

**Diplomarbeit**

**Erworbene Hemmkörper-Hämophilie gegen Faktor V -  
Eine seltene Erkrankung mit unterschiedlichen klinischen  
Verläufen und therapeutischen Ansätzen  
Literaturrecherche anhand eines Fallberichtes**

eingereicht von

**Bianca Theußl**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Angiologie**

**Universitätsklinik für Innere Medizin, LKH-Univ. Klinikum Graz**

unter der Anleitung von

**Ass.Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Thomas Gary**

Graz, am 05.08.2015

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 05.08.2015*

*Bianca Theußl eh*

## **Vorwort**

Im Studium der Humanmedizin absolviert man über 12 Semester zahlreiche Prüfungen sowie Famulaturen.

Schon bei meiner ersten Famulatur auf der Inneren Medizin wurde mein Interesse in diesem Fachgebiet geweckt.

Als langjährige Freundin eines angehenden Internisten wurde ich die letzten Jahre mehrmals mit den Aufgaben und Tätigkeiten der Inneren Medizin, speziell in den Teilgebieten des Gefäßsystems, sowie der Hämatologie konfrontiert und mein Interesse wurde geweckt.

Spätestens nach dem Pflichtmodul der Inneren Medizin im Rahmen des Medizinstudiums stand für mich fest, dass ich meine Diplomarbeit einem Thema dieses Fachbereichs widmen möchte.

## Danksagungen

Ich möchte mich in erster Linie bei Ass.Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Thomas Gary und Assistenzarzt Dr.med.univ. Peter Rief bedanken, die es mir ermöglicht haben, diese Diplomarbeit aufbauend auf einem Fallbericht zu verfassen. All die benötigten Daten wurden mir dankenderweise zur Verfügung gestellt. Ohne diese wäre die Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen wäre.

Weiters bedanke ich mich bei meinen Freunden, die mit mir im Laufe des Studiums durch all die Höhen und Tiefen gegangen sind und immer für mich da waren.

Der größte Dank gilt meinen Eltern, sowie ihren Lebenspartnern Eduard und Sophie, die mich während des gesamten Studiums finanziell unterstützen. Ohne Sie wäre dieses langjährige Studium nicht möglich gewesen. Sie schenken mir stets an all den Tagen vor den Prüfungen, sowie bei meiner letzten großen Hürde der Diplomarbeit ein offenes Ohr.

Danke auch, für die aufmunternden Worte, sei es nun von den Eltern, Freunden sowie vom Betreuer, die ich während der Verfassung meiner Diplomarbeit so dringend benötigt habe.

## **Zusammenfassung**

Wir berichten über einen Fall eines 58-jährigen männlichen Patienten mit idiopathisch erworbenem, asymptomatischen Inhibitor gegen Gerinnungsfaktor V (2,65 Bethesda Units, Faktor V Aktivität < 8 %) und tiefer Venenthrombose. Die Gerinnungsstörung wurde als Zufallsbefund sieben Monate vor Auftreten der tiefen Venenthrombose im Rahmen einer präoperativen Gerinnungstestung diagnostiziert. Der Patient wurde zunächst erfolgreich mit Steroiden therapiert und die Faktor V Aktivität stieg innerhalb von acht Wochen auf 42 %. Nach sieben Monaten Therapie entwickelte der Patient jedoch eine tiefe Venenthrombose in der rechten Vena femoralis sowie eine Pulmonalarterienembolie. Eine darauffolgende laborchemische Testung der Gerinnung ergab einen neuerlichen Abfall der Faktor V Aktivität auf 21 %, einen Anstieg der Bethesda Units auf 1,08 sowie eine INR von 1,99. In Zusammenschau zeigen diese Befunde deutlich, dass auch unter einer vorliegenden laborchemisch ausgeprägten Blutungsneigung bei entsprechender Klinik an thromboembolische Ereignisse gedacht werden muss.

## **Ausgangslage**

Die Grundlage dieser Diplomarbeit ist der Fallbericht eines 58-jährigen Patienten dessen präoperatives Routinelabor sich im Rahmen einer bevorstehenden Nasenseptum-Operation bezüglich der Gerinnungsparameter pathologisch zeigte. Es wurden trotz Ausschluss gerinnungshemmender Medikation eine verlängerte Prothrombin-Zeit mit 37 Sekunden sowie eine aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit mit 67,7 Sekunden festgestellt. Eine weitere Testung der Gerinnungsfaktoren ergab eine Faktor V Aktivität < 8% sowie eine deutliche Verminderung der Aktivität der Gerinnungsfaktoren II, VII, und X.

## **Methoden**

Mithilfe der Protokolle der Angiologie und Hämatologie sowie der Laborparameter wurde der Fallbericht erstellt. Anhand bisher publizierter Studien bezüglich Faktor V-Inhibitor wurden die Ergebnisse und Schlussfolgerung formuliert.

## **Ergebnisse**

In der Literatur gibt es einen generellen Konsensus, dass bei asymptomatischen Patienten mit Faktor V Hemmkörpern keine Therapie indiziert ist, gleichgültig der Höhe des bestehenden Hemmkörper-Titers und der Faktor V Aktivität. (1, 2)

Jedenfalls wurde eine immunsuppressive Therapie, zumeist Aprednislon als Monotherapie, aber auch in unterschiedlichen Kombinationen mit Cyclophosphamid, Azathioprin und Cyclosporin mit Erfolgsraten von 60 % und mehr angewendet, um eine Suppression des Hemmkörper-Bildung zu erreichen. (1, 2)

In der Literatur gibt es mehrere unterschiedliche Therapiemöglichkeiten bzw. -ansätze für erworbene Faktor V Hemmkörper. Bei auftretenden Blutungskomplikationen werden Transfusionen von Fresh Frozen Plasma (FFP), Blutplättchentransfusionen sowie Plasmapherese und Immunglobuline intravenös als Therapieoptionen beschrieben. Bei asymptomatischen Patienten werden Immunsuppressive Therapie bzw. keine Therapie diskutiert. (3)

## **Schlussfolgerung**

Im Falle unseres Patienten wurde der Faktor V Hemmkörper zufällig im Rahmen eines präoperativ durchgeführten Routine-Labors durch eine auffällig verlängerte Prothrombinzeit und aktivierte partielle Thromboplastinzeit entdeckt. Da eine notwendige Operation indiziert und geplant war wurde eine immunsuppressive Therapie eingeleitet um eine Eradikation des Faktor V Hemmkörpers zu erreichen. Diese Therapieoption entspricht den Empfehlungen der aktuellen Literatur. Nach 7- monatiger Therapie mit Aprednislon trat eine venöse Thromboembolie bei unserem Patienten auf. Nach unserem Wissensstand wurde ein solcher Fall in der Literatur nicht beschrieben.

## **Abstract**

We report a case of a 58-year-old male who developed a deep vein thrombosis in the presence of an idiopathically acquired, asymptomatic factor V inhibitor (2.65 Bethesda Units; factor V activity < 8%) which was diagnosed 7 months before during a routine preoperative coagulation testing.

The patient was successfully treated with steroids regaining a factor V activity of 42% within 8 weeks. After 7 months of treatment the patient developed a deep vein thrombosis in the right femoral vein as well as a pulmonary embolism. Coagulation testing showed again a reduced FV activity of 21%, a titer of 1.08 Bethesda units and a prothrombin time-international normalized ratio of 1.99.

These findings clearly indicate that even if substantial pro-coagulant inhibition exists, thromboembolic events must be considered in such patients.

## **Initial Situation**

The basis of this Diploma thesis is the case report of a 58-year-old patient whose routine preoperative lab testing in the course of an upcoming nasal septum operation has shown pathological with regard to coagulation parameters. A prolonged prothrombin time with 37 seconds as well as an activated Partial Thromboplastin Time with 67.7 seconds have been diagnosed although anticoagulant medication has been excluded. Further testing of the coagulation factors revealed a factor V activity < 8 % as well as a considerably reduced coagulation factor activity of factors II, VII, and X.

## **Methods**

The case report has been prepared by means of the protocols from the department of Angiology and Hematology as well as by the laboratory parameters. The results and the conclusion have been formulated with the help of studies already published on factor V inhibitor.

## **Results**

The literature agrees that for asymptomatic patients with factor V inhibitors, a therapy is not indicated, irrespective of the existing inhibitor-titer and the factor V activity. (1, 2)

An immunosuppressive therapy has been applied, most often Aprednislon as monotherapy, but also in different combinations with Cyclophosphamid, Azathioprin, and Cyclosporin, in order to achieve a suppression of the inhibitor development. This has achieved successful results of 60 % and more. (1, 2)

The literature shows different possibilities of, and approaches to, therapies for acquired factor V inhibitors. Possible therapies for bleeding complications include the transfusion of fresh frozen plasma (FFP) or blood platelets, as well as plasmapheresis and intravenous immunoglobulins. With asymptomatic patients, there exists the possibility of immunosuppressive therapies or no therapy at all. (3)

## **Conclusion**

In the case of our patient, the factor V inhibitor has been accidentally discovered because of a noticeably prolonged Prothrombin Time and an activated Partial Thromboplastin Time in the course of a routine preoperative lab testing. Due to the fact that a necessary operation was indicated and planned, an immunosuppressive therapy was applied in order to achieve an eradication of the factor V inhibitor. This therapy option is concordant with recommendations of the current literature. After a 7-months therapy with Aprednislon, our patient suffered a venous thromboembolism. From our state of knowledge, such a case has not yet been described in the literature.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> .....	<b>ii</b>
<b>Danksagungen</b> .....	<b>iii</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>vi</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Glossar und Abkürzungen</b> .....	<b>x</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>xiii</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Gerinnung &amp; Gerinnungssystem</b> .....	<b>1</b>
1.1.1 Hämostasesystem.....	1
1.1.1.1 Primäre Hämostase .....	3
1.1.1.2 Sekundäre Hämostase .....	4
1.1.2 Fibrinolysesystem.....	6
<b>1.2 Gerinnungsstörungen (Klinik, Therapie)</b> .....	<b>8</b>
1.2.1 Hämophilie.....	8
1.2.1.1 Epidemiologie .....	9
1.2.1.2 Klinik .....	10
1.2.1.3 Diagnostik .....	11
1.2.1.4 Therapie.....	11
1.2.2 Thrombose .....	12
1.2.2.1 Risikofaktoren.....	12
1.2.3 Phlebothrombose .....	13
1.2.3.1 Lokalisation .....	13
1.2.3.2 Klinik .....	14
1.2.3.3 Differentialdiagnosen .....	15
1.2.3.4 Komplikationen .....	15
1.2.3.5 Diagnostik .....	16
1.2.3.6 Differentialdiagnosen .....	19
1.2.3.7 Therapie.....	20
1.2.4 Thromboembolie .....	21
1.2.4.1 Venöse Thromboembolie .....	22
1.2.4.2 Risikofaktoren.....	22

1.2.4.3	Therapie.....	22
1.2.5	Hemmkörperhämophilie.....	23
1.2.5.1	Epidemiologie .....	24
1.2.5.1.1	Klinik .....	24
1.2.5.1.2	Diagnostik .....	24
1.2.5.1.3	Therapie.....	25
1.2.6	Faktor V .....	25
1.2.6.1	Faktor V-Mangel angeboren .....	26
1.2.6.2	Faktor V-Mangel erworben .....	27
1.2.6.2.1	Ursachen .....	27
1.2.6.2.2	Klinik .....	27
1.2.6.2.3	Diagnostik .....	28
1.2.6.2.4	Therapie.....	28
<b>2</b>	<b>Material &amp; Methoden.....</b>	<b>29</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>30</b>
<b>3.1</b>	<b>Ergebnisse der Literaturrecherche .....</b>	<b>30</b>
3.1.1	Ursachen des erworbenen Faktor V-Mangels .....	30
3.1.2	Klinik.....	32
3.1.3	Drei publizierte Fallberichte mit Faktor V Inhibitor und thrombembolische Ereignisse .....	34
3.1.4	Therapie .....	35
3.1.5	Prognose.....	36
<b>3.2</b>	<b>Fallpräsentation .....</b>	<b>37</b>
3.2.1	Ausgangssituation.....	37
3.2.2	Labor.....	37
3.2.3	Procedere.....	38
3.2.4	Anamnese .....	38
3.2.5	Therapieansätze bei erworbenem Faktor V-Hemmkörper .....	38
3.2.6	Therapiemaßnahmen .....	38
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>41</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>44</b>
	<b>Anhang –Projektplan .....</b>	<b>48</b>

## Glossar und Abkürzungen

A.	Arteria, die Arterie
ADP	Adenosindiphosphat
AK	Antikörper
APC	aktiviertes Protein C
Arg	Arginin
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
β	beta
Ca <sup>2+</sup>	Calzium
DDAVP	1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin
DNA	deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
etc.	et cetera
F	Faktor
FFP	Fresh Frozen Plasma
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMWG	High Molecular Weight Kininogen
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
INR	International Normalized Ratio
mg	Milligramm
PAI	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
PL	Prothrombinaktivatorkomplex
PT	Prothrombinzeit
PTT	partielle Thromboplastinzeit
TF	Tissue Factor
t-PA	tissue-typ plasminogen activator
TVT	tiefe Venenthrombose
u. a.	unter anderem
u-PA	urokinase-typ plasminogen activator
u. v. a.	und viele andere
v. a.	viele andere

VTE	venöse Thromboembolie
u. v. m.	und viele mehr
V.	Vena, die Vene
z. B.	zum Beispiel

# Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1. PRIMÄRE UND SEKUNDÄRE HÄMOSTASE (5).....	2
ABBILDUNG 2. GERINNUNG (4).....	5
ABBILDUNG 3. FIBRINOLYSESYSTEM (5).....	7
ABBILDUNG 4. VERERBUNGSGANG HÄMOPHILER MANN MIT GESUNDER FRAU (8).....	9
ABBILDUNG 5. VERERBUNGSGANG GESUNDER MANN MIT KONDUKTORIN (8).....	9
ABBILDUNG 6. VERERBUNGSGANG HÄMOPHILER MANN MIT KONDUKTORIN (8).....	10
ABBILDUNG 7. DIAGNOSEALGORITHMUS BEI VERDACHT AUF TVT (5).....	16
ABBILDUNG 8. SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER DUPLEXSONOGRAPHIE (12).....	18
ABBILDUNG 9. SCHEMA DER D-DIMER BILDUNG (15).....	19
ABBILDUNG 10. DIFFERENTIALDIAGNOSEN VON PHLEBOTHROMBOSEN SOWIE DEREN AUSSCHLUSSMAßNAHMEN (5).....	20
ABBILDUNG 11. MESSUNG FAKTOR V-AKTIVITÄT.....	39

## Tabellenverzeichnis

TABELLE 1. SCHWEREGRADE DER HÄMOPHILIE (7) .....	11
TABELLE 2. WELLS-SCORE: BESTIMMUNG DER KLINISCHEN WAHRSCHEINLICHKEIT EINER VENENTHROMBOSE (5) .....	17

# 1 Einleitung

## 1.1 Gerinnung & Gerinnungssystem

Die Gerinnung kann im Gesamten als eine „Wechselwirkung zwischen Gefäßwand, Thrombozyten, plasmatischer Gerinnung und dem fibrinolytischen System“ angesehen werden. (4)

In den folgenden Kapiteln werden die einzelnen Komponenten dieses Systems differenziert behandelt.

### 1.1.1 Hämostasesystem

Das Hämostasesystem bewirkt ein fein abgestimmtes Zusammenwirken von zellulären und plasmatischen Blutbestandteilen und der Gefäßwand. Wird beispielsweise die Gefäßwand verletzt, kommt es zur Bildung eines fibrin- und thrombozytenreichen Blutgerinnsels, das so den Reparaturmechanismus einleitet und in weiterer Folge die Gefäßintegrität wiederherstellt. Unterschiedliche Inhibitorsysteme, zu nennen wären etwa Antithrombin, Protein C und Tissue Factor Pathway Inhibitor, steuern die Gerinnungsaktivierung und begrenzen lokal den Gerinnungsprozess. (5)

Als Gegenspieler dieses regulatorischen Systems fungiert das Fibrinolyse-System, welches einer überschüssigen Fibrinbildung entgegenwirkt und der Rekanalisierung im Gefäß dient. Es sind unterschiedliche Störungen dieser regulativen Systeme bekannt, die durch ihre vielschichtigen Wechselwirkungen zu erheblichen Folgen im Gerinnungssystem führen. Vasopathien, also Erkrankungen und Anomalien der Blutgefäße, Koagulopathien, welche Störungen der plasmatischen Gerinnung bezeichnen, aber auch Thrombozytopenien können ursächlich für hämorrhagische Diathesen sein. Letztere bezeichnen die Blutungsneigung und sind von Hämostasestörungen abzugrenzen, weil diese mit erhöhter Gerinnbarkeit des Blutes einhergehen und sich in Form einer Thrombophilie manifestieren können. (5)

Generell kann das Gerinnungssystem in primäre und sekundäre Hämostase eingeteilt werden. Im folgenden Kapitel werden die einzelnen Teile dieses Systems genauer beleuchtet, auch sehen Sie in Abbildung 1 eine Darstellung der Kaskade der primären und sekundären Hämostase.

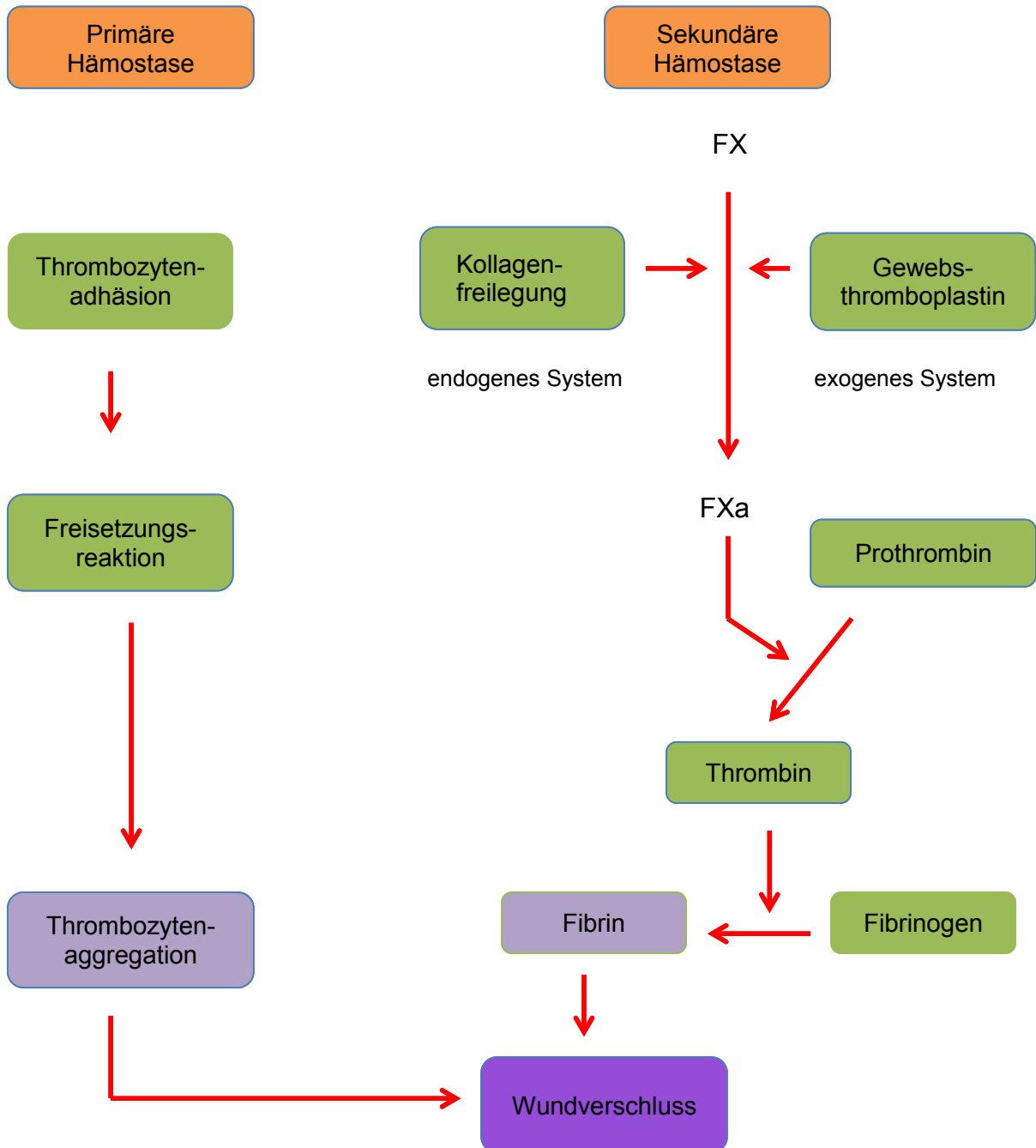


Abbildung 1. Primäre und sekundäre Hämostase (5)

### **1.1.1.1 Primäre Hämostase**

Wie eingangs erwähnt, gliedert sich das Hämostasesystem funktionell in eine primäre und sekundäre Phase.

Grundlegend wird unter der primären Hämostase die Bildung des Plättchenthrombus verstanden, der bei größeren Verletzungen zusammen mit der plasmatischen Gerinnung zu einem Wundverschluss führen kann. Das Endothel der Blutgefäße stellt eine physiologische Barriere zwischen den aktivierbaren Thrombozyten und den Gerinnungsfaktoren im Blut dar. Wenn bei einer Gefäßverletzung das Endothel mitbetroffen ist, wird konsekutiv das Hämostasesystem aktiviert. Als erstes kommt es hierbei zu einer reflektorischen Vasokonstriktion. Diese Funktion stellt eine Art mechanische Blutstillung dar. Bei einer Schädigung sind die Gerinnungsvorgänge im Regelfall örtlich begrenzt und im Bereich der Endothelschädigung heften sich zirkulierende Thrombozyten direkt oder unter Vermittlung des Von-Willebrand-Faktors und seiner Bindungsstelle auf der Thrombozytenmembran an das subendotheliale Bindegewebe. (5)

Durch die Anheftung der Thrombozyten verändert sich ihre Konformation und sie setzen ihrerseits Blutplättchen stimulierende Inhaltsstoffe wie ADP oder Thromboxan A<sub>2</sub> frei. Diese ehemals intrazellulären Transmitterstoffe aktivieren weitere Thrombozyten und locken sie an den Ort der Gefäßverletzung. Durch den Kontakt mit der subendothelialen Matrix, ihren Proteinen wie Kollagen, sowie Plättcheninhaltsstoffe wie ADP, oder lokal gebildetes Thrombin induzieren an der Thrombozytenoberfläche durch Konformationsänderungen von Membranglykoproteinen die Expression eines Fibrinogenrezeptors. Dieser wird zur Familie der Adhäsine gezählt, die auch als Integrine bezeichnet werden. Unter Vermittlung von Fibrinogen kommt es zu guter Letzt zur unumkehrbaren Anlagerung und Verklebung der Blutplättchen untereinander, der Thrombozytenaggregation. (5)

### **1.1.1.2 Sekundäre Hämostase**

Parallel zur primären Hämostase ablaufend, wird die plasmatische Gerinnung aktiviert. Durch Kontakt des Plasmas mit dem Gewebefaktor (Tissue Factor), der von perivaskulären Fibroblasten und der subendothelialen Basalmembran exprimiert wird, wird die plasmatische Gerinnung getriggert. Aufgrund des membranständigen Tissue Factors in Verbindung mit Faktor VII bzw. VIIa wird die plasmatische Gerinnungskaskade durch Umwandlung der Faktoren IX und X in ihre enzymatisch aktiven Reaktionsformen IXa und Xa aktiv. Am Ende der plasmatischen Gerinnung entstehen durch die Einwirkung von Thrombin auf Fibrinogen lösliche und längsvernetzte Fibrinpolymere. Faktor VIIIa führt durch Quervernetzung der Fibrinpolymere zur Ausbildung eines stabilen, unlöslichen Gerinnsels. Dieses Netzwerk aus Fibrinfäden fixiert den Plättchenthrombus an der Gefäßwand, die sekundäre Hämostase ist somit beendet. (5)

Nachdem diese komplexen Abläufe schriftlich schwer zu tradieren und nachzuvollziehen sind, sehen Sie in Abbildung 2 eine graphische Darstellung des Hämostasesystems.

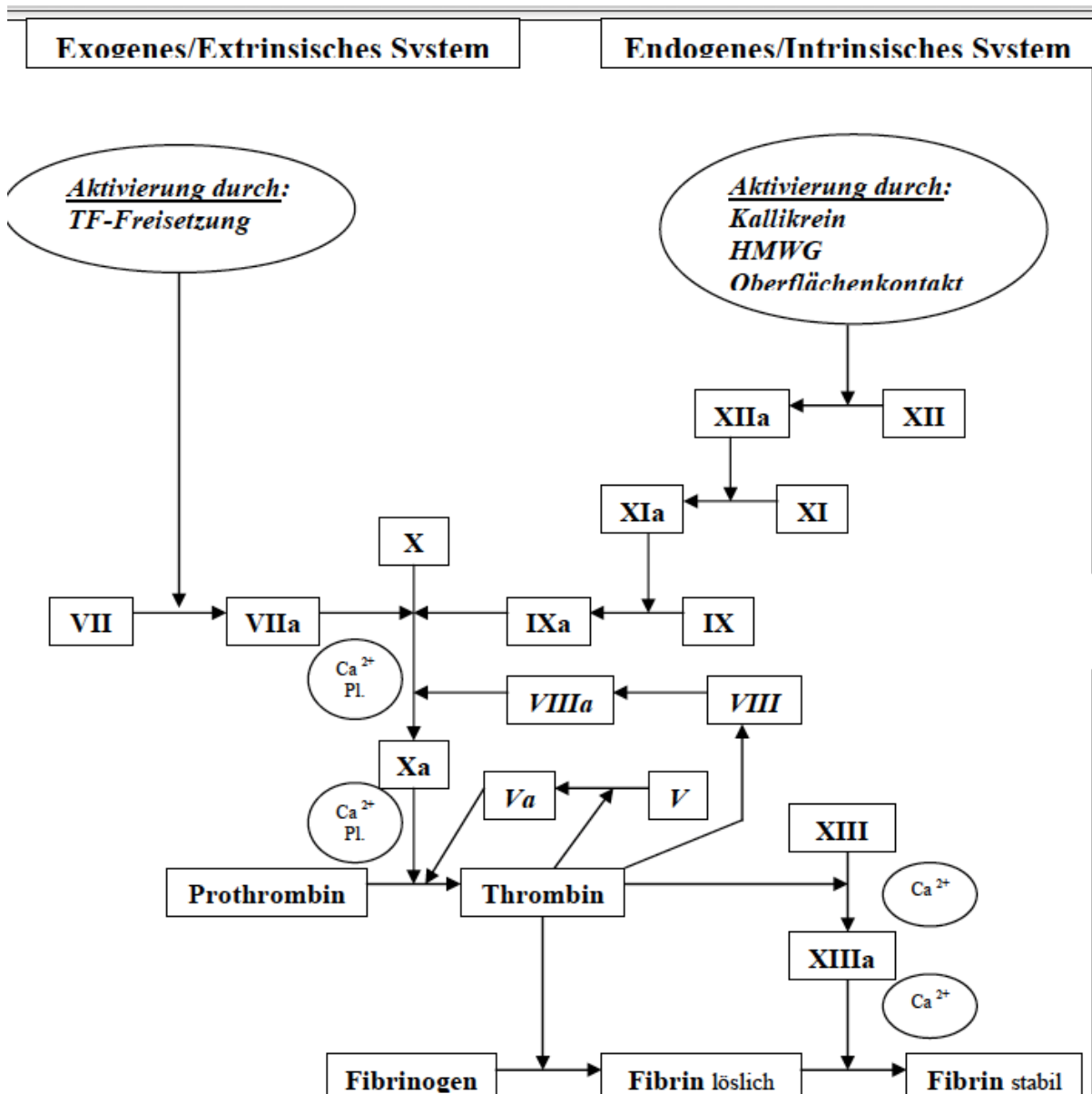


Abbildung 2. Gerinnung (4)

Das Gerinnungssystem besitzt einen physiologischen Antagonisten, das Gerinnungshemmsystem. Zusammen mit seinen Bestandteilen, den Gerinnungsinhibitoren – klinisch sind hier in erster Linie Antithrombin, Protein C und Protein S relevant – wirkt dieses durch Kontrolle und lokale Begrenzung der Gerinnungsaktivierung. (5) Im folgenden Kapitel arbeite ich dieses und das Fibrinolyse-System strukturell heraus.

### **1.1.2 Fibrinolyse-System**

Eingangs erwähnt seien die Inhibitoren der Gerinnung. Unter anderem spielt hier das Antithrombin eine wichtige Rolle. Dieses hemmt durch eine irreversible Komplexbildung nahezu alle Enzyme der plasmatischen Gerinnung. Weiters vordergründig ist das Protein C, welches unter Mitwirkung von Protein S als Kofaktor die Faktoren Va und VIIIa hemmt. Der Tissue Factor Pathway Inhibitor hemmt seinerseits über Faktor VIIa und Faktor X die Aktivierung des extrinsischen Systems. (5)

Die Hauptfunktion des Fibrinolyse-Systems besteht darin, Fibringerinnsel aufzulösen und damit die Gefäßdurchgängigkeit wiederherzustellen. Die lokale und systemische Fibrinolyseaktivität wird durch eine verschiedenartige Gruppe von aktivierenden und hemmenden Faktoren reguliert. Dies ist wie bei der Gerinnung ein fein abgestimmtes Konzept. Unter Mitwirkung von Plasminogenaktivatoren, welche aus der Gefäßwand und dem Gewebeparenchym freigesetzt werden, wird das Proenzym Plasminogen in aktives Plasmin umgewandelt, das folglich Fibrin zu löslichen Fibrinolyseprodukten abbaut. Unterschieden werden Plasminogenaktivatoren vom Gewebe bzw. Urokinase-Typ (t-PA bzw. u-PA). (5)

Als wichtigste Inhibitoren sind unter anderem das plasminhemmende Alpha 2 Antiplasmin und die Plasminogenaktivator-Inhibitoren PAI-1 und PAI-2 zu nennen, die sowohl t-PA als auch u-PA hemmen. Störungen in diesem System können sich als Hyper- oder Hypofibrinolyse klinisch manifestieren. (5)

Folgend in Abbildung grafisch dargestellt sehen Sie das Fibrinolyse-System und seine Bestandteile.

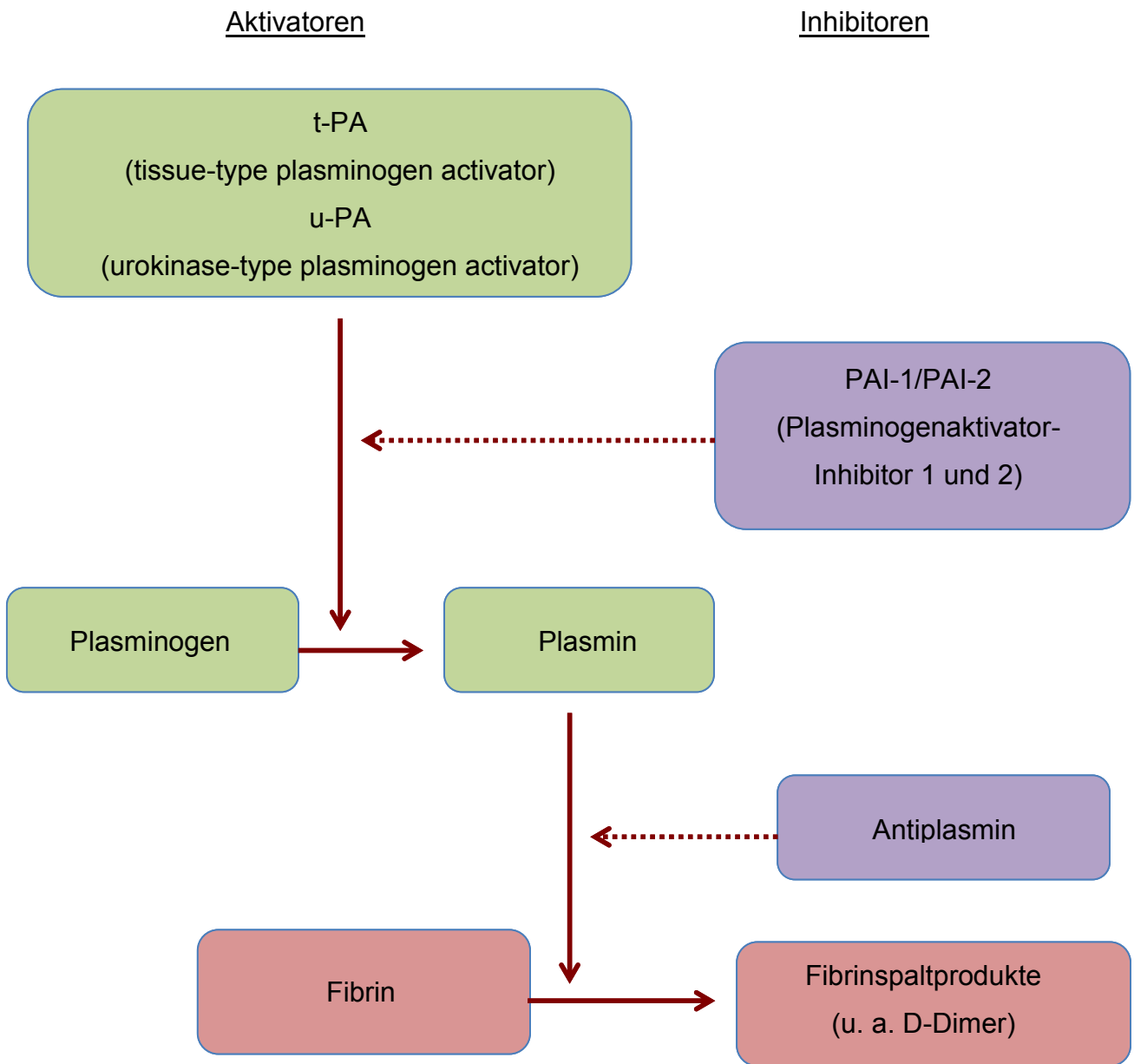


Abbildung 3. Fibrinolysesystem (5)

## **1.2 Gerinnungsstörungen (Klinik, Therapie)**

Als Koagulopathie wird in der Medizin eine Störung der Blutgerinnung bezeichnet, welche zu einer erhöhten Blutungsneigung führt. Das Wort Koagulopathie leitet sich aus dem Lateinischen *coagulatio* „das Gerinnen“ und aus dem Griechischen *πάθος, páthos* „Leiden(schaft), Pathos“ ab. Grundsätzlich werden Koagulopathien durch einen Mangel an Gerinnungsfaktoren verursacht. Die Schleimhautblutungszeit, welche bei den Thrombozytopenien verlängert ist, ist hierbei nicht verändert. Von Bedeutung ist es, angeborene von erworbenen Ursachen sowie das Fehlen oder eine Verminderung von Gerinnungsfaktoren von möglich vorhandenen Gerinnungsfaktordefekten zu unterscheiden. (6)

Zu den angeborenen Koagulopathien zählen z. B. das Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom und Hämophilien. Erworbene Koagulopathien können bei Erkrankungen der Leber, einem Mangel an Vitamin K und der Hemmkörperhämophilie auftreten. (6)

Aufgrund der Relevanz für diese Arbeit werde ich auf hier erwähnte und ausgewählte Erkrankungen im kommenden Kapitel näher eingehen und diese vonseiten der klinischen und physiologischen Relevanz beleuchten.

### **1.2.1 Hämophilie**

Bei der Erkrankung der Hämophilie handelt es sich um eine vererbte Störung des Blutgerinnungssystems, die mit Wundheilungsstörungen und Blutungen unterschiedlichen Ausmaßes einhergeht. (7)

Etwa die Hälfte der Blutererkrankung wird vererbt, die andere Hälfte entsteht durch Neumutationen. Liegt ein Mangel des Gerinnungsfaktors VIII vor, spricht man von Hämophilie A, besteht hingegen ein Mangel des Faktors IX, handelt es sich um Hämophilie B. Es kommt zu einer verminderten Synthese des Faktors VIII oder Faktors IX, welche wiederum eine verlangsamte Fibrinbildung nach sich zieht. (7)

### 1.2.1.1 Epidemiologie

Auf Deutschland bezogen beträgt die Inzidenz der Erkrankung 1:10 000 Personen. Etwa 80 % aller Hämophilien weisen einen Faktor VIII Mangel auf, nur 20 % einen Faktor IX Mangel. Da die Hämophilie X-chromosomal-rezessiv vererbt wird, handelt es sich bei den Betroffenen meist um Männer und nur in extrem seltenen Fällen um Frauen. (7)

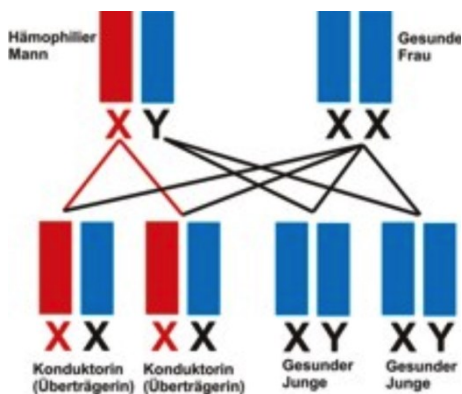


Abbildung 4. Vererbungsgang hämophiler Mann mit gesunder Frau (8)

In Abbildung 4 sehen Sie, dass alle Töchter eines hämophilen Mannes und einer gesunden Frau Konduktorinnen sind, da sie vom Vater das kranke X-Chromosom erhalten. Alle Söhne eines hämophilen Mannes und einer gesunden Frau sind gesund, da sie das gesunde X-Chromosom der Mutter erhalten. (8)

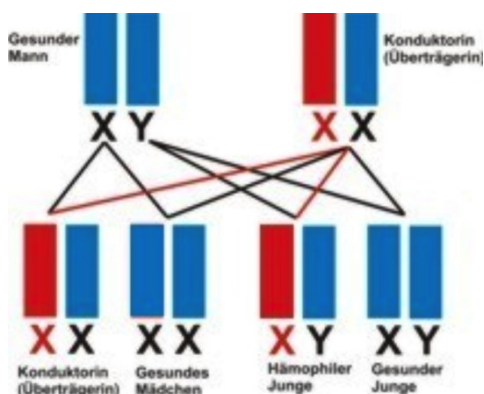


Abbildung 5. Vererbungsgang Gesunder Mann mit Konduktorin (8)

In Abbildung 5 sehen Sie, dass das Risiko der Söhne und Töchter einer Konduktorin (Überträgerin) und eines gesunden Mannes jeweils 50 % beträgt Hämophiler oder Konduktorin zu werden. (8)

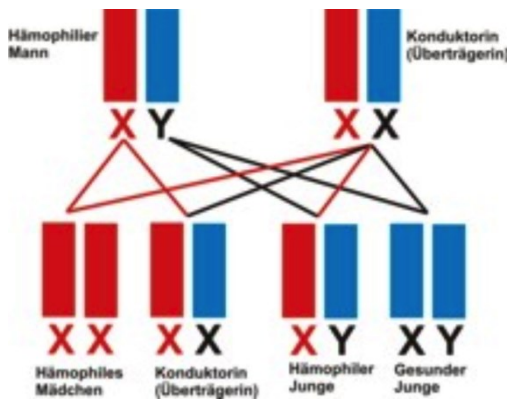


Abbildung 6. Vererbungsgang Hämophiler Mann mit Konduktorin (8)

In Abbildung 6 sehen Sie, dass im sehr unwahrscheinlichen Fall, wenn ein hämophiler Mann und eine Konduktorin Kinder haben, auch für die Mädchen ein Risiko von 50 % besteht, hämophil zu werden. (8)

### 1.2.1.2 Klinik

Die Ausprägung des Krankheitsbildes ist abhängig von der Restaktivität der Gerinnungsfaktoren. Hinweise auf die Erkrankung können spontane oder ausgedehnte Blutungen bei Bagateltraumen oder operativen Eingriffen sein. Oft finden sich auch Blutungen im Bereich der Gelenke, v. a. bei Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenken. Als Folge daraus resultieren Sekundärschäden wie Gelenkdeformationen und Instabilität. Ebenso können Haut und Weichteilblutungen sowie intrakraniale Blutungen auftreten. (5)

In der folgenden Tabelle werden die Schweregrade der Hämophilie in Bezug auf die Faktorenaktivität in Prozent dargestellt.

Schweregrad	Anteil der Patienten (%)	Faktorenaktivität
schwer	55 %	< 5 %
Mittelschwer	20 %	5-20 %
Mild	20%	20-70 %
Nicht erfasst	5 %	Unbekannt

**Tabelle 1. Schweregrade der Hämophilie (7)**

### **1.2.1.3 Diagnostik**

Richtungsweisend sind eine ausführliche Erhebung einer möglich positiven Familienanamnese sowie der Blutungstyp. Gerinnungswerte im Labor weisen eine normale Blutungszeit und einen normalen Quick-Wert auf, während die aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) verlängert ist. Zur Bestätigung der Diagnose, ob es sich um eine Hämophilie A oder B handelt, werden die Faktoren VIII- und IX- Aktivitäten herangezogen. Dabei zeigt sich im Falle der Erkrankung eine Verringerung der betroffenen Aktivität. Da die Hämophilie vererbt wird, ist es wichtig, eine Familienuntersuchung sowie eine DNA-Analyse durchzuführen. Alle betroffenen Familienmitglieder, dies gilt auch für Konduktorinnen, sollten genetisch beraten werden. Im Falle einer Schwangerschaft wird bei bekanntem Gendefekt die Chorionzottenbiopsie oder eine Fruchtwasseruntersuchung zur pränatalen Untersuchung angeboten. (5)

### **1.2.1.4 Therapie**

Zur Behandlung von Hämophilien werden Faktorenkonzentrate eingesetzt. Dabei handelt es sich um hochgereinigte, virusinaktivierte FVIII- oder FIX-Konzentrate, die aus Plasma gewonnen werden, oder rekombinante FVIII- oder FIX-Gerinnungsfaktoren. Bei leichten Fällen der Hämophilie A wird DDAVP verabreicht, während Faktorensubstitutionen bei Operationen sowie nach größeren Verletzungen bei allen Hämophilie Formen indiziert sind. (7)

Zur Berechnung des prozentuellen Anstiegs der FVIII- und FIX-Faktoren dient folgende Faustregel: Eine Einheit von FVIII oder FIX pro Kilogramm Körpergewicht geht einher mit einer Anhebung von FVIII bzw. FIX im Plasma um 1-2 Prozent. (9)

## 1.2.2 Thrombose

Die Thrombose ist definiert als intravasale, intravitale Gerinnung des Blutes, was zur Bildung eines Blutgerinnsels, einem sogenannten Thrombus, führt. Zu unterscheiden sind der Abscheidungsthrombus, der Gerinnungs- und der hyaline Thrombus. (10)

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen venösen und arteriellen Thrombosen, wovon erstere am häufigsten sind. (9)

### 1.2.2.1 Risikofaktoren

Zur Entstehung von Thrombosen tragen im Wesentlichen drei Faktoren bei, die als Virchow-Trias zusammengefasst werden. (10)

Dazu zählen:

- ◆ Veränderungen an der Gefäßwand verursacht durch:
  - Mechanische Belastungen
  - Exogene Substanzen
  - Immunologische Reaktionen
  - Rauchen
  - Ionisierende Strahlen (10)
  
- ◆ Veränderung der Hämodynamik (Verlangsamung des Blutstroms) durch:
  - Rechtsherzinsuffizienz
  - Varikose
  - Leberzirrhose
  - Aneurysmen (10)
  
- ◆ Veränderungen der Blutzusammensetzung bedingt durch:
  - Änderungen des Plasmas oder der Zellzahl
  - Viskositätserhöhung im Blut
  - Myeloproliferative Erkrankungen
  - Karzinome (10)

### 1.2.3 Phlebothrombose

Die Phlebothrombose ist definiert als Gerinnselbildung in tief liegenden Venen, die ein Gefäß teilweise oder vollständig verschließen kann. (7)

Am häufigsten finden sich Thrombosen im Bereich der Bein- und Beckenvenen, seltener sind Arm- und Schultervenen davon betroffen. (11)

Die Inzidenz liegt bei 1/1000 pro Jahr, wobei zu erwähnen ist, dass das Risiko einer Erkrankung mit dem Alter zunimmt. (5)

#### 1.2.3.1 Lokalisation

Man unterscheidet folgende Formen der Ausbreitung und Lokalisation von Thrombosen:

- **aszendierende Bein- und Beckenvenenthrombose:**
  - Sie ist die häufigste Form und weist eine Ausbreitung der Thrombose von distal nach proximal auf. (5, 11)
  
- **deszendierende Bein- und Beckenvenenthrombose:**
  - Sie entsteht proximal in den Beckenvenen und breitet sich nach distal aus, meist verursacht durch eine Kompression der Vene von außen, z. B. durch das Wachstum eines Tumors. (5, 11)
  
- **isolierte Beckenvenenthrombose:**
  - Tritt selten auf.
  - Durch die kreuzende rechte A. iliaca communis kommt es zur Irritation der linken V. iliaca communis, wodurch die linke Beckenvene häufiger betroffen ist als die rechte.
  - Bei Beteiligung der Beckenvenen erhöht sich das Risiko einer Embolie auf 65 % - im Gegensatz zu 25-35 % bei einer isolierten Oberschenkelvenenthrombose. (11)

- Arm- und Schultergürtelvenenthrombose:

- Synonym: Paget-von-Schroetter-Syndrom (durch eine Thrombose der V. axillaris oder V. subclavia kommt es zu einer akuten Achselvenensperre).
- Macht ca. 2 % aller Thrombosen aus.
- Eine häufige Ursache sind Irritationen der Vene durch zentrale Venenkatheter.
- Weitere Auslöser sind ungewohnte, übermäßige Belastungen des Arms beim Sport oder bei Arbeiten über dem Kopf. (11)

Zu beachten ist, dass bei etwa 10-20 % aller Thrombosepatienten ein Tumor insbesondere von Pankreas, Lunge, Nieren, Ovar oder Testes vorliegt. (11)

### **1.2.3.2 Klinik**

Zu den Anzeichen bei tiefen Beinvenenthrombosen zählen einseitige Beinschwellungen, Spannungsgefühle und ziehende Schmerzen der betroffenen Extremität. Ein weiteres Merkmal ist die eintretende Besserung, die durch das Hochlagern des betroffenen Beines erfolgt. (5)

Weitere Symptome sind:

- Ausbildung eines Ödems
- überwärmte Haut
- Zyanose und glänzende Haut der Extremität durch Verschluss der Beckenachse
- Signalvenen (Hervortreten von oberflächlichen Venen) (11)

Zu beachten ist, dass gerade bei distaler Lokalisation oder immobilisierten Patienten eine Thrombose auch ohne klinische Symptome auftreten kann.

Dadurch kann es vorkommen, dass sie nicht erkannt wird und erst durch das Auftreten einer Lungenembolie rückschließend diagnostiziert wird. (11)

### 1.2.3.3 Differentialdiagnosen

Unterschiedlichste Krankheitsbilder gehen mit einer ähnlichen Symptomatik wie eine tiefe Venenthrombose einher.

Dazu zählen: ♦ Lymphödem

- ♦ Erysipel
- ♦ Oberflächliche Thrombophlebitis
- ♦ Baker Zyste
- ♦ Kompartmentsyndrom u. v. a. (5)

### 1.2.3.4 Komplikationen

Prinzipiell unterscheidet man zwischen Früh- und Spätkomplikationen.

Zu den wichtigsten Frühkomplikationen zählt die Lungenembolie. Betroffen davon sind in etwa 30 Prozent aller Patienten mit Becken- und Oberschenkelvenenthrombosen. (11)

Das Postthrombotische Syndrom ist die wichtigste Spätkomplikation. Dabei kommt es zu einer Klappeninsuffizienz des tiefen Venensystems und zur Entwicklung einer sekundären Varikose der oberflächlichen Venen, bedingt durch die Kollateralisierung. Aufgrund dieser Vorgänge entwickelt sich eine venöse Hypertonie, was letztendlich zur chronisch venösen Insuffizienz führt. Wiederum 30 Prozent aller Patienten mit tiefen Becken- und Beinvenenthrombosen können betroffen sein, allerdings tritt das Stauungssyndrom erst nach ca. fünf bis 20 Jahren nach der Thrombose auf. Ausschlaggebend dafür sind der Schweregrad und die Lokalisation. (7, 11)

Tritt der Fall ein, dass es gleichzeitig zu einem arteriellen und venösen Verschluss kommt, spricht man von Phlegmasia coerulea dolens. Es kommt zu einer rasch zunehmenden Schwellung, bläulichen Verfärbungen, starken Schmerzen sowie Pulsverlust der betroffenen Extremität. Diese Form der tiefen Beinvenenthrombose stellt einen akuten Notfall dar, da sie mit einer hohen Mortalitätsrate (20-50 %) sowie einer Amputationsrate von (10-50 %) einhergehen kann. (5, 9, 11)

### 1.2.3.5 Diagnostik

Bei Verdacht auf eine tiefe Venenthrombose wird der Diagnosealgorithmus angewandt, denn er ist sehr hilfreich bei der diagnostischen Vorgehensweise. (5)

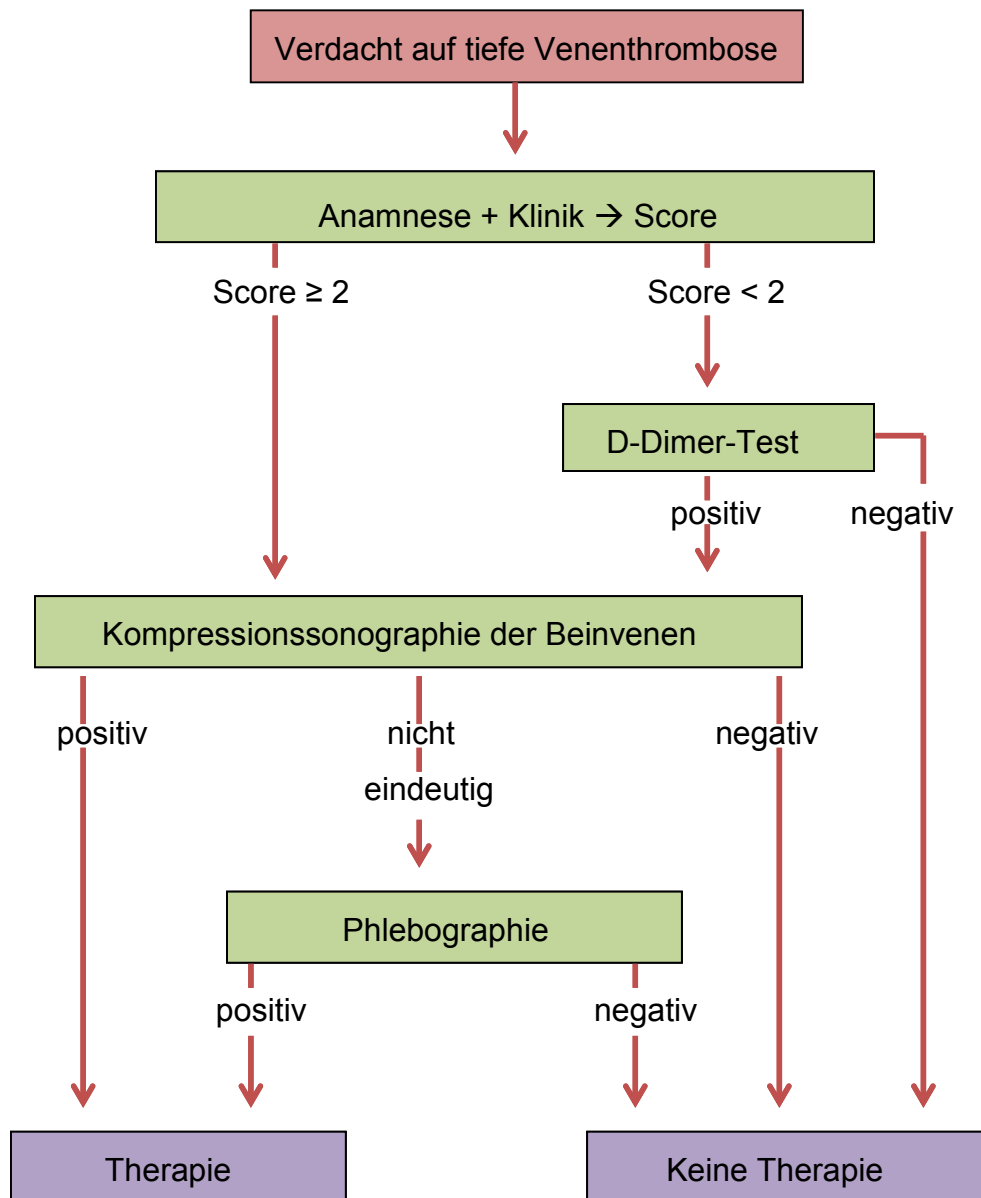


Abbildung 7. Diagnosealgorithmus bei Verdacht auf TVT (5)

Grundsätzlich erhebt man zuerst die Anamnese, gefolgt von der klinischen Untersuchung.

Bei der Anamnese erfasst man Beginn und Verlauf, Beschwerdelokalisation, Risikofaktoren, frühere thrombotische Ereignisse sowie die Familienanamnese. (5)

Die klinische Untersuchung dient zur Feststellung eines Ödems und einer möglichen Differenz im Bezug auf den Beinumfang sowie auch von Temperatur- und Farbunterschieden der Haut. (5)

Mithilfe der Angaben aus Anamnese und klinischer Untersuchung kann die Wahrscheinlichkeit einer Venenthrombose mittels eines validierten Scores errechnet werden. (5)

Klinische Charakteristik	Punkte
Aktive Krebserkrankung	1
Lähmung oder kürzliche Immobilisation der Beine	1
Bettruhe (>3 Tage); große Chirurgie (>12 Wochen)	1
Schmerz/Verhärtung entlang der tiefen Venen	1
Schwellung ganzes Bein	1
Schwellung Unterschenkel >3cm gegenüber Gegenseite	1
Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1
Kollateralvenen	1
Frühere/ dokumentierte TVT	1
Alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie tiefe Venenthrombose	-2

**Tabelle 2. Wells-Score: Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Venenthrombose (5)**

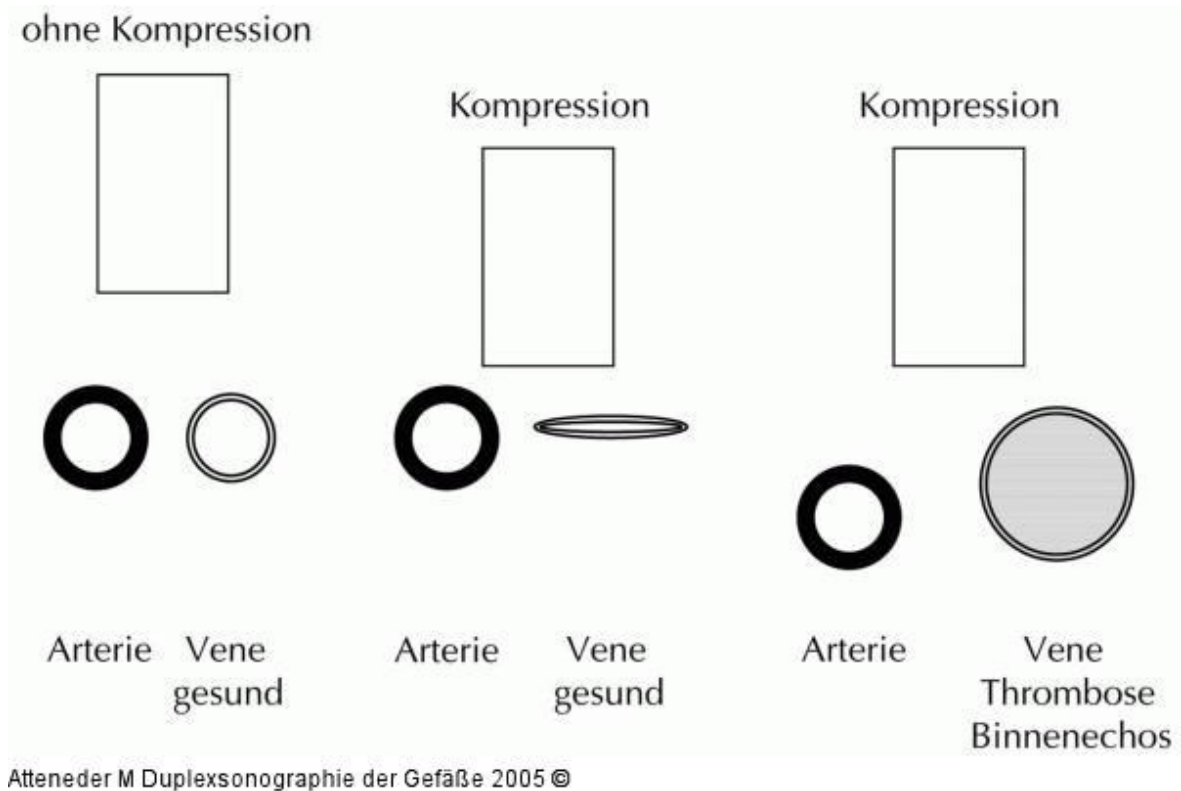
Wahrscheinlichkeit für TVT: hoch bei  $\geq 2$ , niedrig bei  $< 2$  (5)

Erhält man eine Punktezahl von  $\geq 2$  haben die Patienten eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine tiefe Venenthrombose und müssen einer bildgebenden Diagnostik unterzogen werden. (5)

Als bildgebendes Verfahren ist die Kompressionssonographie der Phlebographie und kontrastmittelunterstützten Schnittbildverfahren vorzuziehen. Sie ist eine sogenannte Ultraschalluntersuchung der Venen der betroffenen Extremität, bei der mithilfe eines Ultraschallkopfes Druck auf die Venen ausgeübt wird und diese

komprimiert. Liegt keine Pathologie vor, lässt sich die Vene vollständig komprimieren, bei einer Thrombose hingegen ist die Vene nicht komprimierbar. (5)

Die folgende Abbildung dient als Anschauungsbeispiel:



**Abbildung 8. schematische Darstellung der Duplexsonographie (12)**

Beträgt die Punktezahl  $< 2$  ist die Wahrscheinlichkeit einer tiefen Venenthrombose niedrig und es wird der D-Dimer-Test durchgeführt. (5)

Als D-Dimere werden Spaltprodukte von Fibrin bezeichnet. Kommt es zu einer Auflösung von Blutgerinnseln, wird Fibrin gespalten und D-Dimere entstehen. Diese Marker liefern Hinweise darüber, ob sich Blutgerinnsel gebildet haben. (13)

Ein hoher D-Dimer-Wert findet sich nicht nur bei einer vorhandenen tiefen Venenthrombose, auch im Rahmen einer Lungenembolie, disseminierten intravasalen Gerinnungen, Tumoren, Leukämien, Leberzirrhose oder in der Schwangerschaft kann er erhöht sein. (13)

Liegt der D-Dimer-Wert im Referenzbereich, schließt dies eine Beinvenenthrombose mit großer Wahrscheinlichkeit aus. (14)

Da jedoch, wie oben erwähnt, die D-Dimer-Erhöhung durch viele Krankheitsursachen zustande kommen kann, ist diese Bestimmung zur Bestätigung einer venösen Thrombose nicht geeignet. (14)

Weiters muss beachtet werden, dass ein/e Patient/in bedingt durch eine Krankheit eine chronische D-Dimer-Erhöhung aufweisen kann bzw. dass eine gerinnungshemmende Therapie eine Erniedrigung mit sich zieht, selbst wenn diese 24 Stunden zurückliegt. (14)

In Abbildung 9 sehen Sie eine grafisch dargestellte Übersicht der D-Dimer Bildung.

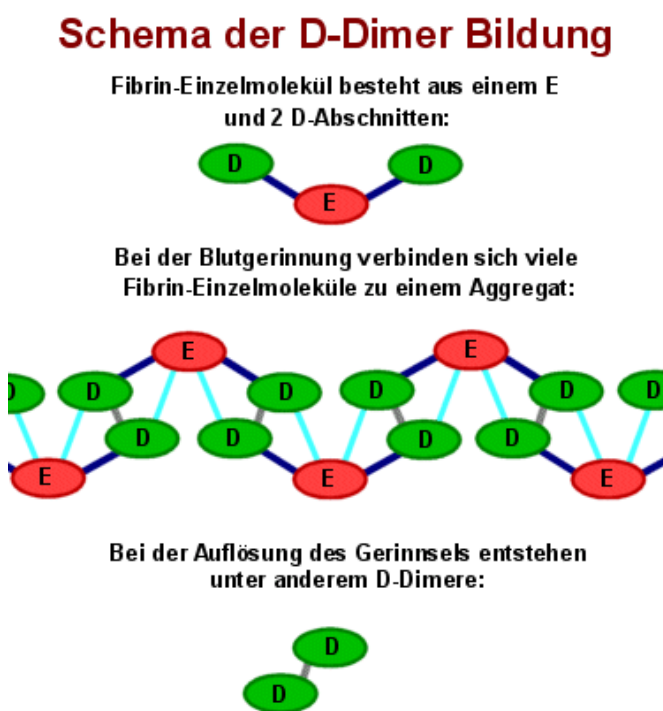


Abbildung 9. Schema der D-Dimer Bildung (15)

### 1.2.3.6 Differentialdiagnosen

Differentialdiagnosen von Phlebothrombosen, sowie Maßnahmen zum Ausschluss dieser, stelle ich graphisch in der unten angeführten Tabelle dar:

Differentialdiagnose	Ausschlussmaßnahmen
Akute Verschlechterung einer chronischen venösen Insuffizienz	- <u>Anamnese</u> : zurückliegende Venenthrombose bzw. langjährige Stauungsbeschwerden - <u>Körperliche Untersuchung</u> : Hautveränderung durch chron. Venöse Insuffizienz
Lymphödem	Stemmer-Zeichen positiv
Erysipel	Flammende Rötung mit scharfer Begrenzung, Fieber, regionäre Lymphknoten geschwollen
Oberflächliche Thrombophlebitis	Strangartige Resistenz epifaszial
Traumafolgen mit Schwellung und Schmerz	Anamnese positiv für Trauma
Baker-Zyste	Ultraschall der Poplitealregion

**Abbildung 10. Differentialdiagnosen von Phlebothrombosen sowie deren Ausschlussmaßnahmen (5)**

### 1.2.3.7 Therapie

Im Wesentlichen geht man nach dem Therapieschema wie folgt vor:

- initiale Antikoagulation
- Erhaltungstherapie
- Kompressionstherapie
- Thrombenbeseitigung (5)

Bereits bei Verdacht auf Thrombose beginnt man sofort mit der initialen Antikoagulation. Bei Bestätigung der Diagnose wird die Antikoagulation dann in therapeutischer Dosierung durchgeführt.

Mittel erster Wahl sind niedermolekulare Heparine, welche parenteral appliziert werden bzw. direkte orale Antikoagulantien gerichtet gegen Faktor II und X.

Besteht eine schwere Niereninsuffizienz, wird unfraktioniertes Heparin verwendet.  
(5)

Als zweite Maßnahme erfolgt die Erhaltungstherapie.

Sie besteht darin, ein Thromboserezidiv mittels Vitamin-K-Antagonisten oder direkten oralen Antikoagulantien (gegen Faktoren II und X wie oben bereits ausgeführt) zu verhindern. Da die Wirkung der Vitamin K Antagonisten jedoch mit Verzögerung einsetzt, ist es notwendig, diese schon parallel zur initialen Antikoagulationstherapie zu geben. Die Dauer der Erhaltungstherapie beträgt initial drei Monate. Im Anschluss daran kann es notwendig sein, die Erhaltungstherapie fortzusetzen. Dies richtet sich nach dem zu erwartenden Risiko auf ein Rezidiv sowie dem Blutungsrisiko unter antikoagulierter Therapie. (5)

Die dritte Maßnahme einer adäquaten Therapie ist die Kompressionstherapie.

In der akuten Phase lindert sie die Beschwerden und wirkt sich positiv auf die Schwellung aus, während es im Langzeitverlauf zur Reduzierung der Häufigkeit und Schwere des postthrombotischen Syndroms kommt. (5)

Da es jedoch nur bei der Hälfte der Patienten mit einer Phlebothrombose zu einem postthrombotischen Syndrom kommt, ist die Indikation eines Auslassversuchs nach zwei Jahren gegeben. (5)

Die Entfernung des Thrombus kann einerseits medikamentös mittels Fibrinolyse und andererseits chirurgisch mittels Thrombektomie erfolgen und ist nur bei vitaler Bedrohung der betroffenen Extremität im Rahmen einer Phlegmasie indiziert.

Beide Methoden haben jedoch keinen Einfluss auf die Senkung des Risikos einer Lungenembolie. (5)

Bei Patienten und Patientinnen mit einer Kontraindikation gegen Antikoagulation oder Lungenembolie trotz erfolgter Antikoagulation kann man in Erwägung ziehen, einen Vena Cava-Filter einzusetzen. Für diese Methode existiert jedoch keine durch Studien belegte Indikation. (5)

#### **1.2.4 Thromboembolie**

Die Thromboembolie ist definiert als hämatogene Verschleppung thrombotischen Materials und zählt zu den häufigsten Embolieformen. Man unterscheidet zwischen venösen, arteriellen und sogenannter paradoxer Thromboembolie. (10)

Bezugnehmend auf unseren Patienten gehe ich insbesondere auf die venöse Thrombembolie ein.

#### **1.2.4.1 Venöse Thromboembolie**

Zu den Hauptmanifestationsformen der venösen Thromboembolie zählen die tiefe Beinvenenthrombose sowie die Lungenembolie. Es besteht ein Risiko von fünf Prozent, einmal im Leben an einer venösen Thromboembolie zu erkranken. (16)

#### **1.2.4.2 Risikofaktoren**

Zu den Risikofaktoren zählen:

- höheres Alter
- längere Flugreisen > 5000 km
- Adipositas
- orale Kontrazeptiva
- Schwangerschaft
- vorausgegangene Embolie
- tiefe Venenthrombosen
- Varikose
- Herzinsuffizienz
- Diabetes Mellitus
- Operationen
- Faktor-V-Leiden-Mutation
- Prothrombin-Genmutation
- Hyperhomocysteinämie
- Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom u. v. m. (10)

#### **1.2.4.3 Therapie**

Zugelassene Medikamente in der Akutphase einer venösen Thromboembolie sind unfractioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin, Rivaroxaban, Apixaban oder Fondaparinux. Durch die Gabe von niedermolekularem Heparin in therapeutischer Dosis wurden weniger Todesfälle, Rezidive sowie Blutungskomplikationen

verzeichnet. Im Vergleich dazu zeige Rivaroxaban eine gleich gute Wirksamkeit, ist jedoch derzeit noch die teurere Variante. (16)

Die Therapiedauer zur Rezidivprophylaxe wird anhand von Risikofaktoren festgelegt. Ist die Thromboembolie auf Ursachen wie Operationen, Traumata oder Schwangerschaft zurückzuführen, sollten entweder Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban oder Dabigatran für mehr als drei Monate verabreicht werden. Tritt eine venöse Thromboembolie ohne bekannte Ursache auf, ist die Therapiedauer von mindestens sechs Monaten, wenn nicht sogar lebenslang, wiederum entweder mit Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban oder Dabigatran durchzuführen, um das einhergehende Rezidivrisiko von 30 % in den nächsten fünf Jahren zu minimieren. (16)

Im Falle von Krebserkrankungen finden niedermolekulare Heparine über die nächsten sechs Monate Anwendung. Als Alternative stehen Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Dabigatran oder Vitamin-K-Antagonisten zur Auswahl sind jedoch aufgrund des Fixdosisprinzips speziell aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos von Tumorpatienten nicht erste Wahl. (16)

### **1.2.5 Hemmkörperhämophilie**

Bei der seltenen Hemmkörperhämophilie handelt es sich um eine erworbene Gerinnungsstörung, die mit akut auftretenden Blutungsneigungen einhergeht, welche wiederum in 22 % der Fälle letal verläuft. Es sind zwei Häufigkeitsgipfel bekannt. Der erste liegt zwischen 20 und 40 Jahren und betrifft vorwiegend Frauen post partum, der andere betrifft über 60-Jährige und ist prozentuell gesehen mit 80 % der häufigere. Bei mehr als der Hälfte der Betroffenen liegt eine idiopathische Form vor. Der Rest wird mit Autoimmunerkrankungen, Malignomen und Schwangerschaft (postpartal) assoziiert. Die Ursache besteht in einer Autoantikörperbildung gegen Gerinnungsfaktoren. Am häufigsten ist der Faktor VIII betroffen. Da es sich wie bereits oben erwähnt um eine seltene Erkrankung handelt, führt dies in der Praxis oft zu Fehldiagnosen und dadurch zu einem verzögerten Therapiebeginn. (17)

### **1.2.5.1 Epidemiologie**

Die Inzidenz beläuft sich auf 1,5/100.000.000 Einwohner pro Jahr. (17)

#### **1.2.5.1.1 Klinik**

Das klinische Erscheinungsbild der Betroffenen ist charakterisiert durch subkutane, spontan auftretende, flächenhafte Blutungen (in 81 % der Fälle), gefolgt von Blutungen im Bereich von Stamm, Extremitäten und Muskeleinblutungen (45 %) und intraabdominellen/gastrointestinalen sowie urogenitalen, retroperitonealen oder thorakalen Blutungen. (17)

#### **1.2.5.1.2 Diagnostik**

Kommt es bei Patientinnen und Patienten zu spontan auftretenden Blutungen und/oder verlängerter aPPT bei normaler PTT, sollte man eine Diagnostik in Bezug auf Hemmkörperhämophilie durchführen. Diese sollte wie folgt durchgeführt werden: (17)

##### Schritt 1

Blutbild und Gerinnungsstatus:

- Thrombopenie-Ausschluss, Bestimmung von PT, aPTT, Gerinnungsfaktoraktivität (17)

##### Schritt 2

- Ausschluss von Lupus-Antikoagulans oder Antikoagulantien (17)

##### Schritt 3

- Plasmatausch-Versuch: Normalplasma wird zum Patientenplasma hinzugefügt und aPTT gemessen. Liegt ein Faktorenmangel vor, normalisiert sich aPTT, da der fehlende Gerinnungsfaktor somit ersetzt wird. (17)

##### Schritt 4

- Bestimmung des Gerinnungsfaktor-Inhibitor-Titers (17)

### **1.2.5.1.3 Therapie**

Zu den primären Therapieansätzen zählen Blutstillung, Prophylaxe von Blutungen, Elimination der Autoantikörper sowie Verhinderung der Autoantikörper-Nachbildung. Zur First Line Blutstillungstherapie zählt NovoSeven® (rekombinanter aktivierter Faktor VII oder FEIBA® (aktivierter Prothrombinkomplex-Konzentrat). Als weitere Behandlungsmöglichkeiten stehen humane Faktor-VIII-Konzentrate, Immunadsorption und Desmopressin zur Verfügung. Corticosteroide für vier bis sechs Wochen oder in Kombination mit Cyclophosphamid für bis zu sechs Wochen kommen zur Inhibitor-Eradikation zum Einsatz. Als Alternative kann auch Rituximab verwendet werden. (17)

Aufgrund der Komplexität sollte die Therapie einer erworbenen Hemmkörper-Hämophilie immer in einem Behandlungszentrum mit erfahrenen Spezialisten erfolgen. (17)

Bezugnehmend auf unseren Patienten möchte ich im speziellen noch auf den Faktorenmangel V eingehen. Zunächst eine kurze Beschreibung des Faktor V sowie ein Überblick des angeborenen und speziell auf meinen Fall bezogenen erworbenen Faktor V-Mangels.

### **1.2.6 Faktor V**

Die Synthetisierung des Faktor V erfolgt in der Leber und wahrscheinlich auch in Megakaryozyten. Der Faktor V spielt eine zentrale Rolle in der Blutstillung und ist in gerinnungshemmender sowie -fördernder Weise wirksam. Er ist ein essentieller Kofaktor des Prothrombinasekomplex, welcher Prothrombin zu Thrombin an der Oberfläche der Thrombozytenmembran umwandelt; zudem ist er an der Inaktivierung des Faktor VIII beteiligt. (18)

Die Downregulation der gerinnungsfördernden Aktivität von Faktor V kommt durch die APC vermittelte Proteolyse von Faktor V an den Positionen Arg306, Arg506 und Arg679 zustande. In der Gegenwart von Thrombomodulin, aktiviert Thrombin Protein C, welches Faktor V und die Gerinnungsaktivität unterdrückt. Abgesehen von der gerinnungsfördernden Eigenschaft besitzt Faktor V einen wichtigen gerinnungshemmenden Kofaktor im Zusammenwirken mit Protein S und APC in der APC katalysierten Inaktivierung der aktivierten Form von FVIII. Aufgrund

dessen definierten Nicolaes und Dahlback den Faktor V als Janus-faced Protein, da es, wie oben erwähnt, gerinnungsfördernde sowie -hemmende Eigenschaften aufweist. (18)

Grundsätzlich kann der Faktor V-Mangel angeboren oder erworben sein.

### **1.2.6.1 Faktor V-Mangel angeboren**

Der isolierte angeborene Faktor V-Mangel ist eine seltene Koagulopathie. Die Vererbung erfolgt autosomal rezessiv und die Prävalenz in der Bevölkerung beläuft sich bei Heterozygoten auf 1:1000 und bei Homozygoten auf 1:1000.000. Homozygote oder jene mit einem Anteil von Heterozygotie haben für gewöhnlich Faktor V-Plasmaspiegel < 10 %, während Heterozygote mit einem milden oder moderaten Faktor V-Mangel Plasmalevels um 50 % aufweisen. Diese Defekte werden mittels zwei Typen unterschieden. Typ I ist charakterisiert durch wenige oder unmessbare Antigene und funktionstüchtiges Plasma, bei Typ II findet man einen normalen oder gering reduzierten Antigenplasmaspiegel verbunden mit reduzierter Gerinnungsaktivität. (18)

Beschrieben wurde die Gerinnungsstörung erstmals im Jahre 1943 von Owren, weshalb sie auch als Owren-Erkrankung oder Parahämophilie bezeichnet wird. Aufgrund einer verlängerten Prothrombinzeit entdeckte er diesen Defekt bei einer jungen norwegischen Frau, welche ihr Leben lang an Nasenbluten und Menorrhagie litt. Ähnlich wie bei Hämophilie aufgrund eines Faktor V-Mangels kann diese Fehlsteuerung in den schwersten Formen auch mit Hämarthrose und anderen lebensbedrohlichen Hämorrhagien assoziiert sein und wurde deshalb auch als Parahämophilie bezeichnet. (18)

Die Erkrankung kann sich in Form geringer Blutungsneigung bis hin zu schweren Blutungen präsentieren. Die Therapie erfolgt durch einen Plasmaaustausch mit Fresh Frozen Plasma. (18)

### **1.2.6.2 Faktor V-Mangel erworben**

Eine seltene Blutgerinnungsstörung ist der erworbene Faktor V-Mangel bedingt durch die Ausbildung von Antikörpern gegen Faktor V. (19)

#### **1.2.6.2.1 Ursachen**

In dem von Franchini et. al. angeführten Review zählen zu den Ursachen des erworbenen Faktor V-Mangels Autoimmun- und Krebserkrankungen sowie maligne hämatologische Erkrankungen wie das Non-Hodgkin-Lymphom und das myelodysplastische Syndrom. Solide Neoplasien sind ebenso mit der Gerinnungsstörung assoziiert. (3)

Antibiotika wie Beta-Laktame, Aminoglykoside (insbesondere Streptomycin), Cephalosporine, Tetrazykline und Chinolone (insbesondere Ciprofloxacin) stehen ebenso in Verbindung zu auslösenden Faktoren und werden laut dieser Studie mit 42 % als häufigster Auslöser angegeben. (3)

Weiters zählen chirurgische Eingriffe sowie bakterielle und virale Infektionen zu den Ursachen des erworbenen Faktor V-Mangels. Weitere Ursachen sind solide oder hämatologische Transplantationen. Eine mögliche Erklärung dieses Phänomens könnte die Dysregulation des Immunsystems nach erfolgter Transplantation sein bzw. eine prophylaktische Assoziation mit Antibiotika. (3)

#### **1.2.6.2.2 Klinik**

In einem umfangreichen systematischen Review aus dem Jahre 2011 wurden bei 63 von 78 Patienten Blutungen bei der Diagnose beschrieben. Bezüglich der am häufigsten aufgetretenen Lokalisation fanden sich Schleimhautblutungen, z. B. im Gastrointestinal- sowie Urogenitaltrakt, und im Bereich der Atemwege in 62 % der Fälle. Allein in zwölf Fällen traten Blutungen im Gastrointestinaltrakt auf.

Zu den am seltensten beschriebenen Lokalisationen zählen retroperitoneale und intrakranielle Hämorrhagien. (3)

#### **1.2.6.2.3 Diagnostik**

Im Labor zeigen sich Verlängerungen der Prothrombinzeit sowie eine Verlängerung in der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit. Ein wesentlicher Aspekt ist, dass diese Zeit trotz Beifügung normalen Plasmas nicht korrigiert werden kann.

Eine verminderte Faktor V-Aktivität findet sich im Labor, wogegen die Thrombinzeit im Normbereich liegt. (3)

#### **1.2.6.2.4 Therapie**

Generell wird in der Literatur empfohlen, dass Patientinnen und Patienten die sich asymptomatisch präsentieren, nicht behandelt werden sollten, unabhängig von der Höhe der Inhibitor Titer und der Faktor-V-Aktivität im Plasma Spiegel. Im Gegensatz sollten Betroffene mit Blutungen unverzüglich behandelt werden, um eine Reduktion bzw. eine Elimination der Antikörper herbeizuführen und Blutungskomplikationen zu stoppen. (19)

Als Therapieoption werden Transfusionen von Fresh Frozen Plasma (FFP), Blutplättchentransfusionen sowie Plasmapherese und Immunglobuline intravenös angewandt. (3)

## 2 Material & Methoden

Diese Arbeit ist untergliedert in einen Fallbericht sowie einen theoretischen Teil basierend auf den Grundlagen der Gerinnung, dem zugehörigen Gerinnungssystem sowie den Gerinnungsstörungen.

Der Fallbericht wurde auf Grundlage der Protokolldaten an der Universitätsklinik Graz an der Abteilung für Innere Medizin verfasst.

Die Gliederungsvorlage der Arbeit stammt aus dem Dokument Diplomarbeit-Vorlage, zugänglich auf der Homepage der Medizinischen Universität Graz.

Als Zitierprogramm wurde die Software *EndNote* verwendet, welche die Medizinische Universität Graz den Studierenden kostenlos zur Verfügung stellt.

Die Zitierweise erfolgte mittels Vancouver Stil.

Für internistische Basisinformationen wurden Lehrbücher aus der Inneren Medizin sowie aus deren Spezialfach, der Hämatologie herangezogen. Weiters diente die Onlineplattform *Wikipedia* zur Suche von Tabellen und diversen Abbildungen. Speziell für den Fallbericht benötigte Literatur wurde vorwiegend aus den Plattformen PubMed und Ovid bezogen. Die Suche erfolgte in englischer Sprache und folgende Suchbegriffe wurden verwendet: Acquired factor V Inhibitor AND venous thromboembolism, acquired factor V Inhibitor AND therapeutic options, bleeding complications AND factor V Inhibitor, Factor V and thrombotic disease, deep-vein thrombosis AND bleeding disorder.

15 Studien, die inhaltlich für unsere Zwecke relevant waren, wurden verwendet und zitiert.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche**

Die Literatursuche von Knöbl et al. ergab insgesamt 105 publizierte Fälle von Faktor V-Mangel im Zeitraum von 1955-1997. Abhängig von deren Pathogenese können Betroffene dieser Gerinnungsstörung in folgende fünf Gruppen eingeteilt werden: (2)

- Der/die PatientIn, welcher/e bovines Thrombin erhielt
- Der/die PatientIn nach Operationen ohne Anwendung von bovinem Thrombin
- Idiopathische Genese der Inhibitoren
- Verschiedenste assoziierte Bedingungen (Antibiotika-Einnahme, stattgehabte Infektionen, etc.)
- Inhibitoren bei angeborenem Faktor V-Mangel (2)

Insgesamt ist die Prognose von Faktor V-Inhibitoren gut, jedoch bestehen Unterschiede bezüglich der Prognose zwischen den fünf Gruppen. Die beste Prognose haben Patientinnen und Patienten, die als Auslöser der Gerinnungsstörung bovines Thrombin erhielten, die Gruppe der Betroffenen mit idiopathischen Inhibitoren weist die schlechteste Prognose auf. Unterschiedliche Behandlungsmethoden zur Eradikation der Inhibitoren bzw. bei Blutungen stehen zur Verfügung, dabei stellen die Immunadsorption sowie die Plasmapherese die effektivsten Therapiemaßnahmen bei akuten Blutungen dar. (2)

Bezugnehmend auf den angeborenen Faktor V-Mangel beschrieben Lucia, J. F. et al. diese Form der Gerinnungsstörung als seltene Gerinnungsstörung. (19)

#### **3.1.1 Ursachen des erworbenen Faktor V-Mangels**

Das Auftreten dieser Inhibitoren kann einerseits idiopathisch bedingt sein (in 18 % der Fälle) und andererseits assoziiert sein mit klinischen Gegebenheiten, wobei die häufigste Assoziation die perioperative Anwendung von bovinem Thrombin darstellt. Als weitere Ursache werden Operationen allgemein (ohne Verwendung von bovinem Thrombin), Komponenten von Bluttransfusionen, Medikamente

(insbesondere  $\beta$ -lactam Antibiotika), Aminoglykoside, bösartige Tumore, Autoimmunerkrankungen, jüngst stattgehabte bakterielle Infekte sowie Schwangerschaften genannt. (19)

In zahlreichen anderen publizierten Case Reports wird der seltene erworbene Faktor V-Mangel ebenso mit Antibiotika-Einnahme (Cephalosporine, Aminoglykoside, Penicilline) Infektionen, malignen Erkrankungen sowie Operationen (mit und ohne Verwendung von bovinem Thrombin) in Verbindung gebracht. (20)

Der systematische Review von Franchini et al. berücksichtigte in seiner Studie 74 Fallberichte mit Informationen über 78 Patientinnen und Patienten und beschrieb folgende ursächlich in Verbindung stehenden Faktoren betreffend Faktor V-Inhibitoren: Autoimmunerkrankungen präsentierten sich in zehn von 78 Fällen. 17 Fälle wurden mit Krebserkrankungen in Verbindung gebracht. Maligne hämatologische Erkrankungen wurden in zwei Fällen beschrieben, einmal das Non-Hodgkin-Lymphom und einmal das myelodysplastische Syndrom. Bei weiteren 15 Fällen zeigten sich solide Neoplasien zugrundeliegend. Im Speziellen befanden sich fünf davon im Gastrointestinaltrakt, zwei in der Prostata, drei im Urogenitaltrakt, eine in der Lunge, eine im Pankreas, eine in der Leber, eine bukkal, ein Kaposi-Sarkom sowie ein Astrozytom. Wie auch schon in den anderen Studien wurde auch in dieser ein Auslöser der Gerinnungsstörung gehäuft durch den Gebrauch von Antibiotika assoziiert: laut dieser Studie in 33 Fällen als häufigster Auslöser mit 42 %. Genannt werden Antibiotika wie Beta-Laktame, Aminoglykoside (insbesondere Streptomycin), Cephalosporine, Tetrazykline und Chinolone (insbesondere Ciprofloxacin). (3)

Weiters zählen chirurgische Eingriffe in 31 % und Infektionen in 23 % der Fälle zu den in Frage kommenden Ursachen des erworbenen Faktor V-Mangels. Betreffend der Infektionen waren 13 bakteriell assoziiert und fünf bedingt durch Viruserkrankungen wie HIV, HBV und HCV. Es ist sehr schwierig, nachzuweisen, ob gerade in den möglicherweise viral bedingten Fällen eine Verbindung zur Entstehung des Inhibitors hergestellt werden kann, da in nahezu allen Fällen eine begleitende antibiotische Therapie erfolgte. (3)

Interessanterweise traten vier Fälle nach solider oder hämatologischer Transplantation auf, drei davon nach Lebertransplantation und einer nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Eine mögliche Erklärung dieses

Phänomens könnte die Dysregulation des Immunsystems nach erfolgter Transplantation sein bzw. eine begleitend durchgeführte prophylaktische Antibiotika-Therapie. Empfehlenswert angesichts dieser Tatsachen ist, ein Gerinnungsscreening beinhaltend PT oder aPTT im Falle von Blutungskomplikationen nach Transplantationen zu veranlassen. (3)

In 16 Fällen konnte keine zugrundeliegende Ursache für die erworbene Gerinnungsstörung gefunden werden. (3)

Bei dieser Form der Gerinnungsstörung ist zu erwähnen, dass es sich bei der Mehrzahl der Betroffenen um ältere Personen handelt und dass sie geschlechtsunspezifisch auftritt. (19) Die Studie von Favaloro et al. untersuchte 14 Personen mit erworbenem Faktor V-Mangel, die zwischen 44 und 95 Jahre alt waren. Bei Auftreten der Erkrankung wiesen die Patientinnen und Patienten ein Durchschnittsalter von 81 Jahren auf. (21)

### **3.1.2 Klinik**

Das klinische Bild präsentiert sich sehr variabel. In 28-40 % der Fälle zeigen sich Abnormitäten in Routine-Gerinnungstests. In 60-72 % treten Blutungsmanifestationen auf, davon sind 22 % mit fatalem Ende beschrieben. Blutungen von chirurgischen Wunden im postoperativen Setting sind die bekannteste Manifestation während Haut- und Schleimhautblutungen wesentlich häufiger auftreten. Lucia et al. publizierten einen Bericht über eine Patientin mit erworbenem, idiopathischen, asymptomatischen Faktor V-Inhibitor mit spontaner Remission nach acht Monaten. Objektiviert wurde dieser ebenso wie in unserem Case Report im Rahmen eines Routine-Gerinnungslabors vor einer geplanten Operation. (19)

Es zeigte sich wie auch in unserem Fall eine Verlängerung der Prothrombinzeit sowie eine Verlängerung in der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit und eine verminderte Faktor V-Aktivität. Die Thrombinzeit hingegen war im Normbereich. Empfohlen wird auch hier eine Testung der Antiphospholipid-Antikörper, insbesondere der Lupus-Inhibitor. (19)

Ebenso wie zahlreiche andere Studien belegten auch Franchini et al., dass der angeborene Faktor V-Mangel wie oben erwähnt mit einer verlängerten Prothrombinzeit sowie einer erhöhten aktivierten partiellen Thromboplastinzeit einhergeht. Diese Zeiten können auch trotz Beifügung normalen Plasmas nicht korrigiert werden. Die Thrombinzeit liegt für gewöhnlich im Normbereich. (3)

In einem umfangreichen systematischen Review aus dem Jahre 2011 wurden Informationen bezüglich des erworbenen Faktor V-Mangels betreffend Alter, Geschlecht, Ätiologie u. v. m. von 78 Patientinnen und Patienten in insgesamt 74 Fallberichten berücksichtigt. Wie bereits oben erwähnt, präsentiert sich die Erkrankung im höheren Alter. Laut dieser Studie beträgt der Mittelwert des Lebensalters 69 Jahre. Bezüglich des Geschlechts findet sich eine Häufung bei Männern in insgesamt 52 Fällen, im Gegensatz zu 26 Fällen, die Frauen betrafen. Blutungen wurden bei 63 von 78 Patienten bei der Diagnose beschrieben. In 20 Fällen traten multiple Blutungen an unterschiedlichen Lokalisationen zeitgleich auf. Bezüglich der am häufigsten aufgetretenen Lokalisation fanden sich Schleimhautblutungen, z. B. im Gastrointestinal- sowie Urogenitaltrakt, und im Bereich der Atemwege in 62 % der Fälle. In zwölf Fällen traten Blutungen isoliert im Gastrointestinaltrakt auf. Besonders Hämaturie verkomplizierte den klinischen Phänotyp in ca. der Hälfte aller Fälle. Aufgrund dieser Erkenntnisse sollte man überlegen, in Fällen von unerklärbaren Blutungen im Urogenitaltrakt ein Gerinnungsscreening zu veranlassen. Auch nach chirurgischen Eingriffen traten in zehn von 63 Fällen Blutungen auf. Sieben Fälle mit Hautblutungen (Hämatomen) wurden ebenso aufgezeichnet. Am seltensten beschriebene Blutungslokalisation sind retroperitoneale und intrakranielle Hämorrhagien, wobei zerebrale Hämorrhagien mit der höchsten Mortalitätsrate assoziiert sind. Für uns interessant waren vier Fälle mit thrombotischen Komplikationen, die ohne Blutungskomplikationen beschrieben wurden. In diesen Fällen wird vom Autor suspektiert, dass Inhibitor-Antikörper die Inaktivierung von aktivierten Faktor V oder die antikoagulative Funktion von Faktor V selektiv beeinflussen. (3)

### **3.1.3 Drei publizierte Fallberichte mit Faktor V Inhibitor und thrombembolische Ereignisse**

Kalafatis beschrieb den Fall einer 44-jährigen Frau, welche im Alter von 25 Jahren während ihrer Schwangerschaft eine tiefe Venenthrombose erlitt. Ab dem Alter von 30 Jahren erlitt sie zahlreiche rezidivierende idiopathische tiefe Venenthrombosen in beiden Beinen sowie ein postphlebitisches Syndrom. Ein Gerinnungsscreening bezüglich Antithrombin, Protein C, Protein S, Lupus Antikörper und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin,  $\beta_2$ -Glykoprotein-AK) wurde durchgeführt und war unauffällig. Ab 1990 wurden jährlich Gerinnungstests durchgeführt. Die erneuten Tests der darauffolgenden zehn Jahre ergaben, dass die Lupus- Antikörper, Anticardiolipin-Antikörper (IgG und IgM) und danach auch anti- $\beta_2$ -Glykoprotein I (IgG oder IgM) und Antithrombin-Antikörper immer ein negatives Ergebnis aufwiesen. Im Jahre 1994, als die Testung der APC-Resistenz möglich war, wurde das Plasma der Patientin getestet und das Ergebnis war positiv. Eine genetische Faktor V-Leiden-Mutation konnte jedoch ausgeschlossen werden. Weder klinische Manifestationen noch Labornachweise bestätigten systemischen Lupus, Lupus erythematodes, lupusähnliche Syndrome oder andere Thrombozytenerkrankungen. In weiteren Tests konnte schließlich ein Antikörper gegen Faktor V nachgewiesen werden. Aufgrund seiner molekularen Struktur verhinderte dieser die aktivierte Faktor V-Inaktivierung durch aktiviertes Protein C (APC). Zusätzlich inhibierte er den Cofaktor-Effekt von Faktor V zur Inaktivierung von Faktor VIII durch APC/Protein S Komplexe. Zusammenfassend wird in diesem Artikel ein vorliegender Faktor V-Antikörper beschrieben, der den Auslöser für rezidivierende thrombotische Ereignisse darstellt. Ursächlich kann hier in Unterschied zu unserem Fallbericht die Schwangerschaft als Auslöser für die Bildung des Faktor V-Inhibitors angesehen werden. Aufgrund der Vorgeschichte und nach wie vor persistierenden Präsenz des Inhibitors wurde bei dieser Patientin eine lebenslange orale Antikoagulation verordnet. (22)

Kamphuisen et. al. beschrieben in ihrer Studie einen 71-jährigen Patienten, der nach einer großen Operation eine tiefe Beinvenenthrombose entwickelte. Laborchemisch konnte ein Faktor V-Inhibitor mit lupusähnlichen Merkmalen sowie ein erniedrigter Protein C-Spiegel objektiviert werden. Dieser Fall belegt somit

ebenso eine Hyperkoagulation bei gleichzeitig vorliegender, schwerer Gerinnungs-Inhibierung durch den Faktor V-Inhibitor. (23) Der Unterschied zu unserem Fallbericht besteht darin, dass für die venöse Thromboembolie eine klare Risikosituation, also die vorangegangene Operation, bestand.

Koyama et al. beschrieben den Fall eines Patienten mit einem vorliegenden Faktor V-Inhibitor, der auch keine hämorrhagischen Diathesen jedoch multiple zerebrale Insulte auslöste. Bei diesem Patienten bestand zusätzlich ein Sjögren-Syndrom. Im Unterschied zu unserem Fallbericht liegt hier somit kein idiopathisches Geschehen, sondern eine zugrundeliegende Autoimmunkrankheit vor. (24)

### **3.1.4 Therapie**

Generell wird in der Literatur empfohlen, dass Patientinnen und Patienten die sich asymptomatisch präsentieren, nicht behandelt werden sollten, unabhängig von der Höhe der Inhibitor-Titer und der Faktor V-Aktivität im Plasmaspiegel. Im Gegensatz sollten Betroffene mit Blutungen unverzüglich behandelt werden, um eine Reduktion bzw. eine Elimination der Antikörper herbeizuführen und Blutungskomplikationen zu stoppen. Die Behandlung akuter Blutungsepisoden verläuft häufig frustan. Blutplasma-Produkte sind oft nur begrenzt nützlich. Transfusionen mit Thrombozyten-Konzentrationen zeigen etwa in 30 – 40 % der Fälle Wirkung. In Notfällen kommen die Plasmapherese und Immunadsorption zum Einsatz, um eine möglichst schnelle Reduktion der Antikörper-Titer zu erzielen. Weiters kommt der Gebrauch von intravenösen Immunglobulinen zum Einsatz, welches das meist verwendete Verfahren ist, um eine Erhöhung der Faktor V-Aktivität zu erzielen. Mehrere Immunsuppressiva, meist Prednisolon werden entweder als Monotherapie oder in Kombination, zu erwähnen sind Cyclophosphamide, Azathioprin oder Cyclosporin eingesetzt, um eine Langzeitsuppression der Antikörperbildung zu erzielen. Mithilfe dieser werden Erfolgsraten von 60 % verzeichnet. (19)

Im systematischen Review von Franchini et al. wird im Falle von Betroffenen, welche Blutungen aufweisen, eine Reihe an therapeutischen Maßnahmen genannt. Zu erwähnen sind Fresh Frozen Plasma, Thrombozyteninfusionen und Prothrombinkomplex-Konzentrate, wobei die Erfolgsrate variiert. Speziell bei zwölf

von 17 Patienten zeigten sich durch Transfusionen von Thrombozytenkonzentraten gute klinische Ergebnisse. (3)

In vier Fällen mit schwersten Blutungen erzielte man mittels rekombinatem, aktivierten Faktor VII einen Erfolg. Den größten Effekt zur schnellen Reduktion von Antikörper-Titern bewirkt man mittels Plasmapherese und Immunadsorption. Eine Kombination von Plasmapherese und Chemotherapie scheint besonders wirksam bei Patientinnen und Patienten mit schweren Blutungen. Wie oben beschrieben sind für eine Steigerung der Faktor V-Aktivität hohe Dosen intravenöser Immunglobuline erfolgversprechend. Mittels alleiniger Gabe von Kortikosteroiden oder in Verbindung mit Cyclophosphamiden oder anderer Immunsuppressiva konnte man einen Erfolg zur Unterdrückung der Autoantikörperproduktion in 49 von 78 Fällen erzielen. In 37 Fällen erfolgte eine Remission. (3)

In drei Fällen von Betroffenen mit schwerem systematischem Faktor V-Mangel setzte man den Anti-CD20 monoklonalen Antikörper Rituximab ein, wobei ein Ansprechen in zwei Fällen angezeigt war. (3)

Im Review von Franchini wurden bezüglich des Outcomes elf Todesfälle betreffend erworbenem Faktor V-Mangel verzeichnet. (3)

In 54 Fällen konnte die Gerinnungsstörung im weiteren Verlauf nicht mehr nachgewiesen werden. In zwölf dieser Fälle kam es zum spontanen Rückgang des Faktor V-Inhibitor, bei den übrigen 42 Fällen erfolgte der Rückgang nach Therapie. Die mittlere Dauer bis zur Remission betrug sechs Wochen. (3)

### **3.1.5 Prognose**

Die Prognose des Faktor V-Mangels korreliert mit der zugrundeliegenden Erkrankung bzw. dem ursächlich auslösenden Agens. Bei Patientinnen und Patienten mit durch Medikamenteneinnahme assoziiertem Faktor V-Inhibitor zeigte sich die günstigste Prognose. In 26 von 33 antibiotikaassoziierten Fällen verschwand der Inhibitor spontan. Nur zwei Todesfälle wurden in dieser Gruppe verzeichnet. Auch idiopathische Faktor V-Inhibitoren wurden mit einer guten Prognose assoziiert. Eine Remission erfolgte in zwölf von 16 Fällen, wobei keine Todesfälle durch fatale Blutungen darunter beschrieben werden. (3)

Mit einer schlechten Prognose gehen Autoimmun- sowie auch Krebserkrankungen einher. Bei den Autoimmunerkrankungen kam es in 60 % der Fälle zu einer

Remission und in 30 % zum Tod. Krebserkrankungen gingen in 64 % mit Remission einher und waren in 24 % tödlich obwohl dies möglicherweise nicht am Faktor V-Inhibitor per se liegt, sondern am Fortschritt der Grunderkrankung. (3)

Unter dem nächsten Punkt erfolgt die genaue Darstellung des Fallberichts verbunden mit aktuellen Studienlagen der Therapie betreffend.

## **3.2 Fallpräsentation**

### **3.2.1 Ausgangssituation**

Bei einem 58-jährigen männlichen Patienten wurde aufgrund eines Schlafapnoe-Syndroms eine Nasenseptum-Operation indiziert. Die medizinische Historie des Patienten weist keine chronischen Erkrankungen auf, keine bisherigen Operationen und keine Medikation, die ärztlich verordnet wurde beziehungsweise regelmäßig eingenommen wird. Aufgrund der anstehenden Operation wurde ein Routinelabor angeordnet, welches wie im nächsten Punkt besprochen, Auffälligkeiten zeigte.

### **3.2.2 Labor**

Eine verlängerte Prothrombin-Zeit (PT 37 Sekunden und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) mit 67,7 Sekunden) waren im präoperativen Routinelabor auffällig.

Da keine gerinnungshemmende Medikation ursächlich für diese Befunde zu erheben war, wurde eine weitere Testung der Gerinnungsfaktoren aus derselben Blutplasma-Probe durchgeführt, welche eine Faktor V Aktivität < 8 % ergab. Die Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren II, VII und X zeigten sich mit 50 %, 52 % bzw. 62 % ebenso deutlich vermindert. Im Plasmaaustauschversuch kam es zu keiner Normalisierung der verlängerten PT, aPTT sowie der verminderten Faktor V-Aktivität, nur die Gerinnungsaktivität der Faktoren II, VII und X normalisierte sich.

Als weiteren Befund konnte eine erhöhte Lupus-Ratio > 1,30 detektiert werden.

Die Hemmkörpertestung unter Verwendung der Bethesda-Methode bestätigte das Vorliegen eines niedrigtitrigen Faktor V-Antikörpers.

### **3.2.3 Procedere**

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde von der geplanten Operation Abstand genommen und die Vorstellung des Patienten an der Hämatologie erfolgte.

### **3.2.4 Anamnese**

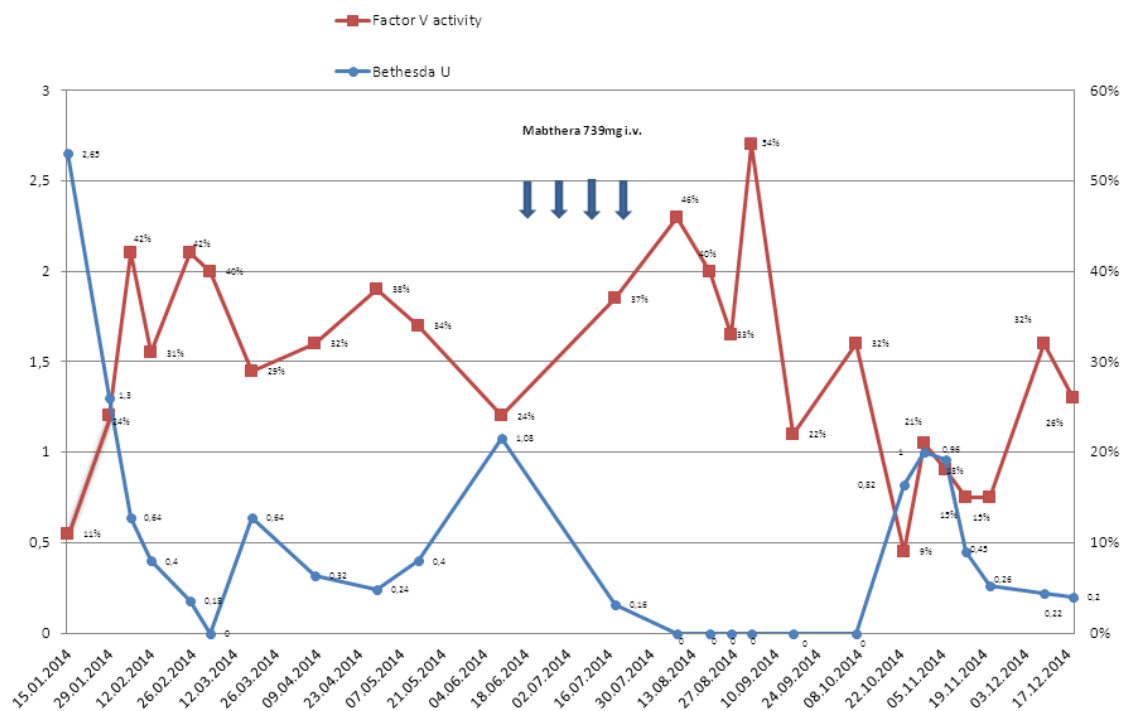
Anamnestisch war keine Blutungsneigung zu erheben. In der Familienhistorie waren auch keine Gerinnungsstörungen bekannt. Die Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten und Antibiotika sowie bakterielle Infekte in den letzten Monaten konnten ebenso ausgeschlossen werden. Der Patient war hinsichtlich seines Faktor V-Hemmkörpers asymptomatisch.

### **3.2.5 Therapieansätze bei erworbenem Faktor V-Hemmkörper**

In der Literatur gibt es mehrere unterschiedliche Therapiemöglichkeiten bzw. -ansätze für erworbene Faktor V-Hemmkörper. Bei auftretenden Blutungskomplikationen werden Transfusionen von fresh frozen Plasma (FFP), Blutplättchentransfusionen sowie Plasmapherese und Immunglobuline intravenös als Therapieoptionen beschrieben. Bei asymptomatischen Patienten werden eine immunsuppressive Therapie bzw. keine Therapie diskutiert. (3)

### **3.2.6 Therapiemaßnahmen**

Aufgrund der notwendigen geplanten Operation wurde eine orale Therapie mit Steroiden eingeleitet. Initial erhielt der Patient 75 mg Prednison täglich, die Dosierung wurde Schritt für Schritt in den nächsten sechs Monaten bis zu einer Dosierung von 7,5mg Prednison täglich reduziert. In kurzfristigen Intervallen wurde die Faktor V-Aktivität laborchemisch gemessen und verzeichnete einen raschen Anstieg innerhalb des ersten Monats mit nachfolgendem langsamen aber konstanten Abfall akkordierend zur Dosisreduktion des Prednisons. Auch der Hemmkörper-Titer fiel konstant innerhalb der ersten zwei Monate der Therapie ab.



**Abbildung 11. Messung Faktor V-Aktivität**

Sieben Monate nach Einleitung der immunsuppressiven Therapie wurde unser Patient in der Ambulanz der Inneren Medizin aufgrund einer Schwellung der rechten unteren Extremität vorstellig. Durch die vorliegende Klinik und den laborchemisch erhöhten D-Dimer-Wert von 2,51 mg/L (0,5 mg/L cut-off) wurde eine Duplexsonographie der unteren Extremitäten veranlasst und eine tiefe Venenthrombose der rechten Vena femoralis objektiviert. Mittels Computertomographie des Thorax konnte zudem eine beidseitige periphere Pulmonalvenenembolie diagnostiziert werden. Für eine ursächlich mögliche zugrundeliegende maligne Erkrankung konnte in den folgenden Untersuchungen kein Hinweis gefunden werden. Typische Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie, wie rezente Immobilisation oder Traumata wurden verneint. Die zu diesem Zeitpunkt durchgeführte Gerinnungstestung ergab eine neuerlich deutlich verminderte Faktor V-Aktivität von 21 % und einen niedrigtitrigen Faktor V-Hemmkörper (1,08 Bethesda Units). Eine genetische Testung der häufigsten

genetischen Thrombophilien (Faktor V-Leiden, Prothrombin Gen 2021G/A) verlief negativ.

Therapeutisch wurde der Patient nun bezüglich der tiefen Venenthrombose mit niedermolekularen Heparinen in halbtherapeutischer Dosierung (Enoxaparin 80 mg 1x täglich) behandelt, von einer oralen Antikoagulation wurde aufgrund der bestehenden Blutungsneigung des Patienten Abstand genommen. Weiters wurde die immunsuppressive Therapie aufgrund der niedrigen Faktor V-Aktivität intensiviert und 739 mg Rituximab intravenös in vier Zyklen innerhalb vier Wochen verabreicht. Daraufhin kam es zu einem rapiden Anstieg der Faktor V-Aktivität auf 54 % und der Faktor V-Hemmkörper fiel auf nicht messbare Werte ab.

## 4 Diskussion

Der Gerinnungsfaktor V spielt eine duale Rolle in der Hämostase: prokoagulatorisch als bedeutender Kofaktor des Prothrombinase-Komplexes und antikoagulatorisch durch Beteiligung an der Inaktivierung des Faktor VIII. (18) Patienten mit erworbenen Faktor V-Hemmkörpern zeigen unterschiedliche klinische Symptome, welche von leichten Blutungen (z. B. Zahnfleischbluten, Nasenbluten etc.) bis zu lebensgefährdenden Blutungen (intrazerebrale Blutungen, retroperitoneale Blutungen etc.) reichen.

Im Falle unseres Patienten wurde der Faktor V-Hemmkörper zufällig im Rahmen eines präoperativ durchgeführten Routinelabors durch eine auffällig verlängerte Prothrombinzeit und aktivierte partielle Thromboplastinzeit entdeckt.

In der medizinischen Historie (Anamnese, Vorerkrankungen, Medikation) konnte kein Grund für den Hemmkörper gefunden werden. Der Patient war hinsichtlich Blutungskomplikationen asymptomatisch, obwohl die vorliegende Faktor V-Aktivität mit  $< 8\%$  sehr niedrig war. Da eine notwendige Operation indiziert und geplant war, wurde eine immunsuppressive Therapie eingeleitet, um eine Eradikation des Faktor V-Hemmkörpers zu erreichen. Innerhalb von acht Wochen konnte der Hemmkörper laborchemisch nicht mehr nachgewiesen werden, gleichzeitig stieg die Faktor V-Aktivität auf  $42\%$  an.

Zum Zeitpunkt des Auftretens der tiefen Venenthrombose, sieben Monate nach Beginn der Immunsuppression, lag die tägliche Dosierung des Aprednislons bei  $7,5\text{ mg}$ , die Faktor V-Aktivität betrug  $21\%$ . Die aPTT war mit 55 Sekunden und die PT mit 22 Sekunden ( $37\%$ ) verlängert.

Nach internationalen Richtlinien stehen mehrere Therapieoptionen für die Behandlung der tiefen Venenthrombose sowie der Pulmonalarterienembolie zur Verfügung. Dazu gehören niedermolekulare Heparine, Vitamin-K-Antagonisten sowie direkte orale Antikoagulantien.

In diesem speziellen Fall wurde aufgrund des deutlich erhöhten Blutungsrisikos eine Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin gewählt und die Dosierung einmal täglich verabreicht. Die Antikoagulation mit neuen, direkten Antikoagulantien wie z. B. Rivaroxaban war aufgrund der fehlenden Datenlage im Falle von bestehendem Faktorenmangel nicht ratsam. Weiters wurde die

Anwendung von Vitamin-K-Antagonisten ausgeschlossen, da bereits eine spontane INR (international normalized ratio) von 1,99 zum Zeitpunkt, als die tiefe Venenthrombose auftrat, bestand.

In der Literatur gibt es einen generellen Konsensus, dass bei asymptomatischen Patienten mit Faktor V-Hemmkörpern keine Therapie indiziert ist, gleichgültig der Höhe des bestehenden Hemmkörper-Titers und der Faktor V-Aktivität (1,2). Jedenfalls wurde eine immunsuppressive Therapie, zumeist Aprednislon als Monotherapie, aber auch in unterschiedlichen Kombinationen mit Cyclophosphamid, Azathioprin und Cyclosporin angewendet, um eine Suppression der Hemmkörper-Bildung zu erreichen. Die Erfolgsraten lagen bei 60 % und mehr (1,2).

Wie bereits beschrieben, gab es keine Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie (Operation, Tumorerkrankung, Trauma, Immobilisation) sowie keine genetische Mutation (Faktor V-Leiden Mutation, Prothrombin 20210A Mutation).

Unterschiedliche Ursachen für die stattgehabte venöse Thromboembolie können diskutiert werden. Zunächst ist bekannt, dass eine immunsuppressive Therapie mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer venösen Thromboembolie einhergeht. (25) Andererseits könnte der verminderte Faktor V-Hemmkörper-Titer und die angestiegene Faktor V-Aktivität unter der Aprednislon-Therapie ursächlich für die VTE sein.

Weiters wurde initial sowie nach zehn Monaten eine erhöhte Lupus Ratio ( $> 1,30$ ) objektiviert, die weiteren Antiphospholipid-Antikörper (Cardiolipin-Antikörper,  $\beta 2$ -Glykoprotein-Antikörper) sowie die antinukleären Antikörper waren jedoch negativ. Zurückblickend könnten die Anwesenheit eines Lupus Inhibitors und der möglich potenzierte hyperkoagulatorische Effekt durch diesen nach Reduktion der immunsuppressiven Therapie, die wichtigsten Risikofaktoren für die venöse Thromboembolie des Patienten darstellen.

Zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Diplomarbeit ist aktuell bei diesem Patienten weiterhin eine Immunsuppression laufend, da es rezidivierend zu deutlich sinkender Faktor V-Aktivität und steigenden Faktor V-Hemmkörper-Titern beim Versuch, die Dosierung zu reduzieren bzw. abzusetzen, gekommen ist. Unter der ebenso noch bestehenden Antikoagulation mit niedermolekularen Heparinen einmal täglich dosiert ist es bisher zu keinen Blutungskomplikationen gekommen.

Zusammenfassend ist dies nach unserem Wissensstand der erste Fall eines Patienten mit idiopathisch erworbenem Faktor V-Hemmkörper, der eine tiefe Venenthrombose erlitt. Schlussfolgernd muss somit bei entsprechender Klinik auch bei Vorliegen einer ausgeprägten Blutungsneigung an die Möglichkeit einer venösen Thromboembolie gedacht werden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Streiff MB, Ness PM. Acquired FV inhibitors: a needless iatrogenic complication of bovine thrombin exposure. *Transfusion*. 2002;42(1):18-26.
2. Knöbl P, Lechner K. Acquired factor V inhibitors. *Bailliere's clinical haematology*. 1998;11:305-18.
3. Franchini M, Lippi G. Acquired factor V inhibitors: a systematic review. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2011;31(4):449-57.
4. Physiologie der Gerinnung [Internet]. Universität Erlangen. [cited 03.03.2015]. Available from: [http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=10&ved=0CFUQFjAJ&url=http%3A%2F%2Fwww.transfusionsmedizin.uk-erlangen.de%2F%2F1848%2F%2F177%2F%2Finhalt393%2F%2FKurzskript\\_Gerinnung\\_Labor Diagnostik\\_Physiologie.pdf&ei=4tj1VM3BFoj2OsrBgKqF&usq=AFQjCNEfWdMwkjzZV45YPrCy4cKTtuHDYw&bvm=bv.87269000,d.ZWU](http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=10&ved=0CFUQFjAJ&url=http%3A%2F%2Fwww.transfusionsmedizin.uk-erlangen.de%2F%2F1848%2F%2F177%2F%2Finhalt393%2F%2FKurzskript_Gerinnung_Labor Diagnostik_Physiologie.pdf&ei=4tj1VM3BFoj2OsrBgKqF&usq=AFQjCNEfWdMwkjzZV45YPrCy4cKTtuHDYw&bvm=bv.87269000,d.ZWU).
5. Böhm M, Hallek M, Schmiegel W. *Innere Medizin*. 6. Auflage ed. München: Urban & Fischer; 2009.
6. Koagulopathie [Internet]. Wikipedia. [cited 03.03.2015]. Available from: <http://de.wikipedia.org/wiki/Koagulopathie>.
7. Bob A, Bob K. *Innere Medizin*. 3. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme; 2013.
8. Hämophilie [Internet]. [cited 16.01.2015]. Available from: <http://www.cslbehring.at/wissenswertes-ueber-unsere-therapien/haemophilie.htm>

9. Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R. Das Rote Buch: Hämatologie und internistische Onkologie. 5. Auflage ed. Heidelberg: Ecomed; 2013.
10. Böcker W, Denk H, Heitz U, Moch H. Pathologie. 4. Auflage ed. München: Urban & Fischer; 2008.
11. Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J. Basislehrbuch Innere Medizin. 3. Auflage ed. München: Urban & Fischer; 2004.
12. Duplexsonographie [Internet]. [cited 16.07.2015]. Available from: [http://www.kup.at/journals/abbildungen/gross/2003.html\\_start](http://www.kup.at/journals/abbildungen/gross/2003.html_start).
13. D-Dimere [Internet]. [cited 15.02.2015]. Available from: [http://www.internisten-im-netz.de/de\\_d-dimere\\_1338.html](http://www.internisten-im-netz.de/de_d-dimere_1338.html).
14. Lothar T. Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 6. Auflage ed. Frankfurt/Main: TH-Books-Verlags-Gesellschaft; 2005.
15. Schema der D-Dimer Bildung [Internet]. [cited 15.02.2015]. Available from: <http://www.med4you.at/ddimer/>.
16. Venöse Thromboembolie [Internet]. [cited 25.07.2015]. Available from: [https://http://www.rosenfluh.ch/media/arsmedici/2014/08/Venose\\_Thromboembolie.pdf](https://http://www.rosenfluh.ch/media/arsmedici/2014/08/Venose_Thromboembolie.pdf).
17. Erworbene Hemmkörper-Hämophilie [Internet]. [cited 23.06.2015]. Available from: <http://www.aerztezeitung.at/archiv/oeaez->

[2011/oeaez-2324-15122011/erworbene-hemmkoerper-haemophilie-gerinnungsstoerung.html](http://2011/oeaez-2324-15122011/erworbene-hemmkoerper-haemophilie-gerinnungsstoerung.html).

18. Lippi G, Favaloro EJ, Montagnana M, Manzato F, Guidi GC, Franchini M. Inherited and acquired factor V deficiency. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2011;22(3):160-6.
19. Lucia JL, Aguilar C. A case of an asymptomatic idiopathic inhibitor to coagulation factor V. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2005;11(2):178-80.
20. Motwani P, Howard L, Ali SS. Successful Management of a Possible Antibiotic-Related Acquired Factor V Inhibitor: A case report and Review of the Literature. *Acta haematologica*. 2013;129(3):182-4.
21. Favaloro EJ, Posen J, Ramakrishna R, Soltani S, McRae S, Just S, et al. Factor V inhibitors: rare or not so uncommon? A multi-laboratory investigation. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2004;15(8):637-47.
22. Kalafatis M, Simioni P, Tormene D, Beck DO, Luni S, Girolami A. Isolation and characterization of an antifactor V antibody causing activated protein C resistance from a patient with severe thrombotic manifestations. *Blood*. 2002;99(11):3985-92.
23. Kamphuisen PW, Haan J, C RP, Van Der Meer FJ. Deep-vein thrombosis and coumarin skin necrosis associated

with a factor V inhibitor with lupus-like features. *Am J Hematol.* 1998;57(2):176-8.

24. Koyama JA, Saito T, Kusano T, Hirosawa S. Factor V inhibitor associated with Sjögren's syndrome. *British journal of haematology.* 1995;89(4):493-6.

25. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jorgensen JO, Ehrenstein V, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study . *Jama Intern Med.* 2013;173(9):743-52.

## Anhang –Projektplan

<b>Jänner 2015</b>
<b><u>Themenfindung, Planung, Konzepterstellung</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Verfassen eines Projektplans, Konzeptformulars</li><li>- Einstellen des Themas in die Themenbörse Mugthesis<ul style="list-style-type: none"><li>- Einreichung des Themas</li></ul></li></ul>
<b>Februar 2015</b>
<b><u>Ethikantrag, Literaturrecherche, Theorie</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Ethikantrag verfassen</li><li>- Ethikantrag einreichen</li><li>- Theorieteil aufgrund von Literaturrecherche verfassen</li></ul>
<b>März 2015</b>
<b>Ziele formulieren, Besprechungen mit Betreuer in regelmäßigen Abständen</b>
<b>Juni 2015</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Einleitung, Methoden, Ergebnisse und Diskussion verfassen<ul style="list-style-type: none"><li>- Korrektur durch Betreuer</li><li>- Formatierung der Diplomarbeit</li></ul></li></ul>
<b>August 2015</b>
<b>Diplomarbeit einreichen</b>

