



PTA

DIE PTA IN DER APOTHEKE

REPETITORIUM

Blut und Blutbildstörungen – Teil 3

Damit wir nicht an der kleinsten Schnittwunde verbluten, brauchen wir den lebenswichtigen Vorgang der Blutgerinnung. Doch zu viel des Guten kann sich fast ebenso negativ auf die Gesundheit ausüben wie zu wenig.

Angst lässt das Blut in den Adern gefrieren – so sagt man zumindest. Doch steckt in der Aussage wohl ein Körnchen Wahrheit: Einer Studie zufolge weisen ängstliche Menschen eine erhöhte Blutgerinnung mit dem Risiko einer Thrombose auf. Das wäre ein Ansatzpunkt, der erklären würde, warum Angstpatienten ein signifikant höheres Risiko haben, an einer Herzerkrankung zu sterben. Denn so sehr wir die Blutgerinnung auch brauchen, zu viel davon kann zu thromboembolischen Ereignissen führen und die Sterblichkeit wiederum erhöhen. Doch gibt es auch Menschen, deren Blutgerinnung insofern fehlgesteuert ist, als sie nicht ausreichend auf Gefäßverletzungen reagieren können – und infolgedessen bereits kleinere Verletzungen ihr Leben bedrohen. Bei einem solchen mehrstufigen, derartig komplexen System kann man sich natürlich vorstellen, dass das Risiko für Störfälle vergleichsweise höher ist. Dieser letzte Repetitoriumsteil behandelt daher eine Zusammenfassung der Blutgerinnungsprozesse sowie Krankheiten, die sich durch Fehler im „Betriebsablauf“ einstellen können beziehungsweise Menschen von Geburt an begleiten.

Beste Voraussetzungen für die Wundheilung Kleinere Unfälle passieren ständig: Einmal nicht beim Gemüseschneiden aufgepasst und schon ist ein Schnitt im Finger. Nicht schön, aber auch nicht lebensgefährlich. Meistens spülen wir den Finger einfach ab, desinfizieren ihn und kleben ein Pflaster drauf – ein paar Tage später erinnert nur noch eine feine Linie an den Zwischenfall, einige Zeit darauf ist, je nach Tiefe der Verletzung, nichts mehr zu erkennen. Alltag eben. Für unseren Körper zwar auch, aber es ist doch deutlich mehr los als es von außen den Anschein macht.

Wird ein Gefäß verletzt, setzt direkt die Hämostase (altgriechisch Blutstillung, -stockung oder -stillstand) ein, damit möglichst wenig Blut aus dem Blutkreislauf gelangt. Alle Vorgänge laufen dabei nur am Ort des Geschehens ab und setzen selektiv nach einer Gefäßverletzung ein, nicht etwa bei einer Entzündung oder Infektion. Prinzipiell lässt sich die Hämostase in zwei Vorgänge unterteilen, die jedoch in ständiger Wechselwirkung stehen: die primäre oder auch zelluläre Hämostase und die sekundäre beziehungsweise

plasmatische Hämostase. Diese Vorgänge bereiten die Wunde auf die anschließende Wundheilung vor.

Aber so weit sind wir noch nicht. Der kleine Küchenunfall ist gerade passiert, ein kurzer Schmerz und schon treten erste Tröpfchen Blut aus dem Schnitt heraus. Während wir noch fluchen, setzt bereits die Gefäßreaktion ein. Das verletzte Gefäß an unserem Finger zieht sich zusammen, dadurch soll der Blutverlust so gering wie möglich gehalten werden. Unmittelbar danach kommen die Thrombozyten, die kernlosen Blutplättchen, ins Spiel. Mit Hilfe von drei Schritten – der Thrombozytenadhäsion, -aktivierung und -aggregation – bilden sie ein dreidimensionales Netz, ein Gerinnsel, das den verletzten Gefäßbereich abdeckt und als weißer Thrombus bezeichnet wird. Das geschieht ganz automatisch: Stoßen die in den Blutgefäßen zirkulierenden Thrombozyten auf Endotheldefekte oder freiliegendes Gewebeskollagen, wobei durch die Konstriktion des verletzten Gefäßes der Blutstrom gebremst wird und die Thrombozyten dadurch genug Zeit haben, die Verletzung zu „entdecken“, heften sie sich mittels eines Proteins, dem von-Willebrand-Faktor, daran (Thrombozytenadhäsion) und entleeren sich (Thrombozytenaktivierung). Dies führt dazu, dass noch weitere Thrombozyten aktiviert werden. Die freigesetzten Stoffe bewirken dann zum einen die Thrombozytenaggregation, also die Bildung eines Thrombus über sogenannte Fibrinogenbrücken und zum anderen leiten sie die sekundäre Hämostase ein. An dieser Stelle haben wir es vielleicht gerade geschafft, den Finger abzuspülen und Verbandszeug hervorzukramen. Die primäre Hämostase nimmt in der Regel zwischen einer und drei Minuten in Anspruch und kann durch die Bestimmung der sogenannten Blutungszeit labortechnisch ermittelt werden.

Die anschließende sekundäre Hämostase stellt die eigentliche Blutgerinnung dar und dauert im Schnitt sechs bis zehn Minuten – wahrscheinlich haben wir dann bereits ein Pflaster aufgeklebt und nehmen unsere Schneidtätigkeit wieder auf. Der Körper legt jetzt aber erst so richtig los und zwar mit der sogenannten Gerinnungskaskade. Dieser mehrstufige, treppenförmig angeordnete Prozess umfasst insgesamt 13 Gerinnungsfaktoren, deren Aktivierung wiederum die folgende Aktivierung einer oder mehrere Faktoren mit sich bringt. Dieser Weg lässt sich in einen extrinsischen und einen intrinsischen Weg unterscheiden, wobei es sich bei dem intrinsischen Weg über die Aktivierung durch die Stoffe der Thrombozytenentleerung handelt. Beim extrinsischen Weg spielen verschiedene Stoffe eine Rolle, die bei der Gefäßverletzung selbst freigesetzt werden. Beide Wege münden in einem gemeinsamen und gleichzeitig dem wichtigsten Schritt: Der Aktivierung von Prothrombin (Faktor II) zu Thrombin (Faktor IIa), welcher wiederum die Bildung von Fibrin (Faktor Ia) aus Fibrinogen (Faktor I) bewirkt. So bildet sich aus den erwähnten Fibrinogenbrücken im Thrombozytennetzwerk schließlich ein polymeres Fibrinnetz und damit ein dichter, roter Thrombus, der die Verletzung komplett und sicher abdeckt. Weitere wichtige Faktoren sind Faktor Xa und Va, da sie direkt an der Thrombinbildung beteiligt sind und pharmazeu-

tisch interessante Angriffspunkte in der Gerinnungskaskade darstellen.

Die Wunde ist jetzt erst einmal verschlossen, die Wundränder ziehen sich zusammen und die Wundheilung kann beginnen.

Natürlich stellt die Blutgerinnung ein Gleichgewicht dar. Das bedeutet, dass jede gerinnende Phase auch eine begleitende gerinnungshemmende Reaktion auslöst, positive Rückkopplungsschleifen. Letztlich wird der rote Thrombus durch Fibrinolyse wieder abgebaut und das Gefäß kann seine Arbeit wieder aufnehmen. Regulation ist eben alles. Doch bereits kleine Störungen können das gut eingespielte System des Auf- und Abbaus aus dem Gleichgewicht bringen.

Wichtige Kenngrößen Im Klinikalltag stehen verschiedene Laboruntersuchungen zur Verfügung, um die Funktion der Hämostase zu überprüfen. So kann zum Beispiel mit dem Wert der Prothrombinzeit eine Aussage über den extrinsischen Weg der sekundären Hämostase und damit über die Faktoren II, V, VII und X getroffen werden. Der Normalwert beträgt zehn bis zwölf Sekunden und gibt die Zeit wieder, die eine behandelte Plasma-Probe braucht, um zu gerinnen. Ein sehr enger Normbereich. Daher wird zur Auswertung in der Praxis eher der aus diesem Rohwert abgeleitete Quick- oder INR-Wert verwendet. Ein normaler Quick liegt zwischen 70 und 125 Prozent, der INR analog bei 0,8 bis 1,2. Man kennt den Wert aus dem Apothekenalltag, er spielt eine wichtige Rolle bei der Überwachung einer gerinnungshemmenden Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten.

Die partielle Thromboplastinzeit (PTT), manchmal noch als aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) bezeichnet, gibt Auskunft über den intrinsischen Weg der Blutgerinnungskaskade. Auch hier wird die Zeit bis zur Gerinnselbildung gemessen, als Starter wird allerdings eine andere Substanz zugesetzt, die charakteristisch für den intrinsischen Weg ist. So kann die Funktion der Faktoren V, VIII, IX, X, XI und XII untersucht werden. In der Praxis geschieht dies häufig bei der Kontrolle einer Heparin-Therapie oder als Screening vor einer Operation. Der Normalwert liegt zwischen 20 und 40 Sekunden.

Die Thrombinzeit kann über einen einzelnen Schritt Auskunft geben, nämlich über die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin. Der Wert liegt, je nach angewandeter Labormethode, zwischen 15 und 35 Sekunden und spielt in der Diagnostik verschiedener Erkrankungen eine Rolle.

Eingeschränkte Gerinnung Gerinnungsstörungen, die eine krankhafte Blutungsneigung mit sich bringen, werden als hämorrhagische Diathesen bezeichnet. Eine vergleichsweise lang anhaltende Blutung oder Spontanblutungen ohne erkennbaren Anlass sind Anzeichen einer solchen Störung. Milde Formen, die sich zum Beispiel durch eine verstärkte Neigung zu blauen Flecken zeigen, sind sogar relativ häufig. Schwere Verlaufsformen, die meist angeboren sind, wiederum selten. Doch ist nicht jeder, der unter einer Gerinnungsstörung leidet, direkt ein „Bluter“. Tatsächlich sind

plättchenbedingte Blutungsneigungen, im Speziellen Thrombozytopenie und Thrombozytopathie, die häufigsten Formen. Normalerweise verfügt jeder Mensch über circa 150 000 bis 450 000 Thrombozyten pro Mikroliter Blut. Wird dieser Wert unterschritten, spricht man von einer Thrombozytopenie. Unter 50 000 pro Mikroliter äußern sich Symptome einer erhöhten Blutungsneigung mit Spontanblutungen an der Nase, im Magen-Darm-Trakt oder am Zahnfleisch. Meistens liegt ein beschleunigter Abbau oder eine verminderte Bildung der Thrombozyten vor, das kann durch eine autoimmunologische Reaktion, bei einer vergrößerten Milz oder als unerwünschte Wirkung nach bestimmter Medikamentengabe eintreten. Bei der Thrombozytopathie ist die Zahl der Zellen zwar normal, aber ihre Funktion ist gestört, also die Adhäsion, Ausbreitung oder Aggregation der Blutplättchen. Das kann genetisch bedingt sein oder durch die Gabe bestimmter Medikamente ausgelöst werden, häufig durch Acetylsalicylsäure, einem beliebten Aggregationshemmer. Koagulopathien, wie der Fachmann zu Gerinnungsstörungen sagt, liegen auf Platz zwei was die Häufigkeit angeht, sind jedoch am bekanntesten. Denn hierzu werden die umgangssprachlich als Bluter bezeichneten Menschen mit Hämophilie gezählt. Diese Form der angeborenen Funktionsstörung äußert sich durch das Fehlen der Gerinnungsfaktoren VIII oder IX (Hämophilie A beziehungsweise B). Die genetische Variation wird x-chromosomal vererbt, weshalb hauptsächlich Jungen erkranken. Es kann lediglich die externe Gabe der Gerinnungsfaktoren helfen, in manchen Fällen auch bestimmte Antikörper-Infusionen, früher hat diese Krankheit zum Aussterben ganzer Familien geführt. Häufiger ist das Willebrand-Jürgens-Syndrom, bei dem der van-Willebrand-Faktor von Geburt an fehlt: Die Thrombozyten können so in der ersten Phase der Hämostase nicht an verletztes Gewebe andocken. Da viele der Gerinnungsfaktoren in der Leber synthetisiert werden, können Leberfunktionsstörungen auch zu Gerinnungsstörungen führen. Ebenso wie eine Überdosierung von Vitamin-K-Antagonisten, wodurch die Aktivierung bestimmter Gerinnungsfaktoren beeinträchtigt wird. Deutlich seltener, aber auch Grund für eine erhöhte Blutungsneigung, sind angeborene Gefäßdefekte, wobei hierbei lebensbedrohliche Blutungen selten auftreten.

Die Gerinnung hemmen Selbst das beste System kann Probleme bereiten, zum Beispiel wenn gerinnungsfördernde Faktoren überwiegen und es zu Gerinnseln an Stellen kommt, wo gar keine Gefäßverletzung vorliegt oder sich gebildete Thromben unkontrolliert ausbreiten. Unter Umständen kann das Blut dann nicht ungehindert fließen und schlimmstenfalls ein Gefäßverschluss resultieren. Und schon hat sich eine Thrombose gebildet. Werden Gerinnsel durch das Blut weitergetragen und verstopfen Herzkranz-, Hirn- oder Lungengefäße kommt es zu den gefürchteten Komplikationen Herzinfarkt, Schlaganfall und Lungenembolie. In Deutschland nehmen daher rund eine Million Menschen dauerhaft blutgerinnungshemmende Medika-

mente ein – am häufigsten aufgrund eines chronischen Vorhofflimmerns. Eine weitere Indikation ist die postoperative Versorgung nach dem Einsetzen von mechanischen Herzklappen oder Hüftgelenken. Wurde bereits eine Embolie oder Thrombose diagnostiziert und erfolgreich behandelt, so schließt sich zur Prophylaxe eine (oftmals vorübergehende) antikoagulative Therapie an, um der Bildung weiterer Gerinnsel vorzubeugen.

Dabei kann man an unterschiedlichen Stellen in das System eingreifen. Zum Beispiel während der primären Hämostase in die Thrombozytenaggregation. So wird letztlich die Bildung des weißen Thrombus und damit die Gerinnselbildung verhindert. Lange Zeit war Acetylsalicylsäure das einzige Medikament, das zur Prävention der Thrombenbildung eingesetzt wurde. Es hemmt irreversibel die Cyclooxygenase, ein Enzym, das unter anderem die Bildung von Thromboxan A₂ katalysiert. Dieses Prostaglandin hat einen eigenen Rezeptor auf der Oberfläche der Thrombozyten. Bei seiner Bindung kommt es zur Aktivierung der Plättchen und damit zur Aggregation. Durch die ASS-Gabe wird dies verhindert. Mittlerweile gibt es noch einige weitere Vertreter, deren Zielstrukturen sich auf den Oberflächen der Thrombozyten befinden und daher spezifisch wirken. Dazu zählen auch Clopidogrel, Prasugel, Ticagrelor und Ticlopidin. Sie besetzen den P2Y₁₂-Rezeptor auf den Thrombozyten. So kann ADP, das eigentliche Substrat und Auslöser der Thrombozytenaktivierung, nicht mehr binden. Diese Arzneistoffe sind alle indirekte Hemmer der Thrombozytenaggregation, da die Aktivierung der Blutplättchen verhindert wird. Es gibt aber auch direkte Hemmstoffe für die Aggregation. Abciximab, Tirofiban oder Eptifibatid hemmen den Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor. Dieser Rezeptor ist maßgeblich an der Thrombozytenaggregation beteiligt und wird auch als Fibrinogen-Rezeptor bezeichnet.

*Farina Haase,
Apothekerin/Redaktion*



**Lesen Sie über
die Hemmung der Blutgerinnung
online weiter!**

Auch in der sekundären Phase der Hämostase lässt sich die Gerinnung beeinflussen. Mit am bekanntesten sind wohl die Heparine. Unfraktioniertes Heparin (UFH) ist ein polyanionisches Mucopolysaccharid und bindet mit hoher Affinität an Antithrombin. Dieser körpereigene Stoff ist Teil der endogenen Blutgerinnungshemmung und inaktiviert Faktor Xa. Durch die Bindung des UFH wird Antithrombin in seiner Aktivität gesteigert, dadurch wird die Gerinnungskaskade unterbrochen und die Ausbildung eines stabilen Fibrinnetzes verhindert. In der Praxis werden vorrangig niedermolekulare Heparine (NMH) angewendet. Sie bieten gegenüber UFH einige Vorteile, wie zum Beispiel eine verbesserte Wirksamkeit, bessere Steuerbarkeit, eine vereinfachte Anwendung und ein geringeres Blutungsrisiko. Aufgrund ihrer reduzierten Molekülgröße binden sie nicht an Antithrombin, sondern richten sich direkt und selektiv gegen den aktivierten Gerinnungsfaktor Xa. Sie werden zur Prophylaxe einmal täglich, zur Behandlung einer akuten Thrombose zweimal täglich in das subkutane Fettgewebe der Bauchdecke injiziert. Bekannte Vertreter sind beispielsweise Enoxaparin, Certoparin oder Tinzaparin. Kommt es doch einmal zu schweren Blutungen, infolge einer Heparin-Therapie, wird Protamin injiziert. Dieses basische Protein geht sofort eine Komplexbildung mit dem Heparin ein und beendet dessen Wirksamkeit.

Doch es muss nicht immer gespritzt werden, es gibt auch oral verfügbare Antikoagulanzen, die in die Gerinnungskaskade eingreifen. Zu den ersten auf dem Markt befindlichen Substanzen zählen die Cumarine Phenprocoumon und Warfarin. Sie richten sich gegen Vitamin K beziehungsweise verhindern dessen Regeneration. Vitamin K wird in der Gerinnungskaskade nämlich zur Aktivierung der Faktoren II, VII, IX und X benötigt. Dabei wird das Vitamin verbraucht

und muss im Anschluss wieder enzymatisch reduziert werden. Und genau hier greifen die Vitamin-K-Antagonisten an. Wird im Folgenden immer mehr Vitamin K verbraucht, aber nicht wieder regeneriert, hat dies Auswirkungen auf die Gerinnungskaskade und die Fibrinbildung wird beeinträchtigt. Daher dauert es auch, bis sich nach Ansetzen der Wirkstoffe ein messbarer Effekt einstellt beziehungsweise bis dieser beim Absetzen wieder nachlässt. Aus diesem Grund werden sowohl beim An- als auch beim Absetzen der Cumarine zusätzlich Heparine gegeben, um die Blutgerinnungshemmung besser zu steuern. Auch erklärt der Mechanismus, warum die Vitamin-K-Gabe bei akuten Überdosierungen oder Blutungen nichts bringt. Im Falle bedrohlicher Blutungen werden daher die Gerinnungsfaktoren selbst substituiert. Die Dosierung wird individuell vom Arzt festgelegt und mit Hilfe des Quick- beziehungsweise INR-Werts überwacht. Bei etwa einem Drittel der Patienten gibt es jedoch Probleme mit der Cumarinbehandlung. Daher kommen immer häufiger direkte orale Antikoagulanzen zum Einsatz. Sie nehmen nicht den Umweg über Vitamin K, sondern richten sich direkt gegen den Gerinnungsfaktor Xa (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban) oder Faktor IIa (Dabigatranetexilat, Argatroban). In der Praxis haben sie sich vor allem wegen ihrer besseren Steuerbarkeit bewährt, sodass regelmäßige Kontrollen der Gerinnungswerte entfallen können. Zudem existieren spezifische Antidote. Ein Nachteil ist ihr vergleichsweise hoher Preis, auch muss bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisanpassung stattfinden, zum Teil liegen Kontraindikationen vor. ■

*Farina Haase,
Apothekerin/Redaktion*