

# Basiswissen Gerinnungslabor

Beate Luxembourg, Manuela Krause, Edelgard Lindhoff-Last

## ZUSAMMENFASSUNG

### ● Einleitung

Hämostasestörungen umfassen eine heterogene Gruppe von angeborenen oder erworbenen Erkrankungen, die mit einer Neigung zu Blutungen oder Thrombosen einhergehen. Da das klinische Erscheinungsbild dieser Erkrankungen oft ähnlich ist, setzen Prävention und Therapie von Symptomen bei Blutgerinnungsstörungen die korrekte Interpretation von Laborergebnissen voraus. Der folgende Artikel gibt eine kurze Übersicht über den Ablauf der Blutgerinnung sowie die wichtigsten Laborparameter zur Abklärung einer hämorrhagischen und thrombophilen Diathese.

### ● Methoden

Übersichtsartikel zur laboranalytischen Diagnostik von Hämostasestörungen basierend auf einer selektiven Literaturliteraturbearbeitung durch die Autoren.

### ● Ergebnisse/Schlussfolgerung

Neben der Thromboplastinzeit, der partiellen aktivierten Thromboplastinzeit, der Einzelfaktorenanalyse und der Thrombozytenfunktionsdiagnostik bleibt die detaillierte Anamnese der wichtigste Parameter, um eine Blutungsneigung abzuklären. Im Rahmen des Thrombophilie-Screenings sollten APC-Resistenz, Prothrombinmutation G20210A, Faktor VIII, Antithrombin, Protein C, Protein S und Antiphospholipid-Antikörper untersucht werden.

### ● Schlüsselwörter

Gerinnung, hämorrhagische Diathese, Thromboembolie, Thrombophilie, Diagnose

Schwerpunkt Angiologie und Hämostaseologie, Medizinische Klinik III, J. W. Goethe-Universität Frankfurt a. M.: Dr. med. Luxembourg, Prof Dr. med. Lindhoff-Last

Hämostaseologie und Angiologie, Stiftung Deutsche Klinik für Diagnostik GmbH, Wiesbaden: Dr. med. Krause

## Weitere Informationen zu CME

Dieser Beitrag wurde von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung zertifiziert. Die Fortbildungspunkte können mithilfe der Einheitlichen Fortbildungsnummer (EFN) verwaltet werden. Unter [cme.aerzteblatt.de](http://cme.aerzteblatt.de) muss der Teilnehmer die EFN in der Rubrik „Meine Daten“ in das entsprechende Feld eingegeben und die Einverständniserklärung aktivieren. Erst ab diesem Zeitpunkt werden die cme-Punkte elektronisch übermittelt. Die 15-stellige EFN steht auf dem Fortbildungsausweis. Einsendungen, die per Brief oder Fax erfolgen, können nicht berücksichtigt werden. Einsendeschluss ist der 15. 6. 2009.

### Wichtiger Hinweis

Die Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung ist ausschließlich über das Internet möglich: [cme.aerzteblatt.de/kompakt](http://cme.aerzteblatt.de/kompakt)

Die Lösungen zu dieser cme-Einheit werden im Internet am 16. 6. 2009 veröffentlicht.

**D**er komplexe Prozess der Hämostase wird durch das Zusammenspiel von Endothelzellen, Thrombozyten, plasmatischen Gerinnungsfaktoren und Gerinnungsinhibitoren gewährleistet. Eine Gefäßverletzung aktiviert das Hämostasesystem. Komponenten des Blutes wie Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren treten mit denen der subendothelialen Matrix wie Kollagen in Kontakt (*Grafik 1*). Vermittelt durch den von-Willebrand-Faktor kommt es zur Thrombozytenadhäsion, durch Aktivierung der Thrombozyten zur Thrombozytenaggregation. Es entsteht ein Thrombozytenthrombus. Diesen Vorgang bezeichnet man auch als primäre Hämostase.

Parallel beginnt mit der Freisetzung von Gewebethromboplastin („tissue factor“) aus verletzten Gewebezellen die plasmatische Gerinnung. Dieser Vorgang wird auch als sekundäre Hämostase bezeichnet (*Grafik 1*).

Alternativ zur Aktivierung durch Gewebethromboplastin (extrinsische Aktivierung) kann die plasmatische Gerinnung durch Kontaktaktivierung von Faktor XII eingeleitet werden (intrinsische Aktivierung).

Ziel der plasmatischen Gerinnung ist die Stabilisierung des Thrombozytenthrombus, indem ein Fibrinnetz ausgebildet wird. Thrombin katalysiert dabei die Fibrinbildung. Fibrin wird durch aktivierten Faktor XIII kovalent verknüpft. Faktor XIII bewirkt sowohl eine mechanische Stabilisierung des Gerinnsels als auch eine Verankerung des Fibringerinnsels mit der extrazellulären Matrix durch Quervernetzung mit Adhäsivproteinen.

Nach aktuellen Erkenntnissen ist in vivo eine Trennung zwischen zellulärer und plasmatischer Gerinnung nicht möglich (zellbasiertes Modell der Gerinnung) (e1).

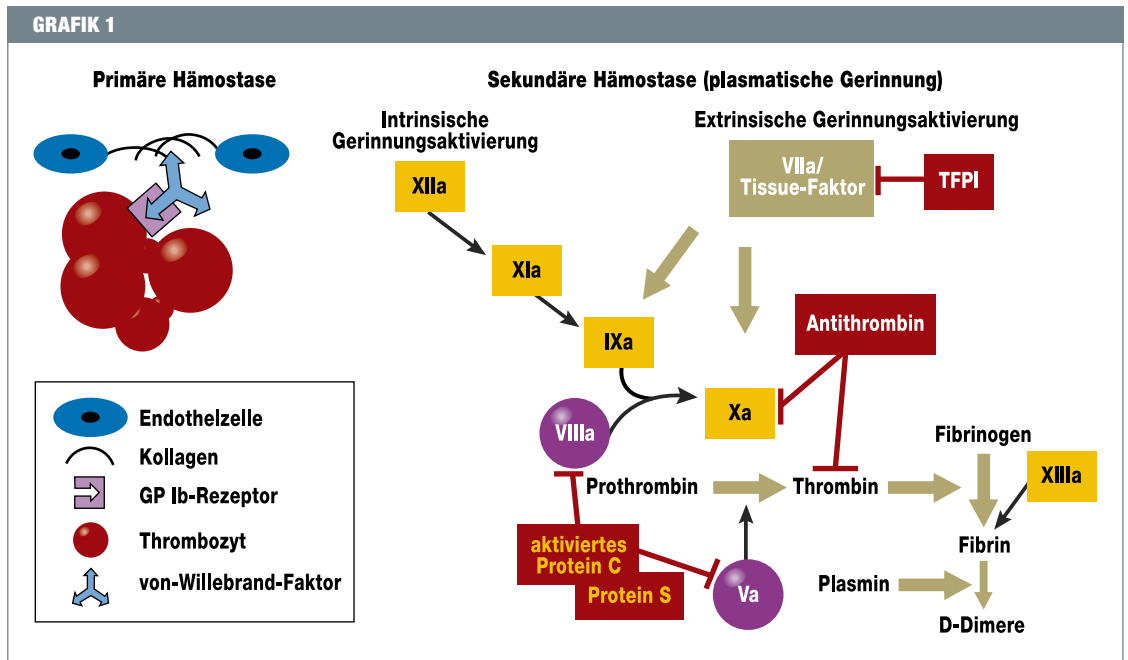
## Inhibitoren der Gerinnung

Parallel zum Gerinnungsprozess setzen Regulierungsmechanismen ein, die eine weitere Gerinnungsakti-

## Hämostaseprozess

- **Beruhet auf dem Zusammenspiel von Thrombozyten und plasmatischen Gerinnungsfaktoren.**
- **Der von-Willebrand-Faktor vermittelt initiale Schritte der Blutstillung; der Faktor XIII stabilisiert das Gerinnsel durch Quervernetzungen.**
- **Das Thrombin bewirkt die Fibrinbildung.**

Schematische Darstellung der primären und sekundären Hämostase



### KASTEN 1

#### Fragebogen zur Evaluierung einer erhöhten Blutungsneigung \*1

- Haben Sie bei sich selbst vermehrt Nasenbluten, auch ohne erkennbaren Grund, festgestellt?
- Treten oder traten bei Ihnen vermehrt – ohne sich anzustoßen – „blaue Flecke“ oder kleine, punktförmige Blutungen auf? Wenn Sie diese Frage mit „Ja“ beantwortet haben, geben Sie bitte an, ob diese Symptome auch am Körperrumpf oder anderen, für Sie ungewöhnlichen Stellen aufgetreten sind!
- Haben Sie bei sich selbst Zahnfleischbluten ohne erkennbaren Grund festgestellt?
- Treten Blutungen oder blaue Flecke mehr als ein- bis zweimal pro Woche auf?
- Haben Sie den Eindruck, dass es bei Schnitt- oder Schürfwunden (zum Beispiel Rasieren) länger nachblutet?
- Traten bei Ihnen bereits einmal längere und verstärkte Nachblutungen nach oder während Operationen (beispielsweise Mandeloperationen, Blinddarmoperationen, Geburten) auf?
- Traten bei Ihnen längere und verstärkte Nachblutungen nach oder während dem Ziehen von Zähnen auf?
- Wurden Ihnen bei einer Operation bereits einmal Blutkonserven oder Blutprodukte gegeben? Bitte geben Sie die Art der Operation(en) an.
- Gab oder gibt es in der Familie Fälle von Blutungsneigungen?
- Nehmen Sie Schmerz- oder Rheumamittel ein? Wenn ja, bitte Namen der Medikamente eintragen!
- Nehmen Sie weitere Medikamente ein? Wenn ja, bitte Namen der Medikamente eintragen!

Folgende Frage ist nur von Frauen/Mädchen zu beantworten:

- Haben Sie den Eindruck, dass Ihre Monatsblutungen verlängert (> 7 Tage) und/oder verstärkt (häufiger Tamponwechsel) sind?

\*1 Die Blutungsanamnese wird als positiv bewertet, wenn eine der Fragen mit „Ja“ beantwortet wird (bei Frage 11 nur bei Medikamenten, die die Gerinnung inhibieren)

#### Inhibitoren der Gerinnung sind

- der Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)
- das Protein-C-System
- das Antithrombin

#### Präanalytik

Innerhalb eines Zeitfensters von 4 Stunden nach Blutabnahme muss die Bestimmung der Gerinnungsparameter insbesondere der Globalgerinnung und der Einzelfaktoren erfolgen.

vierung kontrollieren und die Gerinnungskaskade hemmen. Hierzu gehören der „tissue factor pathway inhibitor“ (TFPI), das Protein-C-System und das Antithrombin.

Das Protein-C-System wird durch die Bindung von Thrombin an Thrombomodulin (TM), einen membranständigen Thrombinrezeptor, aktiviert. Durch die Bindung von Thrombin an TM verliert Thrombin den prokoagulatorischen Effekt und überführt das Proenzym Protein C in die aktive Form. Dies bezeichnet man dann als aktivierte Protein C (APC). Aktivierte Protein C führt in Anwesenheit von Phospholipiden zur Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa und blockiert damit die Bildung des Prothrombinasekomplexes (Faktor Xa und Faktor Va) und die weitere Thrombinbildung. Der Kofaktor Protein S beschleunigt diesen Prozess. Das Protein-C-System stellt somit einen negativen Rückkopplungsprozess dar, der die Thrombinbildung kontrolliert. Antithrombin (AT) führt vor allem zur Inhibition von Thrombin und Faktor Xa (Grafik 1).

Das fibrinolytische System stellt einen Regulationsmechanismus dar, der das Ausmaß der Fibrinbildung kontrolliert und die Auflösung des fibrinvernetzten Thrombus bewirkt. Als fibrinspezifisches Abbauprodukt entsteht D-Dimer (1).

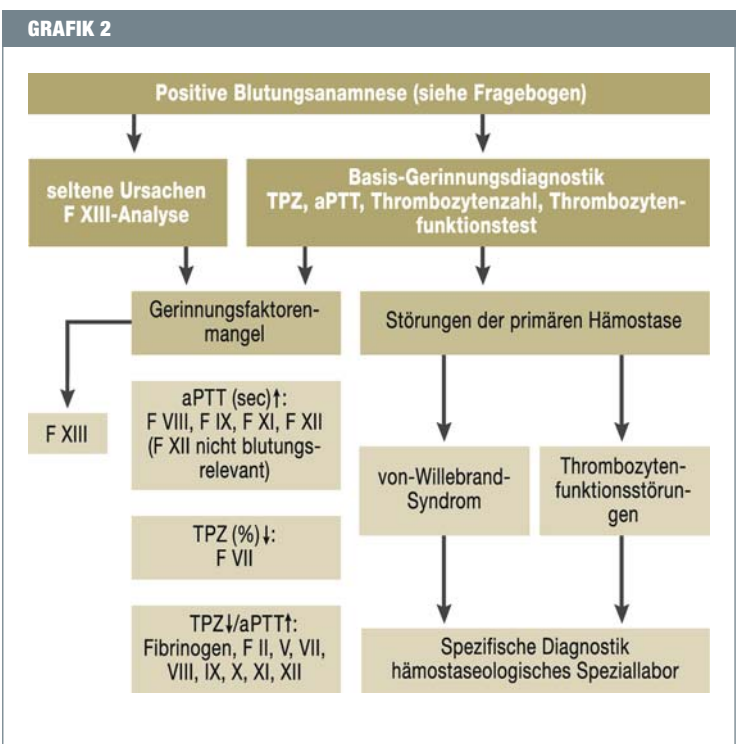
### Präanalytik

Um eine exakte hämostaseologische Labordiagnostik zu gewährleisten, ist es wichtig, Einflussgrößen und Störfaktoren auf das Messergebnis zu kennen. Ein zu langer Venenstau sowie ein zu starker Sog sollten bei der Blutabnahme vermieden werden. Die standardisierten Citratröhrchen müssen bis zur Markierung gefüllt und sofort gemischt (kippen, nicht schütteln) werden. Auf die Blutabnahme aus einem Zugang, über den eine Antikoagulantientherapie erfolgt, sollte verzichtet werden.

Die Bestimmung der Gerinnungsparameter, insbesondere der Globalgerinnung und der Einzelfaktoren, muss in einem Zeitfenster von 4 Stunden nach Blutabnahme durchgeführt werden (2–4).

### Abklärung einer Blutungsneigung

Grundlage und Voraussetzung für die Einleitung einer Gerinnungsdiagnostik ist die gründliche Anamnese. Die Blutungsanamnese ist geeignet, Patienten mit einer hämorrhagischen Diathese zu identifizieren. In einer prospektiven Studie mit 5 649 Patienten ohne be-



Algorithmus zur Abklärung einer Blutungsneigung, modifiziert nach (6); TPZ, Thromboplastinzeit; aPTT, aktivierte partielle Thromboplastinzeit; F, Faktor

**TABELLE 1**

**Hemmung der Thrombozytenaggregation und der plasmatischen Gerinnung durch Antikoagulanzen**

Hemmung der Thrombozytenaggregation	Hemmung der plasmatischen Gerinnung
<ol style="list-style-type: none"> <li>Acetylsalicylsäure (ASS)</li> <li>ADP-Rezeptorantagonisten: Clopidogrel, Ticlopidin, Prasugrel</li> <li>GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● Abciximab</li> <li>● Eptifibatid</li> <li>● Tirofiban</li> </ul> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Heparine und Heparinoide                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● unfraktioniertes Heparin</li> <li>● niedermolekulare Heparine: Certoparin, Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin, Reviparin, Tinzaparin</li> <li>● Pentosanpolysulfat</li> <li>● Fondaparinux</li> <li>● Danaparoid</li> </ul> </li> <li>Vitamin-K-Antagonisten                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● Phenprocoumon</li> <li>● Warfarin</li> </ul> </li> <li>direkte Thrombininhibitoren                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● Hirudine: Lepirudin, Desirudin</li> <li>● Bivalirudin</li> <li>● Argatroban</li> <li>● Dabigatran</li> </ul> </li> <li>direkter Faktor-Xa-Inhibitor                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● Rivaroxaban</li> </ul> </li> </ol>

### Blutungsneigung vorhanden?

- Voraussetzung der Gerinnungsdiagnostik ist die gründliche Anamnese.
- Zur Basisdiagnostik zählen TPZ, aPTT, Thrombozytenzahl und -funktion.
- Die häufigste erworbene Gerinnungsstörung ist die medikamenteninduzierte Blutungsneigung.

### Vitamin-K-Antagonisten hemmen

- die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X
- die Inhibitoren Protein C und Protein S

kannte hämorrhagische Diathese oder Antikoagulation ergab die gezielte Blutungsanamnese mit standardisierten Fragen (*Kasten 1*) bei 11,2 % der Patienten den Verdacht auf eine Blutungsneigung. Bei 40,8 % dieser Patienten zeigte sich nach weiterer Abklärung eine Hämostasestörung.

Bei keinem der Patienten mit einer negativen Blutungsanamnese wurden pathologische Hämostasetests, die mit einer Blutungsneigung einhergehen, gefunden (5).

Ein ohne ärztliche Anleitung beantworteter Fragebogen ist allerdings oft unspezifisch positiv. Daher sollte die Blutungsanamnese auch per Fragebogen unter ärztlicher Anleitung erhoben werden (e2–e4).

Zur Basisdiagnostik bei Verdacht auf eine Blutungsneigung gehören: Thromboplastinzeit (TPZ), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die Thrombozytenzahl und unter Umständen eine Thrombozytenfunktionsdiagnostik (6) (*Grafik 2*).

Bei positiver Blutungsanamnese ist eine weiterführende Diagnostik in einem spezialisierten hämostaseologischen Zentrum erforderlich.

Die erweiterte Diagnostik umfasst – je nach Verdacht und Ergebnis der Basisdiagnostik – die Bestimmung von Fibrinogen, Thrombinzeit (TZ), und D-Dimeren, der Einzelfaktoren (Faktor II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII), des von-Willebrand-Faktor-Antigens und Ristocetin-Cofaktors sowie der induzierten Thrombozytenaggregation (*Grafik 2*) (6, 7).

Bei einer Blutungsneigung sind angeborene und erworbene Gerinnungsstörungen zu unterscheiden. Meist handelt es sich im Rahmen der Abklärung einer hämorrhagischen Diathese um eine erworbene Gerinnungsstörung.

Die medikamenteninduzierte Blutungsneigung stellt die häufigste erworbene Gerinnungsstörung dar. Weltweit nehmen etwa 20 Millionen Patienten pro Jahr nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) ein. Die Einnahme von NSAR ist meistens die Ursache für erworbene Plättchenfunktionsstörungen (8). Medikamente, die therapeutisch oder prophylaktisch zur Inhibition der thrombozytären oder plasmatischen Gerinnung eingesetzt werden, sind in *Tabelle 1* aufgeführt.

### Thromboplastinzeit

Die Thromboplastinzeit (TPZ), oder auch Prothrombinzeit (PT) genannt, ist auch bekannt unter dem Synonym Quick-Test. Die Thromboplastinzeit wird in

### Thromboplastinzeit, auch Quick-Test genannt

Der Test „Thromboplastinzeit“ erfasst die Aktivität der Gerinnungsfaktoren II, V, VII, X und von Fibrinogen.

## KASTEN 2

### Basisparameter zur Abklärung einer Blutungsneigung und Ursachen für die Veränderung

#### TPZ-Erniedrigung

- Gerinnungsfaktorenmangel: II, V, VII, X, Fibrinogen
- Lebersynthesestörungen, Vitamin-K-Mangel, Verbrauchskoagulopathie, Antikoagulantientherapie (Vitamin-K-Antagonist, Thrombininhibitoren, direkter F-Xa-Inhibitor Rivaroxaban)

#### aPTT-Verlängerung

- Gerinnungsfaktorenmangel: II, V, VIII (Hämophilie A, von-Willebrand-Syndrom), IX (Hämophilie B), X, XI, XII, Fibrinogen, Präkallikrein, „high molecular weight kininogen“ (HMWK)
- Therapie mit unfractioniertem Heparin, direkten Thrombininhibitoren, dem direktem Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban oder hochdosiert mit niedermolekularem Heparin oder Fondaparinux oder Vitamin-K-Antagonisten
- Lebersynthesestörungen, Vitamin-K-Mangel, Verbrauchskoagulopathie, Vorhandensein von Antiphospholipid-Antikörpern (Lupusantikoagulationen)

#### TPZ erniedrigt und aPTT verlängert

- Gerinnungsfaktorenmangel: II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, Fibrinogen (Hypofibrinogenämie, Dysfibrinogenämie, Hyperfibrinolyse)
- Lebersynthesestörungen, Vitamin-K-Mangel, Verbrauchskoagulopathie, Antikoagulantientherapie, Vorhandensein von Antiphospholipid-Antikörpern

#### TPZ und aPTT: nicht pathologisch

- Gerinnungsfaktorenmangel: XIII
- von-Willebrand-Syndrom

#### PFA-100

#### Epinephrin-Messzelle verlängert

- Thrombozytopathie („storage pool disease“), ASS-Therapie

#### ADP-/Epinephrin-Messzellen verlängert

- Thrombozytopathien (M. Glanzmann, GP-IIb/IIIa-Inhibitoren, Bernard-Soulier-Syndrom), von-Willebrand-Syndrom (außer Typ 2N), Urämie

#### Thrombozytenzahl vermindert

- Immunthrombozytopenie (ITP)
- nicht immunologische Thrombozytopenie
- Mikrozirkulationsstörungen (Verbrauchskoagulopathie: DIC, Mikroangiopathien: TTP/HUS, VOD, HELLP)

### Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Durch den aPTT-Test werden die Gerinnungsfaktoren II, V, VIII, IX, X, XI, XII, Fibrinogen, Präkallikrein und das „high molecular weight kininogen“ erfasst.

Sekunden gemessen und in Prozent umgerechnet (die Gerinnungszeit eines Normalplasmas entspricht 100 %). Sie beschreibt die Zeit von der Reagenzzugabe (Gewebethromboplastin und Calcium) bis zur Fibrinpolymerisation. Die Thromboplastinzeit umfasst die Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren II, V, VII, X und von Fibrinogen (9).

Eine TPZ-Erniedrigung kann verschiedene Ursachen haben. Sie sind in *Kasten 2* dargestellt (3, 4).

### INR („International Normalized Ratio“)

Die INR wurde zur Standardisierung der Antikoagulationstherapie eingeführt, weil unterschiedliche Thromboplastine verwendet werden. Bei der INR wird die Gerinnungszeit in Relation zu der eines Normalplasmas gesetzt. Die INR errechnet sich aus der TPZ des Patientenplasmas geteilt durch die TPZ eines Normalplasmas potenziert mit dem „International Sensitivity Index“ (ISI).

Der ISI ist der Faktor, der die Sensitivität des Thromboplastinzeit-Reagens in Beziehung zu einem internationalen Standard setzt.

Die INR sollte nur bei Patienten Verwendung finden, die mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, weil sie nur für diese Behandlungsgruppe definiert wurde.

### Aktivierte partielle Thromboplastinzeit

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) beschreibt die Zeit von der Calciumzugabe bis zur Fibrinpolymerisation nach intrinsischer Aktivierung der Gerinnung. Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit umfasst das intrinsische System und wird bei Verminderung der Gerinnungsfaktoren II, V, VIII, IX, X, XI, XII und Fibrinogen sowie Präkallikrein und „high molecular weight kininogen“ (HMWK) verlängert gemessen. Verminderungen der Faktoren VII und XIII werden durch die aPTT nicht erfasst (9).

Ursachen einer Verlängerung der aPTT sind in *Kasten 2* dargestellt (3, 4).

### Einzelfaktorenanalyse

Die Bestimmung der Einzelfaktoren II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII und Fibrinogen zur Diagnostik und Differenzierung einer hämorrhagischen Diathese ist spezialisierten Gerinnungslaboratorien vorbehalten (9).

Ein Mangel an Gerinnungsfaktoren kann angeboren oder erworben auftreten. Erworbene Formen lie-

**TABELLE 2**

**Prävalenz einer Thrombophilie in der kaukasischen Normalbevölkerung und bei Patienten mit Thrombose\*1**

Koagulopathie	Normalbevölkerung (%)	Venöse Thrombose (%)	Relatives Risiko*2
Faktor-V-Leiden (heterozygot) G1691A	7	10–64	5–10
Prothrombinmutation (heterozygot) G20210A	2	6–18	3
Faktor V L + Prothrombinmutation (heterozygot)	< 0,05	2,3	20
Faktor-V-Leiden (homozygot)	0–0,1	1–3	10–80
persistierend erhöhter Faktor VIII	11	20–30	5
Protein-C-Mangel	0,4	2–5	7–10
Protein-S-Mangel	0,7–2,3	1–7	5–11,5
Antithrombinmangel	0,16	1	20–50
erworben: Antiphospholipid-Antikörper	1–2	5–15	9

\*1 Im Vergleich zu Patientenkollektiven mit venösen Thrombosen mit Angabe des jeweiligen relativen Risikos für eine venöse Thromboseneigung. Bei etwa 40 Prozent der Patienten kann eine Thrombophilie mit den bisher verfügbaren Testmethoden nicht nachgewiesen werden.

\*2 Aufgrund der Herkunft der Daten aus verschiedenen Studien ergeben sich Inkonsistenzen zwischen den Häufigkeitsangaben für das Auftreten venöser Thrombosen und den Angaben für das relative Risiko.

gen vor bei Lebersynthesstörungen, Verbrauchs-, Verlustkoagulopathie, Antiphospholipid-Antikörper beziehungsweise Inhibitoren gegen entsprechende Gerinnungsfaktoren oder bei bestimmten Medikamenten.

Die Faktoren II, VII, IX und X stellen Vitamin-K-abhängige Glykoproteine dar, die in der Leber synthetisiert werden. Phenprocoumon als häufigstes verwendetes orales Antikoagulans verursacht als Vitamin-K-Antagonist einen Mangel an aktiven Gerinnungsfaktoren und muss in der Bewertung einer medikamentös bedingten Gerinnungsstörung berücksichtigt werden (3, 4).

Ein Faktor-XIII-Mangel, ein von-Willebrand-Syndrom oder eine Thrombozytopathie sind Gerinnungsstörungen, die durch TPZ oder aPTT nicht nachzuweisen sind (6).

### Faktor XIII

Bei einem Faktor-XIII-Mangel ist weder die aPTT noch die TPZ pathologisch verändert. Typisch sind Wundheilungsstörungen mit einer Keloidbildung. Ein erworbener Faktor-XIII-Mangel kann bei Lebersyn-

### INR („International Normalized Ratio“)

standardisierte Überwachung der Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon

### Faktor-XIII-Mangel

- Bei einem Faktor-XIII-Mangel sind aPTT oder TPZ nicht verändert.
- Kann erworben werden durch chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Lebersynthesstörungen, Verbrauchs- oder Verlustkoagulopathie, Verbrennungen oder Asparaginasetherapie.

TABELLE 3

**Optimale Zeitpunkte zur sinnvollen Durchführung einer Analytik der einzelnen Thrombophilie-Parameter**

Labordiagnostik	frische Thrombose	2 Monate nach Thrombose	> 1 Monat nach Absetzen der oralen Antikoagulation	Schwangerschaft orale/Kontrazeptiva	wie oft?
APC-Resistenz (Faktor-V-Leiden)	+	+	+	+	1 ×
Prothrombinmutation	+	+	+	+	1 ×
erhöhter Faktor VIII	-	+	+	-	2-3 ×
Protein C	(+)*	-	+	+	2 ×
Protein S	(+)*	-	+	-	2 ×
Antithrombin	(+)*	+	+	+	2 ×
Antiphospholipid-antikörper	(+)**	(+)**	+	+	2 ×

-: Zeitpunkt nicht geeignet, +: Zeitpunkt geeignet;  
 (+)\*: Zeitpunkt nur eingeschränkt geeignet, weil es bei frischer venöser Thrombose zu einem vorübergehenden Absinken der Gerinnungsinhibitoren Antithrombin, Protein C und Protein S kommen kann, sodass zu diesem Zeitpunkt grenzwertig erniedrigte Werte gemessen werden können; darüber hinaus kann es unter Heparintherapie zu falsch zu niedrig gemessenen Antithrombinspiegeln kommen;  
 (+)\*\*: Zeitpunkt je nach Testverfahren und Definition der Normbereiche nur eingeschränkt geeignet, weil bei einigen Nachweismethoden für die Bestimmung der Lupusantikoagulationen die Gabe von Heparin und/oder Vitamin-K-Antagonisten zu falschpositiven Befunden führen kann.

thesestörungen, Verbrauchs- oder Verlustkoagulopathie, Verbrennungen, Asparaginasetherapie, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder bei der Bildung von Inhibitoren gegen Faktor XIII beobachtet werden (3, 4).

### von-Willebrand-Syndrom

Das von-Willebrand-Syndrom ist die häufigste angeborene Gerinnungsstörung, bei der, wenn eine milde Ausprägung vorhanden ist, die aktivierte partielle Thromboplastinzeit nicht verlängert ist. Zur Diagnosestellung sind die Bestimmung von Ristocetin-Cofaktor, von-Willebrand-Faktor-Antigen und die Kollagenbindung in einem spezialisierten hämostaseologischen Zentrum notwendig (Grafik 2) (6).

### In-vitro-Blutungszeit: PFA-100 (Platelet Function Analyzer)

Das gepufferte 3,8-prozentige Citratvollblut (spezielle Monovetten beziehungsweise Vakuumabnahmeröhrchen) wird unter hoher Schubspannung, die vergleichbar mit arteriellen Fließbedingungen ist, durch eine Messkapillare geführt. Anschließend wird das

Vollblut durch eine 0,15 mm große Apertur in einer Membran gesogen, die entweder mit Kollagen und Adenosindiphosphat (ADP) oder Kollagen und Epinephrin beschichtet ist. Durch Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten kommt es zu einem Verschluss der Membranöffnung. Die dazu benötigte Zeit, die sogenannte Verschlusszeit, wird in Sekunden angegeben. Die Methode zeigt eine hohe Sensitivität (85 bis 100 %) und Spezifität (> 95 %) hinsichtlich der Diagnostik des von-Willebrand-Syndroms. Ausnahme ist jedoch das von-Willebrand-Syndrom des Typs 2N (10, 11). Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS bedingen eine Verlängerung der Epinephrin-Verschlusszeit. Die Methode ist jedoch nicht geeignet, den thrombozytenaggregationshemmenden Effekt von Clopidogrel nachweisen zu können (12).

Fehlerquellen bestehen bei Thrombozytenwerten unter 100/nL oder Hämatokritwerten unter 30 Prozent (13, 14). Das PFA-100-System ist als Globaltest der Thrombozytenfunktion nicht spezifisch für einzelne Thrombozytendefekte (14), den von-Willebrand-Faktor oder Medikamenteneffekte. In Studien wurde in unselektierten Patientengruppen meist keine enge

### von-Willebrand-Syndrom

Das von-Willebrand-Syndrom ist die häufigste angeborene Ursache für eine hämorrhagische Diathese.

### Gründe für eine verlängerte In-vitro-Blutungszeit

- von-Willebrand-Syndrom
- schwere Thrombozytopathien
- Urämie
- Acetylsalicylsäure und andere hochdosierte NSAR
- GP-IIb/IIIa-Inhibitoren
- Antibiotika (z. B.  $\beta$ -Laktam-Antibiotika, Cephalosporine)

Korrelation zum Risiko für Thrombosen oder Blutungen gefunden (15, 16, 17, 18).

In der Praxis verwendet man neben PFA-100 verschiedene Thrombozytenfunktionstests sowie die In-vivo-Blutungszeit.

**Abklärung einer Thrombophilie**

Venöse Thromboembolien treten mit einer Häufigkeit von 1,6 pro 1 000 Einwohner pro Jahr auf (19). Die Thrombophilie bezeichnet die genetisch bedingte oder erworbene Neigung zu Thrombosen und/oder Embolien durch Störungen der Blutgerinnung oder Veränderung der Blutzellen oder Gefäßwände. Bislang ist im Rahmen eines Thrombophilie-Screenings nur die Untersuchung der plasmatischen Gerinnung beziehungsweise die dazugehörige molekularbiologische Diagnostik sinnvoll. Etwa 60 Prozent aller venösen Thromboembolien treten in Assoziation mit laboranalytisch nachweisbaren Parametern der Hyperkoagulabilität auf. Die wichtigsten kongenitalen prothrombotischen Risikofaktoren sind die APC-Resistenz, in der Regel hervorgerufen durch die Faktor-V-Leiden-Mutation, die Punktmutation im Prothrombin-Gen an Position 20210 (G>A) sowie der Mangel an Antithrombin, Protein C oder Protein S. Auch die Erhöhung des Faktors VIII ist mit einem gesteigerten Risiko für Thrombosen assoziiert. Die genetischen Ursachen für diese Form der Hyperkoagulabilität sind noch weitgehend unklar. Eine erworbene Thrombophilie tritt beim Antiphospholipid-Syndrom auf. Die Prävalenzen der wichtigsten Thrombophilieparameter sind in *Tabelle 2* aufgelistet.

Die Indikation zur Bestimmung dieser Thrombophilie-Parameter ist gegeben bei einer spontanen, rezidivierenden oder in jungem Alter oder an ungewöhnlicher Lokalisation (zum Beispiel Mesenterialvenenthrombose) auftretenden Thrombose/Embolie. Weitere Indikationen sind die familiäre Thrombose-erkrankung und habituelle Aborte.

**Anmerkung zur Präanalytik**

Bei der Untersuchung der Thrombophilieparameter müssen über die bereits erwähnten Bedingungen der Präanalytik hinaus Gerinnungsveränderungen zum Beispiel durch die Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten oder durch eine frische Thrombose berücksichtigt werden. Der optimale Zeitpunkt für die gesamte Analytik ist dann gegeben, wenn Vitamin-K-Antagonisten mindestens einen Monat abgesetzt sind (*Tabelle 3*).

TABELLE 4	
Typische Ursachen eines erworbenen Mangels an Inhibitoren der Gerinnung	
Inhibitor	Ursachen des Inhibitor-Mangels
<b>Antithrombinmangel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● akute Thrombose/Embolie</li> <li>● Heparin-Therapie</li> <li>● verminderte Lebersynthese</li> <li>● Sepsis, disseminierte intravasale Gerinnung</li> <li>● große Operation, Trauma</li> <li>● starke Blutungen (Verlustkoagulopathie)</li> <li>● Präeklampsie</li> <li>● Therapie mit Asparaginase</li> <li>● nephrotisches Syndrom</li> <li>● exsudative Enteropathie</li> </ul>
<b>Protein-C-Mangel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● akute Thrombose/Embolie</li> <li>● Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Phenprocoumon)/Vitamin-K-Mangel</li> <li>● verminderte Lebersynthese</li> <li>● Sepsis, disseminierte intravasale Gerinnung</li> <li>● HIV</li> <li>● Chemotherapie</li> </ul>
<b>Protein-S-Mangel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● akute Thrombose/Embolie</li> <li>● Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Phenprocoumon)/Vitamin-K-Mangel</li> <li>● orale Kontrazeptiva</li> <li>● Gravidität</li> <li>● verminderte Lebersynthese</li> <li>● disseminierte intravasale Gerinnung</li> <li>● Malignome</li> <li>● Therapie mit Asparaginase</li> <li>● M. Crohn/Colitis ulcerosa</li> <li>● HIV</li> <li>● Lupus erythematodes</li> <li>● nephrotisches Syndrom</li> </ul>

**APC-Resistenz**

Die APC-Resistenz ist in der Regel durch eine Punktmutation im Faktor-V-Gen (G1691A) bedingt. Durch diese, nach dem Ort der Erstbeschreibung in den Niederlanden als Faktor-V-Leiden-Mutation bezeichnete Mutation, wird eine Spaltstelle für aktiviertes Protein C (APC) im Faktor-V-Molekül zerstört (20).

Bei gleicher prokoagulatorischer Aktivität wird der mutierte Faktor Va zehnmal langsamer durch APC inaktiviert als der Faktor-V-Wildtyp. Faktor V ist damit resistent gegenüber der Inaktivierung durch APC (APC-Resistenz) (21, 22). Der Erbgang ist autosomal dominant (23). Die APC-Resistenz ist bei etwa 7 Prozent der Normalbevölkerung vorhanden (24) und bei 10 bis 64 Prozent der Patienten mit Thrombophilie (25, e5–e7). Bei heterozygoter Faktor-V-Lei-

**Bestandteile des Thrombophilie-Screenings**

- APC-Resistenz oder Faktor-V-Leiden-Mutation
- Prothrombinmutation G20210A und Faktor VIII
- Antithrombin, Protein C und Protein S
- Antiphospholipid-Antikörper (Lupus antikoagulans, Anticardiolipin-Antikörper, β2-Glykoprotein-I-Antikörper)

**APC-Resistenz**

Die APC-Resistenz ist der häufigste angeborene Risikofaktor für eine Thrombophilie. Etwa 7 Prozent der Normalbevölkerung sind betroffen und 10 bis 64 Prozent der Patienten mit Thrombophilie.

den-Mutation besteht ein 5- bis 10-fach, bei homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation wurde ein bis zu 80-fach erhöhtes Thromboserisiko beschrieben (e8). Die gepoolte Analyse von acht Fall-Kontroll-Studien deutet jedoch auf ein niedrigeres Thromboserisiko (Odds Ratio 9,85, 95%-KI 4,83–20,09) (e9).

Der Phänotyp APC-Resistenz wird in Gerinnungstests nachgewiesen, die zum Beispiel auf dem Prinzip der aPTT (Verhältnis aus der aPTT unter Zugabe von APC und der aPTT ohne APC) beruhen, der Nachweis der Faktor-V-Leiden-Mutation erfolgt durch genanalytische Methoden.

### Prothrombinmutation G20210A

Die 20210 G>A-Mutation ist im nicht-kodierenden Bereich des 3'-Endes des Prothrombingens lokalisiert – in einem Bereich, in dem nach Transkription die mRNA gespalten und polyadenyliert wird. Über eine Erhöhung der mRNA-Prozessierung (e10, e11) und vermutlich auch der Translationseffizienz (e12) führt sie zu einer vermehrten Proteinsynthese.

Allein die genetische Analyse ist zur Diagnostik dieses Markers der Hyperkoagulabilität sinnvoll.

Die Prothrombin-Mutation G20210A ist bei 2 Prozent der Normalbevölkerung (e13) und bei 6 bis 18 Prozent der Patienten mit venösen Thromboembolien (e13–e15) nachweisbar und mit einem etwa dreifach erhöhten Risiko für venöse Thrombosen assoziiert (e14).

### Antithrombin, Protein C, Protein S

Selten ist ein kongenitaler Mangel an Antithrombin, Protein C oder Protein S Ursache einer Thrombophilie. Der Erbgang ist in der Regel autosomal dominant. Typisch ist das Auftreten von Thromboembolien im frühen Erwachsenenalter. *Tabelle 2* zeigt die Prävalenz eines Antithrombin-, Protein-C- und Protein-S-Mangels in der Normalbevölkerung und bei Patienten mit venösen Thromboembolien sowie das relative Risiko für das Auftreten einer venösen Thrombose bei Mangel des jeweiligen Inhibitors.

Sehr viel häufiger findet sich allerdings ein transientser beziehungsweise erworbener Mangel dieser natürlichen Inhibitoren der Gerinnung als Folge anderer Grundkrankheiten oder der Therapie mit Medikamenten (*Tabelle 4*). Sowohl der kongenitale als auch der erworbene Inhibitor-mangel führen zu einer erhöhten Thromboseneigung. Bei komplexen Gerinnungsstörungen, wie sie bei einer Verbrauchskoagulopathie oder Lebersynthesestörung vorliegen, überwiegt al-

lerdings oft eine Blutungsneigung als Folge eines Mangels der prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren.

Die Diagnostik eines Inhibitor-Mangels erfolgt mithilfe von funktionellen und immunologischen Testverfahren.

Abgesehen von den oben genannten Indikationen ist die Bestimmung von Antithrombin sinnvoll bei nicht ausreichender Wirksamkeit einer Heparintherapie (Heparinresistenz), zur Einschätzung des Thromboserisikos bei nephrotischem Syndrom, habituellen Aborten und zur Diagnose einer Verbrauchskoagulopathie.

Die Bestimmung von Protein C ist sinnvoll bei Purpura fulminans, Verbrauchskoagulopathie und kumarin-induzierter Nekrose sowie gegebenenfalls zur Überwachung einer Substitutionstherapie mit Protein C. Protein S wird bei Thrombophilie oder habituellen Aborten untersucht.

### Antiphospholipid-Antikörper

Antiphospholipid-Antikörper (APL-AK) sind eine heterogene Gruppe erworbener Autoantikörper, die sich gegen negativ geladene Phospholipid-Protein-Komplexe richten.

Die wichtigsten APL-AK sind Lupusantikoagulanzen (LA), Antikardiolipin-Antikörper (ACA) und  $\beta$ -2-Glykoprotein-I-Antikörper ( $\beta$ 2-GPI-AK).

Die Bezeichnung LA wurde gewählt, weil diese Antikörper erstmals bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses beschrieben wurden (e16). Lupusantikoagulanzen finden sich aber, ebenso wie die übrigen APL-AK, auch bei anderen Erkrankungen wie Infektionen, Malignomen, rheumatischen Erkrankungen, medikamenteninduziert oder idiopathisch (e17–e19, e22). Der Wortanteil „antikoagulans“ beschreibt das in-vitro-Phänomen der Verlängerung phospholipidabhängiger Gerinnungstests, zum Beispiel der aPTT, durch LA. Die Begriffswahl ist irreführend, weil in vivo eine Thromboseneigung besteht. Das Antiphospholipid-Syndrom (APS) ist definiert als das Auftreten von venösen oder arteriellen Thromboembolien, Aborten oder einem Partus prematurus vor der 34. Schwangerschaftswoche (infolge Plazentainsuffizienz oder [Prä]eklampsie) und dem im Abstand von 3 Monaten wiederholten Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern (e20).

Die Diagnostik von LA umfasst nach internationalen Kriterien 2 Screeningtests, im positiven Fall gefolgt

### Thromboserisiko erhöht

- Bei heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation besteht ein 5- bis 10-fach erhöhtes Thromboserisiko.
- Bei homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation besteht ein 10- bis 80-fach erhöhtes Risiko.

### Antiphospholipid-Syndrom

erhöhtes Thromboserisiko trotz verlängerter aPTT

von 2 Bestätigungstests, die geeignet sind, die Verlängerung der Gerinnungszeit als LA-Phänomen zu identifizieren (e21, e22). Antiphospholipid-Antikörper kommen bei 1 bis 2 Prozent der Normalbevölkerung und bei 5 bis 15 Prozent der Patienten mit venösen Thromboembolien (e23–e25) vor. Es besteht ein 9-fach erhöhtes Thromboserisiko (e25, e26).

#### Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

#### Manuskriptdaten

eingereicht: 4. 7. 2006, revidierte Fassung angenommen: 20. 4. 2007

Von den Autorinnen aktualisiert: 10. 3. 2009

#### LITERATUR

- McFarlane RG: An enzyme cascade in the blood clotting mechanism and its function as a biological amplifier. *Nature* 1964; 202: 498–9.
- Spannagl M, Moessmer G: Hämostaseologische Globalteste. *Hämostaseologie* 2006; 1: 27–37.
- Barthels M, von Depka M: Das Gerinnungskompodium. Stuttgart: Thieme Verlag 2003.
- Pötzsch B, Madlener K: Gerinnungskonsil. Rationelle Diagnostik und Therapie von Gerinnungsstörungen. Stuttgart: Thieme Verlag 2002.
- Koscielny J, Ziemer S, Radtke H et al.: A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004; 10: 195–204.
- Lillicrap D, Nair SC, Srivastava A, Rodeghiero F, Pabinger I, Federici AB: Laboratory issues in bleeding disorders. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 3): 68–75.
- Peyvandi F, Kaufman RJ, Seligsohn U et al.: Rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 3): 137–42.
- Koscielny J, Radtke H, Ziemer S, Pindur G, Jung F, Kiesewetter H, Wenzel E: Normalisierung der Thrombozytenfunktion durch Desmopressin. Präoperativer Einsatz bei durch Acetylsalicylsäure (ASS) und nichtsteroidale Analgetika induzierter Thrombozytopathie. *Anästhesie und Intensivmedizin (Anaesth Intens Care)* 1995; 36: 205–10.
- Jackson CM, White GC: Scientific and Standardization Committee communication: a reference system approach to future standardization of laboratory tests for hemostasis. Posted on ISTH Website 2001, <http://www.med.unc.edu/isth/>
- Fressinaud E, Vayradier A, Truchaud F et al.: Screening for von Willebrand disease with a new analyzer using high shear stress: a study of 60 cases. *Blood* 1998; 9: 1325–31.
- Favaloro EJ: The utility of the PFA-100 in the identification of von Willebrand disease: a concise review. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 537–45.
- Mani H, Linnemann B, Luxembourg B, Kirchmayr K, Lindhoff-Last E: Response to aspirin and clopidogrel monitored with different platelet function methods. *Platelets* 2006; 17: 303–10.
- Reininger AJ: Primary haemostasis and its assessment by laboratory tests. *Hämostaseologie* 2006; 1: 42–7.
- Hayward CPM, Harrison P, Cattaneo M, Ortel TL, Rao AK: Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 312–9.
- Fattorutto M, Pradier O, Schmartz D, Ickx B, Barvais L: Does the platelet function analyser (PFA-100®) predict blood loss after cardiopulmonary bypass? *Br J Anaesth* 2003; 90: 692–3.
- Wahba A, Sander S, Birnbaum DE: Are in-vitro platelet function tests useful in predicting blood loss following open heart surgery? *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46: 228–31.
- Cammerer U, Dietrich W, Rampf T, Braun SL, Richter JA: The predictive value of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003; 96: 51–7.
- Topol EJ, Gum P, Kottke-Marchant K: Determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease: Reply. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1336–7.
- Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T: A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232: 155–60.
- Bertina RM, Koeleman BP, Koster T et al.: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64–7.
- Heeb MJ, Kojima Y, Greengard JS, Griffin JH: Activated protein C resistance: molecular mechanisms based on studies using purified Gln506-factor V. *Blood* 1995; 85: 3405–11.
- Aparicio C, Dahlbäck B: Molecular mechanisms of activated protein C resistance. Properties of factor V isolated from an individual with homozygosity for the Arg506 to Gln mutation in the factor V gene. *Biochem J* 1996; 313: 467–72.
- Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ: Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1004–8.
- Schroder W, Koesling M, Wulff K, Wehnert M, Herrmann FH: Large-scale screening for factor V Leiden mutation in a north-eastern German population. *Haemostasis* 1996; 26: 233–6.
- Griffin JH, Evatt BL, Wideman C, Fernandez JA: Anticoagulant protein C pathway defective in a majority of thrombophilic patients. *Blood* 1993; 82: 1989–93.

#### Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Beate Luxembourg  
Schwerpunkt Angiologie und Hämostaseologie  
Medizinische Klinik III  
J. W. Goethe-Universität Frankfurt a. M.  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt a.M  
E-Mail: [beate.luxembourg@kgu.de](mailto:beate.luxembourg@kgu.de)



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:  
[cme.aerzteblatt.de/cme0914a](http://cme.aerzteblatt.de/cme0914a)

**BITTE BEANTWORTEN SIE FOLGENDE FRAGEN FÜR DIE TEILNAHME AN DER ZERTIFIZIERTEN FORTBILDUNG.  
PRO FRAGE IST NUR EINE ANTWORT MÖGLICH. BITTE ENTSCHEIDEN SIE SICH FÜR DIE AM EHESTEN ZUTREFFENDE ANTWORT.**

#### Frage Nr. 1

**Welches Medikament verursacht typischerweise eine erworbene Gerinnungsstörung?**

- a) ACE-Hemmer
- b) Antihistaminika der ersten Generation
- c) nicht steroidale Antirheumatika
- d) Neuroleptika der zweiten Generation
- e) Cephalosporine der dritten Generation

#### Frage Nr. 2

**Die Aktivität welches Gerinnungsfaktors wird durch die Thromboplastinzeit (TPZ) erfasst, aber nicht durch die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)?**

- a) Faktor V
- b) Faktor VII
- c) Faktor VIII
- d) Faktor X
- e) Faktor XII

#### Frage Nr. 3

**Was wird bei der In-vitro-Blutungszeit (PFA-100) gemessen?**

- a) Das PFA-100-System misst die Aktivität des Fibrinogens.
- b) Das PFA-100-System misst die Aktivität des Präkallikreins.
- c) Das PFA-100-System misst die Aktivität des Protein C.
- d) Das PFA-100-System misst die Thrombozytenfunktion unspezifisch.
- e) Das PFA-100-System misst den Vitamin-K-Gehalt.

#### Frage Nr. 4

**Ein 23-jähriger Patient erscheint mit einer spontan aufgetretenen Thrombose in der Praxis. Die Anamnese ergibt, dass dies das vierte Mal ist, dass der Patient eine spontane Thrombose erleidet. Welche Diagnostik ist indiziert?**

- a) Bestimmung der Thrombophilie-Parameter
- b) Untersuchung auf von-Willebrand-Syndrom
- c) Durchführen eines Sekretin-Pankreozymin-Tests
- d) Differenzialblutbild zum Ausschluss einer Leukozytose
- e) Analyse der C-Peptid-Konzentration

#### Frage Nr. 5

**Welcher Gerinnungsfaktor ist Vitamin-K-abhängig?**

- a) Faktor V
- b) Faktor VI
- c) Faktor VIII
- d) Faktor X
- e) von-Willebrand-Faktor

#### Frage Nr. 6

**In welchem Zeitfenster nach der Blutabnahme hat in der Regel die Bestimmung der Gerinnungsparameter zu erfolgen?**

- a) innerhalb von 4 Stunden
- b) innerhalb von 8 Stunden
- c) innerhalb von 12 Stunden
- d) innerhalb von 24 Stunden
- e) innerhalb von 48 Stunden

#### Frage Nr. 7

**Ein Patient mit hämorrhagischer Diathese kommt in die Praxis. Ein von-Willebrand-Syndrom wird vermutet. Welcher Test ist indiziert, um die Diagnose zu stützen?**

- a) Antithrombin-Analyse
- b) Faktor-XIII-Analyse
- c) In-vitro-Blutungszeit (PFA-100)
- d) Protein-C-Analyse
- e) Thromboplastinzeit (TPZ)

#### Frage Nr. 8

**Welche Auswirkung hat die Faktor-V-Leiden-Mutation?**

- a) Faktor V ist resistent gegenüber der Inaktivierung durch aktiviertes Protein C (APC).
- b) Faktor V bindet nicht länger an Faktor X, was die Thrombinbildung stört.
- c) Faktor V verhindert die Bindung von Protein S und Protein C.
- d) Faktor V bindet verstärkt an Prothrombin und verhindert so die Thrombinbildung.
- e) Faktor V wird nicht mehr gebildet.

#### Frage Nr. 9

**Welcher Befund ist typisch für ein Antiphospholipid-Syndrom?**

- a) Fieber und Leukozytose
- b) Blutungsneigung trotz verkürzter aPTT
- c) Blutungsneigung trotz Antithrombin-Mangel
- d) Thromboseneigung trotz verlängerter aPTT
- e) Thromboseneigung trotz Faktor XIII-Mangel

#### Frage Nr. 10

**Welches Medikament wird zur Thrombozytenaggregationshemmung eingesetzt?**

- a) niedermolekulares Heparin
- b) Clopidogrel
- c) Phenprocoumon
- d) L-Thyroxin
- e) Insulin

E-LITERATUR ZU DEM BEITRAG:

# Basiswissen Gerinnungslabor

Beate Luxembourg, Manuela Krause, Edelgard Lindhoff-Last

E-LITERATUR

- e1. Hoffman M, Monroe DM: Activated factor VII activates factors IX and X on the surface of activated platelets: thoughts on the mechanism of action of high-dose activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9 (suppl 1): 61–5.
- e2. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A et al.: The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of von Willebrand disease type 1: an international, multicenter study. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2619–26.
- e3. Rodeghiero F, Tosetto A, Castaman G: How to estimate bleeding risk in mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl 1): 157–66.
- e4. Friberg B, Örnö AK, Lindgren A, Lethagen S: Bleeding Disorders among young women: a population-based prevalence study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 200–6.
- e5. Hainaut P, Azerad MA, Lehmann E et al.: Prevalence of activated protein C resistance and analysis of clinical profile in thromboembolic patients. A Belgian prospective study. *J Intern Med* 1997; 241: 427–33.
- e6. Melichart M, Kyrle PA, Eichinger S, Rintelen C, Mannhalter C, Pabinger I: Thrombotic tendency in 75 symptomatic, unrelated patients with APC resistance. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108: 607–10.
- e7. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP: Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995; 332: 912–17.
- e8. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH: High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995; 85: 1504–8.
- e9. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M et al.: Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism—pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001; 86: 809–16.
- e10. Gehring NH, Frede U, Neu-Yilik G et al.: Increased efficiency of mRNA 3'-end formation: a new genetic mechanism contributing to hereditary thrombophilia. *Nat Genet* 2001; 28: 389–92.
- e11. Ceelie H, Spaargaren-van Riel CC, Bertina RM, Vos HL: G20210A is a functional mutation in the prothrombin gene; effect on protein levels and 3'-end formation. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 119–27.
- e12. Pollak ES, Lam HS, Russell JE: The G20210A mutation does not affect the stability of prothrombin mRNA in vivo. *Blood* 2002; 100: 359–62.
- e13. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A et al.: Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998; 79: 706–8.
- e14. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM: A common genetic variation in the 3' untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698–703.
- e15. Arruda VR, Annichino-Bizzacchi JM, Goncalves MS, Costa FF: Prevalence of the prothrombin gene variant (nt20210) in venous thrombosis and arterial disease. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1430–3.
- e16. Conley CL, Hartmann RC: A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952; 31: 621–2.
- e17. Asherson RA: Antiphospholipid antibodies, malignancies and paraneoplastic syndromes. *J Autoimmunity* 2000; 15: 117–22.
- e18. Vaarala O, Palosuo T, Kleemola M, Aho K: Anticardiolipin response in acute infection. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 41: 8–15.
- e19. Frauenknecht K, Lackner K, von Landenberg P: Antiphospholipid antibodies in pediatric patients with prolonged activated partial thromboplastin time during infection. *Immunobiology* 2005; 210: 799–805.
- e20. 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.
- e21. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I: Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1185–90.
- e22. Greaves M, Cohen H, Machin SI, Mackie I: Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2000; 109: 704–15.
- e23. Simioni P, Prandoni P, Zanone E et al.: Deep venous thrombosis and lupus anticoagulant—A case control study. *Thromb Haemost* 1996; 76: 187–9.
- e24. Mateo J, Oliver A, Borrell M et al.: Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2.132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism—Results of the Spanish multicentric study on thrombophilia (EMET-study). *Thromb Haemost* 1997; 77: 444–51.
- e25. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P et al.: Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995; 86: 3685–91.
- e26. Kamashta MA, Cudrardo MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV: The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993–7.