

Wissenschaftliche Laborinformation: Hämostaseologie



Das Labor
an Ihrer Seite

 Labor Dr. Wisplinghoff

Inhalt

Thrombophile Diathese	2
Monitoring der Therapie/Prophylaxe mit gerinnungshemmenden Medikamenten	8
Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) Typ II	12
Hämorrhagische Diathese	14
Diagnostische Empfehlungen auf einen Blick	22
Präanalytik	23
Gerinnungsambulanz	23
Literatur	24

Die Hämostaseologie hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die Erforschung thrombophiler Risikofaktoren als Ursache verschiedenster Krankheitsbilder erbrachte wichtige Erkenntnisse für deren Therapie.

Heute sind zahlreiche neue gerinnungswirksame Substanzen verfügbar. Indikationsstellung, Dosierung und Monitoring der Präparate werden zunehmend komplexer und erfordern nicht selten die Mithilfe hämostaseologisch erfahrener Kollegen. Ebenso konnte durch intensive Forschung die Diagnostik und Therapie hämorrhagischer Diathesen weiter optimiert werden. Bei der Beurteilung der neuen Methoden zur Abklärung einer Blutungsneigung bedarf es hämostaseologischer Fachkenntnis und Erfahrung.

Die Hämostase zeichnet sich durch ein Gleichgewicht zwischen pro- und antikoagulatorischen Faktoren aus. Daraus resultiert die Bereitschaft, eine Blutung rasch zu stillen, ohne dabei eine überschießende Gerinnungsaktivierung mit der Folge eines Gefäßverschlusses zu bewirken. Ist dieses Gleichgewicht gestört, entwickelt sich eine thrombophile oder hämorrhagische Diathese. Die entsprechende Ursache wird – neben Anamnese und klinischer Untersuchung – anhand von Blutuntersuchungen abgeklärt. Die sich daraus ergebende Therapie/Prophylaxe wird ebenfalls anhand bestimmter Laborparameter überwacht.

Thrombophile Diathese

Als Thrombophilie wird ein Zustand bezeichnet, bei dem im Vergleich zur Normalbevölkerung eine erhöhte Neigung zu thromboembolischen Ereignissen (arterielle/venöse Thrombosen, Aborte) infolge einer Störung des Hämostasesystems besteht.

Das Thromboserezidivrisiko hängt entscheidend davon ab, ob das initiale Ereignis mit einem transienten oder persistierenden Risikofaktor assoziiert war. So beträgt die Rezidivinzidenz im ersten Jahr nach Beendigung einer antikoagulatorischen Sekundärprophylaxe circa 3 % bei Patienten mit einem vorübergehenden Risikofaktor, wie zum Beispiel einer vorausgegangenen Immobilisierung. Demgegenüber weisen Patienten mit einem persistierenden Risikofaktor, wie zum Beispiel einem hereditären Defekt, eine deutlich höhere Rezidivinzidenz von circa 10 % auf.

Ziel der Thrombophilie-Diagnostik ist daher, das individuelle Risikoprofil eines Patienten für thromboembolische Rezidive zu ermitteln. Anhand dessen kann unter Abwägung des potenziellen Blutungsrisikos die Notwendigkeit und Dauer einer Antikoagulation zur Sekundärprophylaxe festgelegt werden.

Störungen des Hämostasesystems können entweder hereditär sein oder im Zusammenhang mit Krankheiten, Medikamenteneinnahmen oder einer Schwangerschaft erworben werden. Die Tabellen 1 und 2 (Seiten 6 und 7) geben einen Überblick über die wichtigsten hereditären und erworbenen Formen der thrombophilen Diathese. Anzumerken ist, dass in bis zu 30 % der Fälle kein thrombophiler Risikofaktor nachgewiesen werden kann, und somit die Ursache der Thromboseneigung bei diesen Patienten derzeit noch unklar bleibt.

Diagnostisches Vorgehen

Bevor die Diagnostik auf einen thrombophilen Hämostasedefekt nach einem thrombotischen Ereignis initiiert wird, sollten thrombogene Grunderkrankungen wie zum Beispiel Tumoren beziehungsweise ein erworbener passagerer Risikofaktor (zum Beispiel Immobilisierung) ausgeschlossen sein. Neben der Erhebung der Krankengeschichte des Patienten sind unter anderem ein Blutbild sowie Entzündungsparameter als Basisdiagnostik sinnvoll.

Ebenso ist die Lokalisation der Thrombose von Bedeutung, da bei Thrombosen an untypischer Stelle (zum Beispiel Mesenterialvenenthrombose) häufiger Hämostasedefekte als Ursache nachgewiesen werden. Schließlich kann die Familienanamnese Hinweise auf einen möglichen erblichen Defekt geben. Derzeit wird bei folgenden Indikationen eine Thrombophiliediagnostik empfohlen:

- Erstmanifestation einer Thrombose oder Lungenembolie vor dem 45. Lebensjahr
- rezidivierende venöse Thromboembolien und Thrombophlebitiden
- Thrombosen an ungewöhnlicher Lokalisation
- familiäre Häufung thromboembolischer Ereignisse
- rezidivierende Aborte
- ggf. vor geplanter Hormonersatztherapie (HRT) oder oraler Kontrazeption bei auffälliger Familienanamnese

Ist die Indikation zu einer Gerinnungsabklärung gegeben, sollten die in Tabelle 1 (Seite 6) beschriebenen Parameter untersucht werden. Bei negativen Befunden kann eine weitere Diagnostik (siehe Tabelle 3, Seite 7) erwogen werden, sofern ein dringender Verdacht auf einen angeborenen Defekt besteht, zum Beispiel aufgrund einer positiven Familienanamnese.

Bewertung der Befunde

Die Interpretation pathologischer Ergebnisse der Gerinnungsdiagnostik erfordert besondere Erfahrung, nicht zuletzt weil die Differenzialdiagnose zwischen hereditären und erworbenen Störungen für die diagnostische und therapeutische Strategie wichtig sein kann. Grundsätzlich sollten, abgesehen von molekulargenetischen Untersuchungsergebnissen (Faktor-V-Leiden-Mutation und Prothrombinmutation), alle auffälligen Befunde durch eine Zweituntersuchung bestätigt werden. Zur Differenzierung von angeborenen und erworbenen Veränderungen sind häufig mehrere Verlaufskontrollen notwendig. Eine gezielte Familienuntersuchung kann bei Verdacht auf erbliche Defekte sinnvoll sein.

Mögliche erworbene Veränderungen des Hämostasesystems (zum Beispiel Akut-Phase-Reaktion, Lebersynthesestörung, Vitamin-K-Mangel, Antikoagulation) müssen in die Beurteilung der Thrombophiliediagnostik mit einbezogen werden, da sie die Ergebnisse bestimmter Parameter beeinflussen.

So ist die Kenntnis der Leberfunktion von Bedeutung für die Beurteilung pathologischer Testergebnisse von Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren – zur Einschätzung der Lebersyntheseleistung kann orientierend der Quick-Wert herangezogen werden. Die zusätzliche Bestimmung von PTT und Thrombinzeit (TZ) ist sinnvoll, um den Einfluss möglicher Antikoagulantien zu erkennen und um auch seltene Ursachen einer Thrombophilie (zum Beispiel Dysfibrinogenämie) zu erfassen.

In der Akutphase eines thromboembolischen Ereignisses können die Parameter der Thrombophiliediagnostik verändert sein. Normalbefunde schließen einen hereditären Defekt aus, erniedrigte Werte in dieser Phase beweisen dagegen nicht einen angeborenen Defekt. Die endgültige Diagnose darf daher erst nach mindestens einmaliger Bestätigung in ausreichendem zeitlichen Abstand gestellt werden.

Unter oraler Antikoagulation mit Cumarinderivaten sind die Vitamin-K-abhängigen Inhibitoren Protein C oder Protein S in der Regel vermindert. Frühestens 4–6 Wochen nach Absetzen der oralen Antikoagulation lässt sich eine Diagnostik wesentlich sicherer durchführen. Dies gilt auch für die Bestimmung von Lupusantikoagulans.

Unter Heparintherapie kann Antithrombin vermindert sein, eine Kontrolle sollte 2–4 Wochen nach Beendigung der Therapie erfolgen.

Unter neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) können einzelne Tests in unterschiedlicher Ausprägung verändert sein (siehe Kapitel „Therapiemonitoring“).

Gesicherte thrombophile Hämostaseveränderungen

APC-Resistenz

Die Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC-Resistenz) ist die häufigste hereditäre Prädisposition für venöse Thrombosen in den Industrieländern. Beim Gesunden führt aktiviertes Protein C zum proteolytischen Abbau des aktivierten Gerinnungsfaktors V (zum Teil auch VIII), und damit zu einer Hemmung des Gerinnungsablaufs. Bei der Faktor-V-Leiden-Mutation – mit circa 95 % die häufigste Ursache einer APC-Resistenz – ist aufgrund einer mutierten Faktor V diese Inhibition nicht möglich.

Bei einem pathologischen funktionellen APC-Resistenztest sollte daher eine molekulargenetische Untersuchung auf die Faktor-V-Leiden-Mutation folgen, um anhand der Differenzierung zwischen hetero- und homozygoten Trägern das Thromboserisiko genauer abschätzen zu können.

Die seltene erworbene APC-Resistenz entsteht durch Veränderungen des Faktors VIII, Protein C und Protein S,

zum Beispiel im Rahmen einer Schwangerschaft oder unter der Einnahme von oralen Kontrazeptiva sowie bei immunologischen Erkrankungen.

Prothrombin-Genmutation (G20210A)

Eine Mutation in der nicht translatierten 3'-Region des Prothrombin-Gens (G/A-Austausch an Nukleotidposition 20210) führt zu einem erhöhten Plasmaspiegel von Prothrombin (Faktor II), der mit einem erhöhten Thromboserisiko einhergeht. Die Mutation ist der zweithäufigste thrombophile Risikofaktor, sie kann molekulargenetisch nachgewiesen werden.

Antithrombin-Mangel

Antithrombin inhibiert die aktivierten Faktoren II, V, VIII, IX, X und XI und ist somit der wichtigste Inhibitor der Blutgerinnung. Das Thromboserisiko bei Antithrombin-Mangel ist daher höher als bei den anderen hereditären Defekten.

Bevor die Diagnose eines hereditären Antithrombin-Mangels gestellt wird, müssen erworbene Mangelzustände, zum Beispiel infolge von Lebererkrankungen, einem Verbrauch bei akuter Thrombose oder im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie (DIC), bei langdauernder Heparintherapie oder infolge eines nephrotischen Syndroms, ausgeschlossen sein.

Protein-C-Mangel

Der hereditäre Protein-C-Mangel wird autosomal dominant vererbt. Der sehr seltene homozygote Defekt mit stark erniedrigten Protein-C-Spiegeln führt bereits im Neugeborenenalter zu einer Purpura fulminans und erfordert eine lebenslange regelmäßige Substitutionstherapie und/oder eine intensive orale Antikoagulation.

Vor der Diagnose eines hereditären Protein-C-Mangels müssen erworbene Veränderungen, zum Beispiel

Leberinsuffizienz, Vitamin-K-Mangel, Behandlung mit Cumarinderivaten (zum Beispiel Marcumar) oder Verbrauchsreaktionen als Ursache des erniedrigten Protein-C-Spiegels ausgeschlossen sein. In der akuten Phase nach einer frischen Thrombose kann Protein C durch einen Verbrauch ebenfalls vermindert sein.

Protein-S-Mangel

Protein S ist ein Kofaktor der durch aktiviertes Protein C vermittelten Degradation der aktivierten Gerinnungsfaktoren V und VIII. Im Serum liegt es in freier oder in gebundener Form (an C4b-Protein) vor, nur die freie Form ist enzymatisch aktiv.

Wegen der Vitamin-K-Abhängigkeit kann – wie beim Protein-C-Mangel – eine sichere Diagnose nur nach einer 4–6 wöchigen Therapiepause einer oralen Antikoagulation gestellt werden. Interferenzen mit funktionellen Testsystemen können durch erhöhte Faktor-VIII-Aktivitäten und bei Patienten mit APC-Resistenz entstehen. Vor Diagnose eines hereditären Defektes müssen erworbene Protein-S-Mangelzustände, bedingt durch Leberinsuffizienz, Verbrauchsreaktionen, Cumarintherapie, Vitamin-K-Mangel, Östrogentherapie oder eine Schwangerschaft, ausgeschlossen sein.

Aufgrund der schwierigen Labordiagnostik sollten vor der Diagnose eines angeborenen Protein-S-Mangels grundsätzlich mehrere Kontrolluntersuchungen veranlasst werden. Bei Vorliegen einer Faktor-V-Leiden-Mutation kann die Bestimmung der Protein-S-Aktivität aufgrund einer Beeinträchtigung der Messung zu falsch erniedrigten Werten führen.

Hyperhomocysteinämie (HHC)

Homocystein (HC) ist eine Aminosäure, die dem Methionin entstammt, das im Weiteren in Cystein umgewandelt werden kann. Mutationen der hierfür erforderlichen Enzyme, am häufigsten der Methylentetrahydrofolat-

Reduktase (MTHFR), können eine Hyperhomocysteinämie (HHC) verursachen. Die erworbene HHC kann Folge eines Vitamin-B6-, Vitamin-B12- oder Folsäuremangels sein.

Bei Patienten mit Thrombosen, insbesondere arteriellen, werden signifikant häufiger erhöhte HC-Werte gemessen. Die zugrunde liegenden Pathomechanismen sind derzeit noch nicht vollständig geklärt.

Faktor-VIII-Erhöhung

Dauerhaft erhöhte Faktor-VIII-Aktivitäten führen zu einem erhöhten Thromboserisiko.

Die Diagnose einer angeborenen und damit persistierenden Faktor-VIII-Erhöhung ist jedoch nur gerechtfertigt nach Ausschluss von Erkrankungen, die zu einem reaktiven Anstieg im Sinne einer Akut-Phase-Reaktion führen. Auch zu langes Stauen bei der Blutentnahme kann eine falsch erhöhte Faktor-VIII-Aktivität verursachen.

Eine dauerhaft erhöhte Faktor-VIII-Aktivität muss durch mehrfache Verlaufskontrollen bestätigt werden.

Antiphospholipid-Antikörper, Lupusantikoagulans

Antiphospholipid-Antikörper (APA) sind erworbene Autoantikörper gegen Phospholipid-Proteinkomplexe. Sie sind mit einem erhöhten Risiko für venöse oder arterielle Thrombosen sowie Aborte assoziiert, selten führen sie zu einer Thrombozytopenie oder zur Verminderung der Aktivität von Einzelfaktoren mit konsekutiven Blutungen. Als sekundäre Form können sie im Rahmen von Autoimmun- und lymphoproliferativen Erkrankungen auftreten. Lupusantikoagulantien sind APA, die phospholipidabhängige Gerinnungstests verlängern.

Die Diagnose eines Antiphospholipid-Antikörpersyndroms ist schwierig und umfasst die Durchführung verschiedener funktioneller Tests zum Nachweis eines

Lupusantikoagulans sowie immunologische Verfahren zur Bestimmung der unterschiedlichen APA (insbesondere Antikörper gegen Cardiolipin, β 2-Glykoprotein-1). Da APA und Lupusantikoagulans auch passager auftreten können, muss vor einer endgültigen Diagnose eine Bestätigung in einem Abstand von mindestens zwölf Wochen erfolgen (Classification Criteria for APS, Update 2006).

Die Therapie mit Cumarinderivaten und NOAK kann die funktionelle Diagnostik auf ein Lupusantikoagulans beeinträchtigen, so dass ein pathologisches Ergebnis nach Beendigung der Therapie kontrolliert werden muss.

Kombinationsdefekte

Das Risiko für Thrombosen potenziert sich bei Auftreten von kombinierten Defekten, nicht selten finden sich Kombinationen mit der Faktor-V-Leiden-Mutation.

Die Einnahme oraler Kontrazeptiva potenziert das Thromboserisiko ebenfalls. So steigt zum Beispiel das kumulative Risiko für das Auftreten einer Thrombose bei einer Faktor-V-Leiden-Mutation (heterozygot) unter Einnahme der „Pille“ auf das 30–35-Fache gegenüber der Normalbevölkerung.

Literaturhinweise zu diesem Thema finden Sie am Ende dieser Laborinformation ab Seite 24.

Tab. 1:
Prävalenz thrombophiler Gerinnungsstörungen

Gerinnungsstörung	Prävalenz (%)	
	Normalbevölkerung	Patienten mit Thrombosen
Angeboren		
APC-Resistenz (Faktor-V-Leiden-Mutation)	3,6 – 6,0 (heterozygot)	20 – 28 (heterozygot)
Prothrombinmutation G20210A	1 – 4	2 – 8
Antithrombin-Mangel	0,02 – 0,17	1 – 2
Protein-C-Mangel	0,14 – 0,5	2,5 – 5
Protein-S-Mangel	0,7 (nicht gesichert)	2 – 5
Hyperhomocysteinämie (angeboren + erworben)	5 – 10	10 – 25
FVIII-Erhöhung	5	10 – 20
Erworben		
APS (Lupusantikoagulans, Antiphospholipid-Ak)	1 – 5	8 – 15

Tab. 2:
Klinische Manifestationen
thrombophiler Hämostasestörungen

Gerinnungsstörung	Thrombose		Abort, Tot- geburt
	venös	arteriell	
APC-Resistenz (Faktor-V-Leiden-Mutation)	+	-	(+)
Prothrombinmutation G20210A	+	-	(+)
Antithrombin-Mangel	+	-	(+)
Protein-C-Mangel	+	+	
Protein-S-Mangel	+	+	
Hyperhomocysteinämie (angeboren und erworben)	+	+	(+)
FVIII-Erhöhung	+	-	
APS (Lupusantikoagulans, Antiphospholipid-Ak)	+	+	+

Tab. 3:
Weitere thrombophile Risikofaktoren
(sehr selten oder nicht gesichert)

Dysfibrinogenämie
Mangel an <ul style="list-style-type: none"> ▪ Plasminogen ▪ TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor)
Erhöhung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-(4G/5G)-Polymorphismus) ▪ TAFI (Thrombin-activatable Fibrinolysis Inhibitor) ▪ Lipoprotein (a)
Mutationen an thrombozytären Rezeptoren <ul style="list-style-type: none"> ▪ HPA-1a/1b-Polymorphismus am thrombozytären GP IIb/IIIa (Fibrinogenrezeptor) ▪ 807CT-Polymorphismus am thrombozytären GP Ia (Kollagenrezeptor)

Monitoring der Therapie/Prophylaxe mit gerinnungshemmenden Medikamenten

Eine Vielzahl neuartiger gerinnungswirksamer Substanzen wurde in den letzten Jahren zugelassen, deren Dosierung und Monitoring zunehmend komplexer wird. Neben der Bestimmung der PTT und Anti-Xa-Aktivität zur Kontrolle einer Therapie mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin sowie der INR (Quick-Wert) für die Überwachung einer Cumarin-Therapie stehen nun weitere Laborparameter zur Verfügung, insbesondere die auf die jeweilige Substanz kalibrierten Gerinnungstests zur Spiegelbestimmung der NOAK.

Sowohl die Xa-Hemmer (Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban) als auch der Thrombin-Inhibitor Dabigatran werden in Standarddosierungen verabreicht, ein Monitoring ist daher in der Regel nicht notwendig. Unter bestimmten Umständen (zum Beispiel Niereninsuffizienz, unklare Blutungen unter Medikation) kann jedoch eine Kontrolle des Medikamentenspiegels hilfreich sein.

Für die Xa-Inhibitoren basiert die Spiegelbestimmung auf einer auf das jeweilige Medikament kalibrierten Anti-Xa-Messung, für Dabigatran auf einer modifizierten Thrombinzeit, beides aus Citratblut.

Je nach Fragestellung sollte die Blutentnahme vor Einnahme des Medikaments (Talspiegel, zum Beispiel zum Ausschluss einer Kumulation/Überdosierung) oder 2 – 4 Stunden nach Einnahme (Peakspiegel, zum Beispiel zum Wirksamkeitsnachweis) erfolgen.

Die Globaltests Quick und PTT werden durch die NOAK beeinflusst, erlauben aber keine beziehungsweise nur vage Rückschlüsse bezüglich des klinischen Effekts. Weiterhin ist zu beachten, dass diese Substanzen in unterschiedlicher Ausprägung eine Vielzahl weiterer Gerinnungstests beeinflussen (siehe Tabelle 5).

Bei Verdacht auf eine ASS- oder Clopidogrel-Resistenz haben sich mittlerweile Untersuchungsmethoden zum Wirksamkeitsnachweis der Thrombozytenaggregationshemmer etabliert. Hier seien insbesondere die verschiedenen Thrombozytenaggregationstests unter laufender Therapie genannt.

Tab. 4:
Monitoring verschiedener Antikoagulantien, Aggregationshemmer

Antikoagulans	Laborparameter
Unfraktioniertes Heparin	PTT (Thrombinzeit, Anti-Xa-Aktivität)
Niedermolekulare Heparine, Danaparoid	Anti-Xa-Aktivität
Fondaparinux	Anti-Xa-Aktivität
Vitamin-K-Antagonisten	INR (Quick-Wert)
NOAK Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)	Anti-Xa-Aktivität, auf Medikament kalibriert (Spiegelbestimmung)
NOAK Thrombininhibitoren (Dabigatran)	modifizierte Thrombinzeit (Spiegelbestimmung)

Aggregationshemmer	Untersuchungsmethode
ASS, Clopidogrel	Multiplate-Thrombozytenaggregometrie Thrombozytenaggregation nach Born

Tab. 5:
Einfluss der NOAK auf Gerinnungstests (Messung im Peak)

Gerinnungstest	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban
Quick/INR	↓/↑	↓/↑	(↓/↑)
aPTT	↑	↑	(↑)
Fibrinogen	normal	↓	normal
Thrombinzeit	normal	↑↑↑	normal
D-Dimere	normal	normal	normal
Antithrombin (Xa-basiert)	↑	normal	↑
Protein-C-Aktivität (chromogen)	normal	normal	normal
Protein-S-Aktivität	↑↑	↑↑	↑
Protein-S-Antigen, frei	normal	normal	normal
APC-Resistenz-Test (Ratio)	↑*	↑*	(↑)*
Lupus-Antikoagulans	↑↑**	↑↑	↑
Anti-Phospholipid-Antikörper	normal	normal	normal
Faktor VIII (chromogen)	normal	normal	normal
Faktoren VIII, IX, XI, XII (koagulometrisch)	↓	↓↓	(↓)
Faktoren II, V, VII, X (koagulometrisch)	↓↓	↓	(↓)
Faktor XIII	normal	↓	normal
von-Willebrand-Faktor-Antigen/-Aktivität	normal	normal	normal

* Aufgrund einer erhöhten Ratio kann der APC-Resistenz-Test falsch normal ausfallen (ggf. Faktor-V-Leiden-Mutation molekulargenetisch ausschließen).

** falsch pathologisch

Der Einfluss auf die Gerinnungstests ist methodenabhängig. Für Edoxaban sind noch keine validen Daten publiziert; erste Erfahrungen deuten darauf hin, dass der Einfluss auf die Gerinnungstests in etwa dem von Rivaroxaban entspricht. Tabelle angelehnt an: „Die Einflüsse von Antikoagulanzen auf Routine- und Spezialdiagnostik im Gerinnungslabor.“ (Roche Diagnostics)

Abb. 1:
Wirkweise herkömmlicher Antikoagulantien

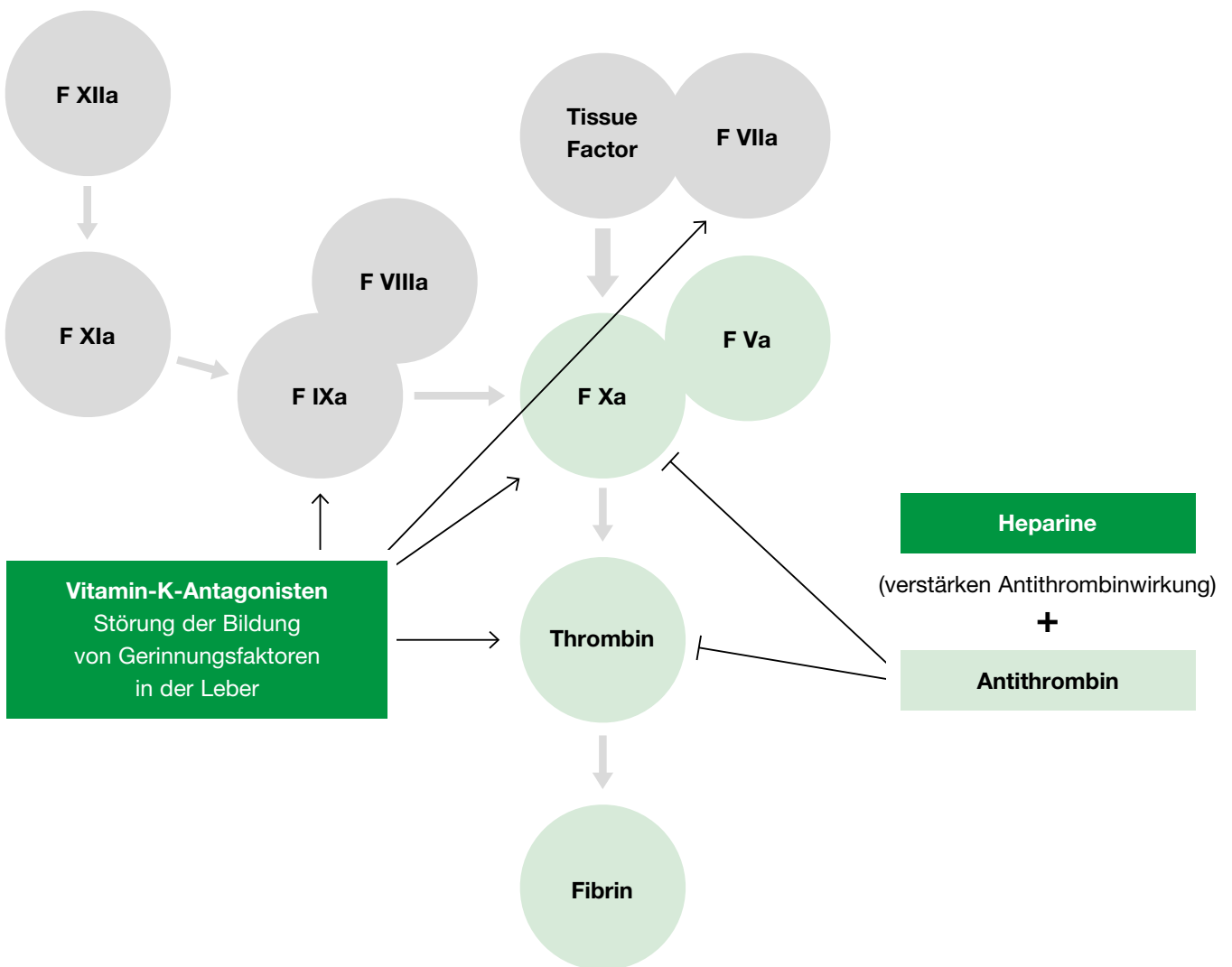
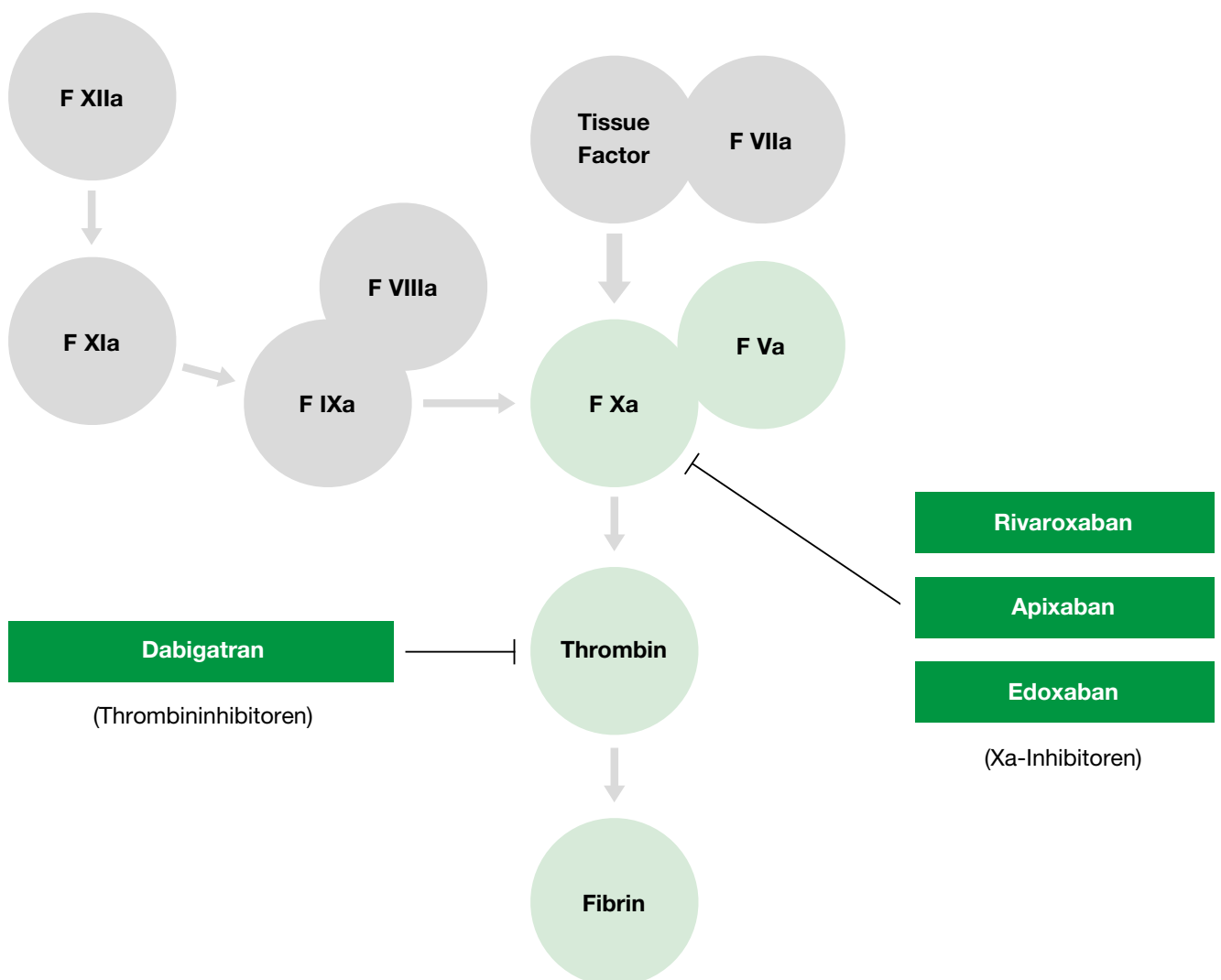


Abb. 2:
Wirkweise neuer direkter oraler Antikoagulantien



Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) Typ II

Die heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) Typ II ist eine mit zum Teil schweren thromboembolischen Komplikationen einhergehende Nebenwirkung der Heparintherapie. Man unterteilt die HIT in zwei pathogenetisch unterschiedliche Formen, die als HIT Typ I und II bezeichnet werden. Bei der HIT Typ I handelt es sich um die häufigere, nicht-immunologisch bedingte Form der HIT. Hierbei kommt es zu einem Abfall der Thrombozytenwerte, der typischerweise in den ersten 48 Stunden einer hochdosierten Heparintherapie auftritt und meistens mit Thrombozytenwerten zwischen 100 und 150/nl, nur selten unter 100/nl, einhergeht. In der Regel ist die HIT Typ I spontan reversibel, ohne dass die Heparintherapie unterbrochen werden muss.

Die HIT Typ II hingegen ist eine ernstzunehmende, immunologische Reaktion und betrifft bis zu 3 % der Patienten, die Heparin über mehrere Tage/Wochen erhalten. In der Regel manifestiert sich die HIT Typ II 5–14 Tage nach Beginn der Heparintherapie, bei Reexposition mit dem Medikament auch schon wenige Stunden nach Beginn. Typischerweise kommt es zu einem Abfall der Thrombozytenzahlen um mehr als 50 % des Ausgangswertes, selten unter 20/nl (siehe 4T-Score Tabelle 6, Seite 13).

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II führt aufgrund einer Thrombozytenaktivierung zu einem stark erhöhten Thromboserisiko. Dies kann – trotz niedriger Thrombozytenwerte und laufender Heparin-gabe – zu schwerwiegenden thromboembolischen Komplikationen führen, die eine sofortige Umstellung der Antikoagulation (auf zum Beispiel Danaparoid, Fondaparinux, Argatroban) erforderlich machen. Nach Beendigung der Heparin-gabe kehren die Werte im Allgemeinen innerhalb einiger Tage auf Normalwerte zurück.

Die HIT ist nicht an ein bestimmtes Heparin gebunden. Sowohl unfraktioniertes wie auch niedermolekulare Heparine sind in der Lage, eine HIT auszulösen; das Risiko ist jedoch bei Verwendung von unfraktioniertem Heparin deutlich höher.

Pathogenetisch verantwortlich sind Antikörper gegen Komplexe bestehend aus Heparin und Plättchenfaktor 4 (PF4). Die Immunisierung erfolgt bei Erstexposition durchschnittlich nach fünf Tagen. Durch Bindung der Antikörper an die Heparin/PF4-Komplexe entstehen Immunkomplexe, die an den Fc-Rezeptor der Thrombozyten binden und diese aktivieren.

Als Folge der Thrombozytenaktivierung resultiert auch eine plasmatisch gesteigerte Gerinnungsaktivität, die die Ausbildung von venösen und arteriellen Thrombosen begünstigt. Gleichzeitig führt die antikörpervermittelte Thrombozytenaggregation zur pathognomonischen Thrombozytopenie.

Selten wurden auch Thrombosen im Rahmen einer HIT-II ohne Thrombozytopenie beschrieben. Bei einer thromboembolischen Komplikation unter suffizienter Heparinprophylaxe sollte daher immer auch an eine HIT-II gedacht werden.

Für die Diagnostik einer HIT-II gibt es immunologische Verfahren zum Nachweis der Antikörper sowie funktionelle Tests zum Nachweis der antikörperabhängigen Thrombozytenaktivierung.

Tab. 6:
4T-Score zur Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) Typ II

		Wahrscheinlichkeitskriterien		
Der HIT-Verdacht basiert auf folgenden Kriterien	Score	2	1	0
Thrombozytopenie	<input type="checkbox"/>	niedrigster Wert $\geq 20/\text{nl}$ und $> 50\%$ Abfall	niedrigster Wert 10 – 19/nl oder 30 – 50 % Abfall	niedrigster Wert $< 10/\text{nl}$ oder $< 30\%$ Abfall
Tag des Auftretens des Thrombozyten-Abfalls	<input type="checkbox"/>	nach 5 – 10 Tagen oder ≤ 1 Tag bei früherer Heparintherapie (innerhalb der letzten 30 Tage)	unbekannt, aber könnte zur HIT passen bzw. nach > 10 Tagen bzw. ≤ 1 Tag bei früherer Heparintherapie (innerhalb der letzten 30 bis 100 Tage)	nach < 4 Tagen (keine frühere Heparintherapie)
Thrombosen oder andere Komplikationen	<input type="checkbox"/>	gesicherte neue Thrombose, Hautnekrosen, anaphylaktische Reaktion (anaph. Reaktion nach Heparinbolus)	fortschreitende oder rezidivierende Thrombose, Verdacht auf Thrombose (noch nicht bestätigt) oder nicht nekrotisierende Hautläsionen	keine Komplikationen
andere Gründe für Thrombozytenabfall	<input type="checkbox"/>	keine	denkbar	sicher vorliegend
Wahrscheinlichkeits-Score	<input type="checkbox"/>			

Auswertung:

Bei einem Score von 0 – 3 ist eine HIT sehr unwahrscheinlich.

Bei einem Score von 4 – 5 besteht eine mittlere Wahrscheinlichkeit, dass eine HIT vorliegt (10 – 30 %).

Bei einem Score von 6 – 8 besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass eine HIT vorliegt (20 – 80 %, abhängig von der Klinik des Patienten und der Erfahrung des Untersuchers).

Hämorrhagische Diathese

Eine hämorrhagische Diathese ist gekennzeichnet durch das Auftreten von spontanen Blutungen oder Blutungen ohne adäquates Trauma. Es werden angeborene Formen mit lebenslanger Blutungsneigung von – häufig im Rahmen von anderen Erkrankungen – erworbenen Störungen unterschieden. Eine Sonderform der erworbenen Blutungsneigung sind Medikamenten-induzierte Hämostaseveränderungen. Sie werden einerseits bei Einsatz gerinnungshemmender Substanzen (Therapie und Prophylaxe arterieller und venöser Thrombosen mit Antikoagulantien, Antiaggregantien und Fibrinolytika), andererseits als unerwünschte Wirkung verschiedener Arzneimittel beobachtet. Pathogenetisch liegt einer Blutungsneigung eine Störung der Thrombozyten, der plasmatischen Gerinnung oder der Gefäße zu Grunde.

Diagnostisches Vorgehen

Eine genaue Anamneseerhebung (Eigen-, Familien- und Medikamentenanamnese) und die körperliche Untersuchung ergeben erste wichtige Anhaltspunkte um einzuschätzen, wie wahrscheinlich es ist, dass eine hämorrhagische Diathese vorliegt, und um die verschiedenen Formen abzugrenzen.

Zur orientierenden Laboranalytik (siehe Tabelle 7, Seite 16) erfolgt in der Regel die Bestimmung der Thrombozytenzahl (Blutbild), der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (PTT) sowie der Thromboplastinzeit (Quick-Wert). Je nach Befundkonstellation sind weitere Spezialuntersuchungen anzuschließen, um die endgültige Diagnose zu stellen. Ergibt die orientierende Laboranalyse ein pathologisches Ergebnis für die PTT und/oder den Quick-Wert, ist von einer plasmatischen Gerinnungsstörung auszugehen, die durch Einzelfaktoranalysen abzuklären ist – als Differenzialdiagnose ist an Medikamenten-bedingte Änderungen der Werte zu denken.

Ist dagegen eine Thrombozytopenie als Ursache der Blutungsneigung nachweisbar, muss deren Genese – nach Ausschluss einer Pseudothrombozytopenie (Kontrolle aus Citratblut) – weiter eruiert werden (Tabelle 8, Seite 17).

Bei unauffälliger Initialdiagnostik sollten eine von-Willebrand-Erkrankung (häufigste angeborene Blutungsneigung; siehe Tabelle 10, Seite 18) eine Thrombozytopathie sowie ein Faktor-XIII-Mangel durch entsprechende Untersuchungen ausgeschlossen werden, da diese Veränderungen mit den oben genannten Labortests nicht oder nur unzulänglich erfasst werden. Ebenfalls unauffällige Gerinnungstests sind bei Vasopathien und einer hyperfibrinolytischen Störung zu erwarten, die daher bei typischen Blutungen als Differenzialdiagnose zu bedenken sind.

Bestimmte Antikoagulantien (niedermolekulare Heparine und andere Faktor-Xa-Inhibitoren) führen nicht immer zu einer Verlängerung der PTT. Ob eine entsprechende Therapie/Prophylaxe Ursache einer Blutung ist, lässt sich durch Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität beurteilen.

Neben der oben genannten Initialdiagnostik kann die Testung mittels PFA-100® (Platelet Function Analyser, „In-vitro-Blutungszeit“) sinnvoll sein. Er erfasst als Suchtest Störungen der primären Hämostase (zum Beispiel Thrombozytopathie, von-Willebrand-Syndrom).

Anzumerken ist noch, dass leichte Verminderungen von Gerinnungsfaktoren durch die Globaltests teilweise nicht nachzuweisen sind. Entsprechende Defekte führen in der Regel nicht zu spontanen Blutungen, können jedoch posttraumatische oder perioperative Blutungen bedingen. Im Einzelfall ist daher eine Faktorenanalyse – insbesondere der für die Hämophilie A und B verantwortlichen Faktoren VIII und IX – auch bei unauffälliger initialer Diagnostik sinnvoll.

Wir empfehlen als Basisdiagnostik – unter den Vorgaben der Kosteneffizienz bei gleichzeitig zeitnaher Patientenversorgung – die Bestimmung folgender Parameter:

- Thrombozytenzahl (Blutbild)
- PTT, Quick-Wert, Thrombinzeit
- Faktoren VIII, IX und XIII
- von-Willebrand-Diagnostik
- PFA-100®

Weitere Abklärung bei Verdacht auf eine plasmatische Gerinnungsstörung

Zum besseren Verständnis der nachfolgenden diagnostischen Schritte ist in Abbildung 3 (Seite 20) ein Gerinnungsschema dargestellt. Aus didaktischen Gründen wird ein intrinsisches von einem extrinsischen System unterschieden, obwohl diese scharfe Trennung im Gerinnungsablauf in vivo so nicht gegeben ist. Stattdessen ist heute das zellbasierte Modell anerkannt, bei dem nach einem anfänglichen „Thrombin Burst“ die Gerinnung am aktivierten Plättchen abläuft (siehe Abbildung 4, Seite 21).

Wie aus dem Gerinnungsschema ersichtlich, erfasst die PTT die Faktoren II, V, VIII, IX, X, XI, XII und Fibrinogen sowie die Kontaktfaktoren Präkallikrein und hochmolekulares Kininogen. Eine Aktivitätsminderung der genannten Faktoren führt zu einer PTT-Verlängerung in unterschiedlicher Ausprägung. Der Quick-Wert (Thromboplastinzeit) wird von den Faktoren II, V, VII, X und Fibrinogen beeinflusst, wobei entsprechende Faktorenmängel zu einer Verminderung des Quick-Wertes führen.

Mit der Thrombinzeit wird nur der letzte Schritt der Gerinnungskaskade untersucht: die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin. Ein Fibrinogenmangel und eine Dysfibrinogenämie verlängern die Thrombinzeit.

Außer den genannten Faktorenmängeln gibt es weitere Ursachen, die eine Veränderung der Globaltests hervorrufen und Blutungen bedingen können. So können Antikoagulantien die Globaltests unterschiedlich stark verändern (siehe auch Kapitel „Monitoring“). Eine Fibrinpolymerisationsstörung durch Fibrin- oder Fibrinogenspaltprodukte im Rahmen einer DIC/Fibrinolyse kann bei allen drei genannten Tests pathologische Werte hervorrufen, wobei die Thrombinzeit in der Regel am stärksten verlängert ist.

Des Weiteren können Lupusantikoagulantien eine PTT-Verlängerung verursachen, der Quick-Wert ist dabei nur in seltenen Fällen vermindert, die Thrombinzeit bleibt unverändert. Lupusantikoagulantien gehen in der Regel nicht mit einer Blutungsneigung einher, vielmehr führen sie zu einer Thromboseneigung (siehe Kapitel „Thrombophile Diathese“).

Einige plasmatische Gerinnungsstörungen werden durch die genannten Globaltests nicht erfasst. So müssen bei unauffälligem Ergebnis der PTT- und Quick-Bestimmung ein von-Willebrand-Syndrom, ein Faktor-XIII-Mangel und eine hyperfibrinolytische Störung als Blutungsursache ausgeschlossen werden. Ebenso kann eine Antikoagulation mit Faktor-Xa-Inhibitoren anhand der Globaltests nicht sicher nachgewiesen werden. Eine dadurch bedingte Blutungsneigung kann nur über die Messung der Anti-Xa-Aktivität ausreichend erfasst werden. Um abzuklären, welche Gerinnungsstörung im Einzelfall ein pathologisches Ergebnis der PTT oder des Quick-Wertes verursacht, sind Einzelfaktoranalysen erforderlich. Das Spektrum der Differenzialdiagnosen in Abhängigkeit vom Ergebnis der PTT- und Quick-Messung zeigen die Tabellen 9 und 11.

Abklärung einer Blutungsneigung

Sinnvolles Vorgehen hinsichtlich kostenbewusster und zeitnaher Diagnostik:

1. **Anamnese**
(Eigen-, Familien-, Medikamentenanamnese)
2. **Klinischer Befund/Grunderkrankungen**
3. **Labordiagnostik**

Basisdiagnostik

- Thrombozytenzahl (aus EDTA- und ggf. Citratblut)
- PTT, Quick, Thrombinzeit
- Fibrinogen, FVIII, FIX, FXIII
- von-Willebrand-Faktor-Antigen und -Aktivität (Ristocetin-Cofaktor)
- PFA-100® (In-vitro-Blutungszeit)
- weitere Einzelfaktoren je nach PTT/Quick

Erweiterte Diagnostik

- D-Dimere, Antithrombin bei Verdacht auf DIC
- Anti-Xa-Aktivität bei entsprechender Antikoagulation
- Thrombozytenaggregation bei Verdacht auf Thrombozytopathie
- Faktorenanalyse im Einzelfall auch bei normalem/grenzwertigem Quick/PTT

Tab. 7:
Differenzialdiagnostik einer Blutungsneigung anhand PTT, Quick, Blutbild

Thrombozytenzahl ↓ PTT/Quick normal	Thrombozytopenie
Thrombozytenzahl normal PTT/Quick pathologisch	Plasmatische Gerinnungsstörung
Thrombozytenzahl ↓ PTT u./o. Quick pathologisch	Kombinierte/komplexe Hämostasestörung
Thrombozytenzahl normal PTT/Quick normal	Thrombozytopathie von-Willebrand-Syndrom FXIII-Mangel Vasopathie

Anmerkung 1: Bei milden Faktorenmängeln können die PTT und der Quick-Wert normal ausfallen. Spontane Blutungen treten bei diesen Verminderungen in der Regel nicht auf, sie können jedoch posttraumatische oder perioperative Blutungen bedingen.

Anmerkung 2: Antikoagulantien können zu unterschiedlichen Veränderungen von Quick und PTT führen (siehe Kapitel „Therapiemonitoring“).

Tab. 8:
Ursachen einer Thrombozytopenie

Thrombozytopenie				
Bildungsstörung <ul style="list-style-type: none"> ▪ neoplastische Markinfiltration ▪ fortgeschrittene Myelofibrose ▪ toxischer KM-Schaden z. B. durch Medikamente ▪ angeborene Bildungsstörung ▪ ineffektive Thrombozytopoese ▪ PNH – paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie 	Erhöhter Umsatz <ul style="list-style-type: none"> ▪ gesteigerter Abbau (immunologisch) ▪ gesteigerter Verbrauch (nicht immunologisch) ▪ Medikamenten-induziert 	Verlust <ul style="list-style-type: none"> ▪ posttraumatisch ▪ perioperativ ▪ an extrakorporalen Oberflächen 	Umverteilungsstörung <ul style="list-style-type: none"> ▪ durch Pooling bei Splenomegalie 	Unklarer/gemischter Pathomechanismus <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infektionen ▪ Schwangerschaft ▪ Hyperthyreose ▪ zyklische Thrombozytopenie ▪ Dekompressionskrankheit

Tab. 9:
Differenzialdiagnostik plasmatischer Gerinnungsstörungen

	Einzelfaktoranalyse
PTT ↑ Quick n	FVIII, IX und XI von-Willebrand-Diagnostik (FXII, HMWK, Präkallikrein)*
PTT n-↑ Quick ↓	FII, V, VII, X, Fibrinogen
PTT ↑ Quick ↓	alle Einzelfaktoren
PTT n Quick n	FXIII von-Willebrand-Diagnostik

Bei milden Faktorenmängeln können die PTT und der Quick-Wert normal ausfallen, spontane Blutungen treten bei diesen Verminderungen in der Regel nicht auf. Antikoagulantien können zu unterschiedlichen Veränderungen der PTT und des Quick-Wertes führen (siehe Kapitel „Therapiemonitoring“).

* Mangel an FXII, HMWK, Präkallikrein geht nicht mit einer Blutungsneigung einher.

Tab. 10:
Differenzialdiagnostik des von-Willebrand-Syndroms

	Typ 1	Typ 2A	Typ 2B	Typ 2N	Typ 3
Blutungszeit	↑/normal	↑	↑	normal*	↑↑ (stark verlängert)
Thrombozytenzahl	normal	normal	↓*	normal	normal
VWF:Ag	↓*	↓/normal	↓/normal	normal/↓	fehlt oder ↓↓
FVIII:C	normal oder ↓	normal oder ↓	normal oder ↓	↓*	↓↓ (stark vermindert)
VWF:RCo/Aktivität	↓	↓↓ (stark vermindert)	↓	normal/↓	fehlt
Ristocetin-induzierte Plättchenaggregation	normal	↓/normal	↑↑ (stark erhöht)* bei niedrigen Ristocetin-konzentrationen	normal	fehlt
Multimeranalyse	alle Multimere* vorhanden	große Multimere fehlen	große Multimere* fehlen	alle Multimere vorhanden	alle Multimere fehlen
VWF:FVIII B	normal	normal	normal	↓*	fehlt

* für den jeweiligen Subtyp charakteristischer Laborbefund

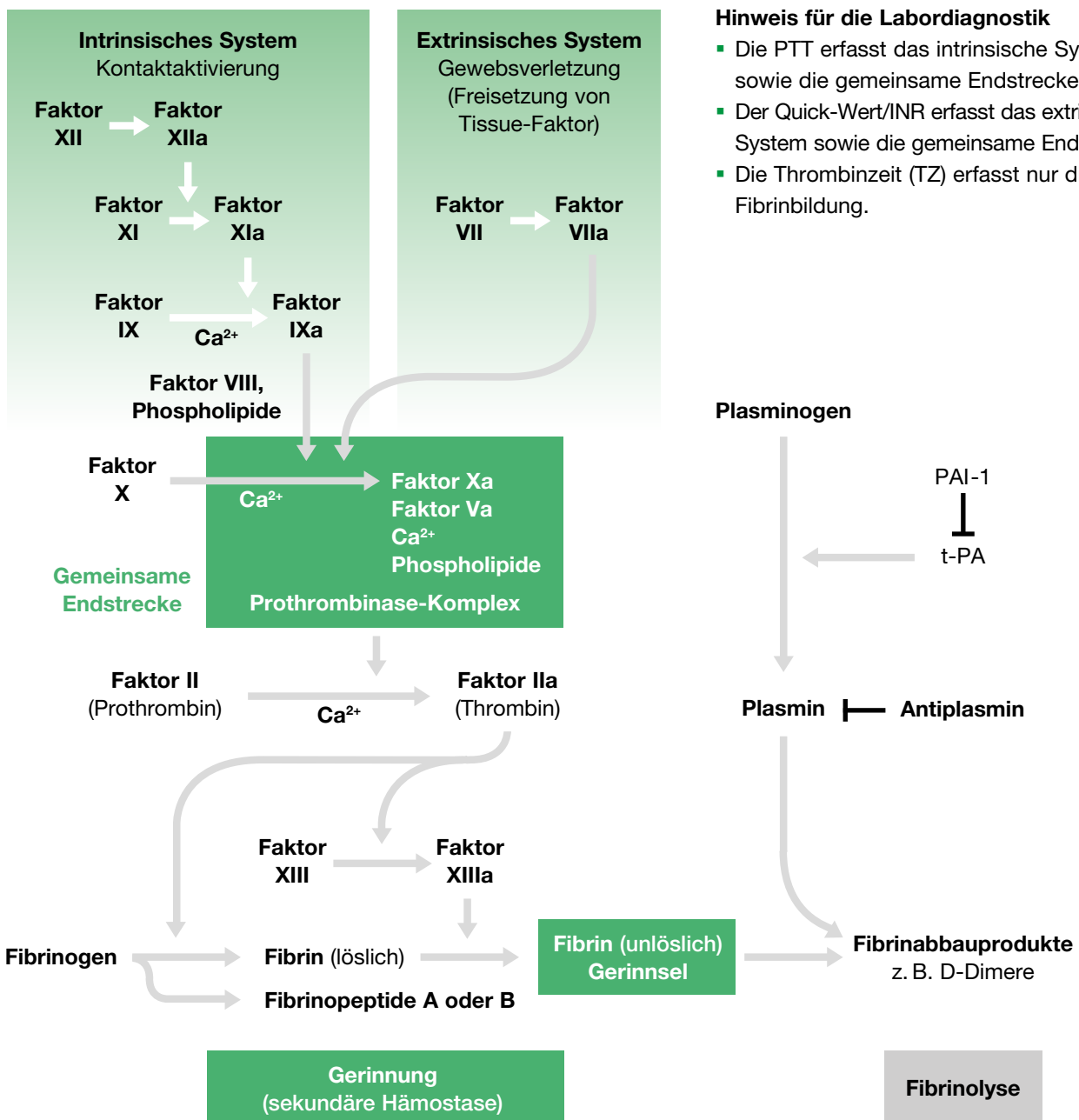
VWF:Ag = von-Willebrand-Faktor: Antigen-Konzentration
 FVIII:C = Faktor-VIII-Aktivität
 VWF:RCo = von-Willebrand: Ristocetin-Cofaktor-Aktivität
 VWF:CB = von-Willebrand-Faktor: Kollagenbindungs-Kapazität
 VWF:FVIII B = von-Willebrand-Faktor: Faktor-VIII-Bindungskapazität

Tab. 11:
Typische Befundkonstellationen erworbener plasmatischer u./o. komplexer Gerinnungsstörungen

Vitamin-K-Mangel	Quick ↓, PTT n-↑, Thrombozytenzahl n <ul style="list-style-type: none"> ▪ FII, VII, IX, X ↓, FV und Antithrombin normal
Lebererkrankung (Synthesestörung, Verbrauch)	PTT n-↑, Quick ↓, Thrombozytenzahl ↓ <ul style="list-style-type: none"> ▪ alle Faktoren außer FVIII vermindert, Antithrombin ↓, D-Dimere ↑, Hyperfibrinolyse
Verlust-/Verdünnungskoagulopathie	PTT ↑, Quick ↓, Thrombozytenzahl ↓ <ul style="list-style-type: none"> ▪ alle Faktoren außer FVIII vermindert, Antithrombin mäßig vermindert, D-Dimere mäßig erhöht ▪ nach Substitution adäquater Anstieg des Hämostasepotenzials
Verbrauchskoagulopathie (DIC)	PTT ↑, Quick ↓, Thrombozytenzahl ↓ <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fibrinogen und Antithrombin vermindert ▪ Faktoren variabel vermindert ▪ D-Dimere ↑, Hyperfibrinolyse ▪ nach Substitution inadäquater Anstieg des Hämostasepotenzials beziehungsweise rascher Abfall im Verlauf
Antikoagulation: Unfraktioniertes Heparin Niedermolekulares Heparin FXa-Inhibitoren* Vitamin-K-Antagonisten Thrombininhibitoren	PTT ↑, Quick n, Thrombinzeit ↑ Anti-Xa-Aktivität ↑, PTT n, Quick n, Thrombinzeit n Anti-Xa-Aktivität ↑, PTT n-↑, Quick n-↓, Thrombinzeit n Quick ↓, PTT n-↑, Thrombinzeit n Faktoren II, VII, IX und X ↓ PTT ↑, Quick n-↓, Thrombinzeit ↑↑
Hemmkörper	PTT u./o. Quick pathologisch je nach betroffenem Faktor, betroffener Faktor (funktionell) vermindert, Plasmatauschversuch auffällig
Lupusantikoagulans	PTT ↑, Quick n, Thrombinzeit n, Lupusantikoagulans-Diagnostik auffällig (siehe Kapitel „Thrombophile Diathese“)

* je nach Präparat unterschiedlich ausgeprägte Veränderungen der Tests

Abb. 3:
Schematischer Gerinnungsablauf



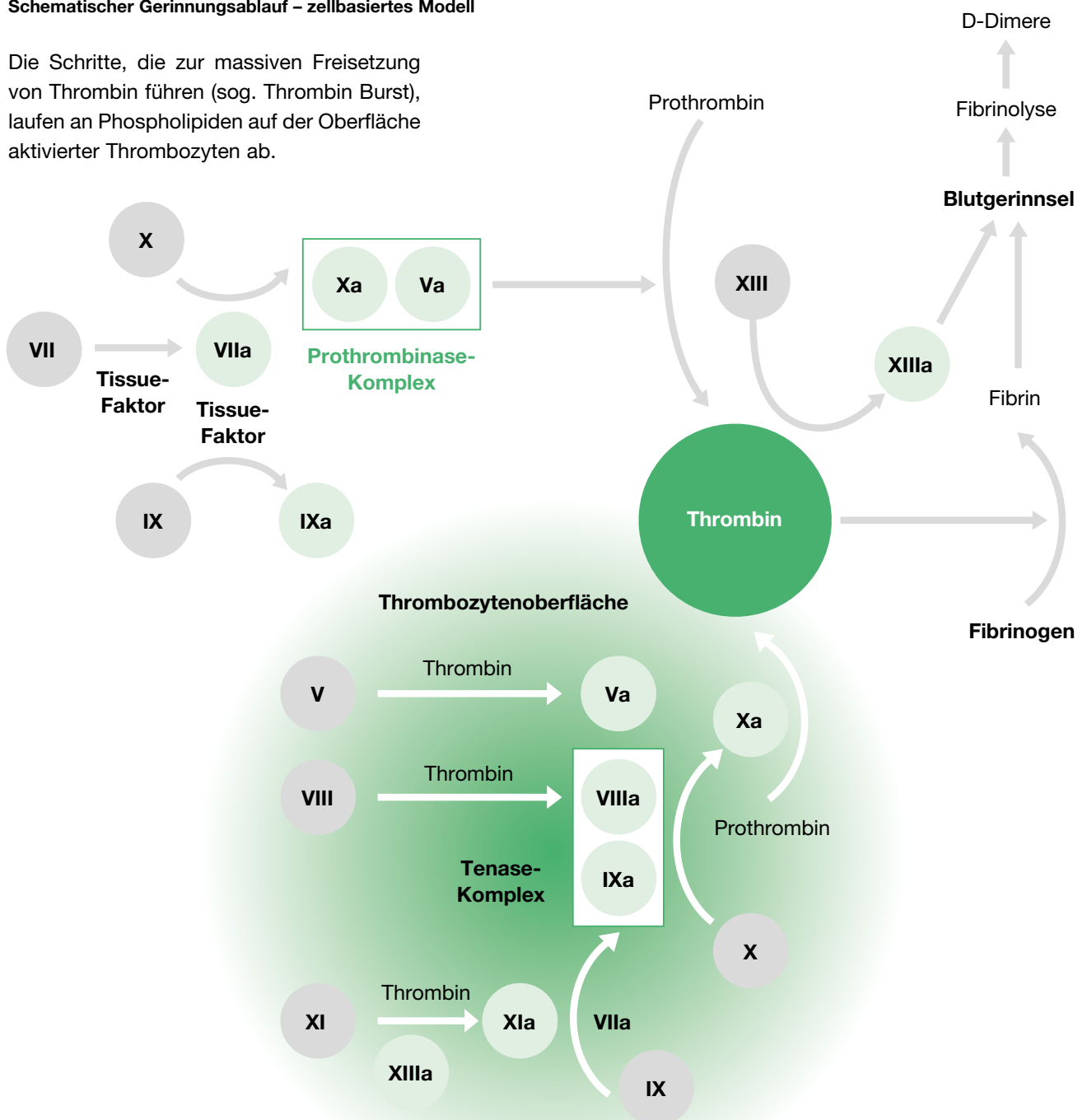
Hinweis für die Labordiagnostik

- Die PTT erfasst das intrinsische System sowie die gemeinsame Endstrecke.
- Der Quick-Wert/INR erfasst das extrinsische System sowie die gemeinsame Endstrecke.
- Die Thrombinzeit (TZ) erfasst nur die Fibrinbildung.

PAI-1 = Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1
t-PA = tissue Plasminogen-Aktivator

Abb. 4:
Schematischer Gerinnungsablauf – zellbasiertes Modell

Die Schritte, die zur massiven Freisetzung von Thrombin führen (sog. Thrombin Burst), laufen an Phospholipiden auf der Oberfläche aktivierter Thrombozyten ab.



Gerinnungsstörungen – Diagnostische Empfehlungen auf einen Blick

<p>Blutungsneigung</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anamnese (Eigen-, Familien-, Medikamentenanamnese) ▪ Klinischer Befund/Grunderkrankungen <p>Labordiagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Thrombozytopenie/-pathie ▪ Plasmatische Koagulopathie <ul style="list-style-type: none"> - Faktorenmangel - von-Willebrand-Syndrom <p>Profil Blutungsneigung Blutbild; Quick; PTT; von-Willebrand-Faktor; Faktoren VIII, IX, XIII; PFA (3x Citratblut, 1x EDTA, 1x PFA-Spezialmonovette)</p>
<p>Unklare Quickverminderung</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einzelfaktorenanalyse (FII, V, VII, X, Fibrinogen) <p>(2x Citratblut)</p>
<p>Unklare PTT-Verlängerung</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einzelfaktorenanalyse (FVIII, IX, XI, XII) ▪ Lupusantikoagulans <p>(2x Citratblut)</p>
<p>Thromboseneigung Indikation zur Thrombophiliediagnostik</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Thrombose/Lungenembolie vor dem 45. Lebensjahr ▪ rezidivierende Thrombosen/LE ▪ Thrombosen ungewöhnlicher Lokalisation ▪ familiäre Häufung von Thrombosen/LE ▪ rezidivierende Aborte ▪ ggf. vor geplanter Hormontherapie (HRT/Kontrazeption) <p>Profil Thrombophilie (3x Citratblut, 1x Serum, 1x EDTA sowie Einverständniserklärung nach Gendiagnostikgesetz)</p>

Präanalytik

Für Gerinnungsuntersuchungen werden Citratblut beziehungsweise Citratplasma eingesetzt, bei Thrombozytenfunktionstesten Spezialmonovetten. Bei der Blutentnahme sollte auf Folgendes geachtet werden, um präanalytische Einflüsse auf die Laborergebnisse möglichst gering zu halten:

- kurze Blutstauung
(ansonsten Voraktivierung der Gerinnung möglich)
- Röhrchen bis zur Markierung füllen
(wichtig für das Mischungsverhältnis zum vorgelegtem Antikoagulans/Citrat)
- nach Abnahme das Röhrchen schwenken
(Vermischung mit vorgelegten Antikoagulans/Citrat)
- möglichst kurzer Abstand bis zum Transport ins Labor, Lagerung bei Raumtemperatur

Bei der Abklärung einer thrombophilen oder hämorrhagischen Diathese unter NOAK sollte die Blutentnahme vor der Medikamenteneinnahme erfolgen, da aufgrund der kurzen Halbwertszeit der Substanzen der Einfluss auf die Gerinnungstests (siehe Tabelle 5, Seite 9) dann meist nur noch gering oder gar nicht mehr vorhanden ist.

Ausnahmekennziffer

Für die Spezialdiagnostik kann gegebenenfalls die Ausnahmekennziffer 32011 eingesetzt werden (Diagnostik und Therapie der hereditären Thrombophilie, des Antiphospholipidsyndroms oder der Hämophilie).

Gerinnungsambulanz

Diagnostik, Beratung und Therapie

- Klärung, ob eine Gerinnungsstörung vorliegt
- ausführliche Beratung
- bei Bedarf Veranlassung der Therapie oder Therapieempfehlung für den Hausarzt

Anlässe für den Besuch der

Gerinnungssprechstunde können beispielsweise sein:

- Blutungsneigung
- thromboembolische Ereignisse (TVT, Lungenembolie)
- Neigung zu arteriellen Gefäßverschlüssen
- Schwangerschaftskomplikationen
(z. B. Fehlgeburten, Gestose, HELLP-Syndrom)
- Familienuntersuchungen bei erblichen Gerinnungsstörungen
- Antikoagulation: medikamentöse Einstellung und Therapiemonitoring

MVZ für Humangenetik und Transfusionsmedizin

Horbell Str. 18 – 20 | 50858 Köln
Kostenfreie Parkplätze | ideale Verkehrsanbindung
(u. a. Linie 7, Haltestelle „Marsdorf“)

Sprechzeiten

Montag bis Freitag nach telefonischer Vereinbarung

Terminvereinbarung

Tel.: +49 221 940 505 940 | gerinnung@wisplinghoff.de
www.wisplinghoff.de/gerinnung



Dr. med. Markus Compes

Facharzt für Transfusionsmedizin,
Hämostaseologie

Literatur

1. Ageno W, Buller HR, Falanga A, et al. Managing reversal of direct oral anticoagulants in emergency situations. Anticoagulation Education Task Force White Paper. *Thromb Haemost* 2016;116:1003–10.
2. Aledort LM, Green D, Teitel JM. Unexpected bleeding disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001:306–21.
3. Ames PRJ, Merashli M, Chis Ster I, et al. Survival in primary anti-phospholipid syndrome. A single-centre cohort study. *Thromb Haemost* 2016;115:1200–8.
4. Anderson FA JR, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:19–26.
5. Ay C, Pabinger I. VTE-Risikobeurteilung bei Krebserkrankungen. *Phlebologie* 2016;45:140–5.
6. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism, Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost* 2017;117:219–30.
7. Barthels M. Gerinnungsdiagnostik [Gerinnungsdiagnostik]. *Hämostaseologie* 2004;24:123–34.
8. Bauersachs RM. Diagnosis and treatment of superficial vein thrombosis. *Hämostaseologie* 2013;33:232–40.
9. Bergmann F, Hempel M. Klinik und Diagnostik des Antiphospholipid-Syndroms. *Hämostaseologie* 2008;28:141–9.
10. Biswas A, Ivaskевичius V, Thomas A, Oldenburg J. Faktor-XIII-Mangel-erkrankungen. *Hämostaseologie* 2014;34:160–6.
11. Bosch J, Eikelboom JW. Blutungsmanagement mit oralen Antikoagulantien bei Patienten mit Vorhofflimmern. *Hämostaseologie* 2015;35:351–7.
12. Bruhn HD, Zurborn KH. Hämostasestörungen bei Malignomen. *Hämostaseologie* 1998;18:61–9.
13. Budde U, Drewke E, Will K, Schneppenheim R. Standardisierte Diagnostik des von-Willebrand-Syndroms. *Hämostaseologie* 2004;24:12–26.
14. Byrnes JR, Wolberg AS. Neue Erkenntnisse zur Venenthrombose. *Hämostaseologie* 2017;37:25–35.
15. Caprini JA, Glase CJ, Anderson CB, Hathaway K. Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation* 2004;109:14–8.
16. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;81:165–76.
17. Cattaneo M. Inherited platelet-based bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2003;1:1628–36.
18. Cuker A. Management of the multiple phases of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2016;116:835–42.
19. Dempfle CE, Heene DL. Verbrauchskoagulopathie und Fibrinolyse-aktivierung bei Lebererkrankungen. *Hämostaseologie* 1997;17:180–9.
20. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WB, Bos GM. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis, A meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998;80:874–7.
21. Domsch C, Müller-Beißenhirtz H, Spannagl M. Einsatz des PFA-100 bei angeborenen und erworbenen hämorrhagischen Diathesen. *Hämostaseologie* 1998;80:874–7.
22. Eichinger S. Antikoagulation nach venöser Thromboembolie. *Hämostaseologie* 2013;33:211–7.
23. Encke A, Haas S, Kopp I. The Prophylaxis of Venous Thromboembolism. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113:532–8.
24. Falanga A. Thrombophilia in cancer. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:104–10.
25. Favaloro EJ. Clinical application of the PFA-100. *Curr Opin Hematol* 2002;9:407–15.
26. Federici AB, Budde U, Rand JH. Acquired von Willebrand syndrome 2004, International Registry. *Hämostaseologie* 2004;24:50–5.
27. Franchini M, Martinelli I, Mannucci PM. Uncertain thrombophilia markers. *Thromb Haemost* 2016;115:25–30.
28. Franchini M, Veneri D. Inherited thrombophilia, An update. *Clin Lab* 2005;51:357–65.
29. Frere C, Farge D. Clinical practice guidelines for prophylaxis of venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Haemost* 2016;116:618–25.
30. Giagounidis A, Germing U, Haas R. Zytostatische Chemotherapie, Einflüsse auf das Hämostasesystem. *Hämostaseologie* 2001;21:1–4.
31. Gresele P, Falcinelli E, Bury L. Angeborene Plättchenfunktionsstörungen. *Hämostaseologie* 2016;36:265–78.
32. Harenberg J, Hentschel VA-T, Du S, et al. Antikoagulation bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Hämodialyse. *Hämostaseologie* 2015;35:77–83.
33. Heene DL, Dempfle CE. Thrombozytäre Hämostasedefekte bei Lebererkrankungen. *Hämostaseologie* 1998;18:56–60.
34. Hohlfeld T. Hämostasestörungen durch Analgetika, Antiphlogistika und Antirheumatika. *Hämostaseologie* 2001;21:22–9.
35. Jurk K. Analyse der Thrombozytenfunktion und deren Störungen. *Hämostaseologie* 2015;35:60–72.
36. Khandelwal S, Arepally GM. Immune pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2016;116:792–8.
37. Knöfler R, Eberl W, Schulze H, et al. Diagnose angeborener Störungen der Thrombozytenfunktion. *Hämostaseologie* 2014;34:201–12.
38. Kogan I, Chap D, Hoffman R, Axelman E, Brenner B, Nadir Y. JAK-2 V617F mutation increases heparanase procoagulant activity. *Thromb Haemost* 2016;115:73–80.
39. Kretschmer V, Weippert-Kretschmer M. Determination and treatment of disorders of primary haemostasis, Experience with routine application of the in vitro bleeding test. *Hämostaseologie* 1999;19:168–75.
40. Kühne T. Diagnostik und Therapie der Immunthrombozytopenie im Kindesalter. *Hämostaseologie* 2017;37:36–44.
41. Kühne T. Häorrhagische Diathese bei Störungen der primären Hämostase. *Hämostaseologie* 2000;20:48–52.
42. Kyrle PA, Eischer L. Vorhersage des Rezidivrisikos der venösen Thromboembolie. *Hämostaseologie* 2013;33:201–9.
43. Lammers T, Schambeck CM. Labormedizinische Aspekte des Thrombophilie-Screenings. *Hämostaseologie* 2008;28:135–40.
44. Le Quellec S, Bordet J-C, Negrier C, Dargaud Y. Comparison of current platelet functional tests for the assessment of aspirin and clopidogrel response. A review of the literature. *Thromb Haemost* 2016;116:638–50.
45. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer, Risks and outcomes. *Circulation* 2003;107:117–21.
46. Lip GYH, Keshishian A, Kamble S, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost* 2016;116:975–86.
47. Luxembourg B, Lindhoff-Last E. Genomische Diagnostik thrombophiler Gerinnungsstörungen bei Frauen – Klinische Relevanz. *Hämostaseologie* 2007;27:22–31.
48. Maegele M, Grottko O, Schöchel H, Sakowitz OA, Spannagl M, Koscielny J. Direct Oral Anticoagulants in Emergency Trauma Admissions. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113:575–82.

49. Mammen MD. Plasmatische Gerinnungssörungen bei Lebererkrankungen. *Hämostaseologie* 1997;17.
50. Mani H, Wolf Z, Lindhoff-Last E. Fortschritte in der Thrombozytenfunktionsdiagnostik. *Hämostaseologie* 2010;30:217–29.
51. Mannucci PM. Laboratory detection of inherited thrombophilia, A historical perspective. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:5–10.
52. Meili EO. Ausgeprägte Blutungsneigungen. *Hämostaseologie* 2004;24:221–33.
53. Miletich JP. Thrombophilia as a multigenic disorder. *Semin Thromb Hemost* 1998;24 Suppl 1:13–20.
54. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
55. Nagler M, Bakchoul T. Clinical and laboratory tests for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2016;116:823–34.
56. Pabinger I. Thrombophilie. *Hämostaseologie* 2004;24:234–41.
57. Pabinger I. Thrombophilie und Schwangerschaft. *Hämostaseologie* 2008;28:130–4.
58. Patzke J, Schnepfenheim R. Labordiagnostik des von-Willebrand-Syndroms. *Hämostaseologie* 2010;30:203–6.
59. Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, Lip GYH, Lane DA, Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2017;117:209–18.
60. Rath W, Thaler CJ. Hereditäre Thrombophilien und Plazenta-medierte Schwangerschaftskomplikationen im II./III. Trimenon. *Hämostaseologie* 2013;33:21–36.
61. Rechner AR. Plättchenfunktionstests in der klinischen Routine. *Hämostaseologie* 2011;31:79–87.
62. Reitsma PH. Genetik der Thrombophilie. *Hämostaseologie* 2015;35:47–51.
63. Riess H. Erworbene Koagulopathien. *Hämostaseologie* 2004;24:242–51.
64. Sandrock-Lang K, Wentzell R, Santoso S, Zieger B. Angeborene Thrombozytenfunktionsstörungen. *Hämostaseologie* 2016;36:178–86.
65. Sanidas EA, Viniou NA, Diamantopoulos P, Barbetseas J. Heparin-induzierte Thrombopenie. *Hämostaseologie* 2015;35:372–5.
66. Scharf RE. Angeborene und erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen. *Hämostaseologie* 2003;23:170–80.
67. Scharf RE. Angeborene und erworbene Thrombozytopenien. *Hämostaseologie* 2003;23:159–69.
68. Scharf RE, Pestka MA. Medikamentöse Thromboembolie-Prophylaxe in Gynäkologie und Geburtshilfe. *Hämostaseologie* 2014;34:277–88.
69. Schrör K. Hämostasestörungen durch Antibiotika. *Hämostaseologie* 2001;21:12–6.
70. Sibbing D, Spannagl M. Direkte orale Antikoagulanzen und Thrombozytenfunktionshemmer. *Hämostaseologie* 2014;34:78–84.
71. Streif W, Knöfler R, Eberl W, et al. Therapie hereditärer Thrombozytopathien. *Hämostaseologie* 2014;34:269–75.
72. Sutor AH. Abklärung einer Blutungsneigung. *Hämostaseologie* 2000;20:1–2.
73. Tripodi A. A review of the clinical and diagnostic utility of laboratory tests for the detection of congenital thrombophilia. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:25–32.
74. Trujillo-Santos J, Di Micco P, Dentali F, et al. Real-life treatment of venous thromboembolism with direct oral anticoagulants, The influence of recommended dosing and regimens. *Thromb Haemost* 2017;117:382–9.
75. Vormittag R, Pabinger I. Thrombophilie und Komplikationen bei Schwangeren. *Hämostaseologie* 2006;26:59–62.
76. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia, Diagnosis and management. *Circulation* 2004;110:e454-8.
77. Warkentin TE. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and its differentiation from non-HIT thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2016;116:813–22.
78. Watson HG, Chee YL, Greaves M. Rare acquired bleeding disorders. *Rev Clin Exp Hematol* 2001;5:405–29; quiz following 431.
79. Wehmeier A, Schneider W. Megakaryocytes and platelets as the main cause for vascular events in chronic myeloproliferative disorders. *Hämostaseologie* 1996;16:151–63.
80. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14-8.
81. Willeke A, Gerdens F, Bauersachs RM, Lindhoff-Last E. Rationelle Thrombophiliediagnostik. *Dtsch Arztebl Int* 2002;99:A 2111-2118.
82. Zotz RB, Sucker C, Gerhardt A. Thrombophile Hämostasestörung in der Schwangerschaft – Thrombose, Abort, Präeklampsie, intrauterine Wachstumsretardierung. *Hämostaseologie* 2008;28:455–64.

Weiterführende Literatur

1. Barthels M, Alban S, Bergmann F, et al. Das Gerinnungskompodium, Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen. 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2013.
2. Barthels M, Poliwoda H. Gerinnungsanalysen – Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen. 6. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1998.
3. Colman RW. Hemostasis and thrombosis, Basic principles and clinical practice. 4th ed. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
4. Hiller E, Riess H, Kurnik K. Hämorrhagische Diathese und Thrombose: Grundlagen – Klinik – Therapie. Ein praxisbezogener Leitfaden für Ärzte und Studierende. 3. Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges., 2002.
5. Hoffman R. Hematology, Basic principles and practice. 3rd ed. New York: Churchill-Livingstone, 2000.
6. Madlener K, Pötzsch B. Das Gerinnungskonsil. 1. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2002.
7. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V. Transfusionsmedizin – Grundlagen, Therapie, Methodik. 3. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2004.
8. Pötzsch B, Madlener K. Hämostaseologie. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2010.
9. Thomas L. Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 8. Aufl. Frankfurt/Main: TH-Books-Verl.-Ges., 2012.

Labor Dr. Wisplinghoff

Labor Dr. Wisplinghoff
Horbeller Str. 18 – 20
50858 Köln
Tel.: +49 221 940 505 0
Fax: +49 221 940 505 950
labor@wisplinghoff.de
www.wisplinghoff.de

