid
  - Tirofiban

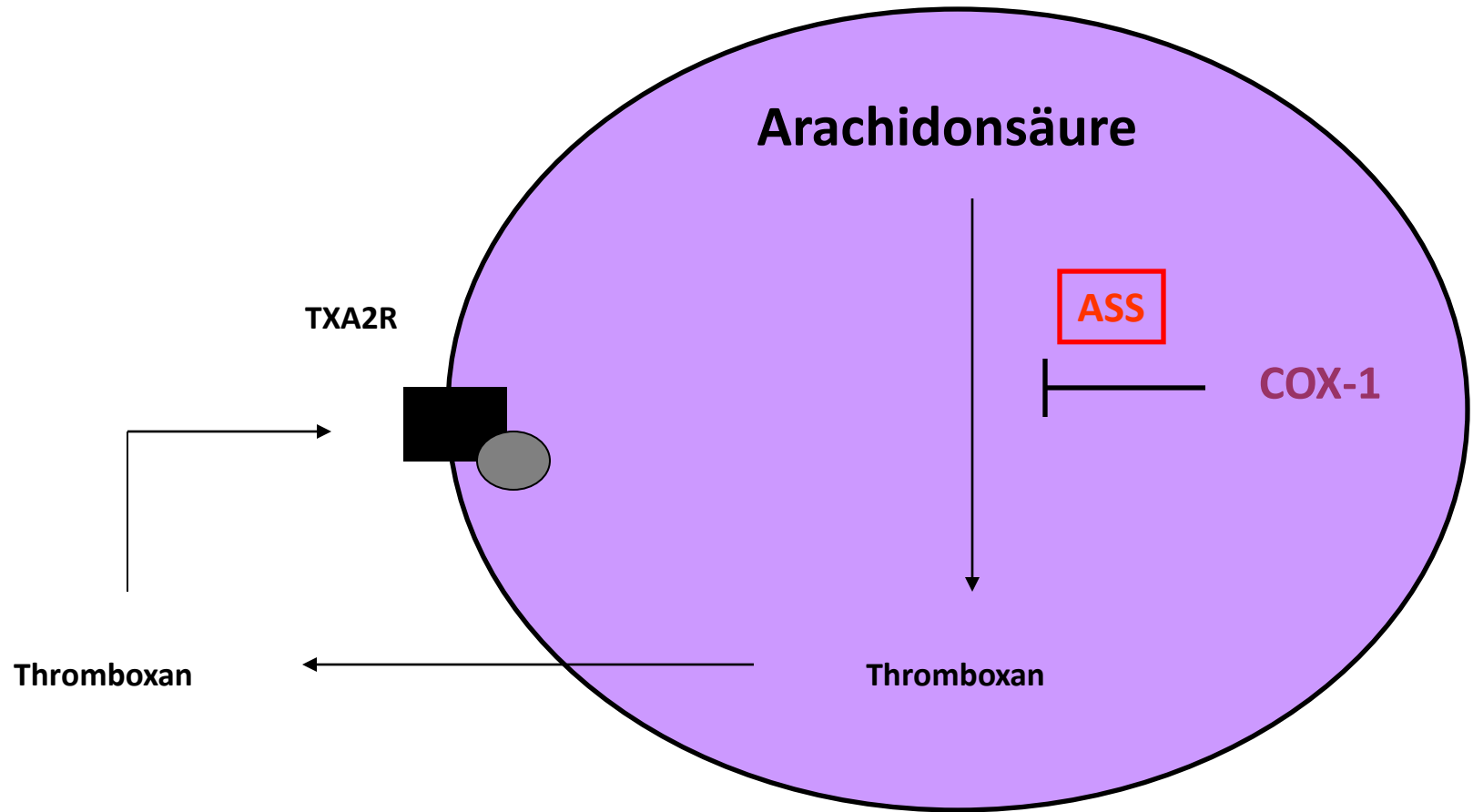


# Acetylsalicylsäure (Aspirin)

---

- Wirkungsmechanismus
  - Hemmung der thrombozytären Thromboxan-Synthese durch Inhibition der Cyclooxygenase 1 (COX-1)
    - irreversible Blockade des katalytischen Zentrums von COX-1 durch Acetylierung eines Serinrestes (Serin 350)





## Plättchenaktivierung



# Acetylsalicylsäure (Aspirin)

---

- Indikationen
  - Prophylaxe der arteriellen Thrombose
    - koronare Herzkrankheit
    - periphere arterielle Verschlusskrankheit
    - Verschlusskrankheit der extrakraniellen Hirngefäße
  - (Augenvenenthrombose ?)
  - Andere
- Dosierung
  - 100 mg/d



# Thienopyridine und Cyclopentyltriazolopyrimidine

---



# Thienopyridine

---

- 1. Generation:
  - Ticlopidin (Tiklyd<sup>®</sup>, Desitic<sup>®</sup>)
- 2. Generation:
  - Clopidogrel (Plavix<sup>®</sup>, Iscover<sup>®</sup>, diverse Generika [Besilate])
- 3. Generation:
  - Prasugrel (Efient<sup>®</sup>)

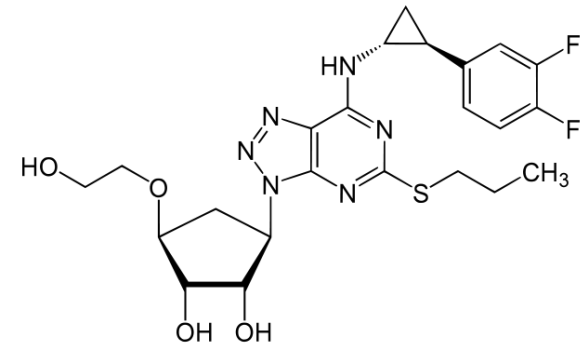




# Cyclopentyltriazolopyrimidine

---

- 1. Generation:
  - Ticagrelor (Brilique®)

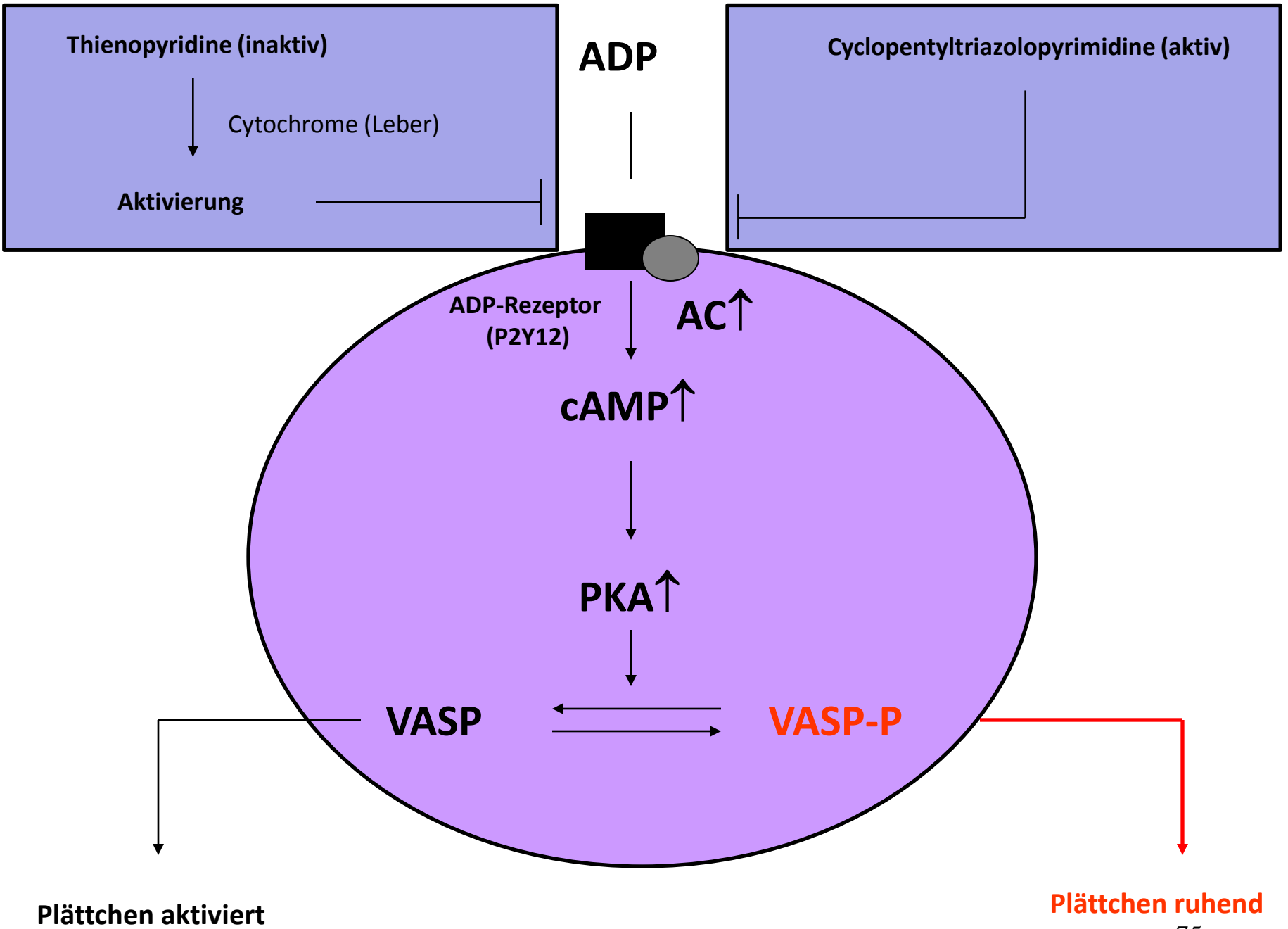




# Thienopyridine und Cyclopentyltriazolopyrimidine

## Wirkungsmechanismus

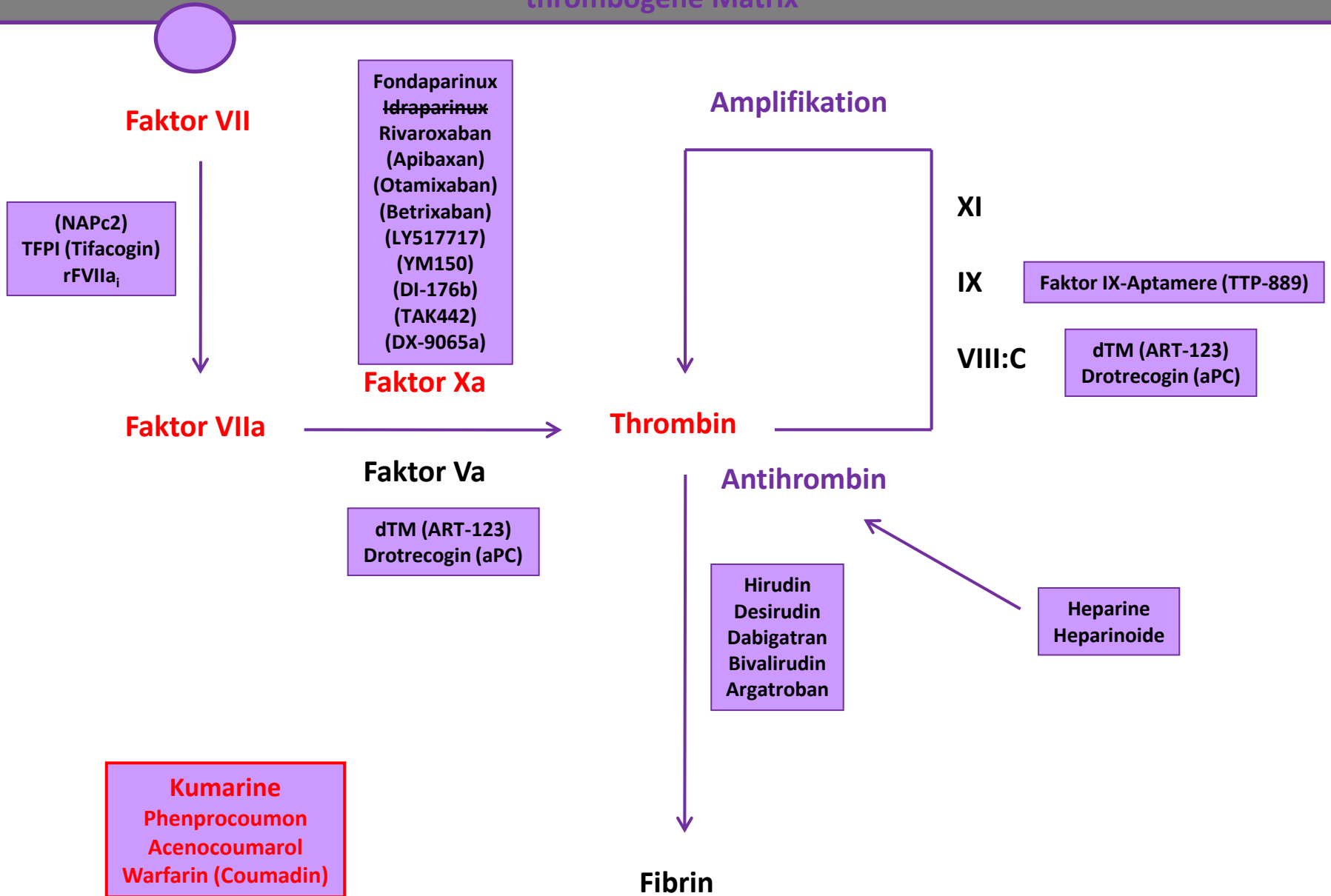
---





# Antikoagulanzen

---





# Verfügbare Antikoagulanzen

---

- **Kumarine (Vitamin K-Antagonisten)**
  - Phenprocoumon, Acenocoumarol, Warfarin (Coumadin)
- **Heparine**
  - niedermolekulare Heparin, unfraktionierte Heparine
- **Heparinoide**
  - Danaparoid
- **Thrombininhibitoren**
  - Lepirudin, Desirudin, Dabigatran, Argatroban, Bivalirudin
- **Xa-Inhibitoren**
  - Fondaparinux, Rivaroxaban, Apixaban



## Unterschiede der Antikoagulanzen (I)

---

- Wirkungsmechanismus
  - direkt/indirekt
  - Xa-Inhibitoren, Thrombininhibitoren, u. a.
- Applikationsform
  - subkutan (s. c.), intravenös (i. v.), peroral
- Elimination
  - renal, hepatisch
- Plazentagängigkeit, Übergang in die Muttermilch



## Unterschiede der Antikoagulanzen (II)

---

- Nebenwirkungsspektrum
- Arzneimittelindikationen
- spezielle Indikationen
  - Therapie bei heparininduzierter Thrombozytopenie (HIT)
  - Therapie in Schwangerschaft und Stillzeit
    - Plazentagängigkeit, Übergang in die Muttermilch
- Zulassungsstatus
- Kosten





## Das ideale Antikoagulans (I)

---

- schneller Wirkungseintritt, schnelles Abklingen
- große therapeutische Breite
- keine Kumulation bei Leber- und Niereninsuffizienz
- lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung
- Monitoring möglich, aber nicht erforderlich



## Das ideale Antikoagulans (II)

---

- oral verfügbar (gute Bioverfügbarkeit)
- keine Nebenwirkungen (Blutungsneigung, Allergie, HIT, Osteoporose, etc.)
- keine Interaktionen
- Antidot verfügbar
- kostengünstig



Das gibt es nicht !



# Korrespondenzadresse

---

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Christoph Sucker  
LaboMed Gerinnungszentrum Berlin  
Tauentzienstrasse 7b/c  
10789 Berlin

Telefon: 030-2128088-0

E-Mail: [sucker@labomed.de](mailto:sucker@labomed.de)