

## GERINNUNGSDIAGNOSTIK

Nach wie vor gilt es heute – entsprechend der Virchow'schen Trias – 3 Bereiche der Hämostase zu unterscheiden: Gefäßsystem, Blutplättchen und das plasmatische Gerinnungssystem. Die relevantesten Substanzen der Gefäßwand sind hierbei das Kollagen, Prostaglandine, der von-Willebrand-Faktor, Gewebefaktoren, Fibrinolyseaktivatoren (wie z. B. der t-PA, *tissue plasminogen activator*) und der wichtigste Fibrinolyseinhibitor PAI-1 (*Plasminogen Aktivator Inhibitor-1*).

Die Blutplättchen fungieren sowohl über ihre Oberflächenrezeptoren (z. B. GP IIb/IIIa, Bindung von Fibrinogen und von-Willebrand-Faktor; GP Ib/IX/V, Bindung des von-Willebrand-Faktors), als auch über ihre Phospholipidschicht, die Gerinnungsfaktoren binden kann.

Darüberhinaus wird durch Sekretion der unterschiedlichsten Produkte aus den thrombozytären Granula die Gerinnungskaskade beeinflusst (z. B. ATP/ADP, Plättchenfaktor 4, Thromboxan A2 oder Serotonin).

### Plasmatische prokoagulatorische Komponenten sind:

- Fibrin(ogen)
- (Pro)thrombin (Gerinnungsfaktor II)
- Gerinnungsfaktoren VIII, IX, XI, XII, Präkallikrein, High-Molecular-Weight-Kallikrein *durch den globalen Gerinnungstest aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) erfasst*
- Vitamin-K-abhängige Gerinnungsfaktoren II, VII, X, IX; Gerinnungsfaktor V *durch den globalen Gerinnungstest Quick/INR (Thromboplastinzeit) erfasst*

### Plasmatische Inhibitoren der Gerinnung / Fibrinolyse sind:

- Antithrombin
- Vitamin-K-abhängig: Protein S und Protein C
- Alpha-2-Antiplasmin
- PAI 1 (Plasminogen Aktivator Inhibitor-1)

## THROMBOPHILIESCREENING – PRÄANALYTIK

*Siehe dazu auch Kapitel Präanalytik*

Material für das Thrombophiliescreening: 1 Serumröhrchen, 1 EDTA-Röhrchen, 1 weiteres EDTA-Röhrchen für molekulargenetische Untersuchungen, 3 Citratröhrchen und 1 Homocystein-Spezialröhrchen. Unmittelbar bzw. spätestens 4 Stunden nach Blutentnahme sollten die Citratröhrchen zentrifugiert und Citratplasma gewonnen werden.

Wichtige anamnestische Daten sollten unbedingt mitangegeben werden: Diagnosen, Einnahme von Medikamenten, wie z. B. Marcumar, Warfarin, Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>), Dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>), Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>), Edoxaban (Lixiana<sup>®</sup>), ASS 100mg, Clopidogrel, orale Kontrazeptiva u.s.w., ggf. Angabe der Schwangerschaftswoche. Alle Proben sollten am Tag der Blutentnahme im Labor sein (Transport bei Raumtemperatur). Falls dies nicht möglich ist, sollte das Citratplasma weggefroren werden.

Eine Vorstellung des Patienten selbst ist nach Terminvereinbarung in unserer Ambulanz jederzeit möglich und gerade in Hinblick auf die präanalytischen Fehlerquellen am sinnvollsten.

## Parameter des Thrombophilie-Screenings

ABO	Blutgruppe (falls nicht bekannt)
PTT	Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit
PTZ	Thrombinzeit
Quick	Thromboplastinzeit nach Quick (INR=International Normalized Ratio)
ANTI III	Antithrombin
FIBRI	Fibrinogen
<b>Mutationen</b>	<b>Einverständniserklärung für molekulargenetische Untersuchungen muß vorliegen</b>
GF VMU	Faktor V Leiden Mutation (funktioneller Test ist die APC-Ratio)
GF IIMU	Prothrombinmutation
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase-Mutation: indiziert nur bei deutlicher Hyperhomozysteinämie
PAI-1	PAI-1-4G/5G-Polymorphismus
<b>Antiphospholipid-Syndrom</b>	
LUPUS	Lupusanticoagulans Tests (dRVVT und PTT Actin)
ANNEXIN	Anti-Annexin Antikörper (Indikation: rezidivierende Aborte)
PHO-MAG	Antiphospholipid-Auto-Antikörper IgM und IgG (Screening)
	Der Screeningtest enthält folgende Antigene: $\beta$ 2-GPI, Cardiolipin, Phosphatidylcholin, -inositol und-ethanolamin, Sphingomyelin
CARD-IGG	
CARD-IGM	Anti-Cardiolipin-Auto-Antikörper IgG und IgM
GLYCO-G	
GLYCO-M	Anti- $\beta$ 2-Glykoprotein-I Auto-Antikörper IgG und IgM
<b>APC</b>	Aktivierte Protein C Resistenz (=APC-Ratio)
	<i>Funktioneller Test für den Nachweis einer Faktor-V-Leiden-Mutation</i>
<b>Großes Blutbild</b>	<b>Großes Blutbild</b>
<b>CRP</b>	<b>CRP</b>
<b>GF VIII</b>	<b>Gerinnungsfaktor VIII-Aktivität</b>
<b>LPA</b>	<b>Lipoprotein (a)</b>
<b>Homocyst</b>	<b>Homocystein</b> (Spezialröhrchen verwenden!)
<i>NICHT in der akuten Phase der Thrombose und NICHT unter Einnahme von Vitamin K-Gerinnungshemmern!</i>	
<b>PROT.S</b>	Protein S Aktivität und freies Protein S Antigen
<b>PROT.SAG</b>	v. a. in der Schwangerschaft und unter Östrogeneinnahme können erworbene Protein S-Mangelzustände vorkommen
<b>PROT.C</b>	Protein C Aktivität
<b>PROT.Z</b>	Protein Z Aktivität. Indikation: TBVT, LE, rezidivierende Aborte, positive Blutungsanamnese. Protein Z steigt in der Schwangerschaft physiologischerweise an.

## SCREENING BEI BLUTUNGSNEIGUNG – PRÄANALYTIK

Siehe dazu auch Kapitel Präanalytik

Material für das Blutungsneigungsscreening: 1 Serumröhrchen, 1 EDTA-Röhrchen, 3 Citratröhrchen und 1 PFA-Spezialröhrchen für die Bestimmung der in-vitro Blutungszeit. Unmittelbar bzw. spätestens 4 Stunden nach Blutentnahme sollten die Citratröhrchen zentrifugiert und Citratplasma gewonnen werden.

Eine Ausnahme bildet hier das PFA-Spezialröhrchen, welches **nicht** zentrifugiert werden soll! Idealerweise sollte die Bestimmung der in-vitro Blutungszeit (PFA, Plättchen-Funktions-Analyse) nicht später als 4 Stunden nach Blutentnahme erfolgen.

### Parameter des Screenings bei Blutungsneigung

ABO	Blutgruppe (falls nicht bekannt)
PTT	Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit
PTZ	Thrombinzeit
Quick	Thromboplastinzeit nach Quick (INR=International Normalized Ratio)
ANTI III	Antithrombin
FIBRI	Fibrinogen
<b>In-vitro Blutungszeit</b>	PFA (Plättchen-Funktions-Analytik)
PFA-EPI	Blutungszeitbestimmung an der Epinephrin-beschichteten Kapillare
PFA-ADP	Blutungszeitbestimmung an der ADP-beschichteten Kapillare
<b>Von Willebrand Diagnostik</b>	<i>Immer als rationelle Stufendiagnostik durchführen!</i>
<b>1.</b>	
GF VIII	Gerinnungsfaktor VIII-Aktivität
GF VIII C	Von-Willebrand-Faktor-Antigen
GFVIII-A	Von-Willebrand-Faktor-Aktivität
VWF-Q-1	Quotient von VWF-Aktivität/VWF-Antigen
VWF-Q-2	Quotient von Faktor VIII-Aktivität/VWF-Antigen
<b>2.</b>	
CBA	Collagen-Bindungs-Aktivität des von-Willebrand-Faktors
VWF-Q-3	Quotient von CBA/VWF-Antigen
<b>3.</b>	
VWF-MA	Multimerendifferenzierung des von-Willebrand-Faktors
<b>GF IX</b>	Gerinnungsfaktor IX-Aktivität
<b>GF XI</b>	Gerinnungsfaktor XI-Aktivität
<b>GF V</b>	Gerinnungsfaktor V-Aktivität
<b>GF VII</b>	Gerinnungsfaktor VII-Aktivität
<b>GF XIII</b>	Gerinnungsfaktor XIII-Aktivität
<b>PROT.Z</b>	Protein Z Aktivität
<b>Großes Blutbild</b>	
CRP und Ferritin	
<b>TA</b>	Thrombozytenaggregationstests

## VON WILLEBRAND-JÜRGENS-SYNDROM

Das von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (vWS) stellt die häufigste Ursache einer angeborenen Blutungsneigung in Europa dar. Die Prävalenz des vWS liegt bei 800 Betroffenen auf 100.000 Einwohner. Weniger als die Hälfte der Betroffenen jedoch haben im Alltag klinisch nachweisbare Symptome. Häufig wird erst aufgrund von zum Beispiel schweren Nachblutungen bei operativen Eingriffen oder im Rahmen von Familienuntersuchungen ein vWS aufgedeckt.

Pathophysiologisch liegt dem vWS eine quantitative und/oder qualitative Störung des von-Willebrand-Faktors zugrunde. Der von-Willebrand-Faktor stellt ein Schlüsselprotein sowohl der primären (Blutplättchenaktivierung und -aggregation), als auch der sekundären Hämostase (plasmatisches Gerinnungssystem) dar.

Bei einem vWS ist daher sowohl die Aggregation der Blutplättchen, als auch das Zusammenspiel der plasmatischen Gerinnungsfaktoren beeinträchtigt.

### Klassifikation

- **Typ 1 vWS:** mehr oder weniger stark ausgeprägter **Mangel des funktionell normalen** von Willebrand-Faktors; in der Regel milde klinische Symptomatik mit Schleimhautblutungen, Nasenbluten, Hämatomneigung, Menorrhagien; autosomal dominanter Erbgang.
- **Typ 3 vWS: vollständiges Fehlen** des von-Willebrand-Faktors (vWF:Ag Spiegel < 1%) im Plasma und in den Thrombozyten, reduzierte Aktivität des Gerinnungsfaktor VIII auf Werte im Bereich der mittelschweren Hämophilie A; autosomal rezessiver Erbgang; bei homozygoten Betroffenen klinisch sehr schwere hämorrhagische Diathese mit vor allem Gelenksblutungen und Muskelhämatomen.
- **Typ 2 vWS:** Strukturelle und funktionelle Defekte des vWS. Unterschieden werden mehrere Unterformen, die je nach molekularem Pathomechanismus im klinischen Erscheinungsbild stark variieren. Unter anderem werden der Typ 2A, 2B, 2M und 2N differenziert.

Daneben können erworbene Formen des vWS bei Herzklappendefekten (v.a. hochgradige Aortenklappenstenose), Autoimmunerkrankungen, malignen lymphatischen Erkrankungen oder als Medikamentennebenwirkung auftreten.

**Klinisch** hinweisend auf ein von-Willebrand-Syndrom können sein: Häufig (spontanes) Nasenbluten, Zahnfleischbluten, Neigung zu spontanen Hämatomen, Nachblutungen im Rahmen von operativen Eingriffen oder Zahnextraktionen, verstärkte oder verlängerte Monatsblutungen bei der Frau.

Hilfreich in der Anamnese ist hier die Anwendung sogenannter Bleeding-Scores.

**Quantitativer Bleeding Score** modifiziert nach *Tosetto A et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a European study (MCMDM-1 VWD), J Thromb Haemost 2006; 4: 766-73.*

Symptom	Score					
	-1	0	1	2	3	4
Epistaxis	---	nein oder banal (< 5 mal im Jahr)	> 5 mal im Jahr oder > 10 min	Vorstellung beim Arzt, z. B. HNO -ohne Therapie-	Tamponade oder Verödung oder Antifibrinolyse	EK-Gabe Plasma-Faktorengabe oder Desmopressin
Haut: Hämatome bzw. Petechien	---	nein oder banal < 1cm	kein Trauma und > 1cm	Vorstellung beim Arzt -ohne Therapie-		
Blutung bei kleinen Wunden	---	nein oder banal (< 5 mal im Jahr)	> 5 mal im Jahr oder > 5 min	Vorstellung beim Arzt -ohne Therapie-	chirurgische Wund-Behandlung erforderlich	EK-Gabe Plasma-Faktorengabe oder Desmopressin
Zahnfleisch-blutung oder andere Schleimhaut-blutungen in der Mundhöhle	---	nein	zumindest schon einmal	Vorstellung beim Arzt -ohne Therapie-	(zahn) chirurgische Wundbehandlung oder Antifibrinolyse	EK-Gabe Plasma-Faktorengabe oder Desmopressin
Zahn-extraktionen	keine Blutung bei mindestens 2 Extraktionen	noch nie extrahiert oder keine Blutung bei 1 Extraktion	in <25% aller Extraktionen geblutet	in >25% aller Extraktionen geblutet keine Intervention	Revisionsnaht oder Tamponade	EK-Gabe Plasma-Faktorengabe oder Desmopressin
Operation	keine Blutung bei mindestens 2 Eingriffen	noch nie operiert oder keine Blutung bei 1 Eingriff	in <25% aller Operationen geblutet	in >25% aller Operationen geblutet keine Intervention	chirurgische Blutstillung Oder Antifibrinolyse	EK-Gabe Plasma-Faktorengabe oder Desmopressin
Muskel-hämatom	---	nie	nach Trauma keine Therapie	spontan keine Therapie	spontan oder traumatisch Notwendigkeit von Desmopressin oder Faktorengabe	spontan oder traumatisch Notwendigkeit von chirurgischer Butstillung oder EK-Gabe

Symptom	Score					
	-1	0	1	2	3	4
Hämarthros	---	nie	nach Trauma keine Therapie	spontan keine Therapie	spontan oder traumatisch Notwendigkeit von Desmopressin oder Faktorengabe	spontan oder traumatisch Notwendigkeit von chirurgischer Butstillung oder EK-Gabe
Gastro-intestinale Blutung	---	nie	assoziiert mit Ulcera oder portalem Hochdruck oder Hämorrhoiden oder Angiodysplasien	spontan	chirurgische Intervention EK-Gabe oder Notwendigkeit von Desmopressin oder Faktorengabe Antifibrinolyse	
Zentrale Blutung	---	nie			subdural und Intervention	intrazerebral und Intervention
Bei Frauen						
Menorrhagie	---	nein	Vorstellung beim Gynäkologen keine Therapie	Anti-fibrinolytika Pille	Dilatation und Kürettage Eisen-substitution	EK-Gabe Desmopressin oder Faktorengabe Antifibrinolyse Hysterektomie
Postpartale Blutung	keine Blutung bei mindestens 2 Geburten	noch nie entbunden oder keine Blutung bei 1 Geburt	Vorstellung bei Gynäkologen keine Therapie	Dilatation und Kürettage Eisen-substitution Anti-fibrinolytika	EK-Gabe Plasma-Faktorengabe oder Desmopressin	Hysterektomie

Score  $\geq$  5 Punkte: Klinischer Verdacht auf eine Blutungsneigung

**Laborchemisch** lässt sich ein vWS in der Regel **nicht anhand des PTT-Wertes** festmachen. Hier ist in erster Linie die Bestimmung der sogenannten *in-vitro* Blutungszeit mittels PFA-System (PFA=Plättchen-Funktions-Analyse) richtungsweisend. Ergänzend erfolgt die Einzelmessung der entsprechenden Gerinnungsfaktor-Aktivitäten.

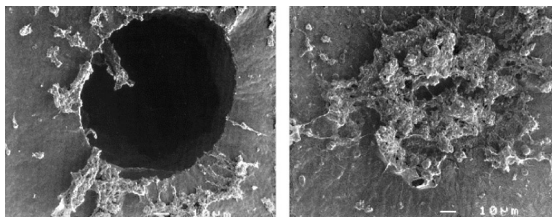
## THROMBOZYTENFUNKTIONSTESTS

### In-vitro Blutungszeit

Das PFA-System stellt eine standardisierte Screeningmethode zur Erfassung von Thrombozytenfunktionsstörungen im Citratvollblut dar. Die hierbei verwendeten Messzellen bilden die *in-vivo* Situation eines verletzten Blutgefäßes nach. Dabei imitiert eine kollagenbeschichtete Membran das Subendothel.

Durch die zusätzliche Beschichtung mit thrombozyten-stimulierenden Mediatoren ADP oder Epinephrin gelingt bei Durchtritt der Patientenprobe durch die Membran die Bestimmung der sogenannten *in-vitro* Blutungszeit oder *in-vitro* Verschlusszeit. Die Zeitdauer in Sekunden bis zum Verschluss der Membranöffnung durch den entstehenden Thrombozytenpfropf dient als Maß für die Thrombozytenfunktion.

Sem Thromb Hemost, 1995; 21, Supp 2, Thieme Verlag, Stuttgart



Offene Aperatur → Aktivierung → Membranverschluss

### Indikationen

- Verdacht auf angeborene Thrombozytenfunktionsstörungen  
Defekte der Thrombozytenadhäsion oder –aggregation
- Verdacht auf erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen

**Medikamente:** Aspirin und alle anderen Schmerzmittel, die Acetylsalicylsäure enthalten; NSAIDs (Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac, Mefenaminsäure, Coxibe); Clopidogrel und Prasugrel (spezifische ADP-Rezeptor-Antagonisten);  $\beta$ -Blocker, Vasodilatoren, Diuretika, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten; diverse  $\beta$ -Laktamantibiotika und Cephalosporine; Trizyklische Antidepressiva, u.v.a.

**Krankheitsbilder:** Urämie, Myeloproliferatives Syndrom, Leberzirrhose, Autoimmunerkrankungen, Verbrauchskoagulopathie.

- Kontrolle der (spezifischen) Wirkung verschiedener Thrombozytenhemmer
- Klinische Blutungsneigung, bzw. Ausschluß eines von-Willebrand-Jürgens-Syndroms
- Präoperatives Screening von Risikopatienten

### Präanalytik und Probenmaterial

- Abnahme bevorzugt im 3,8%-ig gepufferten Citrat-Röhrchen (Sarstedt-Röhrchen mit **blauer** Verschlusskappe, Bezug der Röhrchen auf Anfrage vom Labor)
- Abnahme nach möglichst kurzer Stauung, Butterfly-System vermeiden, nach Abnahme Röhrchen mehrfach vorsichtig schwenken
- Probe muß innerhalb von maximal 4 Stunden im Labor sein (**nicht kühlen!**)
- Idealerweise erfolgt die Vorstellung der Patienten direkt in unserer Ambulanz nach telefonischer Terminvereinbarung

## Thrombozytenaggregation

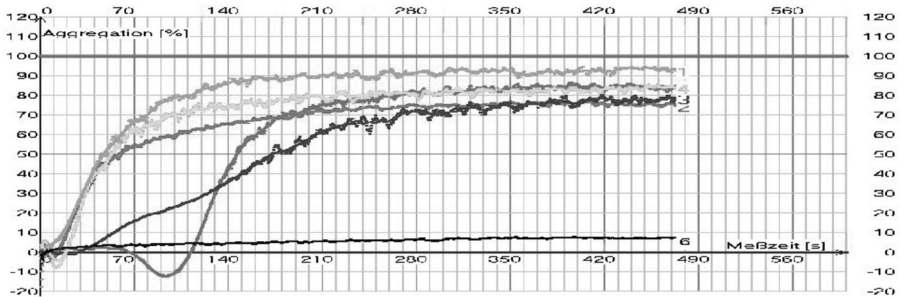
Neben der in vitro Blutungszeitmessung am PFA-100-System steht mit dem Aggregometer nach Born ein weiteres Gerät zur Analyse der Thrombozytenfunktion im Citratvollblut zur Verfügung. Die Abklärung einer Thrombozytenfunktionsstörung erfordert eine umfangreiche Erhebung der Eigen- und Familienanamnese. Hierzu gehört die Kenntnis der aktuellen und insbesondere innerhalb der letzten zehn Tage erfolgten Medikation oder einer stattgefundenen Transfusion von Blutbestandteilen innerhalb der letzten zwei Monate.

Angeborene wie erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen können unabhängig von der Gesamtplättchenzahl vorliegen und zu einer Blutungsneigung unterschiedlicher Ausprägung führen. Charakteristische Blutungszeichen, die vor allem auf eine Störung der primären Hämostase und somit auf eine Plättchenfunktionsstörung hinweisen können, sind:

1. Schleimhautblutungen, die spontan auftreten oder chronische Zahnfleischblutungen; rezidivierende (sich verschlechternde) Epistaxis (Blutung tritt aus beiden Os nasi auf; HNO-Sanierung nicht erfolgreich).
2. Petechien, Purpura oder Hämatome, besonders stammbetont und ohne erinnerliches Trauma
3. Rasches Bluten bei Eingriffen, wie Zahnextraktionen, Tonsillektomie, Adenotomie
4. Hypermenorrhoen und Menorrhagien (Dauer 7-14 Tage), postpartale Blutungen

Die Messungen im Citratvollblut müssen innerhalb von 1-4 Stunden nach Entnahme erfolgen, daher wird die Diagnostik ausschließlich im Rahmen der Vorstellung von Patienten direkt in unserer Ambulanz durchgeführt.

## Adäquate Thrombozytenfunktion eines gesunden Probanden



Kanal	Test	Aggregation Max. (%)	Aggregation Steigerung (%/min)
1	Kollagen 5,0 µg/ml	85.60	102.09
2	ADP 5,0 µM	76.60	94.01
3	Epinephrin 10 µM	79.79	28.28
4	Arachidonsäure 0,5 mg/ml	84.54	122.86
5	Ristocetin 1,5 mg/ml	94.03	86.70
6	Ristocetin 0,5 mg/ml	7.69	9.67



## ABKLÄRUNG APTT-VERLÄNGERUNG

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) wird als sogenannter Gerinnungsglobaltest des „intrinsischen“ Systems eingesetzt. Durch Inkubation von Patienten-Citratplasma mit Kaolin (zur Kontaktphasenaktivierung auf einer negativ geladenen Oberfläche) und Phospholipiden, sowie Ca<sup>2+</sup>-Ionen wird die Gerinnungskaskade in vitro in Gang gesetzt. Die aPTT dient in erster Linie zur Überwachung der Therapie mit unfractionierten Heparinen.

Die aPTT-Zeit in Sekunden ist abhängig von:

- Phospholipiden, Ca<sup>2+</sup>
- Faktor XII
- Faktor XI
- Faktor IX
- Faktor VIII

### Mögliche Ursachen einer aPTT-Verlängerung sind:

- Hämophilie A (Faktor VIII-Mangel)
- Hämophilie B (Faktor IX-Mangel)
- Erworbener Hemmkörper z.B. gegen Faktor VIII
- Von Willebrand-Syndrom (mit Faktor VIII-Erniedrigung)
- Faktor XI-Mangel

### Keine Blutungsneigung

- Faktor XII-Mangel
- Präkallikrein-Mangel
- HMWK-Mangel

### Thrombose- und Abortneigung

- Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom

Nach Ausschluß von möglichen präanalytischen Fehlerquellen (am häufigsten Unterfüllung des Citratröhrchens) und einer Heparinisierung ist folgenden Stufendiagnostik angezeigt:

### Stufendiagnostik – PTT-Verlängerung

1.

**aPTT**

**PTZ**

**Quick**

**FIBRINOGEN**

**Gerinnungsfaktor XII** – häufige Ursache für aPTT-Verlängerung  
– keine klinische Blutungsneigung

2.

Bei klinischer Blutungsanamnese

**Gerinnungsfaktoren VIII, IX und XI**

**Von Willebrand Diagnostik**

3.

Bei klinischer Thrombembolie- oder Abortanamnese

**Antiphospholipid-Auto-Antikörper**

**Lupusantikoagulantien**

4.

**Immer zeitgleich mitbestimmen: großes Blutbild, CRP und Ferritin**

## Stabilitäten von Gerinnungsparametern

Parameter	Probenmaterial	Stabilität			Anmerkungen
<b>GERINNUNGSFAKTOREN UND ANDERE KOMPONENTEN DER HÄMOSTASE</b>					
<b>Zentrifugation des Citratvollblutes innerhalb von 1/2 bis spätestens 4 Stunden nach Blutentnahme anstreben – Transport bei Raumtemperatur!</b>					
		<b>-20°C</b>	<b>4-8°C</b>	<b>20-25°C</b>	
Antithrombin, funktionell	Citrat-P	1m	2w	2d	Inhibitor
APC-Resistenz	Citrat-P	3m	8h	12h	funktioneller Screeningtest
D-Dimere	Citrat-P	6m	4d	8h	Fibrin-Spaltprodukte
Faktor I Fibrinogen	Citrat-P	1m	3d	24h	Substrat
Faktor II Prothrombin	Citrat-P	1m	---	12h	Enzym
Faktor V Proaccelerin	Citrat-P	1m	2d	12h	Koenzym
Faktor VII Prokonvertin	Citrat-P	1m	---	12h	Enzym
Faktor VIII Antihämophiles Globulin A	Citrat-P	2w	---	8h	Koenzym – Bei wiederholten Frier- und Auftauzyklen Aktivitätsverluste
Faktor IX Antihämophiles Globulin B, Christmas Faktor	Citrat-P	1m	---	8h	Enzym
Faktor X Stuart-Prower Faktor	Citrat-P	1m	---	12h	Enzym
Faktor XI Rosenthal Faktor	Citrat-P	1m	---	12h	Enzym
Faktor XII Hagemann Faktor	Citrat-P	1m	---	12h	Enzym
Faktor XIII Fibrinstabili- sierender Faktor	Citrat-P	1m	---	12h	Enzym
HMWK (High molecular weight kininogen) - Kallikrein - Präkallikrein	Citrat-P				Enzyme des endo- genen Gerinnungssys- tems, Vermittlung der Kontaktaktivierung an (Fremd-) oberflächen
aPTT, aktivierte Partielle Throm- boplastinzeit	Citrat-P	1m	8h	12-24h	Globaler Gerinnungs- test zur Erfassung der Faktoren des endogenen Gerinnungssystems

Parameter	Probenmaterial	Stabilität			Anmerkungen
<b>GERINNUNGSFAKTOREN UND ANDERE KOMPONENTEN DER HÄMOSTASE</b>					
<b>Zentrifugation des Citratvollblutes innerhalb von 1/2 bis spätestens 4 Stunden nach Blutentnahme anstreben – Transport bei Raumtemperatur!</b>					
		<b>-20°C</b>	<b>4-8°C</b>	<b>20-25°C</b>	
Protein Z	Citrat-P	3m	3d	3d	Inhibitor von FVa und FVIIIa
Protein C	Citrat-P	3m	3d	3d	Inhibitor von FVa und FVIIIa
Protein S	Citrat-P	1m	---	8h	Inhibitor, Kofaktor von Protein C
Thrombinzeit (TZ)	Citrat-P	1m	3d	24h	Zeit in sec der Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin
Von Willebrand Faktor - Antigen (vWF:Ag) - Aktivität (vWF:Ac)	Citrat-P	1m	24h	12-14h	Adhäsives Glykoprotein der primären und sekundären Hämostase
Quick/INR Thromboplastinzeit/International Normalized Ratio	Citrat-P	1m	8h	12-24h	Globaler Gerinnungstest zur Erfassung der Faktoren des exogenen Gerinnungssystems

## DIREKTE ORALE ANTIKOAGULANTIEN (DOAC)

Die häufigsten Indikationen für die Einnahme plasmatischer Gerinnungshemmer sind die Behandlung beziehungsweise Sekundärprophylaxe des Vorhofflimmerns und die der venösen Thromboembolien. Hierbei bergen aber die Vitamin-K-Antagonisten und die Heparine, seit Jahrzehnten etablierte Antikoagulantien, Nachteile.

Heparin muß parenteral verabreicht werden und kann, wenn auch selten, eine heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT Typ II) auslösen. Vitamin-K-Antagonisten werden oral gegeben, haben ein enges therapeutisches Fenster, zeigen starke intraindividuelle Schwankungen, vor allem aber zahlreiche Wechselwirkungen mit Medikamenten und Nahrungsmitteln. Folglich sind bei der Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten häufigere Dosisanpassungen und ein regelmäßiges Gerinnungsmonitoring zwingend erforderlich. Der langsame Wirkungseintritt der Vitamin-K-Antagonisten erfordert eingangs ein Bridging mit niedermolekularen Heparinen. Die lange Halbwertszeit wiederum erfordert entsprechende Maßnahmen vor invasiven Eingriffen. Beide Situationen bergen im klinischen Alltag sowohl ein erhöhtes Blutungs- als auch Thrombembolierisiko.

Direkte orale Antikoagulantien (DOAC) vereinfachen Prophylaxe und die Therapie von Thromboembolien und Schlaganfällen, da sie viele Anforderungen an den idealen Wirkstoff zur Antikoagulation erfüllen, siehe nachstehende Tabelle (*modifiziert, Referenz: Dübgen, S et al, Neue direkte Antikoagulantien versus Vitamin-K-Antagonisten. Der Allgemeinarzt 04/12*). Ein Monitoring unter der Einnahme von DOAC ist nicht möglich. Die regelmäßige Kontrolle von Nieren- und Leberfunktion ist daher zu beachten. Direkte Antidots sind in Entwicklung, bzw. zum Teil schon in Anwendung (z.B. für Dabigatran).

Eigenschaften eines idealen Antikoagulans	Antikoagulantien					
	VKA <sup>1</sup>	NMH <sup>2</sup>	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Orale Gabe	+	-	+	+	+	+
Dosis-Wirkung vorhersehbar	-	+	+	+	+	+
keine Dosisanpassung	-	-	(+)	+	+	+
Breites therapeutisches Fenster	-	++	+	+	+	+
Tägliche Einmalanwendung	+	(+)	-	+	-	+
Niedrige Kosten	++	-	-	-	-	-
Kein erhöhtes Blutungsrisiko	-	-	-	-	-	-

VKA<sup>1</sup>: Vitamin-K-Antagonisten; NMH<sup>2</sup>: Niedermolekulare Heparine

Nach Einnahme von DOAC werden die Ergebnisse der allgemeinen und speziellen Gerinnungsanalysen abhängig von Dosierung, Zeit der Blutentnahme (Tal- oder Peak-Konzentration) und Wirkmechanismus unterschiedlich stark beeinflusst. Um Routinegerinnungs- und Spezialgerinnungsanalysen möglichst störungsfrei durchführen zu können, ist es ratsam, Blutentnahmen vor der Einnahme der nächsten Dosis durchzuführen. Die klassische Blutgerinnungskaskade und die Angriffspunkte von DOAC sind in der Abbildung unten dargestellt (modifiziert, Referenz: Stämpfli SF et al, Wirkungsweise alter und neuer Antikoagulantien. Herz 33, 2008, Nr.1).

