

Hämostaseologie

Wie die interdisziplinäre Lehre der Blutgerinnung zunehmende Bedeutung erlangt¹

Bericht von der 52. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. vom 20. bis 23. Februar 2008 in Wiesbaden

Einführung

Der im deutschsprachigen Raum gut eingeführte Begriff «Hämostaseologie» muss neuen Aufschwung erfahren – dies die Folgerung von Teilnehmenden der 52. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung 2008 im hessischen Wiesbaden. Der Autor war vor Ort und ist sich wieder mal bewusst geworden, dass die Hämostase eine gut angeseilte Gratwanderin zwischen den Abgründen exzessiver Blutung und Thrombose ist und sich doch jederzeit in einem fein abgestimmten Gleichgewicht zwischen Aktivierung und Hemmung befindet. Diese Eigenschaft hat sie mit dem Immun- und dem Komplementsystem gemeinsam. Dabei müssen eine Vielzahl von proaktiven und hemmenden Faktoren so auf der Hut sein, dass bei unverhoffter Einwirkung, beispielsweise bei einer Gewebsverletzung, sofort das für die Gesunderhaltung wichtige Gegensteuer gegeben wird. So setzen Verletzungen auf der Zelloberfläche von Endothelzellen den Gewebefaktor (tissue factor, TF) frei, der mit Gerinnungsfaktor VII die Gerinnungskaskade mit Bildung von Thrombin aus Prothrombin und Aktivierung einer Reihe von Proenzymen einleitet.

Thrombin bildet den Mittelpunkt des Geschehens und konvertiert Fibrinogen in unlösliches Fibrin. Thrombin ist auch Aktivator der Faktoren V, VIII und XI, was nach der Art eines internen Verstärkers zu noch mehr Bildung seiner selbst führt.

Wie wenn das so zentrale Thrombin nicht genug getan hätte, stabilisiert es dank Aktivierung von Faktor XIII noch die Gerinnselfestigkeit durch Quervernetzung einzelner Fibrine.

Die Interaktion der Gerinnungsfaktoren wird durch natürliche Antikoagu-

lantien gezügelt, als da sind: TF-Inhibitor, Protein-S- und Protein-C-Systeme sowie Antithrombin. Es ist also, weshalb man in Wiesbaden obiger Beschreibung grösste Beachtung geschenkt hat, das bis vor kurzem gelehrte Gerinnungsmodell mit seiner Aktivierung durch zwei getrennte exogene und endogene Kaskaden zu einfach gegriffen, und man soll sich heute das ganze Geschehen unterteilt in Auslösung (Initiation), Amplifikation (Prothrombinase Va/Xa) und Propagation des Hämostasevorganges, gefolgt von der Stabilisierung des Thrombus, vorstellen.

Wenn diese Erkenntnisse der Gerinnungsaktivierung das einzig Neue in der Hämostaseologie wären, müsste man nicht weiter auf dieses Thema eingehen. In Wiesbaden gab es aber drei thematisch umschriebene Neuigkeiten:

1. Die Diagnostik der Hämostase ist im Begriff, sich vom konventionellen Untersuchungsmuster des letzten Jahrhunderts loszulösen und baut auf diesen Fundamenten neuartige Analysemethoden auf.
2. Die medikamentöse Beeinflussung der Hämostase hat dank Molekularbiologie und neuerdings verfügbarer direkter Thrombin-Inhibitoren (DTI) eine zumindest konzeptuell bedeutungsvolle Öffnung erlebt, deren klinische Nützlichkeit derzeit mit Heparin, Hirudin und Vitamin-K-Antagonisten verglichen wird. Klinische Studien laufen.
3. Die perioperative, hämostaseologische Überwachung bei chirurgischen Eingriffen hat eine erweiterte Ärzteschaft (Anästhesisten, Chirurgen, Intensivmediziner) auf das Fachgebiet aufmerksam gemacht und ist im Begriff, ein selbständiges Subkapitel der Hämatologie zu werden.

Neue Analysemethoden

Die D-Dimer-Bestimmung mag als älteste der jüngeren Annäherungen gelten, sich mittels einer Laboranalyse ins Bild zu setzen, ob eine Thromboembolie vorliegt. Keine Rolle spielt dabei die Frage, was zuerst war, das Huhn oder das Ei, d.h., ob die bereits stattgefunden Thrombose D-Dimere produziert oder ob diese die Thrombose ausgelöst haben. Das Haupteinsatzgebiet der D-Dimer-Analytik liegt in der Differentialdiagnostik der venösen Beinvenenthrombose und der Lungenembolie: Eine Konzentration unterhalb des testspezifischen Schwellenwertes, meist 0,5 mg/L FEU, schliesst ein akutes Ereignis bei einem negativen Vorhersagewert von >99% mit hoher Wahrscheinlichkeit aus. Es liegt in der Natur dieser Art Abklärung, dass sie oft notfallmässig verlangt wird, gilt es doch im Falle einer bestätigten Thromboembolie, ohne Zeitverzug eine Thrombolysen einzuleiten.

Blutungszeitbestimmungen am Patienten sind mit einer grossen Variabilität, lies Ungenauigkeit, verbunden, und die Anstrengungen, sich bei einem standardisierbaren *In-vitro*-Test ein Bild zu machen, haben den PFA-100-Test hervorgebracht, der heute bereits als Screeningtest verordnet wird. Die apparative Aufstellung einer Glaskapillare, an deren Ende ein spezieller Filter die Gerinnungsbildung der mit mässigem Druck durchfliessenden Analyseprobe erzeugt, wird reproduzierbare Gerinnungszeiten liefern. Ein ähnlicher Globaltest, der sowohl Gerinnung als auch Thrombozytenfunktion exklusive Endothelzellfunktion abschätzen

¹ In ehrenvollem Andenken an Prof. Ernst Wenzel (1935–2004), ehem. Direktor der Abteilung für klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin, Homburger Universitätskliniken.

lässt, ist die modernisierte Thrombelastographie (z.B. ROTEM). Beiden Methoden (AFP 100 und ROTEM) eigen ist die IT- und laserunterstützte Auswertung der Testergebnisse, die sogar eine bildgebende Darstellung der Gerinnungsperformance ermöglicht.

Unerklärte Thromboseneigungen bei bereits jüngeren, nicht bettlägerigen Patienten sind seit bald 20 Jahren mit dem Verdacht einer Kontrollprotein-S- oder -C-Insuffizienz belastet. Der sogenannte Faktor V-Leiden (zuerst in der südholändischen Universitätsstadt beschrieben, deshalb der Name) hat sich zur Beschreibung einer Mehrzahl von genetisch falsch programmierten physiologischen Gerinnungsinhibitoren erweitert, die heute mit Screeninguntersuchungen gesucht werden können. Das zugrundeliegende Genom mittels PCR Analytik ist *konklusiv* und hat auf eine Inzidenz von fast 3% Faktor-V-Leiden-Mangel in der Bevölkerung schliessen lassen, was aber nicht heisst, dass alle betroffenen Individuen thrombosieren werden. Bereits Individuen mit der ABO-Histoblutgruppe 0 sind geschützt, weil sie unterdurchschnittliche Faktor-VIII- und von-Willebrand-Faktor-Aktivitäten aufweisen. Eine exzellente diagnostische Spezifität kommt deshalb der funktionellen Beurteilung der aktivierten Protein-C-Resistenz zu, die ebenfalls homo- von heterozygoten Störungen unterscheidet (Prefakit APC-R®), indem mit dem Prothrombin Aktivator Noscargin die Interaktion von Faktor Va bei der Prothrombin-Thrombin-Umwandlung gehemmt wird, um so selektiv die Faktor-V-Leiden-Mutation FV 206 zu diskriminieren.

Schliesslich zeigte in Wiesbaden die Berner Schule ihre führende Rolle bei der Analyse der ADAMTS-13-Mangel-Funktion, bei der die Expression von Autoantigenen Modellcharakter zur Erforschung von Autoantigen-Epitopen anzunehmen scheint. Die erfolgversprechende Diagnostik dreht sich um die nicht gerade einprägsame Abkürzung ADAM («A Disintegrin and metalloproteinase», Enzyme mit Wirkung im Fettgewebe) und ihrem Thrombospondineinschluss: ADAMTS13. Dieses enzymatische Konstrukt spaltet die grossen von-Willebrand-Faktor-Multimere

in kleinere Einheiten; und wenn es dies nicht tut, folgt die Thrombose und/oder die thrombotisch thrombozytopenische Purpura auf dem Fuss.

Obwohl das Gerinnungssystem so vielfältig ist, kann man heute beinahe alle und jede Funktionsstufe mit spezifischen Geräten und/oder Reagenzien erfassen. Es gibt weitere hoffnungsvolle Analyseansätze (siehe Folgearbeit nächstes Jahr).

Medikamentöse Beeinflussung der Gerinnung

Sowohl in der proaktiven Phase der Gerinnung wie im Bereich ihrer Stauwehren, der Hemmproteine, gibt es Fortschritte. Erstaunlich bleibt nur, wie lange wir nun schon Heparin und Vitamin K als Goldstandard bewerten und wie lange es immer wieder dauert, bis allfällige neuere Substanzen diese altbewährten Antikoagulantien ablösen – wenn überhaupt.

Fördert die Abklärung bei Patienten mit hämorrhagischer Diathese am ehesten mit Spontanblutungen z.B. im Nasen/Mundbereich, in den Gelenken, oder im Magen-Darm-Trakt eine Gerinnungsstörung zutage oder auch im perioperativen Formenkreis einer nicht chirurgisch bedingten Blutung während eines Eingriffs, so sind Gerinnungsfaktoren als hochgereinigte stabile Plasmaderivate immer noch die Mittel der Wahl (www.hicc.ch).

Stabile Plasmaderivate

Die spezifische Therapie von Gerinnungsstörungen begann vor bald 50 Jahren mit Faktor-VIII-Konzentraten bei Hämophilie. Gewisse Gerinnungsfaktoren und Fibrinogen befinden sich in der Tat im Kryopräzipitat des gesunden Blutspenderplasmas und werden als stabile Plasmaderivate klassiert. Mit der jetzt erreichten hohen Infektionsübertragungssicherheit aller Plasmaderivate sind in der Kälte präzipitierbare und affinitätschromatographisch zusätzlich gereinigte Gerinnungsfaktorpräparate immer noch in häufigem Gebrauch. In Wiesbaden sah man Firmen wie Bayer, CSLBehring, Baxter, Octapharma, NovoNordisk, Wyeth usw. ihre altbewährten und neueren Faktorprodukte darstellen. Die Nomenklatur, wandlungsfähig und doch mit konstantem Grund, ist

suggestiv: Mit der Endung «-nin(e)» sind Präparate verschiedener Hersteller gemeint, die Faktor IX enthalten, die Endung «-ate» bedeutet Faktor VIII enthaltend (z.B. in Octanate, Haemate, Wilate, Kogenate, letzterer rekombinant). Mit «-plex» ist ein Komplex, d.h. ein Gemisch von mehreren definierten Gerinnungsfaktoren, gemeint. Atenativ ist ein Antithrombin, das in substantiellen Mengen in Österreich und Deutschland verschrieben wird, jedoch weniger in der Schweiz.

Rekombinante Gerinnungsfaktoren

Als in den frühen 80er Jahren die Bioreaktoren zur Produktion auch von Plasmaeiweissen entdeckt wurden, glaubte man, dass die Stunde der Plasmaderivate geschlagen hätte. Dies ist nur z.T. eingetreten. NovoSeven ist ein Suggestivname für rekombinanten Faktor VIIa. Die gentechnologische Methodik erlaubt es, einen Teil davon im Bioreaktor zu erzeugen, ohne dass aber eine komplette Ablösung des Blutspendeproduktes in Sicht wäre. Rekombinanter FVIII wird etwa zu gleichen Teilen mit dem plasmaderivierten angewandt, Tendenz steigend.

Inhibitoren der Gerinnung

Unfraktioniertes Heparin (UFH) und seine Derivate sind in diesem Kapitel nach wie vor zuoberst angesiedelt. Dieses stark sulfatierte Glykosaminoglykan, das im menschlichen Körper normalerweise vorkommt, und seine niedermolekularen Derivate (NMH) wurden in Wiesbaden praktisch nicht erwähnt, es sei denn deren Nebenwirkung, die immer wieder auftretende heparinassoziierte Thrombozytopenie, die HIT. Die antithrombotische Therapie ist auch eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie, zurzeit angeführt von der Azetylsalicyläure und dem Clopidogrel und ggf. mit periinterventieller Glykoprotein-IIb/IIIa-Blockade.

In der Entwicklung von Antikoagulantien haben sich vielversprechende Angriffspunkte in der Gerinnungskaskade herauskristallisiert: auf Stufe Initiationsphase (z.B. Tifacogin) sowie bei der Amplifikation auf Stufe Faktor Xa und Thrombin (Faktor IIa).

Die Entwicklung von Pharmaka mit Anti-Faktor-Xa-Aktivität (z.B. das Pen-

tasaccharid Fondaparinux mit seinem stärker sulfatierten, deshalb mit längerer Halbwertszeit versehenen Idraparinux) oder direkter Antithrombinhemmung (z.B. Bivalirudin) sind in klinischer Abklärung. Bei den Thrombininhibitoren geht die Entwicklung nach wie vor durch die Hirudinpforte: die Speichelsubstanz des Blutegels wird heute rekombinant hergestellt. Bivalirudin ist ein Analogon zu Hirudin, kann aber vom Thrombin gespalten werden und wirkt somit reversibel. Argatroban (Argatra®) ist ein weiterer niedermolekularer, monovalenter, direkter und reversibler Thrombinhemmer mit Einsatz vorwiegend bei heparinindizierter Thrombozytopenie. Im Unterschied zu den anderen direkten Thrombininhibitoren wird er hepatisch metabolisiert, so dass eine Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion möglich wird.

Perioperative hämostaseologische Überwachung

Die dritte Neuerung in der Hämostaseologie sah Wiesbaden 2008 in der markanten Verkürzung der Latenzzeit zwischen Probenentnahme und Freigabe des Befundes. An diesem Zeit-

gewinn sind verschiedene Faktoren beteiligt: mehr Analysen werden täglich durchgeführt, bis hin zum Wochenenddienst. Durch disziplinierte Voranmeldung von Spezialanalysen treffen Einzelfaktor-Funktionsteste auf vorbereitete Durchläufe, wodurch analytische und medizinische Validation verzugsfrei möglich werden. Direktanschlüsse der Analysegeräte an E-Health-Systeme erlauben unmittelbare Integration in die elektronische Krankengeschichte oder im POCT-System, auch in die Abrechnung. Die patientennahe POCT-Analytik ist ein zweischneidiges Schwert; dem unbestrittenen Vorteil der Zeitverkürzung zwischen Probeentnahme und Resultatfreigabe stehen ungenügende Validierungen, (fehlerhafte?) Interpretationsvereinfachungen und Auslagerung der Analytik aus dem Umfeld des zertifizierten Laboratoriums gegenüber; CIRS-Programme fehlen (www.sulm.ch, CIRS).

POCT in Gerinnung

Nicht nur im Operationsaal zur Verlaufsbeurteilung der Gerinnungsperformance, sondern bis nach Hause zum Patienten hat es die POCT-Analytik gebracht. Zum Glück beschäftigen

sich Schulhämatologen mit der Qualitätssicherung von Apparaten, die den Patienten sogleich nach der Blutentnahme darüber informieren sollen, wie er seine Antikoagulation einzustellen habe. Das CoaguChek®-System wurde in Wiesbaden bezüglich seiner Anfälligkeit für Lupus-anticoagulans-Falschmeldungen oder einer Variabilität der dafür verwendeten Thromboplastine dargestellt. Solche Vorbehalte ausgeblendet, ist dieses Gerät tatsächlich in gewissen Fällen und bei guter Schulung der Anwender für den Hausgebrauch geeignet (www.coagulation-care.ch). Die Testkitentwicklung nimmt ihren weiteren Verlauf, und es bleibt verlockend, aber auch mit Vorbehalten behaftet, miniaturisierte Systeme mit medizinisch komplexen Aussagemöglichkeiten dem dafür nicht instruierten Patienten mit nach Hause zu geben.

Die nächste GTH-Jahresversammlung findet in Wien statt (4.–7. Februar 2009).

Prof. Dr. med. Urs Nydegger
Transfusion Therapy Consultancy TTC
Hirschengraben 10
Postfach 784
3000 Bern
info@immune-complex.ch