

Abstracts aus der Fortbildungsveranstaltung «Blutungen – Diagnose und Management»

Blutungen sind oft interdisziplinär anzugehen und betreffen unter anderem den Chirurgen, den Gynäkologen, den Hämatologen und ebenfalls den Gerinnungsspezialisten mit seinem Labor. Sowohl diagnostisch als auch therapeutisch existiert heute eine breite Palette von Angeboten, wobei die Indikationen gut gestellt sein sollten. Die «pipette» publiziert hier einige Abstracts der Fortbildungsveranstaltung «Blutungen – Diagnose und Management», welche am 18. Mai 2006 am Kantonsspital Aarau stattgefunden hat.

Das von-Willebrand-Jürgens-Syndrom – Diagnose und Therapie

Ulrich Budde
Department of Pediatric Hematology & Oncology,
University Children's Hospital Hamburg-Eppendorf,
Hamburg, Germany

Von Willebrand disease (VWD) is caused by quantitative and/or qualitative defects of the von Willebrand factor (VWF), a multimeric high molecular weight glycoprotein. Typically it affects the primary hemostatic system, which is reflected by a mucocutaneous bleeding tendency simulating a platelet function defect. VWD is the most common inherited coagulation disorder. The current classification comprises the main types 1, 2 and 3. The qualitative type 2 variants are differentiated into the subtypes 2A, 2B, 2M and 2N. Among these, type 2A is very heterogeneous, consisting of several phenotypically different disease entities with the diagnostic hallmark of a loss of the large multimers. Up to now, the quantitative type 1 variants were considered the most prevalent with frequencies of 70% to 80%, compared to type 2 (15–25%) and type 3 (<5%).

For proper diagnosis a battery of tests is needed, including VWF:Ag, VWF:RCO, VWF:CB, VWF:FVIII, the RIPA-test, and multimer analysis. Among 634 patients with inherited VWD, studied during 2004, 55% had VWD type 1 compared to 43% with type 2 and 2% with type 3. Most of the type 2 variants

were type 2A (64%) and type 2M (25%), while type 2B (8%) and type 2N (3%) were infrequent.

Thus, many patients with presumed VWD type 1 and bleeding symptoms have VWD type 2 instead. The diagnosis of VWD type 2A subtypes depends on a standardised multimer analysis as the critical method.

The therapy of VWD is guided by the (sub) type of the disease. For patients with partial quantitative defects (type 1) and enough secretable VWF with a near normal half time in plasma DDAVP is in most cases the drug of choice. Whenever DDAVP is contraindicated or insufficient for normalization of the haemostatic system F VIII/VWF concentrates must be applied.

Alte und neue Labortests für die Diagnose einer hämorrhagischen Diathese

Andreas R. Huber
Zentrum für Labormedizin, Kantonsspital Aarau,
Schweiz

Von den prothrombotischen Zuständen sind von der Häufigkeit her das von Willebrand-Syndrom, die Thrombozytenfunktionsstörung, wie z. B. bei Urämie, Thrombozytopenie, oder aber die Wirkung von verschiedenen Medikamenten wie Heparin, niedermolekulare Heparine, Cumarine und Thrombozytenfunktionshemmer im klinischen Alltag anzutreffen. Natürlich stellt auch der chirurgische Eingriff, resp. ein Unfall per se, ein Risiko dar.

Die klassischen schweren Hämophilien A und B sind doch relativ selten, und die Patienten sind meist bekannt. Aus diesem Grund befassen wir uns in unserem Beitrag primär mit den häufigen Ursachen von hämorrhagischen Diathesen. Das Labor kann vielfältig beitragen, idealerweise natürlich im Sinne der präoperativen Risikoabschätzung, oder dann mittels intra- und postoperativen Abklärungen. Weiter wird das Labor beim Monitoring von klassischen gerinnungshemmenden Medikamenten wie Cumarinen mittels Quick und unfraktioniertes Heparin mittels aPTT und Thrombinzeit eingesetzt. Aber auch neuere Medikamente werden das Monitoring benötigen, insbesondere bei schwer erkrankten Patienten oder bei Patienten mit Comorbiditäten, z. B. Nieren- und Leberdysfunktion. Ob all der modernen Analytik sei nicht vergessen, dass präanalytische Fehler, d.h. Fehler bei der Einnahme, beim Transport, bei der Identifizierung usw., häufig Anlass zu falschen Resultaten und entsprechend falscher Interpretation und entsprechendem Aufwand geben. Ein EDTA-Blutröhrchen muss z.B. ausreichend gemischt werden, damit nicht falschiefe Thrombozytenzahlen resultieren. Der Fortschritt der letzten Jahre im Bereich der klassischen Gerinnungstests wie Quick liegt vor allem in der Standardisierung und Verbesserung der Automatisierung und damit der Verbesserung der Präzision und Erhältlich-

keit. Mittels Berechnen der International Normalized Ratio (INR) sind Quickbestimmungen aus verschiedenen Laboratorien vergleichbar und erlauben eine Dosierung gemäss den ACCP-Guidelines mit verbesserter Wirkung und Sicherheit. Im Gegensatz zum Quick konnte die aPTT nicht weiter standardisiert werden. So hat auch heute noch jedes Labor seine Referenzen und therapeutischen Bereiche. Generell wird empfohlen, dass Monitoring von unfraktioniertem Heparin am besten über eine Messung der Xa-Hemmung geschieht. Dies insbesondere bei schwerkranken Patienten mit wichtigen Indikationen für eine gute Heparinisierung und gleichzeitigem Blutungsrisiko.

Zusammenfassend sind die alten Gerinnungstests heute besser, schneller und günstiger geworden. Einiges an Neuem auf dem Markt oder vor Markteinführung kann bezüglich Thrombozytenfunktionstestung festgehalten werden. Diese neuen standardisierten und relativ robusten Systeme erlauben, routinemässig Aussagen über individuelle Thrombozytenfunktionen bei Patienten machen zu können und damit auch das Blutungsrisiko, aber auch die Resistenz gegenüber Thrombozytenhemmern voraussagen zu können. Die Systeme sind so ausgeklügelt, dass sich nun klinische Studien aufdrängen, mittels derer der Nutzen dieser Tests im perioperativen Umfeld abgeschätzt werden kann.

Ein eigentliches Revival erfährt die Thromboelastographie. Gegenwärtig sind zwei neue Systeme auf dem Markt erhältlich. Als globaler Vollbluttest hat die Thromboelastographie theoretisch viele Möglichkeiten und Vorteile. Noch weitere Studien werden zeigen, wann und wo sich ein sinnvoller Einsatz von Thromboelastographie lohnt. Besonders ermunternd sind neuere Studien, die zeigen, dass schon relativ geringe Konzentrationsverminderungen von Faktor XIII mit einem unerwarteten perioperativen Blutungsrisiko assoziiert sind. Weitere Studien, die auch die Bestimmung von Fibrinmonomeren im Patientenblut und Messungen von Prothrombinfragment F1/2 mit einbeziehen, tönen vielversprechend und werden hoffentlich ein sinnvolles präoperatives Blutungsrisiko-Screening

über die klassischen Quick und PTT-Bestimmungen hinaus erlauben.

Als weitere sinnvolle Ergänzung in der Diagnostik ist auch die Austestung zu erwähnen, die erlaubt, eine gezielte Ersatztherapie mit den teuren Gerinnungspräparaten zu führen. Durch die beiden letztgenannten Massnahmen werden wir schliesslich in der Lage sein, eine individualisierte Diagnose und Therapie durchzuführen.

Die geburtshilfliche Blutung

Roland Zimmermann
Klinik für Geburtshilfe, UniversitätsSpital Zürich,
Schweiz

Geburtshilfliche Blutungen gehören mitunter zu den gefährlichsten Gefahrenmomenten im Leben einer Frau. In einer Analyse der Müttersterbefälle der Schweiz der Jahre 1985 bis 1994 starben auf 100 000 Geburten fast 10 Frauen, darunter 13,3% an einer direkten Blutung. Weitere 8% sind ebenfalls an indirekten Blutungen im Rahmen einer Präeklampsie verstorben.

Atonie Blutungen gehören zu den führenden Ursachen eines schweren Blutverlustes. Ektope Schwangerschaften und Placenta praevia sind dank einer frühen Diagnostik mittels Ultraschall heute in den Hintergrund gerückt.

Therapeutisch ist bei geburtshilflichen Blutungen, abgesehen von der uterus-tonisierenden medikamentösen Therapie bei Atonie, immer eine chirurgische Blutstillung im Vordergrund. Zum Repertoire gehören die Ligatur der Arteriae uterinae sowie das Zusammenschnüren des Uterus mit durchgreifenden, sogenannten B-Lynch-Nähten.

Durch die Zunahme der Sektiorate ist in naher Zukunft auch mit einem Anstieg von abnormen Plazentationen zu rechnen. Blutungen bei Placenta increta oder percreta können oftmals nur mittels Hysterektomie beherrscht werden.

Indikation und Sicherheit plasmatischer Faktorenkonzentrate

Mathias Jürs
Leiter Medical Marketing Central Europe,
ZLB Behring GmbH, Hattersheim am Main,
Deutschland

Die Produktpalette der in der Schweiz zugelassenen Produkte der Firma ZLB

Behring umfasst eine umfangreiche Bereitstellung im Bereich der Substitution plasmatischer Gerinnungsfaktoren, verschiedene Formulierungen von Immunglobulinen (einschliesslich der Hyperimmunglobuline), unterschiedliche Inhibitoren und andere, zum Teil lebenswichtige Faktoren.

Um nicht nur die Effektivität, sondern auch die Sicherheit der Produkte sicherzustellen, werden umfangreiche Sicherheitsstandards garantiert, die neben der sorgfältigen Auswahl der Spendezentren und der Spender auch die ausführliche Testung der Einzelspende (mittels serologischer Verfahren) und des Spendenpools (mittels Serologie und genetischer Verfahren) wie auch des Plasmapools sicherstellen (mittels Serologie und genetischer Verfahren).

Die Wirksamkeit dieser Sicherheitsstandards zeigt sich unter anderem in der Anwendung von über einer Milliarde Einheiten von Haemate® HS in den letzten zehn Jahren ohne das Auftreten einer nachgewiesenen Virusinfektion. Für die Variante der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung gibt es weltweit ebenfalls für kein einziges, fraktioniertes Produkt aus Plasma eine nachgewiesene, übertragene Erkrankung.

Blutungen bei Thrombopenie und Thrombozytenfunktionsstörung

Thomas Kühne
Universitäts-Kinderspital beider Basel, Basel,
Schweiz

Die primäre Hämostase führt durch ein komplexes Zusammenspiel von Vasokonstriktion, Aktivierung des Endothels, subendothelialer Matrix sowie zellulärer (v.a. thrombozytärer) und plasmatischer (v.a. den von-Willebrand-Faktor betreffender) Funktionen zur unmittelbaren Blutstillung. Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl von $<150 \times 10^9/L$) sowie eine erworbene oder angeborene Störung der Thrombozytenfunktion stört das Gleichgewicht der primären Hämostase und kann zu Blutungen führen. Qualität, Lokalisation und Ausmass der Blutung ist von endogenen (z.B. Körpertemperatur) Faktoren abhängig. Bis auf die Messung der Anzahl Thrombozyten und der Verschlusszeit (PFA-100) gibt es keine «Bedside»-Tests, welche die

primäre Hämostase rasch und präzise messen. Die Messung der Thrombozytenfunktion, der Endothelzellen und deren Funktion sind dem Forschungslabor vorbehalten. Die alleinige Betrachtung des Thrombozytenwertes als Entscheidungsgrundlage für therapeutische Interventionen (z.B. für eine Thrombozytentransfusion) ist unzuverlässig. Insbesondere bei tiefen Thrombozytenwerten sind stets präanalytische und analytische Probleme

zu berücksichtigen. Als Beispiel für einen Mangel an Thrombozyten wird die idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) diskutiert. Diese «Erkrankung» ist eine Ausschlussdiagnose, bei der die Patienten stets von differentialdiagnostischen Überlegungen begleitet werden sollten. Die Blutungsmanifestationen sind unterschiedlich in Lokalisation und Ausmass. Schwerwiegende Blutungskomplikationen scheinen mit dem Alter

zuzunehmen, insbesondere bei Patienten ab einem Alter über 40 Jahre. Zusammenfassend ist die primäre Hämostase in der Gesamtheit schwierig zu messen und der Thrombozytenwert als einziges Mass für klinische Entscheidungen unzuverlässig. Patienten in gutem Allgemeinzustand mit isolierter Thrombozytopenie ohne andere Störungen des Blutbildes haben nicht immer eine ITP.