

# Klinische Pathophysiologie

## *Blutgerinnungsstörungen:*

**Physiologie**

**Pathophysiologie**

**Krankheitsbilder: Blutungsneigung**

**Krankheitsbilder: Thromboseneigung**

# Komponenten des Hämostase-Systems

**Endothel**

**Plasmatische  
Gerinnung**

**Plättchen**

**Gerinnungs-  
Inhibitoren**

**Fibrinolyse**

**Phospholipide**

**Fibrinolyse-  
Inhibitoren**

# Aktivierung des Hämostase-Systems

**Endotheldefekt**

**Freilegung von TF  
subendothel. Matrix**

**Aktivierung der  
Thrombozyten**

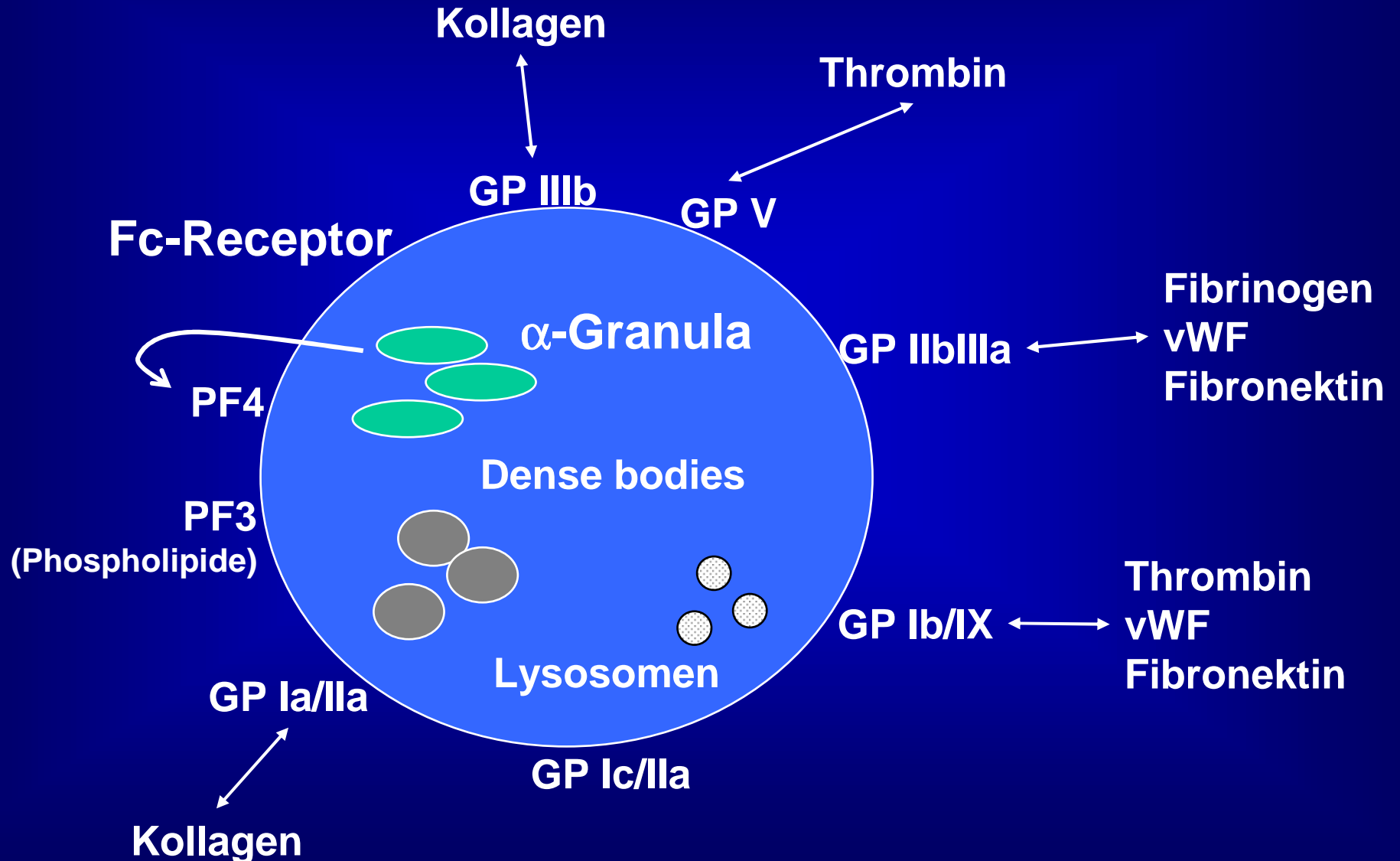
**Primäre Hämostase**

**Aktivierung der  
plasmatis. Gerinnung**

**Sekundäre Hämostase**

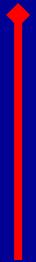


# Thrombozyten-Morphologie



# Komponenten der sekundären Hämostase

**Gerinnungs-  
Faktoren**

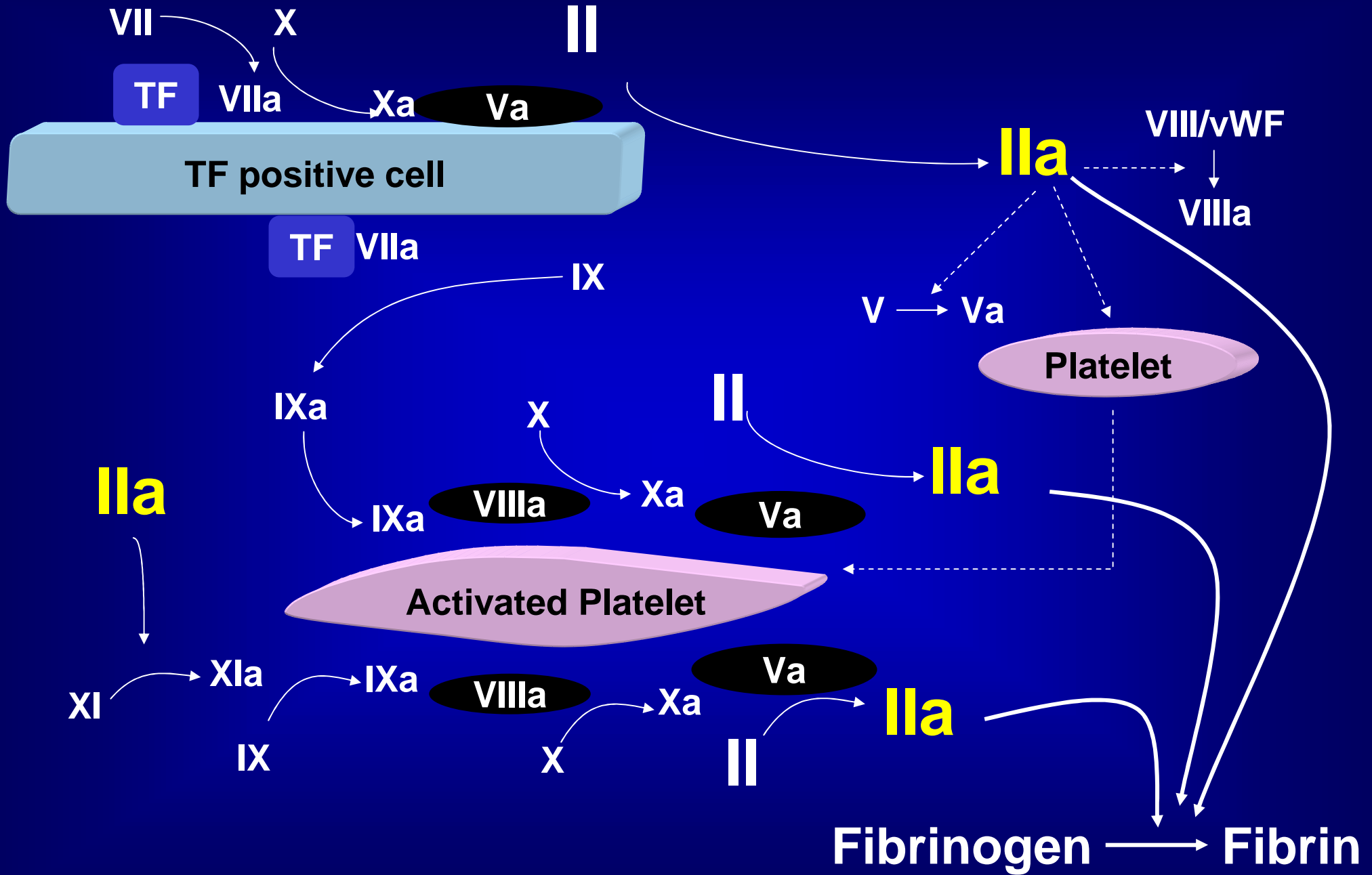


**Gerinnungs-  
Inhibitoren**

**Fibrinolyse**



**Fibrinolyse-  
Inhibitoren**



# Blutstillung und Wundheilung

sind Ergebnis von Prozessen, die insbesondere

- Blutgefäße und Endothel,
- Aktivierung von Blutplättchen (Adhäsion, Aggregation),
- Gerinnungsfaktoren und –inhibitoren (Fibrinbildung=Gerinnungselbstbildung)
- Fibrinolyse und Fibrinolysehemmung

umfassen

# ***Thrombozytär bedingte Blutungsneigungen***

---

## **Erworben:**

- **Thrombozytopenien**
  - **Umsatz-, Bildungs-, Verteilungsstörungen**
- **Thrombozytenfunktionsstörungen**
  - **Medikamentös, Urämie, Paraproteine u.a.**

## **Angeboren:**

- **Thrombozytopenien**
  - **TAR-Syndrom, Fanconi-Syndrom u.a.**
- **Thrombozytopathien**
  - **M. Glanzmann**
  - **Bernard-Soulier-Syndrom, Storage pool disease u.a.**

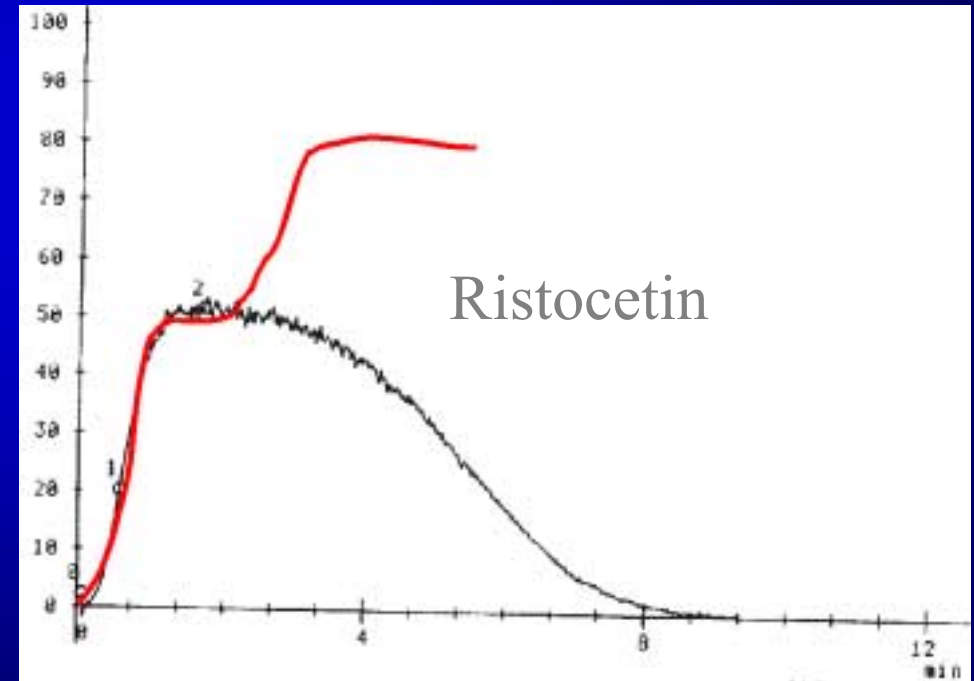
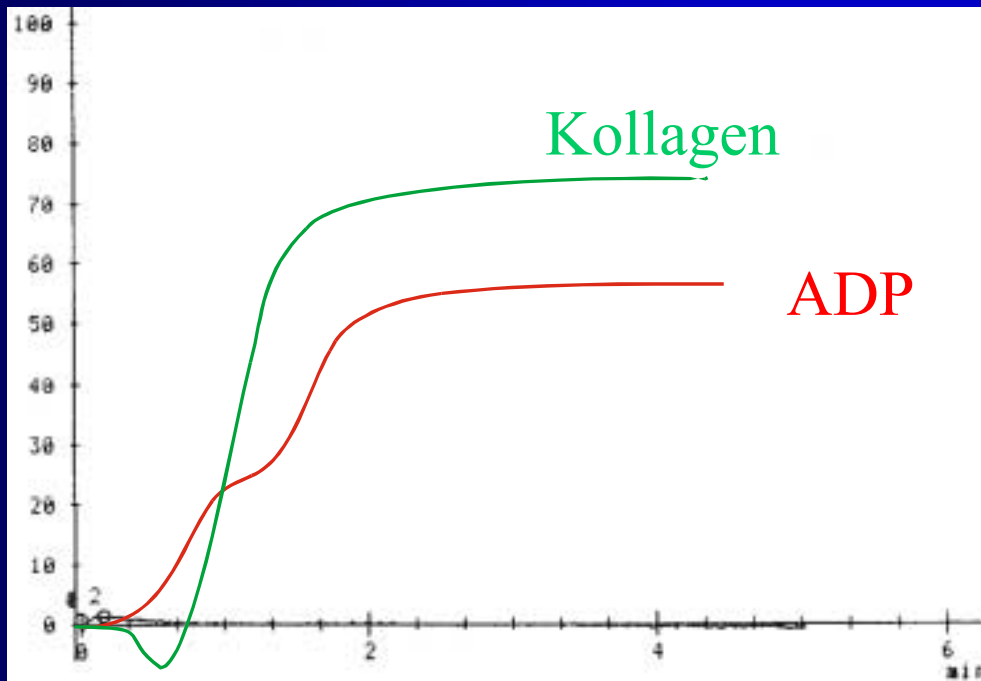
# ***Thrombozyten-Funktion: Diagnostik*** *(allgemein)*

---

- **Blutbild**
- **Blutungszeit (nach Marx-Ressels oder Ivy)**
- **Globalteste (z.B. Quicktest, aPTT, Thrombinzeit)**
- **Plättchen-Aggregation nach Born**
- **Plättchenfunktionsanalyse (PFA)**
- **Antigen-Bestimmung z.B. als ELISA**
- **Funktionsteste (z.B. Ristocetin-Kofaktor, Einzelfaktoren)**
- **Durchflußzytometrie**
- **Elektronenmikroskopie**

# M. Glanzmann: Diagnostik

Aggregationen an Kollagen, ADP und Ristocetin:



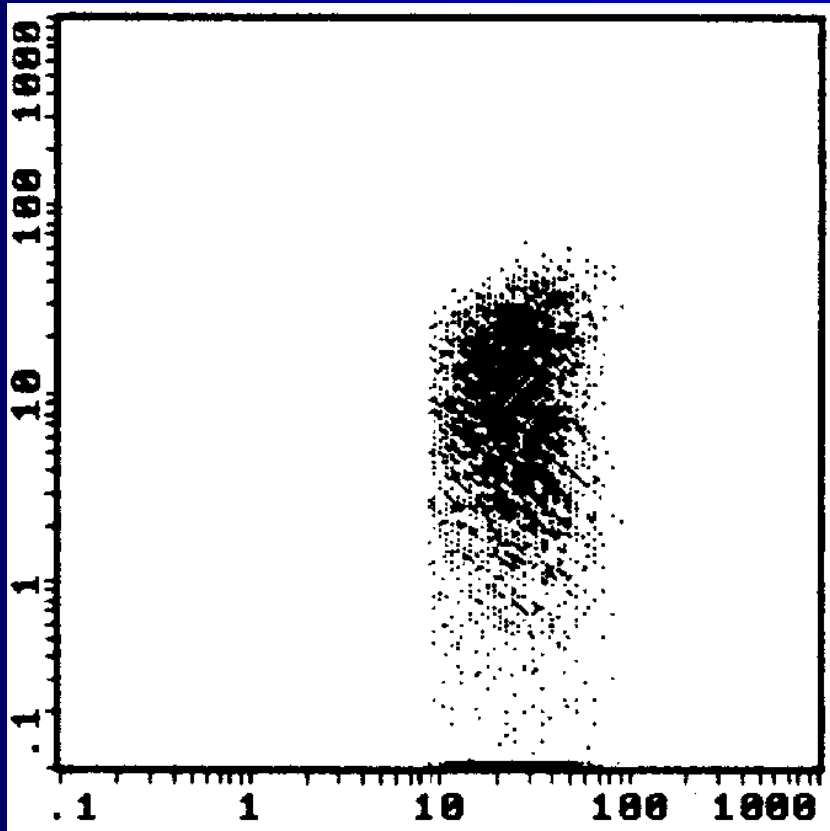
Farbe: Normbefunde, Schwarz: Patient

# *M. Glanzmann: Diagnostik*

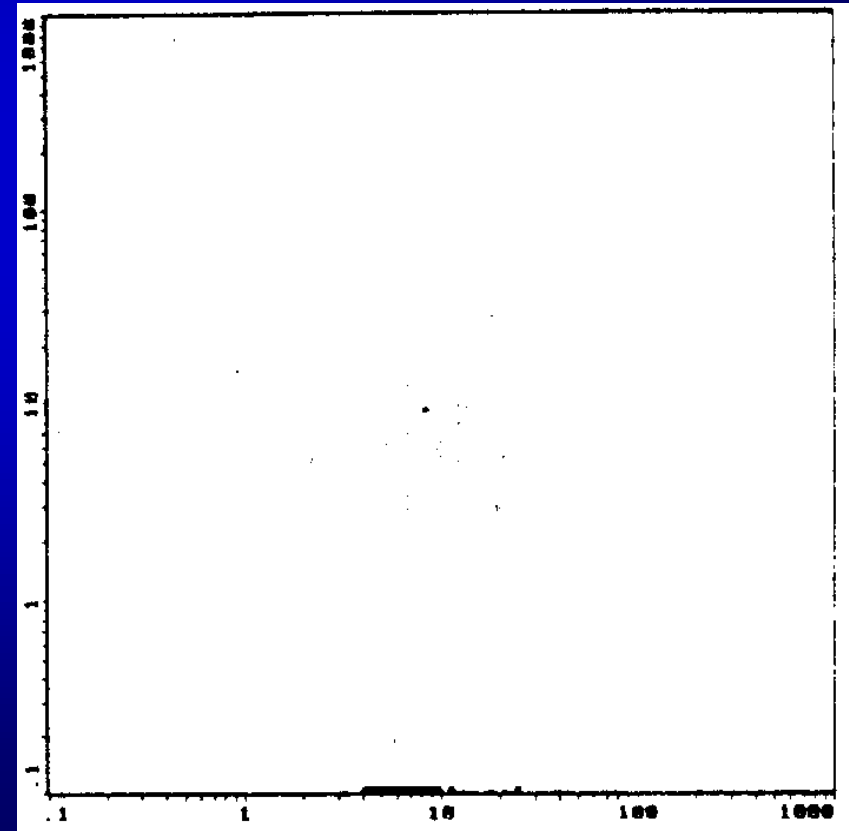
---

Durchflußzytometrie: kein Nachweis von gp IIb/IIIa

CD41PE - Kontrolle



CD41PE - Patientin



FSC

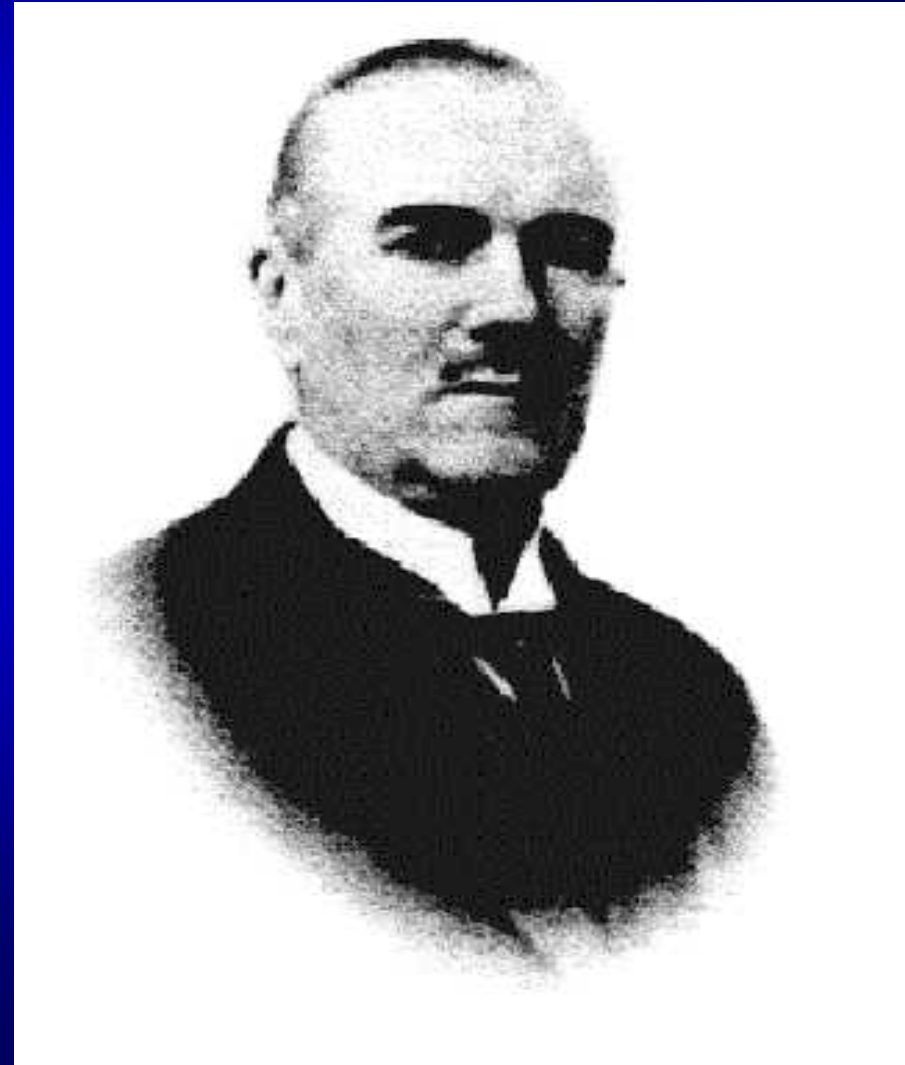
# ***Plasmatisch bedingte Blutungsneigungen***

---

- **Von Willebrand-Syndrom**
- **Hämophilie A & B**
- **Andere Einzelfaktorenmängel (FI bis FXIII, nicht FXII)**
- **Dys-/Hypo-/Afibrinogenämien**
- **Hyperfibrinolyse**
- **Plasmininhibitor-Mangel**

# Von Willebrand-Syndrom

- Erstbeschreibung: 1926
- Prävalenz:  
1:100 – 1:1000
- Defekt und/oder Mangel des  
von Willebrand-Faktors  
(vWF)



# Von Willebrand Faktor

---



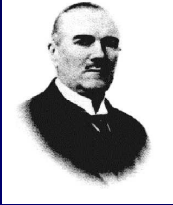
- autosomale Vererbung
- Synthese in Endothelzellen & Megakaryozyten
- Plasmatische Sekretion
- abluminale Sekretion
- Transport-Protein für FVIII
- Adhesivprotein:

Endothel – Plättchen:

über GP Ib

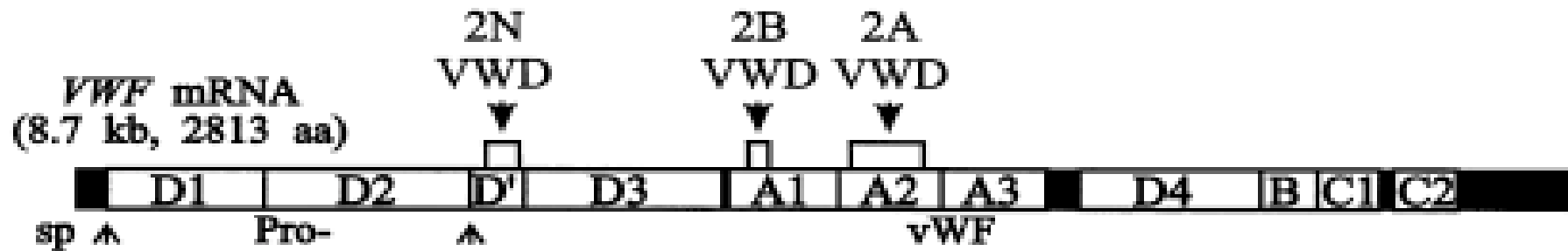
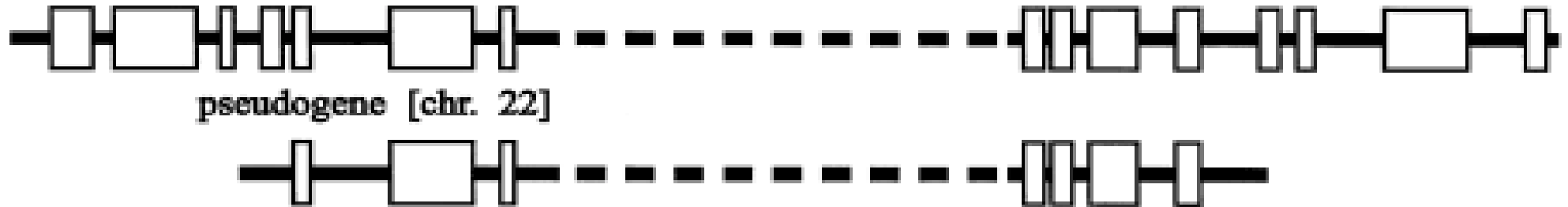
Plättchen – Plättchen:

über GP IIb/IIIa



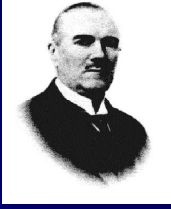
# Von Willebrand Faktor: Struktur

*VWF* GENE (51 introns, 178 kb) [chr. 12]



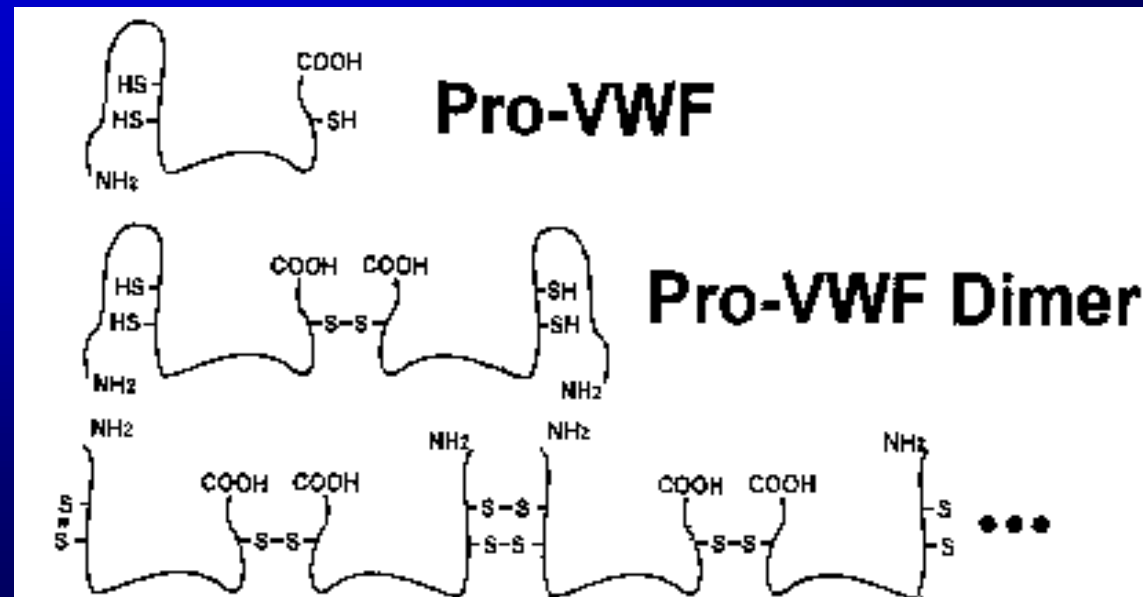
*VWF* functional domains





# Von Willebrand Faktor-Antigen

- nach Translation: 300.000 Da pre-pro-vWF
- im ER: spontane Dimerisation
- im GA: Spaltung und Multimerisation (vWF-AgII)
- Speicherung: Weibel-Palade-Bodies und  $\alpha$ -Granula in Plättchen





# Von Willebrand-Syndrom: Subtypen

<b>Typ 1</b>	<b>Typ 2</b>	<b>Typ 3</b>
ca. 70-80%	ca. 10-20%	ca. 10%
Quantitativer Defekt	Qualitativer Defekt	Quantitativer Defekt
Milde Form	Schwere Form	Schwere Form
autosomal dominant	variabel	autosomal rezessiv
Verminderung aller Multimere	Fehlen der HM-Multimere	Fehlen aller Multimere

# Von Willebrand-Syndrom: Subtypen



- Type 2 A: große Multimere fehlen  
(reduzierte Plättchen-Aggregation)
- Typ 2 B: große und intermediäre Multimere fehlen  
(erhöhte Plättchen-Aggregation)
- Typ 2 N: FVIII-binding Fähigkeit reduziert  
(verminderte FVIII-Aktivität  
DD: milde Hämophilie A!)

# *Von Willebrand-Syndrom: Klinik*

---



Epistaxis	63%
Hypermenorrhoe	60%
Blutungen nach Zahnextraktionen	52%
Hämatomneigung	49%
Blutungen post-traumatisch	38%
Zahnfleischbluten	35%
Blutungen post-partal	32%
Blutungen post-operativ	28%
GI-Blutungen	14%
UG-Blutungen	7%

# Von Willebrand-Syndrom: Diagnostik



- Anamnese, Familienanamnese:
  - Hämatomneigung (spontan)
  - Nachblutungen (Schnitt, ZE, OP)
  - Zahnfleischbluten
  - Periodenblutung
  - Nasenbluten (wechselseitig)
- Blutungszeit (nach Marx-Ressels oder Ivy)
- Plättchen-Funktions-Analyse (PFA<sup>®</sup>)
- (Thrombozytenaggregationen)

# Von Willebrand-Syndrom: Diagnostik



- APTT, Quickwert
  - Faktor VIII-C (Aktivität)
  - vWF-Antigen (veraltet: FVIII-ass. Antigen u.ä.)
  - Ristocetin Cofaktor (RiCof)
  - Kollagenbindungs-Aktivität (CBA)
  - vWF-Ag/CBA-Ratio
  - Multimeranalyse
- 
- Oft mehrere Wiederholungen erforderlich!  
(Akut-Phasen-Protein)

# Von Willebrand-Syndrom: Therapie



abhängig von Schweregrad, Typ, individuelle Faktoren:

- DDAVP (4 $\mu$ g/Kg KG in 50 ml NaCl 2 x tägl.)
- Fibrinkleber (falls möglich)
- Tranexamsäure (Mundbäder)
  
- vWF-haltiges Faktor VIII-Konzentrat  
(Hämate HS<sup>®</sup>-Aventis, Immunate<sup>®</sup>-Baxter, Hämoctin SDH<sup>®</sup>-Biotest)
- 20-70 E/Kg KG 2-4 x tägl. je nach Eingriff

# *Hämophilie A & B*

---

- Hereditäre,  
x-chrom. Erkrankung
- Verminderte Aktivität  
oder Fehlen des  
Faktor VIII = Hämophilie A  
Faktor IX = Hämophilie B



# Hämophilie: Epidemiologie



## Inzidenz:

- Hämophilie A: 2:10.000 Knaben
- Hämophilie B: 1:25.000 Knaben

## Prävalenz:

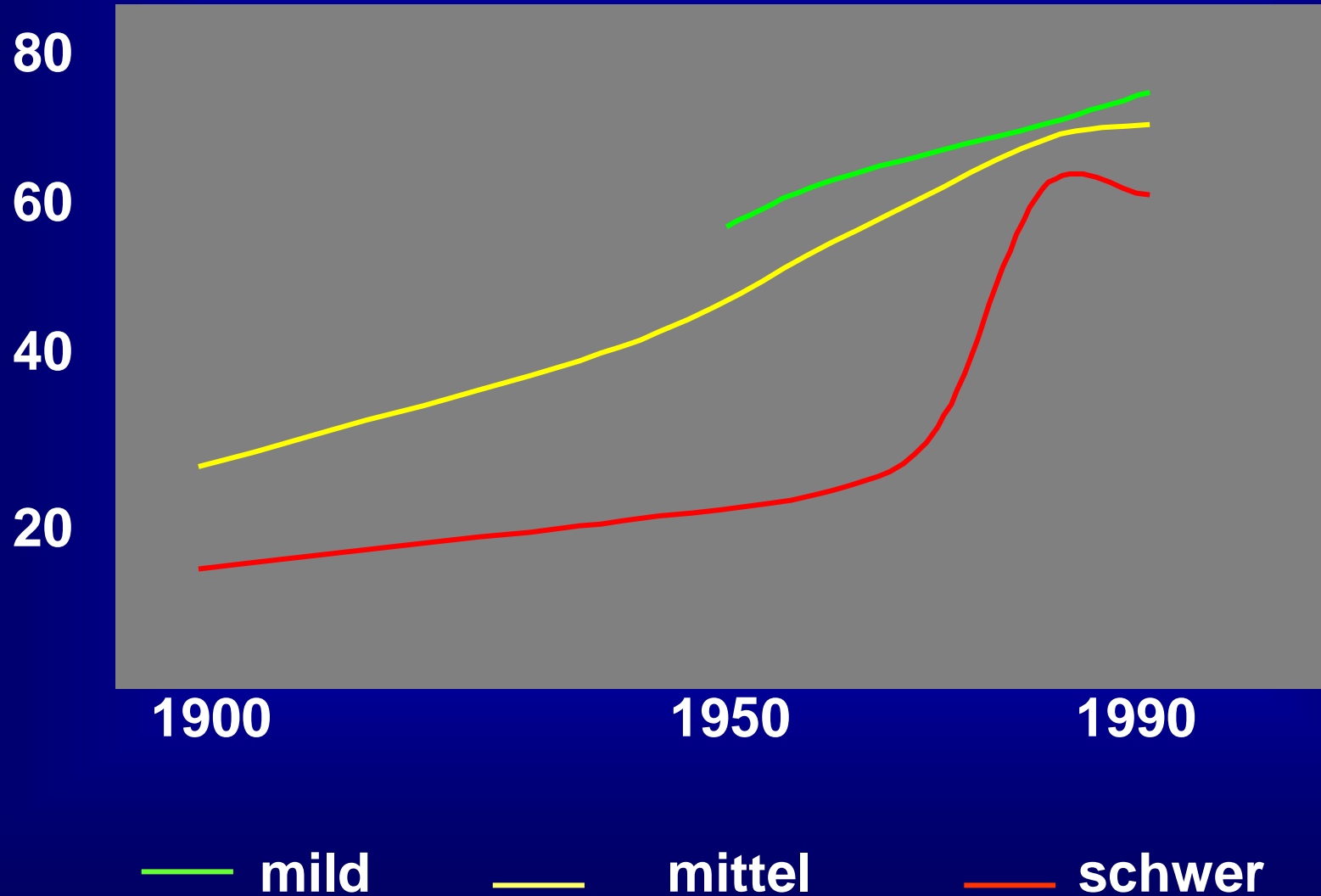
- Hämophilia A: 5:100.000
- Hämophilia B: 1:100.000

# Hämophilie: Klassifikation



<b>Klasse</b>	<b>Aktivität (%)</b>	<b>Blutungen</b>
<b>Normal</b>	50-150	keine
<b>Subhämophilie</b>	25-50	nach schwerem Trauma
<b>Mild</b>	5-25	nach leichtem Trauma
<b>Mittelschwer</b>	1-5	nach Minimaltrauma
<b>Schwer</b>	<1	spontan

# Hämophilie: Lebenserwartung



# ***Hämophilie: Blutungslokalisationen***

---

**ZNS**

**HNO**

**Gelenke**

**Muskulatur**

**Weichteilgewebe**



**Retroperitoneum**

**UG-Trakt**

**Post-operativ**

# *Hämophilie: Therapie*

---



abhängig von Schweregrad, Typ, individuellen Faktoren

- DDAVP (4 $\mu$ g/Kg KG in 50 ml NaCl 2 x tägl.)
- Fibrinkleber (falls möglich)
- Tranexamsäure (Mundbäder)
  
- FVIII oder FIX-haltiges Konzentrat  
20-70 E/Kg KG 2-4 x tägl. je nach Eingriff

# Hämophilie: Therapie



Indikation	Notwendiger Plasmaspiegel	Notwendige Substitutionsdauer
Gelenkblutungen	15-50 %	ein bis mehrere Tage
Große Weichteilblutungen, Muskelblutungen	30-50 %	2-7 Tage
Komplikationsträchtige Blutungen (Zunge, Hals, Unterarm, Wade, Psoas)	40-70 %	2-7 Tage
Intrakranielle Blutungen	50-100 %	mehrere Wochen
Gastrointestinale Blutungen	70-100 %	mehrere Wochen
Kleinere Operationen	25-40 %	3-5 Tage
Große Operationen (einschl. Tonsillektomie)	80-150 %	14-21 Tage (bis Abschluß der Wundheilung)

# *Hämophilie-Therapie: Nebenwirkungen*

---



- Hemmkörperentwicklung
- Anaphylaktische Reaktionen
- Hepatitis A, B, C, HIV
- Parvo B19
- Prionen?

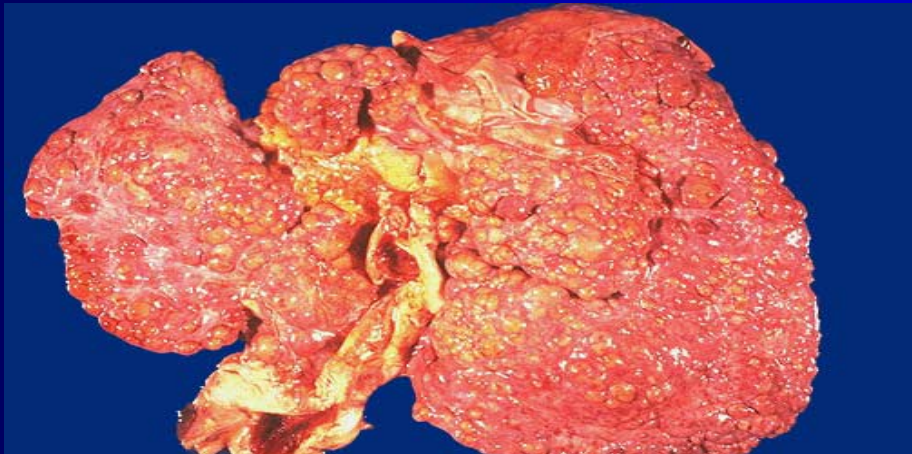
# Hepatitis C

---

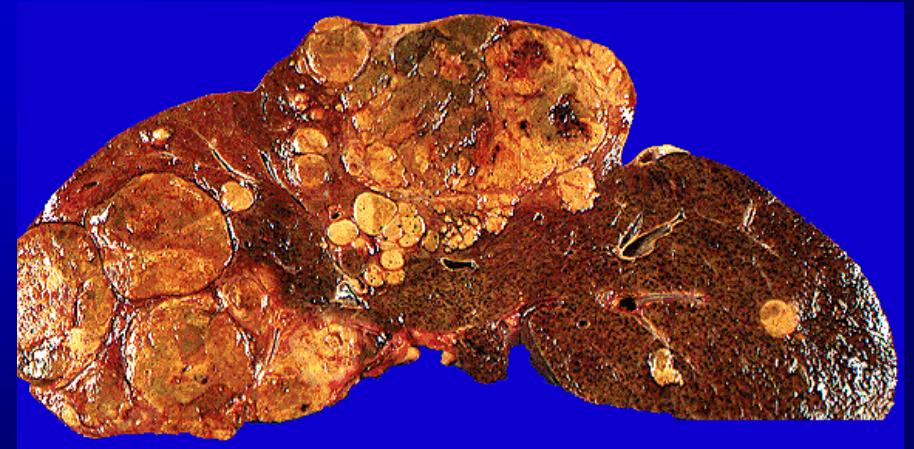


Ca. 70% aller Bluter sind in Deutschland über Blutprodukte mit HCV infiziert worden.

Ca. 80% davon sind replikativ und damit infektiös!



Leber-Zirrhose



Hepatozelluläres Karzinom

# *HIV*

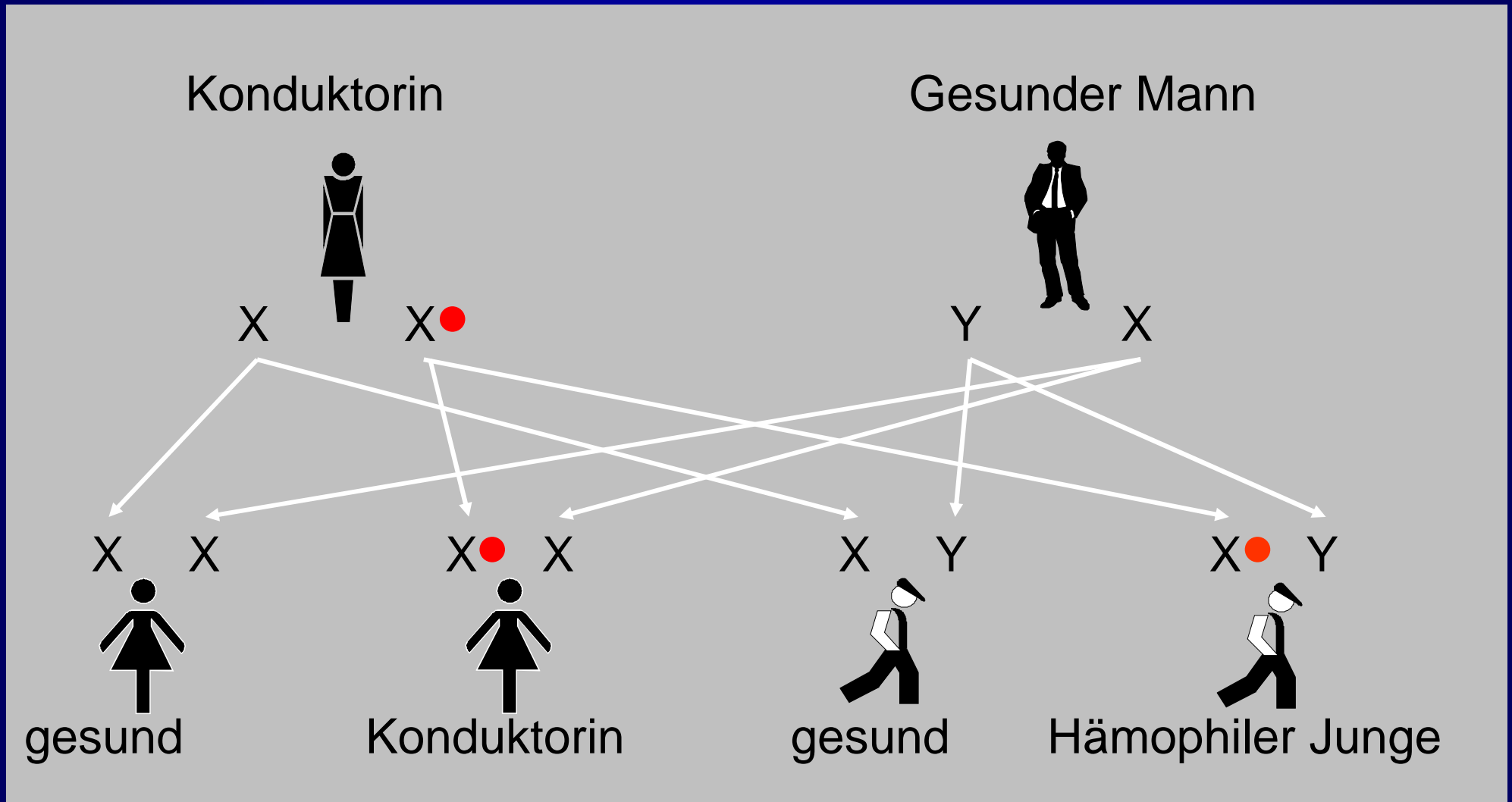
---

Durchseuchung von  
Blutern in Deutschland  
mit HIV:

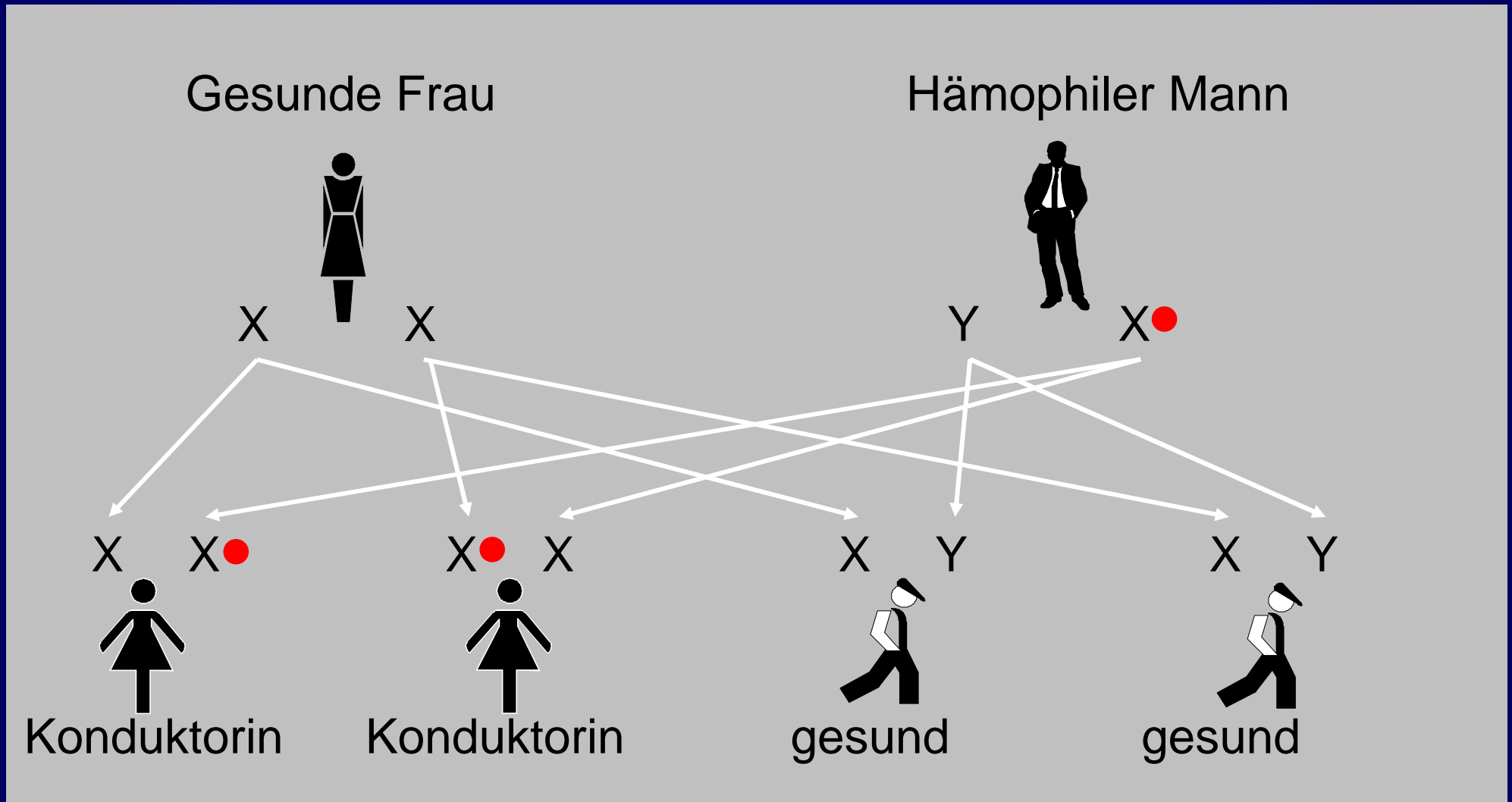
ca. 50%

Alle Bluter gelten bei  
nicht bekannter Serologie  
potentiell als infektiös!

# Hämophilie A & B: Vererbungsmodus



# Hämophilie A & B: Vererbungsmodus



# ***Fall A: Anamnese***

---

35 jähriger männl. Patient, der prä-operativ zur Abklärung einer verlängerten aPTT vorgestellt wird.

Anamnese: übliche Kinderkrankheiten, bei Tonsillektomie im Alter von 14 Jahren Nachblutung über mehrere Tage. Hat damals Blut erhalten. Seitdem keine besonderen Vorkommnisse.

Jetzt nach Sportunfall geschwollenes Knie mit Gelenkentzündung über drei Wochen. Arthroskopie war geplant, abgesagt wegen aPTT-Verlängerung.

# Fall A: Labor

---

<b>APTT:</b>	<b>49 sec</b>	<b>Norm: 30-40 sec</b>
<b>Quickwert:</b>	<b>98%</b>	<b>Norm: 70-120%</b>
<b>Fibrinogen:</b>	<b>3,2 g/l</b>	<b>Norm: 2,0-3,5 g/l</b>
<b>Antithrombin:</b>	<b>112%</b>	<b>Norm: 80-120%</b>
<b>Hb:</b>	<b>12,9 g/dl</b>	<b>Norm: 14-16 g/dl</b>
<b>Leukos:</b>	<b>8,8/<math>\mu</math>l</b>	<b>Norm: 4,3-10/<math>\mu</math>l</b>
<b>Thrombozyten:</b>	<b>162/nl</b>	<b>Norm: 150-300/nl</b>
<b>GPT:</b>	<b>24 U/l</b>	<b>Norm: bis 18 U/l</b>
<b>GOT:</b>	<b>48 U/l</b>	<b>Norm: bis 28 U/l</b>
<b>Kreatinin:</b>	<b>68 <math>\mu</math>mol/l</b>	<b>Norm: 50-80 <math>\mu</math>mol/l</b>

# ***Fall A: Diagnose***

---

**Wie lautet Ihre Verdachtsdiagnose?**

- ① Hämophilie A**
- ② Z.n. traumatisch bedingter Gelenksblutung**
- ③ von Willebrand-Syndrom**
- ④ Lebersynthese-Störung bei unklarer Transaminasenerhöhung**

# ***Fall A: weiterführende Diagnostik***

---

**Wie würden Sie Ihre Verdachtsdiagnose sichern?**

- 1 Röntgenaufnahme des Gelenkes**
- 2 Einzelfaktorenanalyse (FXII, IX, IX, VIII, andere?)**
- 3 von Willebrand-Diagnostik (vWF-AG, RiCof, Multimeranalyse)**
- 4 Hepatitis-Serologie (HAV, HBV, HCV-Antikörper)**
- 5 Anämie-Diagnostik**

# ***Fall A: weiterführende Diagnostik***

---

<b>APTT:</b>	<b>59 sec</b>	<b>Norm: 30-40 sec</b>
<b>Faktor XII:</b>	<b>97 %</b>	<b>Norm: 70-120 %</b>
<b>Faktor XI:</b>	<b>114 %</b>	<b>Norm: 70-120 %</b>
<b>Faktor X:</b>	<b>121 %</b>	<b>Norm: 70-120 %</b>
<b>Faktor IX:</b>	<b>129 %</b>	<b>Norm: 70-120 %</b>
<b>Faktor VIII:</b>	<b>14 %</b>	<b>Norm: 50-150 %</b>
<b>vWF-Ag:</b>	<b>16 %</b>	<b>Norm: 50-150 %</b>
<b>Ri-CoF:</b>	<b>7 %</b>	<b>Norm: 50-150 %</b>
<b>CBA/:</b>	<b>11 %</b>	
<b>CBA-Ratio:</b>	<b>1,45</b>	<b>Norm: Ratio <math>\geq</math> 0,8</b>

# ***Fall A: Diagnose und Therapie***

---

## **Diagnose:**

**von Willebrand-Syndrom Typ 1**

**(bedingt bei dieser Restaktivität hohes Blutungsrisiko)**

## **Therapie:**

**vor Elektiv-Eingriffen erst HAV, HBV-Impfung (s.c.!)**

**DDAVP-Provokationstest (gutes Ansprechen auf DDAVP?)**

**bei gutem DDAVP-Ansprechen und kleineren Eingriffen:**

**DDAVP 4µg/Kg KG**

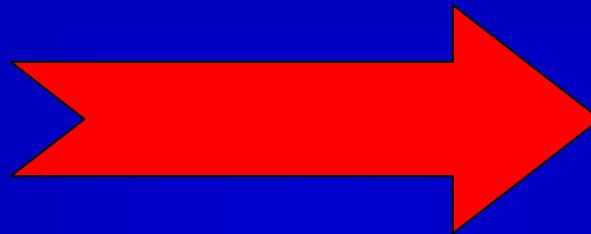
**bei schlechtem DDAVP-Ansprechen und großen Eingriffen:**

**von Willebrand Faktor-haltiges Konzentrat**

# Angeborene oder erworbene Thrombophilie

**Ungleichgewicht zwischen**

**Antikoagulation**



**Prokoagulation**

**bedingt durch:**

**Mangel an Inhibitoren (AT, PC, PS u.a.)**

**erhöhte Aktivität verschiedener Faktoren (FII, FVIII u.a.)**

**Moleküldefekte (FV:Q506-Mutation u.a.)**

**andere Mechanismen (verminderte Fibrinlyse u.a.)**

## ***Gesicherte Risikofaktoren (hereditär)***

- **APC-Resistenz (Faktor V:Q<sup>506</sup>-Mutation)**
- **Prothrombin G20210A-Mutation**
- **Hyperhomocysteinämie**
- **Protein C-Mangel/Defekt**
- **Protein S-Mangel/Defekt**
- **Antithrombin-Mangel/Defekt**
- **FII- und FVIII-Erhöhung**

## Wahrscheinliche Risikofaktoren (hereditär)

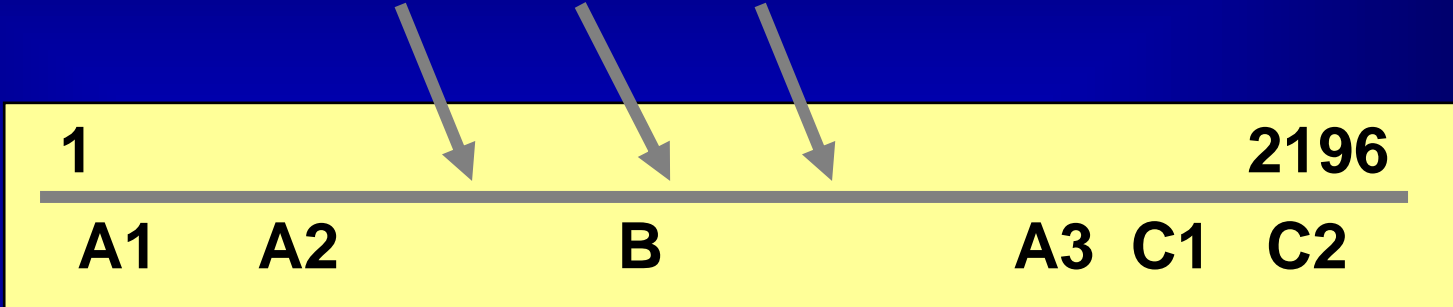
- Lipoprotein (a)-Erhöhung
- Dysfibrinogenämie
- Plasminogen-Mangel
- Heparin Cofaktor II-Mangel
- Faktor XII-Mangel
- andere (PAI-1, HC II, HRG ...)

# *Erworbene Risikofaktoren*

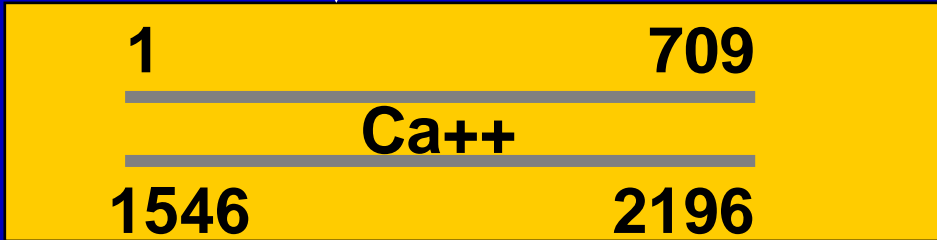
- **Antiphospholipid-Antikörpersyndrom**
- **Malignome (Trousseau-Phänomen)**
- **Heparin induzierte Thrombozytopenie II**
- **Asparaginase-Therapie**
- **Lebersynthesestörung**
- **Nephrotisches Syndrom**
- **u.v.m.**

# APC-Resistenz

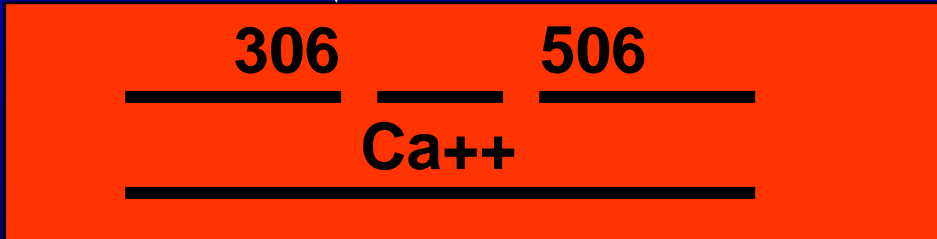
**FV**



**FVa**



**FVi**



# APC-Resistenz / FV:Q506-Mutation

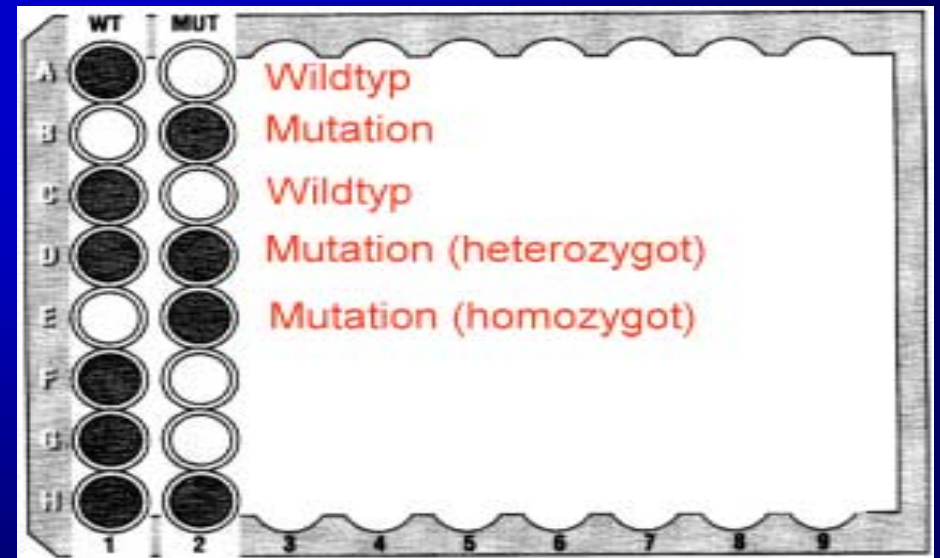
**APC-R Ratio**  
(modifizierte PTT)

**Plasma  
+ aPC**

**Plasma**

**>2**

**Genanalyse**



## FV:Q506-Mutation

- Prävalenz in der Normalbevölkerung:  
5-9%
- Ursache der APC-Resistenz:  
>95%
- Bei Patienten mit Thrombose nachweisbar:  
ca. 40%

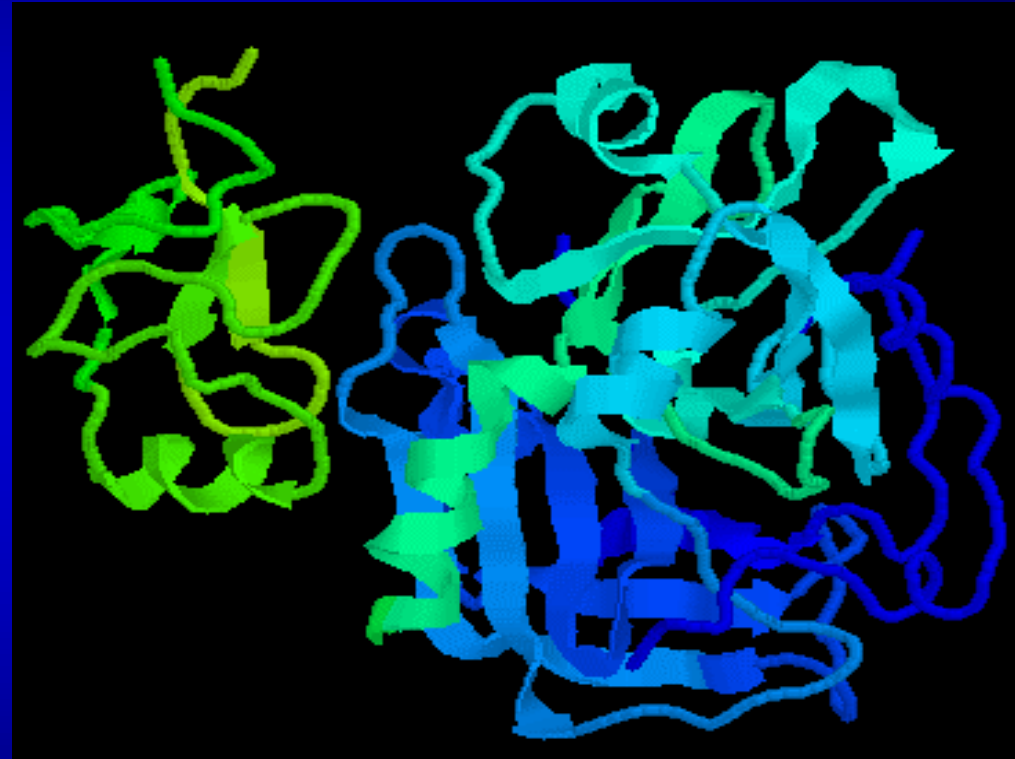
# FV:Q506-Mutation

## Thromboserisiko (VTE):

- 5-7x bei Heterozygotie
- 30-50x bei Heterozygotie + 1 RF
- 50-100x bei Homozygotie
- 100-200x bei Homozygotie + 1 RF

# Prothrombinmutation G20210A

- Chromosom 11  
(14 Exons, 13 Introns)
- Exon 14 (letzte Base: ...  
CTC TCA GC**G** ...)
- kein Screeningtest  
verfügbar!



# Prothrombinmutation G20210A

- Prävalenz in der Normalbevölkerung:  
1-3% (3% n=397)
- Prävalenz bei Patienten mit Thrombose:  
18% (7,5% n=517)

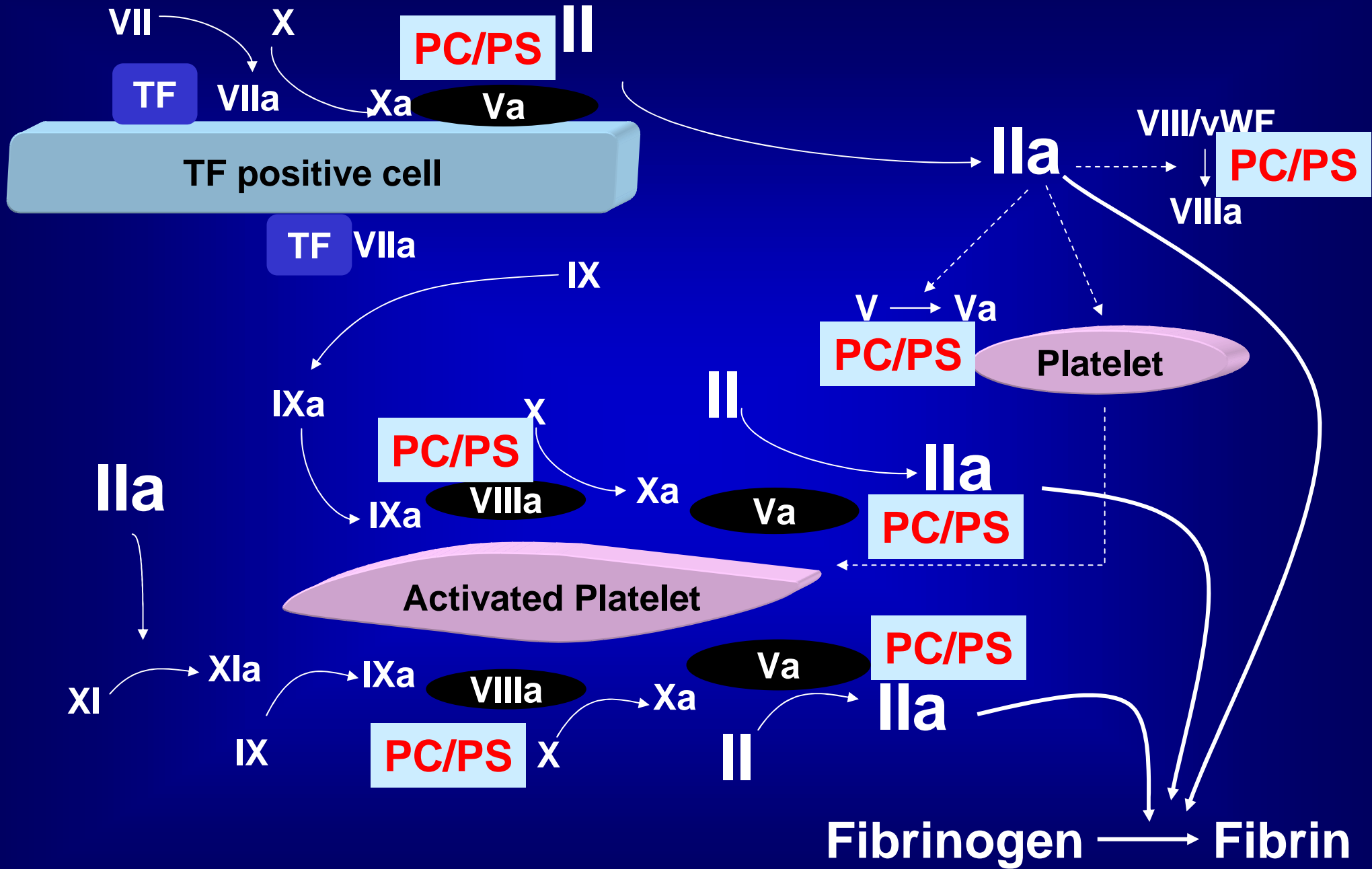
# Prothrombinmutation G20210A

	Relatives Risiko
FII G20210A heteroz.	4,5 (1,1-18,7)

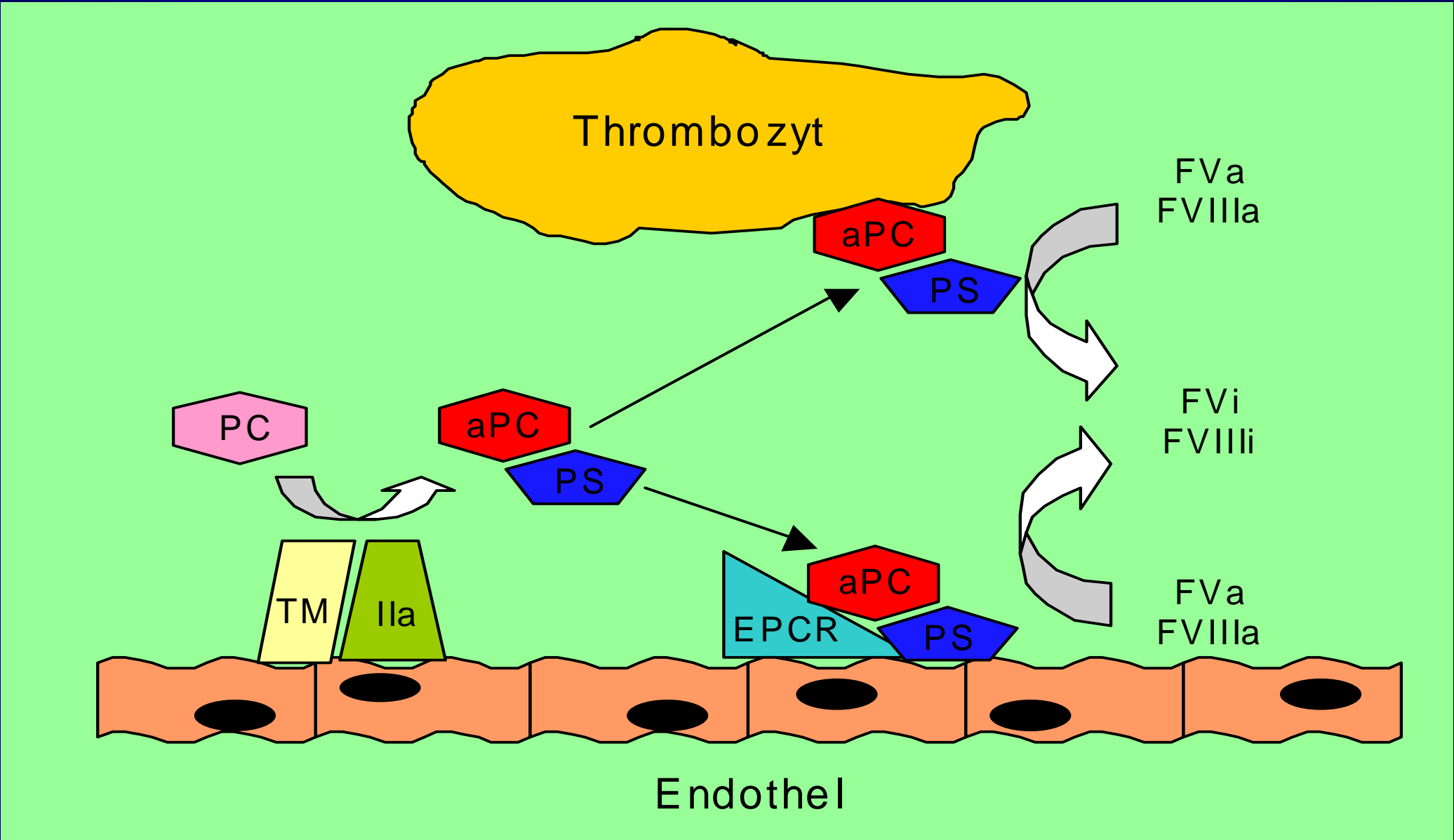
---

## FII-Aktivität (%)

95	1
95-104	1,3
105-115	1,4
>115	2,1



# Protein C-, Protein S-System



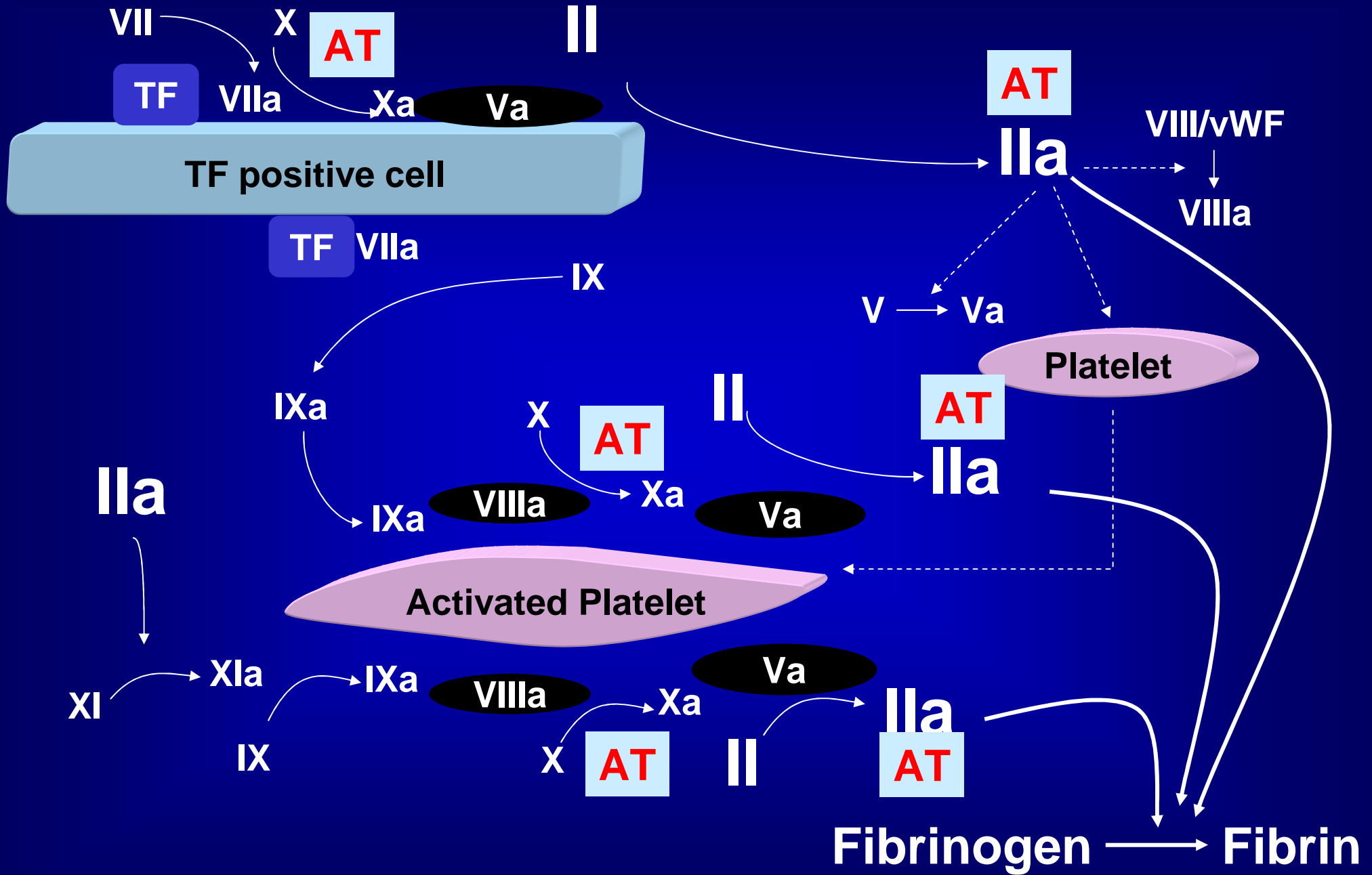
# *Protein C*

---

- inaktiviert FVa und FVIIIa
- Vitamin K abhängig
- Synthese in der Leber
- benötigt Kofaktor Protein S  
(ebenfalls Vitamin K-abhängig)

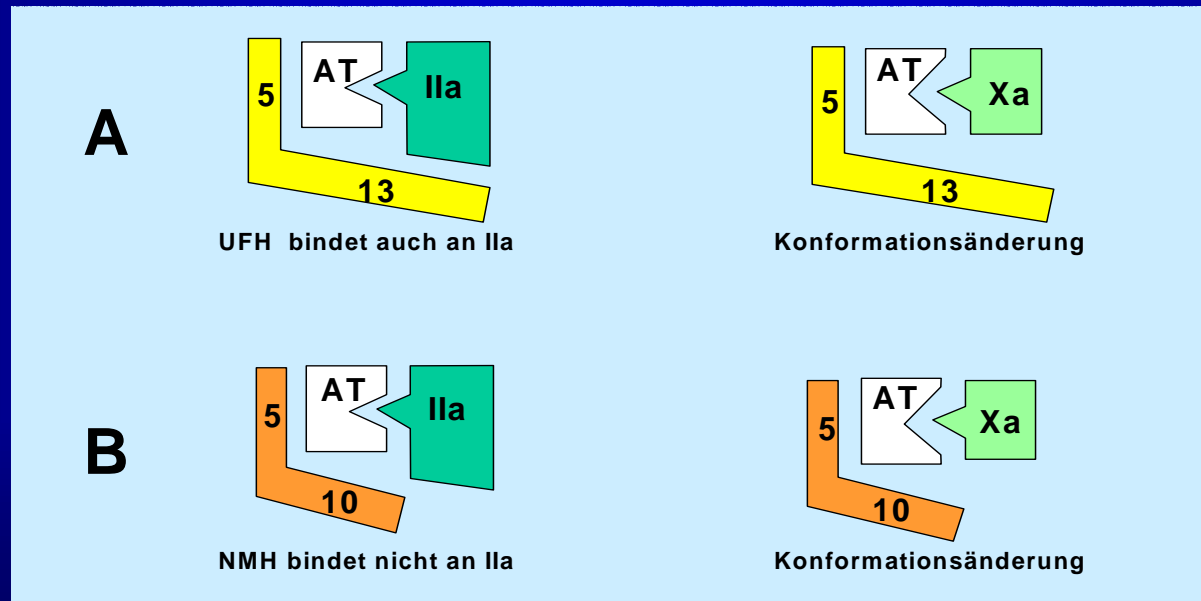
# Protein C-Mangel

- Typ I: Antigen und Aktivität vermindert
- Typ II: Aktivität vermindert, Antigen normal
- Homozygoter Mangel: Purpura fulminans
- Bei ca. 5% aller Patienten mit TE



# Antithrombin

- Synthese in der Leber
- inaktiviert FIIa und FXa durch Komplexbildung
- Komplexbildung durch Heparin 1000x schneller



# *Antithrombin*

---

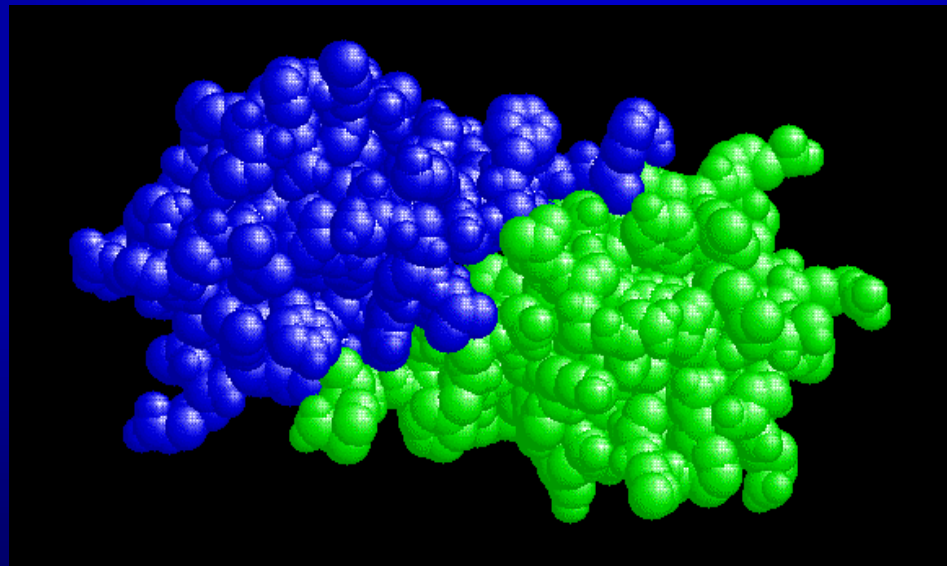
- Typ I: Aktivität und Antigen vermindert
- Typ II: Aktivität vermindert, Antigen normal
  - II-HBS: Heparin binding site betroffen
  - II-RS: reactive site betroffen (schwerer Defekt)
  - II-PE: pleiotropic effect (schwerer Defekt)
- Homozygote Defekte: nicht bekannt
- Bei ca. 5% aller Patienten mit TE

# Lipoprotein (a)

- Erstbeschreibung Berg und Mohr 1963
- Dimer aus LDL-Partikel (Apo-B100) und Apolipoprotein (a)
- kontrolliert durch Serie autologer Allele eines Genlocus
- Allel-Varianten:
  - Typ C (-773, +93, +121): erhöhte Spiegel
- Therapie der Lp(a)-Erhöhung nicht bekannt

# Lipoprotein (a)

- Assoziation zw. Lp(a)-Phänotyp und KHK (Berg et al., 1978)
- Atherogenität wohl Folge des Apolipoprotein (a)
- cDNA durch McLean 1987: hohe Analogie zu Plasminogen
- enge Lokalisation der Gene Lp(a) und Plasminogen



Q: NCBH/NIH, Molecular Modelling Database

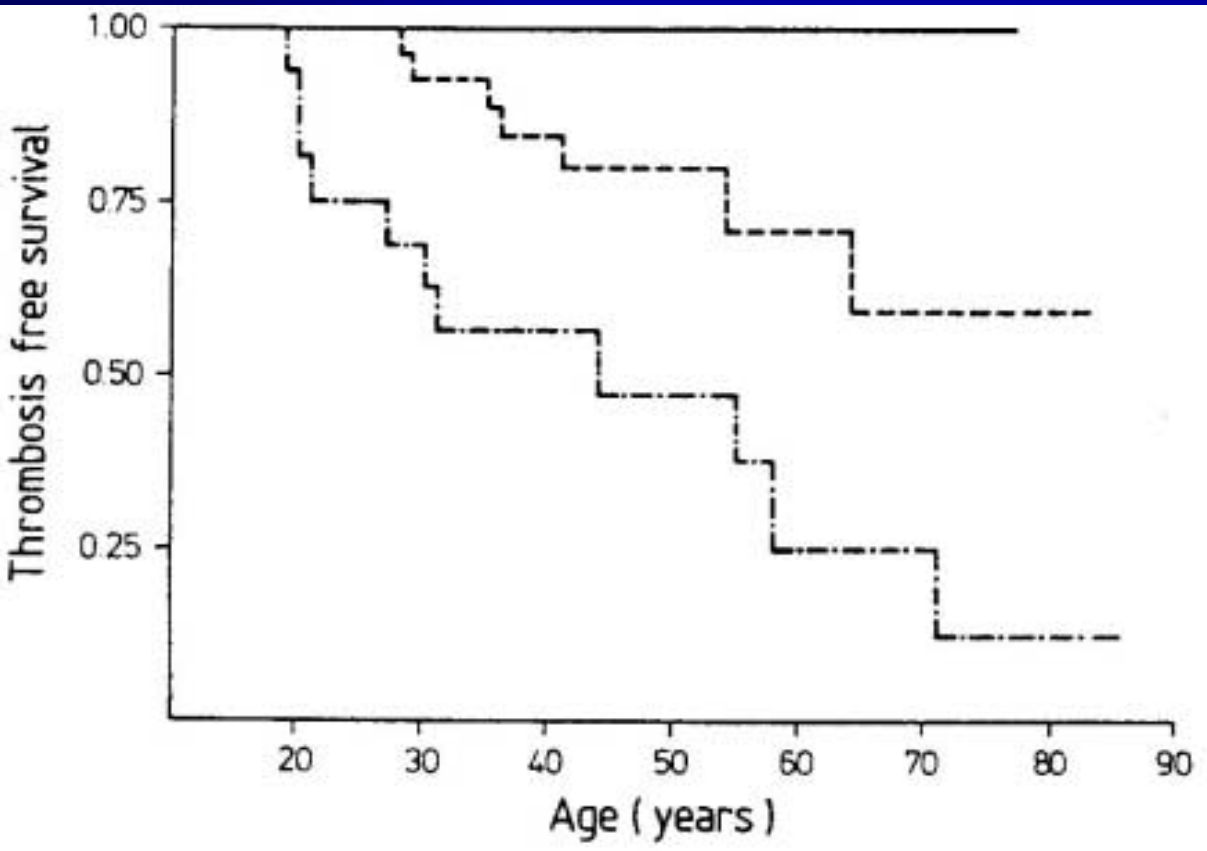
# Lipoprotein (a)

Risk Factor	Patients	Controls	p-values $\chi^2$ test	Odds Ratio (95% CI)
Lp(a) > 30 mg/dl	20%	7%	<0.001	3.2 (1.9-5.3)
Lp(a) & FVG1691A	7%	0.8%	<0.001	9.8 (2.4-40.7)

# Lipoprotein (a)

Cut-Off	Patients	Controls	p-values U test	OR	95 % CI	p-values $\chi^2$ test
Lp(a) >30 mg/dl	20%	7%	<0.001	3.2	1.9-5.3	<0.001
Lp(a) >20 mg/dl	25%	13%	<0.001	2.2	1.5-3.3	<0.001
Lp(a) >10 mg/dl	40%	29%	<0.01	1,6	1.2-2.2	<0.01
Lp(a) >5 mg/dl	51%	47%	n.s.	-	-	n.s.

# Kombinationsdefekte



Häufige Kombinationen:

FV:Q506 + FII G20210A

FV:Q506 + Lp(a)-Erhöhung

FV:Q506 + PC-Mangel

# Kombinationsdefekte

## FV:Q506 & FII G20210A

- führen häufiger zu Thromboembolien
- führen früher zu Thromboembolien
- häufiger an ungewöhnlicher Lokalisation
- häufiger spontan

# ***Thrombophilie-Diagnostik: Was?***

---

- APC-R ggf. Gentyplisierung FV:Q<sup>506</sup>
- Prothrombin G20210A-Genanalyse
- Protein C-Aktivität
- freies Protein S
- Antithrombin-Aktivität
- Lipoprotein (a)
- Homocystein
- FII- und FVIII-Aktivität

# Thrombophilie-Diagnostik: Wen?

- Patienten mit *familiärer* Thromboseneigung
- Erstmanifestation vor dem 50. Lebensjahr  
(juvenile Thrombophilie)
- Ungewöhnliche Lokalisation  
(cerebral, Splanchnicusregion, Arm u.a.)
- Thrombose ohne exogenen Trigger

# Thrombophilie-Diagnostik: Wann?

- in der stabilen Phase 6-8 Wochen nach Ereignis bzw. nach Absetzen der Cumarinterapie (PC, PS, FII)
- sofort bei bedrohlichen thromboembolischen Ereignissen, die ggf. eine zusätzliche Substitutionstherapie erfordern (AT, PC)

# Therapie-Optionen

- Orale Antikoagulantien  
(Marcumar<sup>®</sup>, Warfarin<sup>®</sup>, Sintrom<sup>®</sup>)
- Unfraktionierte Heparine
- Niedermolekulare Heparine
- Thrombozytenaggregationshemmer  
bei venösen Verschlüssen unwirksam!  
(ASS, Ticlopidin, Clopidogrel)

# Orale Antikoagulantien: Pharmakologie

- Orale Resorption: 100%
- Plasmaeiweißbindung: 99%
- Wirksamer Anteil: 1%
- HWZ
  - Marcumar: 7 d
  - Warfarin: 1½ d
  - Sintrom: 3 d

→ Wochendosis festlegen

# Orale Antikoagulantien

- **Hemmen Epoxydreduktase**
- **Verminderung von Vitamin K-Hydrochinon**
- **Verminderte Synthese von Carboxyglutaminsäuren**
- **Synthese unwirksamer Gerinnungsfaktoren  
(II, VII, IX, X, PC, PS, PZ)**

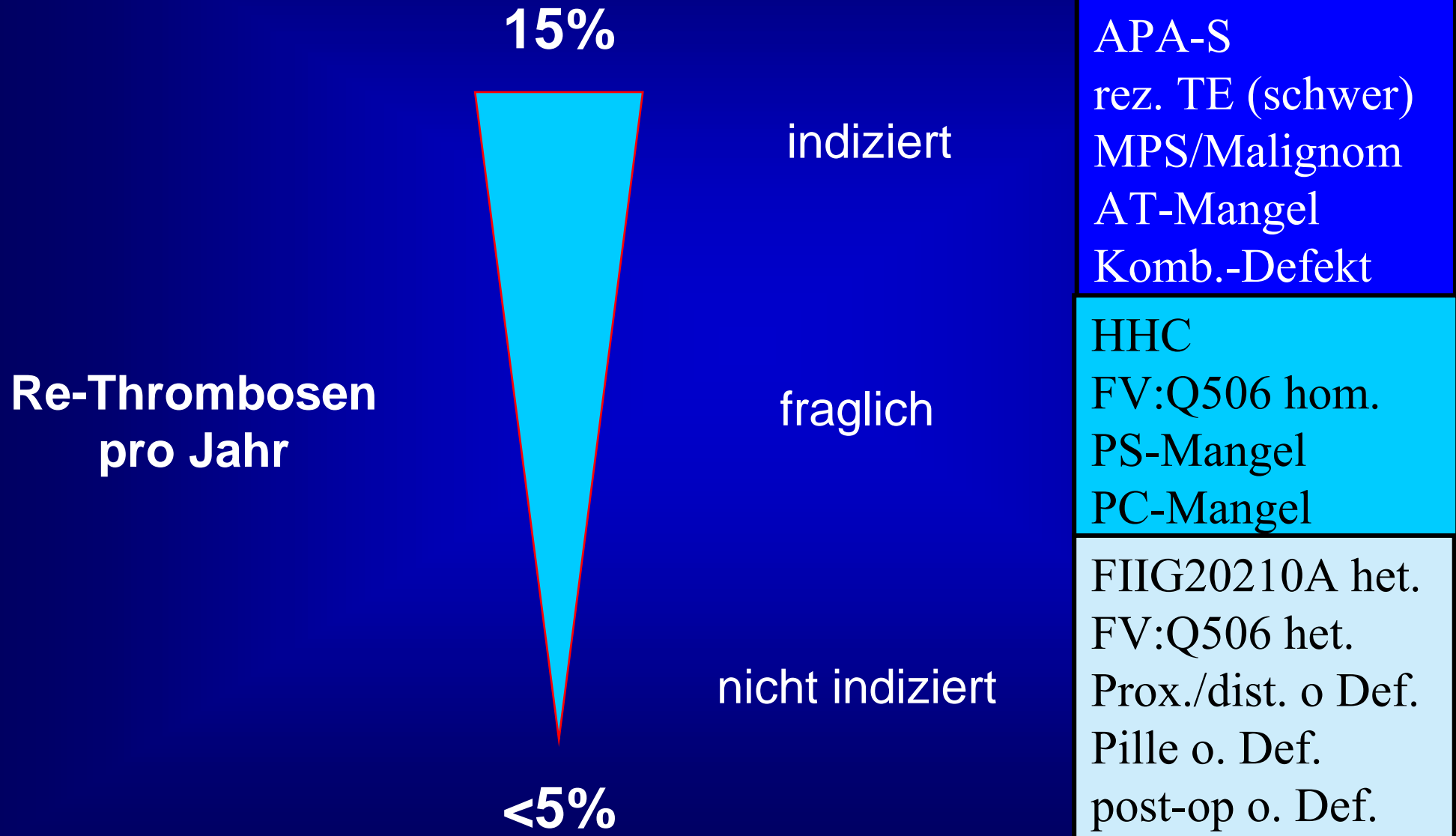
# ***Dauer der Sekundär-OAK*** Bauer, Thromb Haemostas 1995

**Table 1. Management guidelines for patients with hereditary defects predisposing to thrombosis.**

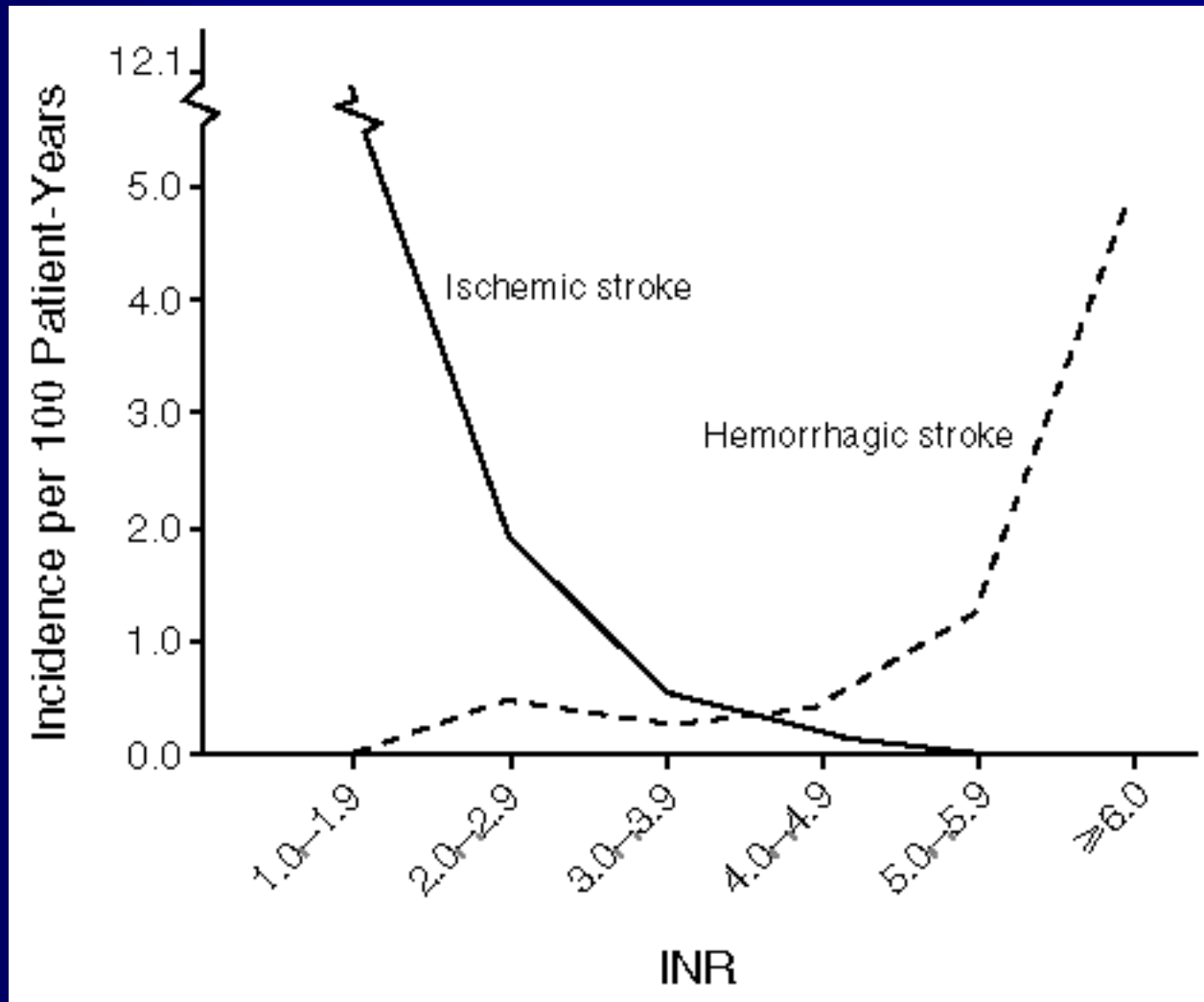
<b>Risk Classification</b>	<b>Management</b>
<b>High-Risk</b> 2 or more spontaneous thromboses 1 spontaneous life-threatening thrombosis 1 spontaneous thrombosis at an unusual site (mesenteric or cerebral venous) 1. spontaneous thrombosis in the presence of more than a single genetic defect	<b>Indefinite anticoagulation</b>
<b>Moderate-Risk</b> 1 thrombosis with a prothrombotic stimulus Asymptomatic patients	<b>Vigorous prophylaxis during high-risk situations</b>

# Langjährige OAK

---



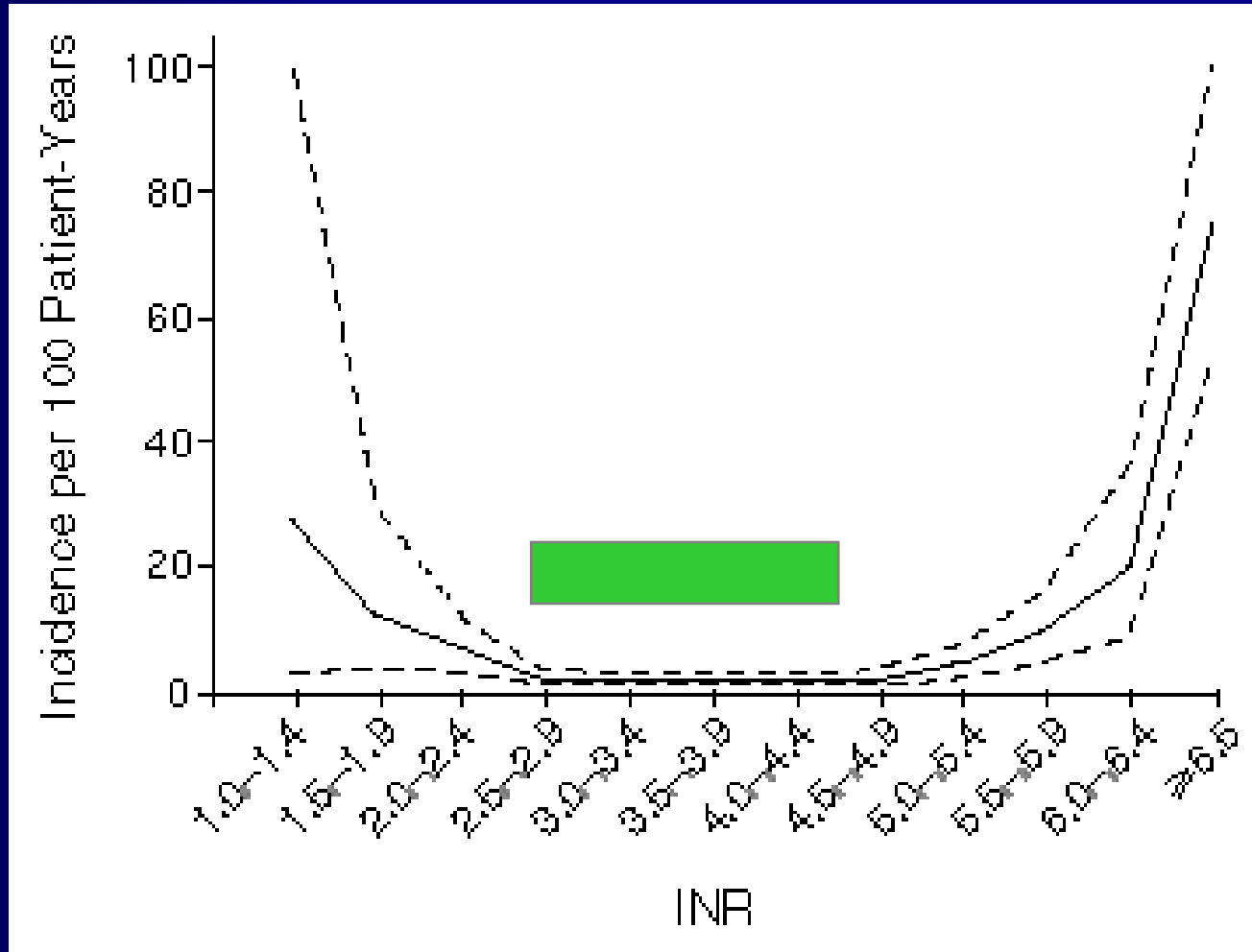
# Intensität der OAK



Wann übersteigt  
das Blutungsrisiko  
das  
Thromboembolie-Risiko

?

# Intensität der OAK



Konsequenzen:  
INR 2,5-4,0  
(bei mech. Herzklappe)

# Heparine: Indikationen

- Therapie akuter Thromboembolien
- Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse
  - Primärprophylaxe
  - (Sekundärprophylaxe)

# TE-Prophylaxe: noch nicht adäquat etabliert

- Hochrisiko-Patienten mit adäquater Prophylaxe (1991)
  - 19% in nicht-universitären KH, USA [1]
  - 44% in universitären KH, USA [1]
- Geschätzte Todeszahlen verhinderbar durch adäquate Prophylaxe hospitalisierter Patienten (USA)
  - 20.000-30.000 [2]

# Heparine: Pharmakologie

- Finden sich in praktisch allen Organen aller Species
- Polysulfatierte, lineare Mucopolysaccharide unterschiedlicher Kettenlänge (MG: 6.000-30.000 Da)
- NM-Heparine: 1.200-10.000 Da
- Liegen meist als Na- oder Ca-Salze vor

# *TE-Prophylaxe in der Inneren Medizin*

- Risiko-Faktoren
  - Krankheits-bezogene Faktoren
  - Interventions-bezogene Faktoren
  - Patienten-bezogene Faktoren

### 3 Fragen zur Risiko-Stratifizierung

- Hat der Patient medizinisch bedingte Gründe für ein erhöhtes TE-Risiko?
- Erhöhen ärztliche Maßnahmen das TE-Risiko?
- Gibt es Prädispositionen, die ein TE-Risiko bedingen?

# Krankheits-bezogene Risikofaktoren

- **Malignom** (Johnson & Sherry. Palliative Med 1997)
  - Symptomatische TVT in 5-15% von Karzinompatienten
  - Post-mortem Inzidenz in bis zu 50% der Patienten
- **Rückenmarksverletzung** (Clagett 1995)
  - Inzidenz akuter TVT bis zu 40%
  - 70-100% bei paralysierten Patienten  
(Green et al. Ann Intern Med 1990)
  - Abnahme der Rate nach ca. 3 Monaten
- **Ischämischer Hirninfarkt mit Hemiplegie**
  - Geschätzte venographische TVT Inzidenz: 42%

# Interventions-bezogene Risikofaktoren

- **Medikamente**
  - Zusätzliches Tamoxifen beim Stadium II Mamma-Ca erhöht die TVT Rate von 1.4% auf 9.6% (Levine, 1997)
  - Chemotherapie
  - Hormone
- **Mechanische Interventionen**
  - Cava-Filter erhöhen 2a-TVT Rezidiv-Rate von 12% auf 21% (Decousus, 1998)
  - ZVK-Anlage erhöht die Rate lokaler Thrombusbildung (Chest, 1998)

# Prädispositionelle Risikofaktoren

- Heritäre und erworbene Thrombophilie
- Positive Eigen- und Familienanamnese
- Übergewicht, Alter, Nikotinkonsum, Geschlecht

# Risiko-Stratifizierung

- **Hoch-Risiko**
  - Thrombophilie; Alter > 60
  - TVT/LE in Anamnese
  - Myokardinfarkt, Schlaganfall
  - Malignom
- **Mittleres Risiko**
  - Aktive Erkrankung
  - Immobilisation, Herzinsuffizienz
- **Niedriges Risiko**
  - Leichte Erkrankung
  - Fehlen anderer RP

# Schlußfolgerungen

- **Hoch: High-dose LMWH + phys. Prophylaxe  
(4000-5000 IE/d, ggf. KG-adaptiert)**
- **Mittel: Low-dose LMWH + phys. Prophylaxe  
(3000-4000 IE/dl, ggf. KG-adaptiert)**
- **Niedrig: physikalische Prophylaxe**

# ***NMH versus UFH***

---

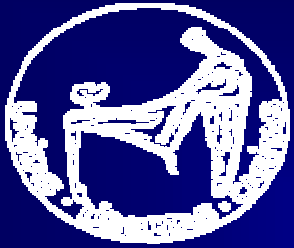
## **NM-Heparine - eine Meta-Analyse\***

	<b>UFH</b>	<b>NMH</b>
<b>Thromboembolien</b>	<b>6,6%</b>	<b>3,1%</b>
<b>Major-Blutung</b>	<b>3,2%</b>	<b>0,9%</b>
<b>Mortalität</b>	<b>7,1%</b>	<b>3,9%</b>
<b>Thrombusgröße ↓</b>	<b>52%</b>	<b>63%</b>
<b>Thrombusgröße ↑</b>	<b>12%</b>	<b>6%</b>

\*Lensing et al., Arch Intern Med 1995

# Heparine: Monitoring

- aPTT erfaßt Aktivierung von FVIII durch Thrombin  
→ ungeeignet zum Monitoring der NMH
- TZ: erfaßt Interaktion H-AT-Komplex auf Thrombin  
→ ungeeignet zum Monitoring der NMH
- Quickwert ungeeignet (insbes. bestimmt durch FVII)
- Anti-Xa-Spiegel: derzeit beste Präzision



Medizinische  
Hochschule  
Hannover



FREUDE AM FORSCHEN