Störungen der primären Hämostase

Störungen der primären Hämostase

Wenn Gerinnung entscheidend ist.

J. Koscielny

CHARITÉ

Leiter der Gerinnungsambulanz mit Hämophiliezentrum
im Ambulanten Gesundheitszentrum (AGZ) der Charité (CCM)

Interdisziplinärer 24-h-Gerinnungsrufdienst
(Labor-, Transfusionsmedizin, Innere Medizin)

Vorstandsmitglied im BDDH (Berufsverband Der Deutschen Hämostaseologen)

Störungen der primären Gerinnung

medikamentös induzierte Thrombozyten-dysfunktion

- NSAID/COX-1/2-Hemmer
  (z. B. ASS, Ibuprofen, Diclofenac, Indometacin)
- DP-Rezeptorantagonisten
  (z. B. Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor)
- GPIIb/IIIa-Antagonisten
  (z. B. Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban)

Erworbene von-Willebrand-Erkrankung

Verlust der hochmolekularen Multimere des vWF:

- Künstliche kardiovaskuläre Systeme
  (z.B. CPB, ECLS, VAD)
- Kardiovaskuläre Erkrankungen
  (z.B. kongenitale Herzerkrankungen, Aorten(klappen)stenosen, Endokarditis)
- Sonstiges (z.B. Urämie, Leberzirrhose, lympho- und myeloproliferat. Erkrankungen)

Angeborene Thrombozyten-dysfunktion

- Glanzmann-Thrombastenie
  Dysfunktion oder Fehlen des thrombozyt. Rezeptors GPIIb/IIIa)
- Bernard-Soulier-Syndrom
  Dysfunktion oder Fehlen des thrombozyt. Rezeptors GPIb/IX/V)
- Storage-Pool-Diseases
  Störungen durch Mangel oder gestörte Sekretion der α- und/oder β-Granula
- Von-Willebrand-Erkrankung
  Störung der Adhäsion durch Fehlen des vWF

Angeborene von-Willebrand-Erkrankung

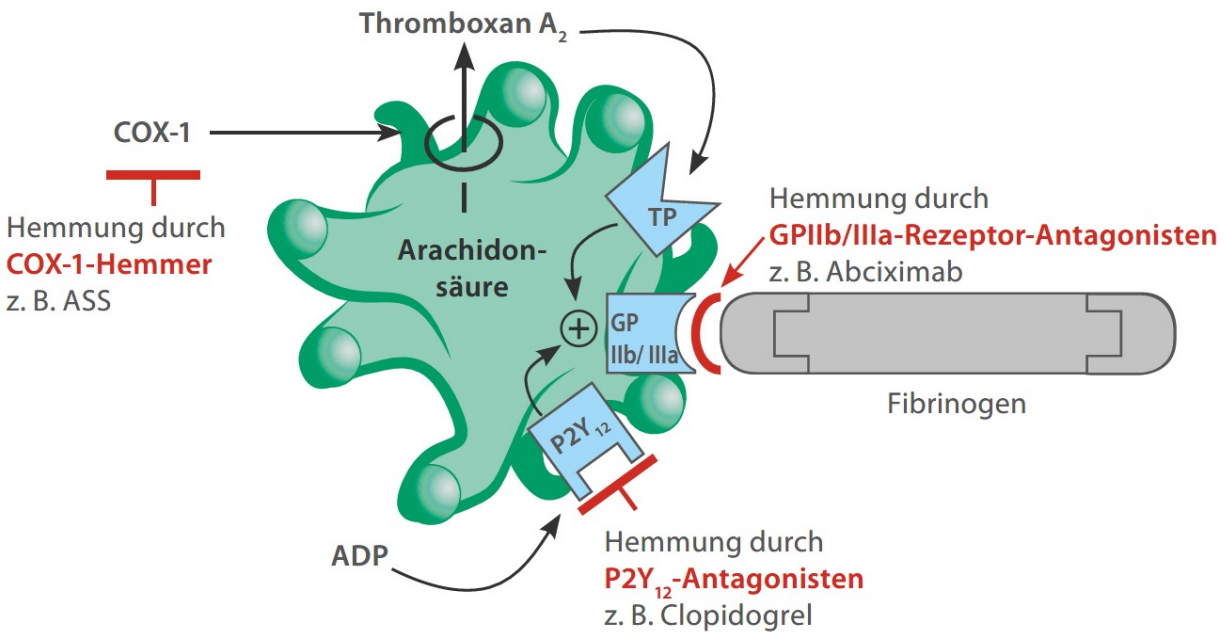
Von-Willebrand-Erkrankung

- Typ 1
  Quantitatives Defizit, Konzentrationsverminderung
- Typ 2
  Qualitatives (und quantitatives Defizit)
- Typ 3
  Fast vollständiges Fehlen des vWF

vWE (vWS): von-Willebrand-Erkrankung (von-Willebrand-Syndrom)
vWF: von-Willebrand-Faktor
CPB: kardio-pulmonaler Bypass
ECLS: Extrakorporale Life-Support Systeme
VAD: Ventricle Assist Device, Kunstherzen

Medikamente sind der häufigste Grund für erworbenen Thrombozytenfunktionsstörungen

- Thrombozytenaggregationshemmer (ASS, $P2Y_{12}$-Hemmer, GPIIb/IIIa-Hemmer)
- NSAID
- SSRI (Selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer, Antidepressiva)
- Kinasehemmer (Zytostatika)
- Caplacizumab (monoklonaler Antikörper, hemmt Interaktion zwischen vWF und Thrombozyten)



Aber auch

- Einige Nahrungsmittel wie z.B. Zwiebeln, Tomaten, Beeren, Trauben, Kakao, Ingwer, Ginkgo
- Einige Nahrungsergänzungsmittel wie Omega 3-Fettsäuren, Vitamin E und B3
- Alkohol

Brennan Y et al. Thrombosis Research, https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.06.009 (article in press)

vWF: von-Willebrand-Faktor

Angeborene Thrombozytenfunktionsstörungen

Inherited platelet function disorders	Number of patients (% of total*)
Glanzmann thrombasthenia	89 (37.4 %)
Primary secretion defect	46 (19.3 %)
Bernard-Soulier syndrome (biallelic)	17 (7.1 %)
Delta granule deficiency	17 (7.1 %)
Hermansky–Pudlak syndrome	11 (4.6 %)
Gray platelet syndrome	10 (4.2 %)
Autosomal dominant GT-variant	10 (4.2 %)
Familial platelet disorder and predisposition to acute myelogenous leukemia	8 (3.4 %)
Defects in 2-adrenergic receptor	6 (2.5 %)
Defects in collagen receptors	5 (2.1 %)
P2Y12 deficiency	5 (2.1 %)
Platelet-type von Willebrand disease	4 (1.7 %)
Defect of thromboxane A2 receptor	3 (1.3 %)
Scott syndrome	3 (1.3 %)
CalDAG-related platelet disorder	2 (0.8 %)
Combined alpha-delta granule deficiency	2 (0.8 %)
TOTAL patients with inherited platelet function disorders	**238 (56.3 % of 423)***

Orsini S et al. Haematologica 2017. Volume 102(7):1192-1203

* Ausgewertet wurden 238 Patienten mit angeborenen Thrombopathien und 185 Patienten mit angeborenen Thrombopenien (n = 432)

Die von-Willebrand-Erkrankung

Typ 1 Quantitative, angeborene Veränderung (Konzentrationsverminderung des vWF) → leichte Blutungen

Typ 2 Qualitative, funktionelle angeborene oder erworbene Veränderungen
→ leichte bis mittelschwere Blutungen

erworben

Typ 2A Qualitatives (und quantitatives) Defizit durch Verlust der großen Multimere mit einer Vielzahl von Defiziten (u.a. verminderte Resistenz gegen ADAMTS13). Primäre Hämostase beeinträchtigt

Typ 2B Quantitatives Defizit durch Verlust der großen Multimere mit verstärkter Thrombozytenbindung durch erhöhte Affinität zum GPIb
→ leichte bis schwere Thrombozytopenie (schnellere Thrombozytenelimination durch die vWF-Bindung)

Typ 2M Verminderte Affinität an Thrombozyten, Verlust kleiner Multimere

Typ 2N Fehlende Bindung an FVIII, alle anderen Parameter (Konzentration, Aktivität) sind normal, aber FVIII:C sowie die FVIII-Bindungskapazität vermindert. Sekundäre Hämostase beeinträchtigt *(Pseudohämophilie A)*

Typ 3 Fast vollständiges, angeborenes Fehlen des vWF → schwere Blutungen

vWE (vWS): von-Willebrand-Erkrankung (von-Willebrand-Syndrom)
vWF: von-Willebrand-Faktor

Besonderheiten bei Blutgruppe 0

- Der Spiegel des vWF ist u. a. auch abhängig von der Blutgruppe
- Personen mit Blutgruppe 0 haben **im Schnitt 25 % niedrigere Werte** als Personen anderer Blutgruppen
- Weniger Herzinfarkte dank Blutgruppe 0, da Personen mit der Blutgruppe 0 weniger häufig Blutgerinnsel entwickeln

ABO Blood Group and Risk of Coronary Heart Disease in Two Prospective Cohort Studies.
He M. et al. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 2012 32:1-7

vWF: von-Willebrand-Faktor

Hämostasestörungen

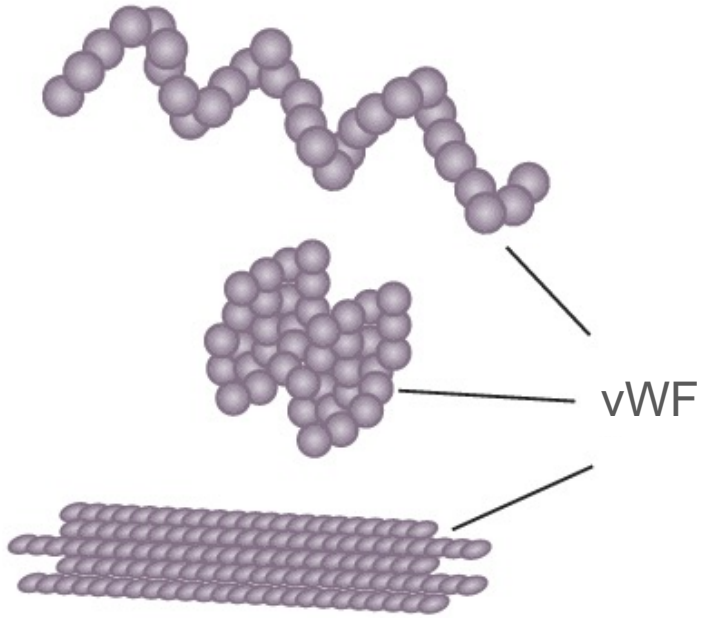
	Erkrankung	Häufigkeit in der Bevölkerung	Typische klinische Symptome	Screeningtests
Primäre Hämostase	Thrombozytenfunktionsstörungen (medikamenteninduziert, organassoziiert oder angeboren)	3–4 %	Ähnlich wie vWE (vWS), Petechien	Thrombozytenfunktionstest (verlängert, pathologisch), Blutungszeit (normal bis verlängert)
	von-Willebrand-Erkrankung (vWE)	1–2 %	Schleimhaut blutungen, Menome-trorrhagie	Thrombozytenfunktionstest (verlängert), vWF:Rcof (Ristocetincofaktor-Aktivität), vWF:Ag (Antigen), Faktor VIII:c, Blutungszeit (normal bis verlängert)
	Typ I (quantitativ)	Davon 70 %		
	Typ II	Davon 20–30 %		
	Typ III	1,4–1,5/1.000.000		
Sekundäre Hämostase	Hämophilie A	1:5000 männliche Geburten	Gelenk-blutung	Verlängerte aPTT bei normaler PT
	Hämophilie B	1:30.000 männliche Geburten	Gelenk-blutung	Verlängerte aPTT bei normaler PT

vWE (vWS): von-Willebrand-Erkrankung (von-Willebrand-Syndrom)
vWF: von-Willebrand-Faktor

Strukturelle Veränderungen: erworbene von-Willebrand-Erkrankung

- **Scherkräfte entfalten den sonst kugelförmig vorliegenden vWF**
- Der vWF ist in der entfalteten Form hochaktiv, Spaltungsstellen des Enzyms ADAMTS-13 liegen offen
  → vWF wird enzymatisch in kürzere, weniger aktive Einheiten abgebaut (physiologisch)
- **Bei unphysiologisch hohen Scherkräften überwiegt der enzymatische Abbau und/oder der vWF wird sogar mechanisch zerstört**

  → Verlust der hochmolekularen Anteile des vWF
  = **erworbene vWE (vWS) Typ 2A**



Typ 2A

Häufige Komplikation bei Patienten, die mit extra-korporalen kardiovaskulären Systemen oder ventrikulären Herzunterstützungssystemen versorgt werden.

Siedlecki CA et al. Blood 1996;88(8):2939-2950

vWE (vWS): von-Willebrand-Erkrankung (von-Willebrand-Syndrom)
vWF: von Willebrand-Faktor

Die erworbene von-Willebrand-Erkrankung

- **Ca. 1/5 aller vWE (vWS)-Fälle sind erworben** und durch eine **fehlerhafte Struktur des vWF** (Typ 2A) bedingt
- Ca. 1/5 dieser erworbenen Fälle gehen zurück auf künstliche kardio-vaskuläre Systeme und kardiovaskuläre Erkrankungen mit hohen Scherkräften:
  - Extra-korporale kardiovaskuläre Systeme:
    - **Herz-Lungen-Maschine** (kardiopulmonaler Bypass)
    - Extrakorporale Life-Support Systeme (ECLS) und extrakorporale Membran Oxygenierung (ECMO)
  - Ventrikuläre Herzunterstützungssysteme (Ventricle Assist Device, VAD) = „Kunstherzen“
  - **Kardiovaskuläre Erkrankungen**
    - **kongenitale Herzerkrankungen**
    - **Aorten- oder Aortenklappenstenosen**

vWE (vWS): von-Willebrand-Erkrankung (von-Willebrand-Syndrom)
vWF: von-Willebrand-Faktor

Durch Aortenklappenstenosen erworbene vWE (vWS)

- Verminderung der großen Multimere bei 80-90 % der Patienten mit hämodynamisch relevanter Aortenklappenstenose
  - Nachweis häufig nur durch Multimeranalyse, aber nicht durch die Bestimmung der konventionellen von Willebrand Parameter (Konzentration, Aktivität)
  - Verlängerung der Verschlusszeiten
  - Erhöhtes Vorkommen von Hautblutungen und gastrointestinalen Blutungen
  - Bei Auftreten einer perioperativen Blutungsneigung ist Desmopressin indiziert

- Erhöhte Scherkräfte führen bei der Passage des vWF durch die stenosierte Aortenklappe zu einer Konformationsänderung des vWF von einer globulären in eine gestreckte Konformation.
- vWF wird anfällig für proteolytische Spaltung → Verminderung oder Verlust der für die Hämostase entscheidenden hochmolekularen Multimere des vWF

  = **erworbene von-Willebrand-Erkrankung Typ 2A**

Sucker C. Vascular Care 2012
Vincentelli A. et al., N Engl J Med 2003

vWE (vWS): von-Willebrand-Erkrankung (von-Willebrand-Syndrom)
vWF: von-Willebrand-Faktor

Die erworbene von-Willebrand-Erkrankung

Anteil	Ursache	Auto-antikörper	Adsorption des vWF von malignen Zellen	Veränderte Synthese des vWF	Erhöhter proteolytischer Abbau des vWF
48 %	lymphoproliferative Erkrankungen	X	X		
15 %	myeloproliferative Erkrankungen		X		X
5 %	solide Tumoren	X	X		
2 %	immunologische Erkrankungen	X			
9 %	andere Grunderkrankungen				
	• Hypothyreose			X	
	• Leberzirrhose			X	
	• Urämie				X

Budde U et al. Expert Rev Hematol 2015;8(6):799-818
Federici AB et al. Haemophilia 2002;8:607-621
Mital A. Adv Clin Exp Med 2016;25(6):1337-1344

vWE (vWS): von-Willebrand-Erkrankung (von-Willebrand-Syndrom)
vWF: von-Willebrand-Faktor

Therapieprinzipien bei der von-Willebrand-Erkrankung

Klinisches Spektrum der vWE (vWS) und Management

Diagnostische Kriterien	Blutungsneigung vWF:Rco < 40 IU/dl Bewertung der klinischen Schwere		
	Schwer	**Intermediär**	**Mild**
Blutungs-manifestation	• Spontane Blutungen, hauptsächlich mukokutan • Hohes Blutungsrisiko nach kleinen Herausforderungen	• Deutlich erhöhter Blutungsscore, aber weniger oft spontane Blutungen	• Selten spontane Blutungen • Häufig ereignisarme Eingriffe ohne Prophylaxe
vWF:Rco-Werte	< 10 IU/dl (alle Typen)	10-30 IU/dl (Typ 1 und 2)	30-40 IU/dl (primär Typ 1)
Desmopressin-Versuch	Empfohlen		Nicht erforderlich
Behandlung	Desmopressin (sofern wirksam)		
	FVIII/vWF-Konzentrate, wenn Desmopressin nicht anspricht/kontraindiziert ist oder ein Risikoeingriff bevorsteht		Desmopressin/ Antifibrinolytika
	Hypermenorrhoe: hormonelle & antifibrinolytische Therapie		

Rodeghiero F et al. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009;2009:113-123.
Ragni MV et al. Haemophilia. 2016;22:397-402.

vWE (vWS): von-Willebrand-Erkrankung (von-Willebrand-Syndrom)
vWF: von-Willebrand-Faktor

Therapie der erworbenen von-Willebrand-Erkrankung

- Behandlung der Grunderkrankung, z.B. Klappenersatz

Therapie akute Blutung

- Desmopressin
- vWF/FVIII-Konzentrate

Kein Ansprechen

Vorliegen von Inhibitoren?

- **Autoimmunprozesse**
- **IgG monoklonale Gammopathie**

- Hochdosierte Immunglobuline (1g/kg/d)
- ggf. vWF/FVIII-Konzentrate

Kein Ansprechen

- Zusätzlich rekombinanter Faktor VIIa (100µg/kg)
- Ggf. Immun-absorption

vWE (vWS): von-Willebrand-Erkrankung (von-Willebrand-Syndrom)
vWF: von-Willebrand-Faktor

Therapie der von-Willebrand-Erkrankung

von-Willebrand-Erkrankung	Therapie	Ergänzung
Typ 1 (70–90 %) quantitativ, angeboren	Desmopressin FVIII/vWF	Tranexamsäure
Typ 2 (10–30 %) qualitativ, angeboren oder erworben		
Typ 2A	FVIII-/vWF-Konzentrate Desmopressin	(Tranexamsäure)
Typ 2B	FVIII-/vWF-Konzentrate	(Tranexamsäure)
Typ 2M	FVIII-/vWF-Konzentrate Desmopressin	(Tranexamsäure)
Typ 2N	Desmopressin FVIII-/vWF-Konzentrate	(Tranexamsäure)
Typ 3 (< 0,1 %) quantitativ, angeboren	FVIII-/vWF-Konzentrate	Thrombozytenkonzentrate (Tranexamsäure)

vWE (vWS): von-Willebrand-Erkrankung (von-Willebrand-Syndrom)
vWF: von-Willebrand-Faktor

Vielen Dank!

J. Koscielny

Leiter der Gerinnungsambulanz mit Hämophiliezentrum
im Ambulanten Gesundheitszentrum (AGZ) der Charité (CCM)

Interdisziplinärer 24-h-Gerinnungsrufdienst
(Labor-, Transfusionsmedizin, Innere Medizin)

Vorstandsmitglied im BDDH (Berufsverband Der Deutschen Hämostaseologen)