

INFORMATION KOMPAKT

GERINNUNGSDIAGNOSTIK AUF DER INTENSIVSTATION



Freigabe durch die Sektion Intensivmedizin am 21.2.2019

AUTOREN

Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Eva Schaden

ao. Univ. Prof. Dr. Paul Knöbl

COAUTOR

Univ.Doz. Dr. Walter-Michael Halbmayer †

INSTITUTION

Univ.Klinik für Anästhesie, Allgemeine
Intensivmedizin und Schmerztherapie
Medizinische Universität Wien

Klinische Abt. für Hämatologie und
Hämostaseologie
Medizinische Universität Wien

Institut für Labormedizin
Krankenhaus Hietzing mit
Neurologischem Zentrum Rosenhügel
Wien

GUTACHTER:

Univ. Doz. Dr. Sibylle Kietztaibl, MBA
Univ. Prof. Dr. Barbara Friesenecker
Univ. Prof. Dr. Sonja Fruhwald
Univ. Doz. Dr. Martin Dünser

Evangelisches Krankenhaus Wien
Universitätsklinik Innsbruck
Universitätsklinik Graz
Paracelsusuniversität Salzburg

EDITOR SEKTION INTENSIVMEDIZIN: Univ. Prof. Dr. Walter Hasibeder, KH St. Vinzenz, Zams

GÜLTIGKEIT: bis spätestens 21.9.2021

Diese Zusammenfassung basiert auf dem Buch „Labor&Diagnose“ von L. Thomas, 5. Auflage 2000, TH-Books; weiterführende Literatur ist in den Kapiteln angegeben. Diese Zusammenfassung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit; sie enthält vor allem wichtige Infos für die Klinik bzw. für die Intensivstation (ICU) im Besonderen für klinisch tätige IntensivmedizinerInnen!

PRÄANALYTIK:

Präanalytische Fehler sind eine häufige Ursache für falsche oder uninterpretierbare Gerinnungsanalysen. Folgende Punkte müssen für eine exakte Gerinnungsdiagnostik berücksichtigt werden:

Probengewinnung

Bei Abnahme aus liegenden Kathetern (arteriell oder venös) Katheter vorher ausreichend spülen, dann Vorlauf (bevorzugt VAMP®-System) abnehmen, erst dann Probenröhrchen bis Maximum füllen. Bei Abnahme mit Butterfly Gerinnungsröhrchen immer erst als 2. Röhrchen abnehmen (Risiko der Unterfüllung durch Luft im Schlauch). Unterfüllung führt zu einem falschen Blut/Citrat-Verhältnis, die Probe ist dann nicht verwertbar. Ev. „Kinderröhrchen“ mit Füllungsvolumen von 2ml verwenden (sind für Routine-Gerinnungsdiagnostik ausreichend). Nach der Abnahme Röhrchen 5-6x schwenken.

Probentransport

Möglichst rascher Transport der Probe ins Labor (innerhalb von 1 Stunde). Kühlung nicht empfohlen.

Prothrombinzeit (PTZ)

Synonyme

Thromboplastinzeit (TPZ), PT, Quick, Normotest®, Hepato-Quick®; INR

Alle Testsysteme messen das extrinsische Gerinnungssystem („Tissue-Factor Pathway), sie unterscheiden sich in der Erfassung von Faktor (F) V und Fibrinogen sowie im Referenzbereich.

Testablauf

Citratplasma wird mit einer standardisierten Menge Thromboplastin-Reagenz (Tissue Factor), Kalzium (bei allen Testsystemen außer Quick schon im Thromboplastin enthalten) und Phospholipiden versetzt und die Gerinnungszeit gemessen. Diese Zeit wird an Hand einer Standardkurve in einen Prozentwert (100%=normal) umgerechnet. Der Test ist hoch standardisiert, die Reagenzien sind international abgeglichen.

Aussage

Alle Testsysteme sind vor allem von der Aktivität des FVII abhängig, der nur eine kurze Halbwertszeit (ca. 6h) hat. Daher eignen sie sich vor allem zur Erfassung eines Vitamin K Mangels, zur Dosierung von Vitamin K Antagonisten, und zur Messung der Leberfunktion. Weiters werden die Faktoren X, II, und teilweise auch V und I erfasst. Der Normotest® ist FV und Fibrinogen-unempfindlich.

Die PTZ eignet sich nur eingeschränkt zur präoperativen Beurteilung des Blutungsrisikos bzw. zur Steuerung einer hämostatischen Therapie, da wesentliche Bestandteile des hämostatischen Systems nicht abgebildet werden.

Normalbereich, therapeutischer Bereich

- PTZ, Normotest®, Quick-Test werden zur Routinediagnostik verwendet, der Normalbereich liegt zwischen 80% und 140% der Norm. Niedrigere Werte entstehen durch einen Mangel an prokoagulatorischen Faktoren; der Faktor mit der niedrigsten Aktivität (meist F VII) ist maßgeblich für das Testergebnis.

- Die INR setzt die PTZ eines/-r Patienten/Patientin in ein Verhältnis zur PTZ eines Normalplasmas und wird mit einem Reagenzien-spezifischen Faktor korrigiert. Sie ist ausschließlich zur Dosierung von Vitamin K Antagonisten gedacht und soll nur bei PatientInnen, die mit solchen Medikamenten behandelt werden, durchgeführt werden. Die INR erfasst sehr gut und hoch standardisiert niedrige PTZ-Bereiche, ist aber im oberen (normalen) Bereich unexakt.
- Eine erhöhte PTZ (%) hat keine Bedeutung.

Anwendung

- Dosierung von Vitamin K Antagonisten
- Abschätzung der Leberfunktion
- Abklärung von Gerinnungsstörungen
- Erfassung eines Vitamin K Mangels

PITFALLS

Eine erniedrigte PTZ (%) bei normaler aPTT weist auf eine erniedrigte FVII Aktivität hin (oft durch einen partiellen, heterozygoten FVII Mangel oder einen beginnenden Vitamin K Mangel bedingt). Die „diagnostische“ Gabe von Vitamin K demaskiert den Vitamin K Mangel. Ein partieller FVII Mangel ist nie mit Blutungsneigung assoziiert und muss bei unauffälliger Blutungsanamnese präoperativ nicht korrigiert werden.

Das Festhalten an absoluten PTZ (%) Grenzwerten vor und nach einem Eingriff ist nicht gerechtfertigt.

Bei Anwendung von direkten Thrombin- oder Xa-Inhibitoren ist die PTZ verringert (nicht dosisabhängig) und diagnostisch nicht verwertbar.

Hohe Plasmakonzentrationen von Antikoagulantien (alle) können die PTZ beeinflussen.

AKTIVIERTE PARTIELLE THROMBOPLASTINZEIT (APTT)

Testablauf

Citratplasma wird zunächst mit einem Aktivator-Reagenz voraktiviert und dann wird nach Rekalzifizierung die Gerinnungszeit gemessen. Diese wird in Sekunden angegeben. Es existiert eine Vielzahl von Testsystemen unterschiedlicher Hersteller, die sich in der Art des Aktivator-Reagenz (Kaolin oder Ellagsäure) und in der Art der enthaltenen Phospholipide unterscheiden und daher unterschiedliche Ergebnisse liefern. Die aPTT ist nicht standardisiert.

Aussage

- Die aPTT erfasst alle prokoagulatorischen, plasmatischen Gerinnungsfaktoren außer FVII, FXIII und von-Willebrand-Faktor (vWF). Eine normale aPTT (egal mit welchem Testsystem) beweist normale Aktivitäten von FXII, XI, VIII, IX, X, V, II und I und schließt daher eine Störung der plasmatischen Gerinnung weitgehend aus.
- Eine verlängerte aPTT bei normaler PTZ weist auf eine Störung im intrinsischen System (FXII, XI, VIII, IX), die Wirkung von Antikoagulantien (s. auch PITFALLS) oder ein Lupus-Antikoagulans hin.

Normalbereich, therapeutischer Bereich

Die aPTT ist nicht standardisiert, die Normalbereiche sind vom Testsystem abhängig. Eine verlängerte aPTT kann auf eine Koagulopathie hinweisen, eine verkürzte aPTT hat keine Bedeutung.

Der therapeutische Bereich einer Therapie mit Unfraktioniertem Heparin (UFH) liegt, je nach Indikation, bei ca. 60-80-100 s.

Anwendung

- weiterführende Abklärung einer anamnestisch erhobenen oder klinisch manifesten Blutungsneigung
Relevante Blutungsneigung besteht bei:
 - Hämophilie A oder B (FVIII oder FIX Mangel). Diese kann kongenital sein (Patienten sind in der Regel bekannt), es können jedoch Spontanmutationen auftreten, d.h. bei Kindern mit Blutungsneigung und verlängerter aPTT muss eine entsprechende Diagnostik durchgeführt werden.
 - Von Willebrand Syndrom: hier kann manchmal auch der FVIII mit erniedrigt sein, was zu einer aPTT-Verlängerung führt.
 - Erworbene Haemophilie: Autoantikörper gegen Gerinnungsfaktoren (meist FVIII (Acquired Hemophilia A – AHA), selten auch gegen andere Faktoren). Meist schwere klinische Blutungsneigung.
 - Faktor XI Mangel: führt kaum zu Spontanblutungen, kann aber intraoperativ mit einer erhöhten Blutungsneigung assoziiert sein.
FXII-Mangel: verursacht nie Blutungsneigung (auch wenn er schwer und die aPTT stark verlängert ist) und muss nicht behandelt werden.
- Die aPTT wird zur Steuerung einer Behandlung mit UFH oder dem parenteralen direkten Thrombininhibitor Argatroban verwendet.

ICU-SPECIAL

Bei IntensivpatientInnen ist die aPTT häufig durch Lupus-Antikoagulantien verlängert (s.dort). Auch ein Faktor XII-Mangel wird bei ICU-PatientInnen häufig beobachtet.

PITFALLS

Heparin-kontaminierte Proben (Abnahme aus Kathetern) zeigen eine verlängerte aPTT. Zum Beweis einer Kontamination dient die Thrombinzeit (ist bei UFH-Wirkung auch verlängert).

Niedermolekulare Heparine (LMWH) oder Heparinoide (Danaparoid, Fondaparinux) können v.a. in therapeutischer Dosierung eine nicht dosis-abhängige Verlängerung der aPTT verursachen (v.a. bei Kumulation durch eingeschränkte Nierenfunktion)

Auch eine Therapie mit alten und neuen oralen Antikoagulantien (Vitamin K Antagonisten; direkte Thrombininhibitoren [DTI: Argatroban, Bivalirudin, Dabigatran]; direkte Faktor Xa Inhibitoren [Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban]) kann eine aPTT-Verlängerung verursachen.

THROMBINZEIT (TZ)

Testablauf

Citratplasma wird mit einer definierten, geringen Menge Thrombinreagenz versetzt und die Gerinnungszeit gemessen.

Aussage

- Die Anwesenheit von UFH oder direkten Thrombininhibitoren (DTI) in der Probe bewirkt eine Hemmung des zugesetzten Thrombinreagenz und damit eine Verlängerung der TZ.
- Eine verlängerte TZ ist oft der Beweis für die Anwesenheit von Heparin in der Probe. Bei einer verlängerten aPTT kann eine TZ zum Beweis einer Probenkontamination durchgeführt werden.
- Die TZ kann auch zur Steuerung einer Therapie mit UFH verwendet werden, vor allem wenn durch das Vorliegen eines Lupus-Antikoagulans die aPTT nicht dafür geeignet ist.
- Seltene Fibrinbildungsstörungen oder Fibrinogenanomalien können eine TZ-Verlängerung verursachen.
- Schwere Fibrinogenmangelzustände (<60 mg/dl) verlängern die TZ.
- Bei einer fibrinolytischen Therapie (Actilyse, Metalyse, etc.) ist die TZ verlängert.
- Bei einer Hyperfibrinolyse kann die TZ verlängert sein.

Normalbereich, therapeutischer Bereich

Normalbereich ca. <17 s.

Therapeutischer Bereich für eine UFH-Therapie: 40-60 s.

Anwendung

- Erkennen einer UFH- oder DTI-Wirkung. (Zum Nachweis des neuen direkten Thrombininhibitors Dabigatran soll ein eigener auf der TZ basierender Gerinnungstest (Hemoclot TI) verwendet werden.)
- Steuerung einer UFH-Therapie
- Erkennen von Fibrinbildungsstörungen, Dysfibrinogenämien, Hyperfibrinolyse

FIBRINOGEN

Testablauf

Messung in Plasma

Die Fibrinogenbestimmung kann auf 2 Arten erfolgen:

1) Methode nach Clauss: Thrombin wird im Überschuss hinzugefügt und die Zeit bis zur Gerinnsel-Entstehung gemessen. Die Fibrinogenkonzentration ist der Gerinnungszeit umgekehrt proportional.

2) abgeleitetes/derived Fibrinogen: Gerinnsel-Entwicklung am Ende einer Prothrombinzeit verursacht eine Trübung. Das Ausmaß dieser Trübung kann quantifiziert werden und ist proportional der Menge an Fibrinogen in der Probe.

Aussage

Bei Akut-Phasen Reaktionen (z.B. Infektionen, Sepsis, postoperatives oder posttraumatisches SIRS etc.) ist der Fibrinogenspiegel erhöht.

Bei DIC sinkt der Fibrinogenspiegel ab, aber nur Fibrinogenwerte unter 1,0 g/l bzw. 100mg/dl bringen im ISTH-DIC Score (s. Tabelle 1) Punkte. Niedrige Fibrinogenspiegel treten auch bei schweren Leberfunktionsstörungen, hochdosierter Cortisontherapie und Dilutionskoagulopathie auf.

Normalbereich, therapeutischer Bereich

1,8-3,9 g/l (180-390 mg/dl)

Zur Verhinderung von Spontanblutungen bei PatientInnen ohne andere Risikofaktoren wird ein Fibrinogen-Plasmaspiegel von 0,8 g/l als Mindestwert angesehen; bei manifester DIC sollen durch Substitution die Werte >1,0 g/l gehalten werden.

Bei Massivblutung soll ein Wert >1,5-2,0 g/l angestrebt werden. [Fries D, Innerhofer P, Perger P, Gütl M, Heil S, Hofmann N, Kneifel W, Neuner L, Pernerstorfer T, Pfanner G, Schöchel H, Ziegler B, Kölblinger C, Kozek-Langenecker S. Coagulation management in trauma-related massive bleeding. - Recommendations of the Task Force for Coagulation (AGPG) of the Austrian Society of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Medicine (OEGARI). *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2010 Sep;45(9):552-61.]

Anwendung

Monitoring von Akut-Phasen Situationen, Diagnose und Verlaufskontrolle der DIC

ICU-SPECIAL

Niedrige Werte können auf eine DIC hinweisen (gemeinsam mit niedriger PTZ und Thrombozytenzahlen sowie erhöhtem D-Dimer) (ISTH DIC Score s. Tabelle 1).

CAVE: Bei gleichzeitiger Akut-Phasen Situation können auch noch scheinbar normale Fibrinogenspiegel Ausdruck eines Verbrauches sein. Daher sollten die Fibrinogenwerte immer in Relation zu anderen Akut-Phasen Parametern (z.B. CRP) beurteilt werden.

Bei Verdacht auf DIC muss immer auch die Dynamik der Parameter beurteilt werden (z.B. Anstieg von Fibrinogen und Thrombozyten sowie Abfall des D-Dimer zeigen Suffizienz der Therapie und bessere Prognose).

Tabelle 1: ISTH Score für manifeste DIC

1. Prädisponierende Grunderkrankung vorliegend

Punkte	0	1	2	3	Summe
Thrombozyten (G/l)	>100	50-100	<100		
PTZ (%)	>70	40-70	<40		
D-Dimer (µg/ml)	<0,4		0,4-4,0	>4,0	
Fibrinogen (mg/dl)	>100	<100			

> 5 Punkte: kompatibel mit DIC

< 5 Punkte: Score für latente DIC verwenden (s. Tabelle 2)

Tabelle 2: ISTH Score für latente DIC

TAT = Thrombin-Antithrombin Komplex; F1,2 = Prothrombinfragment F1,2

Punkte	-1	0	1	2	Summe
Zugrundeliegende Erkrankung		nein		ja	
Thrombozytenzahl		>100	<100		
Thrombozytenverlauf	steigend		fallend		
PTZ		>70	<70		
PTZ Verlauf	steigend		fallend		
D-Dimer		<0,4	>0,4		
D-Dimer Verlauf	fallend		steigend		
Antithrombin	normal		erniedrigt		
Protein C	normal		erniedrigt		
TAT oder F1,2	normal		erhöht		

> 5 Punkte: kompatibel mit latenter DIC

< 5 Punkte: keine DIC

[Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation on behalf of the Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1327–30.

Toh CH, Koots, WK. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5: 604–606.]

PITFALLS

Falsch niedrige Werte bei Anwendung von Direkten Thrombininhibitoren.

Falsch hohe Werte durch hochvolumige Gabe von Dextran und HES-Lösungen.

[Hiippala ST. Dextran and hydroxyethyl starch interfere with fibrinogen assays. Blood Coagul Fibrinolysis 1995; 6(8):743-6.]

Die DIC Scores können in manchen Situationen (schwere Leberfunktionsstörung, manche hämatologische PatientInnen) falsch positive Ergebnisse liefern.

ANTITHROMBIN (AT)

Synonyme

Die Bezeichnung „Antithrombin III“ (ATIII) wird nicht mehr verwendet.

Testablauf

Messung in Plasma.

Automatisierter Test mit einem chromogenen Substrat.

Aussage

- AT wird Vitamin K unabhängig hepatal synthetisiert.
- Kongenitale AT-Defizienz ist mit einer erhöhten Thromboseneigung assoziiert.

Normalbereich, therapeutischer Bereich

80-120 %

Anwendung

- Erkennung eines AT-Mangels (angeboren oder erworben)
- Abschätzung der Leberfunktion

ICU-SPECIAL

- Ein erniedrigter AT-Spiegel ist ein unabhängiger Prädiktor einer erhöhten Mortalität bei Sepsis; ein spontaner AT-Anstieg im Krankheitsverlauf führt zu einem besseren Outcome.
- Eine routinemäßige AT-Substitution ist nicht indiziert. AT-Substitution bei Sepsis führt nicht zu einem besseren Outcome.
- Der AT Spiegel sollte immer in Relation zu anderen (in % gemessenen) Gerinnungswerten (z.B. PTZ) beurteilt werden. Nur wenn der AT-Wert deutlich niedriger ist als z.B. die PTZ liegt ein echter AT Mangel vor, ansonsten ist es ein Syntheseproblem.
- Insbesondere bei erniedrigtem AT Spiegel bei (noch) normaler PTZ (latente DIC) kann eine AT-Substitution von Vorteil sein.
- Bei Heparin-gabe und inadäquatem aPTT-Anstieg auf einen ausreichenden AT-Spiegel achten CAVE: kein Antithrombin-Bolus bei laufender hochdosierter UFH-Infusion (Gefahr akuter Blutungen).

[Wiedermann CJ, Kaneider NC. A systematic review of antithrombin concentrate use in patients with disseminated intravascular coagulation of severe sepsis. Blood Coagul Fibrinolysis. 2006; 17(7):521-6.]

Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2009; 145(1): 24-33.]

PITFALLS

Bei stark ikterischem Plasma kann eine falsch niedrige AT-Aktivität gemessen werden.

ANTI-XA

Testablauf

Messung in Plasma

Der Probe wird eine definierte Menge Faktor Xa zugegeben. Dieser wird durch den in der Probe vorhandenen Anti-Faktor Xa teilweise gehemmt; die Restaktivität des Faktor Xa wird dann auf unterschiedliche Weise bestimmt und ist der Anti-Xa Aktivität umgekehrt proportional.

Aussage

Es kann die Faktor Xa hemmende Aktivität verschiedener Antikoagulantien (LMWH, UFH, Danaparoid-Organon®, Fondaparinux-Arixtra®) abgebildet werden.

Wichtig: Art des verwendeten Antikoagulans muss angegeben werden! (Eichkurve ist für jedes Antikoagulans unterschiedlich)

Die direkten oralen Xa-Inhibitoren Rivaroxaban-Xarelto®, Apixaban-Eliquis®, oder Edoxaban-Lixiana® führen auch in geringen Konzentrationen zu stark erhöhten Anti-Xa Werten, die jedoch nicht mit der antikoagulatorischen Wirkung korrelieren.

Normalbereich, therapeutischer Bereich

LMWH:

Talspiegel <0,1 E/ml

Zielspiegel 4h nach Verabreichung ist vom verwendeten Produkt abhängig, für therapeutische Gabe s. Beipackzettel des jeweiligen LMWH, für prophylaktische Gabe antiXa-Wert nur für Enoxaparin definiert – kann nicht auf andere LMWH übertragen werden!

ENOXAPARIN:

Zielspiegel 4h nach Verabreichung prophylaktisch 0,1– 0,4 IE/ml
therapeutisch 0,4 – 1,1 IE/ml

FONDAPARINUX:

Zielspiegel 4h nach Verabreichung prophylaktisch 0,1 – 0,5 mcg/ml
therapeutisch 0,6 – 1,5 mcg/ml

UFH: therapeutisch 0,3 - 0,7 E/ml

Anwendung

Monitoring von Antikoagulantien (s.o.) bei therapeutischer Gabe. Bei Niereninsuffizienz soll der Anti Xa-Spiegel auch bei prophylaktischer Gabe monitiert

werden. Talspiegel zum Ausschluss einer Überdosierung, Spitzenspiegel (4h nach s.c. Gabe) bei therapeutischer Applikation.

ICU-SPECIAL

Der Zusammenhang zwischen Anti-Xa Spiegel und outcome (Blutungsrisiko, Thrombooserisiko und/oder Mortalität) ist schwach.

Die für kritisch kranke PatientInnen anzustrebenden Werte bei prophylaktischer Gabe von LMWH sind völlig unklar.

Eine routinemäßige Bestimmung des AntiXa-Spiegels bei prophylaktischer Dosis erscheint daher nicht sinnvoll.

D-DIMERE

Testablauf

Messung in Plasma

Nachweis mittels spezifischer AK.

Aussage

Viele Situationen (Thrombose/Embolie, Akut-Phase Reaktion, Infektionen, Chirurgie, Tumorerkrankungen, Diabetes, etc.) führen zur Gerinnungsaktivierung und damit zu erhöhten D-Dimer Werten. Bei negativen D-Dimer Spiegeln ist eine Gerinnungsaktivierung praktisch auszuschließen.

Normalbereich

<0,5 mg/l

Anwendung

Ausschluss einer Gerinnungsaktivierung, Nachweis einer (Hyper)-Fibrinolyse oder DIC, Abklärung einer Tiefer Venenthrombose / Pulmonalarterienembolie

ICU-SPECIAL

Negativer Wert schließt TVT/PE praktisch aus.

Diagnostische Bedeutung auf der ICU ist gering, da D-Dimere im Rahmen der kritischen Erkrankung fast immer erhöht sind.

PITFALLS

Hohe Werte bei therapeutischer Gabe von Fibrinolytika, aber auch durch/bei Gabe von Katecholaminen, Vasopressin und Furosemid.

EINZELFAKTORANALYSE

Testablauf

Zur Messung der Aktivität einzelner Gerinnungsfaktoren können funktionelle Testsysteme verwendet werden, die auf der Mischung des Patientenplasmas mit einem spezifischen Mangelplasma und der nachfolgenden Messung einer adäquaten Gerinnungszeit (aPTT oder PTZ) beruhen. Daraus wird dann an Hand einer Eichkurve die Einzelfaktor-Aktivität errechnet.

Andere Testsysteme verwenden Faktor-spezifische chromogene Substrate.

Aussage

Jeder Gerinnungsfaktor hat eine spezifische, für die Hämostase notwendige Mindestaktivität (die nichts mit dem Normalbereich zu tun hat) und eine spezifische Halbwertszeit (Tabelle 3). Aussagen über die Relevanz einer erniedrigten Faktoraktivität sowie eine eventuelle Substitutionstherapie dürfen nur in Zusammenschau mit der Klinik getroffen werden.

Faktor XIII ist in diese Analyse nicht integriert – muss extra bestimmt werden (s.u.).

Normalbereich

Einzelfaktoraktivitäten werden in % eines Normalplasmas angegeben, d.h. die Normalbereiche sind meist zwischen 80 und 120 %. Lediglich Faktoren mit Akut-Phasen-Reaktion (FVIII, vWF) haben höhere Normalbereiche (bis 230%).

Anwendung

- Abklärung pathologischer Globaltests bei klinischer Relevanz
- Dosierung einer Gerinnungstherapie mit Einzelfaktorkonzentraten (z.B. Hämophilie A)
- Abklärung von Lupus-Antikoagulantien (Faktoren XII, XI, IX, VIII)

Tabelle 3 Übersicht Mindestaktivität spezifischer Gerinnungsfaktoren

Faktor	Hämostatisch wirksame Mindestaktivität	biol. Halbwertszeit	Substitution
Fibrinogen	0,7 – 1,0 g/l	3 - 5 d	Fibrinogen-Konzentrat
Prothrombin	20 - 40 %	3 d	Prothrombinkomplexkonzentrat (PCC)
V	15 - 25 %	12 - 36 h	Plasma
VII	5 - 10 %	4 - 6 h	F VII Konzentrat, PCC
VIII	25 - 30 %	11 - 14 h	F VIII- Konzentrate
IX	15 - 25 %	24 - 32 h	F IX- Konzentrate
X	10 - 20 %	1 - 4 d	PCC
XI	10 %	2 - 3 d	Plasma
XII	0 %	40 - 50 h	nicht notwendig
AT	75 % (?)	18 - 30 h	AT- Konzentrat

LUPUSHEMMSTOFF - DIAGNOSTIK

Synonyme

Lupus-Antikoagulans (LAK), Anti-Phospholipid-Antikörper. Anti-Phospholipid-Antikörper sind meist polyklonale oder oligoklonale Autoantikörper, die gegen Phospholipid-gebundene Proteine gerichtet sind. Dazu gehören Lupus-Antikoagulantien, die zu einer (in vitro) Verlängerung der aPTT führen, und andere, nicht-gerinnungswirksame Antikörper (Cardiolipin-AK, beta-2-Glykoprotein 1 AK,

Anti-AnnexinV AK, etc.). Vom Antiphospholipid-Syndrom (APS) spricht man, wenn gleichzeitig auch thromboembolische Ereignisse oder rezidivierende Aborte auftreten.

Testablauf

Nach gültigen Empfehlungen der ISTH sind zur Diagnose eines LAK folgende Kriterien notwendig:

- Verlängerung von 2 unterschiedlichen phospholipid-abhängigen Gerinnungstests (meist werden eine aPTT und die dRVVT (dilute Russell's Viper Venom Time) verwendet).
- Kein Mangel an Faktoren des intrinsischen Systems (XII, XI, IX, VIII). Jedoch können die Antikörper teilweise auch mit FXII oder XI kreuzreagieren, selten auch mit FII.
- Zeichen einer Hemmung im Plasma-Tauschversuch (in einer 1:1 Mischung des Patientenplasmas mit Normalplasma bleibt die aPTT immer noch verlängert).
- Bestätigung der Phospholipid-Abhängigkeit.

[Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. J Thromb Haemost 2009;7:1737-40.]

[Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306.]

Aussage

- LAK sind meist transiente Phänomene in Zusammenhang mit Infektionen und haben hier wahrscheinlich keine pathologische Relevanz.
- Eine durch LAK verlängerte aPTT soll nicht zur Reduktion einer Antikoagulation führen.
- Eine durch LAK verlängerte aPTT ist keine Kontraindikation für einen operativen Eingriff.
- Eine durch LAK verlängerte aPTT muss nicht mit gerinnungsfördernden Substanzen behandelt werden.
- Bei LAK ohne APS besteht wahrscheinlich keine erhöhte Thromboseneigung.
- Das APS hingegen ist mit erhöhter Thromboseneigung assoziiert.

Normalbereich, therapeutischer Bereich

n.a.

Anwendung

Bei unklarer Verlängerung der aPTT.

ICU-SPECIAL

LAK treten häufig bei kritisch kranken PatientInnen auf.

[C.Wenzel, J.Kofler, B.Stoiser, G.Locker, K.Laczika, T.Staudinger, M.Frass, P.Quehenberger, P.Knöbl. Frequent development of antiphospholipid antibodies in intensive care patients. Crit Care Med 2002; 30(4): 763-70.]

PITFALLS

Die verlängerte aPTT bei LAK bewirkt, dass die aPTT nicht mehr zum Monitoring einer UFH-Therapie geeignet ist. Dafür müssen alternative Methoden (TZ, APTT Aktin-FS (eine gegenüber Lupushemmstoff unempfindliche Form der aPTT), Anti-Xa) herangezogen werden.

LMWH und orale Xa-Inhibitoren können eine aPTT-Verlängerung und eine Laborkonstellation ähnlich wie LAK bewirken, daher sollte im Rahmen der LAK-Diagnostik auch ein Anti-Xa Test erfolgen.

FAKTOR XIII

Testablauf

Messung in Plasma.

Kinetischer UV-Test; dieser besteht aus mehreren gleichzeitig ablaufenden Schritten, der Ablauf wird hier stark vereinfacht dargestellt: Thrombinzugabe zur Probe aktiviert Faktor XIII, Faktor XIIIa katalysiert eine Reaktion bei der Ammoniak entsteht, dessen Quantität ist der Faktor XIII-Aktivität proportional.

Es handelt sich dabei um eine chemische Bestimmung unter hoch artifiziellen Bedingungen, die nichts mit der fibrinstabilisierenden Wirkung des FXIII zu tun hat.

Aussage

Faktor XIII-Aktivität

Normalbereich

70-140% der Norm

Anwendung

Weiterführende Diagnostik bei unklarer Blutungsneigung.

Bei Blutungen (insbesondere bei verminderter Gerinnsel-Stabilität im ROTEM® ohne Nachweis einer Hyperfibrinolyse (s.dort)).

ICU-SPECIAL

Bei großflächigen Verbrennungen und in der Neurochirurgie können erniedrigte Faktor XIII-Spiegel beobachtet werden. [Heindl, Spannagl. *Gerinnungsmanagement beim perioperativen Blutungsnotfall. UNIMED Vig*].

Es bestehen keine klaren Grenzwerte oder Substitutionsgrenzen, auch keine wissenschaftliche Evidenz zur Substitution in bestimmten Situationen. Ursachen dafür sind fehlende randomisierte Studien und die unzureichende und langsame Labordiagnostik. Jedoch zeigen klinische Erfahrungen, dass eine Substitution von FXIII bei Polytrauma und Massivblutungen eine Verbesserung der Hämostase (insbesondere bei rezidivierenden Blutungen)bringen kann.

PITFALLS

Falsch niedrige Werte bei sehr hohen (>8g/l bzw. 800mg/dl) und sehr niedrigen (<0,8g/l bzw. 80mg/dl) Fibrinogen-Werten oder bei erhöhtem Ammoniakspiegel.

VON WILLEBRAND FAKTOR

Synonyme

- vWF:Ag (von Willebrand Faktor Antigen) bestimmt die Menge an vWF im Plasma, der Wert sagt nichts über die Aktivität oder die Multimeren-Zusammensetzung aus
- vWF:RiCo (von Willebrand Faktor Ristocetin-Cofaktor) ist eine Aktivitätsmessung der vWF Ristocetin-induzierten Plättchenaggregation
- vWF:MM (von Willebrand Faktor Multimere) bestimmt die Multimeren-Zusammensetzung des vWF

Testablauf

vWF:Ag: Latex-Agglutinationstest aus Citratplasma oder ELISA

vWF:RiCo: Thrombozytenagglutinationstest aus Citratplasma

vWF:MM: aufwändige Elektrophorese

Aussage

Abklärung unklarer Blutungsneigung. vWF wird mit anderen Gerinnungsanalysen nicht erfasst (außer mit PFA-100®).

Das vW-Syndrom Typ 1 ist die häufigste Gerinnungsstörung (Inzidenz 1:100), Typ II und III sind seltener, aber mit einer stärkeren Blutungsneigung assoziiert.

Normalbereich, therapeutischer Bereich

60-180%;

vWF:Ag und RiCo sind Blutgruppen-abhängig, Menschen mit Blutgruppe 0 haben niedrigere Werte.

PITFALLS

vWF ist ein Akut-Phase Protein und daher in diesen Situationen oft erhöht, was lang (2-3 Wochen) anhalten kann. Das kann die Diagnostik eines vWS verschleiern. Bei klinischem Verdacht ist eine Abklärung nach einem Intervall von etwa 6 Wochen sinnvoll.

PROTEIN C

Synonyme

Protein C: Aktivität misst die Funktion des Protein C.

Testablauf

Aktivitätstest mit chromogenem Substrat.

Aussage

- Protein C wird Vitamin K abhängig in der Leber synthetisiert und ist daher bei Vitamin K Mangel bzw. einer Therapie mit Vitamin K Antagonisten vermindert.
- Protein C wird bei systemischer Gerinnungsaktivierung verbraucht. Erniedrigte Spiegel kommen daher auch bei Sepsis, DIC, etc. vor.
- Kongenitale Protein C -Defizienz ist mit einer erhöhten Thromboseneigung assoziiert.

Normalbereich, therapeutischer Bereich

80-120 %

Anwendung

Erkennung eines Protein C Mangelzustandes (angeboren oder erworben)
Steuerung einer Protein C Substitutionstherapie mit Protein C Zymogen (Ceprotrin®)
Diagnose einer DIC
Abschätzung der Mortalität kritisch kranker PatientInnen

ICU-SPECIAL

Ein erniedrigter Protein C-Spiegel ist ein unabhängiger Prädiktor einer erhöhten Mortalität bei Sepsis, ein spontaner Protein C-Anstieg unter Therapie zeigt ein besseres Überleben.

[Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, et al. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. Chest 2001; 120: 915-22.

Macias WL, Nelson DR. Severe protein C deficiency predicts early death in severe sepsis. Crit Care Med 2004; 32: S223-8.

Dhainaut J-F, Shorr AF, Macias WL, et al: Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: Relationship with mortality and organ failure. Crit Care Med 2005; 33: 341–348.]

ROTEM® BEI ICU-PATIENTINNEN

Testablauf

Messung in Citrat-Vollblut.

Point-of-care Testmethode, viskoeastischer Gerinnungstest, keine Probenvorbereitung erforderlich.

Blut wird in Küvette pipettiert, in diese taucht ein geringfügig rotierender Stempel ein. Durch die Gerinnungsaktivierung kommt es zur Ausbildung von Fibrinfäden, die die Stempelrotation zunehmend reduzieren – der Zeitablauf und das Ausmaß der Bewegungsreduktion werden in die typische thrombelastometrische Kurve umgewandelt, die durch numerische Werte beschrieben wird. Die klinisch am häufigsten zur Anwendung kommenden Werte sind die CT (clotting time), die MCF (maximum clot firmness) und die ML (maximum lysis).

Im Gegensatz zur PTZ und aPTT endet die Messung nicht nach Einsetzen der Blutgerinnung mit Ausbildung erster Fibrinfäden (wird bei ROTEM® mit CT wiedergegeben), sondern das Gerinnsel wird sozusagen weiter beobachtet und hinsichtlich Festigkeit (MCF) und Stabilität (ML) beurteilt.

Die Gerinnungsaktivierung erfolgt entweder nur durch Zugabe von Calcium (NATEM®) oder durch Zugabe von Gewebsthromboplastin (EXTEM®, vergleichbar mit PTZ) oder Ellagsäure (Kontaktaktivierung, INTEM®, vergleichbar mit aPTT). Weitere Testmöglichkeiten sind FIBTEM® (Zugabe von Cytochalasin D als Plättchenhemmer, es wird also nur der Fibrin-Anteil des Gerinnsels beurteilt), APTEM® (Zugabe von Aprotinin zum Beweis einer Hyperfibrinolyse) und HEPTEM® (Zugabe von Heparinase zum Nachweis einer Heparinwirkung).

Aussage

Abhängig vom gewählten Test Globaltest der Gerinnung (EXTEM®, INTEM®) oder Beantwortung spezieller Fragestellungen (FIBTEM®, APTEM®, HEPTEM®).

Die Vorteile im Vergleich zu üblichen Labortests sind die rasche Verfügbarkeit und die Messung aus Vollblut (Thrombozyten als zentrale Elemente der Blutgerinnung in der Probe vorhanden).

So wie plasmatische Routinegerinnungstests ist auch ROTEM® nicht empfindlich für Plättchenfunktionsstörungen, vWS oder Plättchenhemmer (ASS, Clopidogrel). ROTEM® ist auch nicht empfindlich auf Vitamin K Antagonisten.

Normalbereich

Abhängig vom Test, werden bei der Messung am Gerät angezeigt.

Anwendung

Die Steuerung prohämostatisch wirksamer Therapien mit ROTEM® ist in bestimmten Akutsituationen (z.B. Polytrauma, Massivblutungen, Lebertransplantationen, Herzchirurgie, postpartale Blutung) von Vorteil.

[http://www.oegari.at/web_files/dateiarchiv/116/Kernaussagen_Management_der_TIC_2011.pdf, Afshari A, Wikkelso A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar 16;(3):CD007871.]

Weitere Einsatzmöglichkeiten könnten die Einschätzung des Thromboserisikos und das Antikoagulantienmonitoring sein; die diesbezüglich vorliegenden Daten sind aber noch nicht ausreichend. Bei Pitfalls von Routinegerinnungstests (mit mangelnder Beurteilbarkeit durch Begleitphänomene oder Begleitmedikamente) kann ROTEM® diagnostische Hinweise zur globalen Gerinnungskompetenz geben.

PITFALLS

Zum Ausschluss einer Blutungsneigung vor invasiven Prozeduren ist ROTEM® nicht geeignet.

Wie bei allen Point-of-Care Testsystemen ist eine entsprechende Qualitätssicherung, Wartung und Schulung des bedienenden und interpretierenden Personals notwendig.

ACT – ACTIVATED CLOTTING TIME

Testablauf

Messung in Vollblut.

Point-of-care Testmethode, d.h keine Probenvorbereitung erforderlich. Gerinnung wird durch Kontakt mit Kaolin aktiviert, Zeit bis zur Gerinnsel-Entstehung wird gemessen.

Aussage

Globaltest der Gerinnung (entsprechend einer Vollblut-aPTT)

Normalbereich, therapeutischer Bereich

120-150s

volle Antikoagulation >600s

Anwendung

Monitoring von UFH und direkten Thrombininhibitoren (Argatroban, Bivalirudin) im Hochdosisbereich (Herz-Lungen Maschine, Herzkatheter).

ICU-SPECIAL

Für niedrigere Dosierungen bei ICU-PatientInnen (z.B. bei Nierenersatztherapie) ist die Testempfindlichkeit nicht ausreichend. Hier bleiben aPTT und TZ die Methoden der Wahl zur Steuerung einer UFH- oder DTI-Therapie.

PITFALLS

ACT fälschlich verlängert bei Mangel an Faktor XII (häufig bei ICU-PatientInnen, s.v.).

Daten über die Aussagekraft einer ACT bei gleichzeitigem Vorliegen eines Lupus-Antikoagulans sind nicht bekannt.