

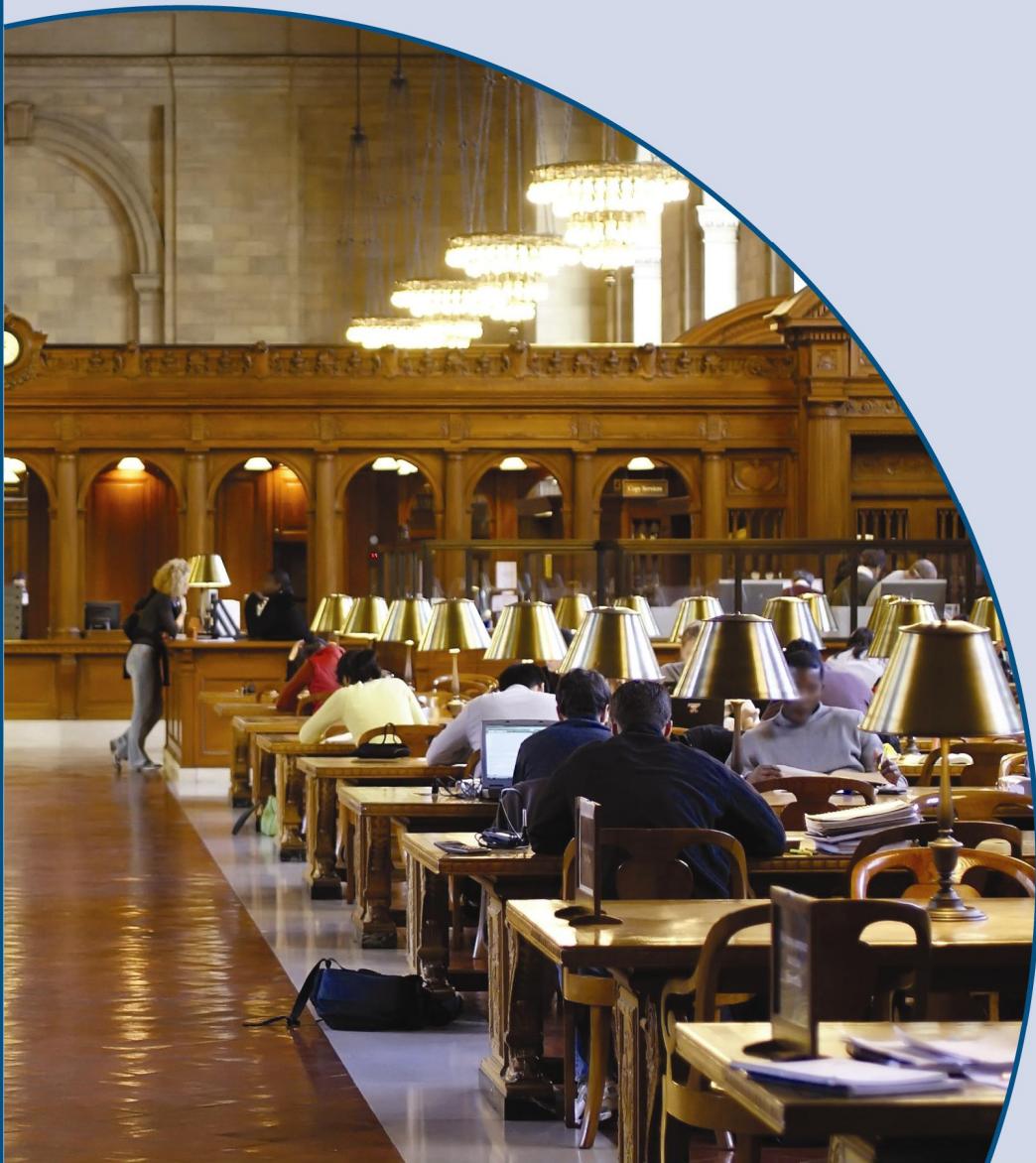
- - - Rubrik Apothekenpraxis - - -

Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Erworbbene Thrombophilien.



Lokalisierte arterielle Thrombosen

Disseminierte Thrombosen

Lokalisierte venöse Thrombosen

Heparin-induzierte Thrombozytopenie

Thromben bei Vorhofflimmern

Antiphospholipid-Syndrom

Erworbene Thrombophilien.

Prof. Dr. Georg Kojda
Fachpharmakologe DGPT,
Fachapotheker für Arzneimittelinformation
Institut für Pharmakologie
Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität
Universitätsstr. 1, 40225 Düsseldorf
kojda@uni-duesseldorf.de

Lektorat:

Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Schmitt
Institut für Pharmakologie
Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum
Fortbildungstelegramm Pharmazie finden Sie hier:

<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html>

Abstract

Thrombophilia refers to a condition with various causes that increases the risk of developing thrombosis. In contrast to hereditary thrombophilia, acquired forms are not caused by genetic changes in coagulation factors, but by other risks that lead to an imbalance in haemostasis and result in an increased tendency to clot. The different types of thrombosis that arise during pathological coagulation processes are common, potentially life-threatening medical problems. Localized arterial macrothromboses causing acute coronary syndromes or strokes can be distinguished from venous macrothromboses triggering venous thromboembolisms, thrombophlebitis or sinus thrombosis, as well as from non-localized microthromboses. These include, for example, disseminated intravascular coagulation in sepsis, solid and haematological tumour diseases, or obstetric complications, as well as thrombotic microangiopathies such as thrombotic thrombocytopenic purpura. The differentiation between arterial and venous thrombosis is based not only on their location in the blood vessels, but also on the type of thrombogenesis. In venous vessels with low flow and low shear, fibrin-rich red thrombi form, while in the arterial circulation with high flow and high shear, the adhesion and aggregation of platelets with the formation of white thrombi is predominant. In contrast, atrial fibrillation causes thrombi of venous origin to form due to stasis in the left atrium, which can lead to strokes as emboli, while heparin-induced thrombocytopenia causes platelet thrombi preferentially occluding venous vessels. In addition, impairment of fibrinolysis and inflammatory conditions can also play a role, for example in disseminated intravascular coagulation or the antiphospholipid syndrome. The type of initiation of thrombogenesis has a decisive influence on the type of pharmacotherapeutic intervention. Inhibitors of platelet aggregation are more effective in the treatment and prevention of arterial thrombosis than anticoagulants, whereas treatment and prevention of venous thrombosis is essentially based on the use of anticoagulants.

Abstrakt

Thrombophilie bezeichnet einen Zustand mit verschiedenen Ursachen, der das Risiko für die Entstehung von Thrombosen erhöht. Im Gegensatz zur erblichen Thrombophilie werden erworbene Formen nicht durch genetische Veränderungen von Gerinnungsfaktoren verursacht, sondern durch andere Risiken, die zu einem Ungleichgewicht in der Hämostase führen und eine erhöhte Gerinnungsneigung zur Folge haben. Die bei pathologischen Gerinnungsprozessen auftretenden Thrombosen sind häufige, potenziell lebensbedrohliche medizinische Probleme. Lokalisierte arterielle Makrothrombosen, die akute Koronarsyndrome oder Schlaganfälle verursachen, lassen sich von venösen Makrothrombosen, die venöse Thromboembolien, Thrombophlebitis oder Sinusthrombosen auslösen, sowie von nicht lokalisierten Mikrothrombosen unterscheiden. Dazu gehören beispielsweise die disseminierte intravaskuläre Gerinnung bei Sepsis, soliden und hämatologischen Tumorerkrankungen oder geburtshilfliche Komplikationen sowie thrombotische Mikroangiopathien wie die thrombotische thrombozytopenische Purpura. Die Unterscheidung zwischen arterieller und venöser Thrombose basiert nicht nur auf ihrer Lage in den Blutgefäßen, sondern auch auf der Art der Thrombogenese. In venösen Gefäßen mit geringem Fluss und geringer Scherung bilden sich fibrinreiche rote Thromben, während im arteriellen Kreislauf mit hohem Fluss und hoher Scherung die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten unter Bildung weißer Thromben vorherrscht. Im Gegensatz dazu entstehen bei Vorhofflimmern Thromben mit venöser Genese durch Stase im linken Vorhof, die als Embolus zu Schlaganfällen führen können, während bei der Heparin-induzierten Thrombozytopenie Thrombozyten-reiche Thromben vorzugsweise venöse Gefäße verschließen. Darüber hinaus können auch eine Beeinträchtigung der Fibrinolyse und entzündliche Zustände eine Rolle spielen, beispielsweise bei disseminierter intravasaler Gerinnung oder dem Antiphospholipid-Syndrom. Die Art der Auslösung der Thrombogenese hat einen entscheidenden Einfluss auf die Art der pharmakotherapeutischen Intervention. Hemmer der Aggregation von Thrombozyten

sind bei der Behandlung und Prävention arterieller Thrombosen wirksamer als Antikoagulantien, während die Behandlung und Prävention von venösen Thrombosen im Wesentlichen auf der Verwendung von Antikoagulantien basiert.

Einleitung

Das Gerinnungssystem des Menschen ist einerseits ein wesentlicher Bestandteil zum Schutz des Lebens bei Blutungen, beispielsweise infolge einer äußeren Körperverletzung oder auch inneren Blutungen. Andererseits kann es aber auch das Leben des Menschen durch die Bildung von Blutgerinnseln (Thromben) bei intravaskulären Verletzungen oder Erkrankungen massiv gefährden oder gar zum Tod führen. Unter einer Thrombophilie wird ein Zustand unterschiedlicher Ursache verstanden, bei welchem das Risiko der Bildung von Thrombosen aller Art erhöht ist. Im Gegensatz zu hereditären Thrombophilien sind die erworbenen Formen nicht durch genetische Veränderungen von Gerinnungsfaktoren, sondern durch andere Risiken, einschließlich genetischer bedingter Fehlfunktion von Proteinen, verursacht, die eine Auslenkung des Gleichgewichtes der Hämostase hin zu einer verstärkten Gerinnungsneigung bewirken. Darüber hinaus sind auch Mischformen bekannt ([Weblink 1](#)). Hinsichtlich der Funktionen des Gerinnungssystems differenziert man drei verschiedene Hauptkomponenten des Gerinnungssystems, die jedoch stets in direktem Zusammenhang stehen und sich gegenseitig aktivieren und deaktivieren können ([Abb. 1](#)). Eine detailliertere Darstellung der Bestandteile und Funktionsweise dieser Hauptkomponenten sowie eine Beschreibung wichtiger hereditärer Thrombophilien sind in einem weiteren Beitrag dieser Ausgabe zu finden ([Weblink 1](#)). Thrombosen zählen zu den häufigsten medizinischen Problemen überhaupt. Im Rahmen eines pathologischen Gerinnungsprozesses entstehen unterschiedliche Arten von Thromben, die sich in ihrer Größe und der Art der Zusammensetzung differenzieren lassen, und letztlich verschiedene durch Thrombosen verursachte Krankheitsbilder bedingen (1). Hierzu gehören lokalisierte Thrombosen (Makrothrombosen) und nicht lokalisierte

Thrombosen (Mikrothrombosen), die nach Entstehungsdynamik und Verteilung im Gefäßsystem vereinfacht wie folgt differenziert werden können.

- **Lokalisierte arterielle Thrombosen**
beispielsweise bei akuten Koronarsyndromen, Schlaganfall, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und weitere arterielle Thrombosen, meist Embolien, wie Mesenterialinfarkt (oft Arteria mesenterica superior), retinaler Arterienverschluss (Arteria centralis retinae) oder Niereninfarkt (kleinere Äste der Arteria renalis)
- **Lokalisierte venöse Thrombosen**
beispielsweise venöse Thromboembolien (VTE) wie tiefe Beinvenenthrombosen (TVT) und Lungenembolie (LE), idiopathische VTE, oberflächliche venöse Thrombosen (Thrombophlebitis) sowie Thrombosen der Hirnvenen oder die Heparin-induzierte Thrombozytopenie
- **Thromben bei Vorhofflimmern**
Lokalisierte Thrombus venöser Genese durch Stase im arteriellen System, Schlaganfall bei nicht valvulärem Vorhofflimmern
- **Disseminierte Thrombosen**
beispielsweise disseminierte intravaskuläre Koagulation bei Sepsis, soliden und hämatologischen Tumorerkrankungen sowie geburtshilflichen Komplikationen oder thrombotische Mikroangiopathien wie das HELLP-Syndrom oder die thrombotische thrombozytopenische Purpura.

Thrombogenese Solche thrombotischen Prozesse entstehen in den meisten Fällen durch transiente oder dauerhafte Veränderungen des Gerinnungsstatus, welche die Balance der normalen Hämostase in Richtung vermehrter Blutgerinnung verschieben. Es ist jedoch immer noch nicht richtig verstanden wie über dieselben Hämostase-Mechanismen deutlich unterschiedliche thrombotische Störungen in Bezug auf den Charakter der Thromben und den klinischen Phänotyp ausgelöst werden. So beruht die Differenzierung zwischen arteriellen und venösen Thrombosen nicht nur auf deren Lokalisation in den Blutgefäßen, sondern auch auf der Bildung von weißen (arteriellen) und roten (venösen) Thromben.

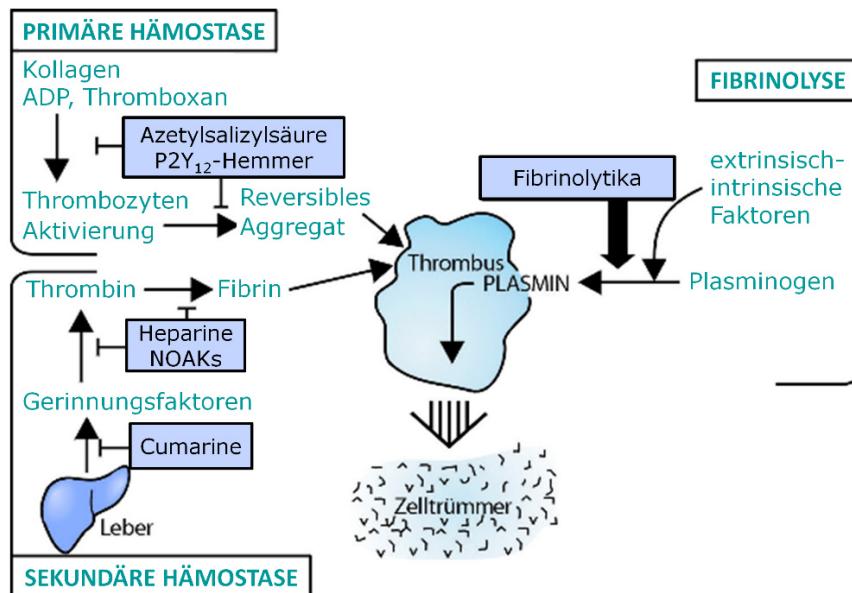


Abb. 1: Vereinfachte Illustration der wesentlichen Komponenten des Gerinnungssystems und seiner pharmakologischen Inhibitoren. Unter physiologischen Bedingungen sind diese Komponenten gleichzeitig aktiv und beeinflussen sich gegenseitig, um die Hämostase aufrecht zu erhalten. Ein pharmakologischer Eingriff in dieses System durch die dargestellten Inhibitoren bewirkt dagegen eine therapeutisch erwünschte Auslenkung des Gleichgewichtes der Hämostase, die jedoch nahezu immer das Blutungsrisiko erhöht, beispielsweise bei äußereren Verletzungen oder auch bei inneren Blutungen wie Magen-Darm-Blutungen bei Magenulzera. Zu den Inhibitoren der Aggregation von Thrombozyten (TAH) gehören neben Azetylsalizylsäure auch Hemmer des Gi-Protein-gekoppelten Adenosindiphosphat-Rezeptors ($P2Y_{12}$) aus der Familie der Purin-Rezeptoren wie Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor. Neben Cumarinen, die die Synthese von Gerinnungsfaktoren in der Leber hemmen, bewirken Standard- und niedermolekulares Heparin sowie die nicht Vitamin K abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAKs) wie Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban und Edoxaban eine Störung der Funktion von Gerinnungsfaktoren. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei Fibrinolytika wie Alteplase (rekombinanter „Tissue Plasminogen Aktivator“, tPA) um Aktivatoren von Plasminogen aus welchem die Protease Plasmin abgespalten wird. Deren gesteigerte Wirkung betrifft nicht nur die Spaltung von Fibrin im Sinne einer Thrombolyse, sondern auch die Spaltung von Gerinnungsfaktoren wie Thrombin und Fibrinogen (Abbildung modifiziert nach Abb. 6.6 aus (2)).

In venösen Gefäßen mit geringem Durchfluss und geringer Scherung bilden sich fibrinreiche Gerinnsel, während im arteriellen Kreislauf mit hohem Durchfluss und hoher Scherung die Adhäsion und Aggregation von Blutplättchen im Vordergrund steht. Arterielle Thromben, die sich in der Regel über atherosklerotischen Läsionen entwickeln, bestehen daher hauptsächlich aus aktivierten Thrombozyten (weiße Gerinnsel) und venöse Thromben eher aus Erythrozyten und fibrinreichen „roten“ Gerinnseln (3). Diese Unterteilung hat sich im Sinne therapeutischer Interventionen mit Arzneimitteln als hilfreich erwiesen. Die Effektivität von Inhibitoren der Aggregation von Thrombozyten (Abb. 1) zur Behandlung und Prävention arterieller Thrombosen wie bei

chronischen Koronarsyndromen ist deutlich besser als die Effektivität von Antikoagulantien (4). Dagegen beruht die Behandlung und Prävention venöser Thrombosen im Wesentlichen auf dem Einsatz von Antikoagulantien ([Weblink 2](#)). Dies gilt auch für die Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern, bei welchem ein lokalisierter Thrombus venöser Genese durch Stase im arteriellen System entsteht (s.u., [Weblinks 3,4](#)) (5). Hemmer der Aggregation von Thrombozyten erreichen als Gruppe bei Vorhofflimmern nur eine Verminderung der Rate von Schlaganfällen von ca. 22 %, während Acetylsalizylsäure (ASS) allein keine signifikante Reduktion erzielt (6). Somit hat die Art der Initierung der Thrombogenese durch jeweils die primäre oder die

sekundäre Hämostase einen entscheidenden Einfluss auf die Art der pharmakotherapeutischen Intervention.

Dennoch gibt es eine Reihe von Hinweisen auf einen engen Zusammenhang zwischen arteriellen atherothrombotischen und venösen thromboembolischen Erkrankungen, denn Patienten mit arterieller Thrombose haben ein erhöhtes Risiko für VTE und Patienten mit VTE haben ein erhöhtes Risiko für Atherosklerose und arterielle Thrombose. Ein wichtiger Grund hierfür ist die weitgehende Überschneidung von wichtigen Risikofaktoren wie hohes Lebensalter, Tumorerkrankungen, Bewegungsarmut oder Zigaretten rauen (3). So hat sich bei 12.211 Patienten mit operativ behandelten Extremitäten-, Becken- oder Hüftgelenksfrakturen und hohem VTE-Risiko gezeigt, dass die Thromboseprophylaxe mit ASS hinsichtlich der Verhinderung von Todesfällen dem niedermolekularen Heparin nicht unterlegen war (7). Dagegen berichtete eine weitere große Studie an 9.711 Patienten, die sich einer Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation unterziehen mussten, eine bessere Wirkung von Enoxaparin im Vergleich ASS zu auf die Rate symptomatischer VTE (8). Ein begleitendes Editorial macht jedoch darauf aufmerksam, dass der Vorteil von Enoxaparin im Wesentlichen auf einer besseren Reduktion der Rate von TVT unterhalb des Knies, der am wenigsten wichtigen Komponente des zusammengesetzten primären Endpunkts, beruhte, während die Häufigkeit symptomatischer Lungenembolien oder oberhalb des Knies auftretender TVT in beiden Gruppen ähnlich gering war (9). Gleichfalls traten keine Unterschiede hinsichtlich der Mortalität, der Häufigkeit schwerer Blutungen, der Rate erneuter Hospitalisierungen oder der Rate wiederholter Operationen auf.

Darüber hinaus ist schon länger bekannt, dass Warfarin bei einem vergleichsweise hohen INR („International Normalized Ratio“) von etwa 3,0–4,0 bei Patienten nach einem Myokardinfarkt ähnlich effektiv weitere schwerwiegende akute koronare Ereignisse verhinderte wie ASS, allerdings mit einer signifikanten Zunahme schwerer Blutungen, weshalb Warfarin (oder Phenprocoumon) von den ESC-Leitlinien nur in Ausnahmefällen empfohlen werden (4). Es ließ sich ebenfalls nachweisen,

dass eine Kombination von 2x2,5 mg Rivaroxaban pro Tag mit einmal 100 mg ASS pro Tag gegenüber ASS alleine die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Ereignissen des primären Endpunktes, einer Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt, um 24 % reduzierte (10). Auch hier beschränken die ESC-Leitlinien die Anwendung von Rivaroxaban auf Patienten mit hohem ischämischen und niedrigem Blutungs-Risiko oder auf Patienten mit einer Indikation für eine Antikoagulation wie bei gleichzeitigem Vorhofflimmern (4).

Allerdings zeichnet sich immer mehr ab, dass auch weitere Faktoren in der Pathogenese der Bildung von Thromben eine wichtige Rolle spielen. Dies trifft insbesondere für die Beteiligung von Immunzellen zu, deren Gerinnungs-fördernde inflammatorische Mediatoren vor allem an der durch Sepsis induzierten disseminierten intravaskulären Koagulation beteiligt sind (11). Auch bei Thrombosen auf dem Boden atherosklerotischer Veränderungen in arteriellen Blutgefäßen (12) und bei der Bildung von VTEs (13) spielen Gerinnungs-fördernde inflammatorische Mediatoren eine wichtige Rolle. Dies spiegelt sich jedoch nicht konsequent in den Ergebnissen randomisierter kontrollierter Interventionsstudien mit antientzündlich wirksamen Arzneistoffen wieder. Bei chronischen Koronarsyndromen erwies sich das in der „Cardiovascular Inflammation Reduction Trial“ (CIRT)-Studie untersuchte Methotrexat als unwirksam hinsichtlich der Reduktion der Entzündungsmarker C-reaktives Protein (CRP), Interleukin-1 β und Interleukin-6 sowie der klinischen kardiovaskulären Endpunkte, weshalb die 2013 begonnene Studie im Jahr 2018 vorzeitig abgebrochen wurde (14). Im Gegensatz dazu zeigte der monoklonale Interleukin-1 β -Antikörper Canakinumab (Iliaris $^{\circledR}$), der auch in Europa seit 2009 für verschiedene Erkrankungen mit entzündlicher Genese zugelassen ist, in der Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study (CANTOS) zwar moderat positive Effekte auf die Morbidität bei Myokardinfarkt-Patienten, jedoch keinen Einfluss auf die Sterblichkeit (15). Zudem traten eine signifikant erhöhte Inzidenz von pseudomembranöser Enterokolitis, Leukopenie und Thrombozytopenie auf, so dass, auch wegen des

sehr hohen Preises, keine positive Nutzen-Risiko-Relation resultiert (16) und die FDA den entsprechenden Zulassungsantrag abgelehnt hat. Im Fall venöser Thrombosen gibt es bislang ebenfalls keine medikamentöse antiinflammatorisch wirksame Intervention. So wurde zwar in einer randomisierten Placebo-kontrollierten großen klinischen Studie mit 17.802 gesunden Männern und Frauen gezeigt, dass Rosuvastatin das Auftreten symptomatischer venöser Thromboembolien signifikant reduzieren kann (17), jedoch betont eine systematische Übersichtsarbeit, dass die derzeitigen Erkenntnisse nicht ausreichen, um eindeutige Schlussfolgerungen zu ziehen, da die Studien mit Verzerrungsrisiken behaftet sind, die Wirkungsschätzungen ungenau sind und möglicherweise eine Veröffentlichungsverzerrung vorliegt (18).

Lokalisierte arterielle Thrombosen

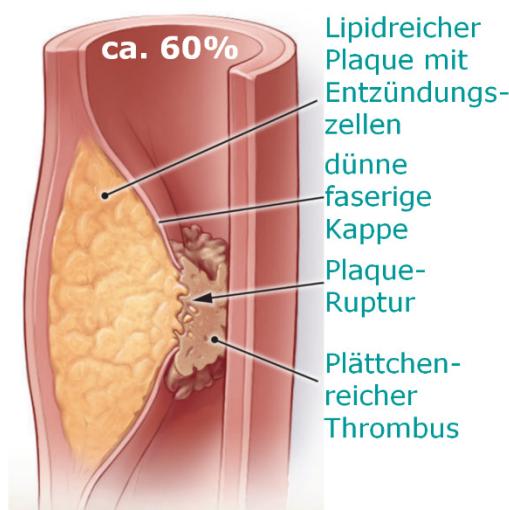
Myokardinfarkt und nicht kardio-embolischer Schlaganfall sind die häufigsten thrombotisch verursachten Erkrankungen. Im weltweiten Vergleich der zehn häufigsten Todesursachen liegen diese Erkrankungen mit großem Abstand an der Spitze. Ischämische Herzkrankheiten sind für 16 % aller Todesfälle weltweit verantwortlich und seit 2000 ist die Zahl dieser Todesfälle um mehr als 2 Millionen auf 8,9

Millionen Todesfälle im Jahr 2019 am stärksten gestiegen. Schlaganfall ist die zweithäufigste Todesursache und für etwa 11 % der Gesamtodesfälle verantwortlich ([Weblink 5](#)).

Akute Koronarsyndrome Etwa 85 % der Myokardinfarkte beruhen auf einer atherosklerotischen koronaren Obstruktion durch arterielle Thromben, die sich bei etwa 60 % infolge einer Ruptur koronar lokalizierter lipidreicher Plaques und bei etwa 25 % infolge einer Plaque mit erodierter Oberfläche (Plaque-Erosion) entwickeln ([Abb. 2](#)) (4,19). Die rasche Bildung dieser Thrombozyten-reichen Thromben (weißer Thrombus) bewirkt eine starke Einengung des koronaren Lumens mit Verminderung der Koronarperfusion, Myokardischämie und schließlich den Untergang von Herzmuskelgewebe. Bei solchen akuten Koronarsyndromen lassen sich deutliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen ausmachen ([Weblink 6](#)).

Schlaganfall Im Gegensatz dazu entstehen etwa zwei Drittel der ischämischen Schlaganfälle als Folge von Embolien im Hirnkreislauf, am häufigsten in den mittleren Hirnarterienästen, aber auch in den vorderen oder hinteren Hirnarterienästen, wobei die Ablösung der Thromben aus atherosklerotischen Plaques in den Karotiden (Karotis-Stenose) im Vordergrund steht (20).

Plaque-Ruptur



Plaque-Erosion

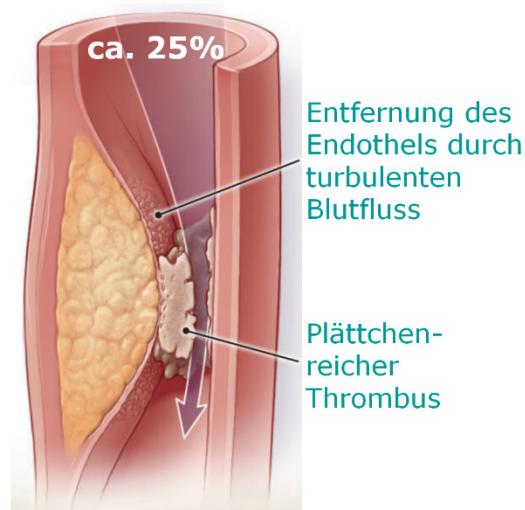


Abb. 2: Schematische Darstellung der Ursachen atherothrombotischer akuter Koronarsyndrome. Die Zahlen geben die ungefähre Häufigkeit an (Näheres siehe Text, Abb. aus [Weblink 6](#), modifiziert nach (19)).

Darüber hinaus lässt sich bei bis zu einem Drittel der ischämischen Schlaganfälle keine solche Ursache nachweisen (21). Solche früher als kryptogen benannten Schlaganfälle werden heute als embolischer Schlaganfall unbestimmter Ursache bezeichnet. Sie beruhen wahrscheinlich auf verschiedenen Herzanomalien, venösen Thromboembolien über ein offenes Foramen ovale und nicht okkludierenden atherosklerotischen Plaques (22).

Periphere arterielle Verschlusskrankheit Auch die periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Arterienkrankheit der unteren Extremitäten („lower extremity artery disease“, LEAD) (23) entsteht durch atherosklerotische Veränderungen, die zu einer progressiven Obstruktion der die Beine versorgenden Arterien führt (24). Sie ist bei jüngeren Menschen selten, betrifft jedoch in Ländern mit hohem Einkommen mit einer über beide Geschlechter gleich verteilten Prävalenz von bis zu 19 % im Alter von 85-89 Jahren insgesamt etwa 230 Millionen Menschen weltweit (25,26). Viele betroffene Patienten weisen lange Zeit kaum Symptome auf, jedoch können sich mit fortschreitender Progression schwere Fälle mit chronischer Ischämie („chronic limb-threatening ischaemia“, CLTI) oder akuter Ischämie der Gliedmaßen („acute limb ischaemia“, ALI) entwickeln. Dabei ist der arterielle Blutfluss aufgrund komplexer atherosklerotischer Läsionen, die häufig mit Thrombose oder Embolie einhergehen, stark beeinträchtigt und gegebenenfalls ist sogar eine Amputation erforderlich (27).

Lokalisierte venöse Thrombosen

Mit einer Inzidenz von 1-2/1.000 Einwohner sind akute venöse Thromboembolien (VTE), zu welchen die tiefe Beinvenenthrombose (TBT) und die Lungenembolie (LE) gehören, die häufigste Form venöser Thrombosen (13). Bisherige Hypothesen gehen davon aus, dass eine Stase, also eine starke Verlangsamung oder ein Stillstand des normalen Blutflusses, das initiale Ereignis darstellt. In deren Verlauf können einerseits Blutgerinnungsfaktoren akkumulieren, andererseits sistiert auch die Sauerstoffversorgung des umgebenden Gewebes und führt zur Entstehung einer Hypoxie (28). Neueren hauptsächlich

tierexperimentellen Untersuchungen zu folge, sind wahrscheinlich auch Zellen des angeborenen Immunsystems sowie Thrombozyten an der Entstehung einer VTE beteiligt (13). So sezernieren neutrophile Granulozyten im Rahmen der Infektabwehr Netzwerke extrazellulärer Fasern, die u.a. aus DNA, Histon und antimikrobiellen Proteinen bestehen und die Thrombinbildung durch Aktivierung von Faktor XII (Hagemann-Faktor), d.h. des klassischen intrinsischen Weges der Blutgerinnung, steigern können. Aktivierte Thrombozyten können ebenfalls, beispielsweise durch negative geladene Phospholipide oder Polyphosphate zur Entstehung eines venösen Thrombus beitragen (29).

Venöse Thromboembolien Die Wahrscheinlichkeit einer VTE steigt sowohl mit dem Lebensalter als auch bei Komorbiditäten wie chronische Koronarsyndrome, Diabetes und Tumorerkrankungen sowie nach Operationen oder Hospitalisierungen (<3 Monate) stark an (30). Eine Lungenembolie entsteht, wenn sich venöse Thromben ablösen und als Embolus Lungengefäße okkludieren, was bei etwa der Hälfte aller Thromben aus tiefen Venen vorkommt (31). In den meisten Fällen sind VTEs mit eher schwachen, nicht hereditären, transienten (z.B. Adipositas, Immobilisierung <4h wie bei Flugreisen, Operationen <30 min, Infektionen, Estradiol-Therapie) oder persistierenden (z.B. persönliche oder familiäre Vorgeschichte von venösen Thromboembolien, chronisch entzündliche Erkrankungen) provozierenden Faktoren assoziiert (13). Andererseits gibt es Formen, bei welchen sich ein mehr oder weniger starker transienter oder persistierender Risikofaktor im Zusammenhang mit der ersten VTE nicht nachweisen lässt. Diese Art der VTE ohne bekannte Ursache (idiopathische VTE) wird im angelsächsischen Sprachraum auch „unprovoked thromboembolism“ genannt (32). Zur Therapie und Prophylaxe eignen sich vor allen Antikoagulantien wie niedermolekulare Heparine oder die nicht Vitamin K abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAKs) ([Weblinks 2, 7](#)).

Thrombophlebitis Die Thrombophlebitis (oberflächliche Venenthrombose) ist als Thrombus in den oberflächlichen Venen der unteren oder oberen Extremitäten definiert und kommt etwa halb so häufig vor

wie eine VTE (33). Sie tritt am häufigsten in den großen und kleinen Saphenavenen der Beine sowie in den Basilikus- und Cephalusvenen der Arme auf, kann sich aber auch in der Brustwand, den Brüsten oder dem Penis manifestieren. An den unteren Extremitäten ist sie häufig mit Krampfadern assoziiert (Varikothrombophlebitis, **Abb. 3**), während sie an den oberen Extremitäten bei Patienten mit intravaskulären Interventionen wie intravenösen Kathetern deutlich überwiegt. Tritt sie ohne begleitende Varikose auf, müssen andere, teils schwerwiegende System- oder Tu-

morerkrankungen oder eine nicht erkannte VTE als Ursache bedacht werden. Typische Symptome können Erytheme, lokale Schmerzen, Schwellungen, Juckreiz, Hyperpigmentierung und ein empfindlicher, tastbarer Strang sein. Zudem ist das Risiko einer VTE erhöht. Pharmakologische Interventionen umfassen die Behandlung der Symptomatik mit nicht-steroidalen Antiphlogistika und bei ausgedehnten oder bedrohlichen Fällen Fondaparinux (34) bzw. als Alternativen Rivaroxaban (off-label) oder niedermolekulare Heparine ([Weblink 2](#)).



Abb. 3: Thrombophlebitis am Unterschenkel bei gleichzeitiger Varikose (Varikothrombophlebitis, Abb. aus [Weblink 8](#)).

Zerebrale Venenthrombose Eine seltene Sonderform venöser Thrombosen mit einer Inzidenz von 1-3/1.000.000 Einwohner ist die zerebrale Venenthrombose, eine Thrombose der Hirnvenen mit venöser Obstruktion und Sinusthrombose, die bei der Mehrzahl der Patienten gemeinsam auftreten. Betroffen sind vor allem Frauen und Kinder (35). Dabei kommt es sowohl zu duralen Gerinnseln als auch zu kortikalen Venenverschlüssen (**Abb. 4**). Unter duralen Sinusthrombosen werden Gerinnsel in großen Venen in der Dura mater wie der Sinus sagittalis superior und unter kortikalen Venenthrombosen Verschlüsse von Venen an der Oberfläche der Hirnrinde verstanden (36). Dabei entstehen die venösen Thromben häufig in einem Duralsinus und weiten sich auf die Kortikalvenen aus. Das häufigste Symptom (bei 70-90 % der Patienten) ist ein akuter oder subakuter Kopfschmerz, an den sich fokale Krampf-

anfälle oder kortikale Infarkte mit Schlaganfalldefiziten anschließen können. Auch wenn eine zerebralen Venenthrombose zum Tod oder zu einer dauerhaften Behinderung führen kann, wies nach einer multinationalen multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie an insgesamt 624 erwachsenen Patienten die überwiegende Mehrzahl von 87 % eine insgesamt gute Prognose auf (37).

Thromben bei Vorhofflimmern

Ein Schlaganfall infolge eines embolischen Verschlusses einer zerebralen Arterie durch einen im linken Atrium entstehenden venösen Thrombus bei Vorhofflimmern ist ein Sonderfall, da hier, im Gegensatz zum atherosklerotisch bedingten Schlaganfall, ein Thrombus venöser Genese durch Stase im arteriellen System entsteht (**Abb. 5**).

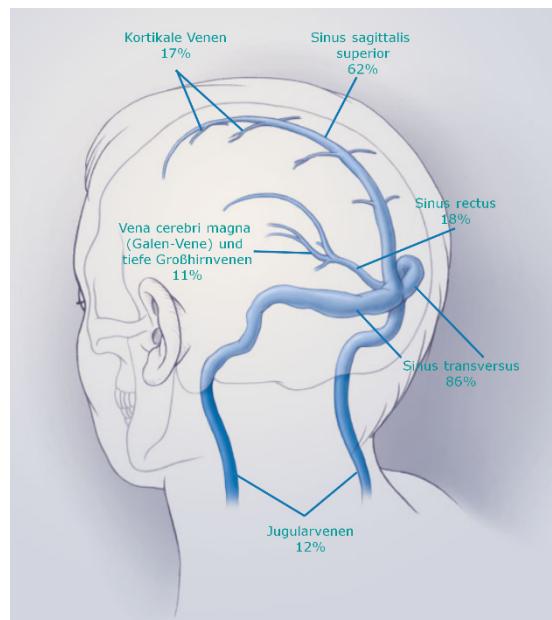


Abb. 4: Häufigkeit von Thrombosen in den großen Hirnvenen und Sinus (auch Sinusse). Der Sinus sagittalis superior, mündet hinteren Kopf in die transversalen (seitlichen) Sinus und von dort aus auf beiden Seiten in die Jugularvenen. Der Sinus sagittalis superior wird von zahlreichen oberflächlichen kortikalen Venen gespeist, die sich in Größe und Lage unterscheiden, während venöses Blut aus tiefen Großhirnvenen und den Sinus rectus und die transversalen Sinus in die Jugularvenen fließt. Die Häufigkeit von Thrombosen in den verschiedenen Sinus ist in Prozent angegeben, wobei in den meisten Fällen die Thrombose in mehr als einem Sinus auftritt (Abb. modifiziert nach (35)).

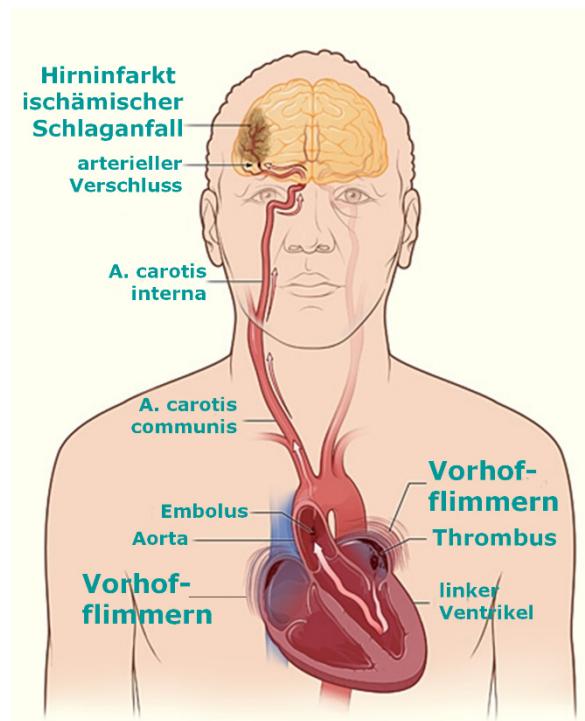


Abb. 5: Schlaganfälle infolge Vorhofflimmerns beruhen meistens (>90 %) auf der Entstehung eines venösen Thrombus in einer Ausstülpung des linken Vorhofs (auch Herzohr). Die Flussgeschwindigkeit des Blutes ist wegen der Kontraktionseinschränkung im linken Herzohr deutlich reduziert (Stase). Es handelt sich also um einen Thrombus mit venöser Genese durch Stase im linken Vorhof, der im arteriellen System entsteht und als Embolus zerebrale Arterien okkludiert (Abb. modifiziert nach [Weblink 9](#)).

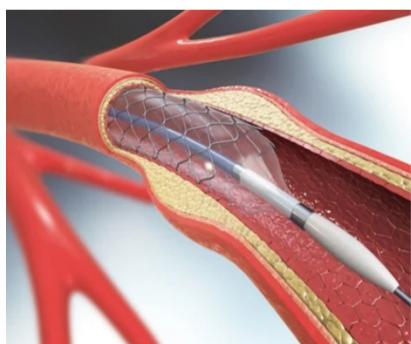
Vorhofflimmern ist als supraventrikuläre Arrhythmie mit unkoordinierter elektrischer Aktivierung des Vorhofs und folglich ineffektiver Vorhofkontraktion definiert (5,38). Diese vom Sinusrhythmus unabhängige elektrische Aktivierung geht von schnell feuern den Signalen der glatten Muskulatur der rechten oberen Lungenvene aus, die durch Schrittmacherzellen, Übergangszellen und Purkinje-Zellen einzigartige elektrische Eigenschaften aufweist und eine ektopische Aktivität zur Auslösung von Vorhofflimmern fördern (39). Es handelt sich dabei um die weltweit häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung bei Erwachsenen. Sie geht jedoch nicht nur mit einer deutlich erhöhten Inzidenz von Schlaganfällen, sondern auch von Herzinsuffizienz sowie von dementiellen Syndromen einher (40). Letztere beruhen wahrscheinlich auch auf Schlaganfällen und zerebraler Hypoperfusion. Weitere Folgen umfassen Depression, Verminderung der Lebensqualität, Hospitalisierungen und Tod. Zu den Risikofaktoren gehören höheres Alter, koronare Herzkrankheit, männliches Geschlecht, europäische Abstammung, Bluthochdruck, Übergewicht, Rauchen, Diabetes mellitus, obstruktive Schlafapnoe und Vorhofflimmern bei einem Verwandten ersten Grades (38).

Eine Reihe von Untersuchungen hat gezeigt, dass bei Vorhofflimmern die Flussgeschwindigkeit des Blutes im linken Herzen deutlich reduziert ist (Stase). So wurde beispielsweise bei Vorhofflimmern nach elektrischer Kardioversion eine Verminderung der Entleerungsgeschwindigkeit des Herzhohes nachgewiesen, die mit Hinweisen für niedrige Scherungsraten und Stase einhergingen (41). Als wichtiger Grund hierfür wird die vorübergehend eingeschränkte Kontraktionsfähigkeit des linken Herzhohes angesehen (42). Diese Funktionseinschränkung wurde bei allen Maßnahmen zur Kardioversion, beispielsweise auch nach pharmakologisch induzierter Kardioversion, nachgewiesen und ist überwiegend auf den linken Vorhof beschränkt (43). Sie tritt bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit stärker auf als bei Vorhofflimmern ohne kardiovaskuläre Komorbidität (42). Bei Patienten mit Vorhofflimmern lässt sich auch eine als „Rauch“ bezeichnete spontan auftretende Kontrastierung im Echokardiogramm beobachten („spontaneous echo contrast“)

(41). Deren Auftreten geht mit einer deutlich erhöhten Rate thromboembolischer Ereignisse sowie mit erhöhtem Hämatokrit und Fibrinogen einher, was neben der Stase auch auf Hyperkoagulabilität als thrombogenen Stimulus bei Vorhofflimmern hinweist (44).

Insbesondere der meist ischämische Schlaganfall nach Ablösung des Thrombus, der auf ähnliche Weise entsteht wie bei einer VTE, ist für die hohe Mortalität und Morbidität des Vorhofflimmerns verantwortlich. Daher ist die Antikoagulation zur Prophylaxe von Schlaganfall die bislang wichtigste und effektivste Intervention. Dabei nehmen, mit Ausnahme von Patienten mit Herzklappenersatz (Cumarine, v.a. bei mechanischem Klappenersatz), die nicht Vitamin K abhängigen Antikoagulantien wie Apixaban und Rivaroxaban in Deutschland mittlerweile den größten Stellenwert ein ([Weblink 10](#)). Angesichts der genannten Risikofaktoren entsteht in der klinischen Praxis nicht selten die Situation, dass bei Vorhofflimmern gleichzeitig auch eine arterielle Thromboseprophylaxe erforderlich wird (45). Dementsprechend geben die europäischen Leitlinien zur Therapie von chronischen Koronarsyndromen auch spezifische evidenzbasierte Empfehlungen für die Behandlung solcher Patienten ([Abb. 6](#)) (4).

Schwangerschaft Schließlich ist Vorhofflimmern auch eine der häufigsten Herzrhythmusstörungen in der Schwangerschaft, insbesondere bei Frauen mit angeborenen Herzfehlern und bei älteren Gravidae (Prävalenz 0,1 bis 1%). Die Rhythmusstörung kann auch hier venöse Thromben verursachen und ist mit einem erhöhten Sterberisiko verbunden. Zur Thrombogenese trägt auch der hohe Estradiol-Spiegel in der Schwangerschaft bei, der an sich schon als erworbene Thrombophilie gilt. Eine schnelle atrioventrikuläre Erregungsleitung kann zudem ernste hämodynamische Folgen für Mutter und Fötus haben. Eine elektrische Kardioversion ist möglich, bei hämodynamischer Instabilität empfohlen und kann das Vorhofflimmern möglicherweise terminieren, ist jedoch oft nicht erfolgreich (38). Medikamentös sind wegen der teratogenen Wirkungen der Cumarine im 1. Trimenon am besten niedermolekulare Heparine (Enoxaparin) geeignet.



Nach PCI-Stenting bei CCS-Patienten mit Indikation für orale Antikoagulation (z.B. Vorhofflimmern)

- Initial Aspirin 75-100 mg, Clopidogrel 75 mg und orales Antikoagulanz (OAC)
- DOACs (NOAKs) gegenüber Cumarinen bevorzugen
- Nach unkomplizierter PCI:
Aspirin nach <1 Woche absetzen
6 Monate OAC/Clopidogrel bei keinem hohen Ischämie-Risiko
12 Monate OAC/Clopidogrel bei hohem Ischämie-Risiko
Danach OAC Monotherapie
- bei erhöhtem Blutungsrisiko zusätzlich ein PPI

Langfristig bei CCS-Patienten mit Indikation für eine orale Antikoagulation (z.B. Vorhofflimmern)

- Lebenslang OAC Monotherapie

Abb. 5: Auswahl der aktuellen Empfehlungen der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) (4) zur antithrombotischen Therapie bei Patienten mit CCS und Indikation für eine orale Antikoagulation (CCS=chronisches Koronarsyndrom, initial DAPT=duale anti-thrombozytäre Therapie plus OAC=orales Antikoagulans, PPI=Protonenpumpen-Hemmer, hier Pantoprazol, Abb. links nach [Weblink 5](#)).

Ab dem 2. Trimenon sind Cumarine möglich, jedoch sollte eine durchgehende Therapie mit Cumarinen wegen der gut bekannten fetotoxischen Effekte vermieden werden (46).

den Verbrauch von Blutplättchen und Gerinnungsfaktoren zurückzuführen sind (Verbrauchskoagulopathie).

Häufige Ursachen sind zugrundeliegende Erkrankungen wie schwere Sepsis, solide oder hämatologische Tumorerkrankungen, geburtshilfliche Komplikationen wie Ruptur bzw. Ablösung der Placenta oder Fruchtwasserembolie (Fruchtwasser im mütterlichen Kreislauf) sowie Kopfverletzungen. Die disseminierte intravaskuläre Koagulation ist eine schwerwiegende Erkrankung mit einer schlechten Prognose. Der klinische Verlauf wird weitgehend durch das Alter der Patienten, das Vorhandensein von Begleiterkrankungen, die Identifizierung und Behandlung der zugrundeliegenden Ursachen, das anfängliche Ansprechen auf die Behandlung und den Schweregrad der Organdysfunktion, einschließlich des Ausmaßes der hämostatischen Anomalien, bestimmt. So wurde beispielsweise berichtet, dass die 30-Tage-Mortalität nach septischer Ursache bei etwa 20 % liegt, während die 30-Tage-Mortalität in einer heterogenen Population mit disseminierter intravaskulärer Koagulation 45 % betrug (11).

Disseminierte Thrombosen

Im Gegensatz zu den lokalisierten Thrombosen durch Makrothromben entstehen bei disseminierten Gerinnungsstörungen und thrombotischen Mikroangiopathien Mikrothrombosen, die mehrere Organe gleichzeitig betreffen können.

Disseminierte Gerinnungsstörungen

Nicht lokalisierte Gerinnungsstörungen werden einerseits unter dem Begriff disseminierte intravaskuläre Koagulation zusammengefasst, aber auch als Verbrauchskoagulopathie oder generalisierte intravaskuläre Gerinnung bezeichnet (47). Solche Gerinnungsstörungen entstehen durch Überaktivierung von Gerinnungsfaktoren, vor allem dem Gewebe-faktor (Faktor III, auch „Tissue“ factor oder Gewebe-Thromboplastin, **Abb. 7**). Der sich dabei entwickelnde prothrombotische Phänotyp führt über Faktor VII und Faktor X zu einer Thrombin induzierten Aktivierung von Thrombozyten, einer Verstärkung der Gerinnungskaskade und vermehrter Fibrinbildung (11). Es handelt sich somit um eine systemische Aktivierung des Gerinnungssystems, die zu mikrovaskulären Thrombosen führt, aber gleichzeitig auch potenziell lebensbedrohliche Blutungen auslösen kann, die auf

Thrombotische Mikroangiopathien
Schließlich sind weitere thrombotische Mikroangiopathien wie die thrombotische thrombozytopenische Purpura und eine Reihe weiterer Formen (48) bekannt, die sich von der disseminierten intravaskulären Koagulation dahingehend unterscheiden, dass der Verbrauch von Blutplättchen die Aktivierung der Gerinnung überwiegt (11).

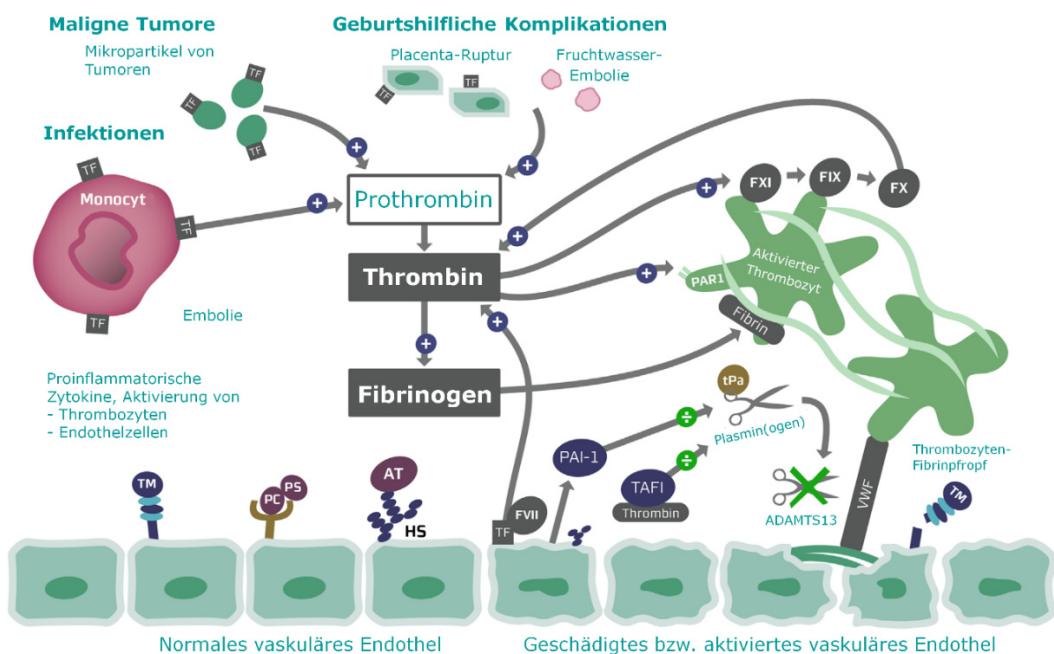


Abb. 7: Aktivierungsschemata bei disseminierter intravaskulärer Gerinnung. Die Bildung von Thrombin wird durch TF auf Leukozyten, von Tumoren stammenden Mikropartikeln und der Gefäßwand induziert. Dadurch werden die Thrombozyten aktiviert, eine Verstärkung der Gerinnung bewirkt und Fibrin gebildet. Gleichzeitig wird die endogene gerinnungshemmende Aktivität durch die verringerte Produktion und den erhöhten Umsatz von Antithrombin, Protein C und Protein S beeinträchtigt, während die Adhäsion von Thrombozyten über die erhöhte Freisetzung von vWF verstärkt wird. Zudem sinken die Spiegel von ADAMTS13 („*A Disintegrin And Metalloproteinase with a ThromboSpondin type 1 motif, member 13*“). Beides trägt zur Bildung von Mikrothromben bei. Schließlich wird auch die Fibrinolyse beeinträchtigt, was eine Verminderung der Lyse der Mikrothromben bewirkt. Dies beruht auf einer erhöhten PAI-1-Freisetzung aus aktiviertem Endothel und Thrombozyten sowie auf der Aktivierung von TAFI durch Thrombin (AT=Antithrombin, F=Gerinnungsfaktor, PAR1=Protease-aktiverter Rezeptor 1, PAI-1=Plasminogenaktivator-Inhibitor-1; PC=Protein C, PS=Protein S, TAFI=Thrombin-aktivierbarer Fibrinolyse-Inhibitor, TF=Gewebefaktor, TM=Thrombomodulin, tPA=Gewebeplasminogenaktivator; vWF=von-Willebrand-Faktor; Abb. modifiziert nach (11)).

Das gilt auch für die unten ausführlicher dargestellte Heparin-induzierte Thrombozytopenie (49,50). Zu den thrombotischen Mikroangiopathien wird auch das hier nicht weiter besprochene und mit einer Hypertension einhergehende HELLP-Syndrom in der Schwangerschaft [„Hämolyse (hämolytische Anämie), Elevated Liver enzymes und Low Platelet count“] gezählt (51).

Thrombotische thrombozytopenische Purpura Diese Mikroangiopathie beruht auf ungewöhnlich großen Multimeren des von-Willebrand-Faktors. Das Protein erfüllt wichtige Funktionen bei der primären Hämostase, denn in seiner aktiven (entfalteten) Form bindet es an das Glykoprotein Ibα auf der Oberfläche der Thrombozyten und unterstützt deren Bindung

über Kollagenrezeptoren an die verletzte Gefäßwand (52). Zudem fungiert es als Chaperon und Stabilisator von Faktor VIII im Rahmen der sekundären Hämostase. Die thrombotische thrombozytopenische Purpura kann einerseits durch homozygote oder doppelt heterozygot (compound heterozygot) Mutationen in jedem der beiden 9q34-Gene, die die Protease ADAMTS13 („*A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin-1-like domains 13*“) kodieren, verursacht werden und stellt somit eine genetisch verursachte jedoch keine hereditäre Thrombophilie dar (53).

Diese Form ist mit einer Prävalenz von 0,5-16 Fällen pro 1.000.000 Einwohner sehr selten und diagnostisch herausfordernd (54). Als erworbene Thrombophile

kann sie andererseits auch durch eine Autoimmunerkrankung mit Hemmung der ADAMTS13-Aktivität durch IgG-Autoantikörper gegen ADAMTS13 ausgelöst werden (55). ADAMTS13 baut die in Endothelzellen und Megakaryozyten gebildeten von-Willebrand-Faktor Multimere ab bevor sie ins Plasma gelangen, denn die Protease spaltet diese in Monomere (**Abb. 8**). Dabei bindet ADAMTS13 nicht nur an die ungewöhnlich großen Multimere des von-Willebrand-Faktor, sondern auch an den transmembranären Thrombospondin-1 Rezeptor (CD36, oder Glykoprotein IV) auf Endothelzellen und

Thrombozyten (56). Durch die Bindung von ADAMTS13 an CD36 wird eine räumliche Nähe zu großen Multimeren des von Willebrand-Faktors ermöglicht ohne die proteolytische Aktivität zu beeinträchtigen. Die Bindung von ADAMTS13 an CD36 könnte daher durch CD36-Autoantikörper beeinträchtigt werden und auf diese Weise erklären, dass manche Patienten mit thrombotischer thrombozytopenischer Purpura solche Multimere im Plasma aufweisen, obwohl stark reduzierte Plasmaspiegel von ADAMTS13 nicht nachweisbar sind (56). Es handelt sich um eine potenziell tödliche Erkrankung, die

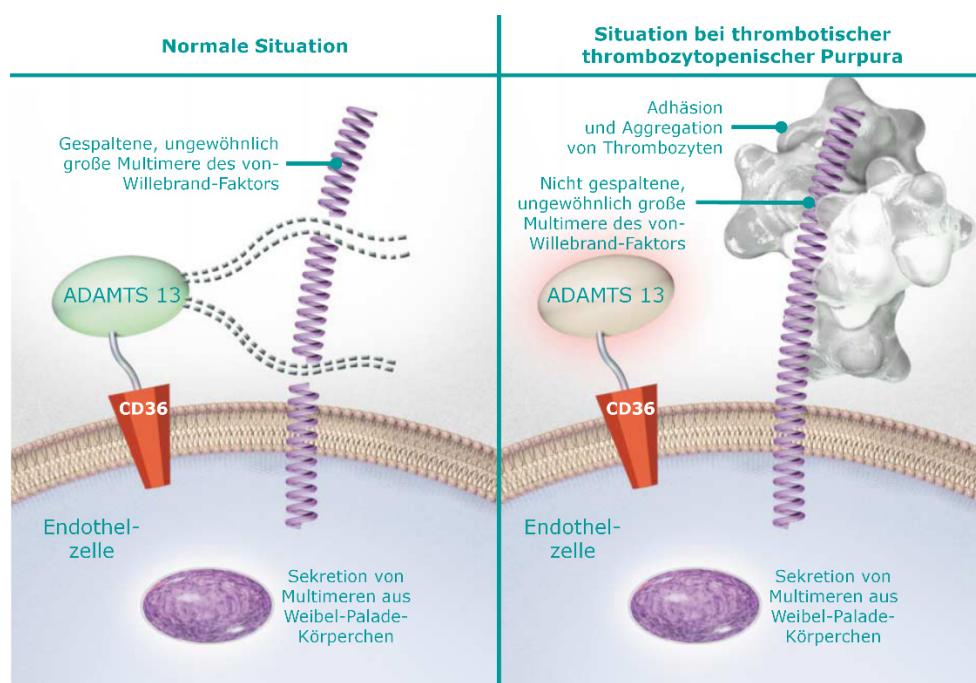


Abb. 8: Zusammenhang zwischen der Aktivität von ADAMTS13, der übermäßigen Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten und der thrombotischen thrombozytopenischen Purpura. **Links** ist die normale physiologische Situation dargestellt. Danach bindet ADAMTS13 mit seiner Thrombospondin-1-ähnlichen Domäne an CD36 auf Endothelzellen sowie gleichzeitig an die ungewöhnlich großen Multimere des von-Willebrand-Faktors, wenn diese von stimulierten Endothelzellen sezerniert werden. Die Spaltung durch die Protease ADAMTS13 führt zu kleineren Formen des von-Willebrand-Faktors, die nicht zur Adhäsion und Aggregation von Blutplättchen während des normalen Blutflusses führen. **Rechts** Bei Patienten mit thrombotischer thrombozytopenischer Purpura fehlt die rechtzeitige Spaltung der ungewöhnlich großer Multimere des von Willebrand-Faktors. Ursache der hereditären Form der Erkrankung ist eine fehlende oder stark reduzierte Aktivität (meist <10 %) durch Mutationen im Gen von ADAMTS13. Bei der erworbenen Form handelt es sich vermutlich um eine Autoimmunerkrankung mit Bildung von Autoantikörpern, die sich sowohl gegen ADAMTS13 als auch gegen CD36 richten können. Die Störung der Bindung von ADAMTS13 an CD36 auf Endothelzellen in vivo kann daher auch bei Patienten mit normaler ADAMTS-13-Aktivität im Plasma eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura verursachen. Die ungespaltenen Multimere bewirken die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten im fließenden Blut, die letztlich thrombotische Verschlüsse, eine mikroangiopathischen hämolytischen Anämie und Organschäden auslösen (ADAMTS13=„A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin-1-like domains 13“, CD36=Thrombospondin-1 Rezeptor, Abb. modifiziert nach (55)).

durch eine disseminierte Verbreitung von Aggregaten aus Thrombozyten und dem von-Willebrand-Faktor mit wenig oder gar keinem Fibrin entsteht. Diese Aggregate behindern den Blutfluss und in kleinen Blutgefäßen vieler Organe, beispielsweise des Gehirns und der Nieren. Sie lösen eine mikroangiopathische hämolytische Anämie sowie teilweise schwerwiegende neurologische und Nierenfunktions-Störungen aus und führen zu Fieber und einer Thrombozytopenie mit Thrombozytenzahlen < 20.000/ μ l Blut. Die mikroangiopathische hämolytische Anämie entwickelt sich wahrscheinlich, weil Erythrozyten fragmentiert werden, wenn das Blut durch Bereiche der Mikrozirkulation fließt, die teilweise durch Thrombozytenaggregate okkludiert sind und eine turbulente Strömung mit hohen Scherkräften aufweisen (55). Das Vorliegen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie und einer Thrombozytopenie ohne andere erkennbare Ursache sind wichtige diagnostische Kriterien (48). Bei der hereditären Form gilt in den meisten Fällen die Infusion von Spenderplasma als Therapie der Wahl, obwohl in schweren Fällen eine Plasmapherese (Austausch von Plasma durch eine Substitutionslösung) angebracht sein kann (54). Eine neue Option zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura ist das 2024 auch in Deutschland als Enzymer-satztherapie eingeführte rADAMTS13 (Adzymna[®]). Es handelt sich um ein Gemisch rekombinanter nativer ADAMTS13 (Apadamtase alfa) und der Q97R Variante (Cinaxadamtase alfa), welches von Willebrand Faktor (vWF)-Multimere zum physiologisch aktiven Protein spaltet und so die Akkumulation großer an Thrombozyten bindende von-Willebrand-Faktor-Multimere mit Bildung von Mikrothromben verhindert (57). Darüber hinaus ist die Plasmapherese zur Therapie der erworbenen Form mit einer starken Steigerung des Überlebens von ca. 10 % auf etwa 80 % verbunden (48).

Umgekehrt gibt es auch eine seltene hereditäre von-Willebrand-Faktor Mangel-Erkrankung (von-Willebrand-Syndrom), die durch eine Störung der Blutgerinnung gekennzeichnet ist und auf einer Hemmung der Aggregation von Thrombozyten sowie der Fibrinbildung beruht ([Weblink 11](#)). Wichtige klinische Symptome sind über-

mäßige und anhaltende Blutungen nach Operationen (typisch für Gerinnungsstörungen), Blutungen im Schleimhautbereich wie Nasenbluten und Menorrhagie sowie übermäßige Blutungen bei der Entbindung (52).

Heparin-induzierte Thrombozytopenie

Manche Nebenwirkungen von Arzneimitteln können durch nicht dosisabhängige idiosynkratische immunologische Reaktionen verursacht werden. Hierzu gehören beispielsweise auch einige thrombotische Mikroangiopathien, die u.a. durch Chinin, Quetiapin oder Gemcitabin ausgelöst werden können (48). Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) ist ebenfalls eine durch Arzneimittel induzierte Thrombophilie und eine potentiell lebensbedrohliche Nebenwirkung von Heparinen, die vor allem die primäre und kaum die sekundäre Hämostase betrifft (49,50). Dabei lassen sich zwei Formen unterscheiden, die mit HIT-1 und HIT-2 bezeichnet werden. **HIT-1** entsteht als Folge einer direkten Thrombozyten-Aktivierung durch Heparine mit moderatem Abfall der Thrombozytenzahl um 20–30 % vom Ausgangswert. Diese ist trotz Fortführung der Therapie reversibel und verursacht kaum Symptome oder Beeinträchtigungen. HIT-1 tritt bei 5–10 % aller Behandlungen auf und manifestiert sich bereits in den ersten Behandlungstagen.

HIT-2 Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der HIT-2 um eine immunologische Reaktion. Anders als bei anderen Erkrankungen, die durch einen erhöhten Verbrauch, eine beeinträchtigte Produktion oder eine Zerstörung von Thrombozyten verursacht werden und vorwiegend Blutungskomplikationen auslösen, führt die HIT-2 zu einem paradoxen prothrombotischen Zustand (49,50). Die Pathogenese beinhaltet eine Bildung von Antikörpern gegen im Blut zirkulierende Komplexe aus Plättchen-Faktor 4 (PF4) und Heparin (immunogene Komplexe), die typischerweise verzögert auftritt. Diese IgG-Antikörper binden an PF4, wenn dieser mit Heparin assoziiert ist (PF4-Heparin-Immunkomplex) und anschließend über ihren Fc-Teil an Fcγ-Rezeptoren IIa (FcγRIIa) der Thrombozyten und bewir-

ken dadurch deren intravasale Aktivierung mit Freisetzung von Mikropartikeln und Aggregation (**Abb. 9**). Interessanterweise hat sich gezeigt, dass die pathogenen IgG-Antikörper gegen Plättchen-Faktor 4 (PF4) und Heparin bei Patienten mit bestätigter HIT-2 monoklonaler Natur sind (50).

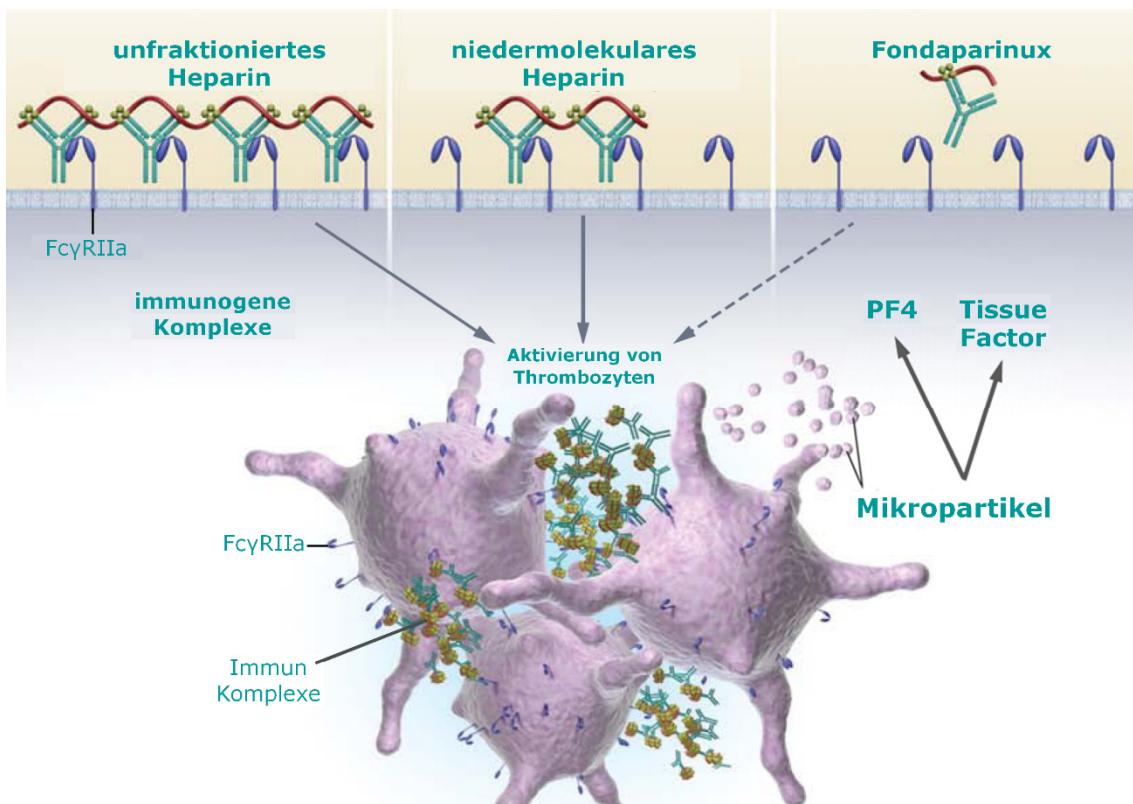


Abb. 9: Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT-2) beruht auf einer Bildung von Antikörpern gegen im Blut zirkulierende Komplexe aus Plättchenfaktor 4 (PF4) und Heparin (immunogene Komplexe). Diese IgG-Antikörper binden an PF4, wenn dieser an Heparin assoziiert ist (PF4-Heparin-Immunkomplex) und anschließend über ihren Fc-Teil an Fc_γ-Rezeptoren IIa (Fc_γRIIa) der Thrombozyten und bewirken dadurch deren intravasale Aktivierung mit Freisetzung von Mikropartikeln und Aggregation. Die Bildung von multimolekularen Komplexen aus PF4 und Heparin hängt von den Konzentrationen von PF4 und Heparin, der Länge der Heparinkette und dem Sulfatierungsgrad ab. Unfraktioniertes Heparin (3000 bis 30.000 Dalton) bildet größere Komplexe mit PF4 als niedermolekulares Heparin (2000 bis 9000 Dalton). Bei Fondaparinux (1728 Dalton) ist es unwahrscheinlich, dass sich Komplexe bilden, die groß genug sind, um eine Aktivierung von Thrombozyten zu verursachen. (Abb. modifiziert nach (49)).

Das Risiko einer HIT-2 hängt mit der Dauer der Heparin-Exposition und der Kettenlänge des verwendeten Heparins zusammen. Bei unfraktioniertem Heparin (3.000 bis 30.000 Dalton) beträgt das Risiko 1,0-5,0 % und liegt damit deutlich höher als bei niedermolekulaarem Heparin (2.000 bis 9.000 Dalton), welches ein Risiko von 0,1-1,0 % aufweist. Dagegen ist die Behandlung mit Fondaparinux mit einem vernachlässigbaren Risiko verbunden (49). Darüber hinaus ließ sich zeigen, dass bei größeren chirurgischen Eingriffen, beispielsweise kardiochirurgische

Eingriffe, das Risiko einer HIT-2 unabhängig von der Art des Heparins deutlich größer ist als bei kleineren Operationen (58). Eine HIT-2 entwickelt sich meist erst 5-10 Tage nach Beginn der Therapie, jedoch kann die Thrombozytopenie auch durch einen abrupten Rückgang der Thrombozytenzahl innerhalb weniger Stunden nach Behandlung mit Heparin einsetzen, beispielsweise bei Patienten mit vorheriger Heparin-Exposition, die bereits Anti-PF4-Heparin-Antikörper aufweisen. Andererseits können Thrombozytopenie und Thrombose auch mehrere

Wochen nach Beendigung der Heparin-Exposition auftreten, was durch hohe Titer von Heparin-induziertem, Thrombozyten-aktivierendem IgG verursacht werden könnte (59). Bei etwa der Hälfte der unbehandelten Patienten mit HIT-2 treten Thrombosen auf, sowohl gleichzeitig mit der Thrombozytopenie oder innerhalb weniger Tage danach.

Die thromboembolischen Komplikationen im Zusammenhang mit einer HIT-2 umfassen als häufigste Komplikationen tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien und, seltener, Myokardinfarkte, Schlaganfälle sowie periphere arterielle Thrombosen, die zu einer Nekrose der Gliedmaßen führen und eventuell eine Amputation erforderlich machen (49,60). Weniger häufige Manifestationen sind akute systemische Reaktionen und nekrotisierende Läsionen an den Heparin-Injektionsstellen. Thrombotische Komplikationen können auch andere Gefäße betreffen, darunter die Hirnsinus- oder Splanchnikusvenen (siehe **Abb. 4**). Venöse thrombotische Ereignisse sind etwa viermal häufiger als arterielle Ereignisse. Die Mortalität im Zusammenhang mit HIT-2 liegt bei etwa 5-10 %, in der Regel als Folge thrombotischer Komplikationen. Daraus lässt sich bei der unbeobachteten Behandlung mit unfraktioniertem Heparin eine Mortalität von 0,025-0,5 % ableiten. Dies macht die frühzeitige Erkennung von HIT-2 durch eine regelmäßige Bestimmung der Thrombozytenzahl sehr wichtig. Schon bei Verdacht auf HIT-2 muss die Behandlung mit Heparin sofort abgesetzt und die Antikoagulation mit einem anderen Antikoagulans fortgeführt werden.

Erstes diagnostisches Kriterium ist – bei Ausschluss anderer Ursachen – ein Abfall der Thrombozytenzahl auf < 50 % des Werts vor Gabe von Heparin oder eine Abnahme der absoluten Thrombozytenzahl auf < 100.000/ μ l. Der in **Abb. 10** dargestellte Verlauf einer HIT-2 zeigt, dass auch ein geringerer Abfall der Thrombozytenzahl eine HIT-assoziierte VTE auslösen kann, weshalb weitere Tests erforderlich sind und empfohlen werden. Hierzu steht einerseits ein diagnostischer 4T-Score als Hilfestellung zur Verfügung (61). Dieser 4T-Test bewertet den relativen Abfall der Thrombozytenzahl, den Zeitpunkt an dem der Abfall der Thrombozytenzahl einsetzt, das Vorliegen oder

Nichtvorliegen einer Thrombose und die Wahrscheinlichkeit einer anderen Ursache. Dabei liegen die Bewertungen für die einzelnen Komponenten zwischen 0 und 2 und höhere Bewertungen weisen auf eine höhere Wahrscheinlichkeit einer HIT hin. Eine Gesamtpunktzahl von weniger als 4 Punkten hat einen sehr hohen negativen Vorhersagewert (97 bis 99 %). Dagegen ist der positive Vorhersagewert niedrig, sowohl für eine mittlere Punktzahl von 4-5 Punkten (10-20 %) als auch für eine hohe Punktzahl von 6-8 Punkten (40-80 %). Gleches gilt für die Immuno-Assays zum Nachweis der PF4-Heparin-Antikörper, die zwar eine HIT-2 relativ sicher (ca. 98 %) ausschließen können, aber ebenfalls einen nur geringen Vorhersagewert aufweisen. Die Gründe hierfür beruhen u.a. auf der Detektion von IgA oder IgM Antikörpern, die im Gegensatz zu IgG Antikörpern nicht an den Fcy-Rezeptoren IIa (FcyRIIa) der Thrombozyten binden (60). Daher sind funktionelle Untersuchungen, bei welchen beispielsweise Thrombozyten gesunder Spender in vitro mit Patientenserum und Heparin versetzt werden und die Plättchenaktivierung nachgewiesen wird („HIPA-Test“) oder eine Lichtdurchlässigkeitsaggregometrie erforderlich um die diagnostische Genauigkeit für HIT-2 zu verbessern (62).

Bei Verdacht auf oder gesicherter HIT-2 muss die Antikoagulation zur Behandlung und Prävention von Thrombosen mit anderen Antikoagulantien fortgeführt werden. Die Leitlinien der „American Society of Hematology 2018“ zur Behandlung venöser Thromboembolien empfehlen bei Heparin-induzierter Thrombozytopenie folgende Antikoagulantien zur Behandlung der akuten HIT ([Weblink 12](#)):

- **Parenterale Thrombin-Hemmer**
Bivalirudin (Bivalirudin Accord®)*
Argatroban (Argatra®)
- **Parenterale FXa-Hemmer**
Danaparoid (Orgaran®)
Fondaparinux (Arixtra®)*

*nicht zur Behandlung bei Patienten mit HIT-2 in Deutschland zugelassen (Off-label)

Es wird ebenfalls, wenn auch mit Einschränkungen, die Verwendung eines NOAK, insbesondere Rivaroxaban, empfohlen, welches jedoch ebenfalls nicht zur Behandlung bei Patienten mit HIT-2 in Deutschland zugelassen ist (Off-label).

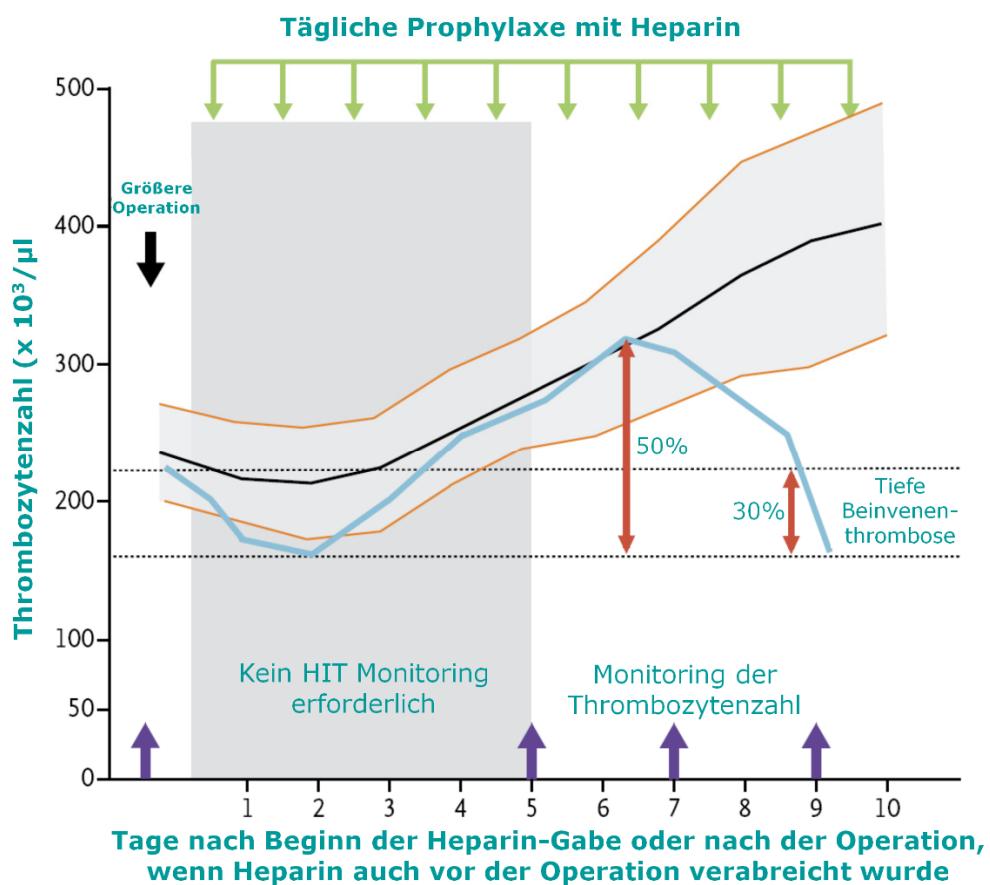


Abb. 10: Verlauf einer HIT am Beispiel eines Patienten, der nach mehrtägiger Therapie mit Heparin einen deutlichen Rückgang der Thrombozytenzahl und daher möglicherweise ein HIT aufwies. Die schattierte Kurve zeigt nach einer anderen Publikation des Autors (58) den Median ± 2 SD (schwarze Linie) der Thrombozytenzahl von Patienten, die sich einer Unfallchirurgie unterzogen haben. Nach einer größeren Operation zwischen Tag 2 und Tag 4 ihren Tiefpunkt, gefolgt von einem reaktiven Anstieg über den Ausgangswert. Da sich HIT typischerweise zwischen Tag 5-10 manifestiert, ist eine Überwachung der Thrombozytenzahl vor Tag 1 und an den Tagen 5, 7 und 9 (violette Pfeile) angezeigt, um die Mehrheit der Patienten mit HIT zu identifizieren. Insbesondere bei Patienten, die sich einer Herzoperation unterziehen, die unfractioniertes Heparin in prophylaktischer oder therapeutischer Dosierung erhalten und solche mit Tumorerkrankungen haben ein hohes Risiko von mehr als 1 % eine HIT zu entwickeln. Liegen keine dokumentierten vorherigen Thrombozytenzahlen vor, zeigt ein Vergleich der Thrombozytenzahl zu Beginn einer HIT-bedingten neuen Thrombose mit der Thrombozytenzahl vor der Operation oft nicht eine 50 %-ige-Abnahme. Eine solche Situation veranschaulicht der mit der blauen Linie dargestellte Verlauf der Thrombozytenzahl eines einzelnen Patienten. Zum Zeitpunkt der Diagnose der HIT-assoziierten tiefen Beinvenen-Thrombose erbringt der Vergleich der tatsächlichen Thrombozytenzahl (untere gestrichelte Linie) mit der Thrombozytenzahl vor der Operation (obere gestrichelte Linie) nur einen Rückgang um 30 % (rechter roter Pfeil), während der Vergleich mit dem Höchstwert der Thrombozytenzahl an den Tagen 6 und 7 einen Rückgang der Thrombozytenzahl um mehr als 50 % zeigt (linker roter Pfeil), was auf eine HIT hindeutet; Abb. modifiziert nach (60).

Cumarine wie Warfarin oder Phenprocoumon können wegen des raschen Abfalls des Protein-C-Spiegels, insbesondere bei HIT-2 mit eingetretener Thrombose, das Risiko einer venösen Gangrän und eines Verlustes von Gliedmaßen erhöhen ([Weblink 12](#)). Sie sollten erst nach Abklingen der HIT-2 (Thrombozytenzahl

>150.000/ μl und an zwei aufeinanderfolgenden Tagen auf einem stabilen Plateau) verabreicht werden. Zu Beginn der Gabe von Vitamin-K-Antagonisten ist eine Überlappung mit einem alternativen Antikoagulans erforderlich (Bridging). Eine erneute Behandlung mit Heparinen ist bei HIT-2-Anamnese kontraindiziert.

Antiphospholipid-Syndrom

Das Antiphospholipid-Syndrom ist eine systemische Autoimmunerkrankung, die mit einer geschätzten Prävalenz von 40 bis 50 Fällen pro 100.000 Einwohner auftritt und vor allem bei jüngeren Menschen diagnostiziert wird (63). Sie ist durch thrombotische oder geburtshilfliche Ereignisse definiert, die bei Patienten mit persistierenden Antiphospholipid-Antikörpern auftreten (64). Es sind mehrere zirkulierende Antiphospholipid-Antikörper bekannt, durch die das Antiphospholipid-Syndrom ausgelöst werden kann. Als diagnostisch wichtiger Test gilt die Bestimmung von gleichzeitig mehreren Antiphospholipid-Antikörpern mithilfe des Lupus-Antikoagulans Gerinnungstest (65). Ein solcher Test muss mehrere Schritte umfassen um eine spezifische Aussage zu erhalten.

- Die „paradoxe“ Verlängerung eines Phospholipid-abhängigen Gerinnungstests (aktivierte partielle Thromboplastinzeit), obwohl es sich um eine Thrombophilie handelt, muss mit dem
- Nachweis einer hemmenden Wirkung im Patientenplasma und dem
- Nachweis der Aufhebung dieser hemmenden Wirkung durch einen Überschuss an Phospholipiden einhergehen (64,66).

Im Gegensatz zu positiven Tests auf die einzelnen Antiphospholipid-Antikörper Anti- β_2 -Glykoprotein-I- oder Anticardiolipin-Antikörper gilt ein positiver Test auf Lupus-Antikoagulans als stärkster Risikofaktor für Thrombosen und Komplikationen in der Schwangerschaft. Die Auswertung des Lupus-Antikoagulans Gerinnungstests bleibt wegen der Häufigkeit falsch positiver oder falsch negativer Ergebnisse allerdings komplex. Grundsätzlich muss der Test nach 12 Wochen wiederholt werden um transiente Erhöhungen der Antiphospholipid-Antikörper, die keine Diagnose rechtfertigen, auszuschließen. Zudem sollte auch nicht bei gleichzeitiger Antikoagulation Blut für den Test abgenommen werden, da Cumarine und NOAKs das Testergebnis verfälschen können. Dies gilt eingeschränkt auch im Fall von niedermolekularem Heparin, so dass eine Blutabnahme direkt vor der nächsten Dosis empfohlen wird (65).

Antiphospholipid-Antikörper können eine erworbene Thrombophilie bedingen, die Ursache einer sowohl venösen als auch arteriellen Thrombenbildung sind, wobei die tiefen Venen der unteren Extremitäten und die zerebrale arterielle Zirkulation die häufigsten Lokalisationen für venöse bzw. arterielle Thrombosen sind (67). Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom haben auch ein erhöhtes Risiko für mikrovaskuläre Thrombosen, die sich beispielsweise in Haut, Augen, Herz, Lunge, Nieren und anderen Organen manifestieren können. Das „katastrophale Antiphospholipid-Syndrom“, das durch ein rasches Auftreten mikrovaskulärer Thrombosen in mehreren kleinen Gefäßbetten gekennzeichnet ist und zu Multiorganversagen mit hoher Mortalität führt, entwickelt sich nur bei einer kleinen Untergruppe von Patienten (66).

Geburtshilfliche Ereignisse, die durch das Antiphospholipid-Syndrom ausgelöst werden sind Fehlgeburten nach der 10. Schwangerschaftswoche, wiederholte Frühgeburten, intrauterine Wachstumsverzögerung oder schwere Präekklampsie (66). Darüber hinaus ist das Antiphospholipid-Syndrom mit einer Vielzahl von Autoimmun- und Entzündungsscheinungen verbunden, die Herzklappenerkrankungen, Livedo, Antiphospholipid-Antikörper-assoziierte Nephropathie, Thrombozytopenie, hämolytische Anämie und kognitive Dysfunktion verursachen können (64,66). Schließlich tritt das Antiphospholipid-Syndrom in Verbindung mit anderen systemischen Autoimmunerkrankungen auf, hauptsächlich dem systemischen Lupus erythematoses (68) ([Weblink 13](#)) und gelegentlich bei anderen Autoimmunerkrankungen, Infektionen und Tumorerkrankungen (69), jedoch kommt es als primäres Antiphospholipid-Syndrom häufig auch ohne andere Autoimmunscheinungen vor (64,66).

Die der erhöhten Gerinnungsneigung zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse sind komplex und schließen mehrere Zelltypen ein, unter deren Beteiligung sich schließlich durch die Wirkungen der von B-Zellen produzierten Antiphospholipid-Antikörper Thrombosen und geburtshilfliche Komplikationen entwickeln. Vereinfacht dargestellt führt die Bindung dieser Antikörper an das wichtigste Zielprotein β_2 -Glykoprotein I, ein

Plasmaprotein, das stark an Phospholipid-Oberflächen bindet, zu einer Veränderung der zellulären Reaktionen (Abb. 11) (64,66-68,70).

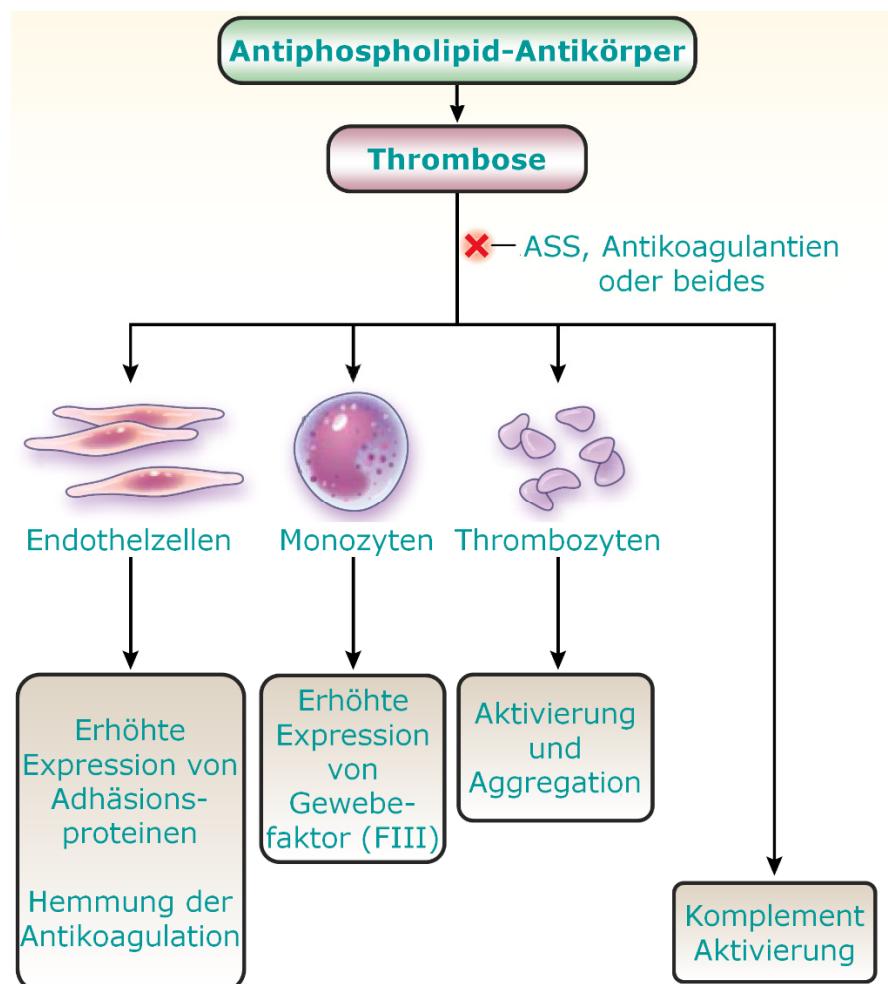


Abb. 11: Vereinfachte schematische Darstellung der Pathogenese von Thrombosen und Vaskulopathien beim Antiphospholipid-Syndrom. Das Antiphospholipid-Syndrom ist eine erworbene Autoimmunerkrankung, die durch einen anhaltenden Anstieg der Antiphospholipid-Antikörperwerte, Thrombosen und in einigen Fällen durch Vaskulopathien gekennzeichnet ist. Obwohl mehrere Mechanismen an der Pathogenese von Thrombosen beteiligt sind, ist die Ursache für Vaskulopathien nach wie vor unklar. Es wäre jedoch möglich, dass Antiphospholipid-Antikörper durch die Bindung an vaskuläre Endothelzellen in verschiedenen Organen den „Mammalian Target of Rapamycin“ (mTOR)-Signalweg aktivieren, der Zellwachstum, Zellproliferation und das Überleben von Zellen reguliert (71). Beide Signalwege sind jedoch miteinander verbunden. Acetylsalicylsäure (ASS) und Antikoagulanzien sind Bestandteil der Pharmakotherapie zur Vorbeugung und Behandlung von Thrombosen bei Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom. Der mTOR Inhibitor Sirolimus (hier nicht dargestellt) hat das Potenzial, die Vaskulopathie günstig zu beeinflussen; Abbildung modifiziert nach (72).

- **Monozyten, Neutrophile**
Erhöhung der Bildung von Gewebefaktor sowie der Freisetzung von neutrophilen extrazellulären Netzwerken aus extrazellulären DNA-Fasern und Interleukin-8 mit Effekten auf vaskuläre Endothelzellen
- **Vaskuläre Endothelzellen**
Erhöhung der Expression von Adhäsionsmolekülen wie E-Selectin, der Bildung von vaskulärem endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF) sowie Komplement-Aktivierung (C5a), welche die Bildung von Gewebefaktor (Faktor III) verstärkt

- **Thrombozyten**
Erhöhung der Expression von Glykoprotein IIb/IIa (Zielprotein der Fibane) und der Bildung von Thromboxan A₂,
- **Deziduazellen und Trophoblast-Zellen**
verstärkte Komplement-Aktivierung und Apoptose des Throphoblasten, Verminderung der Zellverschmelzung (Synzytium) und damit der Bildung des Synzytiotrophoblasten der Placenta sowie der Bildung von humanem Chorion-Gonadotropin (HCG)

Hinzu kommen ebenfalls eine Verminderung der Aktivität der antikoagulatorisch wirksamen Gerinnungsproteine C und S sowie Proteins Gewebefaktor-Weg-Inhibitor (Tissue factor pathway inhibitor, TFPI). Da viele Patienten mit Antiphospholipid-Antikörper lange Zeit symptomlos bleiben können, wurde das sogenannte „Two-Hit“-Modell entwickelt (67). Danach betrifft der erste „Hit“ eine Schädigung des Endothels, beispielsweise durch oxidativen Stress, während der zweite „Hit“ die Bildung von Thromben verstärkt. Eine Antiphospholipid-Antikörper-assoziierte Vaskulopathie durch Hochregulation des mTOR-Komplexes (mechanistic target of rapamycin) auf Endothelzellen kann zu Mikrothrombosen assoziiert mit dem Antiphospholipid-Syndrom beitragen (71).

Wie bei allen thrombotischen Erkrankungen hängt der Einsatz einer Pharmakotherapie beim Antiphospholipid-Syndrom von jeweilig begleitenden Risikofaktoren für Thrombosen ab. Hierzu zählen zusätzliche systemische Autoimmunerkrankungen, ein höheres Lebensalter und das Antiphospholipid-Antikörperprofil. Auch typische Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Rauchen, Bluthochdruck, Diabetes und Hypercholesterinämie sowie die Einnahme oraler Estrogenhaltiger Kontrazeptiva sollten angemessen berücksichtigt und behandelt werden (64,66). Dies gilt bei der Primärprävention von Thrombosen als wichtige Option, auch wegen der erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.

Die Leitlinien der Europäischen kardiologischen Gesellschaft empfehlen daher für Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom, rheumatischen und muskuloskeletalen Erkrankungen, wie Gicht, Vaskulitis, systemische Sklerose, Myositis, gemischte Bindegewebserkrankung, Sjögren-Syndrom und systemischem Lupus erythematoses den präventiven Einsatz von Lipidsenkern und/oder Antihypertensiva, nicht jedoch die Verwendung von ASS (4). Die empfohlene Behandlung und Sekundärprävention beinhaltet hauptsächlich den Einsatz von Cumarinen (INR 2-3), wobei nur in Ausnahmefällen eine intensive Antikoagulation mit einem INR von 3-4 oder eine Kombination mit ASS angestrebt wird (66). Zur Behandlung des „katastrophalen“ Antiphospholipid-Syndroms“ wird typischerweise eine Kombination von Antikoagulantien wie unfraktioniertes Heparin, Kortikosteroiden sowie Plasmapherese und/oder intravenösem Immunglobulin verwendet. Zur Verringerung geburtshilflicher Komplikationen wie der Rate vorzeitiger Präekklampsie oder wiederkehrender früher Fehlgeburten bei Frauen ohne vorherige Thrombose eignet sich niedrig dosiertes ASS, während bei vorheriger Thrombose ASS mit niedermolekularem Heparin kombiniert wird (64,66).

Fazit

Ererbte Thrombophilien können auf der Basis grundsätzlich verschiedener pathophysiologischer Mechanismen zu teils lebensbedrohlichen venösen, arteriellen und gemischten makro- und mikrothrombotischen Erkrankungen führen. Ihre rechtzeitige Erkennung ist insbesondere bei schleichenden und länger symptomlos bleibenden Verläufen mitunter herausfordernd. Ist jedoch einmal eine korrekte Diagnose gestellt, kann nicht nur die Prävention und Behandlung mit Antithrombotika, sondern auch mit weiteren Arzneistoffen, beispielsweise einer Enzymersatztherapie, Verfahren wie Plasmapherese sowie schließlich auch die Vermeidung bestimmter Antithrombotika wie Heparin zu einem günstigen Verlauf von ererbten Thrombophilien beitragen.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Der Autor hat keine Interessenkonflikte.

Hinweis: Die Inhalte dieser Übersicht sind Bestandteil der Lehrmaterialien zu den Seminaren „Pharmazeutische Betreuung von Patienten mit Herz-Kreislauferkrankungen“ und „Gerinnungsstörungen“ im Rahmen der Weiterbildung zu Fachapotheker für Allgemeinpharmazie (Modul A.1.1) der Apothekerkammer Nordrhein

Weblinks

- 1) Stoltefuß A. Hereditäre Thrombophilie. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2025;19(3):126-149
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2025>
- 2) S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie, Gültig bis 13.02.2028, abgerufen am 9.09.2025
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-002>
- 3) Kojda G. Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern. Zum therapeutischen Stellenwert von Dabigatran. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2011;5(4):128-148
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2011>
- 4) Kojda G. Was gab es Neues auf dem Arzneimittelmarkt 2011? Teil 1: Neue Antithrombotika. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2012;6(1):1-19
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html#2012>
- 5) Webseiten der World Health Organization (WHO), The top 10 causes of death, Zugriff am 09.09.2025
<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- 6) Kojda G. Akute Koronarsyndrome bei Frauen. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2024;18(3):121-143
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2024>
- 7) Hohlfeld T, Kojda G. Venöse Thromboembolie. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2014;8(3):77-91
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2014>
- 8) Webseiten des National Health Service, Staatlicher Gesundheitsdienst in Großbritannien, Zugriff 2.10.2025
<https://www.nhs.uk/conditions/phlebitis/>
- 9) Webseiten der Wikipedia, Thema Vorhofflimmern, Zugriff 28.09.2025
https://en.wikipedia.org/wiki/Atrial_fibrillation
- 10) Kojda G. Neue Antikoagulantien systematisch. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2014;8(6):177-196
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html#2014>
- 11) Kojda G. Was gab es Neues auf dem Arzneimittelmarkt 2019: Teil I: Andexanet alfa und Vonicog alfa. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2020;14(1):1-22
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html#2020>
- 12) Leitlinien der American Society of Hematology 2018 zur Behandlung venöser Thromboembolien: Heparin-induzierte Thrombozytopenie, Zugriff Juni 2025
<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/2/22/3360/16129/American-Society-of-Hematology-2018-guidelines-for?searchresult=1>
- 13) Langfassung der Leitlinie Management des systemischen Lupus erythematoses mit sekundärem Antiphospholipid-Syndrom, Kinderwunsch und Schwangerschaft abgerufen am 23.09.2025
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/060-008>

Literatur

1. Chang JC. Thrombogenesis and thrombotic disorders based on 'two-path unifying theory of hemostasis': philosophical, physiological, and phenotypical interpretation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2018 Nov;29(7):585-595.
2. Kojda G, Hafner D, Behne M, Wilhelm M. *Pharmakologie Toxikologie Systematisch*. 2 ed. Bremen, London, Boston,: UNI-MED AG, 2002, 435.
3. Poredoš P. Interrelationship between venous and arterial thrombosis. *Int Angiol* 2017;36:295-298.
4. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, Banning AP, Budaj A, Buechel RR, Chiariello GA, Chieffo A, Christodorescu RM, Deaton C, Doenst T, Jones HW, Kunadian V, Mehilli J, Milojevic M, Piek JJ, Pugliese F, Rabboli A, Semb AG, Senior R, Ten Berg JM, Van Belle E, Van Craenenbroeck EM, Vidal-Perez R, Winther S. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024;45:3415-3537.
5. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV et al., 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2024;45:3314-3414.
6. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
7. O'Toole RV, Stein DM, O'Hara NN, Frey KP, Taylor TJ, Scharfstein DO, Carlini AR, Sudini K, Degani Y, Slobogean GP, Haut ER, Obremskey W, Firoozabadi R, Bosse MJ, Goldhaber SZ, Marvel D, Castillo RC. Aspirin or Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis after a Fracture. *N Engl J Med* 2023;388:203-213.
8. Sidhu VS, Kelly TL, Pratt N et al. Effect of Aspirin vs Enoxaparin on Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty: The CRISTAL Randomized Trial. *JAMA* 2022;328:719-727.
9. Chan NC, Bhandari M. Thromboprophylaxis After Hip or Knee Arthroplasty. *JAMA* 2022;328:712-713.
10. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al., Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-1330.
11. Adelborg K, Larsen JB, Hvas AM. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *Br J Haematol* 2021;192:803-818.
12. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature* 2021;592:524-533.
13. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *Lancet* 2021;398:64-77.
14. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A et al., Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med* 2019;380:752-762.
15. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-1131.
16. Harrington RA. Targeting Inflammation in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1197-1198.
17. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA et al., A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;360:1851-61.
18. Wang Z, Zhang P, Tian J, Zhang P, Yang K, Li L. Statins for the primary prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 Nov 5;11(11):CD014769.
19. Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. *JAMA* 2022;327:662-675.
20. Grotta JC. Clinical practice. Carotid stenosis. *N Engl J Med* 2013;369:1143-50.
21. Kamel H, Merkler AE, Iadecola C, Gupta A, Navi BB. Tailoring the Approach to Embolic Stroke of Undetermined Source: A Review. *JAMA neurology* 2019;76:855-861.
22. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014;13:429-38.

23. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S et al., 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J* 2024;45:3538-3700.
24. Polonsky TS, McDermott MM. Lower Extremity Peripheral Artery Disease Without Chronic Limb-Threatening Ischemia: A Review. *JAMA* 2021;325:2188-2198.
25. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382:1329-40.
26. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR, Rudan I. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *The Lancet Global health* 2019;7:e1020-e1030.
27. Aboyans V, Canonico ME, Chastaingt L et al., Peripheral artery disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2025 Sep 18;11(1):68..
28. Key NS. Bench to bedside: new developments in our understanding of the pathophysiology of thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2013;35:342-345.
29. Muller F, Mutch NJ, Schenk WA, Smith SA, Esterl L, Spronk HM, Schmidbauer S, Gahl WA, Morrissey JH, Renne T. Platelet polyphosphates are proinflammatory and procoagulant mediators in vivo. *Cell* 2009;139:1143-1156.
30. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med* 2013;126:832-21.
31. Kahn SR, de Wit K. Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2022;387:45-57.
32. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016 Jul;14(7):1480-3.
33. Piazza G, Krishnathasan D, Hamade N, Ujueta F, Scimeca G, Ortiz-Rios MD, McGonagle B, Galanaud JP, Jiménez D, Montreal M, Fanikos J, Dua A, Tefera L, Kolluri R, Parikh SA, Ageno W, Goldhaber SZ, Weitz JI, Moores LK, Quéré I, Bikdeli B. Superficial Vein Thrombosis: A Review. *JAMA* 2025.
34. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, Laporte S, Matyas L, Middeldorp S, Sokurenko G, Leizorovicz A. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010;363:1222-32.
35. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005;352:1791-8.
36. Ropper AH, Klein JP. Cerebral Venous Thrombosis. *N Engl J Med* 2021;385:59-64.
37. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664-70.
38. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al., 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
39. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res* 2017;120:1501-1517.
40. Michaud GF, Stevenson WG. Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2021;384:353-361.
41. Grimm RA, Stewart WJ, Maloney JD, Cohen GI, Pearce GL, Salcedo EE, Klein AL. Impact of electrical cardioversion for atrial fibrillation on left atrial appendage function and spontaneous echo contrast: characterization by simultaneous transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1359-1366.
42. Khan IA. Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms. *Am Heart J* 2003;145:787-794.

43. Khan IA. Atrial stunning: basics and clinical considerations. *Int J Cardiol* 2003;92:113-128.
44. Black IW, Chesterman CN, Hopkins AP, Lee LC, Chong BH, Walsh WF. Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:451-457.
45. May JE, Moll S. How I treat the co-occurrence of venous and arterial thromboembolism: anticoagulation, antiplatelet therapy, or both? *Blood* 2024;143:2351-2362.
46. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J et al., 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165-3241.
47. Levi M, van der Poll T. A short contemporary history of disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:874-80.
48. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371:654-66.
49. Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2013;368:737-744.
50. Treverton J, Arnold DM, Ivanov DG, Ivetic N, Zhang Y, Ali HA, Clare R, Kaltashov IA, Kelton JG, Nazy I. Monoclonal Antibodies in the Pathogenesis of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2025;393:879-886.
51. Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med* 2014;370:847-59.
52. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2004;351:683-94.
53. Levy GG, Nichols WC, Lian EC et al., Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001;413:488-94.
54. Kremer Hovinga JA, George JN. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2019;381:1653-1662.
55. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002;347:589-600.
56. Davis AK, Makar RS, Stowell CP, Kuter DJ, Dzik WH. ADAMTS13 binds to CD36: a potential mechanism for platelet and endothelial localization of ADAMTS13. *Transfusion* 2009;49:206-13.
57. Scully M, Antun A, Cataland SR et al., Recombinant ADAMTS13 in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2024;390:1584-1596.
58. Lubenow N, Hinz P, Thomaschewski S et al., The severity of trauma determines the immune response to PF4/heparin and the frequency of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2010;115:1797-803.
59. Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med* 2001;135:502-6.
60. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2015;373:1883-4.
61. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006;4:759-765.
62. Favaloro EJ. Laboratory tests for identification or exclusion of heparin induced thrombocytopenia: HIT or miss? *Am J Hematol* 2018;93:308-314.
63. Cervera R, Piette JC, Font J et al., Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-27.
64. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:2010-2021.
65. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B et al., Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost* 2020;18:2828-2839.
66. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *Br Med J* 2023;380:e069717.

67. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:1033-44.
68. Menichelli D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, Del Sole F, Capozza A, Fallarino A, Valeriani E, Violi F, Pignatelli P, Pastori D. Risk of venous thromboembolism in autoimmune diseases: A comprehensive review. *Autoimmun Rev* 2023;22:103447.
69. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2017;151 Suppl 1:S43-s47.
70. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376:1498-509.
71. Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, Bataillon G, Seilhean D, Noël LH, Dragon-Durey MA, Snanoudj R, Friedlander G, Halbwachs-Mecarelli L, Legendre C, Terzi F. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:303-12.
72. Eikelboom JW, Weitz JI. The mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:369-71.

Impressum:

<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html>