

**Aus der
II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz**

**Untersuchung zur Therapie akuter venöser
Thromboembolien mit niedermolekularen
Heparinen (NMH)**

**Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt
von Valeska Neudert
aus Heidelberg**

Mainz, 2008

Kurzzusammenfassung

Über einen Zeitraum von 14 Monaten wurden Patienten mit akuter, duplexsonographisch nachgewiesener tiefer Beinvenenthrombose erfasst und im initialen Behandlungszeitraum mit niedermolekularem Heparin (Enoxaparin) sowie im weiteren Verlauf überlappend mit Marcumar® therapiert.

Erhoben wurden eine ausführliche, standardisierte Eigen- sowie Familienanamnese und die Risikofaktoren für eine TVT. Desweiteren wurde eine klinische Untersuchung inklusive Duplexsonographie der Venen und eine Thrombophiliediagnostik durchgeführt. Täglich erfolgte die Bestimmung diverser Laborparameter (INR, APTT, D-Dimere, CRP, kleines Blutbild). Am ersten und fünften Tag wurden zusätzlich die Transaminasen bestimmt. Nach 30 Tagen erfolgte eine klinische Verlaufskontrolle, nach drei Monaten eine ambulante Kontrollduplexsonographie.

Diskutiert werden Enoxaparin-Nebenwirkungen, Verläufe der duplexsonographisch erhobenen Befunde und klinischen Symptome, die Thrombophiliediagnostik sowie Laborverläufe der Infekt- und Gerinnungsparameter (APTT, INR, D-Dimere). Die D-Dimerverläufe und die Bedeutung der sinnvollen D-Dimerbestimmung wurden bereits auf mehreren Tagungen vorgestellt.

Abstract

Venous thromboembolism (VTE), manifested as either deep venous thrombosis (DVT) and/or pulmonary embolism (PE), is an extremely common medical problem. A closer look at venous thrombosis and its characteristics is regarded in this doctoral thesis.

21 patients with DVT are followed and initially treated with a low molecular weight heparin (Enoxaparin), while the oral anticoagulation with Marcumar® (Phenprocoumon) is started.

We record medical and family history, clinical and ultrasound examination, risk factors for DVT and thrombophilia screening. Several laboratory parameters (INR, APTT, d-dimer, CRP, haemogram) are daily documented. We detect the liver enzymes at the first and fifth day. After 30 days a follow up of the clinical symptoms, and after three months an ambulant compression ultrasound are performed.

We discuss side effects of Enoxaparin, results of the thrombophilia screening and ultrasound examination as well as the distribution of measured parameters like CRP, leukocytes, APTT, INR and d-dimer. The latter was already presented at national conferences.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einführung.....	1
1.1. Hämostasesystem	2
1.1.1. Physiologie des Hämostasesystems	2
1.1.1.1. Thrombozytäres System	3
1.1.1.2. Plasmatisches System.....	3
1.1.1.3. Fibrinolytisches System	5
1.1.1.4. Inhibitorensysteme	6
1.2. Thrombophilie / thrombophile Diathesen	8
1.2.1. Antithrombin-Mangel.....	8
1.2.2. Protein C-Mangel	9
1.2.3. Protein S-Mangel.....	9
1.2.4. Faktor V-Leiden-Mutation (APC-Resistenz).....	10
1.2.5. Faktor II-Mutation (Prothrombin-Mutation).....	10
1.2.6. Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR)-Mutation	11
1.2.7. Dysfibrinogenämie	12
1.2.8. Plasminogenmangel	12
1.2.9. Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndrom (APS)	13
1.2.10. Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAI).....	13
1.3. Venöse Thromboembolie (VTE).....	15
1.3.1. Definition	15
1.3.2. Tiefe Beinvenenthrombose (TVT)	15
1.3.2.1. Lokalisation und Epidemiologie	15
1.3.2.2. Ätiologie.....	16
1.3.2.3. Klinik.....	18
1.3.2.4. Komplikationen.....	19
1.3.2.5. Diagnostik	20
1.3.2.6. Therapie.....	23
2. Fragestellung und Ziel der Untersuchung	31
3. Patienten und Material	32
3.1. Patientenkollektiv und Untersuchungsablauf.....	32

3.2. Blutentnahmen	33
3.3. Antikoagulation	33
4. Methodik - Untersuchte Parameter und Bestimmungsmethoden.....	34
4.1. Gerinnungssystem	34
4.1.1. aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT).....	34
4.1.2. Prothrombinzeit (Quick / INR)	35
4.1.3. Fibrinogen (Faktor I).....	36
4.1.4. Thrombophiliediagnostik	38
4.1.4.1. Antithrombin	38
4.1.4.2. Protein C.....	38
4.1.4.3. Protein S	39
4.1.4.4. Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR)-, Faktor V-Leiden-, Prothrombin-Mutation.....	40
4.1.4.5. Homocystein.....	40
4.1.4.6. Plasminogen	41
4.1.4.7. Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-1).....	42
4.1.4.8. Lupus-Antikoagulanz (LA 1, LA 2).....	43
4.1.4.9. Anti-Cardiolipin-Antikörper	44
4.1.4.10. α_2 -Antiplasmin	45
4.1.5. Thrombin-aktivierbarer Fibrinolyse-Inhibitor (TAFIa).....	46
4.1.6. D-Dimere.....	48
4.2. Hämatologie	50
4.2.1. Thrombozyten	50
4.2.2. Leukozyten	51
4.3. Transaminasen.....	52
4.4. Body-Mass-Index (BMI).....	55
4.5. C-reaktives Protein (CRP).....	56
4.6. Duplexsonographie (technische Untersuchung).....	57
4.7. Datenanalyse / Statistik	58
5. Ergebnisse	59
5.1. Patientencharakteristik	59
5.2. Transaminasen.....	67
5.3. Hämatologische Analyse.....	73
5.4. Gerinnungsparameter	78

5.5. C-reaktives Protein (CRP).....	86
5.6. Vergleich CRP, D-Dimere, Fibrinogen.....	88
5.7. Unverträglichkeitsreaktionen und Komplikationen	94
5.8. Klinischer Verlauf.....	95
5.9. Angiologische Befunde	97
6. Diskussion	104
6.1. Enoxaparin-Nebenwirkungen.....	104
6.1.1. Transaminasen.....	104
6.1.2. Thrombozyten	105
6.1.3. Unverträglichkeitsreaktionen und Komplikationen	106
6.2. Laborverläufe	107
6.2.1. Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT).....	107
6.2.2. Thrombophilie.....	107
6.2.3. Thrombin-aktivierbarer Fibrinolyse-Inhibitor (TAFIa)	109
6.2.4. D-Dimere.....	110
6.3. Duplexsonographisch erhobene Befunde.....	111
6.4. Klinischer Verlauf.....	112
7. Zusammenfassung.....	114
Literaturverzeichnis.....	116
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	128

Abkürzungsverzeichnis

α_2 -AP	Alpha-2-Antiplasmin	kg	Kilogramm
ADP	Adenosindiphosphat	KG	Körpergewicht
AP	Alkalische Phosphatase	LA	Lupus-Antikoagulans
APC	Aktiviertes Protein C	LE	Lungenembolie
APS	Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndrom	LMWH	low molecular weight heparin
APTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit	MTHFR	Methylenetetrahydrofolatreduktase
AT	Antithrombin	NMH	Niedermolekulares Heparin
ATP	Adenosintriphosphat	OAK	Orale Antikoagulation
BMI	Body Mass Index [kg/m^2]	PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
BZ	Blutungszeit	ProUK	Prourokinase
Ca	Carcinom	PTS	Postthrombotisches Syndrom
Ca ²⁺	Calcium (ionisiert)	rt-PA	Rekombinanter Gewebsplasminogenaktivator
CRP	C-reaktives Protein	s.c.	Subcutan
CVI	Chronisch-venöse Insuffizienz	TAFI	Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor
DD	D-Dimere	TF	Tissue factor
F II, F V	Faktor II, V, usw.	t PA	Gewebeplasminogenaktivator
gGT	Gamma-Glutamyl-Transferase	TPZ	Thromboplastinzeit
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase	TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase	TZ	Thrombinzeit
Hb	Hämoglobin	UFH	Unfraktioniertes Heparin
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie	uPA	Urokinase-Plasminogenaktivator
HWZ	Halbwertszeit	VFC	Vena femoralis communis
I. E.	Internationale Einheiten	VFS	Vena femoralis superficialis
IgG	Immunglobulin Typ G	VPF	Vena profunda femoris
IgM	Immunglobulin Typ M	V. pop.	Vena poplitea
INR	International Normalized Ratio	VTE	Venöse Thromboembolie
k.A.	Keine Angabe	vWF	Von-Willebrand-Faktor
		Z.n.	Zustand nach

1. Einführung

Thromboembolische Ereignisse gehören zu den häufigsten Erkrankungen in der Inneren Medizin. Genaue Daten zu Prävalenz und Inzidenz der tiefen Beinvenenthrombose (TVT) in Deutschland fehlen bislang. Anhand französischer- und amerikanischer Bevölkerungsstudien wird von einer Neuerkrankung auf 1.000 Einwohner ausgegangen. Für Deutschland würde dies 80.000 Thrombosen im Jahr bedeuten. [Moeders, Kroeger 2007]

Das Statistische Bundesamt gab Daten für 2005 bekannt, wonach 49.703 Patienten wegen der Diagnose: Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis vollstationär aufgenommen wurden. Die durchschnittliche Verweildauer betrug 9,0 Tage. [9]

Da bereits viele Patienten ambulant therapiert werden oder aber die Diagnose einer TVT erst nicht gestellt wird, liegt die wahre Inzidenz der Thrombose weitaus höher.

Für Lungenembolien veröffentlichte das Statistische Bundesamt Daten, basierend auf Angaben auf den ausgestellten Todesscheinen. Demnach sterben pro Jahr etwa 7.000 Menschen an einer Lungenembolie. Andere Daten aus älteren Sektionsstatistiken gehen von 30.000 bis 40.000 Lungenembolietoten aus. [Moeders, Kroeger 2007]

Da die Inzidenz der tiefen Beinvenenthrombose mit zunehmendem Lebensalter ansteigt, stellt die TVT hinsichtlich der derzeitigen demographischen Entwicklung einen bedeutenden sozialmedizinischen Aspekt dar, gerade vor dem Hintergrund der immer knapper werdenden finanziellen Mittel in der Patientenversorgung.

Neben der Prävention gilt es auch die bisherige Therapie zu optimieren.

1.1. Hämostasesystem

Die Hämostase besteht aus Komponenten der Blutgerinnung (prokoagulatorisch) und des gerinnselauflösenden Systems (antikoagulatorisch).

Physiologischerweise besteht ein dynamisches Gleichgewicht zwischen prokoagulatorischem und antikoagulatorischem System. Die gerinnungshemmenden Mechanismen sichern den Blutfluss im Organismus und damit die Gewebe- und Organversorgung. Das gegenläufige System, das antikoagulatorische System, sorgt im Falle einer Gefäßverletzung für die Blutstillung.

1.1.1. Physiologie des Hämostasesystems

Unter dem Hämostasesystem versteht man das komplexe Zusammenspiel vieler Mechanismen, die zur Blutstillung (Hämos = Blut, stase = stehen) führen. Dazu zählen:

- Die primäre Hämostase:
 - das Blutgefäßsystem mit Vasokonstriktion
 - die Thrombozyten (Adhäsion und Aggregation)
- Die sekundäre Hämostase:
 - das plasmatische System mit den Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren der Gerinnung
- Das fibrinolytische System mit seinen Aktivatoren und Inhibitoren.

Nach einer Gefäßverletzung laufen folgende Mechanismen ab:

Durch Freilegung subendothelialer Strukturen kommt es zur Thrombozytenadhäsion, zu deren Aktivierung und somit zur Ausbildung eines Thrombozytenpfropfs (Thrombozytenaggregation). Durch Kontakt mit verletztem Endothel bzw. durch Freisetzung von Gewebsthromboplastin aus verletztem Gewebe wird die plasmatische Gerinnung aktiviert, was letztlich zur Bildung eines stabilen Fibringerinnsels führt.

Nach Gefäßverletzung sind die geschädigten Endothelzellen nur verzögert in der Lage die Aktivierung der Fibrinolyse in Gang zu setzen, so dass vorerst das Gerinnsel erhalten bleibt und keine vorzeitige Lyse stattfindet. [Thomas 2005; S.790-805]

Im Folgenden werden die einzelnen Systeme noch einmal genauer erläutert.

1.1.1.1. Thrombozytäres System

Die Hauptaufgabe der Thrombozyten besteht in der Abdichtung der verletzten Gefäßwände. Die Adhäsion (Anhaftung) an subendotheliale Strukturen der Gefäßwand erfolgt über Glykoproteinrezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche. Der von-Willebrand-Faktor (vWF) spielt hierbei eine wichtige Rolle. Es entstehen Verbindungen zwischen Thrombozyten und Endothel. Durch die Adhäsion kommt es zur Aktivierung der Thrombozyten und somit zur Sekretion von Inhaltsstoffen aus den Thrombozytengranula.

Morphologisch unterscheidet man 3 Typen von Granula:

- δ -Granula: geben ATP, ADP, Ca^{2+} und Serotonin ab,
- α -Granula: enthalten u.a. vWF, Fibrinogen, Plättchenfaktor 4, Faktor V, β -Thromboglobulin sowie Wachstumsfaktoren.
- Lysosomen: sezernieren saure Hydrolasen.

Die Freisetzung dieser Plättcheninhaltsstoffe induziert nun die Aggregation, das heißt die Aneinanderlagerung von weiteren Thrombozyten an die primär adhärierenden Zellen, wogegen Adhäsion die Anhaftung von Thrombozyten an subendotheliale Strukturen beinhaltet. Die Interaktion zwischen den einzelnen Blutplättchen wird durch die Bindung von Fibrinogen an Glykoproteinrezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche vermittelt. Desweiteren sind vWF, Fibronectin und Vitronectin an dieser Brückenbildung beteiligt. [Thomas 2005; S.790-805]

1.1.1.2. Plasmatisches System

Die Gerinnungsfaktoren der plasmatischen Gerinnung liegen im Blut als inaktive Vorstufen vor, wovon die meisten Serin-Proteasen sind (Faktor XII, XI, X, IX, VII, II). Faktor V und VIII dagegen sind Cofaktoren, die den Ablauf der Gerinnungskaskade beschleunigen.

Die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren findet am verletzten Endothel, an Fremdoberflächen, durch Freisetzen von Gewebefaktor (tissue factor) bei Gewebsverletzung, und nicht zuletzt an aktivierten Thrombozyten statt.

Das plasmatische Gerinnungssystem lässt sich in ein extrinsisches (exogenes) und ein intrinsisches (endogenes) System unterteilen. Beide Systeme enden in einer gemeinsamen Endstrecke.

Das intrinsische System wird über Faktor XII, der zu F XIIa aktiviert wird, durch Kontakt mit Fremdoberflächen wie z. B. subendotheliale Strukturen gestartet. Im Anschluss werden nacheinander die Faktoren XI und IX aktiviert. Cofaktor F VIIIa beschleunigt die weitere Aktivierung von F X zusammen mit Calciumionen sowie Phospholipiden. Letztere dienen als Oberfläche für die ablaufende Reaktion.

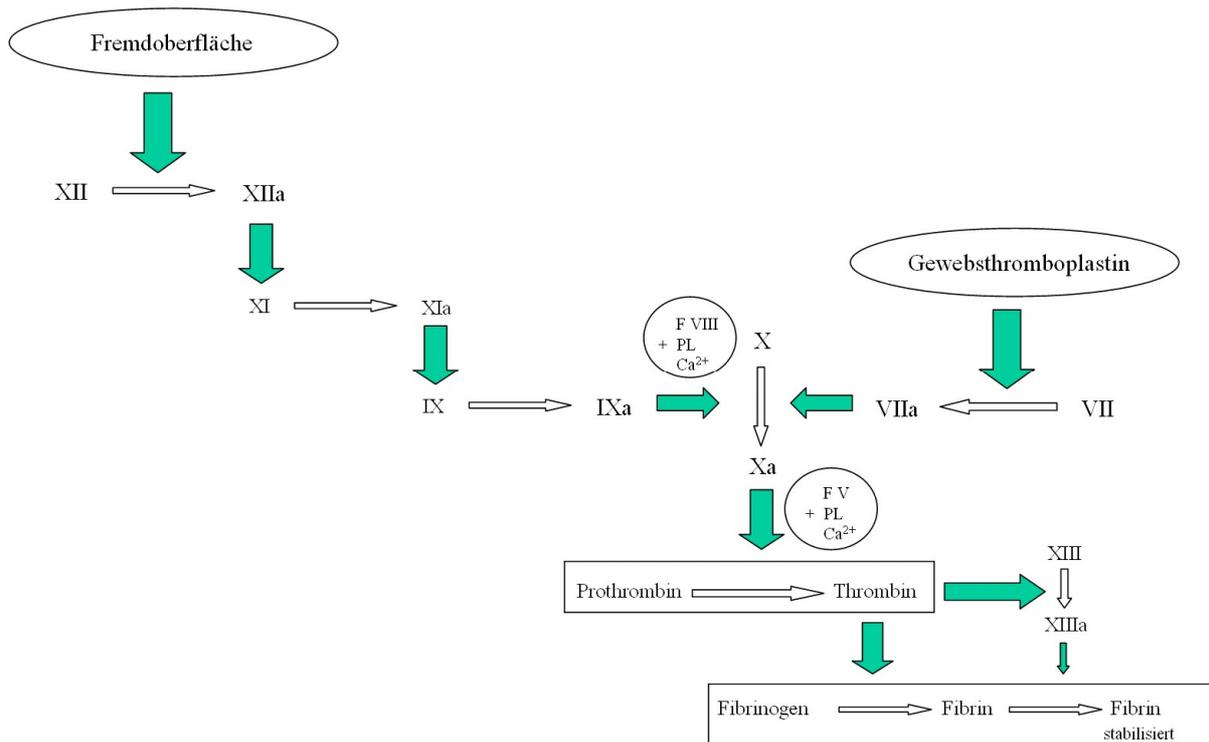


Abbildung 1: Schema der plasmatischen Gerinnung [modifiziert nach Hiller, Riess 1998]

Im extrinsischen System wird Faktor VII durch Einwirken von tissue factor (TF) aktiviert. TF bildet zusammen mit Phospholipiden das Gewebsthromboplastin. Der aktivierte Faktor VII kann weiter F X zu F Xa aktivieren.

Die gemeinsame Endstrecke beginnt mit dem aktivierten Faktor X, der unter Mitwirkung von F V, Calciumionen und Phospholipiden Prothrombin (F II) in Thrombin (F IIa) überführt.

Thrombin spielt eine Schlüsselrolle in der plasmatischen Gerinnung. Seine Hauptaufgabe besteht darin, Fibrinogen in Fibrinmonomere unter Abspaltung der Fibrinopeptide A und B umzuwandeln. Das zunächst lösliche Fibrin wird mit Hilfe des F XIIIa zu quervernetztem unlöslichen Fibrin umgewandelt.

Die beiden Systeme werden nur aus didaktischen Gründen getrennt betrachtet. In vivo sind intrinsischer und extrinsischer Weg miteinander verbunden, z.B. aktiviert F VIIa über F IX das intrinsische -, ebenso wie F XII über F VII das extrinsische System aktiviert. [Hiller, Riess 1998; Kemkes-Matthes, Oehler 2001; Thomas 2005 S.790-805]

1.1.1.3. Fibrinolytisches System

Schlüsselenzym der Fibrinolyse ist Plasmin, welches durch Proteolyse aus Plasminogen entsteht. Plasminogen kommt in einer Konzentration von 20 bis 40 mg/dl im menschlichen Plasma vor und stellt die inaktive Vorstufe des Fibrinolyseenzym Plasmin dar. Zur Aktivierung des inaktiven Plasminogens in aktives Plasmin sind Enzyme wie Gewebeaktivator (tPA), Urokinase (uPA) und schwächere Aktivatoren wie Faktor XIIa, HMW-Kininogen oder Präkalikrein erforderlich.

Therapeutisch werden zur Fibrinolyse auch externe Aktivatoren wie aus β -hämolyisierenden Streptokokken gewonnene Streptokinase eingesetzt. Der aus Endothelzellen freigesetzte Gewebeaktivator (tPA= tissue-type plasminogen activator) unterscheidet sich von Streptokinase und Urokinase durch seine Fibrinspezifität und wird zur therapeutischen Anwendung gentechnisch hergestellt (rekombinant: rt-PA).

Das nun gebildete Plasmin vermag hydrolytisch Arginin-Lysin-Bindungen zu spalten, so dass neben Fibrin auch Gerinnungsfaktoren, wie Fibrinogen, Faktor V und VIII, gespalten werden. Bei der Fibrinolyse entstehen durch die lytische Wirkung aus Fibrinogen und Fibrin Fibrin(ogen)-Spaltprodukte (FSP). Die hierbei entstandenen D-Dimere sind das Abbauprodukt des quervernetzten Fibrins.

[Thomas 2005; S.877f; S.790-804; Hiller, Riess 1998]

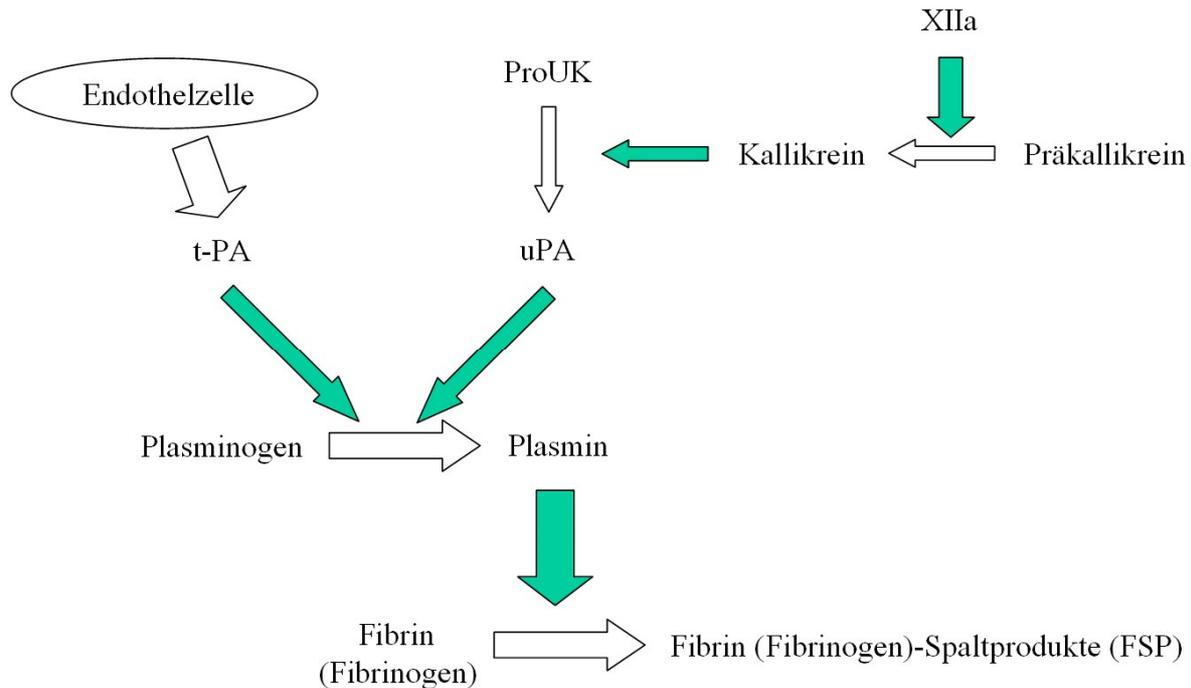


Abbildung 2: Schema der Fibrinolyse [modifiziert nach Hiller, Riess 1998]

Abkürzungen: ProUK= Prourokinase, uPA=Urokinase-Plasminogenaktivator,

tPA=Gewebsplasminogenaktivator

1.1.1.4. Inhibitorsysteme

1.1.1.4.1. Inhibitoren der plasmatischen Gerinnung

Inhibitoren der plasmatischen Gerinnung verhindern eine überschießende Gerinnungsaktivierung durch Inaktivierung von Gerinnungsfaktoren. Die wichtigsten Inhibitoren sind:

- Das Antithrombin (AT) als wichtigster Serinprotease-Inhibitor (Serpine) inaktiviert vor allem die Faktor Xa und IIa (Thrombin), im geringeren Ausmaß auch die Faktoren VIIa, IXa, XIIa und Kallikrein sowie das fibrinolytisch wirkende Plasmin. In Gegenwart von Heparin wird diese Inaktivierung im Sinne eines katalytischen Effekts bis auf das 1.000-fache beschleunigt, weswegen Antithrombin auch als Heparin-Co-Faktor-I bezeichnet wird. AT lagert sich an den Serinproteasen an, um dann mit deren aktivem Zentrum eine irreversible, kovalente Bindung einzugehen. Diese 1:1-

Komplexe werden anschließend durch das retikuloendotheliale System (RES) eliminiert.

- Der Heparin-Cofaktor II (HC-II) ist ein Thrombininhibitor, dessen Wirkung durch Heparin beschleunigt wird. Im Gegensatz zu AT, das fast alle Serinproteasen des Gerinnungssystems inaktiviert, inhibiert HC-II jedoch nicht Faktor Xa und weist daher eine stärkere Substratspezifität auf. [Müller-Berghaus, Pötsch 1999; S.310-313]
- Der Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) reguliert den extrinsischen Weg der Gerinnungskaskade. TFPI inhibiert Faktor Xa direkt und neutralisiert den Faktor Xa-Aktivierungskomplex. Durch die Gabe von Heparin lässt sich die Freisetzung des TFPI steigern.

Wichtige Inhibitoren sind neben dem Antithrombin das Protein C und S:

Das Protein C, S-System: Hier sind neben Protein C auch Protein S und Thrombomodulin beteiligt. Thrombin bindet an das Thrombomodulin der Endotheloberfläche. Dieser Komplex aktiviert das Protein C zu aktiviertem Protein C (APC). Unter Beteiligung von Protein S als Cofaktor spaltet APC die aktiven Gerinnungsfaktoren V und VIII, was deren Inaktivierung zur Folge hat. Desweiteren wird der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-1) inaktiviert, sowie der thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) gehemmt. [Thomas 2005; S. 790-805]

1.1.1.4.2. Inhibitoren der Fibrinolyse [Thomas 2005; S.800-805]

- α_2 -Antiplasmin (α_2 -AP): Dieses in der Leber synthetisierte Plasmaprotein ist der wichtigste Inhibitor der Fibrinolyse. In einer Sofortreaktion inhibiert es freies Plasmin durch Bildung eines stabilen Komplexes. Ferner hemmt es die Adsorption von Plasminogen an Fibrin und damit letztlich die Plasmingenerierung im Thrombus.
- α_2 -Makroglobulin (α_2 -M): ist ein Reserveinhibitor und reagiert erst, wenn die Wirkung von α_2 -AP nicht mehr ausreicht um Plasmin zu inaktivieren.
- Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-Typ 1 (PAI-1): Dieser Inhibitor wird von Endothelzellen synthetisiert und zu circa 80 % in den Subendothelialraum sezerniert. Er hemmt sehr effektiv t-PA und auch Urokinase. PAI-1 bildet mit den Plasminogenaktivatoren einen 1:1-Komplex und schaltet dadurch ihre plasmabildende Wirkung aus.

1.2. Thrombophilie / thrombophile Diathesen

Thrombophilie beschreibt eine vermehrte Thromboseneigung, die durch Störung des Gleichgewichts gerinnungsfördernder und gerinnungshemmender Faktoren bzw. Störung des Gleichgewichts fibrinbildender und fibrinolytischer Aktivität verursacht wird.

Daraus resultiert eine vermehrte Neigung zu arteriellen und/oder venösen thromboembolischen Ereignissen.

Im Folgenden werden die bedeutendsten hereditär vorkommenden thrombophilen Störungen dargestellt. Auf die erworbenen Mangelerscheinungen der verschiedenen Faktoren, denen die verschiedensten Mechanismen zugrunde liegen können, wird nicht näher eingegangen.

1.2.1. Antithrombin-Mangel

Antithrombin (AT) wird in den Leberzellen synthetisiert und wirkt als Serinproteaseninaktivator. Es bildet mit den Gerinnungsfaktoren IIa, IXa, Xa, XIa und XIIa, die als Serinproteasen fungieren, einen 1:1-Komplex, was die irreversible Inaktivierung der Faktoren zur Folge hat.

Unter Anwesenheit des Cofaktors Heparin wird diese Inaktivierung um das 1.000-fache beschleunigt. Bei AT-Mangel liegt eine unzureichende Inaktivierung dieser Gewinnungsfaktoren vor, woraus eine erhöhte Thromboseneigung resultiert.

Dem hereditären AT-Mangel liegt ein autosomal-dominanter Vererbungsweg zugrunde. Man unterscheidet zwei Typen:

Bei Typ I findet sich eine reduzierte AT-Antigen-Konzentration, wobei man anhand der Beurteilung der AT-Aktivität weiter Typ Ia und Ib klassifizieren kann.

Beim Typ II findet sich eine verminderte Heparin-Cofaktoraktivität bei normaler Antigen-Konzentration. Hier lassen sich drei Subtypen unterscheiden: Typ IIa hat eine abnorme Thrombin (FIIa)- und Heparinbindung, Typ IIb nur eine abnorme Thrombin- und Typ IIc nur eine abnorme Heparinbindung.

Typ IIc tritt in der Normalbevölkerung am häufigsten auf, mit einer geschätzten Prävalenz von 1:350, die anderen Typen mit einer Prävalenz zwischen 1:2.000-1:5.000.

Heterozygote haben ein stark erhöhtes venöses Thromboembolierisiko. Homozygoten des AT-Mangels dagegen sind nicht lebensfähig. [Müller-Berghaus, Pötsch 1998; S. 315-320]

1.2.2. Protein C-Mangel

Protein C wird in der Leber Vitamin K-abhängig synthetisiert. Thrombin, das an Thrombomodulin gebunden ist, vermag Protein C zu aktivieren. Das aktivierte Protein C (APC) bindet auf der Oberfläche von Endothelzellen und Thrombozyten an Protein S, seinem Cofaktor. Dieser Komplex aus APC und Protein S inaktiviert die Faktoren Va und VIIIa, womit die Neubildung von Thrombin über die Gerinnungskaskade gehemmt ist. [Müller-Berghaus, Pötsch 1998; S.327-340]

Protein C-Mangel tritt in der Normalbevölkerung mit einer Prävalenz von 1:60 bis 1:300 auf. Die Erkrankung wird autosomal dominant vererbt und ist mit einem erhöhten Thromboserisiko verbunden. Homozygote Träger des defekten Gens versterben ohne Substitution bereits wenige Stunden postnatal an generalisierten Mikro- und Makrothromben. [Begemann 1999]

Beim heterozygoten Typ lassen sich labordiagnostisch 2 Typen unterscheiden:

Protein C-Mangel vom Typ I stellt einen „echten“ Mangel dar, d.h. Protein C-Antigen und seine Aktivität sind vermindert. Typ I tritt häufiger in der Bevölkerung auf.

Beim Typ II ist lediglich die Protein-C-Aktivität vermindert, die Antigen-Konzentration jedoch normal. [Müller-Berghaus, Pötsch 1998; S.342-350]

1.2.3. Protein S-Mangel

Protein S wird wie Protein C ebenfalls hauptsächlich von den Hepatozyten Vitamin K-abhängig synthetisiert. Im Plasma liegt es zu etwa 40 % frei und im Gegensatz zum Protein C bereits in aktiver Form vor. Das freie Protein S fungiert als Cofaktor des Protein C, die zusammen einen 1:1-Komplex bilden, was zur Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa führt. Patienten mit einem Protein S-Mangel haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten venöser Thrombosen. Zur Manifestation kommt es vor allem im Alter zwischen 15 und 45 Jahren. Nach De Stefano et al. findet man bei 3 % der Thrombosepatienten unter 45 Jahren und/oder mit Rezidivthrombose einen Protein S-Mangel. [De Stefano et al. 1996]

Labordiagnostisch lassen sich 3 Typen unterscheiden:

Typ I mit Verminderung von Protein S-Antigen und -Aktivität, Typ II mit verminderter Aktivität, aber normaler Antigen-Konzentration, Typ III mit Erniedrigung des freien Protein S-Antigens sowie der -Aktivität, jedoch bei normalem Gesamt-Protein S.

[Müller-Berghaus, Pötsch 1998; S.352-354]

1.2.4. Faktor V-Leiden-Mutation (APC-Resistenz)

Der Däne Dalbäck beobachtete im Jahre 1993 ein Phänomen, das bei Patienten mit bislang ungeklärter angeborener Thrombophilie auftrat. Bei Zugabe von aktiviertem Protein C (APC) zum Plasma der betroffenen Patienten fand er eine Reduktion der APTT-Verlängerung im Vergleich zu Normalplasma [Dahlbäck et al.1993]. Er beschrieb das Bild der APC-Resistenz.

Molekulargenetisch liegt dem eine Punktmutation des Faktor V-Gens zugrunde. Dies hat einen Basenaustausch im F V-Protein genau an der Stelle zur Folge, wo die potentielle Spaltstelle für aktiviertes Protein C liegt. Daraus resultiert eine ungenügende Faktor V-Inaktivierung mit Erhöhung des Thromboserisikos. Heterozygote Träger haben ein 8-fach erhöhtes Thromboserisiko [Endler et al. 2004], was mit dem Risiko des heterozygoten Protein C-Mangels vergleichbar ist.

Homozygote Träger haben ein wesentlich höheres Risiko, im Vergleich zum Gesunden auf das ca. 100-fache [Rosendaal et al. 1995].

Eine große amerikanische Studie zeigte, dass die Prävalenz in der kaukasischen Bevölkerung im Vergleich zu anderen ethnischen Gruppen am größten ist [Ridker et al.1997]. Dort stellt sie die häufigste hereditäre zu venösen Thrombosen führende Prädisposition dar [Witt 1998].

In der gesunden Gesellschaft liegt die Prävalenz für heterozygote Träger bei 5 %, bei Thrombosepatienten sogar bei bis zu 40 % [Endler et al. 2004].

1.2.5. Faktor II-Mutation (Prothrombin-Mutation)

Prothrombin (F II) ist die Vorstufe des aktivierten Enzyms Thrombin (F IIa), ein Schlüsselenzym der Gerinnung.

1996 wurde eine Variation in der Promoterregion des Prothrombins an Position 20210 beschrieben, verbunden mit einer Erhöhung des Prothrombinspiegels im Plasma und dem vermehrten Auftreten venöser Thrombosen.

In einer großen Fall-Kontroll-Studie (LET-Study) fand man bei 6,3 % der unselektierten Patienten mit Erstthrombose und bei 18 % der selektierten Patienten mit positiver Eigen- und Familienanamnese diese Prothrombin G20210A-Mutation. Im Kontrollkollektiv lag die Prävalenz der Allele 20210-Träger bei 2,3 %. [Poort et al.1996]

Das Vorhandensein der Prothrombin-Mutation erhöht das Risiko einer venösen Thrombose um das 3- bis 5-fache. [Poort et al. 1996]

1.2.6. Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR)-Mutation

Homocystein ist eine dem Cystein ähnliche Aminosäure, die durch den Abbau von Methionin entsteht. Durch Remethylierung mit Hilfe der Methionin-Synthetase wird daraus wieder Methionin, wobei die Methylgruppe von 5-Methyltetrahydrofolsäure (5-MTHF) stammt und nebenbei Tetrahydrofolsäure entsteht. Alternativ kann Homocystein auch zu Cystein mit Hilfe der Cystathionin β -Synthetase abgebaut werden.

Verschieden ausgeprägte Enzymdefekte in diesen Stoffwechselwegen können zu schweren, mittelschweren oder leichten Hyperhomocysteinämien führen.

Molekulargenetisch liegt am häufigsten eine Mutation des Gens für die 5,10-Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) vor. [Hach-Wunderle et al. 2005]

Eine homozygote Mutation dieses Gens (677C \rightarrow T) führt zu einer reduzierten MTHFR-Aktivität und ist assoziiert mit erhöhten Homocysteinkonzentrationen. [Fross et al. 1995]

Ebenso kann eine niedrige Folatkonzentration, ein Vitamin B12-, oder B6-Mangel sowie Hypothyreose oder Nierenversagen zu einer Hyperhomocysteinämie führen. Ferner wird häufiger bei Rauchern oder im höheren Lebensalter eine Erhöhung des Homocysteinspiegels beobachtet. [Den Heijer, Keijzer 2001; Ubbink et al. 1993; Ma et al. 1996; Seligsohn, Lubetsky 2001]

Die Hyperhomocysteinämie gilt schon seit einigen Jahren als Risikofaktor für Arteriosklerose und arterielle Thrombosen. Es zeigte sich jedoch auch, dass die Hyperhomocysteinämie mit einer Risikoerhöhung für venöse Thrombosen vergesellschaftet ist. [Eichinger S. 2004]

Sehr selten ist die homozygote Homocysteinurie, bei der eine exzessive Hyperhomocysteinämie vorliegt. Etwa 50 % der Betroffenen entwickeln bereits vor dem 29. Lebensjahr venöse oder arterielle Thrombosen. [Mudd et al. 1985]

In Deutschland wird die Prävalenz der homozygoten Träger der MTHFR-Mutation zwischen 5 und 10 % angegeben. [De Stefano V. et al. 1996] Die Enzymaktivität ist bei den Betroffenen stark reduziert.

1.2.7. Dysfibrinogenämie

Bei der Dysfibrinogenämie findet man ein funktionell abnormes Fibrinogen im Plasma, beruhend auf einen strukturellen Defekt des Fibrinogenmoleküls. Die klinische Symptomatik ist sehr variabel in der Ausprägung und reicht von unauffällig bis symptomatisch. 55-60 % der Patienten sind asymptomatisch, 25-30 % haben die Tendenz leichte Blutungen zu entwickeln und 10-20 % erleiden Thrombosen. [Cote et al. 1998; Haverkate et al.1995] Bis 1998 wurden allein 37 verschiedene Mutationen beschrieben, bis heute sind es weit mehr als 50. [Cote et al. 1998].

Dysfibrinogenämien gehen in der Regel mit einer verlängerten Thrombinzeit einher, häufig ist die Fibrinpolymerisation gestört und/oder es besteht eine verzögerte Freisetzung der Fibrinopeptide. Auch wird eine verminderte Thrombin-, Calcium- und Plasminogenbindung der abnormen Fibrinogene beobachtet. [Thomas 2005; S.854ff]

1.2.8. Plasminogenmangel

Plasminogen ist ein inaktives Proenzym des fibrinolytischen Systems, was zu aktivem Plasmin überführt werden kann. Die Aktivierung erfolgt unter anderem durch Gewebsaktivatoren und Urokinase. [Thomas 2005; S.877-879]

Plasmin zerlegt Fibrin proteolytisch in seine Fibrinspaltprodukte. Die wesentliche Funktion liegt in der Aufrechterhaltung des physiologischen Hämostasegleichgewichts.

Bei den angeborenen Synthesestörungen unterscheidet man 2 Typen:

Plasminogenmangel vom Typ I stellt einen quantitativen Mangel eines funktionell nicht gestörten Plasminogenmoleküls dar. Beim Typ II-Mangel wird ein funktionell gestörtes Molekül synthetisiert, es liegt demnach ein qualitativer Mangel vor. Der Vererbungsweg erfolgt autosomal-dominant

Etwa $\frac{1}{4}$ der Patienten mit Typ I-Mangel erleiden thromboembolische Ereignisse. [Sartori et al. 1994]

1.2.9. Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndrom (APS)

Beim Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndrom handelt es sich um eine nicht-inflammatorische Autoimmunerkrankung. Sie ist definiert durch das Auftreten von Phospholipid-Antikörper, zu denen u.a. Anti-Cardiolipin-Antikörper und Lupusantikoagulanzen gehören, und assoziiert mit Thrombosen, Schwangerschaftskomplikationen (Spontanaborte, Fehlgeburten) und Thrombozytopenien. [Derksen, de Groot 2004]

Lupusantikoagulanzen sind Immunglobuline (meist IgG, seltener IgM), die erstmals bei Lupus erythematoses (LE)-Patienten beschrieben wurden. Sie treten jedoch nicht nur bei LE auf, sondern auch bei anderen Autoimmunerkrankungen und bei Kindern auch nach viralen Infekten. [Jaeger et al. 1993]

Anti-Cardiolipin-Antikörper sind Immunglobuline der IgG-, IgA- oder IgM-Klasse. Anhand der Laborbefunde allein lassen sich keine sicheren klinischen Voraussagen machen. [Thomas 2005; S. 834ff] Beobachtungen haben jedoch gezeigt, dass Patienten mit einem IgG-Anticardiolipin-Titer von > 40 IgG-Phospholipid-Units (GPL-U) eine höhere Inzidenz für das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen zeigen als Patienten mit Titer < 40 GPL-U. [Turiel et al.2005]

In einer von Wahl et al. 1998 veröffentlichte Metaanalyse wird das mittlere Thromboserisiko von Patienten mit Lupus-Antikoagulanzen mit einem Odds Ratio von 11,1 angegeben, bei einem 95 %-igen Konfidenzintervall zwischen 3,81 und 32,3. Für Patienten mit Anticardiolipin-Antikörpern lag der Odds Ratio bei 1,64 (95 %-iges Konf.intervall: 0,93-2,89). Die Analyse zeigte ein höheres Anti-Phospholipid-assoziiertes Thromboserisiko für Patienten mit Lupus-Antikoagulanzen. [Wahl et al.1998]

Bei jungen, gesunden Menschen liegt die Prävalenz für Anti-Phospholipid-Antikörper zwischen 1 und 5 %. Im Alter steigt die Prävalenz an. [Petri 2000]

1.2.10. Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAI)

Plasminogenaktivatoren, wie u.a. der vom Gewebetyp (t-PA), Urokinase und Staphylokinase, aktivieren Plasminogen zu Plasmin durch Spaltung einer Peptidbindung. Plasmin wiederum spaltet Fibrin in seine Spaltprodukte. Die Hemmung des fibrinolytischen Systems erfolgt auf

der Ebene der Plasminogenaktivatoren durch spezielle Plasminogenaktivator-Inhibitoren (PAI). [Thomas 2005, S.896-899]

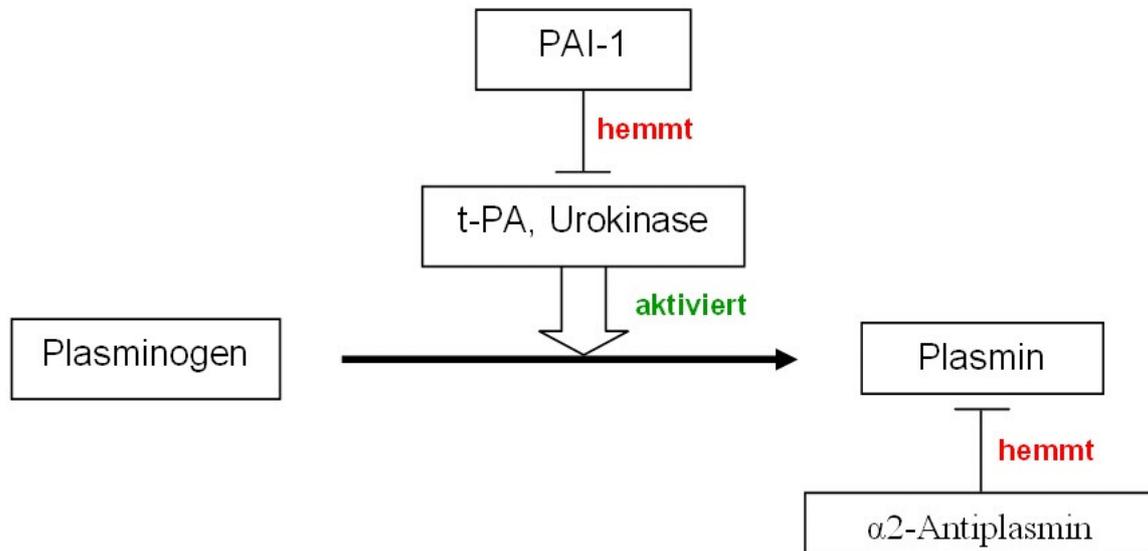


Abbildung 3: Inhibitoren und Aktivator der plasmatischen Gerinnung

Es sind 4 PAI bekannt, wobei PAI-1 die Hauptbedeutung zukommt. Drei polymorphe Variationen des PAI-1-Gens sind bekannt und gehen mit einer Erhöhung der PAI-1-Aktivität einher.

Bei 30-40 % aller Patienten mit TVT wird eine gestörte Fibrinolyse beobachtet, verursacht entweder durch mangelnde Plasminogenaktivator-Freisetzung, oder häufiger durch erhöhte PAI-1-Konzentrationen. [Thomas 2005, S. 896-899] Inwieweit die Reduktion der Fibrinolyse in der Ätiologie der venösen Thrombosen eine Rolle spielt, wird noch diskutiert. Wohingegen erhöhte PAI-1-Spiegel in direkte Korrelation mit coronaren Verschlüssen gebracht werden. [Prisco et al.1993]

1.3. Venöse Thromboembolie (VTE)

1.3.1. Definition

Eine Thrombose ist ein vollständiger oder auch teilweiser Verschluss von Arterien und Venen durch intravasale Blutgerinnung mit Bildung von Koageln bestehend aus Thrombozytenaggregaten, Erythrozyten und Fibrin.

Embolie nennt man die Verschleppung eines sich abgelösten Thrombusteiles und die darauf folgende Verlegung des Gefäßes.

Eine Thrombose im venösen Stromgebiet manifestiert sich am häufigsten in den tiefen Beinvenen, bei Embolisation ist meist die Lungenstrombahn betroffen. [De Lorenzo et al. 2001]

1.3.2. Tiefe Beinvenenthrombose (TVT)

1.3.2.1. Lokalisation und Epidemiologie

Mit 82 % stellen die Bein- und Beckenvenen die häufigste Lokalisation venöser Thrombosen dar. Davon ist in 85 % der Fälle das linke Bein betroffen, was mit dem anatomischen Verlauf der Gefäße in der Beckenregion zu erklären ist. An der Kreuzungsstelle der Arteria und der Vena iliaca communis sinistra kommt es zur Kompression der Vene und somit zur Stase mit Ausbildung einer septenartigen Leiste im Venenlumen (= Venensporn, bei 20 % der Erwachsenen). [Herold 2003]

Die jährliche Inzidenz nachgewiesener venöser Thrombosen in den westlichen Ländern liegt im Durchschnitt bei 1:1.000. Mit zunehmendem Lebensalter steigt sie von 1: 100.000 im Kindesalter auf 1:100 im höheren Alter an (bei über 60-Jährigen). [Rosendaal et al. 1997]

Allgemein wird jedoch angenommen, dass die tatsächliche Inzidenz um das 3-fache höher liegt, da die TVT in ca. 40 % ohne relevante klinische Symptomatik einhergeht und deshalb übersehen wird. [Nawroth, Lasch 1999]

1.3.2.2. Ätiologie

Der Pathologe Rudolf Virchow beschrieb im Jahre 1856 drei wesentliche Ursachen, die die Entstehung einer venösen Thrombose erklären:

1. Verlangsamung des venösen Blutflusses (Stase)

Eine venöse Stase wird unter anderem bedingt durch herabgesetzte Perfusion, fehlende Muskelpumpe sowie venöse Gefäßdilataion. Ursachen dafür können zum Beispiel sein: Immobilität wie Bettlägrigkeit, Ruhigstellung einer Extremität durch Gips oder Schlaganfall, lange Flugreisen, Raumforderungen mit Kompression einer Vene, Herzinsuffizienz.

2. Veränderung der Zusammensetzung des Blutes (Hyperkoagulabilität)

Durch eine vermehrt aktivierte plasmatische Gerinnung und/oder eine gehemmte Fibrinolyse kommt es zu einer verstärkten Thromboseneigung. Dies beobachtet man in unterschiedlichem Ausmaß bei hereditären und erworbenen thrombophilen Gerinnungsstörungen. Am häufigsten tritt die seit 1993 bekannte APC-Resistenz, auch Faktor V-Leiden genannt, auf. Das hohe Thromboserisiko bei Operationen/Polytrauma wird unter anderem durch Einschweben von gerinnungsaktivierenden Gewebefaktoren erklärt.

Auch bei Zunahme der Konzentration fester Blutbestandteile wie der Thrombozyten (Thrombozytose, Polyglobulie), bei Malignomen, bei entzündlichen Erkrankungen und auch bei Exsikkose, Hormontherapie und Schwangerschaft steigt die Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen an.

3. Veränderung der Gefäßwand (Endothelschädigung)

Veränderungen der Gefäßwand spielen in der Pathogenese venöser Thrombosen eine weniger bedeutende Rolle im Vergleich zu arteriellen Thrombosen. Verletzungen der Venenwand durch Operationen, Bestrahlung, Entzündung, venöse Gefäßzugänge (z.B. zentrale Venenkatheter) können dennoch ursächlich für ein thromboembolisches Ereignis sein.

Weitere Faktoren, die das Thromboserisiko erhöhen sind u.a. Adipositas, hormonelle Veränderungen (Gravidität, orale Kontrazeptiva, Cushing-Syndrom), Rauchen, Thrombosen in der Anamnese, höheres Lebensalter, positive Familienanamnese.

In der SIRIUS-Studie wurde das Risikoprofil von Patienten mit nachgewiesenen Thrombosen untersucht und die jeweiligen Odds Ratio für verschiedene Risikofaktoren berechnet. [Samama et al. 2000]. Tabelle 1 zeigt internistische Risikofaktoren für venöse Thrombosen:

Tabelle 1: Internistische/dispositionelle Risikofaktoren für venöse Thrombosen [Samana et al. 2000]

Risikofaktoren	OR (95 %-KI)
Anamnestisch bekannte venöse Thromboembolie	15,6 (6,77-35,89)
Venöse Insuffizienz	4,45 (3,1-6,38)
Chronische Herzinsuffizienz	2,93 (1,55-5,56)
Adipositas	2,39 (1,48-3,87)
> 3 Schwangerschaften in der Anamnese	1,74 (1,06-2,87)
> 6 Std/Tag aufrechter Stand	1,85 (1,12-3,06)

Tabelle 2: Dispositionelle Risikofaktoren einer VTE

Evidenzbasierte Risikofaktoren	Konsensusbasierte Risikofaktoren
Alter > 75 Jahre	Alter > 60 Jahre
Fühere VTE	Adipositas
VTE in der Familie	Exsikkose
Thrombophilie	Hormontherapie
Malignom	Schwangerschaft / Wochenbett
	Varizen
	Lange Immobilität
	Thrombozytose
	Nephrotisches Syndrom

[Mod. nach Cohen et al 2003]

1.3.2.3. Klinik

Die klinische Symptomatik der tiefen Venenthrombose ist abhängig von Lokalisation und Ausmaß des Verschlusses und somit sehr variabel. Sie kann auch klinisch unauffällig verlaufen, was häufig beim bettlägerigen Patient beobachtet wird. [Interdisziplinäre S2 Leitlinien 2005]

Typische Symptome der TVT sind Schwellung, Schmerz, Verfärbung (Zyanose), Überwärmung, Schweregefühl in der betroffenen Extremität. Als begleitende unspezifische Symptome können subfebrile Temperaturen, BSG-Erhöhung, Leukozytose und gestörtes Allgemeinbefinden auftreten.

Tabelle 3 zeigt weitere klinische Zeichen, die man bei einer TVT finden kann, die jedoch nicht immer vorhanden sind.

Tabelle 3: Klinische Zeichen bei frischer Beinvenenthrombose [nach Harenberg 2003]

Klinische Zeichen bei frischer tiefen Beinvenenthrombose	
Homans-Zeichen	Schmerzen in der Wade bei Dorsalflexion des Fußes
Payr-Zeichen	deutlicher Druckschmerz der medialen Plantarfläche
Bisgaard-Zeichen	Druckschmerz der Regio calcaneomalleolaris medial und lateral
Sigg-Zeichen	ziehender Schmerz in der Kniekehle bei Druck auf die Patella bei angehobenem, gestrecktem Bein
Meyer-Zeichen	Wadenkompressionsschmerz manuell
Lowenberg-Zeichen	Wadenkompressionsschmerz bei Aufblasen einer Blutdruckmanschette
Pratt-Warnvenen	Erweiterte subkutane Kollateralvenen an der Tibiakante

Die Treffsicherheit der klinischen Zeichen ist nicht zuverlässig und erlaubt alleine keine sichere klinische Diagnose. Die typische Trias mit Schwellung, Schmerz und Zyanose wird nur in 10 % der Fälle gefunden.

Insgesamt bestätigt sich in der Praxis der klinische Verdacht auf eine TVT in nur 20 % [Interdisziplinäre S2 Leitlinien 2005]. Es ist daher sinnvoll, mehrere klinische Parameter zu nutzen, um die klinische Wahrscheinlichkeit einer tiefen Beinvenenthrombose abzuschätzen. Dies geschieht mit dem klinischen Score nach Wells (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Score nach Wells zur Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer TVT [nach Wells et al. 2003]

Kriterium		Score
Malignom	aktiver Tumor	1
Immobilisierung	Paralyse, Parese oder Ruhigstellung einer unteren Extremität	1
	Bettlägrigkeit > 3 Tagen, große Op, innerhalb der letzten 12 Wochen	1
Druckdolenz	entlang des tiefen venösen Systems	1
Schwellung	des gesamten Beines	1
	einseitige Wadenumfangsdifferenz	1
Ödem	Dellenbildung am symptomatischen Bein	1
Kollateralen	Kollateralen der oberflächigen Venen	1
Thrombose	TVT in der Eigenanamnese	1
Alternativdiagnose	mindestens ebenso wahrscheinlich wie tiefe Venenthrombose	-2

Score	Thrombosewahrscheinlichkeit	
0 Punkte	3 %	Niedrig
1-2 Punkte	17 %	Mittel
> 2 Punkte	75 %	Hoch

1.3.2.4. Komplikationen

Die Inzidenz thromboembolischer Komplikationen liegt in den Industrieländern bei ca. 2-3 pro 10 000 Einwohner pro Jahr

Lungenembolie (LE): Bis zu 50 % aller Patienten mit TVT haben bei Diagnosestellung szintigraphisch nachweisbare Lungenembolien, wovon die überwiegende Zahl asymptomatisch ist. Das höchste Embolierisiko besteht bei Patienten mit Beckenvenenthrombose. Es ist eine ernstzunehmende Komplikation. Bis zu 90 % aller Todesfälle ereignen sich innerhalb der ersten zwei Stunden nach Symptombeginn [Stein, Henry 1995]. Die Prognose ist abhängig vom Ausmaß der LE sowie von Begleiterkrankungen und Alter des Patienten. Als typische Symptome gelten plötzlich einsetzende Dyspnoe mit Tachypnoe und Tachykardie, Thoraxschmerz und ein Angst- und Beklemmungsgefühl bis hin zur Bewußtlosigkeit und Schock.

Phlegmasia coerulea dolens: Dieses Krankheitsbild entwickelt sich durch Thrombosierung aller venösen Abflussbahnen einer Extremität. Durch die starke Weichteilschwellung des Beines kommt es zur arteriellen Kompression mit daraus resultierenden stärksten Schmerzen, einem bretthartem Ödem und schwarz-livider Verfärbung der gesamten Extremität mit Übergang in eine Gangrän. Nach Diagnosestellung ist die sofortige Thrombektomie einzuleiten.

Postthrombotisches Syndrom (PTS): Dieses Krankheitsbild umfasst eine Reihe von Symptomen, die sich bis zu 20 Jahre nach einer Thrombose entwickeln können. Pathophysiologisch liegt dem eine thrombotische Venenklappenschädigung mit Klappeninsuffizienz zu Grunde. Die Symptome reichen von Ödemneigung über trophische Störungen bis hin zu Ulcera. [7]

Ca. 60 % der Patienten mit proximaler Venenthrombose entwickeln laut medizinischer Studien schon innerhalb der ersten zwei Jahre nach einem thrombotischen Erstereignis ein postthrombotisches Syndrom. Die Behandlung mit Kompressionsstrümpfen, die über die Zeit von zwei Jahre fortgeführt wird, vermindert die Häufigkeit des PTS um circa die Hälfte. [Brandjes et al.1997; Prandoni et al. 2002]

1.3.2.5. Diagnostik

Wie oben bereits erwähnt ist die klinische Befundkonstellation alleine nicht ausreichend für eine sichere Diagnosestellung. Bis zu 50 % der TVT werden fehldiagnostiziert, sowohl positiv wie auch negativ.

Zur genauen Diagnosesicherung stehen verschiedene apparative Verfahren zur Verfügung.

Kompressionssonographie:

Ihr kommt ein hoher Stellenwert im Nachweis oder Ausschluss einer TVT zu. Fehlende Komprimierbarkeit des Venenvolumens, fehlende Zunahme des Gefäßlumens beim Valsalva-Manöver, fehlende Flussignale, erhöhte Echogenität des Thrombus sowie Verdickung der Venenwand sind diagnostische Kriterien im Ultraschallverfahren, die zur Diagnose TVT führen. Bei proximalen Thrombosen betragen Sensitivität und Spezifität zwischen 95 und 100 %. Voraussetzungen sind hoch auflösende Geräte ebenso wie erfahrene Diagnostiker. Der

besondere Vorteil dieser Untersuchung ist die Nicht-Invasivität. [Interdisziplinäre S2 Leitlinien 2005]

Trotz alledem müssen Einschränkungen der Aussagekraft gemacht werden, wie zum Beispiel bei Adipositas, bei begleitendem Lymphödem oder bei Beurteilung der Becken- und Unterschenkelvenen. Bei letzterem kann jedoch die farbkodierte Duplexsonographie zusätzliche Informationen liefern.

Phlebographie:

An zweiter Stelle steht die Phlebographie, wobei Kontrastmittel über eine Vorfußvene injiziert wird. Mit dieser Methode lässt sich das gesamte Venennetz, einschließlich Kollateralgefäße sowie auch kleinere Gerinnsel nachweisen. Angewandt wird diese Methode als Ergänzung zur Sonographie bei unklaren Befunden.

Nachteile der Phlebographie sind die Invasivität, die Verabreichung von Kontrastmittel mit den damit verbundenen Nebenwirkungen sowie relativ hohen Kosten.

Computer (CT)- oder Magnetresonanztomographie (MRT):

Beide Schnittbildverfahren liefern eine hohe Treffsicherheit bei der Diagnose von Thrombosen im Bereich des Beckens und des Abdomens. Gerade in der differenzialdiagnostischen Abklärung einer Raumforderung, die zu einer Venenkompression von außen führt, sind diese Verfahren von großer Bedeutung. Ein weiterer Vorteil der CT-Untersuchung ist die gleichzeitige Erfassung von Lungenembolien. [Kanne et al. 2004; Katz et al. 2002]

D-Dimer-Tests:

Neben der apparativen Diagnostik hat die Bestimmung der D-Dimer-Konzentration im Patientenblut erheblich an Bedeutung erlangt. D-Dimere entstehen als Endprodukte bei der Proteolyse von Fibrin. Da es keinen internationalen Standard gibt, sind die Ergebnisse verschiedener Tests nicht vergleichbar, auch haben verschiedene Testverfahren unterschiedliche Treffsicherheiten. Da bei multiplen nicht-thrombotischen Erkrankungen und Ereignissen (Blutungen, Schwangerschaft, Operationen, Entzündungen, Malignomen, usw.) ebenfalls erhöhte D-Dimer-Konzentrationen nachgewiesen werden können, ist die Spezifität der Tests gering (positiv prädiktiver Aussagewert ca. 40 %). Ein positives Testergebnis sichert somit noch keine TVT. Jedoch schließen laut klinischen Studien normale D-Dimer-

Konzentrationen die Diagnose Thromboembolie mit hoher Wahrscheinlichkeit aus (negativ prädiktiver Aussagewert testabhängig ca. 95-98 %).

D-Dimer-Tests lassen sich gut mit der klinischen Wahrscheinlichkeit kombinieren. [Interdisziplinäre S2 Leitlinien 2005]

Zusammen mit D-Dimeren, Ultraschalldiagnostik und klinischer Wahrscheinlichkeit (Wells-Score, siehe Tabelle 4) lässt sich ein Algorithmus zur Diagnostik der TVT aufstellen (Abbildung 4). Bei klinischem Verdacht auf eine Thrombose führen neben der klinischen Wahrscheinlichkeit, Ultraschalldiagnostik sowie D-Dimer zu einer differenzierten Diagnostik. [Harenberg 2003]

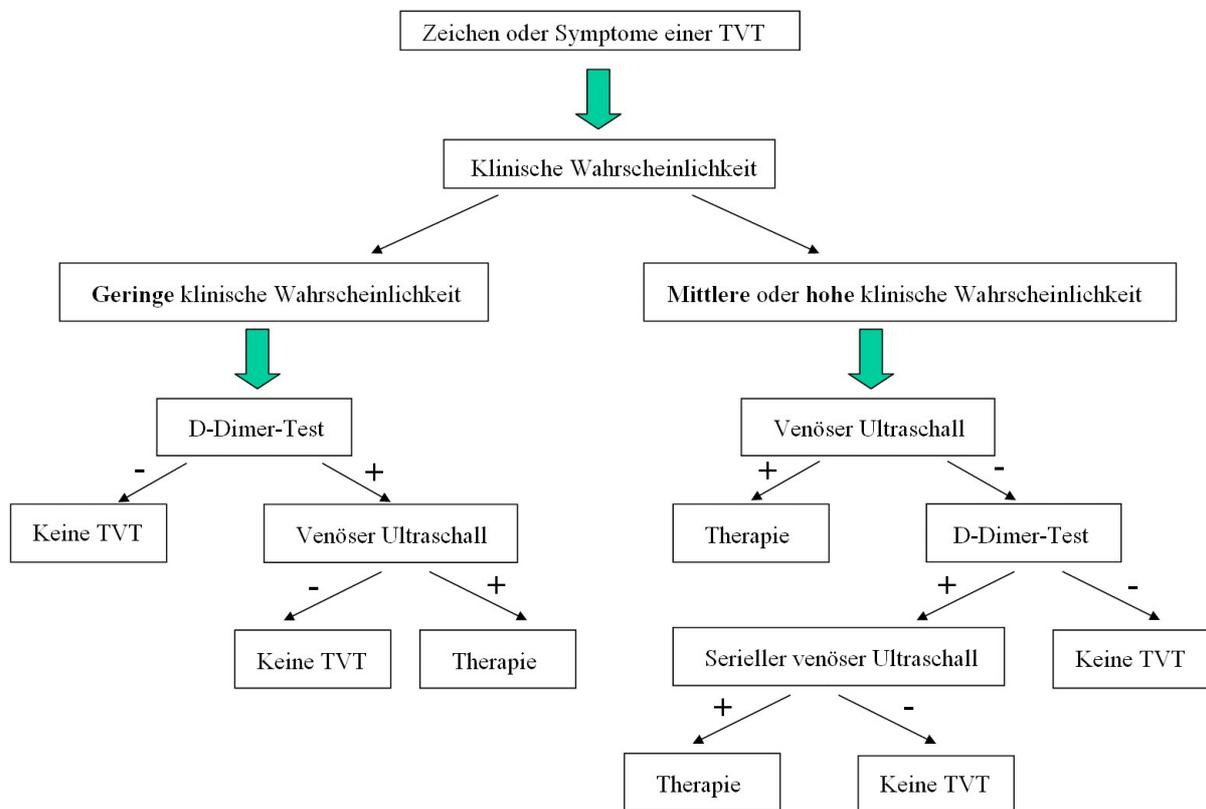


Abbildung 4: Algorithmus zur Diagnostik der TVT [nach Harenberg 2003; Wells 1997]

1.3.2.6. Therapie

Ziel der Therapie der TVT ist in erster Linie die Progredienz der Thrombose und das Risiko für eine Embolie zu verhindern. Desweiteren gilt es die Wiederherstellung des Blutflusses und den Erhalt der Venenklappenfunktion zu bewirken und damit Spätkomplikationen wie das postthrombotische Syndrom zu vermeiden. [Nawroth, Losch 1999]

Allgemeinmaßnahmen

Kompressionsbehandlung

Zur Behandlung der TVT ist ein dauerhafter Kompressionsverband nach Fischer ebenso wirksam wie Kompressionsstrümpfe der Klasse II. Unter dieser Therapie kommt es rasch zur Abnahme der Beinschwellung. Die durch venöse Stauung hervorgerufenen Schmerzen werden ebenfalls gelindert

Mit dieser Therapie lässt sich die Inzidenz des postthrombotischen Syndroms auf ungefähr die Hälfte reduzieren. Sie sollte so früh wie möglich begonnen werden. [Interdisziplinäre S2 Leitlinien 2005]

Eine duplexsonographische Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten entscheidet über die Dauer der Behandlung. Bestehen weiterhin Funktionsdefizite der Venenklappen, die mit Ödembildung einhergehen, muss die Kompressionstherapie fortgeführt werden.

Mobilisation

Bis vor wenigen Jahren galt als oberstes Gebot der Behandlung einer akuten Beinvenenthrombose die strenge Immobilisation des Patienten. In klinischen Studien ließ sich jedoch weder die Frequenz noch der Schweregrad von Lungenembolien durch die Immobilisation unter der Voraussetzung einer optimalen Antikoagulation und Kompressionsbehandlung reduzieren. [Junger et al. 2006] Dies gilt sowohl für die Thrombuslokalisation im Unterschenkel sowie im Oberschenkel- und Beckenbereich. Bei stark schmerzhafter Beinschwellung kann die Immobilisation jedoch zur Beschwerdeminderung indiziert sein und somit Linderung herbeiführen. Die Kompressionsbehandlung und die Beibehaltung der Mobilität sind neben der Antikoagulation

wichtig und essentiell für die Behandlung venöser Thrombosen. [Interdisziplinäre S2 Leitlinien 2005]

Antikoagulation

Mit der Antikoagulation muss bei gesicherter TVT sofort begonnen werden, um die weitere Progredienz des Thrombus und vor allem eine Lungenembolie zu verhindern. [Hull et al. 1997]

Zur Rezidivprophylaxe erfolgt unter fortlaufender Heparintherapie die überlappende orale Antikoagulation mit Kumarinderivaten mit einem Ziel-INR von 2,0-3,0.

Es stehen unfraktionierte (UFH) und niedermolekulare Heparine (NMH) zur initialen Therapie zur Verfügung.

- UFH

Unfraktionierte Heparine sind hochmolekulare Heparine. Sie kamen vor der Entwicklung der niedermolekularen Heparinen hauptsächlich zur Anwendung.

Die biologische HWZ beträgt hier nach i.v.-Gabe 60 Minuten, bei subcutaner Gabe zwei Stunden.

Ihre Wirkung lässt sich durch die Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (APTT) kontrollieren.

Bei Therapiebeginn ist die Gabe eines intravenösen Bolus von 5.000 IE erforderlich. Die weitere Dosierung einer intravenösen oder subkutanen Heparinbehandlung richtet sich nach der APTT, die auf das 1,5- bis 2,5-fache des Ausgangswertes verlängert sein soll. [Ginsberg 1996]

- NMH

Niedermolekulare Heparine (NMH), auch LMWH (low molecular weight heparins) genannt, werden durch Fragmentierung aus nativem Heparin gewonnen.

Nach i.v.-Gabe haben NMH eine HWZ von ca. zwei Stunden. Bei subkutaner Gabe verlängert sich die HWZ auf 4-6 Stunden. Der Vorteil gegenüber unfraktioniertem Heparin besteht in einer deutlich besseren Bioverfügbarkeit nach subcutaner Applikation (90 % versus 30 %) [8], sowie u.a. geringere HIT II- und Osteoporosegefahr.

Der wesentliche pharmakodynamische Unterschied zu den UFH besteht im Verhältnis von Anti-Xa- zu Anti-IIa-Wirkung. NMH haben eine stärker hemmende Wirkung auf den

aktivierten Faktor X (Xa) als auf Thrombin (IIa), präparateabhängig liegt das Verhältnis bei 4-2:1 (UFH 1:1).

Zur Messung der Konzentration niedermolekularer Heparine eignet sich die Anti-Xa-Aktivität. Zielbereich für den Anti-Xa-Spiegel liegt bei zweimaliger, körperrgewichtsadaptierter Dosierung täglicher Anwendung zwischen 0,4 und 1,2 I.E./ml, bei einmaliger täglicher Anwendung zwischen 0,6 und 1,3 I.E./ml. [Bauersachs 1998] Diese Zielbereiche beziehen sich auf Proben, die 3,5 bis 4 h nach subkutaner Injektion entnommen wurden. Generell ist eine Plasmaspiegelkontrolle und somit eine Laborkontrolle nicht notwendig, was einen weiteren Vorteil gegenüber den UFH darstellt. In u.a. folgenden Situationen sind jedoch Einzelkontrollen sinnvoll:

- eingeschränkte Nierenfunktion
- stark eingeschränkte Leberfunktion
- lang dauernde Anwendung (> 14 Tage) in gewichtsadaptierter Dosierung
- sehr leichte (< 50 kg) oder sehr schwere (> 100 kg) Patienten
- Kinder und in der Schwangerschaft
- Therapeutische i.v.-Applikation
- Thrombozytopenien mit Thrombozytenzahlen < 100.000/ μ l [Schinzel 2004]

Im Gegensatz zu den UFH werden niedermolekulare Heparine vorwiegend renal eliminiert. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Gefahr der Kumulation daher deutlich größer als bei der Therapie mit UFH, die hauptsächlich hepatisch eliminiert werden. [Schinzel 2007]

Komplikationen / Unerwünschte Wirkungen

In seltenen Fällen können allergische Reaktionen, die mit den typischen Allergiesymptomen einhergehen wie z.B. Pruritus, Exantheme, Urtikaria, auftreten. Blutungskomplikationen ergeben sich aus der gewollten Hemmung der Blutgerinnung und steigen mit zunehmender Dosis. Nach längerer Anwendung von Heparinen kann sich eine Osteoporose ausbilden, wobei die Ursache in der Aktivierung der Osteoklasten vermutet wird. Es ist eine schwerwiegende Komplikation und tritt bei circa 15 % der Patienten unter einer Langzeittherapie mit 20.000 IE/d unfraktioniertem Heparin und bei 2,5 % der Patienten unter niedermolekularem Heparin auf. [Monreal et al. 1994] In Studien zeigte sich eine signifikante Hemmung des Wachstums der Osteoplasten unter der Therapie mit NMH im Vergleich zu Kontrollgruppen. [Kock, Handschin 2003]

Häufig wird bei UFH sowie NMH ein Anstieg der Serum-Transaminasen γ GT, GPT und GOT sowie der LDH beobachtet, der jedoch keine klinische Bedeutung hat und nach Beenden der Heparinbehandlung reversibel ist. Unter UFH werden signifikant häufiger erhöhte Werte beobachtet. Ähnliches gilt für das Auftreten von subkutanen Hämatomen, lokalem Pruritus und Erythem, sowie für den Anstieg der Cholesterinwerte und dem Abfall der Antithrombinkonzentration bei Patienten, die mit unfraktioniertem Heparin therapiert wurden. [Harenberg et al. 1996]

Selten tritt eine vorübergehende Alopezie auf. Weitere unerwünschte Wirkungen können sein: Hemmung der Wundheilung und Kallusbildung, Hautnekrosen an der Injektionsstelle, vegetative Störungen, Interaktionen mit anderen Pharmaka.

Die neben den Blutungen gravierendste Komplikation stellt die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) dar. Es werden zwei Formen der HIT unterschieden. Typ I macht sich in den ersten 1-4 Tagen nach Heparin-Applikation bemerkbar, wobei die Thrombozyten in der Regel nicht unter 100.000/ μ l Blut abfallen. Diese Form bleibt klinisch asymptomatisch und erfordert keine Umstellung oder Abbruch der Heparintherapie. [Harenberg 2003; S. 65-83]

Im Gegensatz dazu stellt die HIT II ein schwerwiegendes Krankheitsbild dar. Sie tritt meist mit einer Latenz von 5-15 Tagen nach Beginn der Heparintherapie auf. Durch Heparin-induzierte Antikörper kommt es zur Thrombozytenaktivierung mit schweren Thrombozytenabfällen unter 100.000/ μ l (< 50 % des Ausgangswertes) meist in Verbindung mit thromboembolischen Ereignissen im venösen und/oder arteriellen Stromgebiet. Wegen der ausgeprägten Thrombusgenerierung treten trotz einer niedrigen Thrombozytenzahl keine Blutungen sondern Thrombosen auf. Das Risiko hier einen Gefäßverschluss zu entwickeln, liegt bei 50-75 %. Auch schon bei Verdacht auf eine HIT II muss die Heparintherapie sofort abgebrochen werden. Bis vor einigen Jahren lag die Mortalität der HIT II bei 20 bis 30 %. Dank frühzeitiger Diagnose und neuerer Therapieoptionen konnte die Mortalität auf 6 bis 7 % gesenkt werden. [Greinacher 2003]

Heparin-induzierte Thrombozytopenien treten wesentlich häufiger unter der Therapie mit UFH auf, als bei Patienten, die mit NMH behandelt werden. [Warkentin et al. 1995] Das Verhältnis des Auftretens einer HIT II unter UFH im Vergleich zur Therapie mit NMH liegt circa bei 10:1. [Greinacher 2003] Die HIT II-Inzidenz unter UFH beträgt abhängig vom Patientenkollektiv bis zu 2,7 % (bei orthopädischen Patienten), bei internistischen Patienten ca. 0,25 %

Orale Antikoagulation (Marcumar®)

Die orale Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten dient der Sekundärprophylaxe von Thromboembolien im Anschluss an eine initiale Therapie mit Heparinen. In Deutschland wird meist Phenprocoumon, im angloamerikanischen Raum überwiegend Warfarin verwendet. [Bauersachs et al. 2004]

Die Vitamin K-Antagonisten sind Kumarinderivate. Sie werden nach oraler Zufuhr aus dem Darm gut resorbiert. In der Leber hemmen sie die Vitamin K-abhängige Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X und der Gerinnungsinhibitoren Protein C und S. Da der Protein C-Spiegel, bedingt durch die kurze Halbwertszeit, am schnellsten abfällt, entwickelt sich initial, v.a. bei zu hoher Anfangsdosis, eine Hyperkoagulabilität. Dies erfordert die obligatorische Therapie mit Heparinen. Im Blut sind Kumarine zu 98-99 % an Albumin gebunden [Kemkes-Matthes et Barthels 2004]. Die Metabolisierung findet in der Leber statt. Da dieser Schritt große Schwankungen von Patient zu Patient aufweisen kann, sind eine individuelle Dosisanpassung und eine engmaschige Kontrolle der therapeutischen Wirkung unumgänglich. [Harenberg 2003; S.87-96]

Das hauptsächlich in Deutschland verwendete Phenprocoumon (Marcumar®/Falithrom®) hat eine Halbwertszeit von 150 h. Ein Wirkeintritt ist erst nach 1-3 Tagen zu erwarten. Nachteilig an den Kumarinen ist unter anderem die Interaktion mit der Nahrung (Vitamin K-reich versus Vitamin K-arm).

Marcumarisierung

Die Therapie wird nach Diagnosestellung und nach Ausschluss von Kontraindikationen sofort begonnen überlappend zu der initialen Heparintherapie.

Die therapeutische Überwachung der Wirksamkeit der Therapie erfolgt mittels Quick- bzw. INR-Bestimmung.

Es gibt unterschiedliche Therapieschemata. Empfohlen wird das langsame Einschleichen der Kumarintherapie. Die initiale Dosis des vorwiegend verwendeten Phenprocoumons (Marcumar®, eine Tablette enthält 3 mg Phenprocoumon) sollte maximal zwischen 6 mg bzw. 9 mg liegen. Ein praktikables und häufig angewandtes Therapieschema ist der Beginn mit je zwei Tabletten während der ersten 2-3 Tag. [Diehm, Stammler 2001] Unter INR-Kontrolle erfolgt die Anpassung der weiteren Dosierung. Zielwert bei der Rezidivverhütung tiefer Beinvenenthrombosen und Lungenembolien ist ein INR-Wert zwischen 2,0-3,0. Die Erhaltungsdosis liegt in der Regel bei 1,5 bis 3 mg pro Tag (= 1/2-1 Tablette

Phenprocoumon), die jedoch individuell bei jedem Patienten ermittelt und kontrolliert werden muss. Nach etwa 4-7 Tagen wird meist der gewünschte therapeutische Bereich erreicht [Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin Uniklinik Mainz]. Bei Absetzen der Medikation ist zu beachten, dass sich die Gerinnung erst nach 4-10 Tagen wieder normalisiert (wichtig vor elektiven Operationen), abhängig von Ernährung und Leberfunktion.

Die Dauer der oralen Antikoagulation richtet sich unter anderem nach der Genese der Thrombose, nach Anzahl der Risikofaktoren sowie Anzahl der abgelaufenen Ereignisse (Erstereignis oder Rezidiv) und muss individuell betrachtet werden. [Büller et al. 2004]

Tabelle 5: Dauer der Sekundärprophylaxe mit Vitamin K-Antagonisten nach venöser Thromboembolie [nach Buller et al. 2005]

Erste Thromboembolie	
- bei transientem Risikofaktor (TVT proximal und distal, LE)	3 Monate
- bei idiopathischer Genese oder Thrombophilie	6 –12 Monate
- bei kombinierter Thrombophilie oder Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom	12 Monate
Rezidivierende Thromboembolien oder aktive Krebserkrankung	zeitlich unbegrenzt

Komplikationen unter oraler Antikoagulation

Sie ergeben sich hauptsächlich aus der gewünschten Hauptwirkung, der Hemmung der Blutgerinnung. Blutungen sind meist Folge einer Überdosierung, Interaktionen mit der Begleitmedikation oder einer Nahrungsumstellung wie Fasten, Erbrechen, usw.

Rekanalisation venöser Thromboembolien

Ziel der rekanalisierenden Behandlungsmethoden ist die völlige Wiederherstellung der thrombosierten venösen Strombahn unter Erhalt der Venenklappenfunktion, um primär die

Schwere und Häufigkeit des postthrombotischen Syndroms zu verringern oder zu verhindern. [6] Hierzu stehen medikamentöse sowie operative Verfahren zur Verfügung.

Thrombolyse

Als konventionelle Fibrinolytika stehen Streptokinase und Urokinase zur Verfügung. Urokinase aktiviert direkt, Streptokinase indirekt über Bildung eines Streptokinase-Plasminogenaktivator-Komplexes das fibrinolytische System durch Umwandlung von Plasminogen in Plasmin. Hauptbestandteil eines Thrombus ist Fibrin. Plasmin vermag Fibrin enzymatisch zu spalten. Da es nicht substratspezifisch ist, werden u.a. auch zirkulierendes Fibrinogen und die Faktoren V und VIII gespalten.

Streptokinase ist ein Protein, das aus β -hämolisierenden Streptokokken gewonnen wird. Es hat eine hohe antigene Potenz. Urokinase dagegen wird aus menschlichem Urin gewonnen und besitzt keine Antigenität.

Zu den neueren Fibrinolytika gehören rt-PA. Durch seine bis zu 100-fach höhere Affinität zu fibrin gebundenem Plasmin (in Fibringerinnungsprodukten) als zu frei zirkulierendem Plasmin wirkt dieser rekombinante Gewebsplasminogenaktivator fibrinspezifischer.

Vor Beginn der Lysetherapie müssen Indikation und vor allem Kontraindikationen eingehend geprüft werden. Bei frischen Thrombosen, die ein Alter von 7-10 Tagen nicht überschreiten, mit Mehr-Etagen-Lokalisation oder proximalen TVT mit massiver Schwellung sowie bei Lungenembolien im Stadium III und IV oder bei respiratorischer und/oder hämodynamischer Instabilität kann eine Thrombolyse indiziert sein. Dabei müssen Kontraindikationen individuell beachtet werden, von denen im Folgenden nur einige genannt werden: Z.n. Operationen (in letzten 14 Tagen), Schlaganfall, hämorrhagische Diathesen, nicht-kompensierter Hypertonus, florides Magen-, Duodenalulcus (in letzten 3 Monaten), usw. Bei vital bedrohlichen Lungenembolien lysiert man trotz alledem.

Bei frühzeitigem Therapiebeginn kann in bis zu 30-50 % der Fälle eine partielle oder komplette Lyse des bestehenden Thrombus erreicht werden. In rund 15 % der Fälle muss man mit bedeutsamen Blutungen rechnen. Schwere, vorwiegend intrazerebrale Blutungen treten in bis zu 1,5 % der unter 50-jährigen behandelten Patienten auf, somit bis zu dreimal häufiger als unter ausschließlicher Antikoagulation. [Hach-Wunderle 2004]

Thrombektomie

Die operative Entfernung des Thrombus ist durch die oben genannten weniger invasiven Therapiemöglichkeiten weitgehend in den Hintergrund gerückt worden. Trotz guter

Frühergebnisse treten noch im selben stationären Aufenthalt häufig Rethrombosen auf, hervorgerufen durch die Gefäßendothelverletzung und eine oft nur unvollständige Thrombusentfernung.

Unumstrittene Indikation zur operativen Thrombusentfernung stellt jedoch die seltene Phlegmasia coerulea dolens dar. [Hach-Wunderle 2004]

2. Fragestellung und Ziel der Untersuchung

Ziel der Arbeit ist es im initialen Behandlungszeitraum akuter Thromboembolien unter der Therapie mit dem niedermolekularen Heparin Enoxaparin (Clexane®) laborchemische sowie klinische Verläufe zu dokumentieren und die Verträglichkeit der Behandlung mit Clexane® multidose an einem Patientenkollektiv zu erfassen.

Fragestellungen der Untersuchung sind im Einzelnen:

- Wie stellt sich das Patientenkollektiv bezüglich Alters- und Geschlechtsverteilung dar?
- Welche prothrombogenen Risikofaktoren lagen im untersuchten Patientenkollektiv vor?
- Welche thrombophilen Störungen lagen in dieser Patientenpopulation vor?
- Kam es im Verlauf der Enoxaparintherapie zu unerwünschten Ereignissen wie Blutungen, Thromboseprogress und LE?
- Ist die tägliche D-Dimer-Bestimmung in der Initialtherapie sinnvoll?
- Welche klinischen Symptome waren 30 Tage nach duplexsonographisch gesicherter TVT noch nachweisbar?
- Wie stellt sich duplexsonographisch und klinisch der Verlauf der tiefen Venenthrombose nach 3 Monaten dar?

3. Patienten und Material

3.1. Patientenkollektiv und Untersuchungsablauf

In die Untersuchung wurden Patienten eingeschlossen, welche mit der Verdachtsdiagnose VTE in die konservative Notaufnahme des Klinikums der Universität Mainz eingewiesen wurden und bei denen eine VTE duplexsonographisch gesichert werden konnte. Im Zeitraum von 14 Monaten (September 2003 bis November 2004) konnten 21 Patienten eingeschlossen werden.

Der Beobachtungszeitraum für jeden Patient erstreckte sich über die Dauer der medikamentösen Thromboembolietherapie mit Enoxaparin (Clexane®) bei überlappendem Beginn einer oralen Antikoagulation mit Marcumar® (im Mittel 5-7 Tage, bis ein INR von 2,0-3,0 erreicht war) und eine etwa 3-monatige Nachbeobachtungsphase.

Zu Beginn wurde eine eingehende, standardisierte Eigen- und Familienanamnese für thromboembolische Ereignisse erhoben, ebenso wie die individuellen Risikofaktoren (Alter > 60 Jahre, Adipositas, Malignome und internistische Begleiterkrankungen wie Morbus Crohn, Herzinsuffizienz, Thrombophilie, Polyzythämie, Östrogen Therapie oder Ovulationshemmer, Varikosis, chronisch-venöse Insuffizienz, postthrombotisches Syndrom, prolongierte Immobilisation, stattgehabte Operationen in den vergangenen 30 Tagen, Exsikkose).

Die Patienten erhielten zur Thrombose Therapie gewichtsadaptiert Clexane® multidose in zwei subkutanen Gaben pro Tag (2x1 mg/kg KG). Zudem wurde überlappend mit der oralen Antikoagulation begonnen, ausgenommen bei Kontraindikation (z.B. geplante invasive Diagnostik).

Täglich wurde morgens genau 3,5 - 4 Stunden nach der subkutanen Gabe von Enoxaparin (Clexane®) und 12 Stunden nach der abendlichen NMH-Gabe der Anti-Xa-Spiegel¹ gemessen, ebenso APTT, INR, Fibrinogen, D-Dimere, Blutbild mit Thrombozyten und CRP. Am 1. Tag wurde zusätzlich die Thrombophiliediagnostik mit Antithrombin, Protein C, Protein S, Faktor V-Leiden-Mutation, Prothrombinmutation, Plasminogen, PAI-1, Homocystein, MTHFR-Mutation, Lupusantikoagulans und Anti-Cardiolipin-Antikörper

¹ Parallel wurde von Dr. Anne Brausch eine Dissertation zur Niereninsuffizienz mit dem Thema „Untersuchung zur Pharmakokinetik bei der gewichtsadaptierten Thrombose Therapie mittels niedermolekularem Heparin unter Berücksichtigung der Nierenfunktion“ [Brausch 2007] verfasst.

bestimmt. Die Leberwerte (GOT, GPT, gGT und AP) wurden ebenfalls am 1. Tag gemessen und am 5. Tag noch einmal kontrolliert.

Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurde innerhalb der ersten Therapietage die endogene Kreatinin-Clearance mittels der 24h-Sammelurinmethode ermittelt. [Brausch 2007]

Klinische Zeichen der tiefen Beinvenenthrombose (Schmerzen, Schwellung, Verfärbung oder Überwärmung der betroffenen Extremität) wurden bei der stationären Aufnahme und nach einem Monat erfasst, wobei die 1-Monatskontrolle in einem telefonischen `follow up` erfolgte. Nach weiteren zwei Monaten wurde eine ambulante Kontrolluntersuchung durchgeführt, die die apparative Verlaufskontrolle mittels Farbduplexsonographie inklusive Provokationstests umfasste.

3.2. Blutentnahmen

Die erste Blutentnahme erfolgte morgens zwischen 7 und 8 Uhr, was einem 12 Stundenintervall nach der abendlichen Enoxaparingabe entspricht. Anschließend wurde die morgentliche, gewichtsadaptierte Dosis Enoxaparin (Clexane® multidose) subkutan verabreicht. Die zweite Blutentnahme des Tages erfolgte definiert 3,5 bis 4 Stunden nach der NMH-Applikation zur Bestimmung des Anti-Xa-Spitzenpiegels.

3.3. Antikoagulation

Als Antikoagulans wurde das niedermolekulare Heparin (NMH) Enoxaparin-Natrium (Clexane® multidose, Sanofi Aventis Pharma) verwendet. Es erfolgte eine gewichtsadaptierte Dosierung mit zweimal 1 mg/kg Körpergewicht Enoxaparin-Natrium im Abstand von 12 Stunden. Überlappend wurde in den ersten Tagen mit dem Vitamin K-Antagonisten Phenprocoumon (Marcumar®) die orale Antikoagulation begonnen und solange Clexane® multidose überlappend appliziert, bis ein $INR \geq 2,0$ erreicht war. Zur Rezidivprophylaxe wurde ein INR-Zielbereich von 2,0-3,0 angestrebt.

4. Methodik - Untersuchte Parameter und Bestimmungsmethoden

Im nun folgenden Abschnitt werden die Laborbestimmungsmethoden dargestellt. Unterteilt werden: Gerinnung, Hämatologie, Transaminasen, C-reaktives Protein und die Duplexsonographie als technische Untersuchung. Im letzten Unterabschnitt wird sich mit der Datenanalyse bzw. Statistik befasst.

4.1. Gerinnungssystem

4.1.1. aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT)

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT) ist ein Gerinnungstest, der die Gerinnungsfaktoren des intrinsischen Aktivierungswegs in seiner Gesamtheit erfasst. Die Faktoren XII, XI, IX und VIII des intrinsischen Gerinnungssystems, sowie die gemeinsame Endstrecke mit Faktor X, V, II und I (Fibrinogen) beeinflussen somit die APTT. Dieser Funktionstest wird durch partielle Thromboplastine, bei denen im Vergleich zu den Thromboplastinen der Proteinanteil fehlt, aktiviert. Desweiteren wird ein Oberflächenaktivator hinzu gegeben, so dass die komplette endogene (intrinsische) Gerinnung erfasst ist.

Die APTT stellt einen guten Screeningtest für Hämophilie A und B dar, was einem Gerinnungsfaktorenmangel an Faktor VIII und IX entspricht. Desweiteren wird dieser Parameter zur Kontrolle der Antikoagulation mit unfraktionierten Heparinen (UFH) angewandt, da durch die iv-Gabe von UFH die inhibierende Wirkung des Antithrombins auf die Faktoren XII, XI, X und II verstärkt und somit die intrinsische Gerinnungsaktivität gesenkt wird.

Der Referenzwert ist abhängig vom jeweiligen Labor und liegt bei ca. 26-36 Sekunden. Die untere und obere Grenze soll der 2,5.- und 97,5.-Perzentile der Gerinnungszeit eines Plasmapools von Gesunden entsprechen [Thomas 2005; S. 843-846].

Bestimmungsmethode: (Testinformation Dade Behring Marburg GmbH)

Die APTT-Bestimmung wurde mit Pathromtin™ SL (Dade Behringer, Marburg) Reagenz durchgeführt.

Testreagenzien:

Pathromtin SL Reagenz: Siliciumdioxid-Partikel, pflanzliche Phospholipide, Natriumchlorid (2,4 g/l), Hepes (14,3 g/l), pH 7,6, Konservierungsmittel (Natriumazid <1g/l).

Calciumchlorid-Lösung: 0,025 mol/l.

Prinzip der Methode und Testdurchführung:

Inkubation von Plasma mit einem Oberflächenaktivator sowie einer definierten Menge an Phospholipiden führt zur Aktivierung von Faktoren des endogenen Gerinnungssystems. Ausgelöst wird der Gerinnungsvorgang durch die Zugabe von Calcium-Ionen. Es wird die Zeit bis zur Bildung eines Fibringerinnsels gemessen.

100 µl Citratplasma werden mit 100 µl Pathromtin SL Reagenz zwei Minuten bei +37 °C inkubiert. Mit der Zugabe von 100 µl Calciumchlorid-Lösung wird die Stoppuhr gestartet und die Gerinnungszeit gemessen.

Referenzbereich: 26 bis 36 s.

4.1.2. Prothrombinzeit (Quick / INR)

Die Prothrombinzeit, auch Thromboplastinzeit (TPZ) genannt, erfasst das extrinsische System mit dem Faktor VII sowie die gemeinsame Endstrecke mit Faktor X, V, II und I (Fibrinogen). Da sämtliche Faktoren hepatisch synthetisiert werden, lässt sich mit Hilfe der TPZ die Proteinsyntheseleistung der Leber miterfassen. Weitere Indikationen zur TPZ-Bestimmung sind Diagnostik eines Vitamin K-Mangels oder häufiger Kontrolle des therapeutischen Bereiches der oralen Antikoagulation, denn die TPZ erfasst mit F II, VII und F X drei der vier Vitamin K-abhängigen Faktoren.

Gemessen wird die Prothrombinzeit in Sekunden. Der Sekundenwert wird dann anhand einer Bezugskurve eines Normalplasmapools in Prozent umgerechnet. Von A.J. Quick wurde 1935 dieses Testprinzip beschrieben und in Anlehnung daran wird noch heute der sog. Quick-Wert

bestimmt. Das Problem des Quick-Wertes ist, dass er von der jeweiligen Quickreagenz abhängig ist, womit die Vergleichbarkeit fehlt, so dass 1983 die WHO eine Standardisierung des Tests einführte, die INR (International Normalized Ratio). Dies ermöglicht nun trotz unterschiedlicher Reagenzien in unterschiedlichen Labors den Vergleich der Gerinnungsmesswerte. [Moll, Dietz 1999]

Bestimmungsmethode: (Testinformation Dade Behring Marburg GmbH)

Zur Bestimmung der Prothrombinzeit (Quick) wurde die Dade ® Innovin® (Dade Behring, Marburg) Reagenz verwendet.

Testreagenzien:

Innovin® Reagenz: Lyophilisat aus rekombinantem humanem Gewebefaktor und synthetischen Phospholipiden (Thromboplastin), Calciumionen, eine Heparin-neutralisierenden Verbindung, Puffer und Stabilisatoren (Rinderserumalbumin).

Prinzip der Methode und Testdurchführung:

Innovin® ist ein in *E. coli* produzierter, rekombinanter humaner Gewebefaktor, der u.a. mit synthetischen Phospholipiden (Thromboplastin) und Calcium kombiniert ist. Durch Inkubation von Plasma und der optimalen Menge an Thromboplastin und Calcium wird das exogene Gerinnungssystem aktiviert. Die Zeit bis zur Bildung eines Fibringerinnsels wird gemessen.

0,1 ml Plasma werden bei + 37 °C für 60-120 Sekunden im Röhrchen inkubiert. Anschließend werden 0,2 ml vorgewärmtes Innovin® Reagenz rasch zugegeben und die Zeit bis zur Gerinnselbildung gemessen.

Referenzbereich: 9,7 bis 12,3 s; Referenzbereich der Aktivität 80-127 % d. Norm.

4.1.3. Fibrinogen (Faktor I)

Fibrinogen ist ein in der Leber synthetisiertes Dimer. Es gehört zu der Klasse der Akut-Phase-Proteine. In der plasmatischen Gerinnung ist Fibrinogen das Substrat des Thrombins, welches

die Abspaltung von Fibrinmonomeren katalysiert, woraufhin anschließend die Polymerisation zu Fibrin ablaufen kann.

Die Fibrinogenbestimmung dient der Abklärung einer gestörten Hämostase aufgrund von erworbenen oder angeborenen Fibrinogenmangel- oder Defektzuständen. Erhöhte Fibrinogenkonzentrationen begünstigen die Entstehung von Thrombosen, wie Apoplex oder Myokardinfarkt. [Thomas 2005; S. 852-856]

Bestimmungsmethode: (Testinformation Dade Behring Marburg GmbH)

Die quantitative Bestimmung von Fibrinogen im Plasma erfolgte mit dem Multifibren® U Test (Dade Behring, Marburg).

Testreagenzien:

Multifibren U: Thrombin vom Rind (50 IU/ml), Fibrinaggregation-verzögerndes Peptid (Gly-Pro-Arg-Pro-Ala-amid 0,15 g/l), Calciumchlorid 1,5 g/l, Hexadimethrinbromid 15 mg/l, Polyethylenglycol 6000 0,8 g/l, Natriumchlorid 6,4 g/l, Tris 50 mmol/l, Albumin vom Rind 10 g/l, Konservierungsmittel (Natriumazid <1 g/l).

Prinzip der Methode und Testdurchführung:

Modifikation der Methode nach Clauss. Citrat-Plasma wird mit einem großen Überschuss an Thrombin zur Gerinnung gebracht. Die Gerinnungszeit hängt hierbei weitgehend vom Fibrinogengehalt der Probe ab.

100 µl Probe werden über 60 Sekunden bei + 37 °C im Teströhrchen inkubiert. Anschließend werden 200 µl Multifibren U Reagenz zugegeben und die Gerinnungszeit bestimmt. Die Umrechnung der Analyseergebnisse in Fibrinogenkonzentration erfolgt entweder über eine Wertetabelle oder über eine selbst erstellte Bezugskurve.

Referenzbereich: 180 bis 350 mg/dl

4.1.4. Thrombophiliediagnostik

4.1.4.1. Antithrombin

Bestimmungsmethode: (Testinformation Instrumentation Laboratory SpA)

Es erfolgte die quantitative Bestimmung der Heparin-Cofaktor-Aktivität von Antithrombin in humanem Citratplasma (Coamatic® LR Antithrombin; Chromogenix-Instrumentation Laboratory SpA, Milano, Italy).

Testreagenzien:

S-2772 Lösung: Lösung des chromogenen Substrat S-2772 in Weinsäurepuffer pH 4,2.

Faktor Xa Lösung: Lösung von gereinigtem bovinen Faktor Xa, Rinderserumalbumin und Heparin Tris Puffer, pH 8,2.

Prinzip der Methode und Testdurchführung:

In Anwesenheit von Heparin wird Plasma mit einem Überschuss an Faktor Xa inkubiert. Die Bestimmung des restlichen Faktor Xa erfolgt durch die Messung der Geschwindigkeit der Hydrolyse des chromogenen Substrats S-2772.

Die bei 405 nm gemessene pNA Freisetzung ist in einem Bereich von 15-125 % Normalplasma-Aktivität umgekehrt proportional zum Antithrombingehalt.

Referenzbereich: 80-130 % d. Norm.

4.1.4.2. Protein C

Bestimmungsmethode: (Testinformation Dade Behring Marburg GmbH)

Es erfolgte die quantitative Bestimmung von funktionell aktivem Protein C mit dem Berichrom® Protein C Test (Dade Behring GmbH, Marburg).

Testreagenzien:

Protein C-Aktivator: Extrakt aus dem Gift einer mexicanischen Schlangenart (*agkistrodon contortrix*), stabilisiert und lyophilisiert.

Hepes-Pufferlösung: HEPES (25 mmol/l), Polyethylenglycol (2,5 g/l), Caesiumchlorid (5 g/l), pH 8,25.

Substratreagenz: pyro-Glutaminsäure–Prolin-Arginin-methoxy-nitroanilid, lyophilisiert.

Prinzip der Methode und Testdurchführung:

Mit Hilfe eines spezifischen Schlagengiftaktivators kommt es zur Aktivierung von Protein C in der Patientenprobe. Dies führt zur Bildung von aktiviertem Protein C, welches in einem kinetischen Test mit Extinktionszunahme bei 405 nm bestimmt wird.

Referenzbereich: 70-140 % d. Norm

4.1.4.3. Protein S

Bestimmungsmethode: (Testinformation Instrumentation Laboratory SpA)

Die Bestimmung des freien Protein S erfolgte mit HemosIL™ Freies Protein S (Instrumentation Laboratory SpA, Milano, Italy).

Testreagenzien:

C4BP Puffer: Borax-Puffer (bovines Serum-Albumin, Stabilisatoren, Konservierungsmittel).

C4BP Latex: lyophilisierte Suspension aus Polystyrol-Latexpartikeln, mit gereinigtem humanen C4BP beschichtet, enthalten zusätzlich bovines Serum-Albumin, Stabilisatoren und Konservierungsmittel.

Anti PS Mab Latex: Suspension aus Polysterol-Latexpartikeln, die mit monoklonalen anti-Protein-S-Antikörpern beschichtet sind. Sie enthalten zusätzlich bovines Serum-Albumin, Stabilisatoren und Konservierungsmittel.

Prinzip der Methode:

Der Gehalt an freiem Protein S wird über die Messung der Trübungszunahme, die durch die Agglutination der beiden Latexreagenzien entsteht, bestimmt. Die mit C4BP beschichteten

Latexpartikel haben eine große Affinität zu freiem Protein S im Patientenplasma, so dass in Gegenwart von Ca^{2+} freies Protein S vom spezifischen Liganden C4bBP gebunden wird. In einem zweiten Schritt wird ein ebenfalls an Latexpartikel gebundener monoklonaler anti-Protein-S-Antikörper zugegeben. Diese Latexpartikel binden über eine Antigen-Antikörper-Reaktion unter Bildung von Immunkomplexen an das bereits gebundene Protein S der ersten Reaktion. Der Agglutinationsgrad ist direkt proportional zur Konzentration des freien Protein S in der Patientenprobe.

Referenzbereich: 70 bis 140 % d. Norm

4.1.4.4. Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR)-, Faktor V-Leiden-, Prothrombin-Mutation

Die Bestimmung der MTHFR (Methylentetrahydrofolatreduktase)-, Faktor V-Leiden- und Prothrombin-Mutation erfolgte mittels PCR mit Hybridisierungssonden, welche fluoreszenzmarkiert wurden. Basis dieser Bestimmungsmethode stellt das FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer)-Prinzip dar.

Prinzip der Methode und Testdurchführung:

Patienten-DNA wird aus Leukozyten im Citrat- oder EDTA-Blut extrahiert, mit analytischspezifischen Primern und Sonden markiert und im Light Cycler amplifiziert und detektiert.

4.1.4.5. Homocystein

Bestimmungsmethode: (Testinformation Abbott Diagnostics Division)

Die Bestimmung des Homocystein erfolgte mit dem Fluoreszenzpolarisations-Immunoassay IM® X System Homocystein (Abbott Diagnostics Division, Oslo).

Testreagenzien:

Vorbehandlungslösung: Dithiothreitol (DDT), Adenosin in Zitronensäure.

S-Adenosyl-L-Homocystein-Hydrolase: in Phosphat-Puffer (Rind), Proteinstabilisator, Konservierungsmittel.

Anti-S-Adenosyl-L-Homocystein-Antikörper: in Phosphat-Puffer (Maus, monoklonar), Proteinstabilisator (Schwein), Konservierungsmittel.

S-Adenyl-L-Cystein-Fluoreszein-Tracer: in Phosphat-Puffer, Proteinstabilisator, Konservierungsmittel.

Prinzip der Methode und Testdurchführung:

Dithiothreitol (DDT) reduziert gebundenes Homocystein zu freiem Homocystein. Mit Hilfe von S-Adenosyl-L-Homocystein-Hydrolase und überschüssigem Adenosin wird das freie Homocystein zu S-Adenosyl-L-Homocystein (SAH) umgewandelt. Markierter Fluoreszein-Tracer konkurriert nun mit dem entstandenen SAH um die Bindungsstellen an dem monoklonalen Anti-S-Adenosyl-L-Homocystein-Antikörper. Mit optischen Messsystemen kann nun die Intensität des Fluoreszenzlichtes gemessen werden.

Referenzbereich: 5 bis 15 $\mu\text{mol/l}$.

4.1.4.6. Plasminogen

Bestimmungsmethode: (Dade Behring Marburg GmbH)

Die Plasminogen-Aktivitäts-Bestimmung wurde mit dem Berichrom® Plasminogen Test (Dade Behring GmbH, Marburg) durchgeführt.

Testreagenzien:

Streptokinase-Reagenz: lyophilisiert; enthält Streptokinase, Phosphat-Puffer (50 mmol/l), Polygeline als Stabilisator.

Plasmin-Substrat: lyophilisiert; 3 mmol/l HD-Norvalyl-cyclo-hexanylalanyl-lysyl-p-nitroanilid (HD-Nva-CHA-Lys-pNA).

Konservierungsmittel: Natriumazid (<1 g/l).

Prinzip der Methode und Testdurchführung:

Das in der Probe vorhandene Plasminogen (20 µl) wird durch die Zugabe von Streptokinase (1.000 µl) sowie Plasmin-Substrat (100 µl) unter Bildung eines Plasminogen-Streptokinase-Komplexes aktiviert. Dieser Komplex wird in einem kinetischen Test mit Extinktionszunahme bei 405 nm gemessen. Neben einem Peptid entsteht als Endprodukt pNA, welches proportional zur Plasminogen-Konzentration ist. Anhand einer Standardkurve kann die Plasminogen-Konzentration abgelesen werden.

Referenzbereich: 75 bis 150 % d. Norm

4.1.4.7. Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-1)

Bestimmungsmethode: (Testinformation Dade Behring Marburg GmbH)

Die PAI-Bestimmung wurde mit dem Berichrom® PAI Test (Dade Behring GmbH, Marburg) durchgeführt.

Testreagenzien:

PAI-Standard S1 (human): lyophilisiert: 0,0 U/ml PAI.

PAI-Standard S2 (human): lyophilisiert: 5 bis 7 U/ml PAI.

PAI-Kontroll-Plasma (human): lyophilisiert: 2,5 bis 4,0 U/ml PAI.

Urokinase-Reagenz: lyophilisiert; Konzentration in der Gebrauchslösung: 5 U/ml Urokinase (human), Tris (100 mmol/l), pH 8,4, Konservierungsmittel (Natriumazid 0,1 g/l).

Plasminogen-Reagenz: lyophilisiert; Konzentration in der Gebrauchslösung: 15 CTA-U/ml-Plasminogen (human), Tris 100 mmol/l, pH 8,4, Konservierungsmittel (Natriumazid 0,1 g/l).

Oxidans: lyophilisiert; Chloramin T, Konzentration in der Gebrauchslösung: 1,8 g/l.

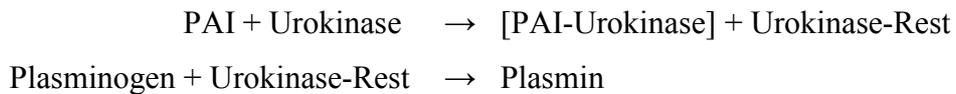
Plasmin-Substrat: lyophilisiert; Konzentration in der Gebrauchslösung: HD-Norvalyl-cyclohexylalanyl-lysyl-p-nitroanilid (HD-Nva-CHA-Lys-pNA) 0,6 mmol/l.

Substrat-Verdünnungslösung: NaCl 35 g/l, Tris 50 mmol/l, pH 8,4.

Prinzip der Methode und Testdurchführung:

Der in der Probe befindliche PAI inaktiviert die vorgelegte Urokinase. Die Restaktivität der Urokinase wird über die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin bestimmt. Das somit

entstandene Plasmin wird über die Spaltung eines chromogenen Substrats bei 405 nm gemessen.



100 µl Urokinase wird mit je 50 µl Plasmaprobe und Standard vermischt und fünf Minuten bei + 37 °C inkubiert. Um die Restaktivität der Urokinase zu bestimmen, werden je 200 µl Plasminogen-Reagenz und Oxidans zugesetzt, vermischt und exakt 5 Minuten bei + 37 °C inkubiert. Durch Zugabe des Oxidans wird störendes α₂-Antiplasmin inaktiviert. Das entstandene Plasmin wird über die Spaltung von 500 µl chromogenen Plasmin-Substrats bei 405 nm gemessen. Die Auswertung erfolgt mit Hilfe eines laborinternen Faktors oder durch Erstellung einer Bezugskurve mit den Standards S1 und S2.

Referenzbereich: 0,3 bis 3,5 U/ml

4.1.4.8. Lupus-Antikoagulanz (LA 1, LA 2)

Bestimmungsmethode: (Testinformation Dade Behring Marburg GmbH)

Der Nachweis von Lupus-Antikoagulanz (LA) erfolgte mittels Screening-Reagenz LA 1 sowie Bestätigungreagenz LA 2 (Dade Behring GmbH, Marburg).

Testreagenzien:

LA 1: Gift der Russell Viper, Phospholipide, Antiheparin-Wirkstoffe. Calcium, Pufferlösung, Stabilisator, Natriumazetat, grüner Farbstoff.

LA 2: Gift der Russell Viper, Phospholipide, Antiheparin-Wirkstoffe. Calcium, Pufferlösung, Stabilisator, Natriumazetat, roter Farbstoff.

Prinzip der Methode und Testdurchführung:

Das Gift der Russell Viper, welches im Screening Reagenz LA 1 enthalten ist, löst die Plasmagerinnung durch direkte Aktivierung des Faktor X aus. Vorhandene LA-Antikörper verlängern die Gerinnungszeit des Screeningreagenz LA 1.

Die Bestätigungsreagenz LA 2 enthält einen höheren Anteil an Phospholipiden, welche als Neutralisatoren von LA fungieren.

Falls die LA 1-Gerinnungszeit im Normalbereich liegt, ist möglicherweise keine weitere Testung auf LA mehr notwendig. Sollte die LA 1-Gerinnungszeit über zwei Standardabweichungen (SD) oder 20 % länger als der Mittelwert des Normalplasmas sein, sollte das Ergebnis als nicht normal betrachtet werden und weiter untersucht werden.

Das Endergebnis lässt sich am besten als Verhältnis zwischen der Gerinnungszeit LA 1 und der Gerinnungszeit LA 2 (LA 1:LA 2-Ratio) ausdrücken.

200 µl Patientenplasma werden bei + 37 °C eine Minute inkubiert und anschließend mit der gleichen Menge an LA 1 oder LA 2 versetzt. Von nun an wird die Gerinnungszeit gemessen.

Referenzbereich:

LA 1:	31 bis 44 s
LA 2	30 bis 38 s
LA 1:LA 2 Ratio:	0,8 bis 1,2

4.1.4.9. Anti-Cardiolipin-Antikörper

Bestimmungsmethode: (Testinformation ORGANTEC Diagnostika GmbH)

Die Bestimmung von Autoantikörpern gegen Cardiolipin (IgG / IgM) wurde mit dem immunometrischen Enzymimmunoassay ORG 515 (ORGANTEC Diagnostika GmbH, Mainz) durchgeführt.

Testreagenzien:

Mikrotitrrierplatte: mit Cardiolipin und humanem β_2 -Glykoprotein I beschichtet.

Standards: kombinierte Standardreihe mit Anti-Cardiolipin-Antikörpern (IgG und IgM) in Serum/Puffer Matrix (PSB, $\text{NaN}_3 < 0,1 \%$).

Positiv-Kontrolle: in Serum/Puffer Matrix (PSB, $\text{NaN}_3 < 0,1 \%$).

Negativ-Kontrolle: in Serum/Puffer Matrix (PSB, $\text{NaN}_3 < 0,1 \%$).

Probenpuffer: Tris, $\text{NaN}_3 < 0,1 \%$, gelb eingefärbt, Konzentrat (5x).

Konjugat: anti-human IgG und IgM, Peroxidase konjugiert, rosa eingefärbt (PBS, PROCLIN 300 $< 0,5 \%$).

TMB Substratlösung: 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin.

Stopplösung: 1 M Salzsäure.

Waschpuffer: PSB, $\text{NaN}_3 < 0,1 \%$, Konzentrat.

Prinzip der Methode und Testdurchführung:

Der Anti-Cardiolipin-IgG/IgM-ELISA ist ein indirekter Enzymimmunoassay zum quantitativen Nachweis von Autoantikörper gegen Cardiolipin. Die Mikrotitrierplatten sind mit aufgereinigtem Cardiolipin und humanem β_2 -Glykoprotein I beschichtet. Im Serum vorhandene Antikörper können an die immobilisierten Antigene binden. Nicht gebundene Serum-Antikörper werden durch Waschen entfernt. Enzym-markierte Detektions-Antikörper heften sich anschließend an die Oberflächen-gebundenen Autoantikörper. Es folgt erneut ein Waschvorgang. Ein Enzymsubstrat wird in Anwesenheit von gebundenen Detektionsantikörpern zu einem blauen Reaktionsprodukt hydrolysiert. Säurezugabe stoppt die Reaktion ab und es kommt zu einer Gelbfärbung. Die Intensität der Farbentwicklung kann photometrisch bei 450/620 nm bestimmt werden. Die Farbentwicklung ist direkt proportional zur gesuchten Autoantikörper-Konzentration.

Referenzbereich: IgG < 10 U/ml, IgM < 7 U/ml

4.1.4.10. α_2 -Antiplasmin

Bestimmungsmethode: (Testinformation Dade Behring Marburg GmbH)

Die Bestimmung wurde mit Berichrom® α_2 -Antiplasmin (Dade Behring GmbH, Marburg) durchgeführt.

Testreagenzien:

Plasmin (human): lyophilisiert, Konzentration in der Gebrauchslösung : 0,1 CTA- U/ml.

Plasmin-Substrat: lyophilisiert, Konzentration in der Gebrauchslösung: D-Norvalylcyclohexylalanyl-lysyl-p-nitroanilid 3mmol/l.

Pufferlösung: KH_2PO_4 (100 mmol/l), NaCl (9 g/l), Glycerin (250 g/l), pH 7,5.

Konservierungsmittel: Natriumazid (< 1 g/l).

Prinzip der Methode und Testdurchführung:

Es kommt zu einer Inaktivierung von zugefügtem Plasmin durch das α_2 -Antiplasmin der Probe. Nach einem Reaktionsschema wird der Rest-Plasminogengehalt in einem kinetischen Test mit Extinktionszunahme bei 405 nm bestimmt.

Referenzbereich: 80 bis 120 % der Norm

4.1.5. Thrombin-aktivierbarer Fibrinolyse-Inhibitor (TAFIa)

Der TAFI ist ein einkettiges Plasmaprotein, welches in einer Konzentration von circa 6 $\mu\text{g/ml}$ im Plasma zirkuliert [Bajzar et al., 1995]. Dieses Protein wurde von mehreren Arbeitsgruppen zur gleichen Zeit erstmals beschrieben, so dass es unter mehreren Namen bekannt ist, u.a. als TAFI, plasma carboxypeptidase B und procarboxy-peptidase U oder R.

Aktiviert wird dieser Fibrinolyse-Inhibitor von Thrombin, vorausgesetzt dass die Thrombinkonzentration sehr hoch ist. In Anwesenheit des Cofaktors Thrombomodulin sind niedrige Thrombinkonzentrationen ausreichend um die Aktivierung von TAFI zu TAFIa um das 1.000-fache zu steigern [Bajzar et al. 1996; Nesheim et al. 1997]. Desweiteren aktivieren hohe Plasminkonzentrationen ebenfalls den TAFI. Dieser Prozess wird wiederum von Heparin stimuliert.

Der nun aktivierte TAFI (TAFIa) hemmt die Fibrinolyse, indem er positive Feedbackmechanismen der Fibrin-Polymerproteolyse eliminiert, was eine verminderte Plasminogenaktivierung und somit Fibrinolyse zur Folge hat. [Nesheim 2003]

Bestimmungsmethode: (Testinformation Pentapharm LTD, Basel)

Die Bestimmung des TAFI wurde mit dem Pefakit® TAFI Test (Pentapharm LTD, Basel) durchgeführt.

Testreagenzien:

R1-Reagenz: Aktivator: Pefabloc FG, DTNB, CaCl_2 , Polybren, Thrombin, Thrombomodulin, Tris, Aprotinin, Prionex.

R2-Reagenz: Starter-Reagenz: Substrat, Tris, Mannit.

R3-Reagenz: Verdünnungsmittel: 10 % Ethanol, Wasser.

Prinzip der Methode und Testdurchführung:

Das synthetische Substrat wird selektiv und irreversibel von TAFIa abgebaut, wobei ein Thiol-Derivat entsteht. Dieses wiederum reagiert mit der farblosen Ellman`s Reagenz unter Abspaltung einer gelbfarbigen Säure. Die Extinktion, die am Ende der enzymatischen Reaktion bei einer Wellenlänge von 405 nm gemessen werden kann, ist direkt proportional zur TAFIa-Konzentration

10 µl Plasma werden mit 100 µl R1-Reagenz vermischt und 3 Minuten bei + 37 °C inkubiert. Anschließend werden 100 µl R2-Start-Reagenz zugefügt. Es wird nun die Extinktion bei einer Wellenlänge von 405 nm gemessen. Die TAFIa-Aktivität kann nun über Bezugskurven berechnet werden.

Einheit: % d. Norm

4.1.6. D-Dimere

Am Ende der Gerinnungskaskade steht die Bildung von Fibrinmonomeren aus Fibrinogen. Dies geschieht durch die Serinprotease Thrombin. Diese Fibrinmonomere treten in Kontakt miteinander und aggregieren zu löslichen Fibrinaggregaten. Der Faktor XIIIa bewirkt die Quervernetzungen im polymeren Fibrin, was zur Stabilität beiträgt. [Löffler, Petrides 1997]

Bei der Auflösung dieses Fibringerinnsels mit Hilfe von Plasmin entstehen Fibrinfragmente des quervernetzten Fibrins, welche nur noch aus kovalent gebundenen D-Domänen bestehen und als D-Dimere bezeichnet werden.

D-Dimere haben eine physiologische Halbwertszeit von circa 8 Stunden. Erhöhte D-Dimere sind Ausdruck einer fibrinolytischen Spaltung und steigen reaktiv u. a. bei frischen Thrombosen an. Sie sind ein Zeichen dafür, dass eine Fibrinausfällung mit Quervernetzung stattgefunden hat, entweder lokal im Rahmen einer Wundheilung oder einer Thrombose. [Thomas 2005; S. 884-889]

Akute Erhöhungen der D-Dimer-Konzentration im Blut können auftreten bei folgenden Zuständen: [Dempfle 2005]:

- akute venöse und arterielle Thromboembolien,
- Operationen, Traumen, Verbrennungen,
- große Hämatomen,
- Aortendissektion,
- entzündliche Erkrankungen, Sepsis,
- HELLP-Syndrom (haemolysis, elevated liver enzymes, low pellet count syndrome),
- Heparin-assoziierte Thrombozytopenie (HIT) Typ II,
- Primäre und sekundäre Hyperfibrinolyse, reaktiv bei DIC (disseminierte intravasale Gerinnung),
- Malignome.

Die D-Dimerbestimmung spielt beim Ausschluss akuter venöser Thromboembolien eine wichtige Rolle. Der fehlende Nachweis an D-Dimeren ist ein Parameter zum Ausschluss eines akuten thromboembolischen Geschehens. [Ziegler et al. 2004]

Bestimmungsmethode: (Testinformation Roche GmbH)

Zur quantitativen Bestimmung von D-Dimeren im menschlichen Plasma wurde ein vollautomatischer Latex-Immunoassay verwendet (Tina-quant® D-Dimer, Roche GmbH, Mannheim)

Testreagenzien:

Latex-Reagenz: lyophilisierte Suspension aus Polystyren–Latexpartikeln, beschichtet mit gegen D-Dimer gerichteten monoklonalen Antikörpern (bovines Serum-Albumin, Puffer, Stabilisatoren, Konservierungsmittel).

Reactin Puffer: Phosphatpuffer (bovines Serum-Albumin, Stabilisator, Konservierungsmittel).

D-Dimer Kalibrator: lyophilisierte Lösung von D-Dimer gereinigt aus Fibrin das mit Plasmin verdaut wurde, bovines Serum-Albumin, Puffer, Stabilisatoren, Konservierungsmittel.

Prinzip der Methode und Testdurchführung:

Die D-Dimer-Latex-Reagenz besteht aus einer Suspension, die Polystyren-Latexpartikel einheitlicher Größe enthält, welche mit hochspezifischen monoklonalen Antikörpern beschichtet sind. Diese sind gegen D-Dimer-haltige Fibrinogenspaltprodukte gerichtet.

Referenzbereich: < 0,25 mg/l

4.2. Hämatologie

4.2.1. Thrombozyten

Bei den Thrombozyten handelt es sich um kernlose Zellen mit reichlich Granula. Sie stammen aus dem Knochenmark und haben in der Blutzirkulation eine Lebenszeit von 7-10 Tagen, bis sie von Makrophagen aus dem Blut entfernt werden. 2/3 aller Thrombozyten zirkulieren im Blut, 1/3 befinden sich beim Gesunden in dem großen Speicherorgan Milz.

Die Blutplättchen sind wichtig für die primäre Hämostase, indem sie einen Thrombozytenpfropf bilden und sind an der Aktivierung von Gerinnungsfaktoren beteiligt (Phospholipide).

Im Blut befinden sie sich normalerweise im Ruhestadium. Erst nach Stimulation kommt es zum Strukturwandel mit darauf folgender Adhäsion und Aggregation.

Der Referenzbereich liegt bei Erwachsenen zwischen $140-360 \times 10^9/\text{Liter}$. Ab einer Erhöhung der Plättchenzahl von $> 500 \times 10^9/\text{Liter}$ spricht man von einer Thrombozytose, ab einer Verringerung auf $< 100 \times 10^9/\text{Liter}$ von einer Thrombozytopenie. [Thomas 2005; S. 732-742]

Bestimmungsmethode:

Die Bestimmung der Thrombozytenzahl erfolgt mittels zytochemischer Reaktion mit ADVIA 120 (Bayer Diagnostics GmbH).

Prinzip der Methode und Testdurchführung:

In einem ersten Schritt wird eine Detergenz zugegeben, durch deren Einsatz den Thrombozyten eine sphärische Struktur aufgezwungen wird. Nach anschließender Fixierung kann mit Hilfe der zweidimensionalen Streulicht-Methode die Zellanalyse erfolgen.

Referenzbereich: 150 bis 400/nl

4.2.2. Leukozyten

Leukozyten sind kernhaltige, hämoglobinfreie Zellen, die sich funktionell, morphologisch und nach ihrem Bildungsort in drei große Gruppen unterscheiden lassen: Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten. [Schmidt, Thews 1997]

Granulozyten lassen sich wiederum unterteilen in Neutrophile, Basophile und Eosinophile. 40-75 % aller Leukozyten sind Neutrophile. Funktionell stehen sie als phagozytierende Zellen in vorderster Front der unspezifischen Abwehr. Eosinophile bilden einen Anteil von 0,9 bis 8,4 % der weißen Blutkörperchen. Bei allergisch und parasitär inflammatorischen Geschehen sowie bei Autoimmunerkrankungen findet man einen Anstieg der Eosinophilenzahl. Basophile Granulozyten spielen eine wichtige Rolle in der IgE-vermittelten allergischen Reaktion. Die Bildung von Immunkomplexen an der Basophilenoberfläche bewirkt eine Histaminfreisetzung aus den Granula dieser Leukozyten und es kommt zu allergischen Symptomen, wie u.a. Gefäßerweiterung und Bronchospasmus.

Monozyten bilden einen Anteil von 4-11 % der Leukozyten. Sie werden im Knochenmark gebildet und zeichnen sich durch eine hervorragende Phagozytosekapazität aus. Als aktive Makrophagen phagozytieren sie Entzündungserreger, bilden proinflammatorische Zytokine und aktivieren das Immunsystem.

18-48 % der Leukozyten sind **Lymphozyten**. Sie werden im Knochenmark und in den sekundären Lymphorganen wie Lymphknoten und Milz produziert. Lymphozyten sind Immunzellen auf deren Oberfläche sich spezifische Merkmale (CD-Klassifikation) befinden. Funktionellen lassen sich drei unterschiedliche Klassen unterscheiden: T-Zelle, B-Zellen und NK (Natural Killer)-Zellen. Sie bilden das spezifische Immunsystem.

Der Referenzbereich für Erwachsene liegt bei ca $4-10 \times 10^9$ Liter, abhängig von der Bestimmungsmethode. In Abhängigkeit vom Lebensalter haben Kinder wesentlich höhere Leukozytenzahlen. Veränderungen dieser Werte sind hauptsächlich auf die Erhöhung oder Verminderung der Granulozyten oder Lymphozyten zurückzuführen. [Thomas 2005; S. 742-755]

Referenzbereich: 4.000 bis 10.000/ μ l

4.3. Transaminasen

4.3.1. Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)

Die GOT ist im Zytosol und in Mitochondrien vorzufinden. Sie ist ein ubiquitäres Enzym, was jedoch vorwiegend in Leber, Niere, Herz- und Skelettmuskulatur zu finden ist und demnach bei selbigen Schädigungen ansteigt. [Thomas 2008, S. 61-81]

Bestimmungsmethode: (Testinformation Abbott Laboratories)

Die Bestimmung der GOT wurde mit dem aktivierten Aspartat-Aminotransferase-Test (Abbott Laboratories, USA) bestimmt.

Testreagenzien:

R1: L-Asparagin-Säure 278 mmol/L, β -NADH 0,231 mmol/L, LD 770 U/L, MDH 539 U/L, Pyridoxal-Phosphat-Monohydrat 0,128 mmol/L, TRIS 30 mmol/L.

R2: L-Asparagin-Säure 120 mmol/L, 2-Oxoglutarat-Säure 61,6 mmol/L, TRIS 291 mmol/L.

Prinzip der Methode und Testdurchführung:

Die GOT katalysiert den Transfer einer Aminogruppe von L-Aspartat zu 2-Oxoglutarat unter Bildung von Oxalacetat und L-Glutamat. Oxalacetat wird in Anwesenheit von NADH und Malat-Dehydrogenase (MDH) zu L-Malat reduziert. Desweiteren wird NADH zu NAD oxidiert.



Es wird nun die Absorption bei einer Wellenlänge von 340 nm gemessen.

Referenzbereich: bei Erwachsenen: Frauen 5 bis 31 U/l; Männer 5 bis 34 U/l

4.3.2. Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)

Neben der GOT ist die GPT eine Aminotransferase, welche eine reversible Umwandlung von α -Ketonsäuren in Aminosäuren katalysiert. Dieses Enzym ist im Zytosol von Leber-, Nieren und zu geringem Anteil auch in Herz- und Skelettmuskelzellen lokalisiert. Der Hauptanteil ist jedoch im Lebergewebe zu finden, und ein Anstieg der Serum-GPT gilt als relativ spezifischer Marker für Lebererkrankungen. [Thomas 2008, S. 61-81]

Bestimmungsmethode: (Testinformation Abbott Laboratories)

Die Bestimmung der GPT wurde mit dem aktivierten Alanin-Aminotransferase-Test (Abbott Laboratories, USA) bestimmt.

Testreagenzien:

R1: β -NADH 0,369 mmol/L, LD 2460 U/L, Pyridoxal-Phosphat-Monohydrat 0,205 mmol/L, TRIS 100 mmol/L.

R2: L-Alanin 1025 mmol/L, 2-Oxoglutarat-Säure 30,75 mmol/L, TRIS 105 mmol/L.

Prinzip der Methode:

Die GPT katalysiert den Transfer einer Aminogruppe von L-Alanin zu 2-Oxoglutarat unter Bildung von Pyruvat und L-Glutamat. Pyruvat wird in Anwesenheit von NADH und Lactat-Dehydrogenase (LD) zu L-Lactat reduziert. Weiter wird NADH zu NAD^+ oxidiert.



Es wird nun die Absorption bei einer Wellenlänge von 340 nm gemessen.

Referenzbereich: bei Erwachsenen: Frauen 0 bis 35 U/l, Männer 0 bis 45 U/l

4.3.3. Gamma-Glutamyl-Transaminase (gGT)

Die gGT ist eine Peptidase, welche Aminosäuren überträgt (=Aminosäuretransferase). Die im Serum gemessene gGT-Aktivität ist primär dem hepatobiliären System zuzuordnen und bei nahezu allen Leber- und Galleerkrankungen erhöht. [Thomas 2008, S. 97-107]

Bestimmungsmethode: (Testinformation Abbott Laboratories)

Die Bestimmung der GPT wurde mit dem Gamma-Glutamyl-Transaminase-Test (Abbott Laboratories, USA) bestimmt.

Testreagenzien:

R1: Glycylglycin 191 mmol/L.

R2: L-Gamma-Glutamyl-3-Carboxy-4-Nitroanilid, Ammonium-Salz 30,6 mmol/L, Natriumchlorid 0,1 %.

Prinzip der Methode:

Die gGT katalysiert den Transfer der Glutamyl-Gruppe von Gamma-Glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilid auf Glycylglycin unter Freisetzung von 5-Amino-2-nitrobenzoat. Die Konzentrationszunahme, gemessen als Absorptionsänderung bei 412 nm, ist direkt proportional der Enzymaktivität im Ansatz.

Referenzbereich: bei Erwachsenen: Frauen 9 - 39 U/l, Männer 12 - 64 U/l

4.3.4. Alkalische Phosphatase (AP)

Die Alkalische Phosphatase ist ein in Zellmembranen gebundenes Glykoprotein, welches in jedem Gewebe vorzufinden ist. Insgesamt sind vier genetische Varianten (Isoenzyme) identifiziert: Dünndarm-, Plazenta-, Keimzell- und Gewebe-unspezifisches Isoenzym. Aus letzterem entstehen die Isoformen Leber-, Knochen- und Nieren-AP. Beim Gesunden machen die beiden Isoformen Leber- und Knochen-AP über 90 % aus.

Die häufigste Ursache eines AP-Anstiegs sind Erkrankungen der Leber- und Gallenwege. Differentialdiagnostische Bedeutung haben hier die GOT, GPT und gGT. [Thomas 2008, S. 38-51]

Bestimmungsmethode: (Testinformation Abbott Laboratories)

Die Bestimmung der AP wurde mit dem Alkalische-Phosphatase-Test (Abbott Laboratories, USA) bestimmt.

Testreagenzien:

R1: 2-Amino-2-Methylenpropanol > 1,2 mol/L, Magnesium > 7,2 mmol/L, Zniksulfat > 3,6 mmol/L, HEDTA > 7,2 mmol/L.

R2: 4-Nitrophenyl-Phosphat > 171,6 mmol/L.

Prinzip der Methode und Testdurchführung:

Die Alkalische Phosphatase katalysiert die Hydrolyse des farblosen p-Nitrophenyl-Phosphat (p-NPP) und die Übertragung des Phosphorsäureesters auf N-Methyl-D-Glucamin. Gemessen wird das gebildete 4-Nitrophenolat bei + 37°C bei einer Wellenlänge von 405 nm.

Referenzbereich: Erwachsene 40 - 150 U/l

4.4. Body-Mass-Index (BMI)

Der Body-Mass-Index relativiert die durch individuelle Körpergrößen bedingten Unterschiede des Gewichts. Er stammt aus Beobachtungsstudien und berechnet sich aus dem Körpergewicht (in kg) und der quadrierten Körpergröße (in m²).

Ab eine BMI > 30,0 [kg/m²] spricht man von Adipositas. [Wolf, Weihrauch 2006]

Adipositas Grad I: 30,0-34,9 kg/m²

Adipositas Grad II: 35,0-39,9 kg/m²

Adipositas Grad III: >40,0 kg/m²

4.5. C-reaktives Protein (CRP)

CRP ist ein Calcium-bindendes Protein, welches von der Leber synthetisiert wird. Im Falle einer Stimulation durch inflammatorische Zytokine vor allem durch Interleukin-6 erfolgt ein rascher Anstieg der CRP-Konzentration im Serum. Es gehört zur Gruppe der Akut-Phase-Proteine und wurde als eines der ersten von Tillet und Francis 1930 entdeckt. Eine CRP-Erhöhung fungiert vor allem als Indikator für Entzündungen, aber auch für Gewebsdefekte oder maligne Neoplasien. Von allen Akut-Phase-Proteinen ist das CRP eines der sensitivsten. Der Vorteil der CRP-Bestimmung ist der rasche Anstieg bereits 6 Stunden nach einem akuten Ereignis oder Trauma. [Thomas 2005; S. 1010-1017]

Bestimmungsmethode: (Testinformation Roche Diagnostics GmbH, Mannheim)

Die CRP-Bestimmung erfolgt mit Hilfe des immunologischen Tests Tinaquant® CRP (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim).

Testreagenzien:

R1 Puffer: Tris/HCl-Puffer 100 mmol/l, pH 7,5; NaCl 300 mmol/l; Polyethylenglykol 2 %, Konservierungsmittel.

R2 Anti-CRP-Antikörper/Puffer: Anti-human-CRP-Antikörper: Tris/HCl-Puffer 100 mmol/l, pH 8,0; NaCl 300 mmol/l; Polyethylenglykol 2 %; Konservierungsmittel.

Prinzip der Methode und Testdurchführung:

Die Patientenprobe wird mit dem R1 Puffer versetzt. Anschließend wird der antikörperhaltige R2 Puffer zugesetzt. Der sich bildende Antigen-Antikörper-Komplex kann nun photometrisch gemessen werden.

Referenzbereich: < 5,0 mg/l

4.6. Duplexsonographie (technische Untersuchung)

Die Duplexsonographie hat ihren Stellenwert vor allem in der Diagnostik und Verlaufskontrolle venöser Thrombosen bzw. Stenosen oder Verschlüssen im arteriellen Stromgebiet. Sie stellt eine einfache, aussagefähige, kostengünstige sowie nicht-invasive und wenig belastende Diagnostik dar.

Bei der proximalen Beinvenenthrombose liegen Sensitivität und Spezifität zwischen 95 und 100 %. Ähnlich gute Ergebnisse können bei Unterschenkelthrombosen erreicht werden. Voraussetzung dafür sind hoch auflösende Geräte sowie sorgfältige und geübte Untersucher. [Interdisziplinäre S2 Leitlinien 2005]

Der B-Mode ermöglicht die Darstellung der Vene zweidimensional im Transversal- und Longitudinalschnitt. Eine besondere Technik ist die Kompressionssonographie, welche die Komprimierbarkeit der Venen mit dem Schallkopf prüft.

Mit Hilfe des Dopplers lässt sich das Blutflussverhalten bestimmen. Hierzu werden die Dopplerkurven abgeleitet. Zusätzliche Farbkodierung des Flusses (farbkodierte Duplexsonographie) sowie Atemmanöver (Valsalva-Press-Versuch) und proximale und distale Venenkompression vereinfacht die Diagnostik und Helfen bei der Beurteilung der Klappenfunktion. [Atteneder 2005]

Hauptkriterium einer venösen Thrombose ist die fehlende Komprimierbarkeit des betroffenen Gefäßes. Weitere Hinweise sind:

- Distale Zunahme des Venedurchmessers
- Nachweis eines Thrombus mit Binnenecho
- Fehlendes oder abgeschwächtes Dopplersignal
- Im Farbdoppler: Farbaussparung im Venenlumen durch Thromben
- Fehlende Querschnittsänderung bei Atemmanövern [Atteneder 2005]

Anhand spezieller Kriterien lassen sich vage Aussagen über das Alter der venösen Thrombosen machen. Bei frischen Thrombosen, welche jünger als 8 Tage sind, erkennt man einen homogenen, echoarmen Thrombus, auch ist die Venenwand gut abgrenzbar. Bei Thrombosen, welche älter als 8 Tage sind, findet sich ein echoreicher, inhomogener Thrombus, die Venenwand ist schlecht abgrenzbar und es zeigt sich bereits eine beginnende Kollateralisierung.

Die duplexsonographischen Untersuchungen wurden mittels eines Ultraschallgerätes von Philips®, dem HDI 5000, durchgeführt.

4.7. Datenanalyse / Statistik

Die gesammelten Daten wurden in Microsoft® Excel 2002 (Copyright© Microsoft Corporation) erfasst und mit Hilfe des Programms SPSS für Windows (Version 14.0 und 15.0, Copyright© SPSS Inc., 1989-2006) statistisch aufbereitet und ausgewertet.

Bei der statistischen Auswertung wurden die problemspezifischen Empfehlungen des Instituts für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) des Universitätsklinikums der Johannes Gutenberg-Universität Mainz mit einbezogen.

Für die deskriptive Statistik wurden bei stetigen Variablen der Median und die Quartile bestimmt, bei kategorialen Variablen die absoluten und relativen Häufigkeiten. Graphisch wurden stetige Variablen als Boxplots dargestellt, kategoriale als Kreis- oder Balkendiagramme.

Die Grafiken wurden unter SPSS oder Excel, auf der unter SPSS aufbereiteten Datenbasis, erzeugt.

5. Ergebnisse

Dieses Kapitel weist die Resultate der Verlaufsbeobachtung auf. Im ersten Unterkapitel werden Verteilungen u.a. nach Alter, Geschlecht, Thromboselokalisation, positiver Eigen- und Familienanamnese dargestellt. Es folgen Laborverläufe der Transaminasen, des Blutbildes, wie Leuko- und Thrombozyten, der Gerinnung, insbesondere der D-Dimere, des Fibrinogens und TAFIa, und zuletzt ein Vergleich von CRP, Fibrinogen und D-Dimeren in speziellen Einzelverläufen.

5.1. Patientencharakteristik

Insgesamt wurden 21 Patienten mit duplexsonographisch nachgewiesener akuter tiefer Beinvenenthrombose in die Untersuchung eingeschlossen. Davon waren 7 (33 %) männlich und 14 (66 %) weiblich.

Das Alter lag zwischen 22 und 84 Jahre, der Median aller Patienten betrug 58 Jahre (männliche Patienten 56, weibliche Patienten 67 Jahre).

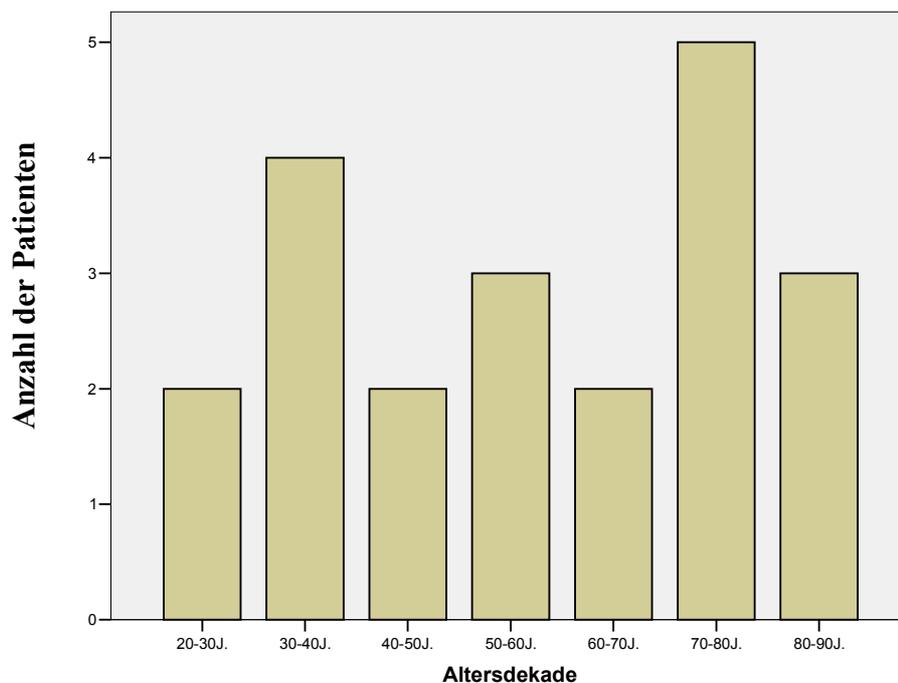


Abbildung 5: Altersdiagramm des Patientenkollektivs

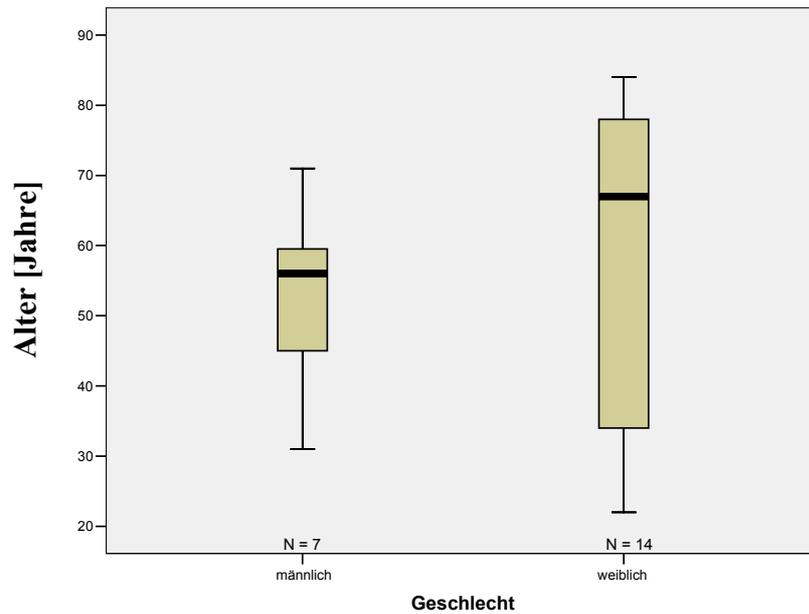


Abbildung 6: Altersverteilung nach Geschlecht

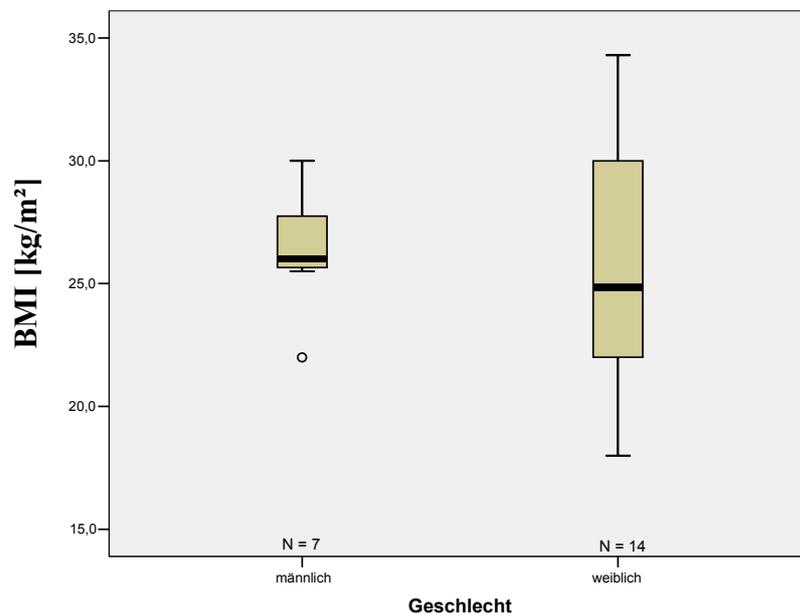


Abbildung 7: BMI-Verteilung nach Geschlecht

Zum thrombophilen Screening gehörte die Bestimmung von: Faktor V-Leiden-Mutation, Prothrombinmutation, α_2 -Antiplasmin, MTHFR-Mutation, Lupus-Antikoagulans, Anti-Cardiolipin-Antikörper, Protein C, Protein S, Antithrombin und Hyperhomocysteinämie.

Insgesamt wurden 12 Einfach- und 1 Mehrfachdefekt identifiziert, was einen Anteil von 62 %

(57 % + 5 %) ausmacht, bei n = 13 des Gesamtkollektivs. Bei 38 % des Patientenkollektivs (n = 8) ließ sich kein Defekt nachweisen.

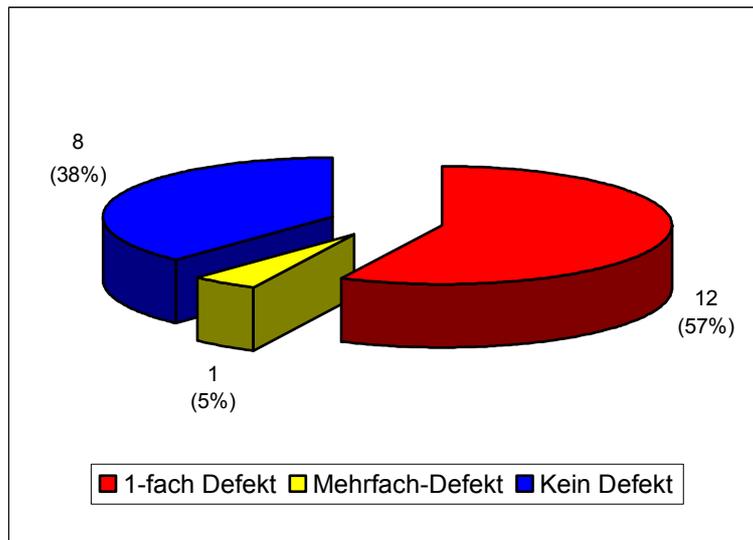


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung nach Anzahl der thrombophilen Defekte

Tabelle 6: Verteilung der thrombophilen Defekte

<u>Thrombophiler Defekt</u>		<u>Häufigkeit bezogen auf Gesamtkollektiv</u> <u>(n = 21)</u> <u>(absoluter Werte (%))</u>	<u>Häufigkeit bezogen auf thrombophile Defekte</u> <u>(n = 14)</u> <u>(absoluter Werte (%))</u>
MTHFR-Mutation	heterozygot	7 (33,3 %)	7 (50 %)
	homozygot	1 (4,8 %)	1 (7,1 %)
Faktor V-Leiden-Mutation	heterozygot	2 (9,6 %)	2 (14,3 %)
	homozygot	0 (0 %)	0 (0 %)
Prothrombinmutation	heterozygot	0 (0 %)	0 (0 %)
	homozygot	1 (4,8 %)	1 (7,1 %)
Lupus-Antikoagulanzen		1 (4,8 %)	1 (7,1 %)
Anti-Cardiolipin-Ak		0 (0 %)	0 (0 %)
Protein C-Mangel		0 (0 %)	0 (0 %)
Protein S-Mangel		0 (0 %)	0 (0 %)
Antithrombin-Mangel		0 (0 %)	0 (0 %)
α_2 -Antiplasmin		0 (0 %)	0 (0 %)
Plasminogen-Mangel		0 (0 %)	0 (0 %)
Hyperhomocysteinämie		2 (9,6 %)	2 (14,3 %)

Die MTHFR-Mutation fand sich anteilmäßig am häufigsten, nämlich bei 8 Patienten (38,1 %), davon eine homozygote Variante (4,8 %). Bei zwei Patienten wurde eine heterozygote Faktor V-Leiden-Mutation (9,6 %) entdeckt, je ein Patient wies Lupus-Antikoagulans sowie eine Prothrombinmutation auf (je 4,8 %). Ein erhöhter Homocysteinspiegel fand sich bei 2 Patienten (9,6 %).

Tabelle 7: Prothrombogene Risikofaktoren (evidenzbasierte/konsensusbasierte RF)

<u>Prothrombogene Risikofaktoren</u>	<u>Häufigkeit (n=21), absolute Werte (%)</u>
Alter > 60 Jahre	10 (48 %)
Positive Eigenanamnese	7 (33,3 %)
Positive Familienanamnese	14 (66,7 %)
Malignom in Anamnese	6 (28,6 %)
davon aktuell Rezidiv / aktive Erkrankungen	3 (14,4 %)
Adipositas (BMI > 30 kg/m ²)	5 (22,5 %)
Behandlung mit Hormonen (Östrogene, Ovulationshemmer)	5 (22,5 %)
Schwangerschaft	1 (4,8 %)
Varizen	3 (14,4 %)
Lange Immobilisation (z.B. Operation / Intervention in letzten 30 Tagen)	6 (28,8 %)
Nikotinabusus	3 (14,4 %)
Thrombozytose	0 (0 %)
Nephrotisches Syndrom	0 (0 %)

Die Tabelle 7 zeigt eine Auflistung der prothrombogenen Risikofaktoren und deren Vorkommen im Patientenkollektiv. Lediglich bei einem Patienten lag weder ein prothrombogener Risikofaktor noch ein thrombophiler Defekt vor.

Bei 14 Patienten (66,7 %) war die Familienanamnese bezüglich venöser oder arterieller thromboembolischer Ereignisse negativ, davon hatten 9 (64,3 %) einen thrombophilen Defekt. 8 davon wiederum hatten lediglich eine MTHFR-Mutation, welche in heterozygoter Form keinen eigenen Krankheitswert darstellt.

Insgesamt 4 Patienten (19 %), davon einer mit einem thrombophilen Defekt, hatten thromboembolische Ereignisse in der Verwandtschaft 1. Grades. Bei 3 Patienten (14,3 %)

(davon 1 Patient mit einem Mehrfachdefekt) fand man eine positive Familienanamnese bezüglich thromboembolischer Ereignisse in der Verwandtschaft 2. Grades.

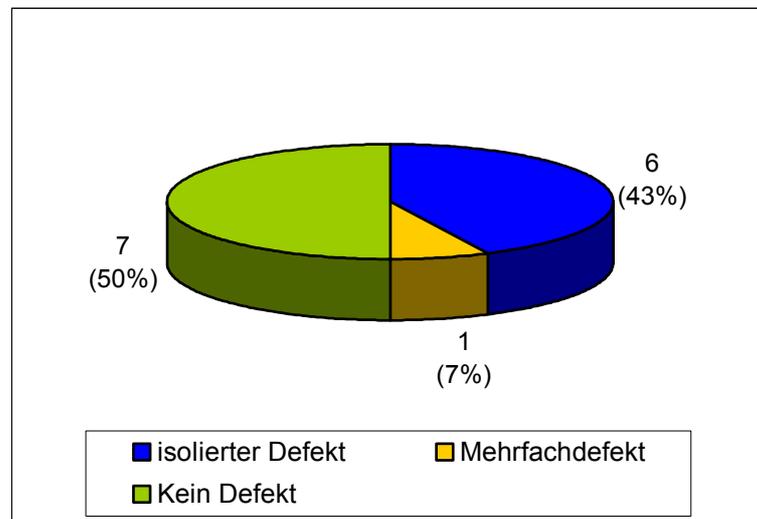


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung nach thrombophilem Defekt bei Patienten mit Erstereignis einer akuten venösen Thromboembolie

Bei 14 Patienten (66,7 %) war die aktuelle Thrombose das Erstereignis. Bei diesem Teilkollektiv hatte einer einen Mehrfachdefekt (7 %) und 6 Patienten einen isolierten Defekt (43 %). (siehe Abbildung 9)

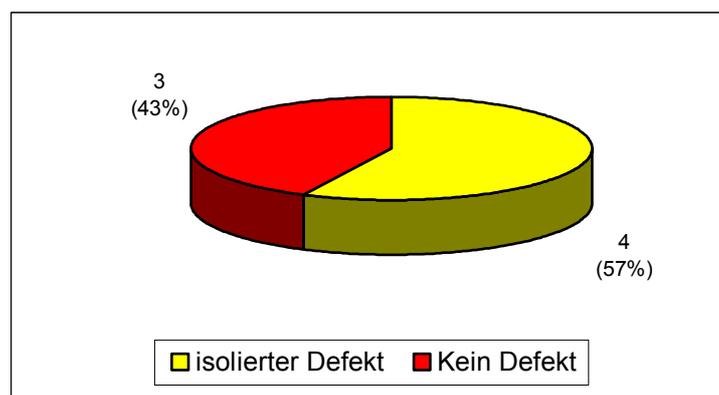


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung nach thrombophilem Defekt bei Patienten mit Rezidiv einer akuten venösen Thromboembolie

Dagegen hatten 7 Patienten (33,3 %) bereits mindestens ein Ereignis in der Anamnese, somit aktuell ein Rezidiv bezüglich venöser Thromboembolien, unter ihnen 4 mit einem isolierten thrombophilen Defekt (57 %). Bei allen 4 isolierten Defekten handelte es sich um eine MTHFR-Mutation, davon ein homozygot. Letzteres hat lediglich einen Krankheitswert, wenn

auch der Homocysteinspiegel erhöht ist, was hier nicht zutraf.

Nachdem duplexsonographisch eine akute tiefe Beinvenenthrombose gesichert wurde, erhielten die Patienten 2-mal täglich gewichtsadaptiert Enoxaparin-Natrium subkutan. In Abbildung 11 ist die prozentuale Verteilung der initialen Enoxaparin-Natrium-Einzeldosis dargestellt (in den Balken befinden sich die absoluten Werte).

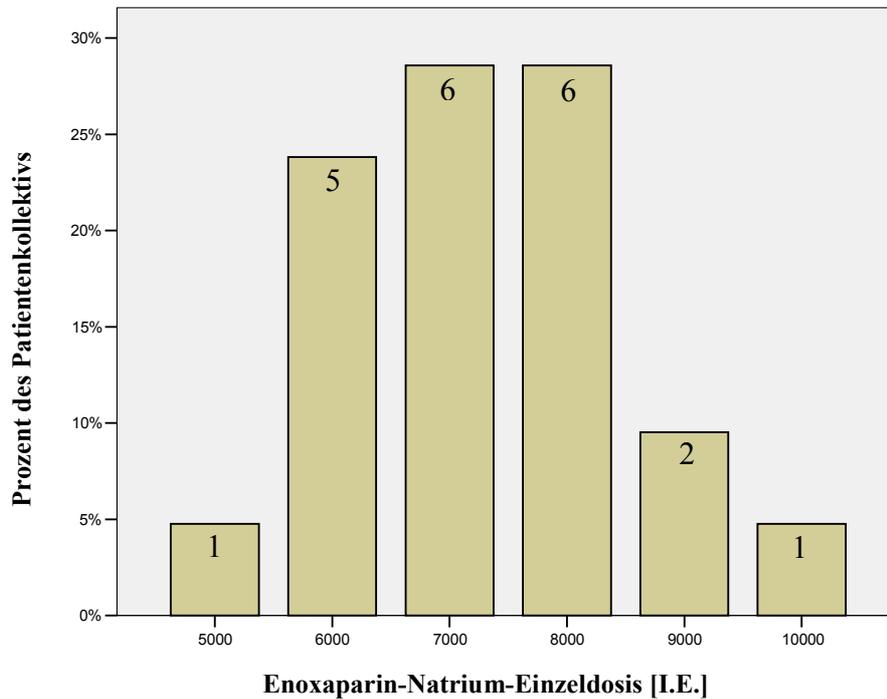


Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Enoxaparin-Natrium-Einzeldosis in I. E.

Tabelle 8: Patientenkollektiv – Charakterisierungstabelle [Verwandtschaftsgrad I: Eltern, Geschwister; Grad II: Großeltern]

Pat.-Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	BMI	Aktuelle Thromboembolie	Thromboembolie in der Eigenanamnese	Familiäre Thromboembolie	Prothrombogene Risikofaktoren	Thrombophile Störungen
1	männlich	56	29,9	TVT links (3-Etagen-Thrombose) + LE	Pfortaderthrombose '02	Grad II (cerebr. Ischämie d. Großmutter)	Keine	Keine
2	weiblich	37	34,3	TVT links (3-Etagen-Thrombose) + LE	Negativ	Grad I (TVT Vater+Schwester)	Nikotinabusus, Adipositas, orale Östrogentherapie, Z.n.Ovarial-Ca '92	Keine
3	weiblich	61	25,7	TVT rechts (3-Etagen-Thrombose) + LE	TVT '91	Grad I (cerebrale Ischämie d. Mutter)	Alter > 60 J., orale Östrogentherapie, Unterleibs-OP in den letzten 30 Tagen	Keine
4	weiblich	26	23,0	TVT links 4-Etagen-Thrombose) + LE	Negativ	Grad II (TVT)	Ovulationshemmer	Keine
5	weiblich	57	18,2	TVT links (Becken) + LE	Negativ	Negativ	Ovarial-Ca-Rezidiv	MTHFR-Mutation (heterozygot)
6	weiblich	30	20,1	TVT links (4-Etagen-Thrombose)	Negativ	Negativ	Ovulationshemmer, Druckverband li Leiste nach Herzkatheterablation vor 3 Wo	Keine
7	weiblich	33	22,0	TVT links (Becken)	Negativ	Negativ	Schwangerschaft (20.SSW)	Keine
8	weiblich	75	26,6	Thrombose d. V.saphena magna, in Crosse hineinreichend	Negativ	Negativ	Alter > 60 J., Mamma-Ca li, Mamma-Ablatio links in letzten 30 Tagen, Varizen	Keine
9	weiblich	72	27,0	TVT rechts (3-Etagen-Thrombose) + LE	TVT links vor 30 J.	Negativ	Alter > 60 J.	MTHFR-Mutation (heterozygot)
10	weiblich	78	21,0	TVT links (Becken) + LE	TVT rechts '94	Grad I (cerebrale Ischämie)	Alter > 60 J., Z.n. Femurfraktur li 06/03 mit OP,	erhöhtes Homocystein

Pat.-Nr.	Geschlecht	Alter	BMI	Aktuelle Thromboembolie	Thromboembolie in der Eigenanamnese	Familiäre Thromboembolie	Prothrombogene Risikofaktoren	Thrombophile Störungen
11	weiblich	21	23,0	TVT rechts (Becken)	Negativ	Grad II (cerebrale Ischämie d. Großmutter)	Ovulationshemmer	Prothrombin (F II)-Mutation (homozygot), MTHFR-Mutation (heterozygot)
12	weiblich	74	34,0	TVT links (4-Etagen-Thrombose)	TVT nach Hüft-TEP '02	Negativ	Alter > 60 J., Adipositas, Raumforderung der li Leiste mit Kompression der Vene, Z.n. Mamma-CA links '85	MTHFR-Mutation (heterozygot)
13	männlich	71	25,6	TVT rechts (Oberschenkel) + LE	TVT + LE 10/03	Grad I (LE d. Schwester)	Alter > 60 J., Varikosis bds.	MTHFR-Mutation (homozygot)
14	männlich	49	28,5	TVT (Unterschenkel bds.) + LE + paradoxe Embolie	Negativ	Negativ	Prolong. Immobilisation, V.a.Lupus erythematodes	Keine
15	weiblich	79	30,5	TVT links (3-Etagen-Thrombose)	TVT links '98 nach gyn. Total-OP	Negativ	Alter > 60 J., Adipositas, Z.n. Cervix-Ca '98	MTHFR-Mutation (heterozygot),
16	männlich	40	27,2	TVT links (3-Etagen-Thrombose) + LE	Negativ	Negativ	Keine	Faktor-V-Mutation (heterozygot)
17	weiblich	84	23,9	TVT links (3-Etagen-Thrombose)	Negativ	Negativ	Alter > 60 J., Z.n.Katarakt-Op 7 Tage zuvor, Varizen	MTHFR-Mutation (heterozygot),
18	männlich	63	25,9	TVT links (Poplitea)	Negativ	Negativ	Alter > 60 J., Varizen	Faktor-V-Mutation (heterozygot)
19	männlich	30	22,1	TVT links (3-Etagen-Thrombose)	Negativ	Negativ	Nikotinabusus, prolong. Immobilisation, Z.n Umstellungsosteotomie li Knie 6 Wochen zuvor	Lupusantikoagulans
20	weiblich	84	30,1	TVT links (3-Etagen-Thrombose)	Negativ	Negativ	Alter > 60 J., Adipositas, Varikosis	Erhöhtes Homocystein
21	männlich	56	26,0	TVT bds. (Unterschenkel); Oberschenkel re	Negativ	Negativ	Alter > 60 J., Pancreas-Ca '03, jetzt Rezidiv, cerebrale Ischämie '98	MTHFR-Mutation (heterozygot)

5.2. Transaminasen

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen den Verlauf der Transaminasen im weiblichen und männlichen Kollektiv. Aufgrund unterschiedlicher Normwerte lassen sich die beiden Kollektive nicht in einer gemeinsamen Abbildung darstellen.

Im stationären Verlauf konnte im männlichen Kollektiv kein AP-Anstieg verzeichnet werden. Ausnahme stellte Patient 21 dar. Schon bei Aufnahme fiel ein erhöhter Wert für die alkalische Phosphatase auf, der im Verlauf noch gering anstieg. Bei diesem Patient lag ein metastasiertes Pankreas-Carzinom vor.

Im weiblichen Kollektiv konnte bei einer Patientin ein AP-Anstieg über die obere Norm hinaus beschreiben werden: Patient Nummer 8 stieg von 98 U/l an Tag 1 auf 127 U/l an Tag 5. Diese Patientin hat ein Mamma-Carzinom in ihrer Vorgeschichte, weswegen sie zwei Monate zuvor mamma-abladiert wurde.

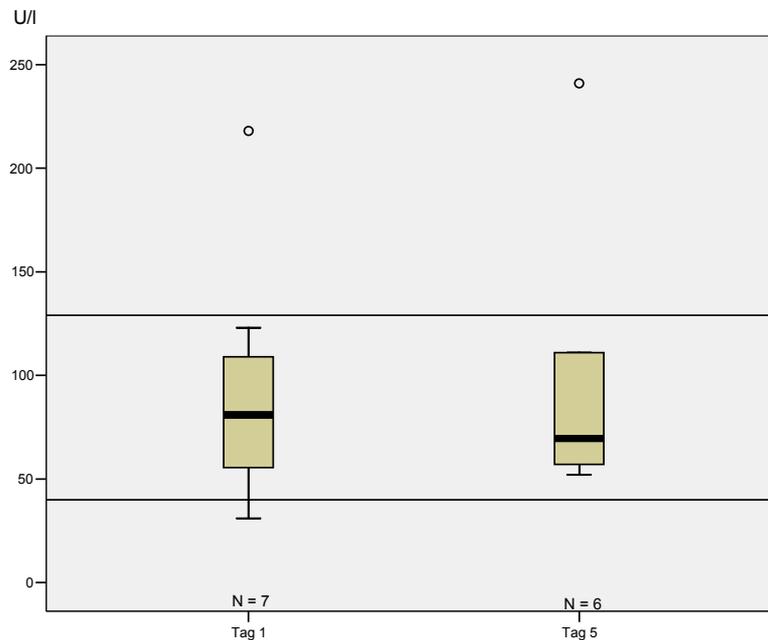


Abbildung 12: Verlauf der AP im männlichen Kollektiv

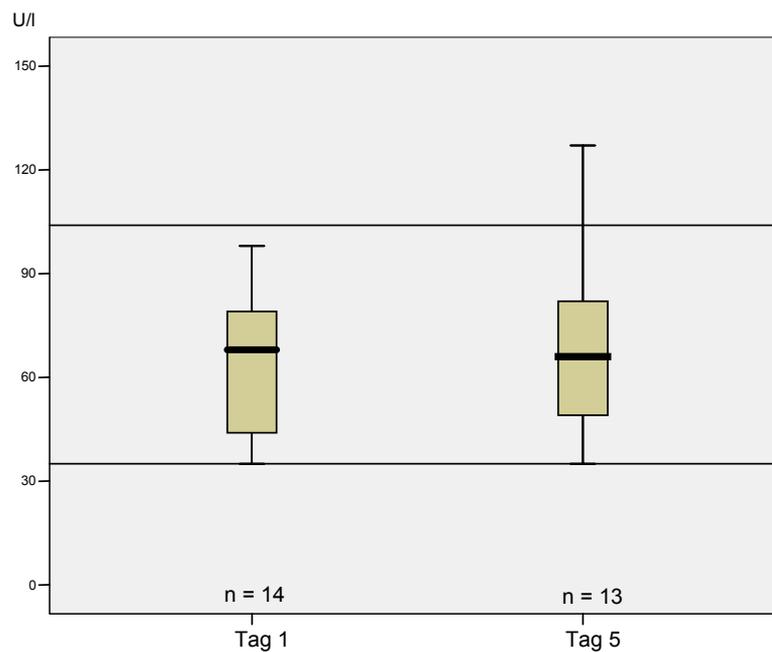


Abbildung 13: AP-Verlauf im weiblichen Kollektiv

An Tag 1 fanden sich im männlichen Kollektiv bis auf einen Wert alle übrigen GOT-Werte im Normbereich. Lediglich Patient 21 hatt eine gering erhöhte GOT (57 U/l). Nach fünf Tagen konnte bei drei Patienten ein Anstieg der GOT verzeichnet werden auf maximal 85U/l (Patient 21). Der Median stieg nur unwesentlich an.

Im weiblichen Patientenkollektiv fand sich an Tag 1 bei einer Patientin eine geringradig erhöhte GOT (39 U/l bei Patient 4). Im Verlauf stiegen bei 7 Patientinnen die Werte auf maximal 85 U/l (Patient 11) an. Betrachtet man bei Patient 11 die übrigen Transaminasen, so findet man ebenfalls ein Anstieg der GPT, die übrigen blieben normwertig im Verlauf.

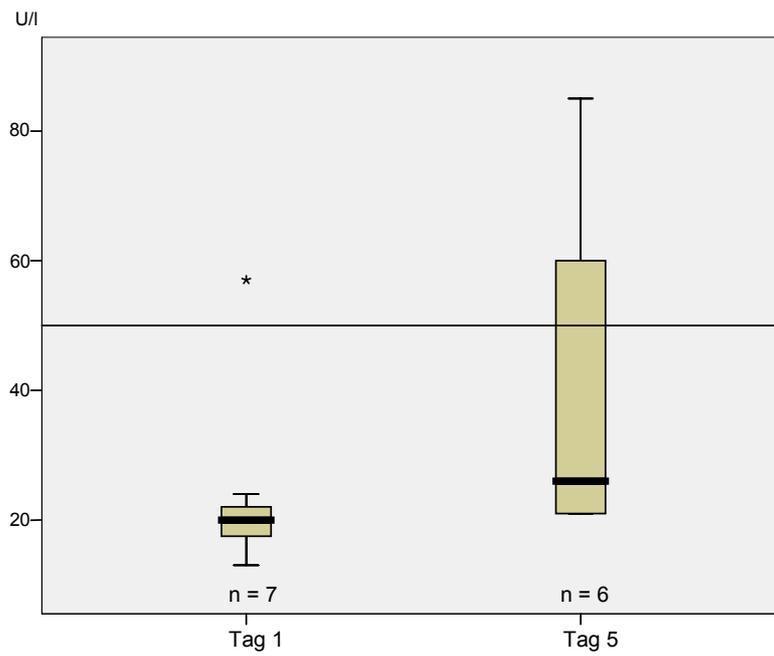


Abbildung 14: GOT-Verlauf im männlichen Kollektiv

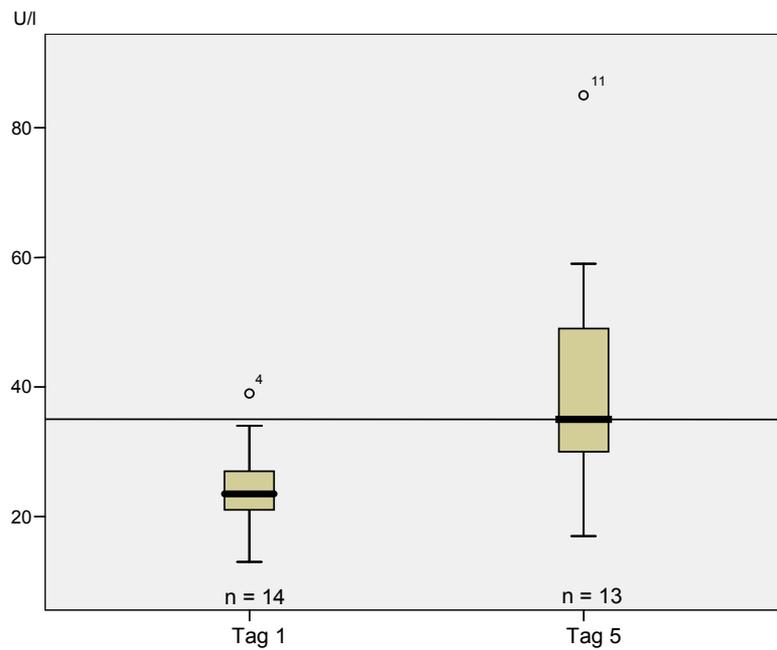


Abbildung 15: GOT-Verlauf im weiblichen Kollektiv

Der einzige GPT-Anstieg im Verlauf des stationären Aufenthalts zeigte sich bei Patient 19 (von 17 U/l auf 83 U/l). Der Gesamt-Median stieg nur unwesentlich von 18,0 U/l auf 22,5 U/l. Im weiblichen Kollektiv jedoch stiegen Patientin 2, 4, 6, 9, 11 und 12 im Verlauf des stationären Aufenthalts mit der GPT über die Norm ($w < 35$ U/l) an. Von allen Patientinnen hatte lediglich Patient 2 bei Aufnahme schon eine leicht erhöhte GPT von 46 U/l. (Median Tag 1: 21 U/l, Tag 5: 29 U/l).

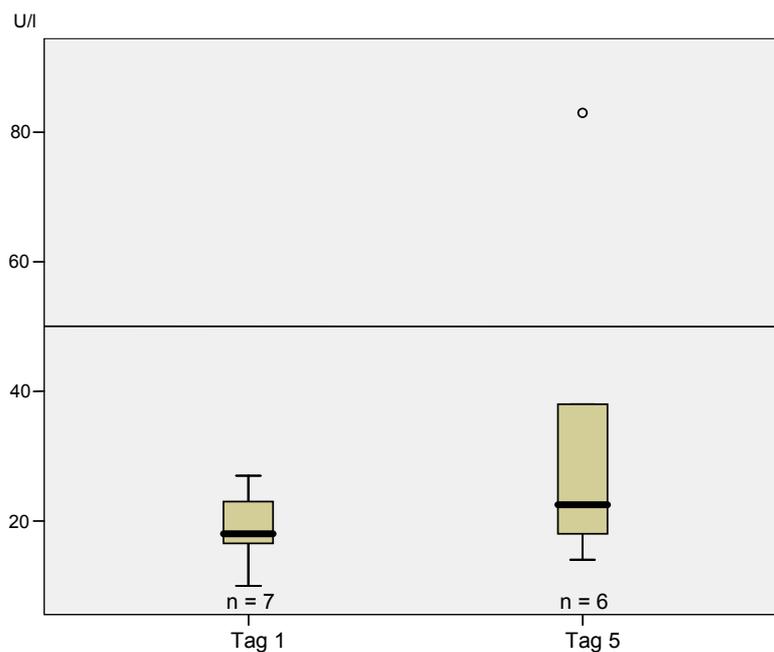


Abbildung 16: GPT-Verlauf im männlichen Kollektiv

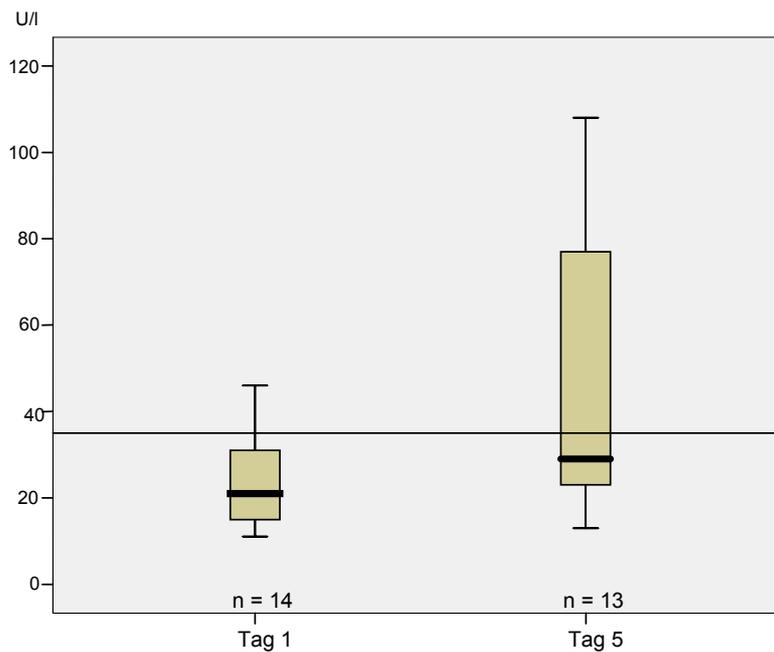


Abbildung 17: GPT-Verlauf im weiblichen Kollektiv

Patient 21 wies hohe gGT-Werte auf und wurde daher in der folgenden Graphik nicht berücksichtigt. Seine gGT stieg von 395 auf 583 U/l an. Diese enormen Werte sind mit dem Vorliegen eines metastasierten Pankreas-Carcinoms assoziiert.

Patient 1 hatte konstante gGT-Werte von je 113 U/l an Tag 1 und Tag 5.

Von 14 Patientinnen zeigten fünf im Verlauf des stationären Aufenthalts einen Anstieg über den oberen Normwert von 39 U/l.

Lediglich zwei hatten schon bei Aufnahme erhöhte gGT-Werte von jeweils 61 (Patientin 3) und 95 U/l (Patientin 8). Im Verlauf zeigte Patientin 8 einen weiteren Progress um 30 U/l auf 125 U/l. Die gGT von Patientin 3 blieb konstant.

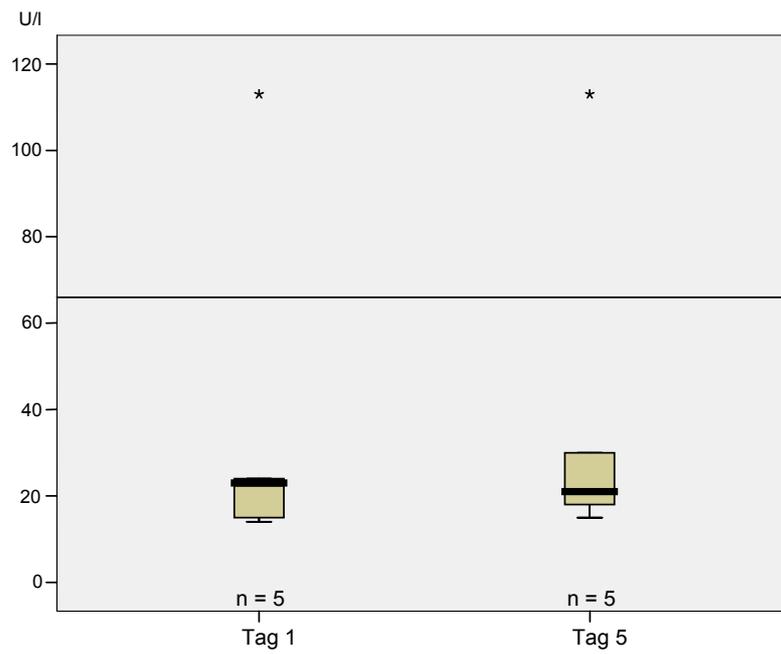


Abbildung 18: gGT-Verlauf im männlichen Kollektiv exklusive Patient 21

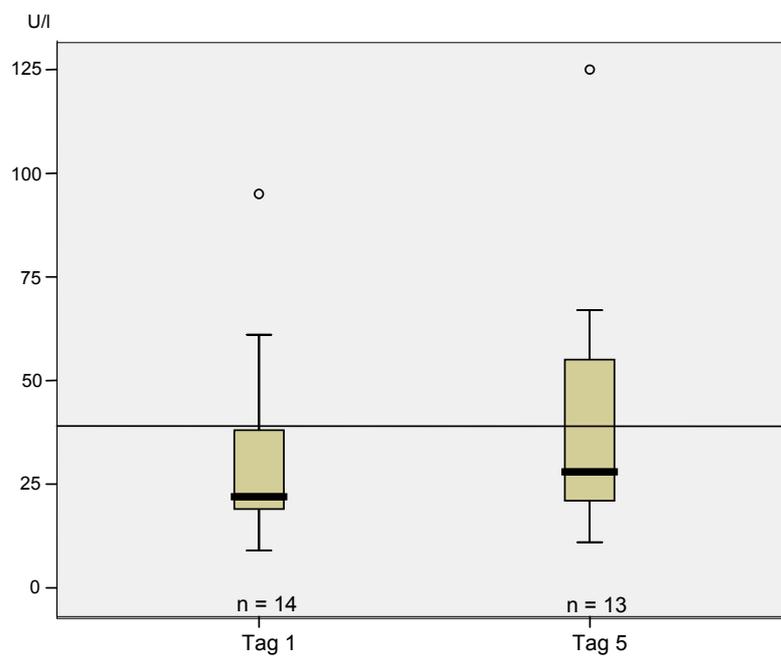


Abbildung 19: gGT-Verlauf im weiblichen Kollektiv

5.3. Hämatologische Analyse

Erythrozyten, Thrombozyten sowie Hämoglobin blieben während des Beobachtungszeitraumes weitestgehend konstant im Verlauf. Es traten keine Blutungen oder Thrombozytenabfälle auf.

Bei Patient 4 lag eine aplastische Anämie vor, mit einem initialen Hb-Wert von 9,2 g/dl und Thrombozyten von 71.000/ μ l. Im weiteren Verlauf zeigte sich ein Anstieg der Werte: der Hb-Wert lag bei Entlassung knapp bei 10 g/dl, die Thrombozyten waren zwischendurch auf über 90.000/ μ l angestiegen. Diese sind nochmals in gesonderten Graphiken zur Veranschaulichung aufgeführt.

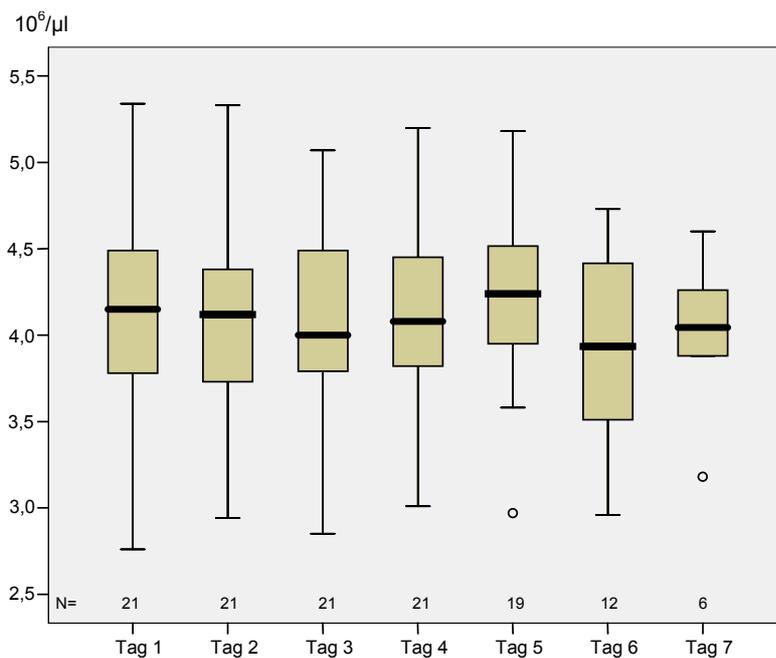


Abbildung 20: Erythrozyten-Verlauf des Gesamtkollektivs

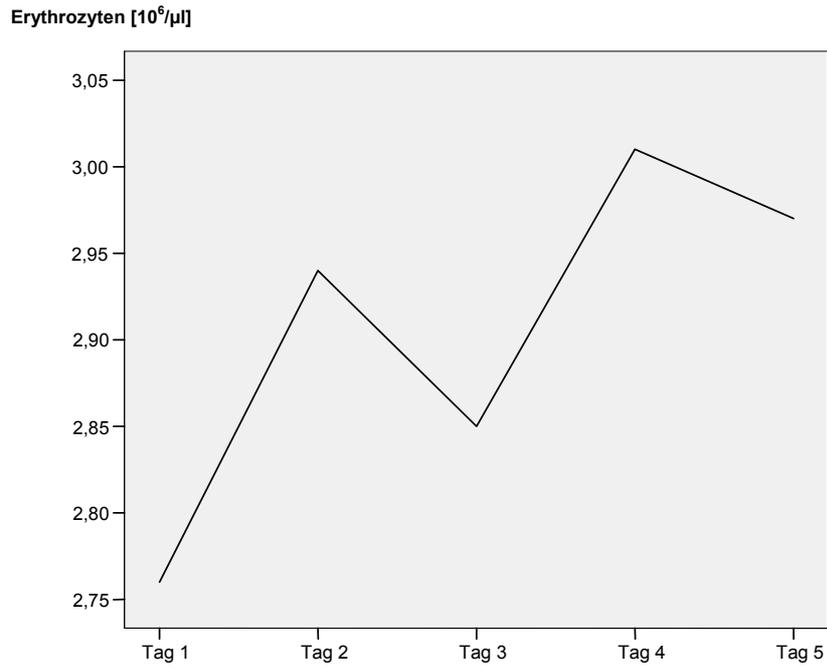


Abbildung 21: Erythrozyten-Verlauf der Patientin mit aplastischer Anämie

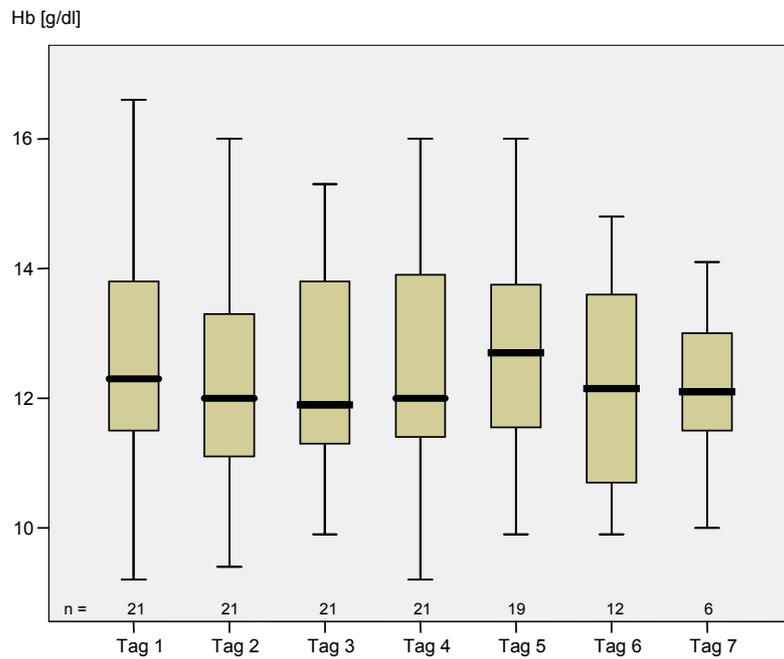


Abbildung 22: Hämoglobin-Verlauf des Gesamtkollektivs

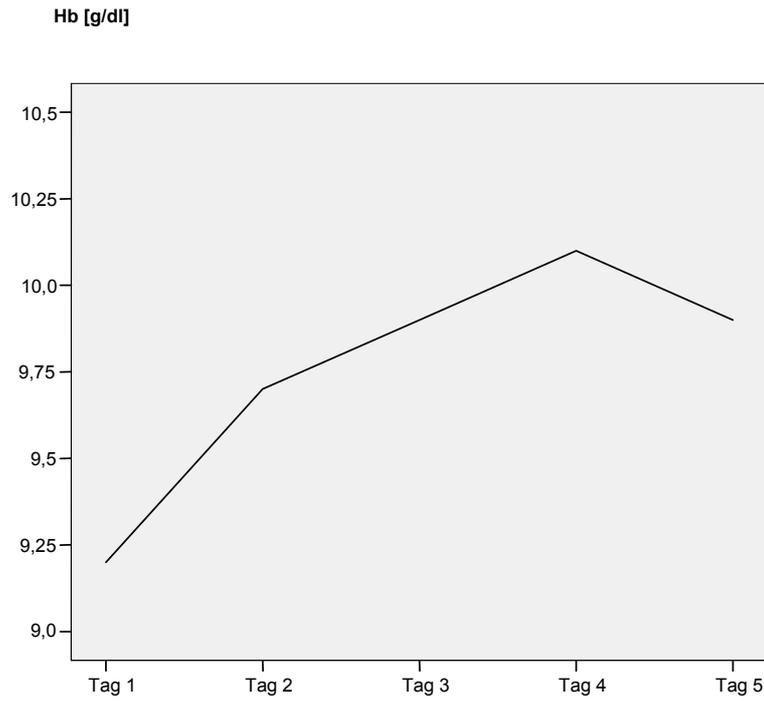


Abbildung 23: Hämoglobin-Verlauf der Patientin mit aplastischer Anämie

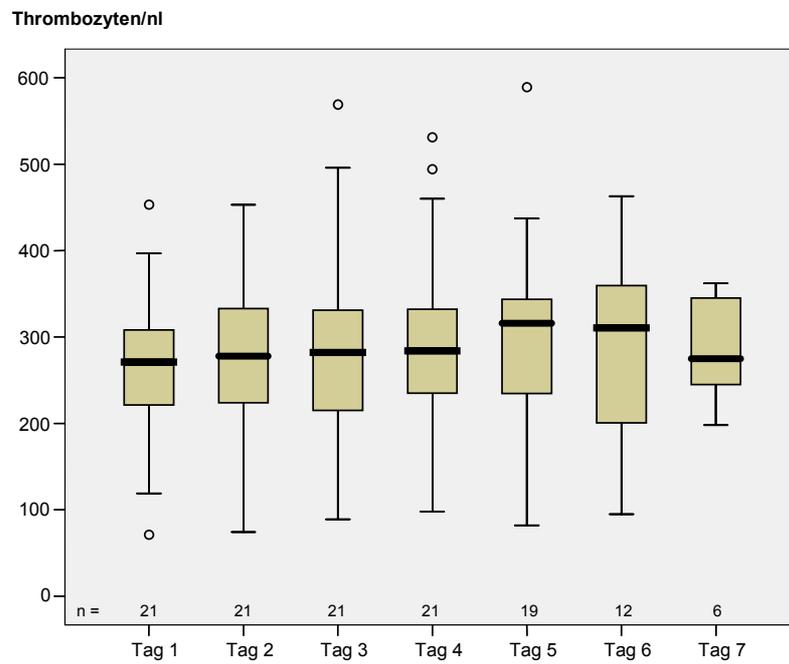


Abbildung 24: Thrombozyten-Verlauf des Gesamtkollektivs

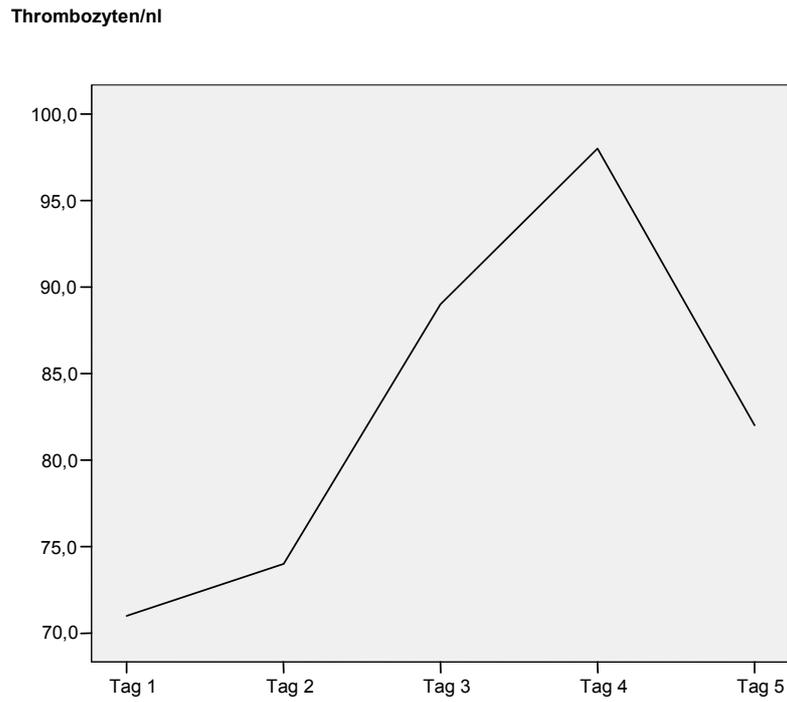


Abbildung 25: Thrombozyten-Verlauf der Patientin mit aplastischer Anämie

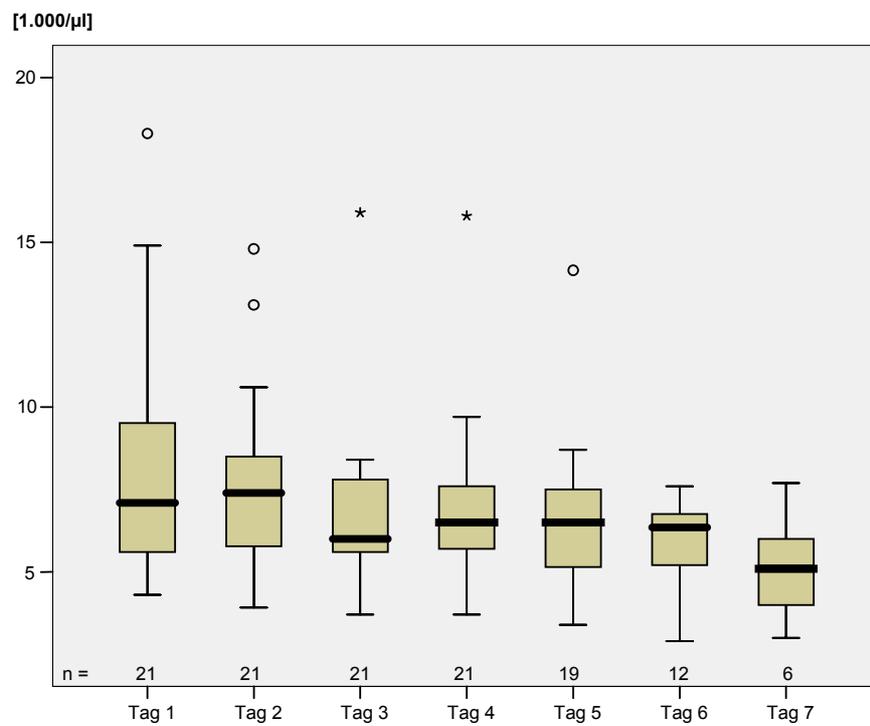


Abbildung 26: Leukozytenverlauf

Die Leukozyten ließen insgesamt im Verlauf eine fallende Tendenz erkennen. Der Maximalwert lag am Tag 1 bei 18.400/ μl bei Patient 14. Am Tag 2 waren sie bereits auf 14.800/ μl gefallen. Am darauf folgenden Tag lagen sie bereits im Normbereich (8.400/ μl). Initial niedrigste Leukozytenwerten waren bei Patient 10 zu messen (Tag 1: 4.300/ μl). Bis zu Tag 5 fielen sie auf 3.400/ μl . (s. Abbildung 26)

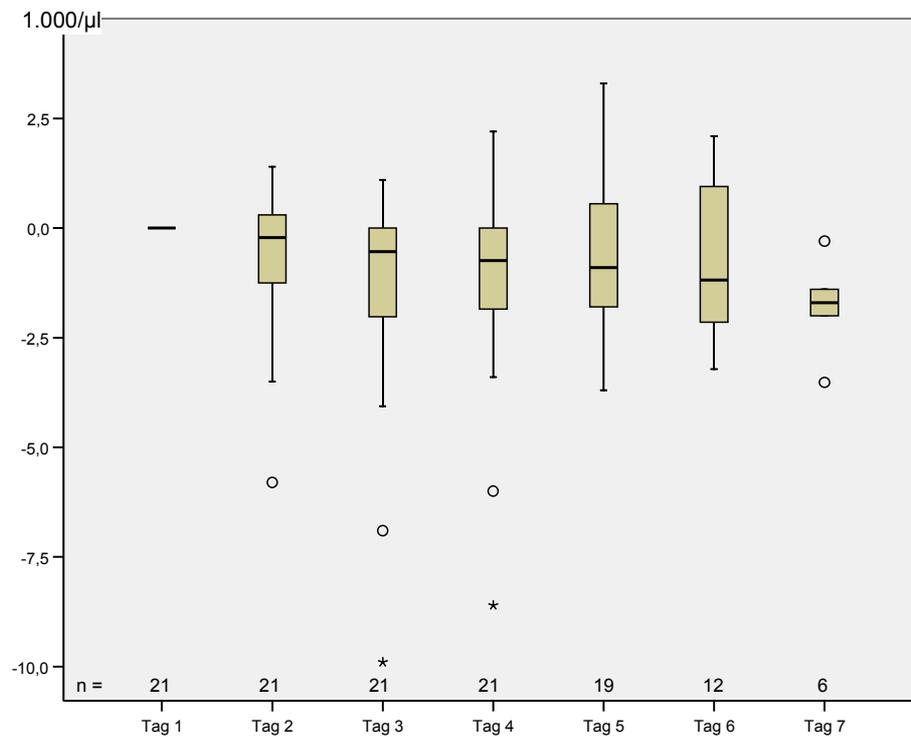


Abbildung 27: Leukozyten-Verlauf (ohne Patient 17): Differenzen zu Tag 1

In obiger Abbildung 27 wird der Abfall der Leukozyten genauer aufgezeigt. Es wurde jeweils die Differenz zu Tag 1 gebildet und graphisch dargestellt.

5.4. Gerinnungsparameter

APTT

Im Verlauf sieht man einen kontinuierlichen Anstieg der APTT. An Tag 1 lag der Median bei 34,4 s. Bis zu Tag 7 stieg er auf 41,1 s an.

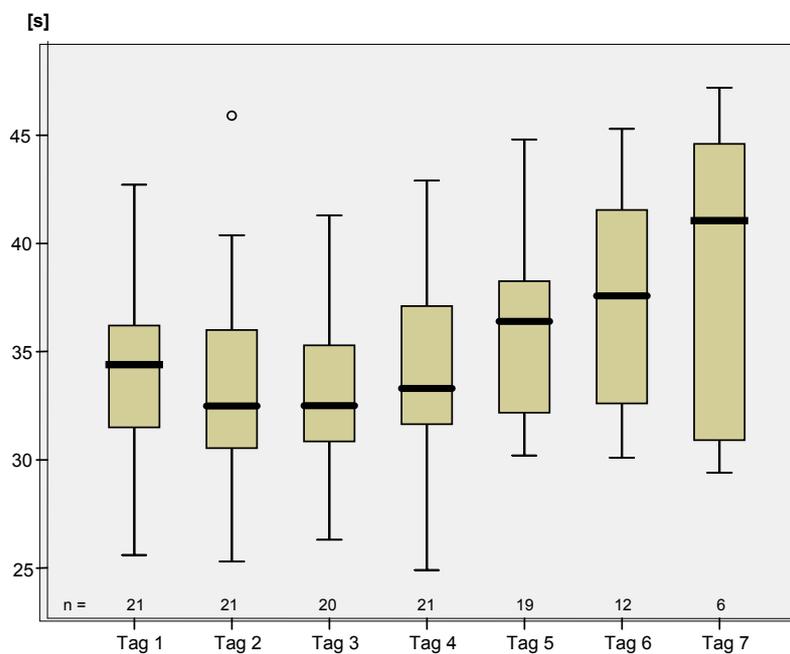


Abbildung 28: APTT-Verlauf

INR

Insgesamt 8 Patienten wurden aufgrund unterschiedlichster Umstände nicht mit Marcumar® behandelt, so dass auch mit keinem INR-Anstieg zu rechnen war. In Tabelle 9 sind die Kontraindikationen für Marcumar® kurz aufgeführt.

Tabelle 9: Kontraindikationen für Marcumar® [$\sum n = 8$]

Kontraindikation für Marcumar® im Patientenkollektiv	
→ Schwangerschaft	12,5 % [n = 1]
→ Aktive Karzinomerkrankung	37,5 % [n = 3]
→ Sturzgefährdung	25,0 % [n = 2]
→ Anstehende Operation/invasive Diagnostik	25,0 % [n = 2]

Abbildung 29 zeigt den INR-Verlauf der Patienten, bei denen eine orale Antikoagulation begonnen wurde.

Bei 7 der 13 mit Marcumar® therapierten Patienten (77 %) lag der INR bei Entlassung im therapeutischen Bereich (INR > 2,0), so dass keine überlappende Clexane®-Gabe zu Hause mehr nötig war. Die verbleibenden 6 Marcumarpatienten (23 %) wurden mit Fertigspritzen nach Hause entlassen.

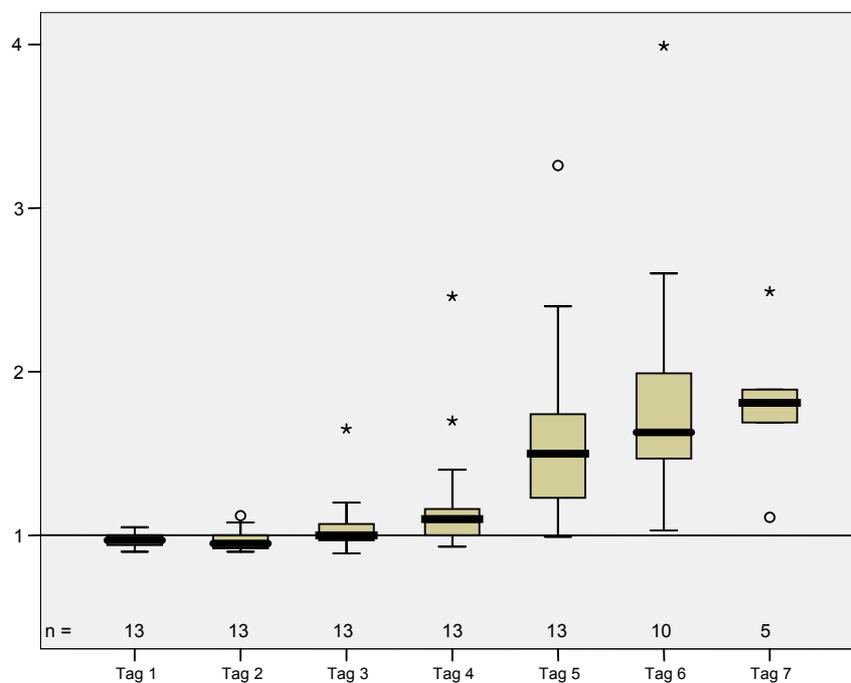


Abbildung 29: INR-Verlauf unter Marcumartherapie (n=13)

TAFIa

Der Median des gesamten Kollektivs zu Beginn der Antikoagulation betrug 94,9 % (minimal 62,3 % bei Patient 18, maximal 161,9 % bei Patient 20). Vergleich man den initialen Median des TAFIa im männlichen mit dem im weiblichen Kollektiv, zeigten sich höhere Werte bei den Patientinnen (99,5 vs. 92,0 %).

Durchweg niedrige Werte (< 70 %) wiesen Patient 10, 18 und 21 auf. Der jeweilige Durchschnittswert des gesamten Verlaufs der zuvor genannten Patienten (= Mittel der täglichen Werte) lag bei 62,1 %, 60,0 % und 61,4 %.

Der Verlauf des TAFIa im Gesamtkollektiv bleibt praktisch konstant (siehe Abbildung 30).

Betrachtet man den Verlauf im männlichen Kollektiv zeigt sich hier im Verlauf ein Anstieg (Abbildung 31). Im weiblichen Kollektiv ist der TAFI a im Verlauf praktisch konstant. (Abbildung 32)

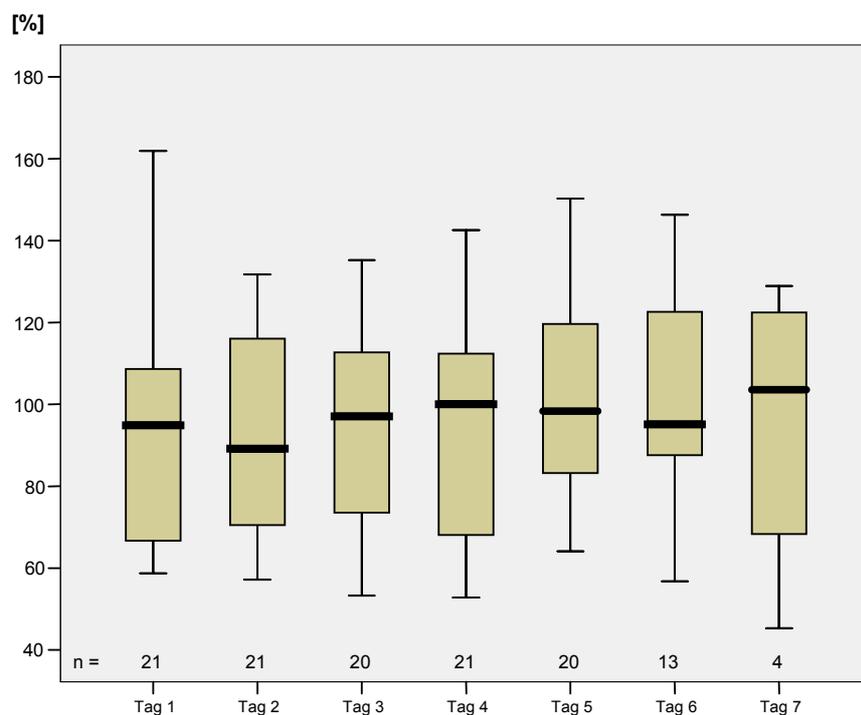


Abbildung 30: TAFIa-Verlauf im Gesamtkollektiv

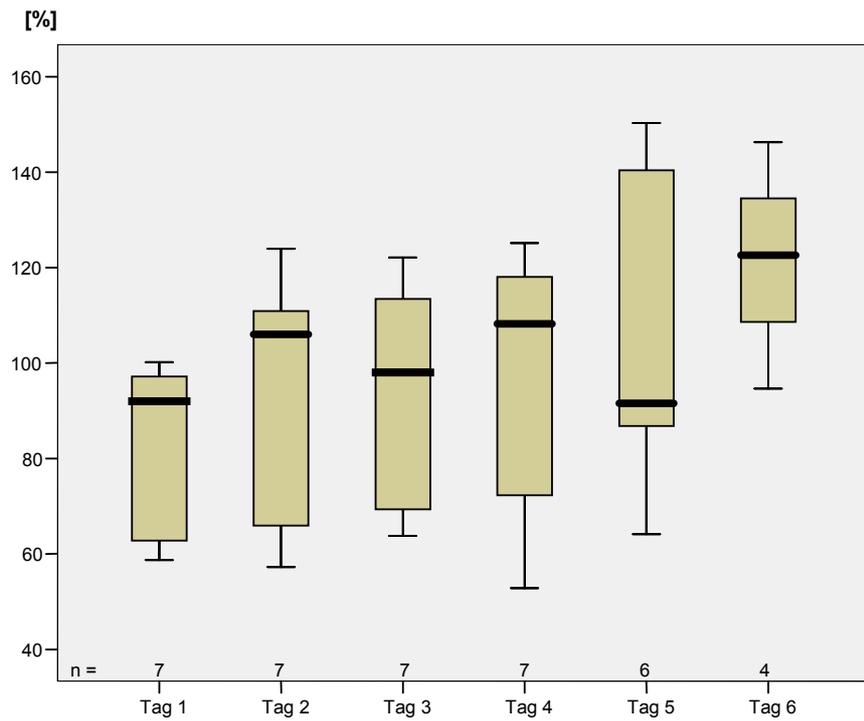


Abbildung 31: TAFIa-Verlauf im männlichen Kollektiv

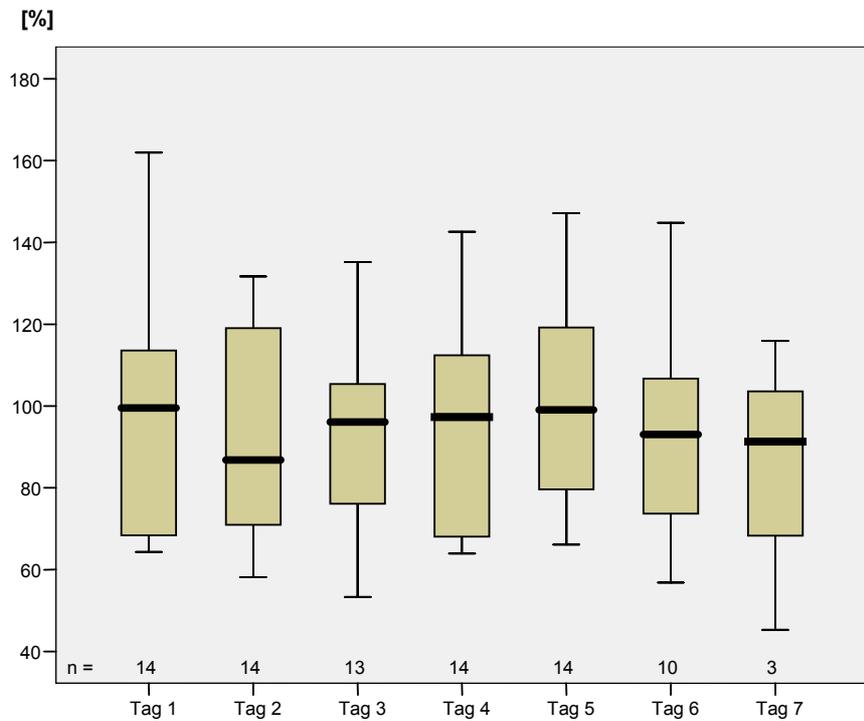


Abbildung 32: TAFIa-Verlauf im weiblichen Kollektiv

D-Dimere

Bei allen Patienten fanden sich erhöhte D-Dimere. Lediglich Patient 7 wies einen grenzwertigen Wert von 0,2 mg/l auf.

Der Median der gesamten D-Dimere betrug am ersten Behandlungstag 0,73 mg/l. Am zweiten. bzw. dritten Behandlungstag waren sie bereits deutlich abgefallen (Median 0,60 mg/l). Im weiteren Verlauf kam es dann nur noch zu geringfügigen Schwankungen der D-Dimere.

Die initial höchsten D-Dimere fand man bei Patient 16, die im Verlauf rasch gefallen sind (siehe Abbildung 34).

Patient 13 hatte bei Aufnahme initial einen Wert von 1,78 mg/l, am 2./3. Behandlungstag waren sie auf 1,1 mg/l gefallen. Im weiteren Verlauf bis hin zur Entlassung konnte man einen kontinuierlichen Anstieg der D-Dimere beobachten. Der maximal erreichte Wert lag bei 1,92 mg/l und somit über dem initialen Wert. (Abbildung 35)

Auch bei Patient 8 fand man initial vergleichsweise hohe Werte, die am zweiten Tag um die Hälfte gefallen waren, im weiteren Verlauf jedoch nochmals diskret anstiegen. (Abbildung 36)

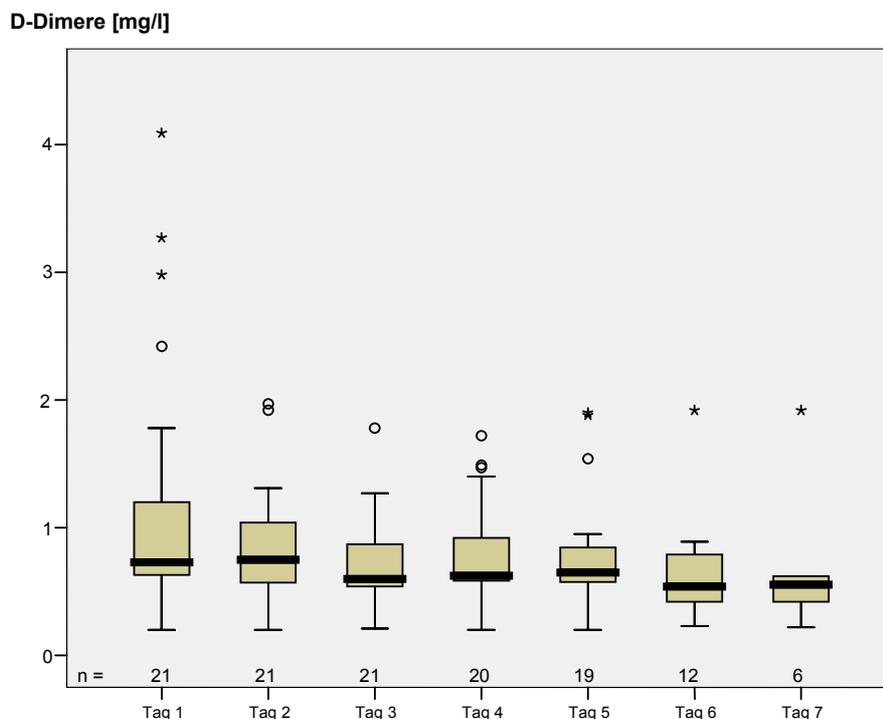


Abbildung 33: D-Dimer-Verlauf

Aus dem Rahmen fallen Patient 16, 13 und 8, deren Einzelverläufe gesondert betrachtet werden.

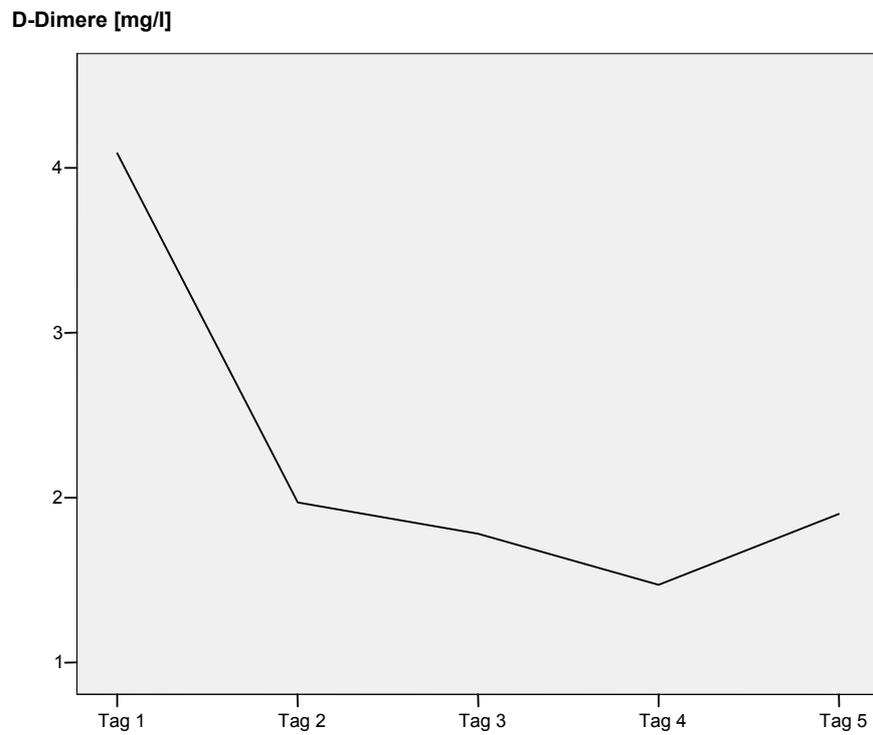


Abbildung 34: D-Dimer-Verlauf von Patient 16

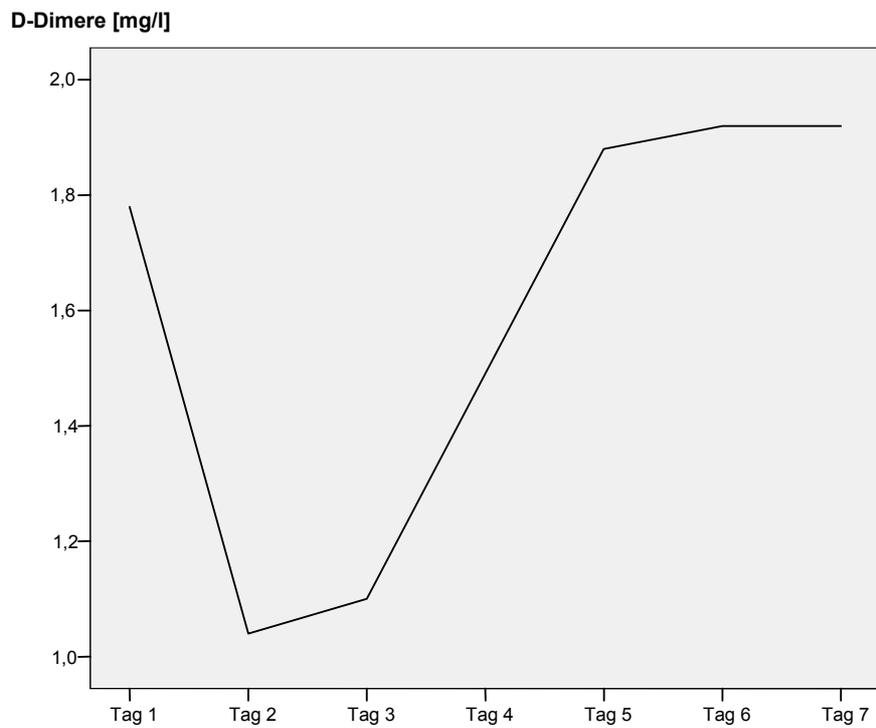


Abbildung 35: D-Dimer-Verlauf von Patient 13

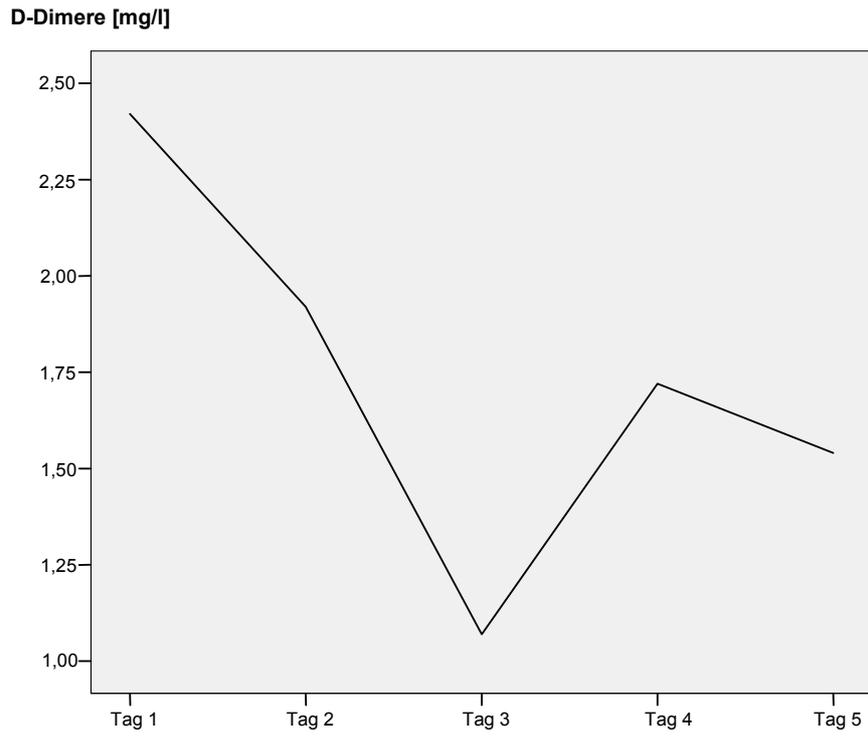


Abbildung 36: D-Dimer-Verlauf von Patient 8

Fibrinogen

Bei Diagnosestellung der Thromboembolie fanden sich erhöhte Werte des Akut-Phase-Proteins Fibrinogen (initialer Median: 426,0 mg/dl). Im Behandlungsverlauf fielen die Werte ab (Median Tag 6: 380,65 mg/dl).

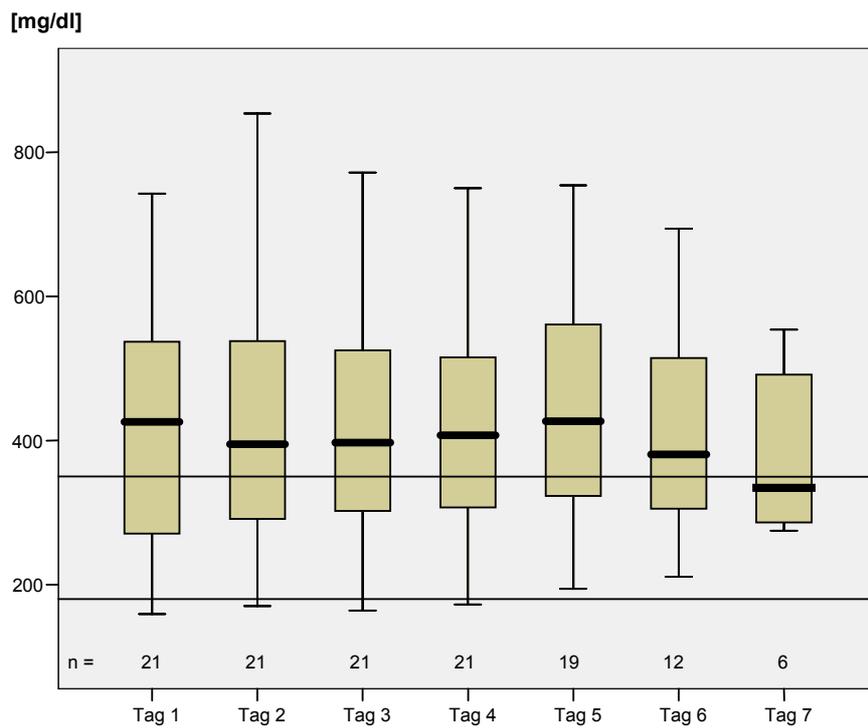


Abbildung 37: Fibrinogen-Verlauf im Gesamtkollektiv

5.5. C-reaktives Protein (CRP)

Bei 3 der 21 Patienten (14,3 %) fand sich initial ein normwertiges C-reaktives Protein (CRP < 5 mg/dl). Der Median bei Aufnahme lag bei 36,43 mg/dl und fiel im Verlauf weiter ab, bis er an Tag 7 im Referenzbereich von < 5 mg/dl lag (Median Tag 7: 4,81 mg/dl). (Abbildung 38)

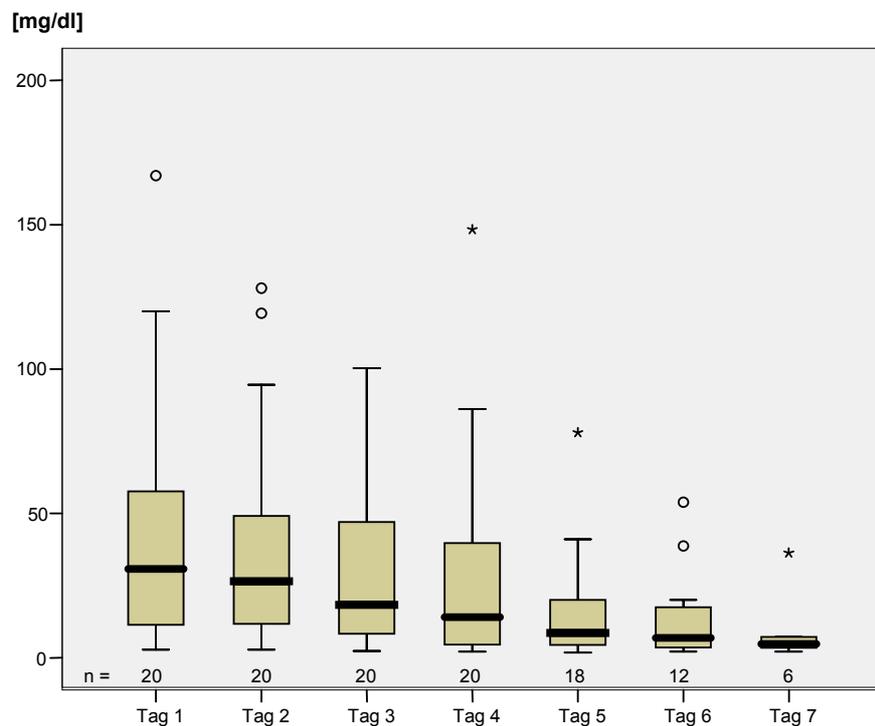


Abbildung 38: CRP-Verlauf ohne Patient 8

Abbildung 39 zeigt die CRP-Differenzen zu Tag 1. Man erkennt eine stetige Abnahme des CRP. Die CRP-Reduktion an Tag 2 lag bei 3,75 mg/dl (Median an Tag 2). Bis zum Tag 7 ist der CRP-Wert im Median um 37,98 mg/dl gefallen.

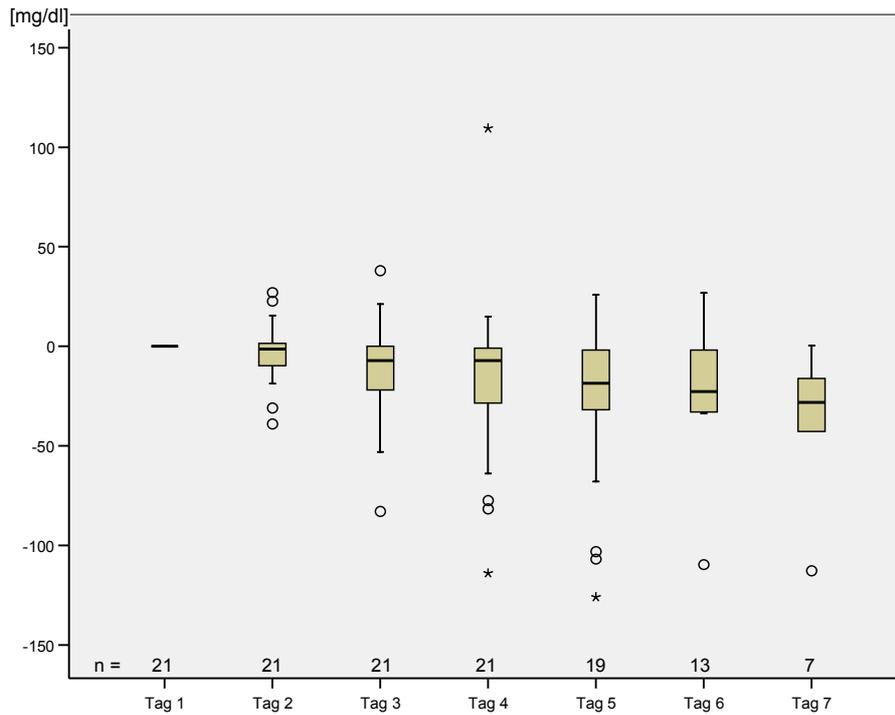


Abbildung 39: CRP-Verlauf: Differenzen zu Tag 1

Ausgesprochen hohe Werte fanden sich bei Patient 8 mit einem initialen CRP von 201,17 mg/dl. Der CRP-Verlauf ist in Abbildung 40 aus graphischen Gründen gesondert dargestellt und zeigt einen Abfall auf 94,21 mg/dl an Tag 5. Bei dieser Patientin war in den vergangenen 30 Tagen eine Ablatio mammae links bei Mamma-Carcinom durchgeführt worden.

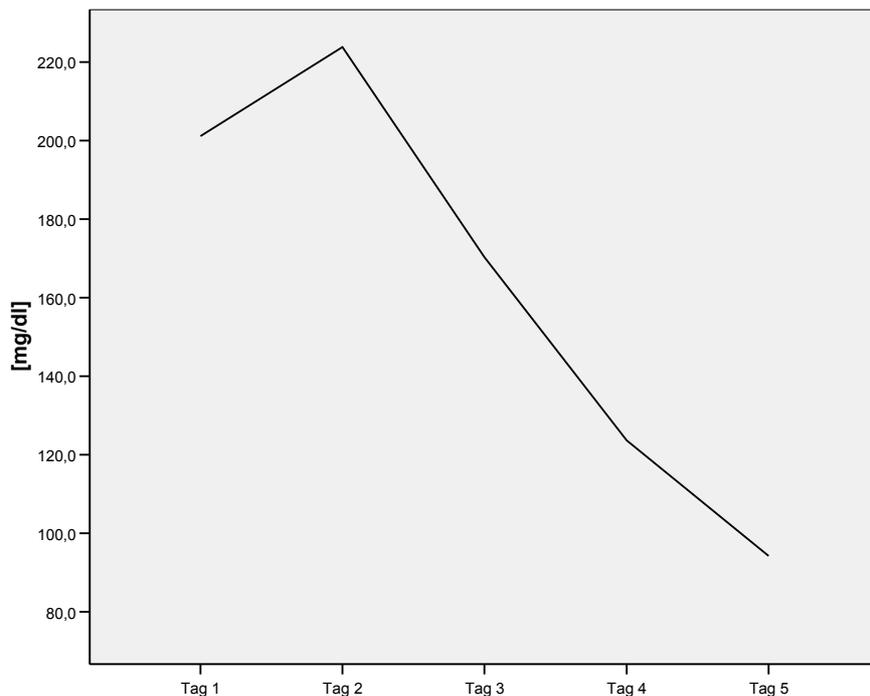


Abbildung 40: CRP-Verlauf von Patient 8

5.6. Vergleich CRP, D-Dimere, Fibrinogen

Vergleicht man bei Patient 16 den CRP- und Fibrinogen-Verlauf mit dem der D-Dimere, zeigt sich beim CRP in den ersten drei Tagen ein praktisch konstanter Verlauf. Am 4. Tag fällt der Wert um die Hälfte ab und sinkt am Tag darauf noch weiter ab. Der CRP-Abfall ist im Vergleich zu dem der D-Dimere um einige Tage verzögert (Abb. 39-41).

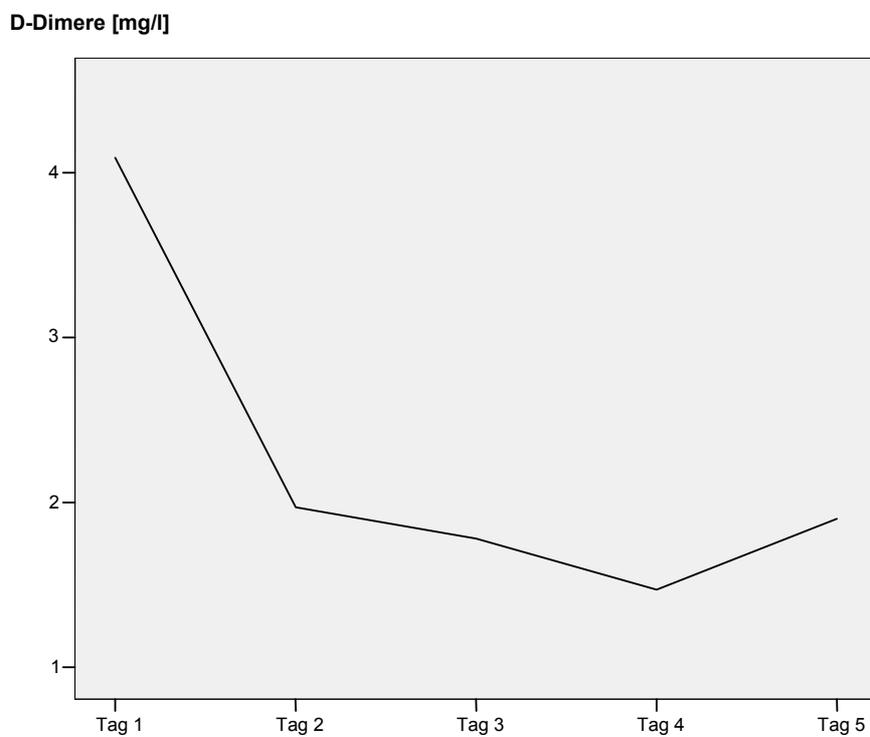


Abbildung 41: D-Dimer-Verlauf von Patient 16

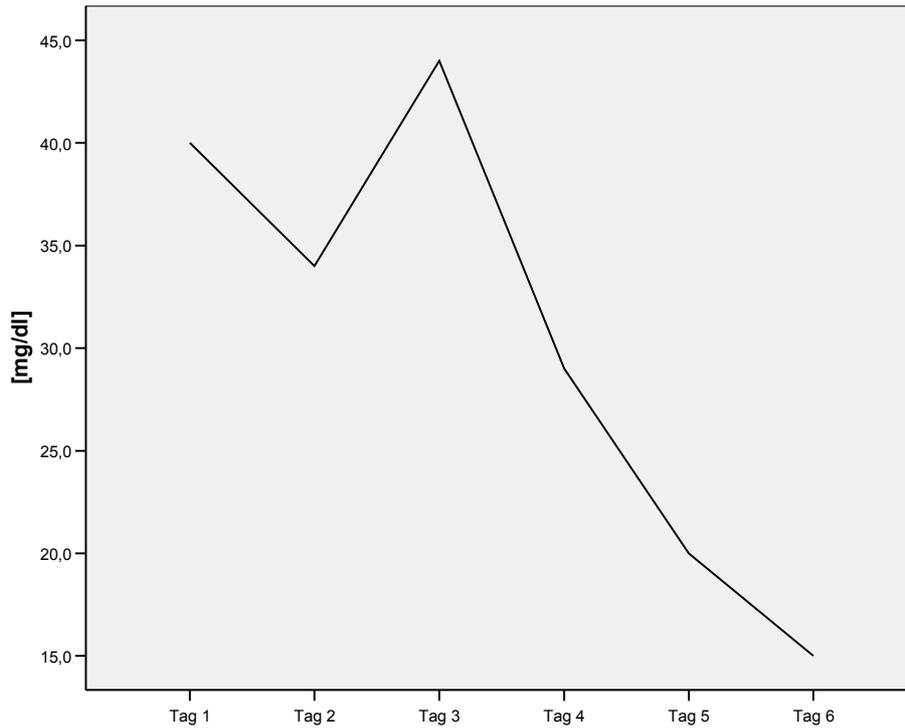


Abbildung 42: CRP-Verlauf von Patient 16

Im Gegensatz dazu steigt das Fibrinogen von bereits über der Norm (460 mg/dl) im Verlauf kontinuierlich bis auf 694 mg/dl an Tag 6 an.

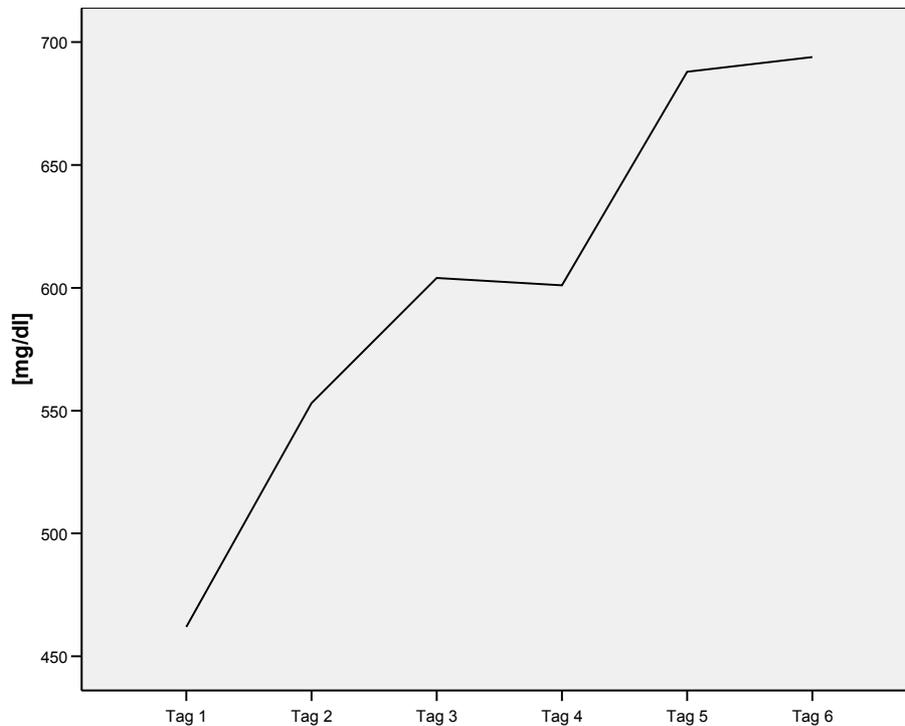


Abbildung 43: Fibrinogen-Verlauf von Patient 16

Patient 13 weist einen initialen Abfall der D-Dimere auf. Bis zum letzten Tag (Tag 7) sind diese wieder auf über den Ausgangswert gestiegen.

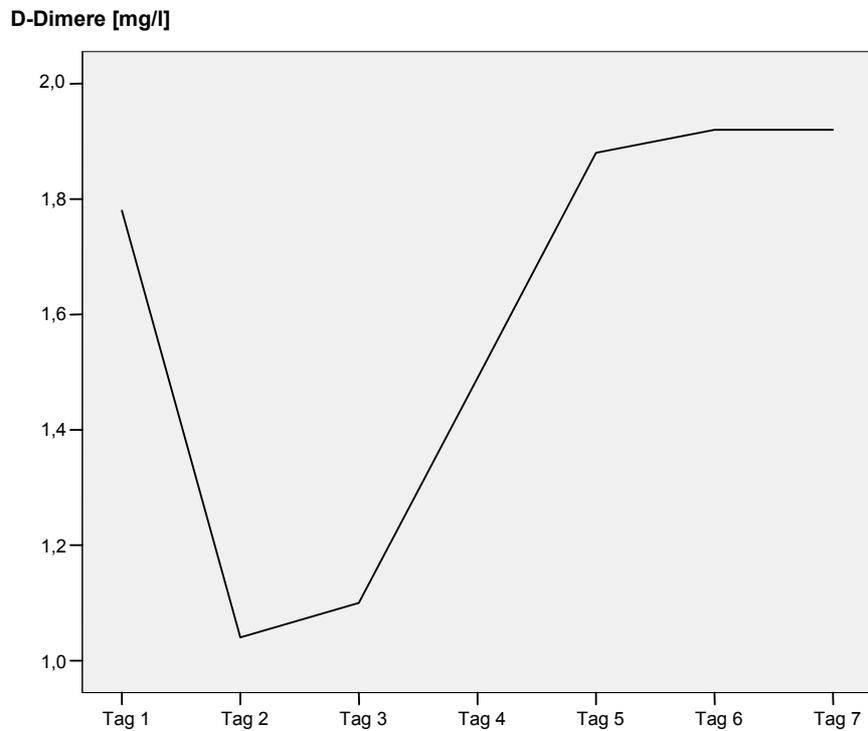


Abbildung 44: D-Dimer-Verlauf von Patient 13

Betrachten man dazu den Verlauf des CRP, verläuft diese Kurve gerade gegenläufig. Bis zum dritten Tag steigt das CRP von initial 79 mg/dl auf 100 mg/dl an und fällt im weiteren Verlauf auf 27 mg/dl ab.

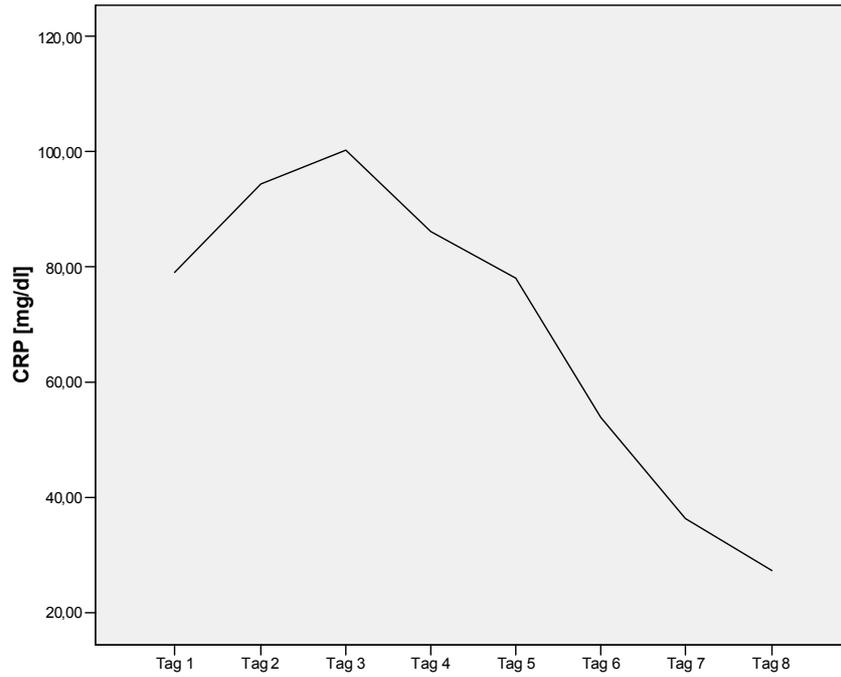


Abbildung 45: CRP-Verlauf von Patient 13

Das Fibrinogen steigt bis Tag 5 an, um im weiteren Behandlungsverlauf wieder abzufallen.

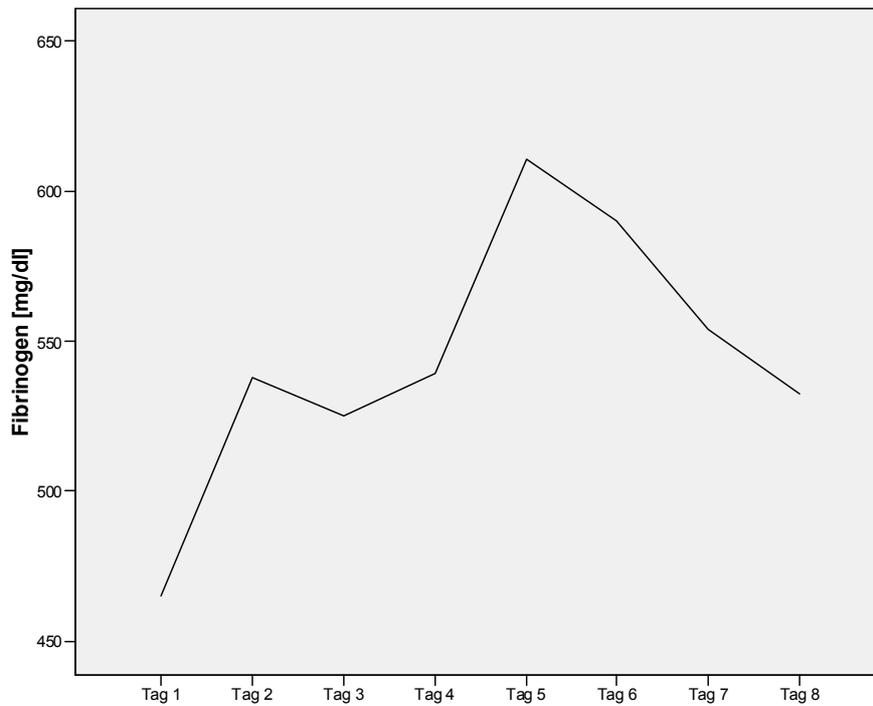


Abbildung 46: Fibrinogen-Verlauf von Patient 13

Vergleicht man zum D-Dimer-Verlauf bei Patient 8 nun die CRP-Werte, zeigt sich initial ein kleiner Anstieg des CRP, ab dem dritten Tag jedoch ein stetiger Abfall im Mittel um 40 mg/dl pro Tag. (siehe Abbildung 48)

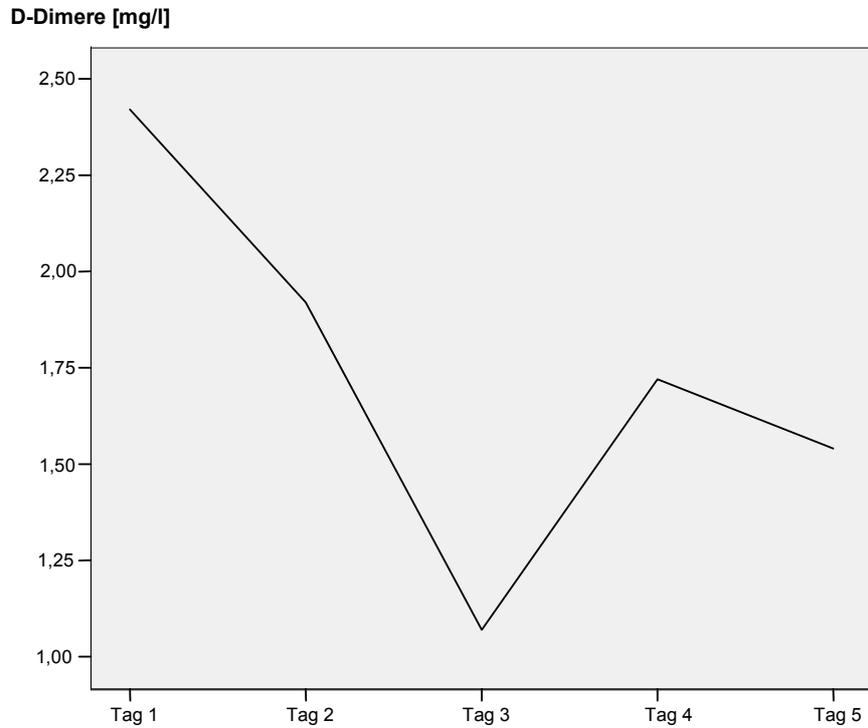


Abbildung 47: D-Dimer-Verlauf von Patient 8

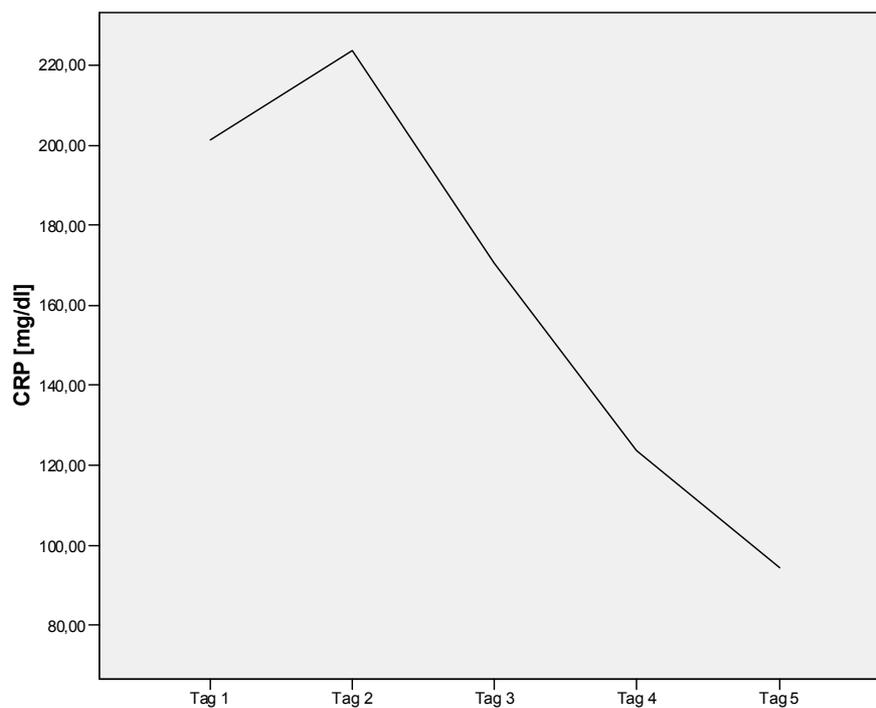


Abbildung 48: CRP-Verlauf von Patient 8

Auch hier sieht man, betrachtet man nun parallel den Verlauf des Fibrinogens, einen kontinuierlichen Anstieg von initial 626 mg/dl auf 754 mg/dl am letzten Tag.

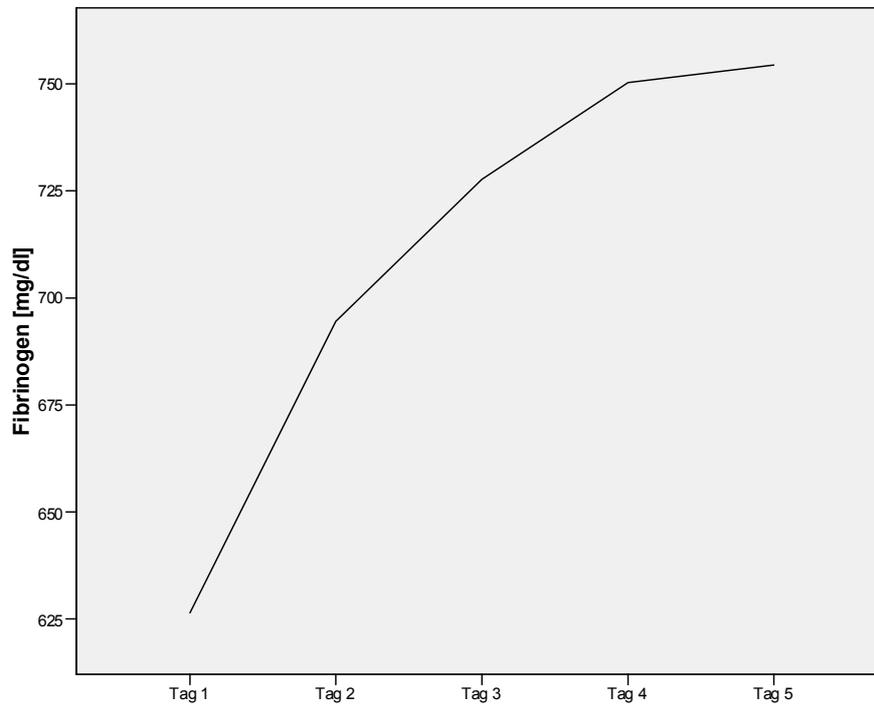


Abbildung 49: Fibrinogen-Verlauf von Patient 8

5.7. Unverträglichkeitsreaktionen und Komplikationen

Mögliche Komplikationen der Enoxaparintherapie sind in der unten genannten Tabelle 10 aufgezeigt.

Tabelle 10: Komplikationen und Unverträglichkeitsreaktionen der Enoxaparintherapie

Weitere Komplikationen
Pruritus
Erythem
Exanthem
Urtikaria
Klinisch relevante Blutungen

In dem untersuchten Patientengut konnten weder Unverträglichkeitsreaktionen, in Form von allergischen Hautmanifestationen, noch klinisch relevante Blutungskomplikationen beobachtet werden. Kleine lokale Hämatome an der Injektionsstelle waren zu verzeichnen. Diese blieben jedoch ohne klinische Relevanz.

Insgesamt fand man in der Akutphase bei 5 Patienten (24 %) alle vier Leitsymptome. Bei jeweils 6 Patienten (29 %) konnten in der Summe drei bzw. zwei Symptome beschrieben werden. In 3 Fällen (14 %) war lediglich ein Symptom ausgebildet. Ein Patient (5 %) war, im Bezug auf eine TVT, klinisch asymptomatisch, wegweisend war hier die symptomatische Lungenembolie.

Nach 30 Tagen haben sich die Symptome insgesamt deutlich zurückgebildet, eine neue Beschwerdesymptomatik ist nicht aufgetreten. Eine Schwellung des betroffenen Beines bestand noch in 7 Fällen (35 %), Schmerzen beklagten 4 Patienten (20 %). Eine Überwärmung der Extremität wurde bei einem Probanden (5 %) und Verfärbung der Extremität in keinem Fall dokumentiert. Ein Patient konnte nicht kontaktiert werden, weshalb keine Daten im Verlauf vorlagen.

Auch in der Summe waren die Leitsymptome bedeutend weniger ausgeprägt. 55 % der Patienten (11 Patienten) konnten weder Schmerzen, Schwellung, Überwärmung noch Verfärbung nach 30 Tagen beklagen. In 30 % der Fälle (6 Patienten) war noch ein Symptom nachweisbar. Zwei Symptome waren noch in 15 % (3 Patienten) zu dokumentieren. Drei bzw. alle vier Leitsymptome waren nach 30 Tagen bei keinem Patienten mehr nachweisbar.

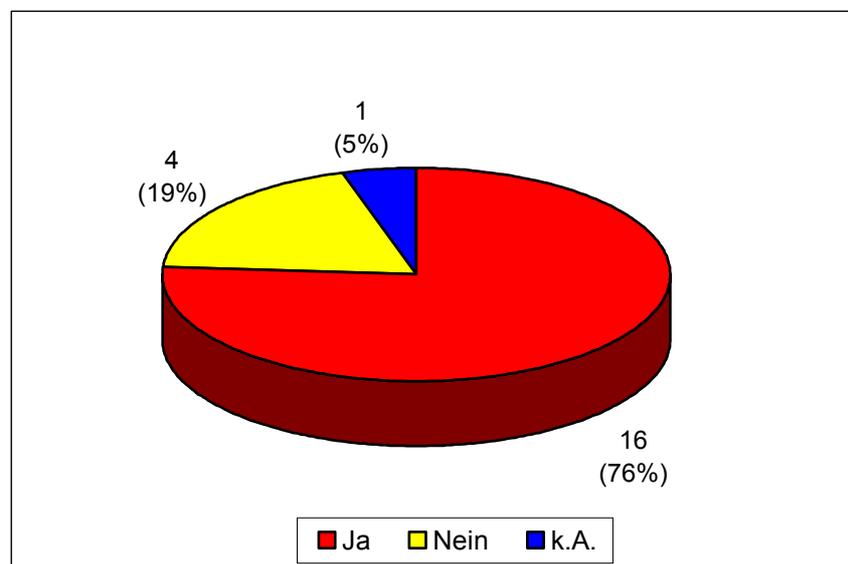


Abbildung 51: Tragen der Kompressionsstrümpfe 30 Tage nach dem Akutereignis

Allen Patienten wurden Kompressionsstrümpfe der Klasse II angepasst. Nach 30 Tagen trugen 16 Patienten (76 %) die Kompressionsstrümpfe täglich. Vier Patienten (19 %) gaben an, die Strümpfe nicht mehr zu tragen. Zu Patient 21 lässt sich keine Aussage machen, er wurde telefonisch nicht erreicht.

5.9. Angiologische Befunde

Bei 66 % der Patienten (14 Patienten) war das linke Bein betroffen, 24 % (5 Patienten) wiesen eine TVT des rechten Beines auf, bei 10 % (2 Patienten) fanden sich beidseits Thrombosen. Desweiteren zeigten sich 6 Spiral-CT-gesicherte Lungenembolien Stadium I nach Grosser (28,5 %), welche klinisch weitestgehend inapparent waren.

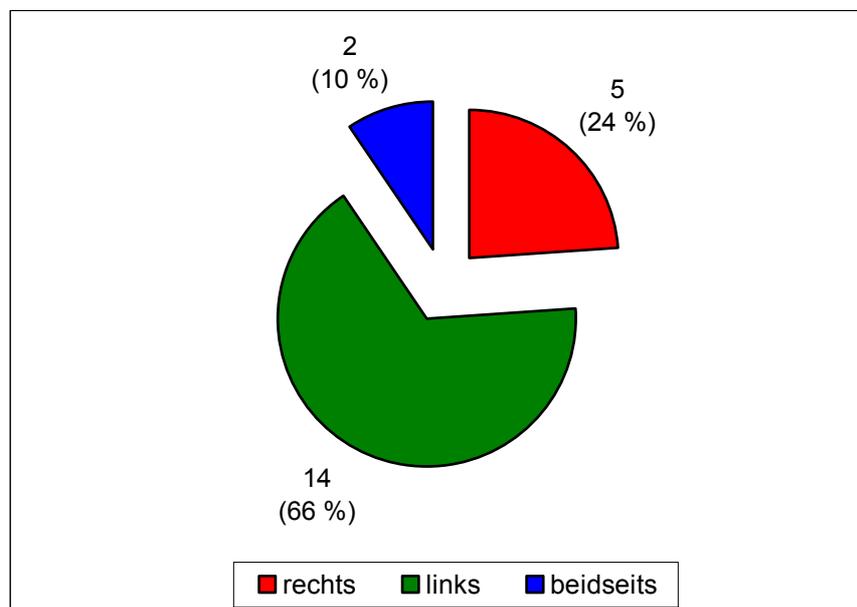


Abbildung 52: Lokalisation der tiefen Beinvenenthrombose in absoluten Werten (%)

Die genaue Lokalisation der Beinvenenthrombose verteilte sich wie folgt: 7 Patienten (35 %) hatte eine bis ins Becken reichende Thrombosierung, 9 eine vom Oberschenkel-Typ (45 %), 1 Patient hatte eine Poplitealthrombose (5 %), 2 eine Unterschenkelthrombose (10 %). Eine Patientin hatte eine Thrombose der Vena saphena magna (5 %), die bis in die Crosse hineinragte. (Abbildung 53)

2 Patienten (10 %) erschienen nicht zu der duplexsonographischen Verlaufskontrolle, ein Patient befand sich zu diesem Zeitpunkt in stationärer Behandlung, Patient 18 erschien aus unklaren Gründen nicht zum vereinbarten Termin.

Bei 19 von 21 Patienten konnte der Verlauf der TVT duplexsonographisch verfolgt werden. Es zeigte sich bei allen 19 Patienten eine Befundbesserung in der 3-monatigen Kontrolle im Vergleich zum Aufnahmebefund.

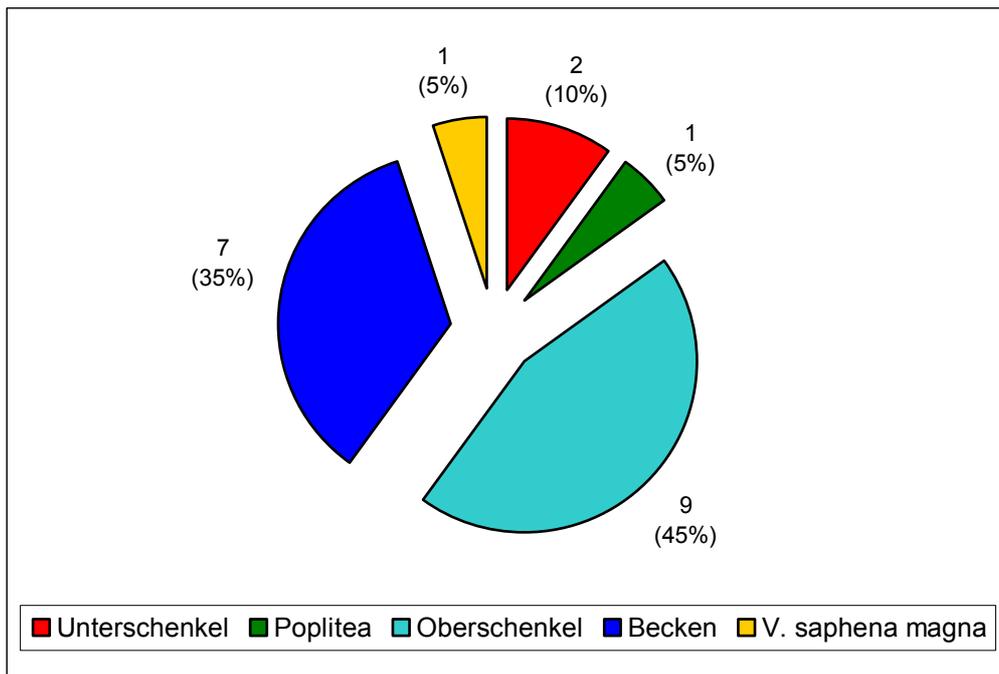


Abbildung 53: Lokalisation der TVT

Bei 7 Patienten (37 %) zeigte sich eine Teilrekanalisierung. 7 Patienten (37 %) wiesen eine teilweise bis vollständige Rekanalisierung der Venen auf. In 5 Fällen (26 %) stellten sich nach 3 Monaten die betroffenen Gefäße offen dar, ohne Nachweis von Thromben, somit als vollständig rekanalisiert. (Abbildung 54)

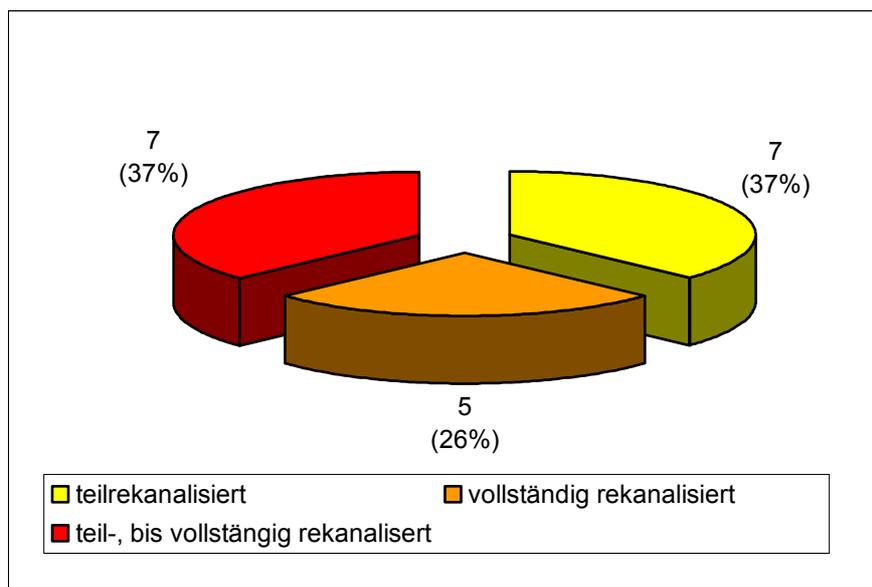


Abbildung 54: Verlauf der TVT nach 3 Monaten

Bezüglich der Klappeninsuffizienz ließen sich folgende Ergebnisse nach 3 Monaten beobachten:

3 Patienten (16 %) wiesen lediglich einen diskreten Reflux auf. Bei 5 Patienten (26 %) fand sich eine ausgeprägte Klappeninsuffizienz mit daraus resultierendem Reflux. Bei 9 Patienten (48 %) wurde ein Reflux beschrieben, jedoch ohne Ausprägungsmaß. Als einziger (5 %) hatte Patient 7 in der 3-Monatskontrolle suffiziente Venenklappen ohne nachweisbaren Reflux. Lediglich bei einem Patienten (5 %) wurde die Venenklappenfunktion bei der Untersuchung nicht beschrieben, so dass auch keine Aussage diesbezüglich möglich ist. (Abbildung 55)

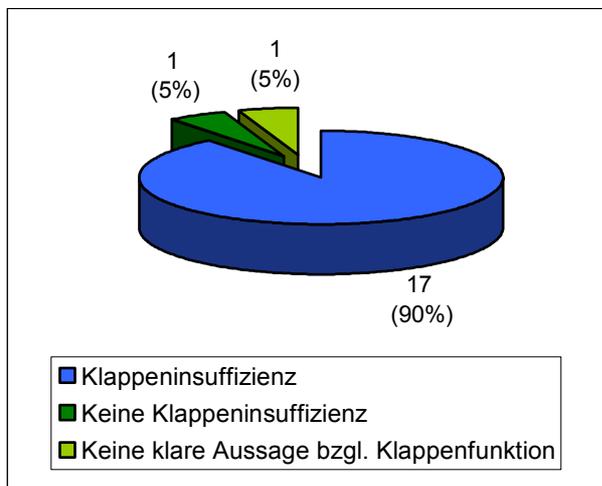


Abbildung 55: Beurteilung der Klappenfunktion

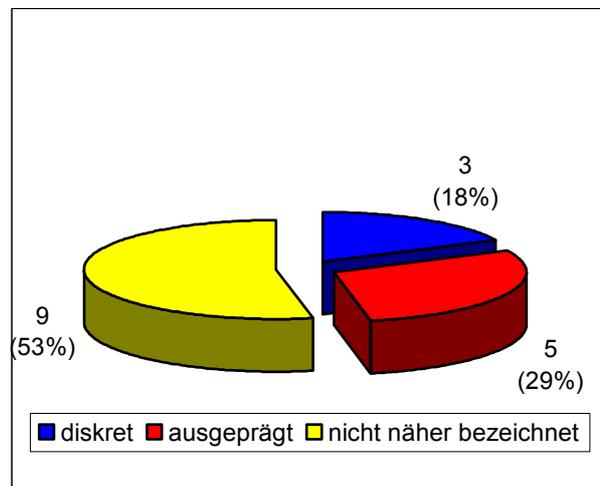


Abbildung 56: Ausmaß der Klappendysfunktion

Tabelle 11: Angiologische Befunde (Farbduplexsonographie)

Pat.Nr.	betroffenes Bein	1. Untersuchung (patholog. Befunde)	Kontrolle nach 3 Monaten	Beurteilung
1	Links	VFS, V. pop., fibulare Gruppe komplett thrombosiert; posteriore und anteriore Gruppe teilrekanalisiert; prox. Thrombusende wandadhärend	VFS marginal teilrekanalisiert, sonst vollständig thrombosiert; V. pop., posteriore und fibulare Gruppe teilrekanalisiert; am dist. Oberschenkel und popliteal Klappeninsuffizienz, Kollateralisierung	Teilrekanalisierung; Klappeninsuffizienz; Kollateralisierung
2	Links	VFS vollständige Thrombosierung; V. pop. und Unterschenkelvenen teilthrombosiert; V. iliaca superficialis, VFC und VFP regelrechte Darstellung	VFS teilrekanalisiert, diskreter Reflux; V. pop. und Unterschenkelvenen nahezu vollständige Rekanalisation; VFC und VFP offen und klappeninsuffizient	Teilrekanalisierung; Klappeninsuffizienz; Kollateralisierung
3	Rechts	VFC kurz vor der Bifurkation wandständige Thrombose; VFS teilthrombosiert und klappeninsuffizient; V. pop. regelrecht offen; fibulare und posteriore Gruppe nahezu vollständig thrombosiert, Rekanalisationszeichen	VFC kurz vor der Bifurkation keine Thrombusauflagerung, deutlicher Reflux; VFS rekanalisiert; V. pop. diskreter Reflux; fibulare und posteriore Gruppe fast vollständig rekanalisiert, deutlicher Reflux, Kollateralisierung	Teil-, bis vollständige Rekanalisierung; ausgeprägte Kollateralisierung, deutliche Klappeninsuffizienz
4	Links	proximales Thrombusende in V. iliaca communis; nahezu vollständige Thrombosierung der V.iliaca externa, VFC und VFS; V. pop., posteriore und fibulare Gruppe partielle Thrombosierung	V.iliaca communis noch thrombosiert und kräftig kollateralisiert; V. iliaca externa, VFC und VFS zeigen komplette Rekanalisation; V. pop., fibulare und posteriore Gruppe teilrekanalisiert; VFS klappeninsuffizient.	Teil-, bis vollständige Rekanalisierung; ausgeprägte Kollateralisierung, Klappeninsuffizienz
5	Links	ab V. iliaca communis und externa komplette Thrombosierung mit Zeichen der Rekanalisierung; VFC, VPF, VFS und V. pop. offen	V. iliaca communis komplett rekanalisiert; V. iliaca externa teilrekanalisiert; VFC, VPF, VFS und V.pop. offen	Teil-, bis vollständige Rekanalisierung
6	Links	V. cava proximal offen, distal wandadhärente Thrombose; komplett thrombosierte Beckenstrombahn; VFC bis proximale VFS komplett thrombosiert, distal davon VFS, V. pop und Unterschenkelvenen komplett offen	V. cava distal keine wandständige Thrombosierung mehr; V. iliaca communis komplett rekanalisiert; V. iliaca externa noch komplett thrombosiert mit diskreten Rekanalisationszeichen und vielen lokalen venösen Kollateralen; VFC, VFS, V. pop und Unterschenkelvenen offen und klappeninsuffizient	Teil-, bis vollständige Rekanalisierung; ausgeprägte Kollateralisierung, Klappeninsuffizienz

Pat.Nr.	betroffenes Bein	1. Untersuchung (patholog. Befunde)	Kontrolle nach 3 Monaten	Beurteilung
7	Links	V. iliaca communis partiell thrombosiert, wandadhärenter Thrombus; tiefe Ober- und Unterschenkelvenen allseits offen	V. iliaca communis offen und ohne wandständige Thromben; tiefe Beinvenen offen mit suffizienten Venenklappen	Vollständige Rekanalisierung; keine Klappeninsuffizienz
8	Rechts	Thrombose der V. saphena magna in Crosse hineinragend; tiefe Beinvenen offen.	Vollständig rekanalisiert	Vollständige Rekanalisierung;
9	Rechts	VFC, VPF, Crosse und VFS proximal regelrecht; VFS am distalen Oberschenkel offen; V. pop. komplett thrombosiert; posteriore und fibuläre Gruppe teilthrombosiert	V. pop. rekanalisiert; anteriore, posteriore und fibuläre Gruppe vollständig rekanalisiert; Klappeninsuffizienz	Vollständige Rekanalisierung; Klappeninsuffizienz
10	Links	Teilthrombosierte V. cava; V. iliaca communis et interna offen; V. iliaca externa frisch thrombosiert mit frei umspültem proximalen Thrombusende; VFC, VPF und VFS offen; V. pop. teilthrombosiert; posteriore und fibuläre Gruppe subtotal verschlossen	V. iliaca externa teilrekanalisiert; VFC, VPF und VFS offen; V. pop offen; posteriore und fibuläre Gruppe teilrekanalisiert; deutlicher Reflux	Teil-, bis vollständige Rekanalisierung; ausgeprägte Klappeninsuffizienz
11	Rechts	V. cava inferior und V. iliaca communis offen; Übergang von V. iliaca communis in V. iliaca externa deutlicher Kalibersprung; V. iliaca externa komplett thrombosiert	V. cava inferior und V. iliaca communis offen; V. iliaca externa thrombosiert mit Zeichen der wandnahen Teilrekanalisation; distales Thrombusende am Übergang der V. iliaca externa zur VFC; tiefe Venen des Oberschenkels thrombusfrei; diskrete Klappeninsuffizienz	Teilrekanalisierung; diskrete Klappeninsuffizienz
12	links	V. iliaca externa vollständig thrombosiert; V. iliaca communis und V. cava inferior offen; vollständige Thrombosierung der VFS und VFC; VPF offen;	V. iliaca externa fast vollständig rekanalisiert; V. iliaca communis und V. cava inferior offen; VFC und VFS teilrekanalisiert; VPF offen; deutlicher Reflux	Teil-, vollständige Rekanalisierung; deutliche Klappeninsuffizienz
13	links	V. iliaca externa, VFC und VPF offen; Teilthrombosierung der V. pop. am Übergang POP-II zu POP-III-Segment; posteriore und fibuläre Gruppe subtotal verschlossen	regelrechte Darstellung der V. iliaca externa, VFC und VPF; ausgeprägter Reflux der V. saphena magna, Crosseninsuffizienz, Klappeninsuffizienz der VFS und V. pop; V. pop. Komplett rekanalisiert; posteriore und fibuläre Gruppe teilrekanalisiert mit Reflux	Teil-, bis vollständige Rekanalisierung; ausgeprägte Klappeninsuffizienz

Pat.Nr.	betroffenes Bein	1. Untersuchung (patholog. Befunde)	Kontrolle nach 3 Monaten	Beurteilung
14	beidseits	VFC, VFS, V. pop., posteriore und anteriore Gruppe beidseits offen; fibulare Venengruppe beidseits teilthrombosiert	VFC, VFS, V. pop., posteriore und anteriore Gruppe regelrecht offen und klappeninsuffizient; fibulare Gruppe links vollständig rekanalisiert mit pathologischem Reflux; rechte V. fibularis teilrekanalisiert mit Reflux	Klappeninsuffizienz beidseits. links: Vollständige Rekanalisierung; rechts: Teilrekanalisierung.
15	links	Partielle Thrombosierung der VFC in Crossenhöhe, Thrombus wandadhärent; Teilthrombosierung der VFS, V. pop. und Unterschenkelvenen; VFS mit Reflux	Partielle Thrombosierung der VFC in Crossenhöhe; VFS teilthrombosiert mit Reflux; partielle Thrombosierung der V. pop. und Unterschenkelvenen; Klappeninsuffizienz	Teilrekanalisierung; Klappeninsuffizienz
16	links	V. iliaca externa und VFC frei und ohne patholog. Reflux; VFS im mittleren Drittel komplett thrombosiert; VPF deutlich erweitert und perfundiert (Kollateralfunktion); V. pop. und Unterschenkelvenen vollständig thrombosiert	VFS teilrekanalisiert mit Reflux; V. pop. und Unterschenkelvenen teilrekanalisiert; deutlicher Reflux der Unterschenkelvenen	Teilrekanalisierung; ausgeprägte Klappeninsuffizienz
17	links	V. iliaca externa und VFC regelrecht und offen; VFS unterhalb der Bifurkation teilthrombosiert, im weiteren Verlauf bis zum Adduktorenkanal vollständige Thrombosierung; V. pop. vollständig thrombosiert; posteriore und fibulare Gruppe teilthrombosiert und mit Reflux	Distale V. iliaca externa, VFC und VPF ohne Thrombus- oder Refluxnachweis; vollständige Rekanalisation der gesamten VFS und V. pop. mit Reflux; posteriore und fibulare Gruppe kaliberschwankend darstellbar mit Reflux	Vollständige Rekanalisierung; Unterschenkel mit Klappeninsuffizienz
18	links	V. poplitea vollständig thrombosiert, posteriore und fibulare Gruppe teilthrombosiert mit Klappeninsuffizienz	Patient erscheint nicht zum vereinbarten Termin	Kein Verlauf beurteilbar!

19	links	VFC regelrecht und frei; VFS im proximalen Drittel teilthrombosiert, im weiteren Verlauf vollständige Thrombosierung; V. pop. vollständig thrombosiert; posteriore und fibulare Gruppe teilthrombosiert	VFS am proximalen Oberschenkel teilrekanalisiert mit Reflux, im mittleren Oberschenkel Drittel vollständig thrombosiert, im Adduktorenkanal Teilrekanalisation; teilweise Klappeninsuffizienz, kräftige VFS-Kollateralisierung am Oberschenkel; V. pop. teilrekanalisiert mit Reflux; Unterschenkelvenen fast vollständig rekanalisiert mit Kaliberschwankungen und Reflux	Teilrekanalisierung; Kollateralisierung; Klappeninsuffizienz
20	links	VFC und VPF offen; VFS im proximalen und mittlern Oberschenkel offen, im Adduktorenkanal teilthrombosiert; V. pop. teilthrombosiert; fibulare Gruppe teilthrombosiert, posteriore Gruppe mit Zeichen einer älteren Thrombose	VFC und VPF regelrecht; VFS, V. pop. und Unterschenkelvenen komplett rekanalisiert, posteriore Gruppe alte wandständige Thrombosierung; diskrete Klappeninsuffizienz der VFS distal, V. pop. und Unterschenkelvenen	Vollständige Rekanalisierung; diskrete Klappeninsuffizienz
21	beidseits	rechts: VFC und proximale VFS offen; VFS distal und V. pop. offen ; alle drei Venengruppen d. Unterschenkels überwiegend thrombosiert; links: offene Oberschenkel- und Knievenen; alle drei Venengruppen d. Unterschenkels überwiegend thrombosiert	Patient zum Zeitpunkt in stationärer Behandlung aufgrund seines Pankreascarcinoms	Kein Verlauf beurteilbar!

VFS = Vena femoralis superficialis

VFC = Vena femoralis communis

VPF = Vena profunda femoris

V. pop. = Vena poplitea

6. Diskussion

6.1. Enoxaparin-Nebenwirkungen

6.1.1. Transaminasen

Häufig kommt es zu einem passageren, asymptomatischen Anstieg der Transaminasen unter der Therapie mit Enoxaparin. Nach Absetzen zeigt sich eine Normalisierung der Leberwerte. [Carlson et al. 2001]

Bei dem hier vorliegenden Patientengut fand sich in 10 Patienten (47,6 %) ein Anstieg der Transaminasen. Bei 2 Patienten (9,5 %) wurden die Werte nicht erfasst, da sie bereits entlassen waren. Aufgeschlüsselt zeigen sich folgende Ergebnisse: bei insgesamt 7 Patienten zeigte sich nach fünf Tagen ein Anstieg der GPT. Der maximale Anstieg wurde bei Patient 11 beobachtet (von initial 34 U/l auf 108 U/l). Bei demselben Patient zeigte sich ebenfalls ein Anstieg der GOT (von 26 U/l auf 85 U/l). Die alkalische Phosphatase, als Cholestaseparameter, blieb konstant im Normbereich.

8 Patienten wiesen eine Erhöhung der GOT auf, mit einem Maximum von 85 U/l bei Patient 21 (initialer Wert: 57 U/l).

Die gGT stieg bei 5 Patienten an. Der Maximalwert wurde von Patient 21 erreicht. Hier stieg die gGT von 395 auf 583 U/l. Ebenfalls stieg die bereits erhöhte alkalische Phosphatase (AP) von 218 U/l auf 241 U/l an. Vor Aufnahme war bei diesem Patient bereits die Diagnose eines Rezidiv-Pankreas carcinoms mit multipler Lebermetastasierung gestellt worden, so dass der Anstieg der Leberwerte wahrscheinlich nicht als Effekt des NMH sondern eher als Cholestasezeichen bei multipler Leberfiliarisierung zu deuten ist.

Ein Anstieg aller Transaminasen (GPT, GOT, gGT) war bei 2 von 19 Patienten (10,5 %) zu beobachten (Patient 2 und 12). Der Cholestaseparameter AP blieb bei beiden konstant im Normbereich, so dass hier eine Cholestase als Ursache des Transaminaseanstiegs ausscheidet. Patient 1 wies bei Aufnahme bereits eine erhöhte gGT auf (113 U/l), welche im Verlauf nicht weiter anstieg. Gleiches fand sich bei Patient 3 (Tag 1: 61 U/l, Tag 5: 67 U/l).

In der Literatur lassen sich in Fallstudien ähnliche Daten finden.

Al-Mekhaizeem und Sherker beschreiben 2001 zwei Fälle von heparininduzierter Hepatotoxizität. Im einen Fall fand man einen Anstieg der Transaminasen nach 4 Tagen

Heparintherapie. Der zweite Fall zeigte einen Enzymanstieg bereits nach 8 Stunden Heparinbehandlung. [Al-Mekhaizeem, Sherker 2001]

Bei einer 26-jährigen Patientin entwickelte sich eine Leberfunktionsstörung unter der Therapie mit LMWH. In der Leberbiopsie fand man ballonartige Degenerationen. [Hui et al. 2001]

6.1.2. Thrombozyten

Gelegentlich kann es zu Beginn der Heparinbehandlung zu einer leichten vorübergehenden Thrombozytopenie (Typ I) kommen, welche trotz Fortführen der Therapie keine Komplikation hervorruft. Dies bezeichnet man als heparininduzierte Thrombozytopenie Typ I.

Wesentlich gefährlicher ist die Situation bei den selteneren Antikörper-vermittelten schweren Thrombozytopenien (HIT II) mit Thrombozytenabfällen auf weniger als 50 % des Ausgangswertes, meist deutlich unter 100.000/ μ l, und dem Auftreten von Thrombosen unter der Therapie mit NHM oder UFH. Insgesamt zeigt die Studienlage, dass diese Komplikation deutlich seltener unter der Therapie mit niedermolekularen Heparinen (NMH) vorzufinden ist. In einer Studie von Creekmore et al. traten in 0,51 % der Fälle eine HIT II unter der Therapie mit UFH auf. Unter NMH lag die Inzidenz bei 0,084 % (einer von 1189 Patienten, bei einer Gesamtinzidenz von 0,43 %). [Creekmore et al. 2006]

Das Auftreten heparininduzierter Thrombozytopenien vom Typ II ist, wie weitere Studien dokumentieren, somit um das 10-fache unter UFH erhöht. [Arepally et al. 2006]

Die HIT II-Inzidenz ist weiter abhängig vom Patientenkollektiv. Bei orthopädischen Eingriffen ist nach Warketin et al. die Inzidenz einer HIT II unter UFH am größten (3-5 %). Vergleicht man internistische Patienten mit chirurgischen Patienten im Allgemeinen ist die Häufigkeit im erstgenannten Kollektiv deutlich geringer. [Warketin et al. 2000]

In einem anderen von Pradoni et al. beobachteten Patientenkollektiv wurde insgesamt in 0,8 % der Fälle unter NMH die Diagnose HIT II gestellt. Davon waren jeweils 0,8 % entweder mit low-dose, full-dose oder mit einer dazwischen liegenden Dosierung von NMH behandelt. Selbige Studie zeigte weiter, dass die HIT II-Inzidenz bei Patienten, die früher bereits mit Heparin (UFH oder NMH) in Kontakt gekommen waren, höher lag, als bei jenen ohne vorangegangene Exposition (1,7 % vs. 0,3 %). [Pradoni et al. 2005]

In einem kleineren Kollektiv waren bei 9 Patienten unter UFH-Therapie und bei keinem der mit NMH-therapierten Patienten eine HIT II zu verzeichnen (2,7 % vs. 0 %). [Warkentin et al. 1995]

Lindhoff-Last et al. zeigten, dass auch die Dauer der Heparintherapie eine Rolle spielt. In ihrer Studie traten in 0,53 % der Fälle unter Kurzzeit-UFH-Therapie (5-7 Tage Therapie), in 0,53 % unter Langzeittherapie mit NMH (Therapiedauer 28 Tage) und in keinem Fall unter kurzzeitiger NMH-Therapie (5-7 Tage) eine HIT auf. [Lindhoff-Last et al. 2002]

In dem hier vorliegenden Patientengut kam es weder zu einem relevanten Abfall der Thrombozytenzahlen noch zu einem Progress oder Neuauftreten von Thrombosen unter der Therapie mit NMH. Somit wurde keine HIT II beobachtet.

Bei einem der 21 Patienten (Patient 4) zeigte sich eine Thrombozytopenie von $< 100.000/\mu\text{l}$. Bereits bei Aufnahme lag der Thrombozytenwert bei $71.000/\mu\text{l}$. Im Verlauf zeigte sich ein Anstieg auf maximal $98.000/\mu\text{l}$. Bei Entlassung wies die Patientin eine Anzahl von 95.000 Thrombozyten/ μl Blut auf. Verantwortlich für diese Thrombozytopenie ist eine aplastische Anämie, welche bei der Patientin seit einigen Jahren bekannt ist. Neben der erwähnten Thrombozytopenie fand sich bei dieser Patientin eine pathognomonische Anämie mit einem Aufnahme-Hämoglobinwert von $9,2$ g/dl (bei Entlassung $9,9$ g/dl). Die Patientin wurde zum Zeitpunkt des Auftretens der TVT immunsuppressiv mit Urbason behandelt.

6.1.3. Unverträglichkeitsreaktionen und Komplikationen

Allergische Reaktionen, wie Pruritus, Erythem und Exanthem sowie Urtikaria, traten bei den 21 Patienten nicht auf. In der Literatur wird dies mit einer Inzidenz von ca. 1 % unter NMH angegeben. Die Hautreaktionen treten entweder innerhalb von 15 Minuten bis 48 Stunden oder als Spätreaktion nach circa einer Woche auf. Letzteres wird seltener beobachtet. [Harenberg 2003]

Die wichtigste Heparinnebenwirkung stellen Blutungskomplikationen dar, welche auf der Tatsache der gewünschten Wirkung, der Hemmung der Gerinnung, beruhen. Das Auftreten dieser Komplikationen ist meist dosisabhängig und wird v.a. bei Niereninsuffizienz beobachtet. Eine große Rolle spielen Begleitmedikationen mit blutungsverstärkender Wirkung wie Thrombozytenfunktionshemmer (ASS, Clopidogrel) und nichtsteroidale Antiphlogistika (u.a. Ibuprofen, Diclofenac). [Schinzel 2007]

In dem untersuchten Patientengut kam es zu keiner klinisch relevanten Blutung. An den Injektionsstellen wurden lediglich kleine Hämatome beobachtet, welche jedoch ohne klinische Relevanz blieben.

6.2. Laborverläufe

Im Folgenden werden einige interessante Laborwerte diskutiert und mit Ergebnissen aus der weitreichenden Literatur verglichen. Auf einzelne Laborwertverläufe wurde bereits in den vorangegangenen Unterkapiteln eingegangen, aufgrund der engen Beziehung dieser Werte mit möglichen Unverträglichkeitsreaktionen und Komplikation unter der Therapie des hier verwendeten niedermolekularen Heparins Enoxaparin.

6.2.1. Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT)

Im Verlauf des Behandlungszeitraumes mit dem NMH zeigte sich im Gesamtkollektiv eine Verlängerung der APTT von 34,4 Sekunden (Median Tag 1) auf 41,05 Sekunden (Median Tag 7). Im Vergleich zu unfraktionierten Heparinen verursachen NMH nur eine geringere Verlängerung der APTT. Die Verlängerung der APTT ist auf die relativ hohe gewichtsadaptierte Dosierung zurückzuführen. Unter der prophylaktischen NMH-Gabe (je nach Risiko 2.000 I.E. – 4.000 I.E.) sieht man dieses Phänomen so nicht. Die APTT ist nicht zum Monitoring der Therapie mit NMH geeignet. [Linkins 2002]

6.2.2. Thrombophilie

Bei 62 % der Patienten (13 Patienten) ließen sich thrombophile Defekte nachweisen, 4,8 % (1 Patient) hatten kombinierte Defekte.

Es fand sich in 4,8 % (1 Patient) eine homozygote MTHFR-Mutation, die Faktor V-Leiden-Mutation trat in 9,6 % der Patienten auf (2 Patienten). (siehe Tabelle 6: Verteilung der thrombophilen Defekte)

Die Prothrombinmutation konnte bei unseren Patienten in 4,8 % der Fälle (1 Patient) detektiert werden.

Dies steht in Einklang mit den Daten in der Literatur.

Die Häufigkeit einer Faktor V-Leiden-Mutation bei Patienten mit einer Thromboembolie wird mit ca. 20 % in der Literatur erwähnt. [Koster et al. 1993; Rosendaal et al. 1995]. Dies weicht von unseren Ergebnissen ab, wohingegen die folgenden Daten mit unseren übereinstimmen:

Eine Prothrombinmutation findet man in 6-7 % der Fälle [Poort et al. 1996; Salomon et al. 1999].

Für den MTHFR-Polymorphismus liegen die Werte bei ca. 20 % [Falcon et al. 1994, den Heijer et al. 1995]. In Deutschland wird die Prävalenz der homozygoten Träger der MTHFR-Mutation mit 5 bis 10 % angegeben. [De Stefano V. et al. 1996]

Die Rolle der MTHFR-Mutation als wichtiger Risikofaktor muss jedoch relativiert werden. In homozygoter Ausprägung ist sie häufig mit erhöhten Homocysteinwerten assoziiert [Hainaut, P. et al. 2002]. In unserem Kollektiv wies jedoch der homozygote Merkmalsträger einen normwertigen Homocysteinspiegel auf. Beide Patienten mit einem erhöhten Homocysteinspiegel (25,4 $\mu\text{mol/l}$ und 16,1 $\mu\text{mol/l}$) waren hinsichtlich der MTHFR-Mutation negativ.

Eichinger publizierte 2003, dass Patienten mit erhöhten Homocysteinspiegeln ein 1,6-fach erhöhtes Risiko für eine Rezidivthrombose aufweisen im Vergleich zu Patienten mit normwertigen Homocysteinspiegeln.

Wuillemin et al. beschreiben ein 2-3-fach erhöhtes relatives Thromboserisiko für venöse Thromboembolien bei erhöhten Homocysteinspiegeln [Wuillemin, W.A. et al. 1999].

In heterozygoter Ausprägung hat die MTHFR-Mutation keine klinische Relevanz.

In diesem hier vorliegenden Patientenkollektiv fand sich kein Protein C-Mangel.

Bezüglich des Protein S ließ sich bei einer Patientin ein unter dem Normbereich liegender Spiegel an freiem Protein S nachweisen. Eine genetische Untersuchung erfolgte nicht.

Ursächlich für diesen niedrigen Spiegel an freiem Protein S kann neben einem hereditären Mangel auch ein erworbener Mangel sein. Die Patientin nahm ein orales östradiolhaltiges Kontrazeptivum ein. Östrogene, in diesem Fall im Rahmen der oralen Kontrazeption, führen zu einer verringerten Freisetzung von Protein S.

Unter oraler Antikoagulantientherapie mit Kumarinderivaten kommt es ebenfalls zum Abfall des freien Protein S und auch C, da beide Proteine Vitamin K-abhängig synthetisiert werden.

Dies ist der Grund, weshalb die Blutentnahme zur Thrombophiliediagnostik vor Beginn der oralen Antikoagulation mit Kumarinderivaten erfolgen muss.

6.2.3. Thrombin-aktivierbarer Fibrinolyse-Inhibitor (TAFIa)

Der Thrombin-aktivierbare Fibrinolyse-Inhibitor (TAFIa) ist ein neuerer Parameter. Seine Erstbeschreibung geht auf Bajzar et al. zurück. Es zeigte sich, dass dieses Protein identisch ist mit der Plasma-Procarboxypeptidase B, beschrieben durch Eaton et al., und die von Hendriks et al. entdeckte Procarboxypeptidase U. [Eaton et al. 1991; Hendriks et al. 1992; Bajzar et al. 1995; van Tilburg et al. 2000).

Die TAFIa-Plasmakonzentration variiert stark in der menschlichen Population, zum Teil bis um das 10-fache. [Boffa et al. 2001]

Beim Vergleich der TAFIa-Wert der Männer und Frauen im hier vorliegenden Patientenkollektiv lassen sich folgende Unterschiede nachweisen:

Betrachtet man isoliert den Median des 1.Tages, lassen sich gering höhere Werte im weiblichen Kollektiv finden (99,5 % vs. 92,0 %). Betrachtet man den TAFIa über den initialen Behandlungszeitraum hinaus liegt der durchschnittliche TAFIa-Wert beim männlichen Kollektiv mit einer Konzentration von 99,14 % höher als beim weiblichen Kollektiv (95,3 %). Im Verlauf variierte der TAFIa teils beträchtlich. Der minimalste Wert aller Patienten lag bei 45,3 % (Patient 10, Tag 7), maximal erreicht wurden 148,2 % (Patient 2, Tag 9). Bei den Patienten 10, 18 und 21 wurden in der täglichen Bestimmung dauerhaft Werte unter 70 % gemessen.

In der Literatur findet man verschiedene Untersuchungen, die sich mit diesem Fibrinolyse-Inhibitor befassten. Van Tilburg et al. fanden in ihrer Studie (Leiden Thrombophilia Study = LETS) einen TAFIa-Anstieg mit Zunahme des Lebensalters im weiblichen Kollektiv, jedoch nicht bei den männlichen Probanden. Desweiteren wurde die Hypothese geprüft, inwieweit erhöhte TAFIa-Konzentrationen mit einer Risikoerhöhung für Thromboembolien assoziiert sind. Es zeigte sich, dass TAFIa-Werte oberhalb der 90.-Perzentile der Kontrollgruppe (> 122 U/dl) das relative Thromboserisiko um das circa 2-fache erhöhen. Somit stellen erhöhte TAFIa-Konzentrationen ein Risiko für venöse Thromboembolien dar. In der gesunden Kontrollgruppe wurden bei 9 % erhöhte Werte gefunden, im Kollektiv der Patienten mit Erstereignis einer Thrombose waren es sogar 14 %. [Van Tilburg et al. 2000]

Eichinger et al. machte ähnliche Beobachtungen: Ein erhöhter TAFIa-Wert bereits oberhalb der 75.-Perzentile war mit einem zweifach höherem Risiko für eine Rezidivthrombose assoziiert verglichen mit niedrigeren TAFIa-Konzentrationen. Bei diesen Patienten lag die Wahrscheinlichkeit einer Rezidiv-Thrombose zwei Jahre nach Antikoagulation bei 14,5 %, bei niedrigen TAFIa-Werten bei 6,8 %. Weiter fanden sie, dass Patienten mit erhöhten Werten signifikant erhöhte Konzentrationen der Faktoren XI, VIII und IX aufwiesen, so dass eine Verbindung zwischen dem Fibrinolyse- und dem Gerinnungssystem vermutet werden kann. [Eichinger 2004]

In einer Publikation von Schroeder et al. wurde gezeigt, dass in dieser Studie kein Unterschied zwischen den TAFIa-Spiegeln bei Patienten mit Lungenembolie und denen ohne pulmonale Embolisation bei bestehender tiefer Beinvenenthrombose besteht. Auch hatten Alter und Geschlecht keinen Einfluss auf die Plasmaspiegel. [Schroeder, V. et al. 2003]

6.2.4. D-Dimere

In der Literatur zeigten Janssen et al. Ähnliches. In ihrer Studie von 1997 sind in der initialen Behandlungsphase von akuten Venenthrombosen die D-Dimere unter der Therapie mit Heparin signifikant abgefallen. Sie diskutierten, dass erhöhte D-Dimere am Ende der initialen Phase der Therapie mit einer geringeren Rückbildung des Thrombus nach 3 Monaten assoziiert sind.

Meissner et al. beobachteten in einer Verlaufsbeobachtung über ein Jahr, dass initial gemessene D-Dimer-Werte mit der Ausdehnung des Thrombus assoziiert sind, desweiteren bleiben sie noch lange nach einer akuten Venenthrombose erhöht. [Meissner, M.H. 2000]

Während der Therapie mit NMH kann die D-Dimer-Konzentration als Ausdruck der Lyse von Fibringerinnseln erhöht bleiben, was sich eventuell durch den lytischen Effekt der NMH erklären lässt. Im Gegensatz dazu beobachtet man fallende Konzentrationen von Fibrinogenspaltprodukten und Thrombin-Antithrombin-Komplexen [2]. Es kommt somit zu einer Normalisierungstendenz des Ungleichgewichts zwischen Gerinnung und Fibrinolyse unter der Therapie mit niedermolekularem Heparin. Dies verhindert somit den Progress der Thrombose, bzw. löst Thromben auf.

Eine Studie von Palareti et al., veröffentlicht im New England Journal of Medicine 2006, zeigte, dass Patienten mit erhöhten D-Dimeren nach Absetzen der oralen Antikoagulation (Marcumar®) nach 3 Monaten eine höhere Rate an Thromboserezidiven aufwiesen, als

Patienten, bei denen die orale Antikoagulation wieder aufgenommen wurde (15 % vs. 2,9 %). Solche mit normwertigen D-Dimeren und ohne weiterführende OAK hatten ein Rezidivrisiko von 6,2 %. Die D-Dimere wurden jeweils vier Wochen nach Beendigung der Marcumar®-Therapie bestimmt.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis unter prolongierter Antikoagulation bei normwertigen D-Dimeren ist weiter ungewiss. Bei Patienten mit erhöhten D-Dimeren scheint eine längere Antikoagulation sinnvoll zu sein. Die Ergebnisse dieser Studie implizieren eine Korrelation zwischen D-Dimeren und dem Auftreten eines Rezidivs nach einem thromboembolischen Erstereignis. [Palareti et al. 2006]

Die Ergebnisse der D-Dimerverläufe in der hier vorliegenden Beobachtung wurden bereits auf mehreren Tagungen (u.a. 50. Jahrestagung 2006 der GTH in Basel; 35. Jahrestagung 2006 der DGA in Dresden) vorgestellt:

Der Median der D-Dimere an Tag 1 betrug 0,73 mg/l, bereits am Tag 3 waren sie deutlich abgefallen (0,65 mg/l). Bis zum Erreichen des Ziel-INR (2,0-3,0) zeigte sich im täglichen Verlauf nur noch eine geringfügige Reduktion der D-Dimere.

Engmaschige D-Dimerkontrollen im initialen Behandlungszeitraum zu bestimmen bringt keine zusätzliche Information, hat letztlich keinen Einfluss auf die Therapie und ist somit auch nicht sinnvoll besonders vor dem Hintergrund der finanziellen Ressourcen im Gesundheitssystem.

6.3. Duplexsonographisch erhobene Befunde

Bei allen Patienten wurde bei Aufnahme die Diagnose mittels Duplexsonographie gestellt. Im Verlauf wurde nach drei Monaten eine Kontrollsonographie durchgeführt.

26 % der Patienten (5 Patienten) wiesen nach drei Monaten eine vollständige Rekanalisierung auf, je 37 % (7 Patienten) stellten sich teil- bzw. teil- bis vollständig rekanalisiert dar. Bei 90 % aller Patienten (17 Patienten) wiesen wir nach drei Monaten klappeninsuffiziente Venen mit teils ausgeprägtem Reflux (29 %, n=5) nach, lediglich bei einem Patient (5 %) waren die Venenklappen intakt. Bei einem weiteren Patienten (5 %) wurde die Klappenfunktion nicht beschrieben, so dass sich hierzu keine Aussage treffen läßt.

Eine Studie von Janssen et al. zeigt eine statistisch signifikante Reduktion der Thrombosierung nach drei Monaten. Bei 25 % war eine vollständige Auflösung der Thromben in den betroffenen Venen bereits nach einem Monat, bei 40 % nach drei Monaten zu verzeichnen. Venenklappeninsuffizienz mit daraus resultierendem Reflux war bei 27 % der initial thrombosierte Venen zu beobachten. Venen, die eine rasche Thromboserückbildung aufzeigten, hatten nach drei Monaten eine bessere Klappenfunktion, als solche mit einer nur schlechten Rekanalisationsrate. [Janssen, M.C. et al. 1998]

Die große Diskrepanz der Ergebnisse bezüglich Klappeninsuffizienz (Janssen et al.: 27 % vs. in dieser Beobachtungsstudie: 95 %) kann man u.a. durch den technischen Fortschritt der Duplexsonographie erklären. Zwischen beiden Untersuchungen, bzw. deren Veröffentlichung, liegen 10 Jahre. In dieser Zeit hat sich die Auflösung der Geräte erheblich verbessert. Ein zweiter wichtiger Punkt ist die Erfahrung der Untersucher, welche sich mit der Zeit ebenfalls beträchtlich verbessert, so dass alles in allem bessere, präzisere Aussagen bezüglich Klappeninsuffizienz und Reflux möglich sind. Als weitere Erklärungsmöglichkeit sei die relativ kleine Fallzahl unseres Kollektivs zu erwähnen. Die beschriebenen Diskrepanzen können allein aus diesem Grund auch zufällig sein.

Bei der Thromboselokalisation war in der vorliegenden Arbeit in 66 % der Fälle das linke Bein betroffen (14 Patienten). In der Literatur werden bei Ouriel et al. proximale und distale Thrombosen unterschieden. Proximale Thrombosen waren dort häufiger links lokalisiert, wohingegen distale Venenthrombosen eine ausgeglichene Rechts-Links-Verteilung aufwiesen [Ouriel et al. 2000]. Ursache ist meist eine Kompression der Vena iliaca communis links durch die darüber verlaufende Arteria iliaca communis [Chung et al. 2004].

6.4. Klinischer Verlauf

Das Leitsymptom Schwellung war initial in 95 % der Fälle (20 Patienten) nachweisbar. 81 % der Patienten (17 Patienten) beklagten Schmerzen in der betroffenen Extremität. Überwärmung und Verfärbung fanden sich in 43 % bzw 38 % (9 bzw. 8 Patienten).

Lediglich ein Patient (5 %) war klinisch asymptomatisch bezüglich des Lokalbefundes und fiel durch eine symptomatische Lungenembolie auf.

Allen Patienten wurden Kompressionsstrümpfe der Klasse II angepasst. Nach 30 Tagen gaben 76 % (16 Patienten) an, die Kompressionsstrümpfe regelmäßig zu tragen. Ein Patient (5 %) wurden telefonisch nicht erreicht, somit ist keine Aussage möglich.

Bei den verbleibenden 19 % (n = 4) gab es unterschiedliche Gründe für die Non-Compliance. Patient 1 tolerierte, wegen einer Sprunggelenksfraktur in der Anamnese und daraus resultierend Schmerzen in der betroffenen Extremität, den Kompressionsstrumpf nicht. Patient 18 gab keine Gründe an, er erschien auch nicht zur Duplexsonographiekontrolle, auch den zweiten vereinbarten Termin nahm er nicht wahr. Patient 14 gab an, keine Kompressionsstrümpfe zu tragen, da er symptomfrei sei und keinen Sinn im Tragen dieser sehe. Bei Patient 12 war kein Grund zu eruieren.

Bei drei dieser Patienten war nach den 30 Tagen keine Schwellung mehr nachweisbar. Einzig Patient 1 beklagte eine weiter persistierende Schwellung im Unterschenkel, welche jedoch bereits vor der Thrombose nach stattgehabter Sprunggelenksfraktur mit operativer Versorgung bestand.

Das Ausmaß der Schwellung ließ sich nicht quantifizieren und man musste sich auf die subjektive Einschätzung der Patienten verlassen, da das `follow-up` per telefonische Nachfrage erfolgte.

7. Zusammenfassung

Die akute venöse Thromboembolie stellt ein häufiges Krankheitsbild in unserer Gesellschaft dar. Die jährliche Inzidenz nachgewiesener venöser Thrombosen liegt bei 0,1 %, sie steigt im zunehmenden Alter an. Man kann davon ausgehen, dass die tatsächliche Inzidenz, aufgrund häufigen Fehlens klinischer Symptome weit höher liegt.

In der Behandlung der tiefen Beinvenenthrombose stellen niedermolekulare Heparine ein sicheres und effektives Therapiekonzept dar.

Patienten, bei denen duplexsonographisch eine tiefe Venenthrombose gesichert wurde, erhielten gewichtsadaptiert zweimalig Enoxaparin subcutan appliziert. Unerwünschte Wirkungen wie Unverträglichkeitsreaktionen oder klinisch relevante Blutungen traten nicht auf.

Weiter kam es weder zu einem Thrombozytenabfall noch zu einem Neuauftreten einer Thrombose unter der Therapie mit NMH, somit zu keiner HIT II (Heparin-induzierte Thrombozytopenie).

Die Transaminasen wurden jeweils an Tag 1 und Tag 5 bestimmt. Ein Anstieg aller Transaminasen (GOT, GPT, gGT), welcher am ehesten auf die Applikation des Enoxaparins zurückzuführen ist, war bei zwei Patienten zu beobachten. Die alkalische Phosphatase blieb dabei konstant im Normbereich.

Vor Beginn der oralen Antikoagulation mit Marcumar® wurde ein Thrombophilie-Screening durchgeführt. In 62 % der Patienten (n=13) ließen sich thrombophile Defekte nachweisen, davon hatten 5 % (1 Patient) kombinierte Defekte. Am häufigsten zeigte sich die MTHFR- und Faktor V-Leiden-Mutation. Die heterozygote MTHFR-Mutation, welche mit 33 % (7 Patienten) am häufigsten vertreten war, hat klinisch keine Relevanz und bleibt somit ohne Bedeutung. Eine Faktor V-Leiden-Mutation war in diesem Kollektiv mit einer Häufigkeit von 9,6 % (2 Patienten) zu finden.

In der täglichen Bestimmung von Blutbild, CRP, D-Dimere konnte man einen stetigen Rückgang der Entzündungsparameter aufzeigen. Die D-Dimere fielen im Verlauf der Akutphase der Thromboembolie bis zum dritten Tag deutlich ab und zeigten in der weiteren Beobachtung, bis zum Erreichen des Ziel-INR, nur noch eine geringfügige Änderung.

Eine tägliche Bestimmung der D-Dimere in der Akutphase der venösen Thromboembolie erscheint nicht sinnvoll und hat keine therapeutische Konsequenz. Im Verlauf zur

Entscheidung der Fortsetzung der oralen Antikoagulation wäre dies denkbar, der Nutzen jedoch noch ungewiss.

Initial fand sich bei der klinischen Untersuchung in 95 % (20 Patienten) eine Schwellung der betroffenen Extremität. Alle 4 Leitsymptome, wie Schwellung, Schmerzen, Überwärmung und Verfärbung, waren in 24 % (5 Patienten) nachweisbar. 30 Tage nach Diagnosestellung wurden die Patienten telefonisch kontaktiert und bezüglich den oben genannten Symptomen befragt. Insgesamt zeigte sich eine klinische Verbesserung. Noch in 35 % der Fälle (7 Patienten) fand sich eine Schwellung der Extremität. Schmerzen wurden noch von 20 % der Patienten (n=4) angegeben. Die Compliance bezüglich der Kompressionstherapie mittels Kompressionsstrümpfen lag bei 76 % (16 Patienten).

Nach drei Monaten erfolgte eine Kontrollduplexsonographie. Bei allen Patienten kam es zu einer Reduktion der Thrombosierung, 26 % (5 Patienten) wiesen eine vollständige Rekanalisierung der betroffenen Venen auf. Bei 90 % der Patienten (n=18) zeigten sich nach drei Monaten klappeninsuffiziente Venen mit teils ausgeprägtem Reflux. Hier empfiehlt sich das weitere Fortführen der Kompressionstherapie mittels Kompressionsstrümpfen.

Literaturverzeichnis

AL-MEKHAIZEEM, K.A., SHERKER, A.H. (2001) Heparin-induced hepatotoxicity. Canadian journal of gastroenterology **15**(8):527-30.

AREPALLY, G.M., ORTEL, T.L. (2006) Heparin-Induced Thrombocytopenia. The New England journal of medicine **355**(8):809-17

ATTENEDER, M. (2005) Duplexsonographie der peripheren Venen. S. 59-67 In: KATZENSCHLAGER, R., ATTENEDER, M., HIRSCHL, M., UGURLUOGLU, A. (Hrsg.) Duplexsonographie der Gefäße. 2. Auflage. Krause&Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft.

Aventis Pharma Deutschland (Hrsg.). Leitfaden zur Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose mit Clexane®. 315 107/Jan.05-Jan.07/101/B

BAJZAR, L., MORSER, J., NESHEIM, M. (1996) TAFI, or plasma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. The Journal of Biological Chemistry **271**:16,603-16,608.

BAJZAR, L., MANUEL, R., NESHEIM, M.E. (1995) Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. The Journal of Biological Chemistry **270**:14477-14484.

BAUERSACHS, R.M., LINDHOFF-LAST, E., WOLFF, U. et al. (1998) Aktuelles Management der tiefen Venenthrombose. Medizinische Welt **49**:194-214.

BAUERSACHS, R., HAAS, S., SCHELLONG, S. (2004) Ambulante Thrombose-therapie. Hämostaseologie **24**:167-72.

BEGEMANN, M. (Hrsg.) (1999) Praktische Hämatologie. 11. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart und New York.

BRANDJES, D.P.M., BÜLLER, H.R., HEIJBOER, H., HUISMAN, M.V., DE RIJK, M., JAGT, H., TEN CATE, J.W. (1997) Randomized trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. The Lancet **349**:759-62.

- BOFFA, M.B., NESHEIM, M.E., KOSCHINSKY, M.L. (2001) Thrombin activable fibrinolysis inhibitor (TAFI): molecular genetics of an emerging potential risk factor for thrombotic disorders. *Current drug targets. Cardiovascular & haematological disorders* **1**(2):59-74.
- BRAUSCH, A. (2007) Untersuchung zur Pharmakokinetik bei der gewichtsadaptierten Thrombose-therapie mittels niedermolekularem Haprin unter Berücksichtigung der Nierenfunktion.
- BÜLLER, HR., AGNELLI, G., HULL, RD., HYERS, T.M., PRINS, M.H., RASKOB, G.E. (2004) Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* **126**:401S-28S.
- CARLSON, M.K., GLEASON, P.P., SEN, S. (2001) Elevation of hepatic transaminases after enoxaparin use: case report and review of unfractionated and low-molecular-weight heparin-induced hepatotoxicity. *Pharmacotherapy* **21**(1):108-13.
- CHUNG, J.W., YOON, C.J., JUNG, S.I., KIM, H.C., LEE, W., KIM, Y.I., JAE, H.J., PARK, J.H. (2004) Acute iliofemoral deep vein thrombosis: evaluation of underlying anatomic abnormalities by spiral CT venography. *Journal of vascular and interventional radiology* **15**(3):249-56.
- COTE, H.C., LORD, S., PRATT, K.P. (1998) γ -Chain Dysfibrinogenemias: Molecular Structure-Function Relationships of Naturally Occurring Mutations in the γ Chain of Human Fibrinogen. *Blood* **92**(7):2195-2212.
- CREEKMORE, F.M., ODERDA, G.M., PENDLETON, R.C., BRIXNER, D.I. (2006) Incidence and economic implications of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients receiving prophylaxis for venous thromboembolism. *Pharmacotherapy* **26**(10):1438-45.
- DAHLBACK, B., CARLSSON, M., SVENSSON, P.J. (1993) Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proceedings of the National Academy of Science of U S A.* **90**(3):1004-8.
- DE GROOT, P.G., DERKSEN, R.H. (2004) Pathophysiology of antiphospholipid antibodies. *The Netherlands Journal of Medicine* **62**(8):267-72.
- BICK, R.L. (1994) Hypercoagulability and thrombosis. *The Medical clinics of North America* **78**(3):635-65.

DE LORENZO, F., NOORANI, A., KAKKAR, V.V. (2001) Current trends in the management of thromboembolic events. *QJM* **94**(4):179-85.

DEMPFLE, C.-E. (2005) Bestimmung des D-Dimer-Antigens in der klinischen Routine. *Deutsches Ärzteblatt* **107**(7):A-428 / B-361 / C-336.

DEN HEIJER, M., BLOM, H.J., GERRITS, W.B., ROSENDAAL, F.R., HAAK, H.L., WIJERMANS, P.W., BOS, G.M. (1995) Is hyperhomocysteinaemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet* **345**:882-885.

DEN HEIJER, M., KEIJZER, M.B. (2001) Hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thrombosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* **39**:710-713.

DEN HEIJER, M., LEWINGTON, S., CLARKE, R.. (2005) Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **3**(2):292-9.

DERKSEN, R.H., DE GROOT, P.G. (2004) Clinical consequences of antiphospholipid antibodies. *The Netherlands Journal of Medicine* **62**(8):273-8.

DE STEFANO, V., FINAZZI, G., MANNUCCI, P.M. (1996) Inherited thrombophilie: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* **87**: 3531-44.

DIEHM, C., STAMMLER, F. (2001) Tiefe Beinvenenthrombose: Welche Therapie bei welchen Patienten? *CARDIOVASC* **1**(2):44-49.

EATON, D.L., MALLOY, B.E., TSA, S.P., HENZEL, W., DRAYNA, D. (1991) Isolation, molecular cloning, and partial characterization of a novel carboxypeptidase B from human plasma. *The Journal of biological chemistry* **266**:21,833-21,838.

EICHINGER, S. (2003) Homocysteine, vitamin B6 and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis* **33**(5-6):342-344.

EICHINGER, S., SCHÖNAUER, V., WELTERMANN, A., MINAR, E., BIALONCZYK, C., HIRSCHL, M., SCHNEIDER, B., QUEHENBERGER, P., KYRLE, P.A. (2004) Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for recurrent venous thromboembolism. *Blood* **103**(10):3773-3776.

ENDLER, G., KYRLE, P.A., EICHINGER, S., EXNER, M., MANNHALTER, C. Multiplexed Mutagenically Separated PCR (2004) Simultaneous Single-Tube Detection of the Factor V R506Q (G1691A), the Prothrombin G20210A, and the Methylenetetrahydrofolate Reductase A223V (C677T). *Variants Clin Chem.* **47**(2):333-5.

FALCON, C.R., CATTANEO, M., PANZERI, D., MARTINELLI, I., MANNUCCI, P.M. (1994) High prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arteriosclerosis and Thrombosis* **14**(7):1080-3.

FATTORINI, A., CRIPPA, L., VIGANO D'ANGELO, S., PATTARINI, E., D'ANGELO, A. (2002) Risk of deep vein thrombosis recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed during oral anticoagulation. *Thrombosis and Haemostasis* **88**:162-3.

FROSST, P., BLOM, H.J., MILOS, R., GOYETTE, P., SHEPPARD, C.A., MATTHEWS, R.G., BOERS, G.J.H., et al (1995) A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genetics* **10**:111–113.

GINSBERG, J. (1996) Management of venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine* **335**:1816-38.

GREINACHER, A. (2003) Heparin-induzierte Thrombozytopenie. *Deutsches Ärzteblatt* **100**(34-35):A-2220 / B-1850 / C-1753.

HACH-WUNDERLE, V. (2004) Peripheres Gefäßsystem. S.389-416. In: WOLFF, H.P., WEIHRAUCH, T.R. (Hrsg.) *Internistische Therapie 2004-2005*. 15. Auflage. Urban&Fischer, München-Jena.

HAINAUT, P., JAUMOTTE, C., VERHELST, D., WALLEMACQ, P., GALA, J.L., LAVENNE, E., HEUSTERSPREUTE, M., ZECH, F., MORIAU, M. (2002) Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolism: a risk factor more prevalent in the elderly and in idiopathic cases. *Thrombosis research* **106**:121-5.

HARENBERG, J., ROEBRUCK, P., HEENE, D.E. (1996) On behalf of the Heparin Study in Internal Medicine Group: Subcutaneous low-molecular-weight-heparin versus standard heparin and the prevention of thromboembolism in medical inpatients. *Haemostasis* **26**:127-139.

HARENBERG, J. (2003) *Thrombose und Antikoagulation*. Auflage 2003. Thieme Verlag.

HAVERKATE, F., SAMAMA, M. (1995) Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thrombosis and Haemostasis* **73**(1):151-61.

HENDRIKS, D., WANG, W., VAN SANDE, M., SCHARPE, S. (1992) Human serum carboxypeptidase U: a new kinase? Agents and actions. *Supplements* **38**:407-413.

HEROLD, G. (Hrsg.), *Innere Medizin* 2003

HERRMANN, W., OBEID, R., SCHORR, H., ZARZOUR, W., GEISEL, J. (2003) Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the B-vitamins: a facet of nature-nurture interplay. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* **41**:547-53

HILLER, E., RIESS, H. (Hrsg.) (1998) *Hämorrhagische Diathese und Thrombose*. 2. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.

HUI, C.K., YUEN, M.F., NG, I.O., TSANG, K.W., FONG, G.C., LAI, C.L. (2001) Low molecular weight heparin-induced liver toxicity. *Journal of clinical pharmacology* **41**(6):691-4.

HULL, R.D., RASKOB, G.E., BRANDT, R.F., PINEO, G.F., VALENTINE, K.A. (1997) The importance of initial heparin treatment on long-term clinical outcomes of antithrombotic therapy. The emerging theme of delayed recurrence. *Archives of internal medicine* **157**:2317-21

INSTITUT FÜR KLINISCHE CHEMIE UND LABORATORIUMSMEDIZIN DER JOHANNES-GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ (Hrsg.). *Begleitbuch zum Praktikum der Klinischen Chemie*. 8.Auflage.

INTERDISZIPLINÄRE S2-LEITLINIE (2005) Diagnostik und Therapie der Bein- und Beckenvenenthrombose und der Lungenembolie. *Hämostaseologie* **25**:219-36.

KATZ, D.S., LOUD, P.A., BRUCE, D., GITTLEMAN, A.M., MUELLER, R., KLIPPENSTEIN, D.L., GROSSMAN, Z.D. (2002) Combined CT venography and pulmonary angiography: a comprehensive review. *Radiographics* **22**:3-24.

KEMKES-MATTHES, B., BARTHELS, M. (2004) Orale Antikoagulanzen vom Cumarintyp. *Hämostaseologie* **24**:279-85.

- KOSTER, T., ROSENDAAL, F.R., DE RONDE, H., BRIET, E., VANDENBROUCKE, J.P., BERTINA, R.M. (1993) Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* **342**:1503-1506.
- JAEGER, U., KAPIOTIS, S., PABINGER, I., PUCHHAMMER, E., KYRLE, P.A., LECHNER, K. (1993) Transient lupus anticoagulant associated with hypoprothrombinemia and factor XII deficiency following adenovirus infection. *Annals of Hematology* **67**(2):95-9.
- JANSSEN, M.C., VERBRUGGEN, H., WOLLERSHEIM, H., Hoogkamer, B., van Langen, H., Novakova, I.R. (1997) D-dimer determination to assess regression of deep venous thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis* **78**(2):799-802.
- JANSSEN, M.C., WOLLERSHEIM, H., HAENEN, J.H., VAN ASTEN, W.N., THIEN, T. (1998) Deep venous thrombosis: a prospective 3-month follow-up using duplex scanning and strain-gauge plethysmography. *Clinical Science (London)* **94**(6):651-6.
- JUNGER, M., DIEHM, C., STORIKO, H., HACH-WUNDERLE, V., HEIDRICH, H., KARASCH, T., OCHS, H.R., RANFT, J., SANNWALD, G.A., STROLIN, A., JANSSEN, D. (2006) Mobilization versus immobilization in the treatment of acute proximal deep venous thrombosis: a prospective, randomized, open, multicentre trial. *Current Medical Research and Opinion* **22**(3):593-602.
- KANNE, J.P., LANANI, T.A. (2004) Role of computed tomography and magnetic resonance imaging for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* **109**:15- 121.
- KATZ, D.S., LOUD, P.A., BRUCE, D., GITTLEMAN, A.M., MUELLER, R., KLIPPENSTEIN, D.L., GROSSMAN, Z.D. (2002) Combined CT venography and pulmonary angiography: a comprehensive review. *Radiographics* **22**:S3-19.
- KEMKES-MATTES, B., OEHLER, G. (Hrsg.) (2001) Blutgerinnung und Thrombose. 3.Auflage. Georg Thieme Verlag.
- KOCK, H.J., HANDSCHIN, A.E. (2003) Osteoblast growth inhibition by unfractionated heparin and by low molecular weight heparins: an in-vitro investigation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* **8**(3):251-5.
- LÖFFLER, G., PETRIDES, P.E.(1997) Biochemie und Pathobiochemie. 4. Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

LINDHOFF-LAST, E., NAKOV, R., MISSELWITZ, F., BREDDIN, H.K., BAUERSACHS, R. (2002) Incidence and clinical relevance of heparin-induced antibodies in patients with deep vein thrombosis treated with unfractionated or low-molecular-weight heparin. *British Journal of Haematology* **2118**(4):1137-42.

LINKINS, L.A., RISCHKE, J., HIRSH, J., WEITZ, J.I. (2002) In vitro comparison of the effect of heparin, enoxaparin and fondaparinux on tests of coagulation. *Thrombosis Research*. **107**(5):241-4.

MA, J., STAMPFER, M.J., HENNEKENS, C.H., FROSST, P., et al. (1996) Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine, and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation* **94**:2410-2416.

MEISSNER, M.H., ZIERLER, B.K., BERGELIN, R.O., CHANDLER, W.C., STRANDNESS, D.E. Jr. (2002) Markers of plasma coagulation and fibrinolysis after acute deep venous thrombosis. *Journal of Vascular Surgery* **32**(5):870-80.

MOERCHEL, C., KROEGER K. (2007) Prophylaxe tiefer Bein- und Beckenvenenthrombose, Thromboprophylaxis in Germany. *Deutsches Ärzteblatt* **104**(42): A-2886 / B-2543 / C-2467.

MOLL, S., DIETZ, R. (1999) Quick-Wert und INR. *Deutsches Ärzteblatt* **96**(45):A-2902 / B-2466 / C-2310.

MONREAL, M., LAFOZ, E., OLIVE, A, DEL RIO, L., VEDIA, C. (1994) Comparison of the subcutaneous unfractionated heparin with low molecular weight heparin (Fragmin®) in patients with venous thromboembolism and contraindication to coumarin. *Thrombosis and Haemostasis* **71**:7-11.

MUDD, S.H., SKOVBY, F., LEVY, H.L., et al. (1985) The natural history of homocysteinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *The American Journal of Human Genetics* **37**:1-31.

MÜLLER-BERGHAUS, G., PÖTZSCH, B. (Hrsg.) (1999) Hämostaseologie. Auflage 1999. Springer-Verlag.

NAWROTH, P., LOSCH, H.G. (Hrsg.) (1999) Venöse Thrombose. S. 272-285. In: NAWROTH, P., LOSCH, H.G. (Hrsg.) *Vaskuläre Medizin systematisch*. Auflage 1999, Uni-Med Verlag Bremen.

NESHEIM, M., WANG, W., BOFFA, M., NAGASHIMA, M., MORSER, J., BAJZAR, L. (1997) Thrombin, thrombomodulin and TAFI in the molecular link between coagulation and fibrinolysis. *Thrombosis and Haemostasis* **78**:386-391.

NESHEIM, M. (2003) Thrombin and Fibrinolysis. *Chest* **124**:33S-39S.

OURIEL, K., GREEN, R.M., GREENBERG, R.K., CLAIR, D.G. (2000) The anatomy of deep venous thrombosis of the lower extremity. *Journal of vascular surgery* **31**(5):895-900.

OSTENDORF, P.C., SEEBER, S. (Hrsg.) (1997) *Hämatologie Onkologie*. Auflage 1997. Urban&Schwarzenberg.

Palareti, G., Cosmi, B., Legnani, C., et al. (2006) d-Dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *New England Journal of Medicine* **355**:1780-89.

PETRI, M. (2000) Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Journal of Autoimmunity* **15**:145-51

POORT, S.R., ROSENDAAL, F.R., REITSMA, P.H., BERTINA, R.M. (1996) A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* **88**(10):3698-703.

PRANDONI, P., LENSING, W.A., BERNARDI, E., VILLALTA, S., BAGATELLA, P., GIROLAMI, A; DEREKUS Investigators Group. (2002) The diagnostic value of compression ultrasonography in patients with suspected recurrent deep vein thrombosis. *Thrombosis and haemostasis* **88**:402-6.

PRANDONI, P., SIRAGUSA, S., GIROLAMI, B., FABRIS, F.; BELZONI Investigators Group. (2005) The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* **106**(9):3049-54.

PRISCO, D., CHIARANTINI, E., BODDI, M., ROSTAGNO, C., COLELLA, A., GENSINI, G.F. (1993) Predictive value for thrombotic disease of plasminogen activator inhibitor-1 plasma levels. *International Journal of Clinical & Laboratory Research* **23**(2):78-82.

RIDKER, P.M., MILETICH, J.P., HENNEKENS, C.H., BURING, J.E. (1997) Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA* **277**:1305-7.

ROSENDAAL, F.R., KOSTER, T., VANDENBROUCKE, J.P. (1995) High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden. *Blood* **85**(6):1504-8.

ROSENDAAL, F.R. (1997) Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis* **78**:1-6.

SALOMON, O., STEINBERG, D.M., ZIVELIN, A., GITEL, S., DARDIK, R., ROSENBERG, N., BERLINER, S., INBAL, A., MANY, A., LUBETSKY, A., VARON, D., MARTINOWITZ, U., SELIGSOHN, U. (1999) Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism: prevalence and risk assessment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **19**:511-518.

SAMAMA, M.M.(2000) An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatient: the Sirius study. *Archives of Internal Medicine* **160**:3415-3420.

SARTORI, M.T., PATRASSI, G.M., THEODORIDIS, P., PERIN, A., PIETROGRANDE, F., GIROLAMI, A. (1994) Heterozygous type I plasminogen deficiency is associated with an increased risk for or thrombosis: a statistical analysis in 20 kindreds. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* **5**(6):889-93.

SCHINZEL, H. (2004) Klinische Erfahrungen mit der intravenösen Applikation von niedermolekularen Heparinen. *Vascular care* **2**:22-31.

SCHINZEL, H. (2007) Einsatz von niedermolekularen Heparinen bei Niereninsuffizienz. *Vascular care* **1**:18-31.

SCHMIDT, R.F., THEWS, G. (Hrsg.) (1997) *Physiologie des Menschen*, 27. Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

SCHROEDER, V., KUCHER, N., KOHLER, H.P. (2003) Role of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in patients with acute pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis* **1**(3):492-3.

SELIGSOHN, U., LUBETSKY, A.(2001) Genetic susceptibility to venous thrombosis. *The New England Journal of Medicine* **19**;344(16):1222-31.

STEIN, P.D., HENRY, J.W.(1995) Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* **108**(4):978-81.

THOMAS, L.(Hrsg.) (2005) Labor und Diagnose, 6. Auflage, TH-Books-Verlags-Gesellschaft, Frankfurt/Main.

THOMAS, L.(Hrsg.) (2007) Labor und Diagnose, 7.Auflage, TH-Books-Verlags-Gesellschaft, Frankfurt/Main.

TILLET, W. S., FRANCIS, T., Jr. (1930) Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction of pneumococcus. *The Journal of Experimental Medicine* **52**:561-585.

TURIEL, M., SARZI-PUTTINI, P., PERETTI, R., ROSSI, E., ATZENI, F., PARSONS, W., DORIA, A. (2005) Thrombotic risk factors in primary antiphospholipid syndrome: a 5-year prospective study. *Stroke* **36**(7):1490-4.

UBBINK, J.B., VERMAAK, W.J., VAN DER MERWE, A., BECKER, P.J (1993) Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *The American Journal of Clinical Nutrition* **57**:47-53.

VAN TILBURG, N.H., ROSENDAAL, F.R., BERTINA R.M. (2000) Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood* **95**(9):2855-2859

WAHL, D.G., GUILLEMIN, F., DE MAISTRE, E., PERRET-GUILLAUME, C., LECOMPTE, T., THIBAUT, G. (1998) Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus* **7**(1):15-22.

WARKENTIN, T.E., LEVINE, M.N., HIRSH, J., HORSEWOOD, P., ROBERTS, R.S., GENT, M., KELTON, J.G. (1995) Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *The New England Journal of Medicine* **332**(20):1330-5.

WARKENTIN, T.E., SHEPPARD, J.A., HORSEWOOD, P., SIMPSON, P.J., MOORE, J.C. (2000) Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* **96**:1703-8.

WELLS, P.S., ANDERSON, D.R., RODGER, M., FORGIE, M., KEARON, C., DREYER, J., KOVACS, G., MITCHELL, M., LEWANDOWSK., KELTON I, B., KOVACS, M.J. (2003) Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *The New England Journal of Medicine* **349**:1227-35.

WELLS, P.S., ANDERSON, D.R., BORMANIS, J., GUY, F., MITCHELL, M., GRAY, L., CLEMENT, C., ROBINSON, K.S., LEWANDOWSKI, B. (1997) Value of assessment of pretest of probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *The Lancet* **350**:1795-1798.

WELLS, P.S., LANGLOIS, N.J., WEBSTER, M.A., Jaffey, J., ANDERSON, J.A. (2005) Elevated factor VIII is a risk factor for idiopathic venous thromboembolism in Canada - is it necessary to define a new upper reference range for factor VIII? *Thrombosis and Haemostasis* **93**(5):842-6.

WILLEKE, A., GERDSEN, F., BAUERSACHS, R.M., LINDHOFF-LAST, E. (2002) Rationelle Thrombophiliediagnostik. *Deutsches Ärzteblatt* **99**(31-32):A-2111 / B-1790 / C-1685.

WITT, I. (1998) Diagnostik und klinische Bedeutung der Resistenz gegen aktiviertes Protein C (Faktor-V-Mutation). Häufigste Ursache familiärer Thrombophilie. *Clin Lab* **44**:569-579

WOLFF, H.P., WEIHRUCH, T.R. (Hrsg.) (2006) *Internistische Therapie*, 16. Auflage, Urban&Fischer Verlag, München-Jena.

WUILLEMIN, W.A., SOLENTHALER, M. (1999) Hyperhomocysteinemia: a risk factor for arterial and venous thrombosis. *VASA* **28**:151-5.

ZIEGLER, T., MURZIK, M., SCHAU, A., WINKLER, C., FÜNFSTÜCK R. (2004) Interpretation erhöhter D-Dimerkonzentration. *Hämostaseologie* **24**:144-6.

Internetquellen

- [1] Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie: Duplexsonographie der peripheren Venen (Autor D.Tsantilas), Internet:
[http://www.gefaesschirurgie.de/upload/sub/KommissionUltraschall/Periphere%20Venен%20\(Tsantilas\).pdf](http://www.gefaesschirurgie.de/upload/sub/KommissionUltraschall/Periphere%20Venен%20(Tsantilas).pdf) (Stand 20.12.2007)
- [2] Gemeinschaftspraxis für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin Dr.med. H. Rott - Prof. Dr.med. H. Trobisch: Blutungs- und Thromboserisiken in der ästhetischen Chirurgie, Internet:
[http://www.trobisch.de/kunden/trobisch/ressourcen.nsf/files/MAeC1_05.pdf/\\$file/MAeC1_05.pdf](http://www.trobisch.de/kunden/trobisch/ressourcen.nsf/files/MAeC1_05.pdf/$file/MAeC1_05.pdf) (Stand 20.12.2007)
- [3] Universität Ulm, Zentrale Einrichtung Klinische Chemie: Gerinnung / Thrombophilie, Internet: <http://www.uni-ulm.de/klinik/klinchem/Gerinnung.html#AT3> (Stand 20.12.2007)
- [4] Fachschaft Medizin Marburg: Skript Kapitel 10 Gerinnung,
Internet: http://www.medizin-fachschaft.de/uploads/media/10._Gerinnung.pdf (Stand 20.12.2007)
- [5] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (2005): Thrombophile Diathesen (Autoren: V. Hach-Wunderle , M. M. Müller, J. Pabinger, E. Seifried), Internet:
http://www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_90.pdf (Stand 20.12.2007)
- [6] AWMF online - Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin: Diagnostik und Therapie der Bein- und Beckenvenenthrombose und Lungenembolie, Internet:
<http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/065-002.htm> (Stand 20.12.2007)
- [7] AWMF online - Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie: Postthrombotisches Syndrom, Internet: <http://134.99.128.40/awmf/II-na/004-024.htm> (Stand 20.12.2007)
- [8] Laborlexikon - e-Journal für Labormedizin (ISSN 1860-966X): Plasminogen-Aktivator-Inhibitor, Internet: www.laborlexikon.de/Lexikon/Infotrame/p/Plasminogen-Aktivator-Inhibitor.htm (Stand 20.12.2007)
- [9] Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000; Internet: www.gbe-bund.de (Stand 10.01.2008)

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abbildung 1: Schema der plasmatischen Gerinnung [modifiziert nach Hiller, Riess 1998]	4
Abbildung 2: Schema der Fibrinolyse [modifiziert nach Hiller, Riess 1998].....	6
Abbildung 3: Inhibitoren und Aktivator der plasmatischen Gerinnung.....	14
Abbildung 4: Algorithmus zur Diagnostik der TVT [nach Harenberg 2003; Wells 1997]	22
Abbildung 5: Altersdiagramm des Patientenkollektivs.....	59
Abbildung 6: Altersverteilung nach Geschlecht	60
Abbildung 7: BMI-Verteilung nach Geschlecht	60
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung nach Anzahl der thrombophilen Defekte	61
Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung nach thrombophilem Defekt bei Patienten mit Erstereignis einer akuten venösen Thromboembolie	63
Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung nach thrombophilem Defekt bei Patienten mit Rezidiv einer akuten venösen Thromboembolie	63
Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Enoxaparin-Natrium-Einzeldosis in I. E.	64
Abbildung 12: Verlauf der AP im männlichen Kollektiv	67
Abbildung 13: AP-Verlauf im weiblichen Kollektiv	68
Abbildung 14: GOT-Verlauf im männlichen Kollektiv	69
Abbildung 15: GOT-Verlauf im weiblichen Kollektiv	69
Abbildung 16: GPT-Verlauf im männlichen Kollektiv.....	70
Abbildung 17: GPT-Verlauf im weiblichen Kollektiv.....	71
Abbildung 18: gGT-Verlauf im männlichen Kollektiv exklusive Patient 21	72
Abbildung 19: gGT-Verlauf im weiblichen Kollektiv	72
Abbildung 20: Erythrozyten-Verlauf des Gesamtkollektivs	73
Abbildung 21: Erythrozyten-Verlauf der Patientin mit aplastischer Anämie	74
Abbildung 22: Hämoglobin-Verlauf des Gesamtkollektivs.....	74
Abbildung 23: Hämoglobin-Verlauf der Patientin mit aplastischer Anämie	75
Abbildung 24: Thrombozyten-Verlauf des Gesamtkollektivs	75
Abbildung 25: Thrombozyten-Verlauf der Patientin mit aplastischer Anämie	76
Abbildung 26: Leukozytenverlauf	76
Abbildung 27: Leukozyten-Verlauf (ohne Patient 17): Differenzen zu Tag 1.....	77

Abbildung 28: APTT-Verlauf	78
Abbildung 29: INR-Verlauf unter Marcumartherapie (n=13).....	79
Abbildung 30: TAFIa-Verlauf im Gesamtkollektiv	80
Abbildung 31: TAFIa-Verlauf im männlichen Kollektiv	81
Abbildung 32: TAFIa-Verlauf im weiblichen Kollektiv.....	81
Abbildung 33: D-Dimer-Verlauf.....	82
Abbildung 34: D-Dimer-Verlauf von Patient 16	83
Abbildung 35: D-Dimer-Verlauf von Patient 13.....	83
Abbildung 36: D-Dimer-Verlauf von Patient 8.....	84
Abbildung 37: Fibrinogen-Verlauf im Gesamtkollektiv	85
Abbildung 38: CRP-Verlauf ohne Patient 8.....	86
Abbildung 39: CRP-Verlauf: Differenzen zu Tag 1	87
Abbildung 40: CRP-Verlauf von Patient 8	87
Abbildung 41: D-Dimer-Verlauf von Patient 16.....	88
Abbildung 42: CRP-Verlauf von Patient 16	89
Abbildung 43: Fibrinogen-Verlauf von Patient 16	89
Abbildung 44: D-Dimer-Verlauf von Patient 13.....	90
Abbildung 45: CRP-Verlauf von Patient 13	91
Abbildung 46: Fibrinogen-Verlauf von Patient 13	91
Abbildung 47: D-Dimer-Verlauf von Patient 8.....	92
Abbildung 48: CRP-Verlauf von Patient 8	92
Abbildung 49: Fibrinogen-Verlauf von Patient 8	93
Abbildung 50: Klinischer Verlauf der Thrombose	95
Abbildung 51: Tragen der Kompressionsstrümpfe 30 Tage nach dem Akutereignis	96
Abbildung 52: Lokalisation der tiefen Beinvenenthrombose in absoluten Werten (%)	97
Abbildung 53: Lokalisation der TVT	98
Abbildung 54: Verlauf der TVT nach 3 Monaten.....	98
Abbildung 55: Beurteilung der Klappenfunktion.....	99
Abbildung 56: Ausmaß der Klappendysfunktion.....	99

Tabellen

Tabelle 1: Internistische/dispositionelle Risikofaktoren für venöse Thrombosen [Samana et al. 2000].....	17
Tabelle 2: Dispositionelle Risikofaktoren einer VTE	17
Tabelle 3: Klinische Zeichen bei frischer Beinvenenthrombose [nach Harenberg 2003]	18
Tabelle 4: Score nach Wells zur Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer TVT [nach Wells et al. 2003].....	19
Tabelle 5: Dauer der Sekundärprophylaxe mit Vitamin K-Antagonisten nach venöser Thromboembolie [nach Büller et al. 2005]	28
Tabelle 6: Verteilung der thrombophilen Defekte	61
Tabelle 7: Prothrombogene Risikofaktoren (evidenzbasierte/konsensusbasierte RF)	62
Tabelle 8: Patientenkollektiv – Charakterisierungstabelle [Verwandtschaftsgrad I: Eltern, Geschwister; Grad II: Großeltern].....	65
Tabelle 9: Kontraindikationen für Marcumar® [$\sum n = 8$].....	79
Tabelle 10: Komplikationen und Unverträglichkeitsreaktionen der Enoxaparintherapie	94
Tabelle 11: Angiologische Befunde (Farbduplexsonographie)	100