



# Gerinnungskurs

M. v. Depka

Abt. Hämatologie, Hämostaseologie & Onkologie

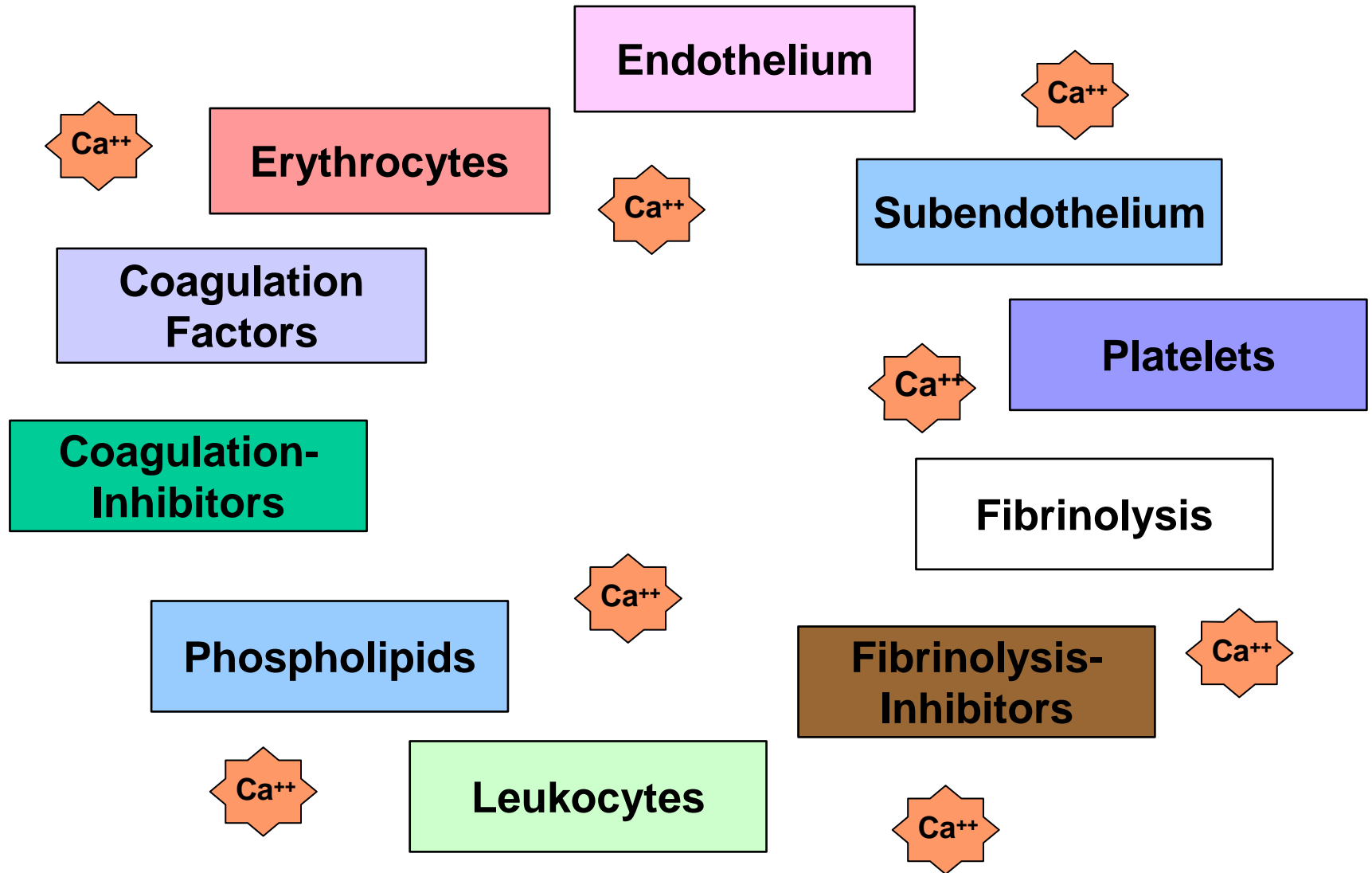


# Übersicht

- Update zur Physiologie der Gerinnung
- Quickwert und Steuerung der OAK
- PTT, Thrombinzeit, anti-Xa-Spiegel und Steuerung der Heparin-gabe
- Einzelfaktoren-Analyse und Thrombozytenfunktionsteste

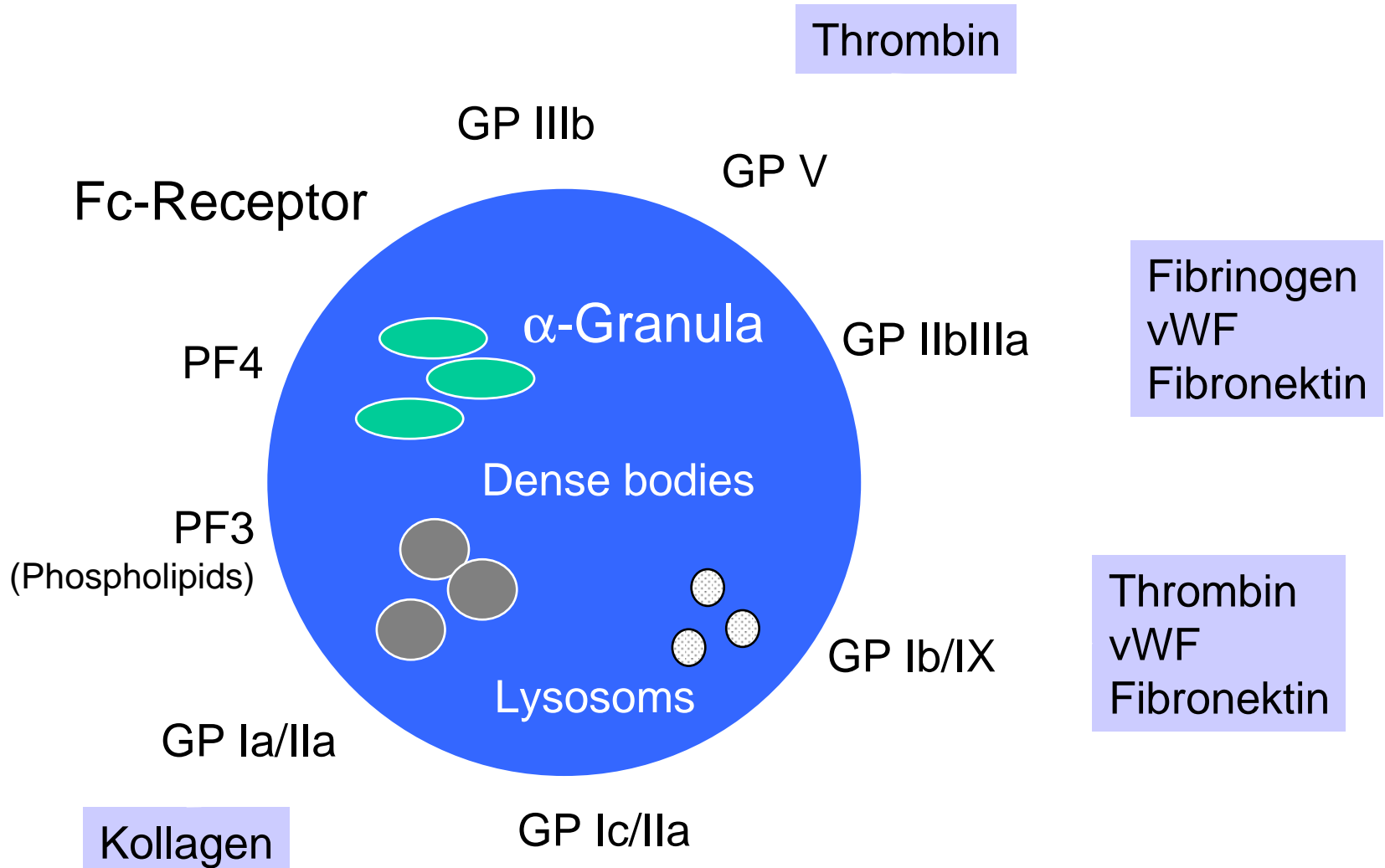


# Komponenten des Hämostasesystems



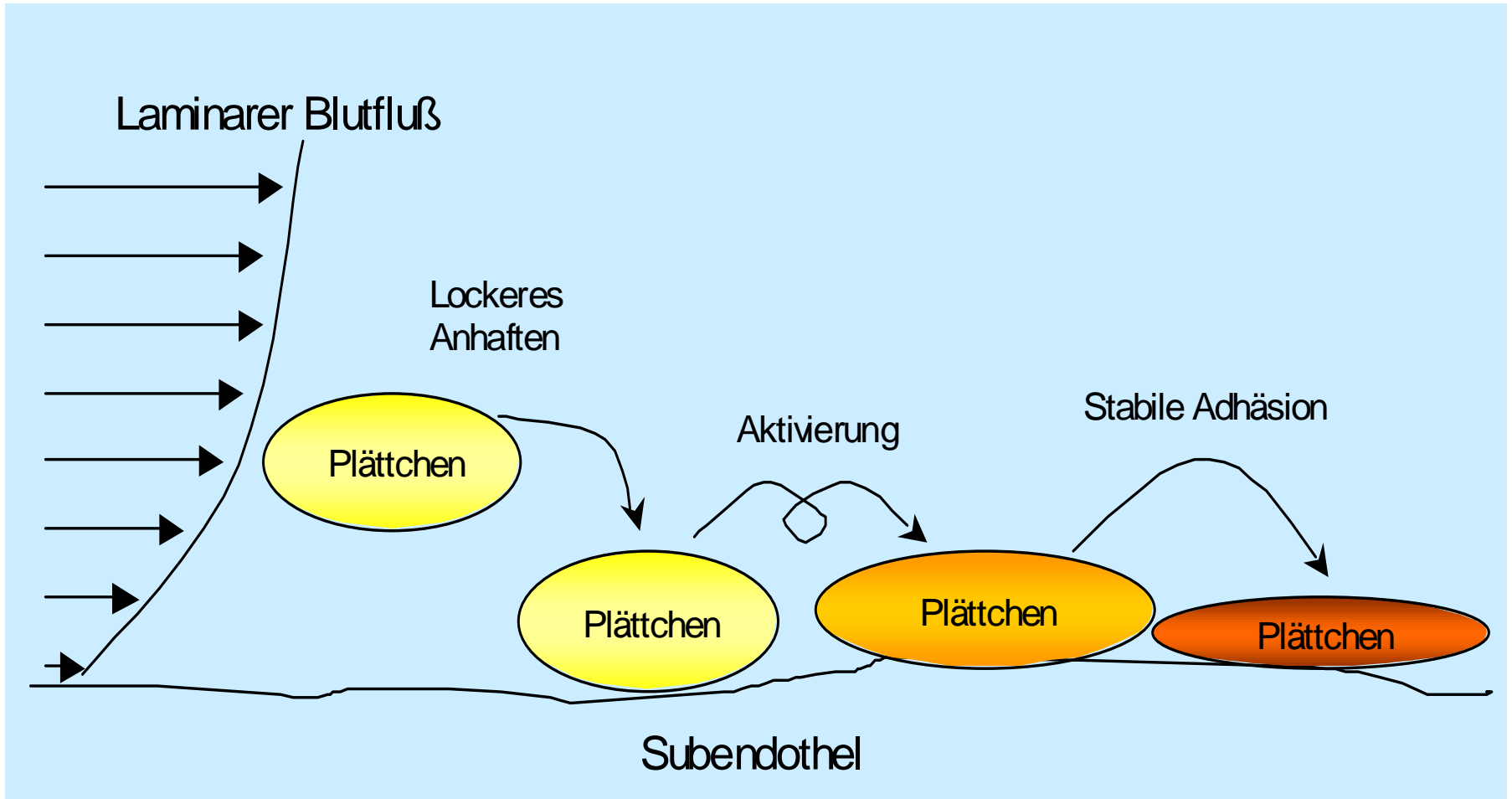


# Plättchen



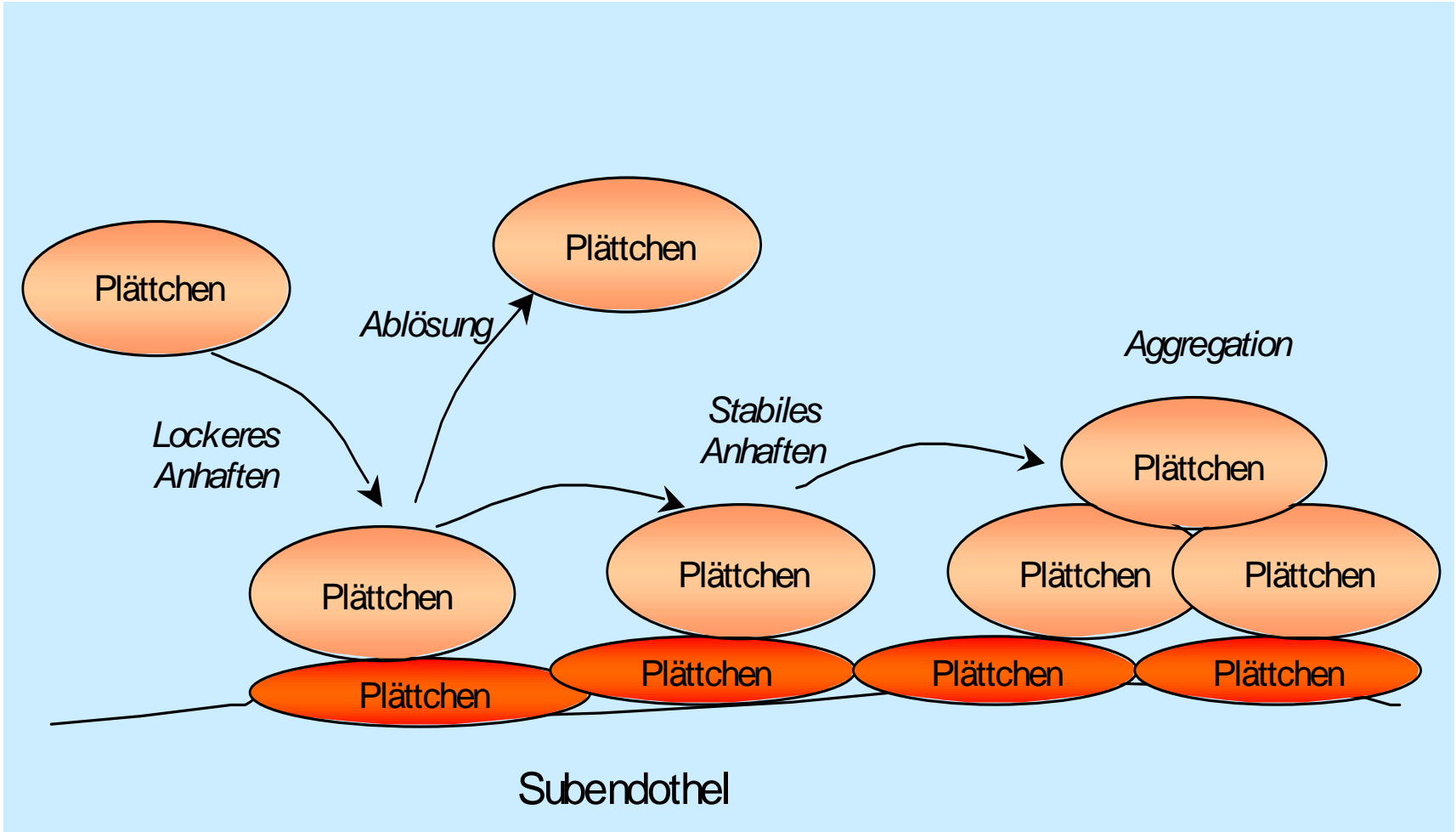


# Thrombozytenfunktion



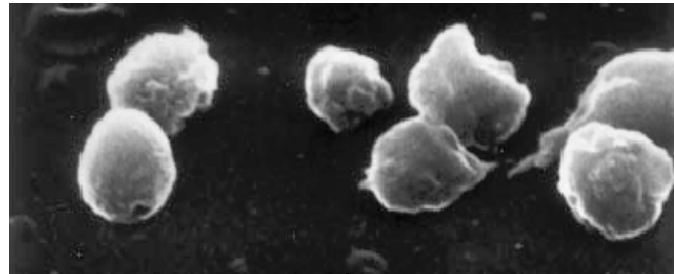


# Thrombozytenfunktion

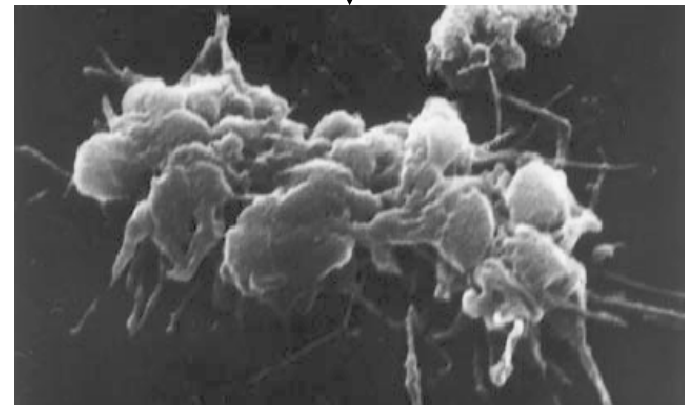




# Thrombin: Plättchenaktivierung



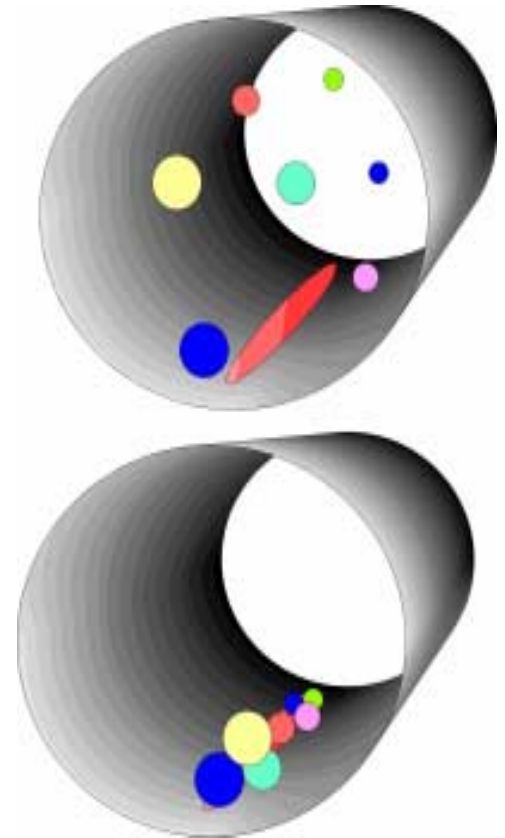
Thrombin

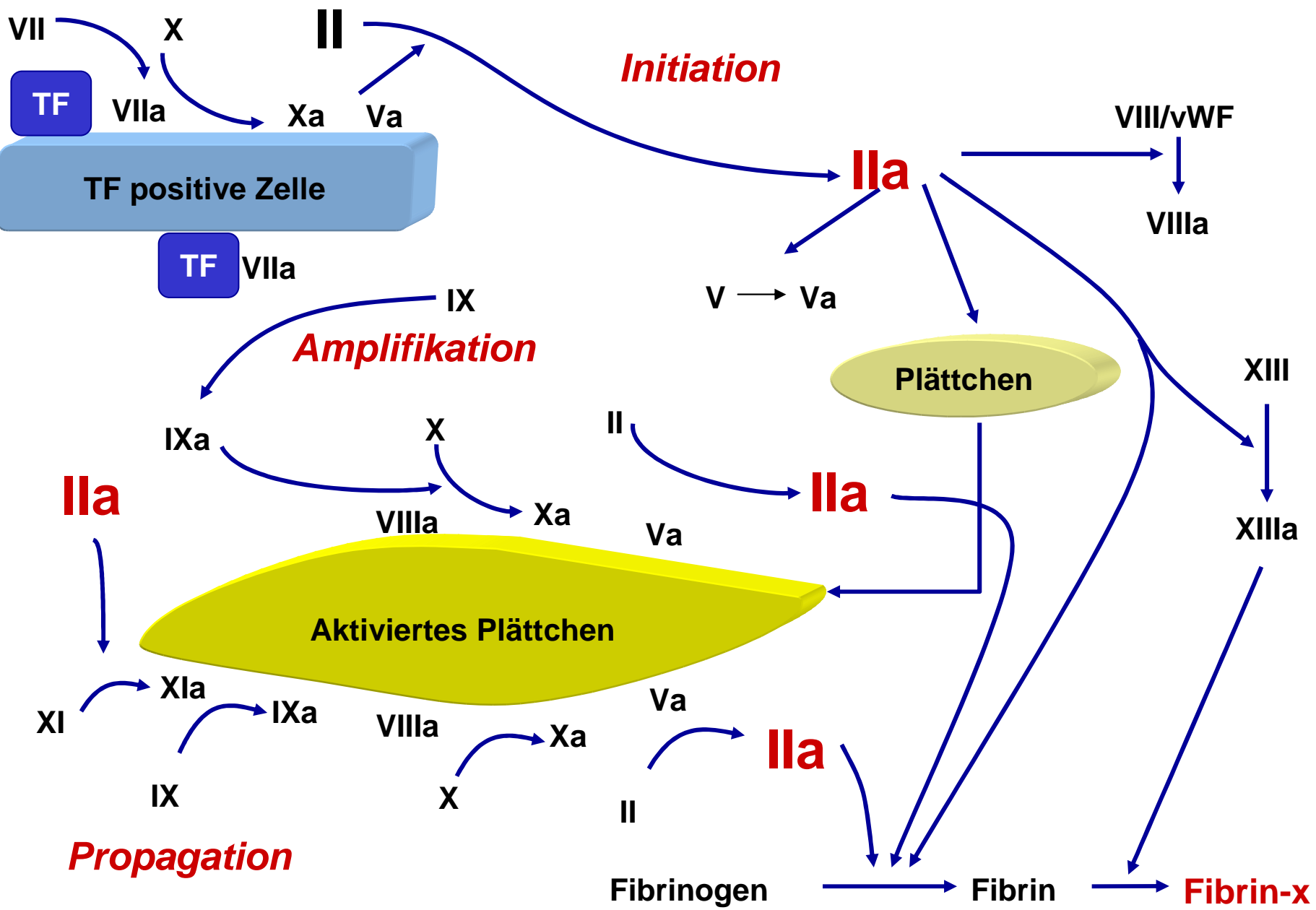




# Phospholipide und Calcium

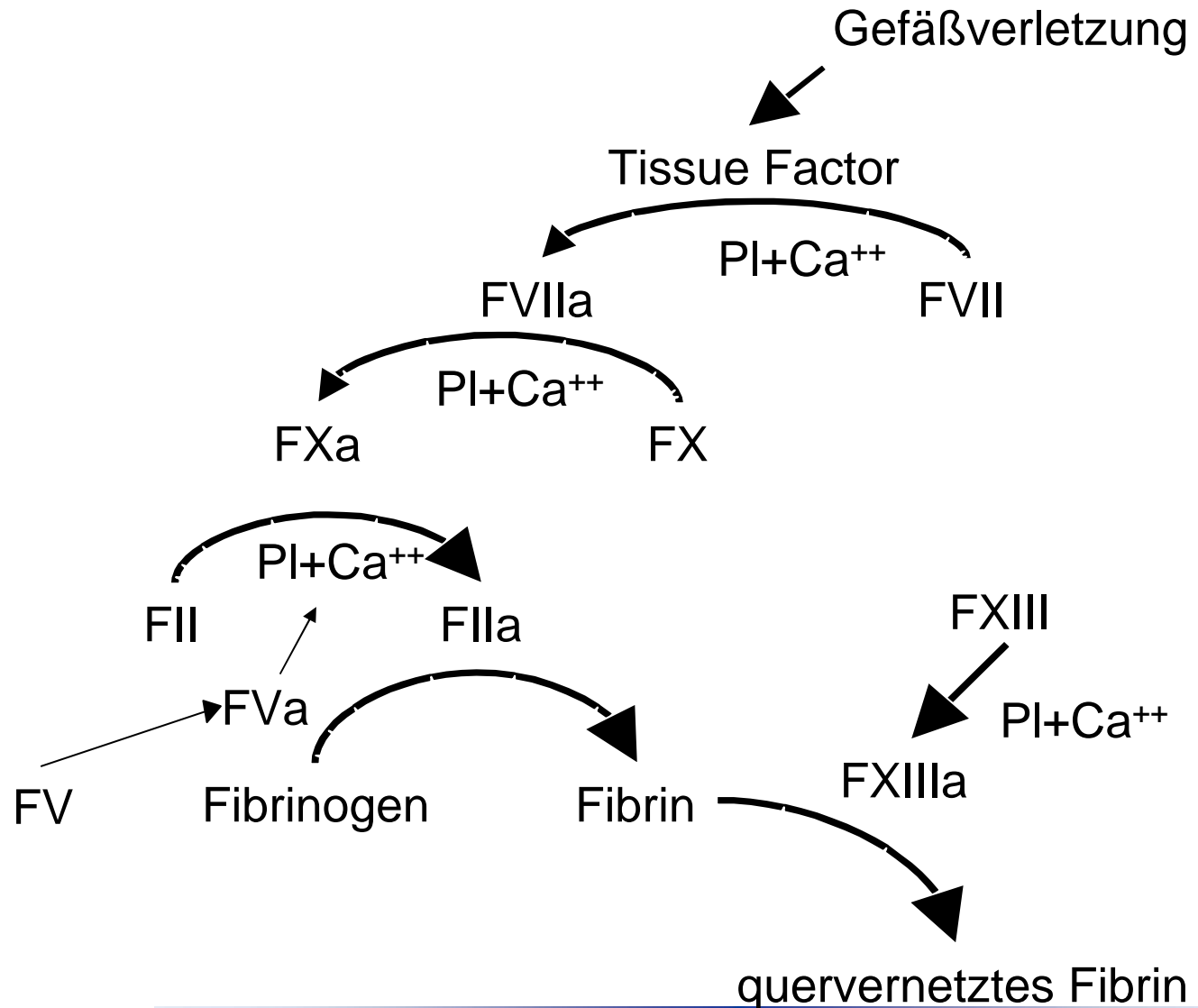
- Faktoren II, VII, IX, X negativ geladen (Vit. K-abh.)
- Protein C und Protein S negativ geladen (Vit. K-abh.)
- FVIII, vWF besitzen PL-Rezeptoren
- Effekt:  
Konzentrationsanreicherung!

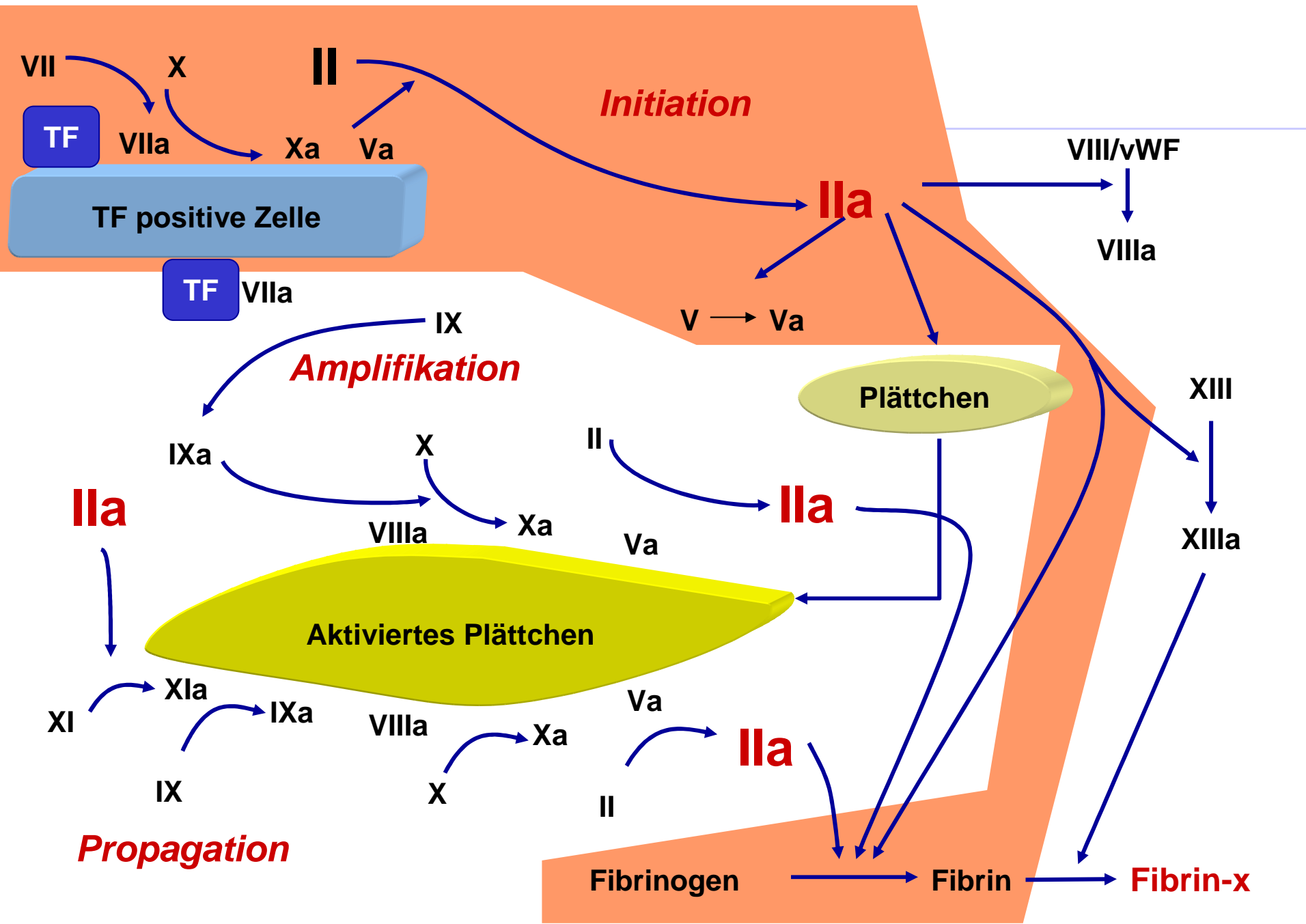






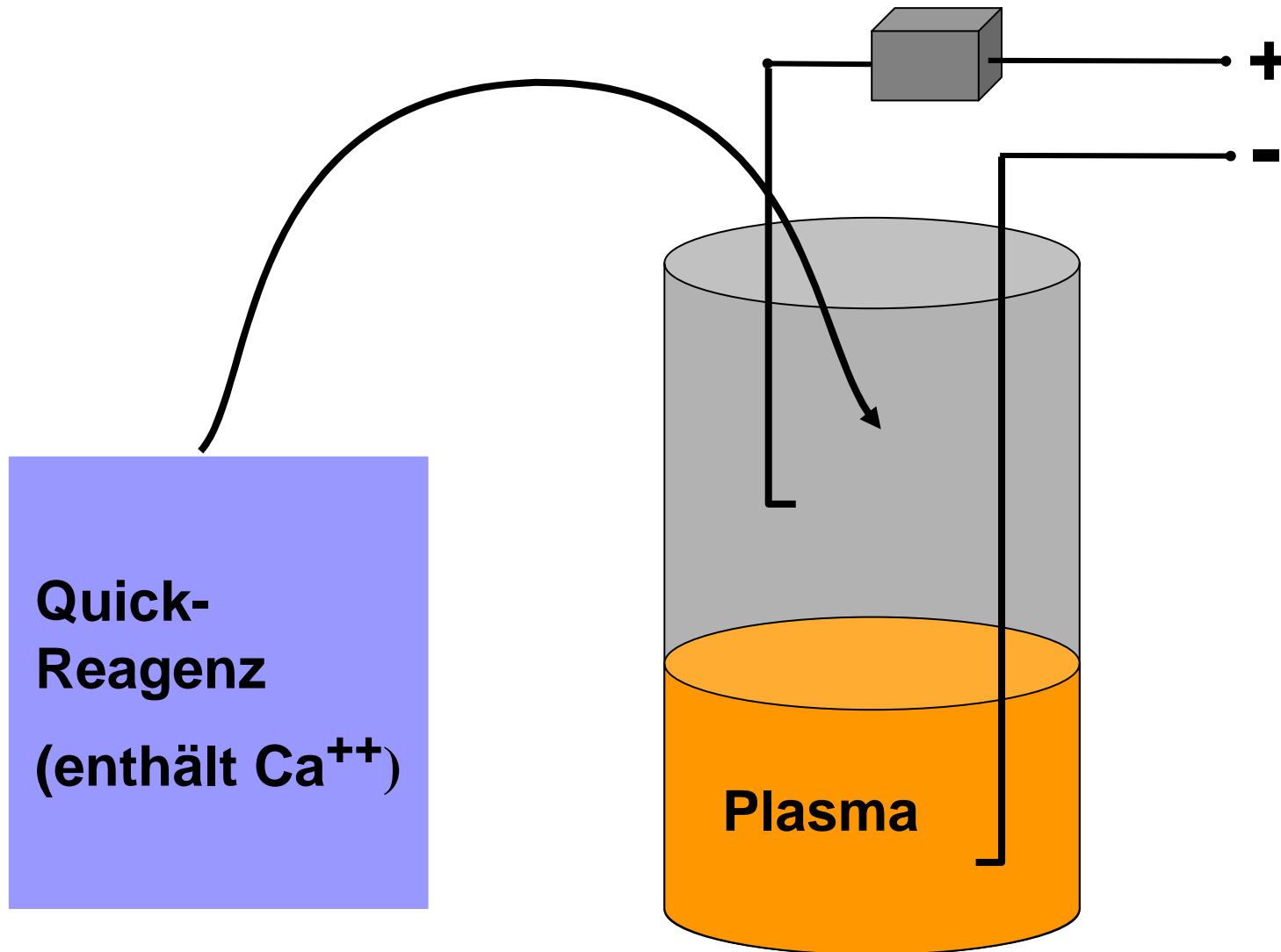
# Extrinsisches System - Quickwert







# Koagulometrisches Meßprinzip





## Identifizierbare Faktorenmängel

- Faktor VII

---

- Faktor X
- (Faktor V)
- Faktor II und Fibrinogen (Faktor I)



## Quickwert

- wird gemessen als Gerinnungszeit in Sekunden
- wird ausgegeben als Gerinnungsaktivität in Prozent (%)
- Ein Quickwert von 100% ist die Gerinnungszeit von mindestens 40 Gesunden



## Quickwert

- Test-Plasma (nicht Serum!)
- Phospholipide (=partielles Thromboplastin, PF3)
- $\text{Ca}^{++}$
- Gewebefaktor (=Tissue Factor, Faktor III)  
(TF + PL = Thromboplastin)
- TF + FVII + PL = Thrombokinase  
(Gewebsthrombokinase)



# Quickwert

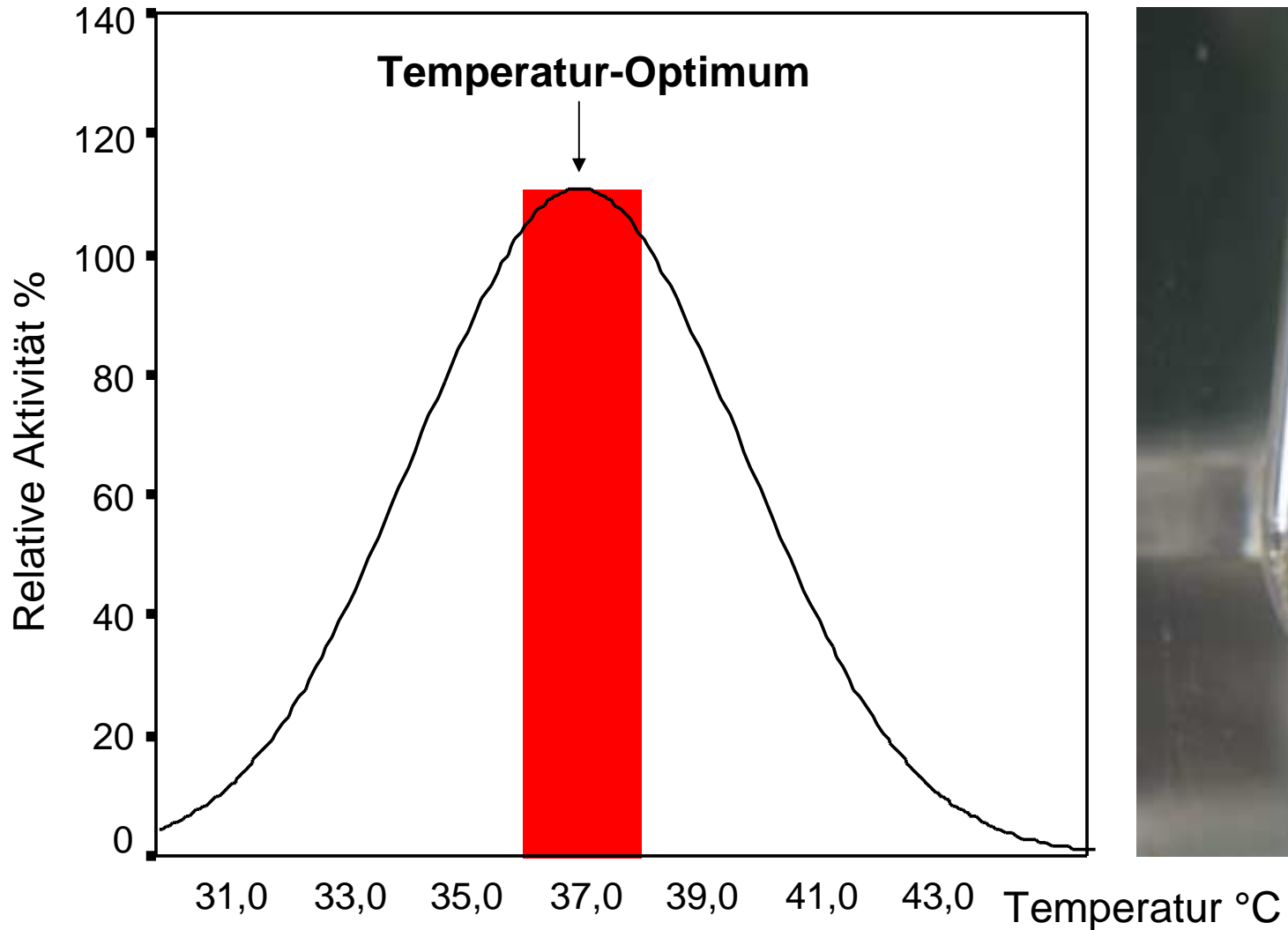
## Bestandteile im Test:

- Test-Plasma
- Quick-Reagenz = Gewebefaktor + PL + Ca<sup>++</sup>

Durchführung bei 37°C



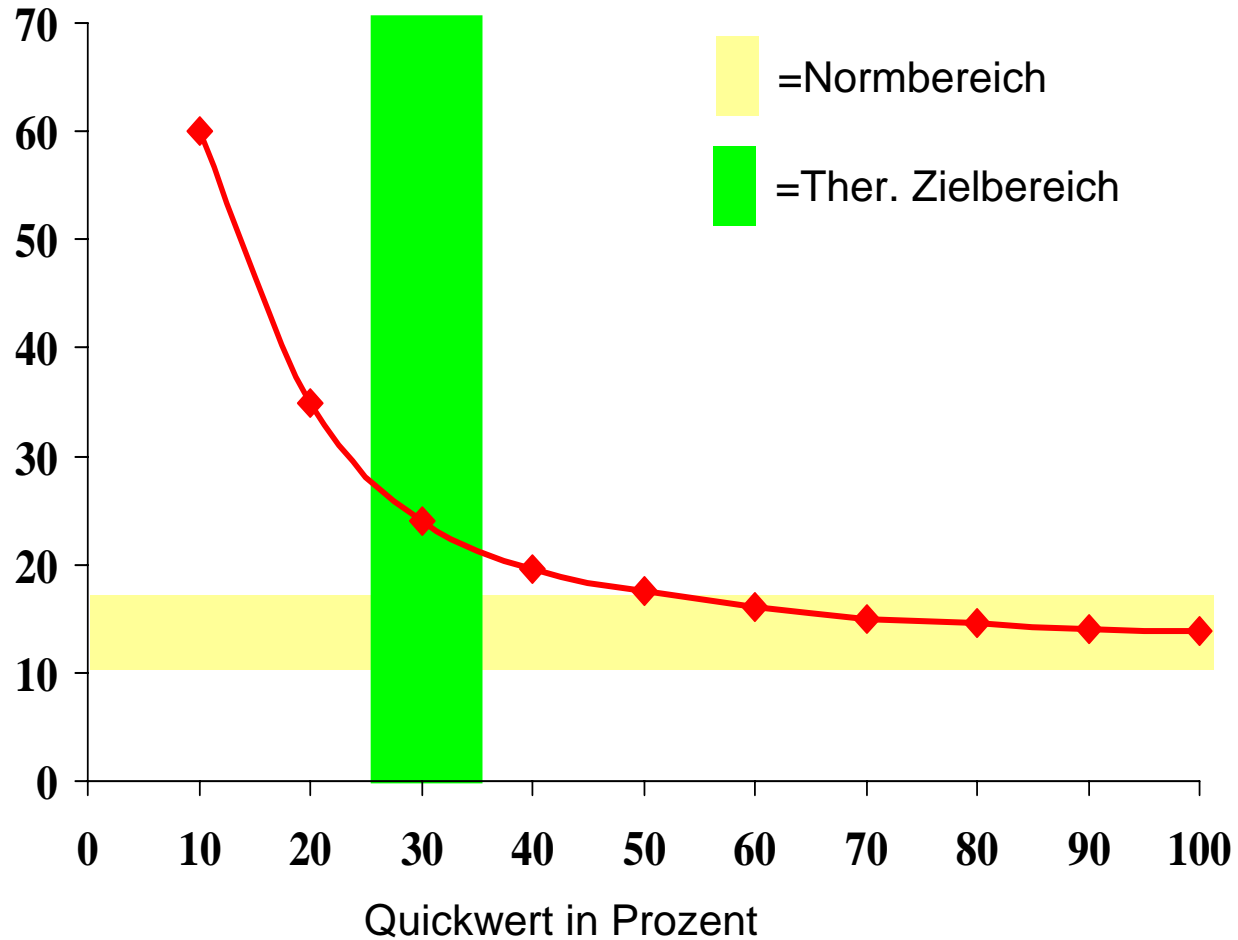
# RGT-Regel





# Quickwert

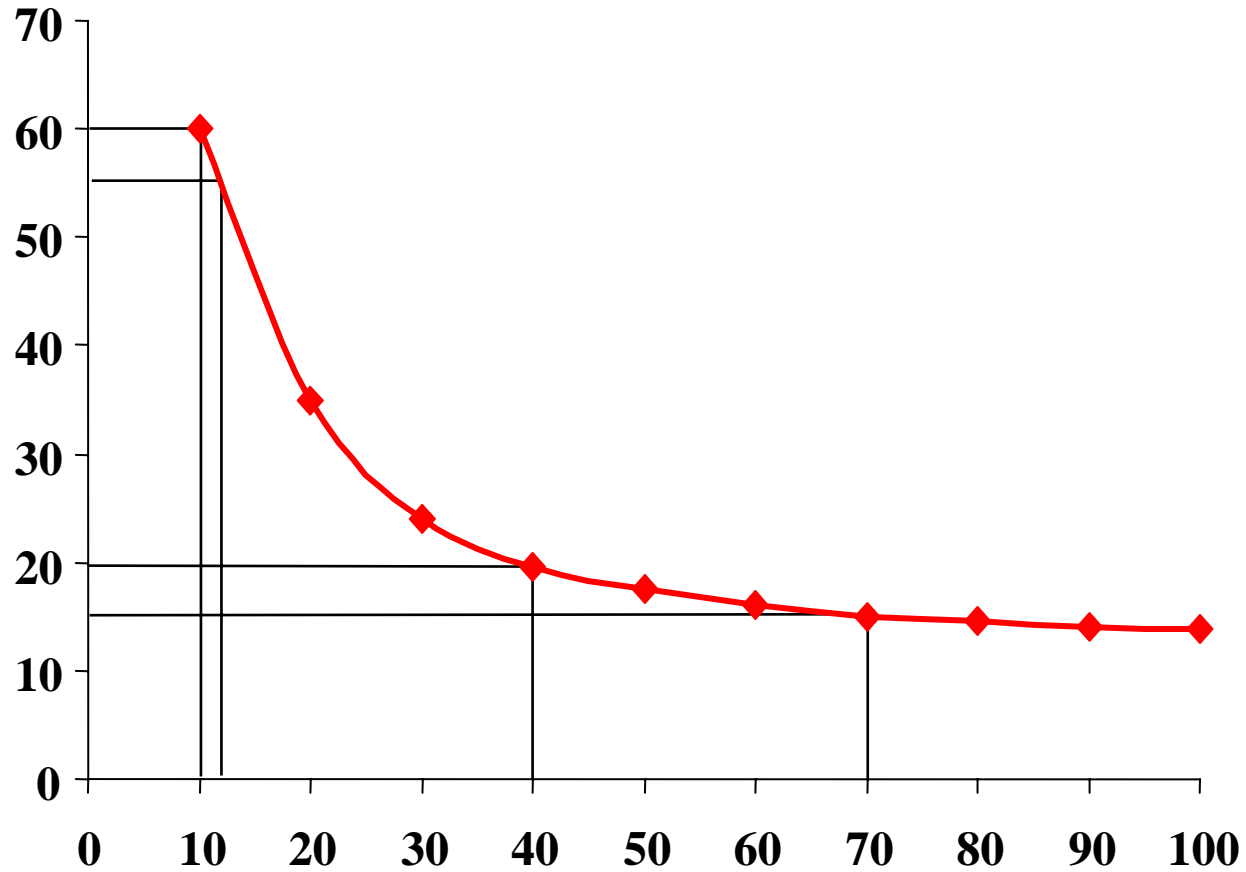
Gerinnungszeit [s]





# Quickwert

Gerinnungszeit [s]



Quickwert in Prozent



## **Thromboplastin (TF + PL)**

**Gewebeextrakte**  
**aus Hirn, Lunge, Mutterkuchen u.a.**  
**von Kaninchen, Mensch, Rind oder**  
**gentechnologisch hergestellt**



## Quickwert

- Unterschiedliche Thromboplastine
- Unterschiedliche Messgeräte
- Unterschiedliche Blutentnahmetechnik
- u.a.m.



## Quickwert: INR

$$\text{INR} = \left( \frac{\text{Quickwert des Patienten}}{\text{Quickwert von Normalplasma}} \right)^{\text{ISI}}$$

ISI = International Sensitivity Index des Reagenzes



## Quickwert: INR

- dient der Vergleichbarkeit des Quickwertes verschiedener Labore
- ist nur anzuwenden bei Langzeitbehandlung
- ist ein errechneter Parameter  
(aus sog. Prothrombin-Ratio und „International Sensitivity Index“, ISI)

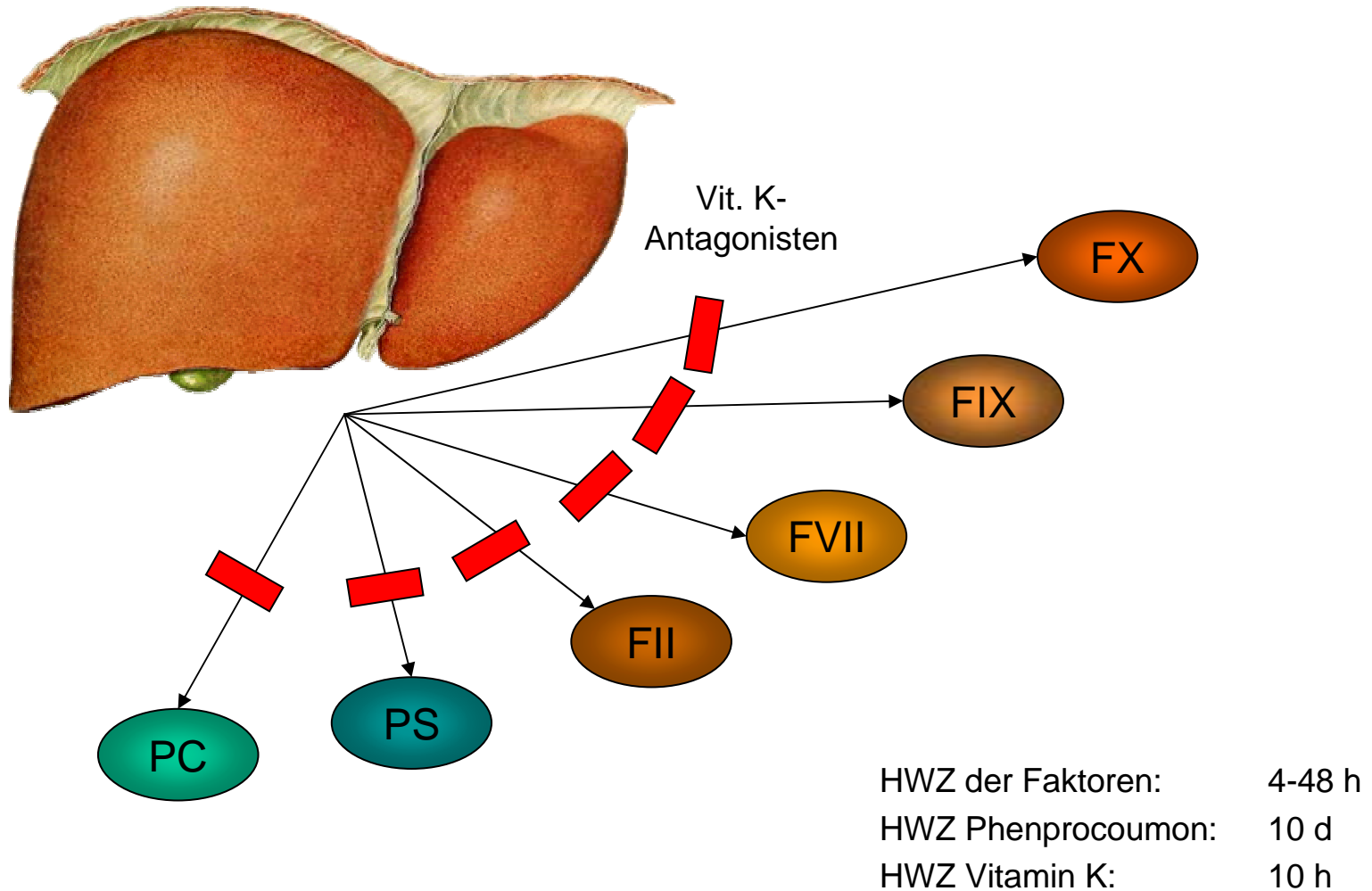


# Verschiedene Quickreagenzien

Quelle:	Human	Rind	Kaninchen
Quick %:	24	9	29
INR:	3,0	3,0	3,0

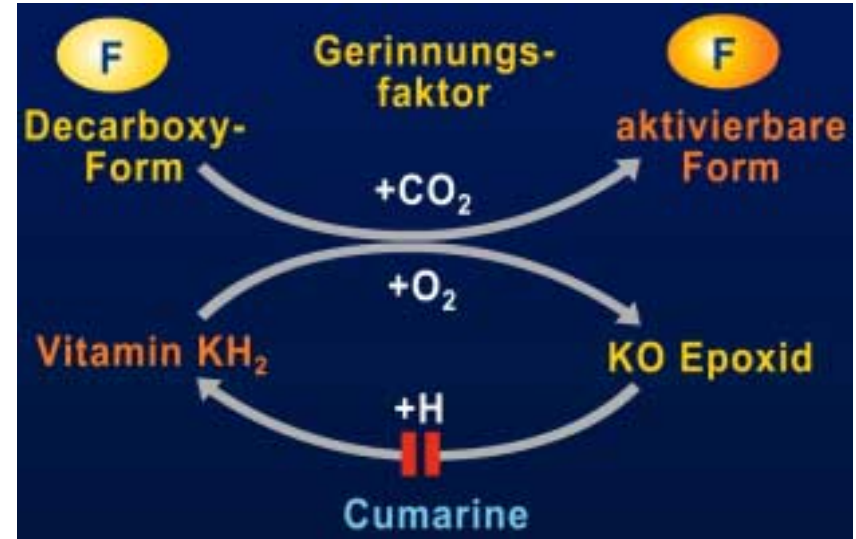


# Vitamin K-Antagonisten





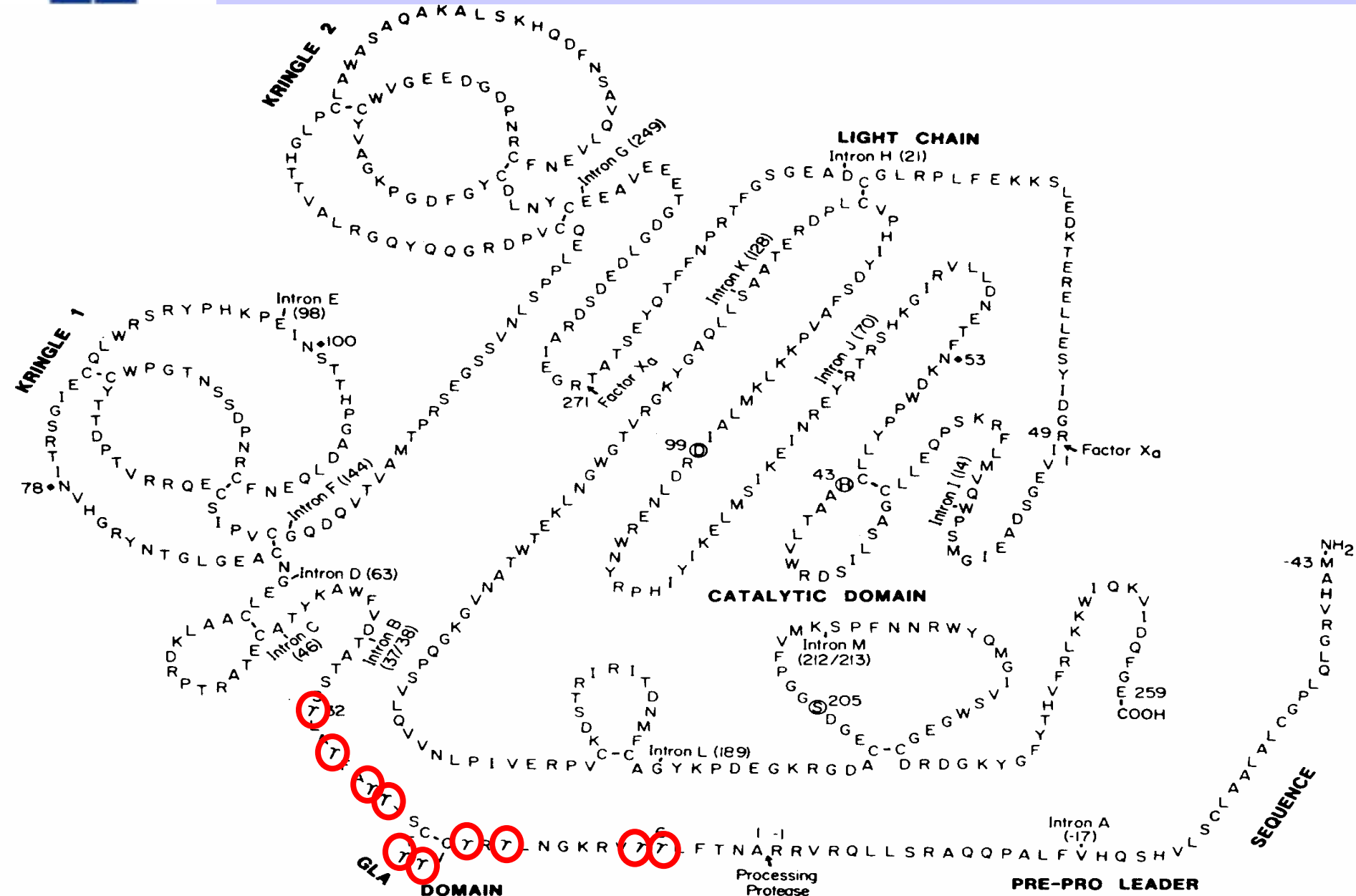
# Vitamin K-Antagonisten



- z.B. Phenprocoumon (Marcumar<sup>®</sup>)
- Hemmen Epoxidreduktase, vermindern Vit. K-Hydrochinon
- Verminderte Synthese von Carboxyglutaminsäuren
- Synthese unwirksamer Gerinnungsfaktoren, -inhibitoren:  
II, VII, IX, X, PC, PS, PZ



# Vitamin K-Antagonisten: $\gamma$ -Carboxylierung





# Vitamin K-Antagonisten

- Orale Resorption: 100%
- Plasmaeiweißbindung: 99%
- Wirksamer, freier Anteil: 1%  
Cave: Arzneimittelwechselwirkungen!
- HWZ  
Phenprocoumon: 7 d  
(Vorteil: wenig Schwankungen, Nachteil: schlechte Steuerbarkeit)
- Warfarin: 1½ d  
Acenocoumarol: 3 d
- → Wochendosis festlegen



# Vitamin K-Antagonisten

- Sekundärprophylaxe der venösen TE  
Dauer: 3-6 Monate (INR 2,0 – 3,0)
  - länger z.B. bei fortbestehendem Trigger
- Myokardinfarkt: Langzeitprophylaxe von
  - Myokardnekrosen (INR 3,0-4,5)
  - Embolien (INR 2,0-3,5)
  - TVT (INR 2,0-3,5)
- Herzklappenersatz (Embolie-Verhütung)
- Vorhofflimmern (Embolie-Verhütung)



# Vitamin K-Antagonisten

- Blutungen: 3-5%  
lebensbedrohliche Blutungen seltener  
(1:400 Patientenjahre)
- Hautreaktionen
- Haarausfall
- Transaminasenanstieg, selten Leberzellnekrosen
- Markumarnekrosen  
(→ Einstiegsdosis: 3-2-2-1)

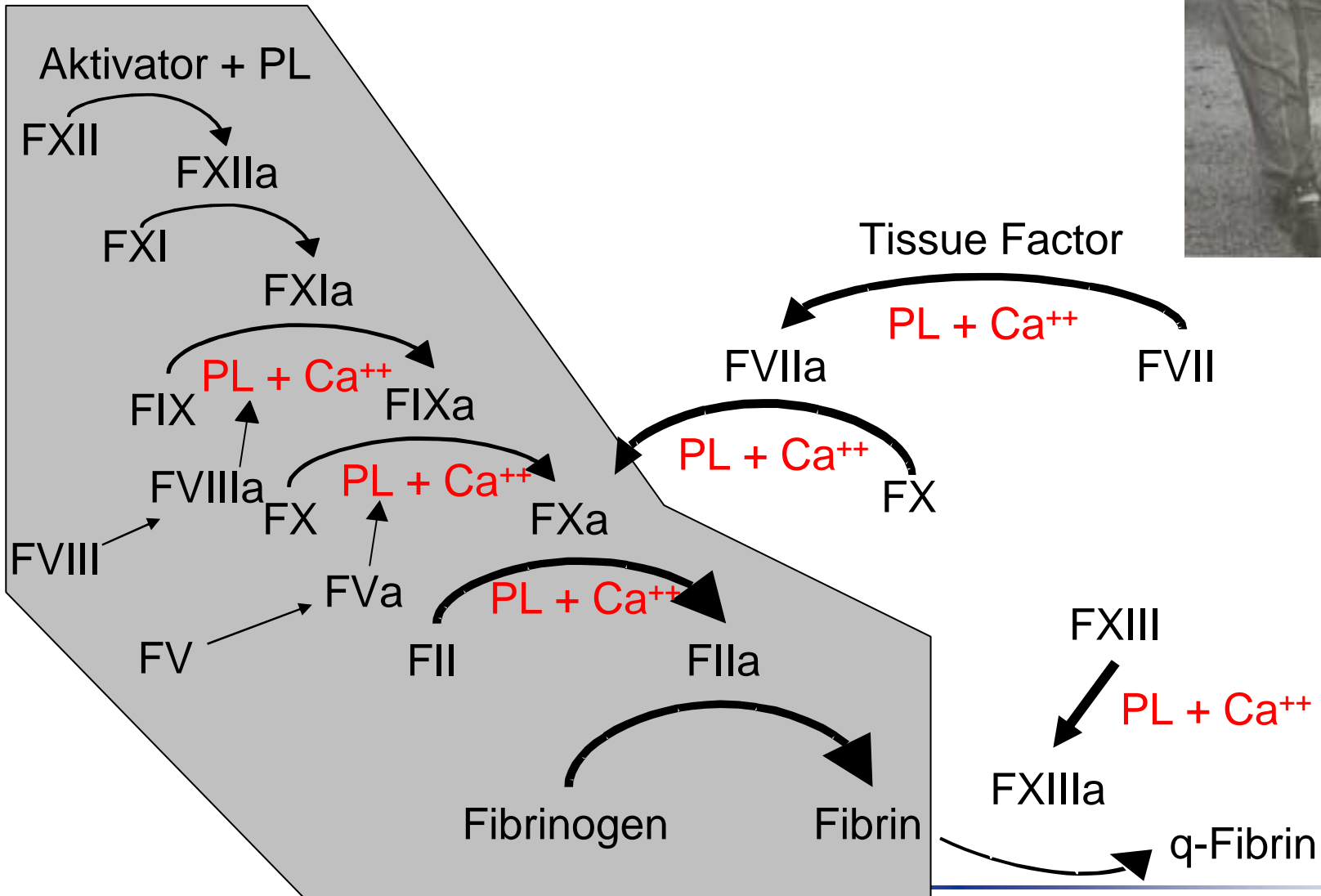


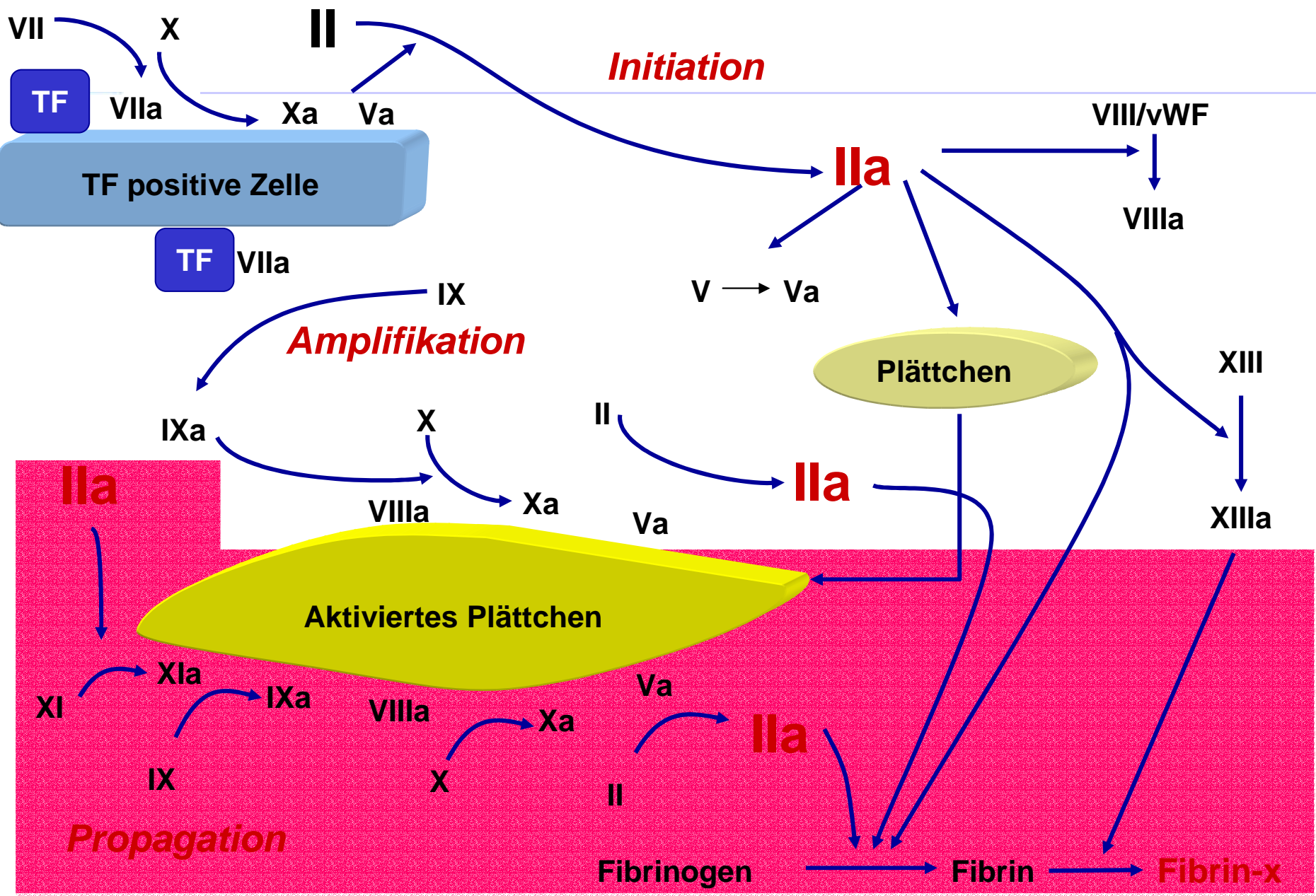
## Vitamin K-Antagonisten: KI

- Hämorrhagische Diathesen
- Florides Ulcus duodeni / ventriculi
- Nicht einstellbarer Hypertonus
- Frischer Apoplex
- Operative Eingriffe am ZNS
- Floride Endokarditis
- cerebrale Metastasen, bulky disease



# Intrinsisches System: aPTT







## Identifizierbare Faktorenmängel

- Faktor XII
  - Faktor XI
  - Faktor IX
  - Faktor FVIII
- 
- Faktor X und V
  - Faktor II und Fibrinogen



# aPTT

## Erforderliche Bestandteile:

- Test-Plasma
- Aktivator:  
Kaolin oder Kieselgur oder Kreide oder Glas u.a.m.
- Phospholipide
- $\text{Ca}^{++}$



# aPTT

## Bestandteile im Test:

- Test-Plasma
- Startreagenz (Aktivator = Kaolin+PL)
- $\text{Ca}^{++}$

Durchführung bei 37°C



# Heparine

- Finden sich in praktisch allen Organen aller Species  
(beim Menschen: Heparansulfate)
- Polysulfatierte, lineare Mucopolysaccharide unterschiedlicher Kettenlänge (MG: 3.000-30.000 Da)  
= unfraktionierte Heparine (UF-H)
- Liegen meist als Na- oder Ca-Salze vor
- Niedermolekulare Heparine (NM-H): 3.000-10.000 Da
- Synth. Pentasaccharide: ~1700 Da



## UF-Heparin

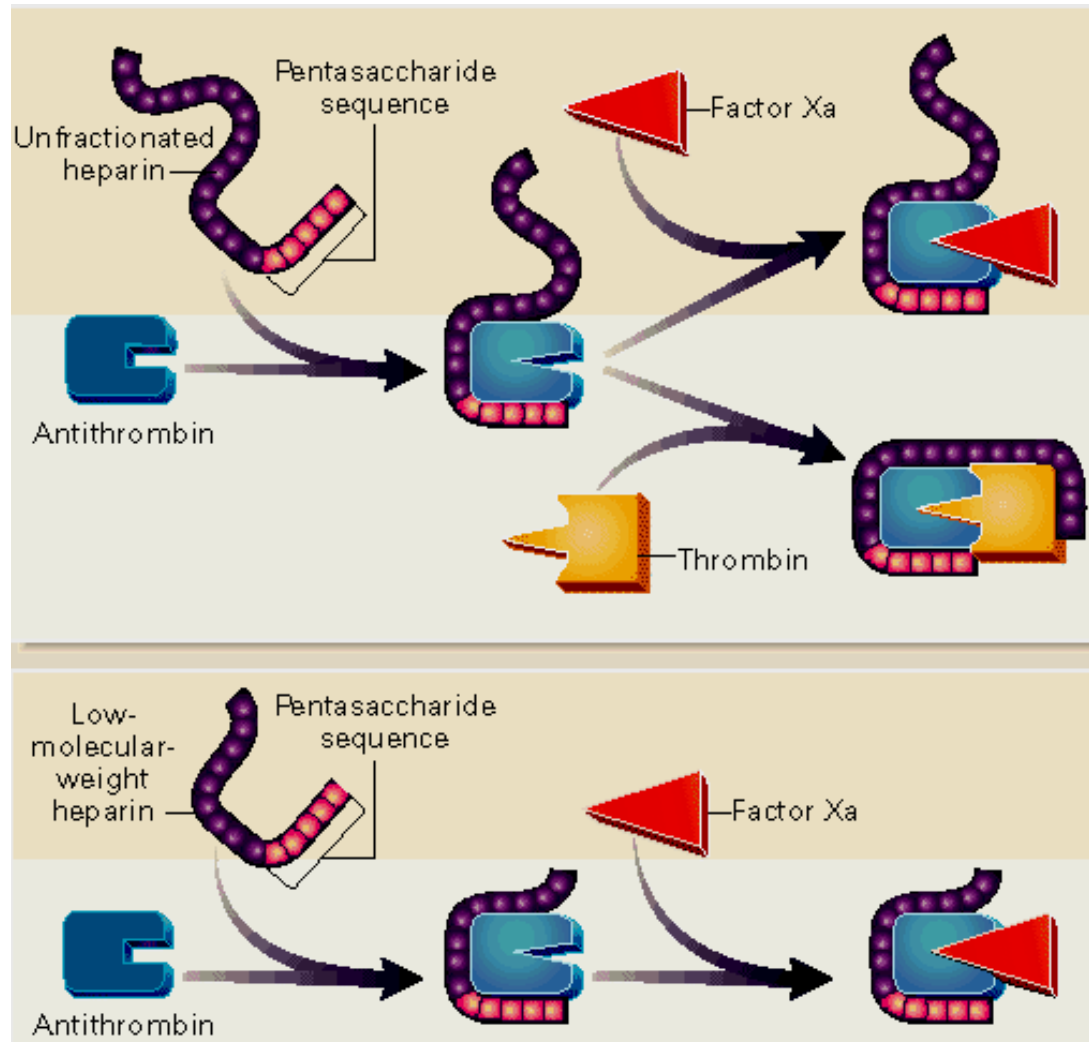
- interindividuell variabel
- kürzere Plasma-HWZ
- i.v. oder 2-3x s.c.
- Protamin = Antagonist

## NM-Heparin

- interindividuell stabiler
- kein Monitoring nötig
- ambulante Gabe
- längere Plasma-HWZ
- 1-2x s.c.
- kein zuverläss. Antagonist



# NMH



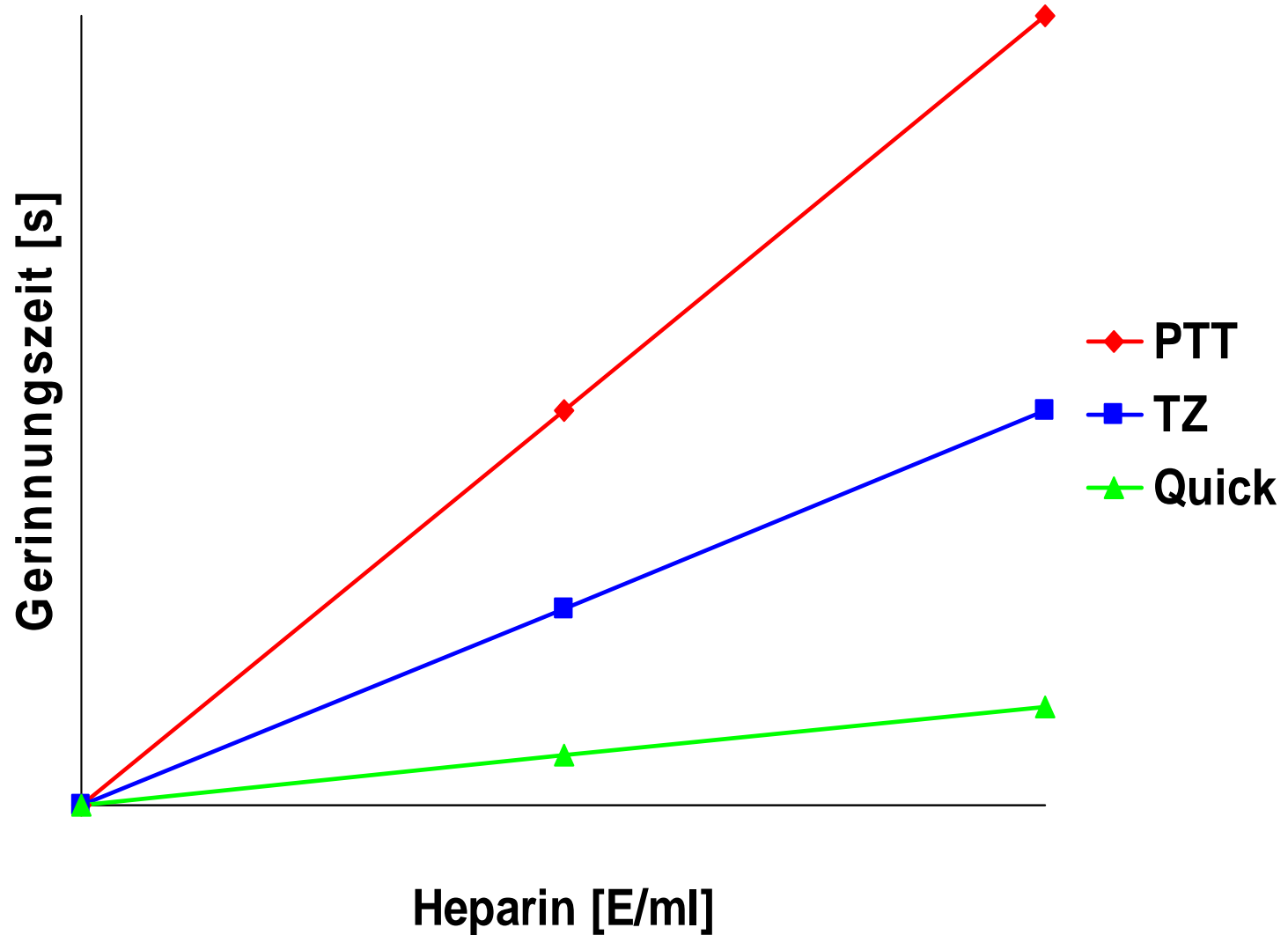


# Monitoring indirekter Antikoagulantia

- UF-Heparin: aPTT
- Hirudine: aPTT u.ä.
- NM-Heparine: anti-Xa-Spiegel
- Synth. Pentasaccharide: anti-Xa-Spiegel
- Heparinoide: anti-Xa-Spiegel



# Zusammenhang: Heparin - Gerinnungstest



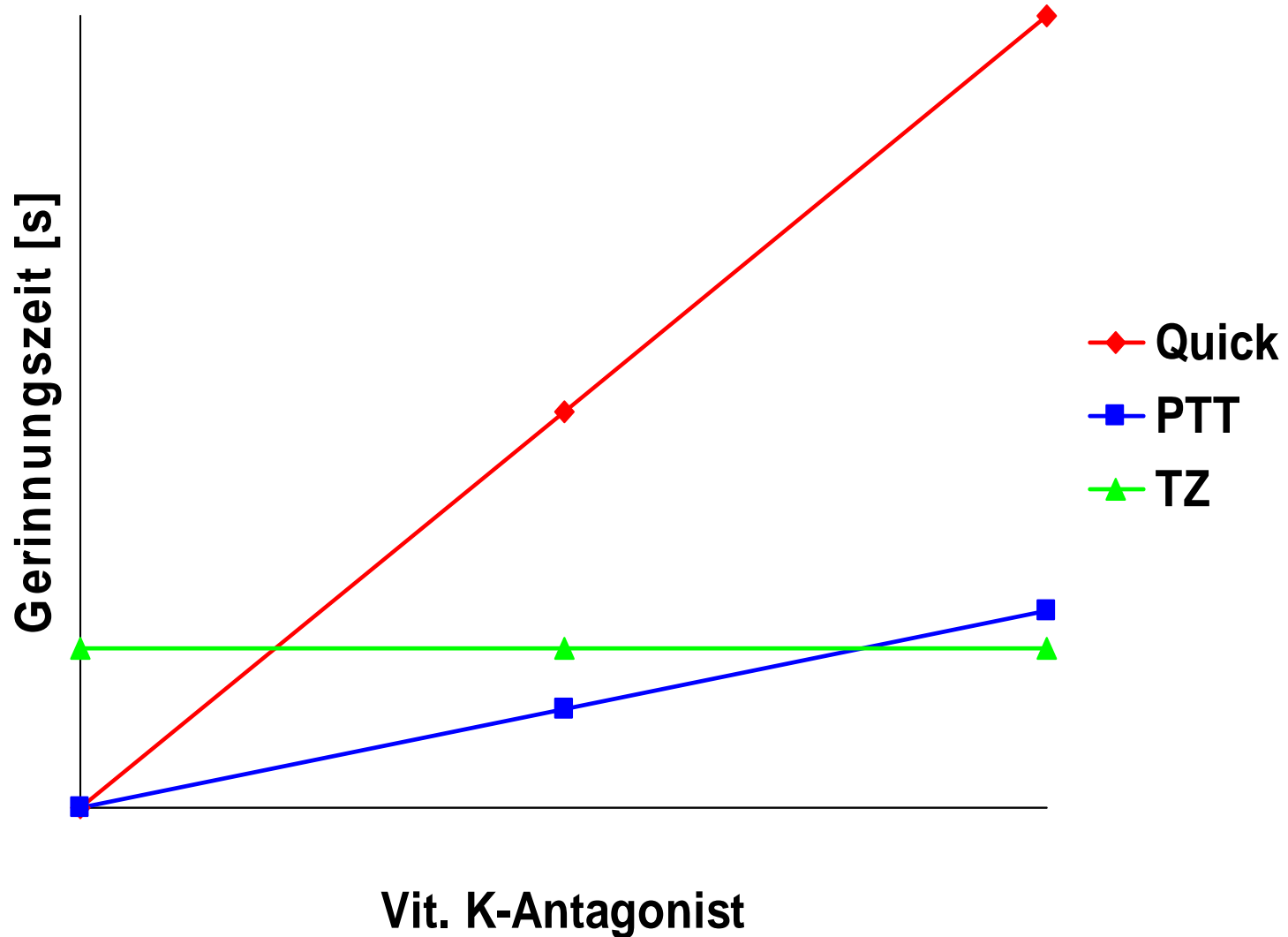


# Steuerung oraler Antikoagulantia

- Vitamin K-Antagonisten: Quickwert, INR
- Orale Thrombininhibitoren: aPTT



# Zusammenhang: OAK - Gerinnungstest



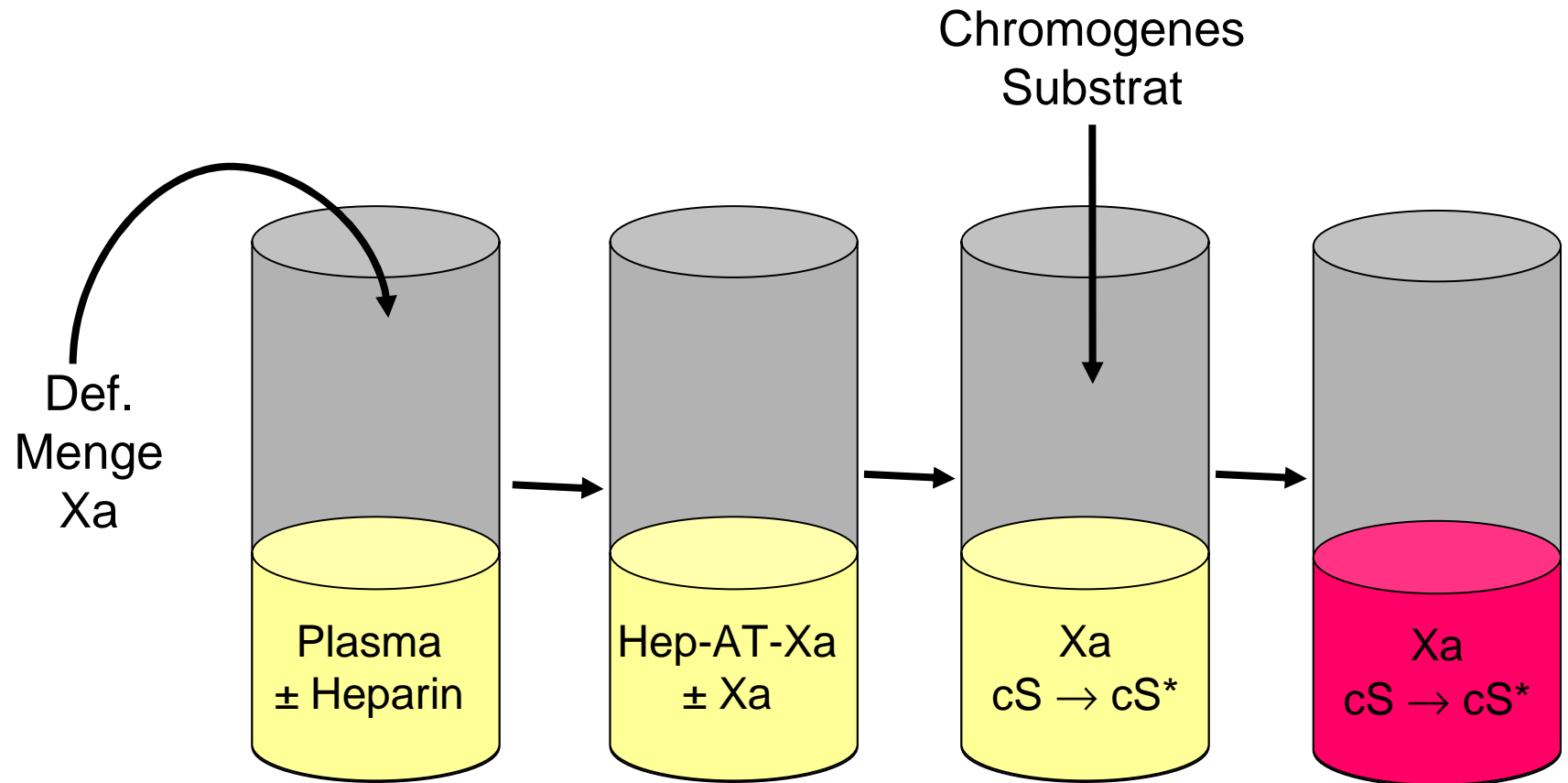


# Heparine: Pharmakologie

	UF-H	NM-H	Orgaran
Anti Xa/IIa Ratio	1,0	2,0-4,0	>20
aPTT-Verlängerung	Stark	Schwach	Schwach
HWZ	1 h	2-3 h	24 h



# Anti-Xa-Spiegel: Prinzip



überschüssiger Xa setzt chromogenes Substrat um: Farbreaktion



## UFH: Monitoring

- APTT (Faktor Xa, Faktor IIa)
- Thrombinzeit (Faktor IIa)
- anti-Xa-Spiegel
  
- Quickwert **ungeeignet!**
- Blutungszeit **ungeeignet!**



## NMH: Monitoring

- aPTT: stark beeinflusst durch FVIII u.v.m.  
→ ungeeignet
- TZ: erfaßt nur Interaktion H-AT-Komplex mit  
Thrombin → ungeeignet
- Quickwert: schlechte Korrelation → ungeeignet
- Anti-Xa-Spiegel: derzeit bester Parameter



## NM: Monitoring

- KG <50 und >100 Kg (Kinder!)
- Schwangerschaft
- schwere Leber- oder Niereninsuffizienz



# Heparine: Nebenwirkungen

- Blutungen
- HIT-I und HIT-II
- Lokale allergische Reaktionen (Juckreiz, Rötung)
- Osteoporose (UFH)
- Akute krampfartige Abdominalbeschwerden
- Transaminasen (immer reversibel)
- Antagonisierung: Protamin 1:1(UFH)



# Heparine: Monitoring

- Unterdosierung!
- Vermehrte Freisetzung von PF4
- Erhöhte Thrombozytenzahlen
- Erhöhter Faktor VIII-Spiegel
- Heparin-neutralisierende Proteine
- Antithrombin-Mangel



# Behandlungsprinzipien

- Primärprophylaxe
- Therapie akuter Thromboembolien
- Sekundärprophylaxe,  
wenn indirekte Antikoagulantien ungeeignet



# Heparin: Therapie-Zielspiegel

	Anti-Xa E/ml	aPTT	TZ
		Norm: 25-35 s	
UF-Heparin	0,4-0,8*	2-3x	2-3x
NM-Heparin	0,4-0,8*	(bis 1,5x)	(bis 1,5x)

\*max. Plasmaspiegel: 2-4 ha nach s.c.-Gabe



# Heparin: Prophylaxe-Zielspiegel

	Anti-Xa E/ml	aPTT	TZ
UF-Heparin	0,2-0,4*	-	-
NM-Heparin	0,2-0,4*	-	-

\*max. Plasmaspiegel: 2-4 ha nach s.c.-Gabe



## Standard-Therapie bei Erst-Thrombose\*

- Heparinisierung für 5-10 Tage:  
5000 E im Bolus anschl. 30.000/d i.v.
- Besser: 5000 E Bolus + 500E /Kg KG
- orale Antikoagulation für mind. 3 Monate



# Heparin: Kasuistik

- 51-jähriger Mexikaner
- Bei Messebesuch: Kopfschmerz und Synkope: SVT
- AT 75%; Körpergewicht (geschätzt): 80 Kg
- Heparin: 5000 E Bolus, 30.000/d anschl. PTT: 32 s
- Zieldosis: 500E /Kg KG = 40.000 E (25%ige Unterdosierung)
- Anti-Xa-Spiegel: 0,1E (Ziel: 0,4-0,8)



# Heparin: Kasuistik

- Korrigiertes Körpergewicht: 105 Kg  
→ 40%ige Unterdosierung
- Korrigierte Dosis: 50.000 E/d
- Darunter PTT: 75 s, anti-Xa: 0,64 E



# Blutungszeit

- in erster Linie eine Funktion der  
Thrombozyten
- auch beeinflusst durch:  
Faktor XIII  
von Willebrand-Faktor
- (Fibrinogen sehr niedrige Konzentrationen)



# Blutungszeit - Methoden

- Am Ohrläppchen mit Abtupfen
- Subaquale Blutungszeit am Finger
- Am Unterarm mit Stau („standardisiert“)

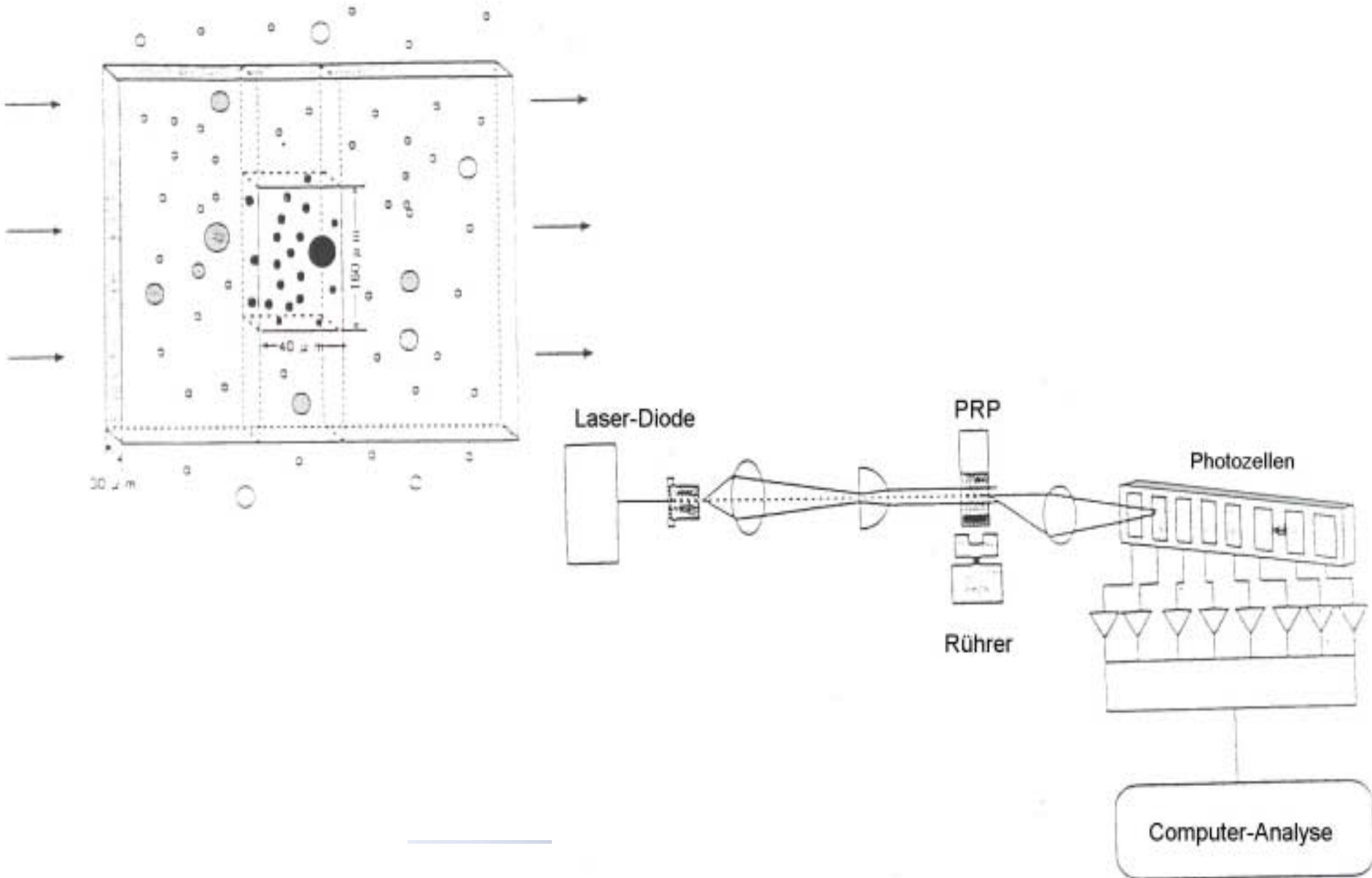


## Blutungszeit - Durchführung

- mit Lanzette Blutung an Fingerbeere induzieren (linke Hand, Ringfinger, seitlich)
- Finger in ein Wasserglas halten
- Zeit bis zum Sistieren der Blutung stoppen
- Norm: max. 5 min.

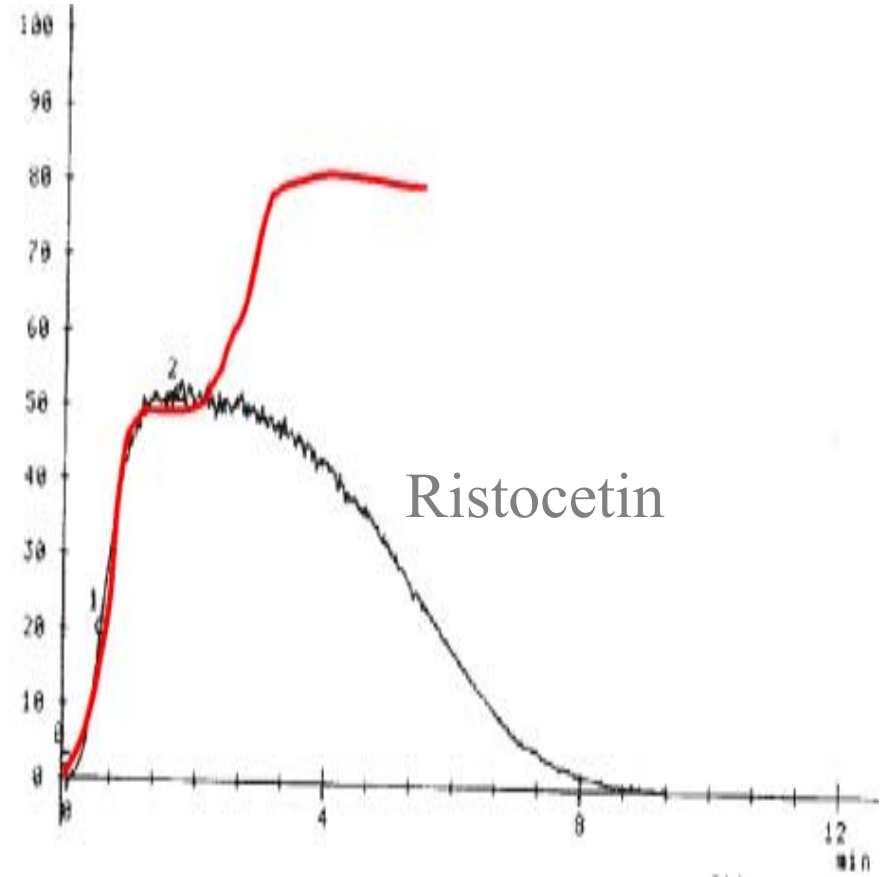
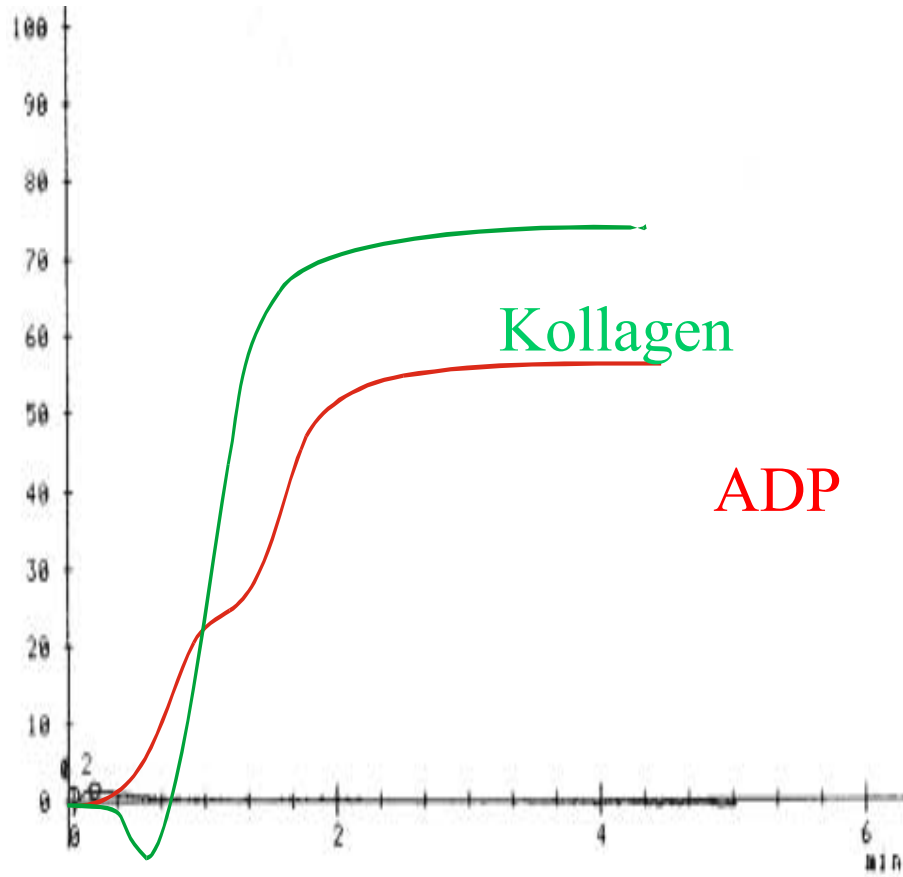


# Thrombozytenaggregation nach Born





# Thrombozytenaggregation nach Born

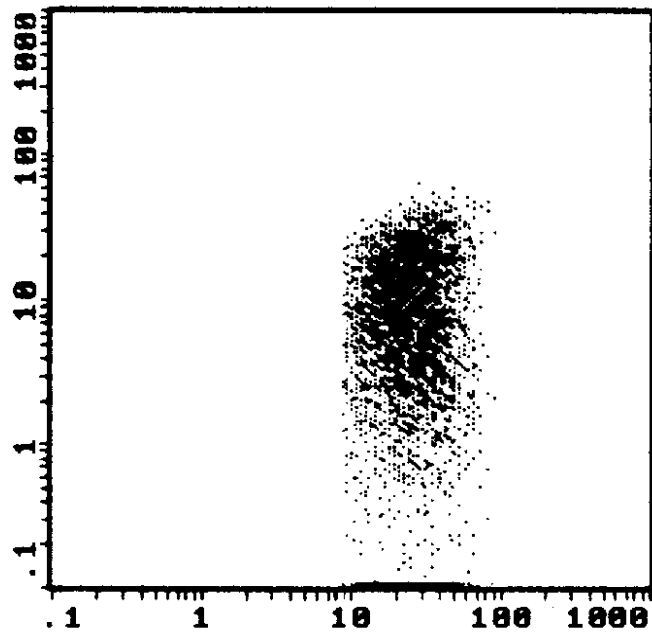




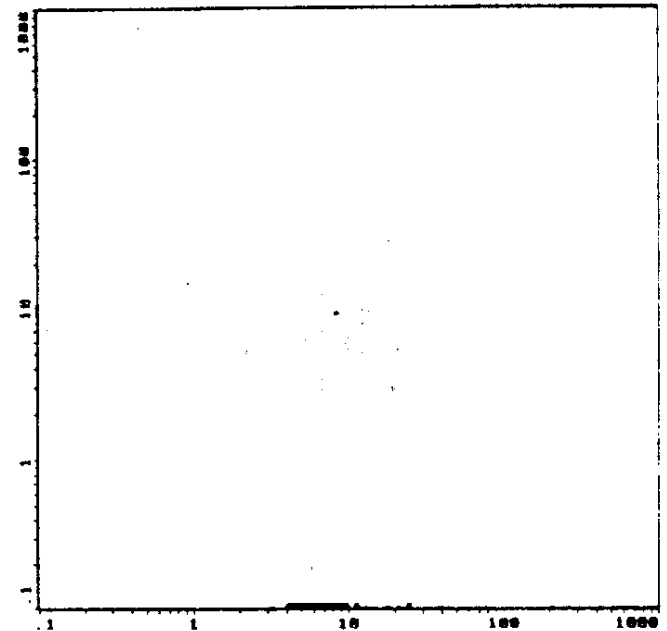
# Durchflusszytometrie

Fehlen von GP IIb-IIIa

CD41PE - Kontrolle



CD41PE - Patientin



FSC



Vielen Dank!



FREUDE AM FORSCHEN