

## Blutungsneigung:

### Neue diagnostische Möglichkeiten zur Abklärung der Thrombozytenfunktion

#### Teil 1

*Es gibt auch heutzutage keine einfachen Tests, um die Funktionstüchtigkeit von Thrombozyten zuverlässig zu überprüfen. Die in-vivo-Blutungszeit ist wenig sensitiv und wenig spezifisch. Eine weiterführende Diagnostik ist Speziallaboratorien vorbehalten und erschöpft sich oft in der Aggregometrie, die nicht standardisiert ist und gerade häufige Störungen nicht ausreichend erfassen kann. In Zusammenarbeit mit der Deutschen Klinik für Diagnostik Wiesbaden, Fachbereich Hämostaseologie (PD Dr. C.M. Kirchmaier) haben wir einen Test etabliert, mit dessen Hilfe die nicht seltenen Freisetzungsstörungen valide zu analysieren sind. Zusammen mit Mikroskopie und Aggregometrie kann so eine Vielzahl an Thrombozytenstörungen weitgehend abgedeckt werden.*

#### Die Anamnese führt zur Indikation

Eine umfassende Erhebung von Eigen- und Familienanamnese, ergänzt durch eine genaue klinische Untersuchung, sind Voraussetzung für eine begründete Abklärung der Thrombozytenfunktion durch das Labor. Die Anamnese sollte klären, ob regelmäßig Medikamente, die die Thrombozytenfunktion beeinflussen (Acetylsalicylsäure, Ticlopidin oder Clopidogrel, antiinflammatorische oder antihypertensive Arzneimittel) eingenommen werden oder innerhalb der letzten zehn Tage eingenommen wurden oder ob eine Transfusion von Blutbestandteilen innerhalb der letzten zwei Monate durchgeführt wurde.

Charakteristische Blutungszeichen weisen besonders auf eine Störung der primären Hämostase hin:

1. Schleimhautblutungen, d. h. spontane oder chronische Zahnfleischblutungen, eine wiederkehrende, vielleicht sich verschlechternde Epistaxis (Blutung tritt aus jedem os nasi auf);

2. Purpura oder Hämatome besonders am Stamm und ohne erinnerliches Trauma;
3. sofortiger Beginn einer Blutung nach invasiven Eingriffen (Zahnextraktion, Tonsillektomie);
4. Menorrhagien, d. h. schwere Blutverluste, Dauer mehr als 7 Tage, Transfusion von Erythrozytenkonzentraten.

Teil der klinischen Abklärung ist die Familienanamnese. Sie kann manchmal irreführend sein, kann aber bei mehreren betroffenen Familienmitgliedern durchaus informativ sein.

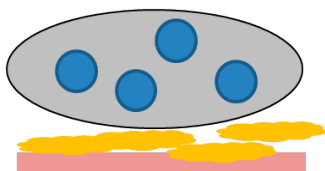
#### Präanalytik – das A und O einer validen Abklärung

Die Entnahme der Blutprobe ist ein wichtiger Schritt, soll die Thrombozytenfunktion zuverlässig untersucht werden. Thrombozyten werden durch eine unsaubere Probenentnahme oder Kontakt mit ungeeigneten Oberflächenmaterialien künstlich aktiviert. Um die Punktion zu erleichtern, sollte der Stau maximal eine Minute aufrechterhalten werden. Von einer sanften Blutentnahme kann ausgegangen werden, wenn ohne Stau vorsichtig aspiriert und weiltumige Punktionsnadeln (18-20 Gauge) benutzt werden. Um eine gründliche Durchmischung mit dem Antikoagulant zu garantieren, muss das gefüllte Röhrchen sofort mehrere Male sanft über Kopf geschwenkt werden.

Kälteexposition oder Transport auf Eis sind strikt zu vermeiden. Die Messung muss binnen 3 Stunden nach der Blutentnahme beendet sein, jedoch sollte eine Analyse innerhalb 2 Stunden bevorzugt werden. Aus diesem Grunde sollte die Blutentnahme in der Nähe des Labors getätigt werden. Wenn Blutproben nicht innerhalb des Labors entnommen werden, muss ein zeitgerechter Transport zum Labor gewährleistet werden. In diesem Fall sind Entnahmezeiten zu dokumentieren.

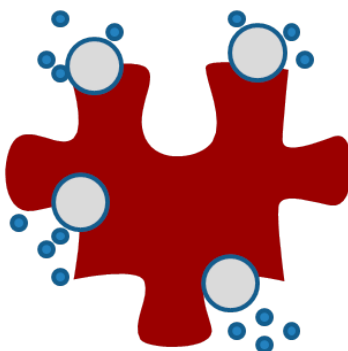
#### Adhäsion

Der von Willebrand-Faktor klebt den Thrombozyt an das verletzte Endothel.



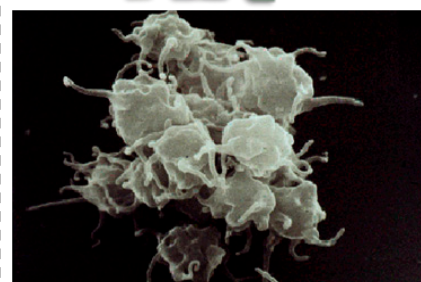
#### Aktivierung und Sekretion

Der aktivierte Thrombozyt verformt sich; die Granula steigen an die Oberfläche und entleeren sich.



#### Aggregation

Die freigesetzten Granulastoffe stimulieren Thrombozyten, die sich irreversibel zusammenballen. Phospholipide an der Oberfläche aktivieren Gerinnungsfaktoren.



## Angeborene Störungen der Thrombozytenfunktion

Die physiologische Antwort der Thrombozyten auf Verletzungen wird durch Substanzen ausgelöst, die beim unverletzten Gefäß im Subendothel verborgen liegen. Liegen diese Substanzen aber frei, werden Thrombozyten angelockt. Der von Willebrand-Faktor wirkt wie ein Klebstoff, der die Thrombozyten aus dem Blutstrom wegfängt und an das Gefäß anheftet („Adhäsion“). Die Thrombozyten werden aktiviert, verändern ihre Form und breiten sich über die Läsion aus („Aktivierung“). Damit mehr Thrombozyten angelockt und aktiviert werden, setzen die Thrombozyten Inhaltsstoffe ihrer Granula (Speicher) frei („Sekretion“ oder „Freisetzung“). Diese Freisetzungreaktion beschleunigt – ähnlich einem Turbo – die Zusammenballung der Thrombozyten. Schließlich verklumpen die aktivierten Thrombozyten unumkehrbar und dichten die Läsion ab („Aggregation“). Siehe Abbildung.

Der Ablauf an jeder dieser Stationen kann durch angeborene Defekte beeinträchtigt sein. Eine vereinfachte Übersicht gibt die beiliegende Tabelle (basierend auf der Einteilung nach Cattaneo (Semin Thromb Haemost 2009;35:158-67)). Die klassische Aggregometrie vermag dabei nur einen Bruchteil der Störungen adäquat zu erfassen. Die häufigen Freisetzungsstörungen werden nur unzureichend detektiert, die neuen funktionellen Tests stellen hier einen großen diagnostischen Zugewinn dar. Mit der lumimetrischen Methode kann nicht nur die Sekretion nachgewiesen werden, sondern auch der Inhalt der Speicher bestimmt werden (ATP:ADP-Ratio).

## Die Behandlung von Thrombozytenfunktionsstörungen

### Unterstützende Maßnahmen

Lokale Blutungen können in der Regel bei allen Thrombozytenfunktionsstörungen, gleich welcher Genese, mit Lokalmaßnahmen ausreichend behandelt werden. So können z.B. Epistaxis und Zahnfleischblutungen bei den meisten Patienten mit konservativen Maßnahmen wie Nasentamponaden, Fibrinklebern, Kollagenvlies beherrscht werden.

Bei Zahnfleischblutungen können Mundspülungen mit Tranexamsäure helfen (vorsichtig spülen, um das gebildete Gerinnsel nicht abzureißen).

### Antifibrinolytika

Nachdem sich die Gabe von antifibrinolytischen Substanzen, besonders von Tranexamsäure bei Patienten mit Hämophilie und Zahnextraktion bewährt hat, konnte gezeigt werden, dass diese Substanzen auch bei Thrombozytenfunktionsstörungen wie Thrombasthenie Glanzmann und auch bei Thrombozytopenie wirksam sind. Tranexamsäure kann oral aufgenommen werden und wird unverändert über die Niere ausgeschieden. Es kann bis zu Dosen von 1 g alle 6 Stunden intravenös oder oral gegeben werden. Die Halbwertszeit beträgt zwischen 1 und 2 Stunden bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion muss die Dosis entsprechend reduziert werden. Die bekanntesten Nebenwirkungen von Tranexamsäure sind Schwindel, Krämpfe und Durchfälle.

Angeborene Störungen der ...	Erkrankungen (Beispiel)	Häufig.	Nachweismethoden	Weiterführende Techniken
Adhäsion	Bernard-Soulier-Syndrom	+	Aggregometrie, Thrombozytenzahl, Blutaussstrich	Durchflußzytometrie, Molekulargenetik
Granula (leere Speicher)	Storage-Pool-Erkrankung	+	Lumimetr. ATP/ADP-Gehalt, Blutaussstrich	Elektronenmikroskopie
Sekretion (gestörte Freisetzung der Granula)	Primärer Sekretionsdefekt	+++	Lumimetr. Freisetzungstest, Aggregometrie	-
Aggregation	Thrombasthenia Glanzmann	+	Aggregometrie	Durchflußzytometrie, Molekulargenetik
Phospholipide in den Membranen	Scott-Syndrom	(+)	Durchflußzytometrie	-

## Desmopressin (DDAVP)

Desmopressin (1-deamino-8-Arginin-Vasopressin) ist ein synthetisches Analogon von Vasopressin, das zur Behandlung des Diabetes insipidus entwickelt wurde. Desmopressin erhöht die Gerinnungsaktivität des Faktors VIII und den von-Willebrand-Faktor sowohl von Normalpersonen als auch bei Patienten mit milder Form der Hämophilie A und des von-Willebrand-Syndroms. Dies kommt dadurch zustande, dass nach Gabe von Desmopressin der Transport des von-Willebrand-Faktors aus den intrazytoplasmatischen Speichern an die Oberfläche von Endothelzellen erfolgt. Die hierbei freigesetzten von-Willebrand-Multimere besitzen ein höheres Molekulargewicht als die bereits im Plasma vorhandenen Multimere und sollen die Haftung der Thrombozyten erhöhen.

Sollte dies zutreffen, könnte damit teilweise die Wirkung von Desmopressin-Infusionen bei Patienten mit bestimmten Thrombozytenfunktionsstörungen erklärt werden. Die empfohlene Dosierung beträgt 0,3-0,4 µg/kg KG, gelöst in physiologischer Kochsalzlösung, als Kurzinfusion über 30 Minuten. Als leichte Nebenwirkung dieser Therapie können Rötungen des Gesichts, ein Anstieg der Pulsrate und ein Blutdruckabfall eintreten.

### Thrombozytenkonzentrate

Bei der Thrombasthenie Glanzmann sind Infusionen von Desmopressin klinisch wirkungslos. Blutungskomplikationen bei Thrombasthenie-Patienten sind unvorhersehbar, sodass die Gabe von Thrombozytenkonzentraten bei Verletzungen und operativen Eingriffen gerechtfertigt ist. Sie sollte solange fortgesetzt werden, bis die Wundheilung abgeschlossen ist. Kontraindiziert ist die Therapie mit Thrombozytenkonzentraten bei Thrombozytopathien, die mit Allo- oder Autoantikörper gegen Thrombozyten einhergehen. Vor allem Patienten mit Thrombasthenie Glanzmann weisen nach Hämotherapie mit Thrombozytenkonzentraten ein hohes Alloimmunisierungsrisiko auf und sind deshalb besonders gefährdet, refraktär gegenüber Transfusionen von Spenderplättchen zu werden.

### Rekombinanter Faktor VIIa (NovoSeven®)

Entstehen nach Thrombozytentransfusionen Antikörper, sprechen diese Patienten ebenso wie Patienten mit Autoimmunthrombozytopenie nicht mehr auf Thrombozytentransfusionen an. Bluten solche Patienten, ist die bisher durchgeführte Therapie mit Antifibrinolytika meist unzureichend. Patienten mit Rezeptordefekten haben eine herabgesetzte Thrombinbildung auf der Thrombozytenmembran. Hier sollte die Gabe des rekombinanten FVIIa (rFVIIa, NovoSeven®) als Prophylaxe oder Therapie einer Blutungskomplikation in Betracht gezogen werden.

*In der nächsten Ausgabe werden die neuen Methoden im Detail erläutert und der Einfluß von Medikamenten auf die Thrombozytenfunktion thematisiert.*