

ERNST MORITZ ARNDT
UNIVERSITÄT GREIFSWALD



Wissen
lockt.
Seit 1456



Gerinnung

Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald



Inhalt

Hämostase-System

Bausteine, Gerinnungskaskade, Globalteste, Fibrinolyse

Hämorrhagische Diathesen

Thromboseneigung

Antikoagulation

Vit.-K Antagonisten, anti-Xa und anti-IIa, direkte und indirekte Antikoagulantien

Präanalytik

Präanalytische Fehler, Hämatokrit, in vivo vs. in vitro Hämolysen

Hämostase-System

Bausteine

System der Blutgefäße
(Endothel, Subendothel)

Thrombozytensystem

Plasmatische Gerinnungssystem
(Gerinnungsaktivatoren und –inhibitoren)
Fibrinolytisches System

Dysbalance im Hämostasesystem
führt zu Blutungen oder Thrombosen.

Regulation an Oberflächen: Thrombozyten,
Endothelzellen (subendothelial)

Nach Gefäßverletzung:

komplexes Zusammenspiel der Bausteine der Hämostase

Primäre Hämostase

Vasokonstriktion

Adhäsion von Thrombozyten an subendotheliale Strukturen (vWF:RCo vermittelt Thrombozytenadhäsion über GP Ib/IX)

Aktivierung der Thrombozyten (Expression von GPIIb/IIIa-Komplexe)

Aggregation (Bindung von Fibrinogen an GPIIb/IIIa, Interaktion der Thrombozyten)

Bildung des primären Thrombus

Sekundäre Hämostase

Aktivierung der plasmatischen Gerinnung auf aktivierten Thrombozytenoberfläche (Gewebefaktor, subendotheliale Kontaktfaktoren)

Plasmatische Gerinnung stabilisiert primären Thrombus durch Einlagerung von Fibrin

Diagnostik bei Verdacht einer Blutungsneigung

1. Anamnese:
 - I. Familienanamnese im Hinblick auf Blutungsneigung
 - II. Medikamente
 - III. Spontane Blutungen oder Hämatombildung
 - IV. Grunderkrankungen (Leber)

2. Basisdiagnostik (Globalteste)
 - I. Quick (Thromboplastinzeit)
 - II. aPTT (aktivierte, partielle Thromboplastinzeit)
 - III. Thrombozytenzahl

3. Spezielle Diagnostik
 - I. Einzelfaktoren
 - II. Gerinnungsinhibitoren
 - III. Thrombozytenfunktionsteste

Kapillarresistenztest, Blutungszeit

Rumpel-Leede-Test:

5 min. venöse Stauung mit Blutdruckmanschette
Bei Vaskulopathien, Thrombozytopenien und
-pathien punktförmige Blutungen am Unterarm

Blutungszeit (einziger in vivo-Test)

Testung primärer Hämostase und Thrombozytenfunktion
Gemessen wird Blutungszeit nach definierter Hautverletzung
(z.B. Methode nach Duke: Stichverletzung am Ohrläppchen, nach Ivy:
Schnitt am Unterarm)

Verlängert bei Thrombozytenfunktionsstörung, vW-Syndrom,
Medikamenten-induziert, myeloproliferative Erkrankungen

Nur bedingt standardisiert: erhebliche Fehlerquellen
Zeit- (5 min) und personalaufwendig

PFA (Platelet Function Analyzer)

Messung der Plättchenfunktion bei hohen Scherkräften ersetzt weitgehend die Blutungszeit

Citratblut strömt durch die kapillare Öffnung einer mit Kollagen/ADP oder Kollagen/Epinephrin beschichteten Membran

Zeit vom Testbeginn bis zum Verschluss der Öffnung wird gemessen = Verschlusszeit

Einflussgrößen:

Thrombozytenzahl (nicht möglich $plt < 100.000/\mu l$)

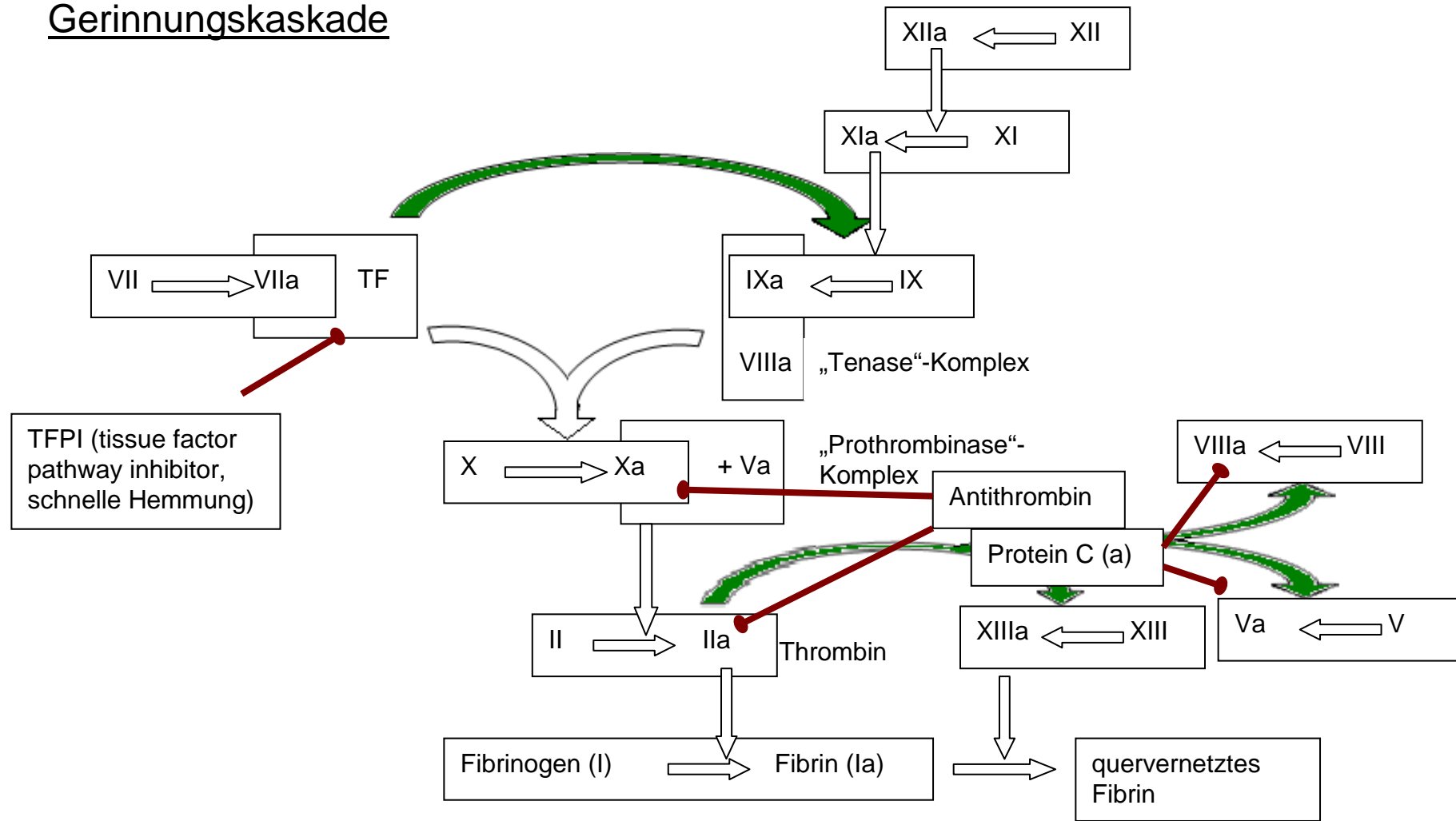
Thrombozytenfunktion (GP Ib, GP IIb/IIIa)

Von Willebrand –Faktor

Medikamenten-induziert

Gerinnungskaskade

Kontaktaktivierung



Gefäßverletzung

Freisetzung von Gewebsthoroplastin (= TF, Ca²⁺, PL)

Kontakt zu negativ geladenen Oberfläche (HMWK u. Kallikrein)

Aus didaktischen Gründen Unterteilung in 2 Aktivierungswege

Globalteste der Gerinnung: quick [%] (TPZ [s], INR)

Referenzbereich (laborintern): 70 – 130%

Bestandteil des Tests:

Test-Plasma

Gewebsthromboplastin (Phospholipide/PL, Gewebefaktor/TF, Kalzium-Ione)

Hohe Variabilität des Gewebsthromboplastin:

aus Hirn, Lunge, Mutterkuchen von Kaninchen, Mensch, Rind oder gentechnisch hergestellt

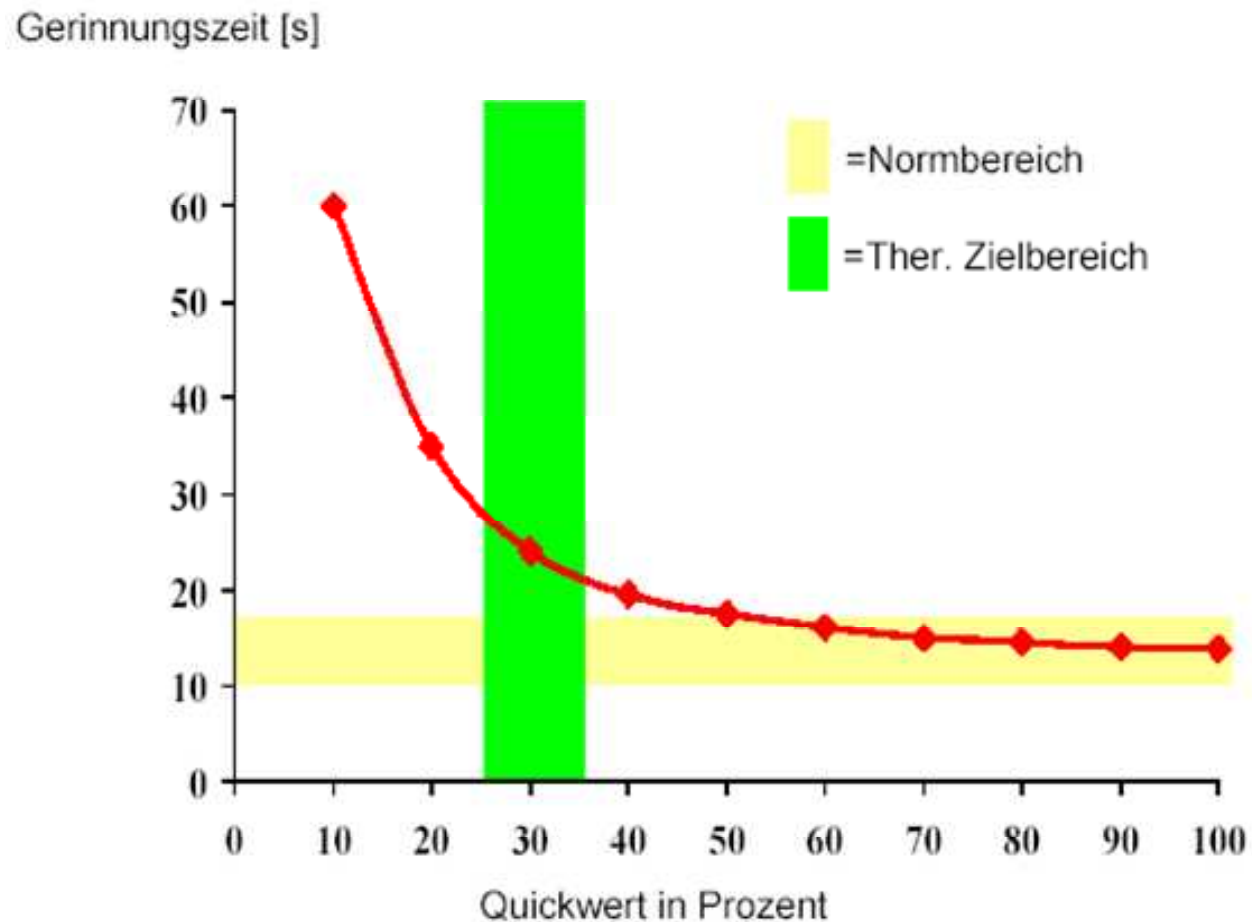
Quelle	Human	Rind	Kaninchen
Quick/%	24	9	29
INR	3.0	3.0	3.0

INR = International Normalisierte Ratio

(Quickwert des Patienten/Quickwert des Normalplasmapools)^{ISI}

TPZ = Thromboplastinzeit

quick [%]- Kalibration Kurve



Verdünnungsreihe eines Normalplasmapools

Umrechnung der gemessenen Sekundenwerte in % der Norm

Literaturangabe: M. v. Depka, Gerinnungskurs, Abteilung Hämatologie, Hämostaseologie und Onkologie

Ursachen einer Verlängerung der TPZ [s] und INR

Angeborene Verminderung einzelner Faktoren

Monitoring der oralen Antikoagulation (Vitamin-K Antagonisten)

Indikationsabhängige therapeutische Bereiche

Indikation	INR
Primäre venöse Thromboembolie-prophylaxe (z.B. perioperativ)	1,5 – 2,5
Sekundäre venöse Thromboembolie-prophylaxe (z.B. Herzklappenbioprothese, nicht-rheumatisches Vorhofflimmern)	2,0 – 3,0
Kardiale und arterielle Thromboembolieprophylaxe (mechanische Herzklappen)	3,0 – 4,5

Beurteilung der Proteinsyntheseleistung der Leber (initial FVII-Verminderung)

Vitamin K Mangel (mangelnde Zufuhr oder Resorption, Antibiotikatherapie)

Globalteste der Gerinnung: aPTT [s] – aktivierte partielle Thromboplastinzeit

Referenzbereiche (laborintern):

25 – 33s (abhängig vom verwendeten Reagenz und Gerät)

Bestandteil des Tests:

Citratplasma

Oberflächenaktive Substanz (Kaolin, Kreide, Glas u.a.)

Phospholipide, Kalzium-Ionen

eine normale aPTT schließt einzelnen Faktorenmangel nicht absolut aus

auch tendenziell verlängert unter oraler Antikoagulation

Einfluss von Hemmstoffen (Lupus-Antikoagulans, ...) kann Verlängerung verursachen, Effekt aber variabel (vom Reagenz abhängig)

Verkürzung der aPTT: Einnahme von Kontrazeptiva

Ursachen einer Verlängerung der aPTT [s]

Angeborene Verminderung einzelner Faktoren

Monitoring der Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin und Hirudin

Medikamenteneinfluss: Penicilline, Valproinsäure

Hämophilie A (F VIII-Mangel oder Inaktivität)

Hämophilie B (F IX-Mangel oder Inaktivität)

Von Willebrand Syndrom - vWS (vWF, FVIII)

F XII-Mangel (sehr selten, bewirkt in vivo keine erhöhte Blutungsneigung)

F XI-Mangel (selten, geht einher mit erhöhter Blutungsneigung)

Hemmkörperhämophilie (Antikörper gegen Einzelfaktoren)

Antiphospholipid-Antikörper (in-vivo Interaktion mit Phospholipiden)

Gerinnungsinhibitoren

Serinproteinase-Inhibitoren (Serpine), Komplexierung von Schlüsselenzymen der Verstärkerschleifen

Bedeutung: Begrenzung der Gerinnungsbildung, Rekanalisation thrombotisch verschlossener Gefäße, Unterstützung der Wundheilung

Antithrombin

Inhibitor aller Serinproteasen: IIa, IXa, Xa mit etwa gleicher Effektivität, in geringerem Ausmaß XIa, XIIa und Kallikrein

Heparin katalysiert Komplexbildung massiv, daher gerinnungshemmende Wirkung nur bei ausreichender Menge Antithrombin gegeben

Weitere: TFPI, HC-II, C1-Esteraseinhibitor, α 1-Proteinaseinhibitor

Negativer Rückkopplungsmechanismus: Protein C/Protein S

Inhibitor der Faktoren Va und VIIIa

Vitamin-K-abhängige Synthese

Thrombomodulin/Thrombin/Protein C = aktiviertes Protein C (APC)

Ref.-bereich: Protein C = 70 – 140%

Fibrinolyse

Bedeutung: Abbau der Fibringerinnsel, Limitierung von Gerinnselbildung

Proteolytischer Abbau von quervernetztem Fibrin zwischen den D und E-Domänen
aber auch Abbau von löslichem Fibrin oder Fibrinogen (wenn hohe Aktivität an Plasmin gegeben)

Plasmaspiegel der D-Dimer Fragmente korrelieren mit Menge an gebildeten und lysiertem Fibrin

Plasminogen → Plasmin

Plasminogenaktivator:

Urinary-Type Plasminogen Aktivator (u-PA, Urokinase)

Tissue-Type Plasminogen Aktivator (t-PA)/Fibrin zur Aktivierung

Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAI): 2 Typen, Akute Phase Protein

Hemmung der Fibrinolyse

α_2 - Antiplasmin (Mangel bewirkt hämorrhagische Diathese)

Hämorrhagische Diathese

Vaskulopathien, Thrombozytopenien und –pathien, Koagulopathien

Vaskulopathien

Erworben:

Vitamin C-Mangel (Skorbut)

Purpura senilis (altersbedingt)

Purpura Schönlein-Henoch

(immunologisch vermittelte Vaskulitis)

Langzeittherapie mit Glukokortikoiden

Hereditär:

Morbus Rendu-Osler-Weber (aut.-dom. Mutation, Gefäßbindegewebe, Endoglin oder Aktivin-Rezeptor-ähnliche Kinase)

Ehlers-Danlos-Syndrom (aut.-dom. Mutation, Kollagensynthesestörung, fehlende Festigkeit, Überdehnung des Bindegewebes)

Thrombozytopenien (plt < 150.000 / μ l)

induzieren u.a. Petechien (Purpura) an Haut
und Schleimhäuten

Schwere TP < 20.000 / μ l

Erworben:

Knochenmark-Schädigung (Immunsuppressiva, Zytostatika, Autoantikörper, ...)
und Infiltration (Leukämien, Karzinome)

Reifungsstörungen (Vitamin B12-, Folsäuremangel)

Gesteigerter peripherer Umsatz (DIC, Infektionen,
Autoantikörper gegen Thrombozyten)

Hereditär:

Fanconi-Anämie (aut.-rez., Fehlbildungssyndrom),

Wiskott-Aldrich-Syndrom (Thrombozytopenie mit einem Immundefekt
verknüpft, gon.-rez., Bildung vermindert),

TAR-Syndrom (Radiusaplasie-Thrombozytopenie-Syndrom, aut.-rez.)

HIT (Heparin-induzierte Thrombozytopenie)^a

- HIT Typ 1: nicht immun-vermittelt
 - ohne Komplikationen, milde Thrombozytopenie (Abfall < 30%, plt selten unter 100 Gptl/l)
 - Gabe kann fortgesetzt werden, keine Behandlung notwendig
 - Beginn: kurz nach Beginn der Heparintherapie
- HIT Typ 2: immun-vermittelt
 - Thrombozytopenie (< 150 Gplt/l), Thrombosenembolien
 - Injektionsstelle häufig eine immunologisch vermittelte Nekrose der Haut
 - Reaktion mit Thrombozyten: Aktivierung, Fragmentierung
 - Reaktion mit anderen Zellen: Monozyten, Endothelzellen
 - Maßnahmen:
 - Gabe von Heparin sofort einstellen (bereits bei klinischem Verdacht)
 - Antikoagulantien: Lepirudin (Hirudin), Danaparoid (Orgaran), Argatroban (Argatra[®])

HIT Typ 2 (Heparin-induzierte Thrombozytopenie)

- Immun-vermittelte, prothrombotische Komplikation bei UFH- und NMH-Medikation
- UFH (5.2%; 95% confidence interval [CI], 2.7%-8.9%) häufiger als LMWH (0%; 95% CI, 0.0%-1.4%)^b nach orthopedischen Eingriffen
- Leitsymptome: starker Thrombozytenabfall (> 50% der Baseline) und thromboembolische Komplikationen nach Beginn der Antikoagulation (5 – 14 d nach Initiation)

Antikörper (IgG) gegen PF4/Heparin-Komplex (PF4 = Plättchen Faktor 4), transient (meist nach 4 Monaten nicht mehr nachweisbar)

Thrombozytopathien (Funktionsstörungen)

Erworben:

Medikamenten induziert (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Dextrane)

Urämie

Hämatologische Erkrankungen

Hereditär (selten): Aggregationsstörungen, Adhäsionsdefekte,
Sekretionsdefekte

Morbus Glanzmann-Neageli (aut.-rez., Synthesestörung des
Glykoproteinrezeptors GPIIb, Aggregation gestört)

Bernard-Soulier Syndrom (aut.-rez., Membranrezeptor für vWF)

Storage Pool Erkrankungen (aut.-rez., Sekretionsstörung im Rahmen der
Thrombozytenaktivierung)

Koagulopathien

Flächenhafte Blutungen unter der Haut, tiefe Hämatome,
Gelenkblutungen

Erworben:

Medikament-induziert (Heparine – UFH, NMH; Cumarine)

Synthesestörung der Leber (Insuffizienz, Vitamin-K-Mangel)

Hemmkörperhämophilie

DIC (disseminierte intravasale Gerinnung)

Hereditär:

Hämophilie A und B

Von Willebrand-Syndrom

Einzelfaktorenmängel (F1 – F13, nicht F12)

Plasmininhibitormangel (α_2 -Antiplasmin)

Von Willebrand-Syndrom (vWS) – Von Willebrand-Jürgens-Syndrom

häufigste angeborene Blutstillungsstörung (1% der Bevölkerung)

autosomal- dominant oder rezessiv, Männer wie Frauen betroffen

Mangel oder Funktionsdefekt des VWF

Funktion vWF: primäre Hämostase, Stabilisierung von Faktor VIII im Blut

3 Typen werden unterschieden:

Typ 1: leichter Mangel, quantitativ

Typ 2 (4 Untergruppen): qualitativer Defekt

Typ 3: vollständiger Mangel

Bei Verdacht oder bestätigtem vWS

Blutungen vorzugsweise Haut, Schleimhäute (Mund, Nase, Magen-Darm, Gebärmutter, Harnwege)

schon minimal-invasive Eingriffe können Blutungskomplikationen hervorrufen (Zahnsteinentfernung, Injektion Lokalanästhetikum)

Nachblutungen: bis zu zehn Tage nach einer Operation möglich

Laboruntersuchungen je nach Typ pathologisch bis normal im zeitlichen Verlauf z. T. variabel

Hämophilie A und B

Hämatome, Suffusionen, Gelenk- und Muskelblutungen, Hämaturie und Blutungen in Körperhöhlen

Labor-diagnostisch: verlängerte apTT

zweithäufigste erbliche Gerinnungsstörung: X-chromosomal-rezessiver Erbgang oder spontan (ca. 30 – 40% ohne positive Familienanamnese), Anzahl der zugrundeliegenden genetischen Defekte groß

Inzidenz (X-Chromosom-gebunden)

Hämophilie A: 1 auf 5.000 Männer, Frauen Konduktorinnen

Hämophilie B: 5x geringer

Differenzialdiagnostisch abzugrenzen:

von Willebrand-Syndrom (zusätzlich gestörte Plättchenadhäsion und – aggregation)

Thrombophilie

- Prädisponierende Faktoren
 - Trauma, Operation
 - Immobilität (Gipsverbände, Langstreckenflug)
 - Einnahme oraler Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie
 - Malignome, Venenkatheder, nephrotisches Syndrom, ...
- ursächlich gestörtes plasmatisches Gerinnungssystem (venöse Thrombosen)
 - verringerte Gerinnungsinhibitorkonzentration
 - erhöhte Aktivität prokoagulatorischer Faktoren (Fibrinogen, VIIa, VIII)
 - verminderte Aktivität der Fibrinolyse
- Risikoparameter venöser Thrombosen
 - Faktor V Leiden/APC Resistanz
 - Prothrombinmutation
 - Protein C oder S-Mangel
 - Antithrombin- Mangel
 - Hyperhomocysteinämie
 - Anti-Phospholipid- Antikörpersyndrom (APS)
 - Thrombomodulin- Mangel

APC (Aktivierte Protein C) Resistenz – Faktor V Leiden Mutation

Spaltstelle des Faktors V für aktiviertes Protein C verändert, kann dadurch nicht mehr ausreichend inaktiviert werden

in über 90% der Fälle Punktmutation (G1691A) im Exon 10 des Faktor V-Gens, Austausch einer Aminosäure (Arginin → Glutamin)

Klinisches Bild

- **Faktor V RR:** Normaler Genotyp, kein Faktor V Leiden Allel (93% der Bevölkerung).
- **Faktor V RQ :** heterozygote Form, 7% der Bevölkerung, 5 – 10mal höheres Thromboserisiko
- **Faktor V QQ:** homozygote Form, 0,1% der Bevölkerung, 50 – 100mal höheres Thromboserisiko, bei gleichzeitiger oraler Kontrazeption erhöht sich das Risiko auf das >200-fache.

Indikation

- rezidivierendes Auftreten von Thrombosen vor dem 40. Lebensjahr
- Thrombosen an ungewöhnlichen Stellen, in der Schwangerschaft, bei Einnahme von Kontrazeptiva

ADAMTS-13 (Mangel oder Defekt)

= **a** desintegrin and **m**etalloprotease with **t**hrombospondin-1 like domains **13**

reguliert Größe und somit indirekt die biologische Aktivität des von Willebrand Faktors

Bei Defekt: ungewöhnlich großer vWF (UL-vWF: unusal large VWF) und dadurch erhöhte Plättchenaggregation

Thrombotische Mikroangiopathien: z.B. thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP, Morbus Moscowiz), hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), HELLP-Syndrom

→ Störung des Blutflusses der Arteriolen und Kapillare

Erworben: häufig Autoimmunerkrankung (Autoantikörper gegen ADAMTS-13)

Hereditär: Upshaw-Shulman-Syndrom (Chromosom 9, mehr als 40 Mutationen bekannt)

Hyperhomocysteinämie

erhöhter Plasmaspiegel von Homozystein (Zwischenprodukt des Methioninstoffwechsels) ist ein etablierter Risikofaktor für arterielle und venöse Thromboembolien

Erworben: Vitamin B6-, B12- oder Folsäuremangel

Hereditär: Polymorphismus (Nukleotidaustausch CT an Position 677) im Gen für Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR)

Resultat: thermolabiles Enzym mit verringerter Aktivität, weniger Homozystein wird zu Methionin remethyliert

homozygoten Merkmalsträgern (5 – 15% der Bevölkerung) erhöhtes Thromboserisiko

heterozygote Merkmalsträger (38 – 50% der Bevölkerung) kein erhöhtes Thromboserisiko

Antikoagulantien in der Übersicht

Inhibitoren des aktivierten Thrombins (FIIa)

Direkte Inhibitoren	Hirudin (Refludan®), Bivalirudin (Angiox®), Argatroban (Argatra®), Dabigatran-Etexilat (Pradaxa®)
Indirekte Inhibitoren	Heparine (UFH)

Inhibitoren des aktivierten FXa

Direkte Inhibitoren	Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (noch nicht auf dem Markt)
Indirekte Inhibitoren	Heparine: NMH, UFH; Heparinoide: Fondaparinux (Arixtra®), Danaparoid-Na (Orgaran®)

Vitamin-K-Antagonisten (VKA)

Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®, Marcuphen®, Phenpro®), Warfarin (Coumadin®), Acenocoumarol (Sintron®, in Deutschland nicht zugelassen)

Vitamin-K Antagonisten

Cumarin-Derivate: Warfarin, Phenprocoumon

Hemmung: II, VII, IX, X, Protein C und S

Wirkmechanismus: Hemmung der Vitamin-K-abhängigen γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren in der Leber

→ Verlust der Calciumbindungs-fähigkeit somit funktionell inaktiv

Wechselwirkung mit Nahrung/Genussmitteln/Medikamenten

Halbwertzeiten: 10 – 14d (Phenprocoumon), 38 – 50h (Warfarin)

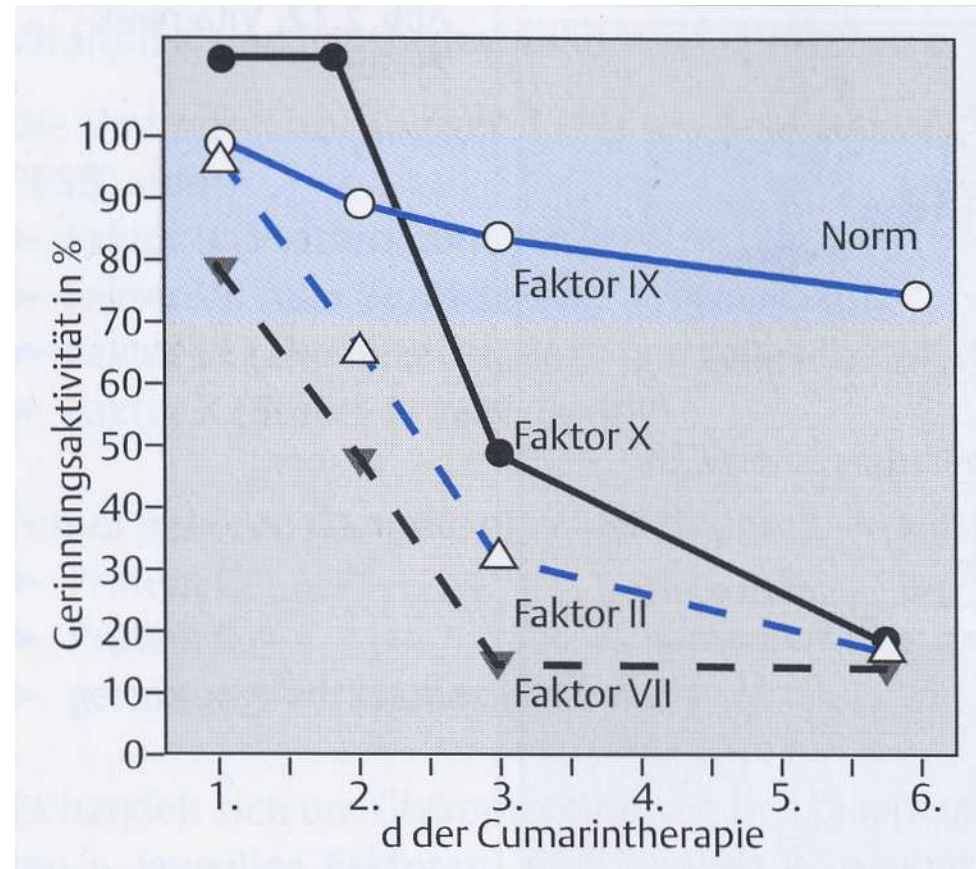
Metabolisierung: hepatisch; Ausscheidung: renal

Kontraindikation: Schwangerschaft und Stillzeit, perioperativ und bei Blutungsneigung

Vit.K-abhängige Gerinnungsfaktoren, -inhibitoren

Faktor	HWZ/ h
II	41-72
VII	2 - 5
IX	18 - 30
X	20 - 42
Protein C	6 - 8
Protein S	24 - 58

unterschiedliche Halbwertzeiten



Unterschiedlich rasche Abnahme der Faktoren zu Beginn einer Coumarintherapie (Aus: M. Barthels, M. v. Depka: Das Gerinnungskompandium.)

ausreichend stabile „orale Antikoagulation“ erst nach 3 – 4 Tagen erreicht

schneller Abfall von Protein C und Faktor VII

in den ersten Tagen der oralen Antikoagulantientherapie Zustand erhöhter Gerinnbarkeit des Blutes gegeben (zusätzliche Risikofaktoren vorbestehender Protein C Mangel und APC-Resistenz)

thrombogener Effekt der Cumarine in Eindosierungsphase, daher zur Überbrückung Gabe von niedermolekularen Heparinen bis INR-Zielbereich

parallele Antikoagulation mit Heparin, dient zur Vorbeugung von Thrombosen und Embolien

Heparine

Gemisch aus Mukopolysacchariden unterschiedlicher Kettenlänge

Quelle: Schweinedarm oder Rinderlunge

- UFH – Unfraktionierte Heparine
 - Molekulares Gewicht: 3 – 30 kD
 - Interindividuell variabel, kurze Plasma-HWZ (2h, s.c. Gabe), i.v. oder 2-3x s.c., Monitoring über aPTT oder anti-Xa-Spiegel
- NMH – Niedermolekulare Heparine
 - Molekulares Gewicht: 1,5 – 12 kD
 - Interindividuell stabiler, ambulante Gabe, längere Plasma-HWZ (4h, s.c. Gabe), 1-2x s.c., Monitoring über anti-Xa-Spiegel

UFH & NMH – Unfraktionierte und Niedermolekulare Heparine

UFH: Komplexbildung mit

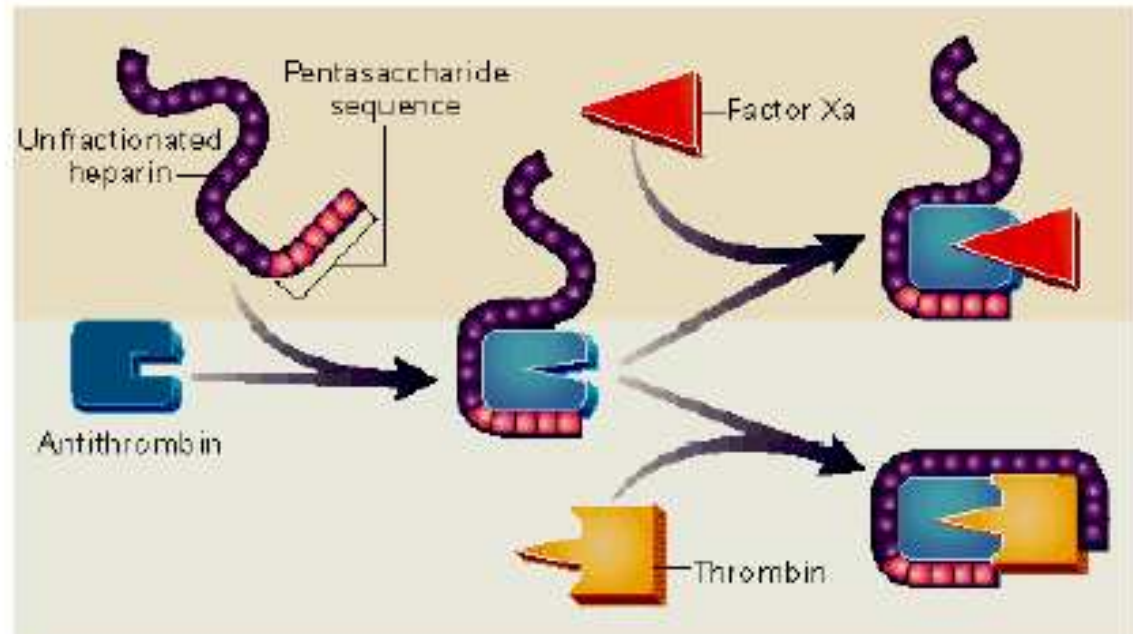
Faktor Xa und Thrombin

- Monitoring mittels aPTT

• hemmt Wirkung von Thrombin auf Fibrinogen (Antithrombin)

hemmende Wirkung auf F XII,

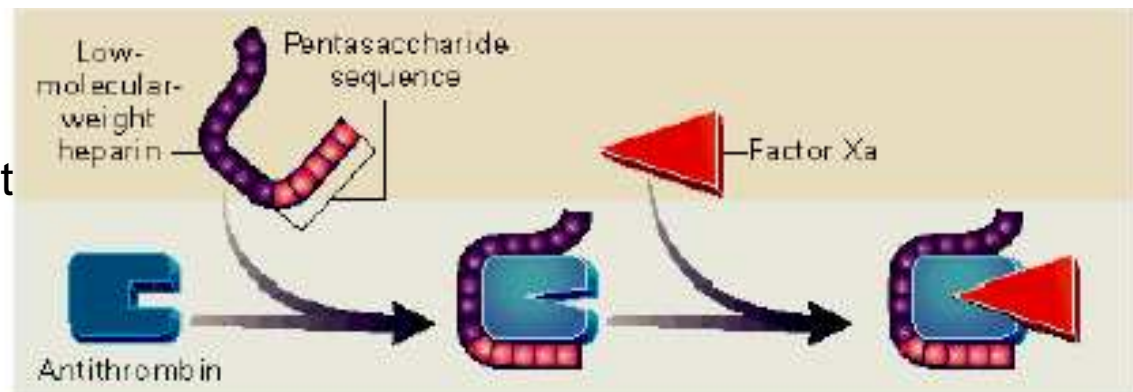
Xa, IXa, VIIa



NMH: Komplexbildung mit Faktor Xa

- Monitoring mittels Anti-Xa-Aktivität

• hemmt überwiegend Faktor Xa



Rivaroxaban (Xarelto®)

reversibler, direkter Inhibitor des aktivierten Gerinnungsfaktor X (FXa)
orale Gabe, wirkt auch im Thrombus

Kontraindikation: eingeschränkte Nierenfunktion, Dialysepflichtigkeit, Leberinsuffizienz
kein Antidot

Bioverfügbarkeit: 80%

Peakspiegel: 2 – 4h

Halbwertszeit: 9 – 13h

Gabe: 1x/d

Clearance: 66% renal

Studienlage

EINSTEIN Studien Programm: EINSTEIN-DVT (Behandlung tiefer Beinvenenthrombose); -PE (Behandlung Lungenembolie); -Extension (Langzeitprophylaxe rezidivierender Thromboembolien)

ROCKET-AF: Vorhofflimmern

ATLAS: akutes koronares Syndrom

Beeinflussung der koagulatorischen Gerinnungsteste!

(Ausmaß abhängig von Zeitspanne zwischen Tabletteneinnahme und Blutentnahme)

Blutabnahme vor der nächsten Medikamentengabe durchführen

Dabigatran-Etexilat (Pradaxa®)

Prodrug oral einzunehmen, metabolisiert in aktive Form
reversibler, direkter Inhibitor des aktivierten Thrombin (F IIa)
kein Antidot

Beeinflussung der koagulatorischen Gerinnungsteste!

(Ausmaß abhängig von Zeitspanne zwischen Tabletteneinnahme und Blutentnahme)
Blutabnahme vor der nächsten Medikamentengabe durchführen

Medikamenten-Wechselwirkung:
P-Glykoprotein Inhibitoren kontraindiziert (Quinidin)
→ erhöht Bioverfügbarkeit um 50 – 60%

Bioverfügbarkeit: 6 – 8%

Peakspiegel: 2h

Halbwertszeit: 14 – 17h

Gabe: 1x/d

Clearance: 80% renal

Studienlage:

RE-LY: Dabigatran vs. Warfarin in Patienten mit Vorhofflimmern
RE-NOVATE, RE-MOBILISE, RE-MODEL: Thromboseprophylaxe nach
orthopädischen Eingriffen (Hüft- und Knieprothese)
RE-ABLE: Langzeitanwendung bei Vorhofflimmern

Dabigatran-Etexilat (Pradaxa®)

Kontraindikation: schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance: < 30 ml/min), Dialysepflichtigkeit sowie Leberinsuffizienz

Cave: Spezifisches Antidot im Fall einer akuten Blutung fehlt!

Bestätigte Todesfälle nach Einnahme von Pradaxa® in Japan

Vor einer Behandlung mit Pradaxa® sollte bei allen Patienten die **Nierenfunktion** überprüft werden.



- Pradaxa® ist bei Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion kontraindiziert.
- Während der Behandlung sollte die Nierenfunktion in klinischen Situationen überprüft werden, in denen eine Abnahme der Nierenfunktion vermutet wird.
- Bei älteren Patienten (> 75 Jahren) oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Nierenfunktion mindestens einmal im Jahr überprüft werden.

Präanalytische Fehler

Patientenverwechslung bei der Blutabnahme (bei 2%, Verifizieren Sie den Namen des Patienten!)

Zu lange Transport- oder Lagerzeiten (Zwischen der Blutentnahme und der Zentrifugation im Labor sollten nicht mehr als 30 min vergehen)

Ungenügend gefülltes Röhrchen (in Gerinnung häufigster Fehler mit 30%)

Stark hämolytische oder lipämische Proben

Kontamination mit Antikoagulantien oder Infusionsflüssigkeiten

Geeignete Blutabnahmesysteme

mit großen Nadeln (Durchmesser 19 bis 23 Gauge) direkt in Primärgefäße

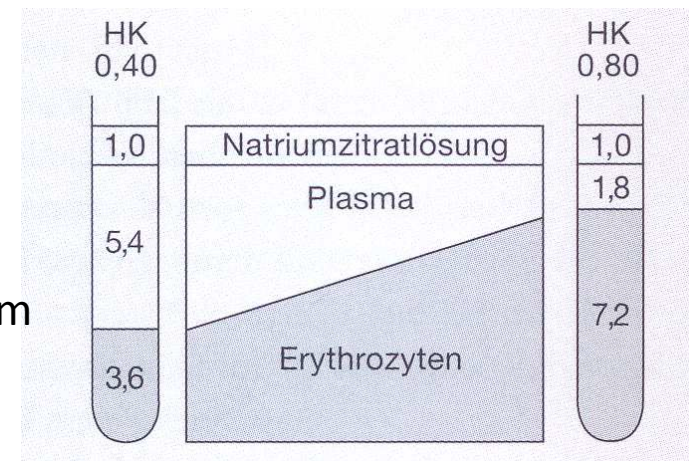
Röhrchentypen vom Labor festgelegt (Unterschiede von Messwerten publiziert)

3,2%iges Natriumzitrat (0,105 M) für alle Gerinnungsuntersuchungen von WHO empfohlen

Einfluss des Hämatokritwertes (hk): Verschiebung des Zitrats-Plasma-Verhältnis

Zitratüberschuss (hk > 0,6) übermäßige Kalziumbindung, Verdünnung des Plasmas durch Antikoagulans, Folge: Gerinnungszeit wird tendenziell erhöht

Volumenverteilung bei normalem und hohem hk (Angabe in ml)



Zitratkonzentration kann angepasst werden nach folgender Formel:

$$Z_{\text{Vol}} = (1,85 \times 10^{-3}) \times (100 - \text{hk}) \times \text{Blut}_{\text{Vol}}$$

Z_{Vol} = Zitratvolumen im Röhrchen

Blut_{Vol} = zugeführtes Blutvolumen

Adjustierung des Zitratanteils bei niedrigem Hämatokrit (hk < 0,3) wird nicht mehr empfohlen

Hämolyse: Freisetzung intrazellulärer Komponenten der Erythrozyten und anderer Blutzellen in den extrazellulären Raum

in vivo: z.B. beim Transfusionszwischenfall und bei Malaria

in vitro: in allen Phasen der Präanalytik (Probengewinnung, -transport, -lagerung)

Unterscheidung in vivo vs. in vitro

in vivo freies Hämoglobin rasch durch Haptoglobin gebunden, Haptoglobin-Bestimmung erlaubt Aussage über ablaufende Hämolyse (Ausnahme: angeborene Haptoglobindefizite und Neugeborene)
Anstieg indirektes Bilirubin und Retikulozyten (reaktive Neubildung der Erythrozyten)

In vitro, wenn vollständig alle Bestandteile der Erythrozyten parallel erhöht (Kalium, Laktatdehydrogenase, Aspartataminotransferase) während Konzentration von Haptoglobin noch unverändert

Hämolyse bedingt Störung der analytischen Methoden (falsch hohe CK und CK-MB- Resultate), Störung der optischen Messung durch Farbe des Hämoglobins

Reihenfolge der Röhrrchen während der Blutentnahme zur Vermeidung von Kontamination:

Blutkulturen (gut desinfizieren, um Kontamination mit Hautflora zu vermeiden)

Citrat-Röhrrchen (hellblau, Na-Zitrat 1 + 9)

Blutsenkung (schwarz, Na-Zitrat 1 + 4)

Serum ohne Zusätze (rot)

Serum mit Gel und Gerinnungsaktivator (goldgelb)

Plasma (hellgrün, Heparin)

EDTA-Röhrrchen (violett)

Röhrrchen mit zusätzlichen Stabilisatoren (z. B. Glykolyse-Inhibitoren)

Spurenelement-Röhrrchen (dunkelblau)

Röhrrchen dürfen nicht geschüttelt werden, das Mischen sollte durch sanftes, mehrmaliges Schwenken erfolgen.

Parameter mit zirkadianem Rhythmus (z.B. Cortisol, Eisen, Zink) oder mit Nahrungsabhängigkeit (z.B. Triglyzeride, Glucose) beachten

Exposition am Tageslicht führt zu einer Verminderung von Bilirubin, CK, Folsäure und Porphyrinkonzentration

Plasma: nahezu zellfreier Überstand des mit Antikoagulans versetzten Blutes nach Zentrifugation

Serum: unverdünnter extrazellulärer Anteil des Blutes nach Abschluss der Gerinnung, Dauer des Gerinnungsvorgangs ca. 30 min

Plasma oder Serum verwenden?

Vorteile von Plasma:

- 1) Vermeidung von gerinnungsbedingten Veränderungen: Verminderung der Konzentration von Messgrößen (Gesamteiweiß, Glukose); Aktivierung der Zell-Lyse von Erythrozyten und Leukozyten im unkoagulierten Blut(freies Hämoglobin, Zytokine, Rezeptoren); Erhöhung der Bestandteile der Thrombozyten im Serum gegenüber Plasma
- 2) Vermeidung von Störungen durch die Gerinnung: Verstopfen der Probennadel im Analysesystem
- 3) Höhere Ausbeute: bei gleicher Blutmenge, 10 – 20% mehr Plasma
- 4) Zeitgewinn: Notaufnahme, Intensivmedizin

Nachteile von Plasma:

- 1) Kontamination mit Kationen: Lithium, Ammonium
- 2) Störung durch Fibrinogen bei heterogenen Immunoassays
- 3) Hemmung von metabolischen oder katabolischen Prozessen durch Heparin
- 4) Störung der Messung durch Bindung von Metallen an Zusatzstoff (EDTA, Zitrat)