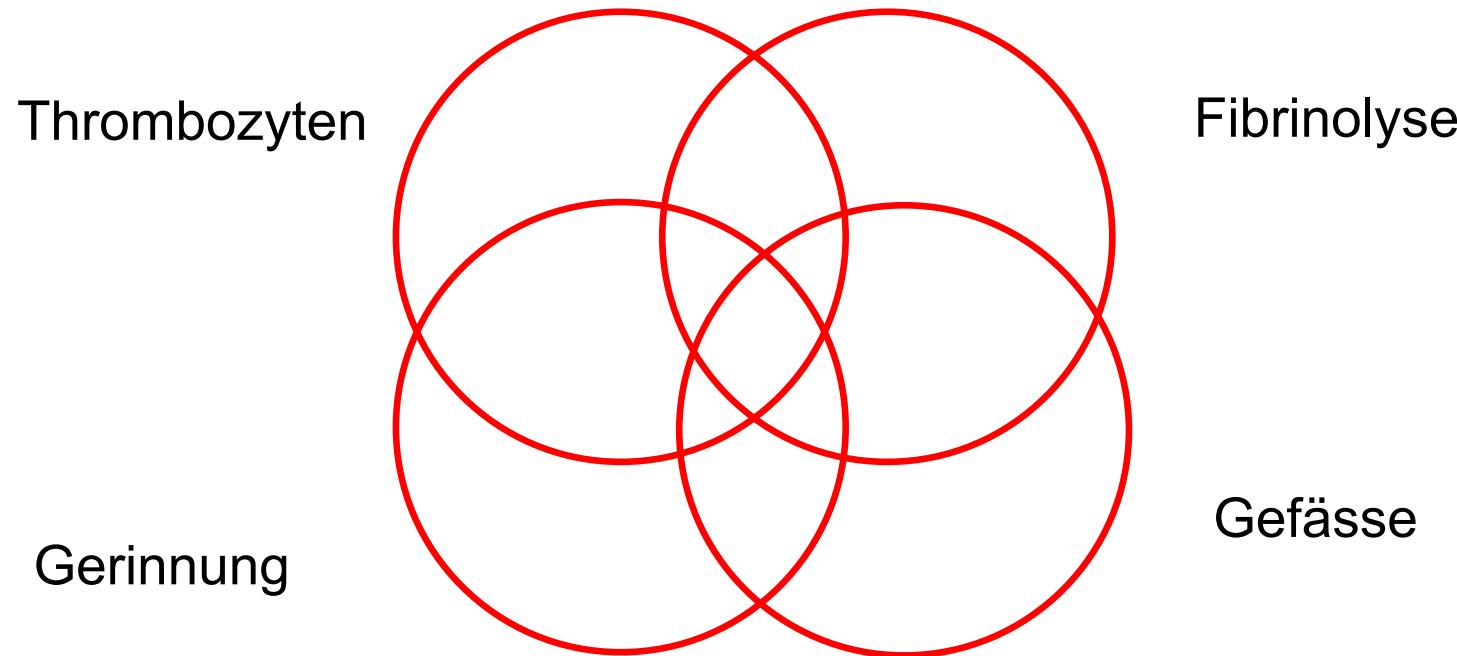


---

# Hämatologie – Hämostase



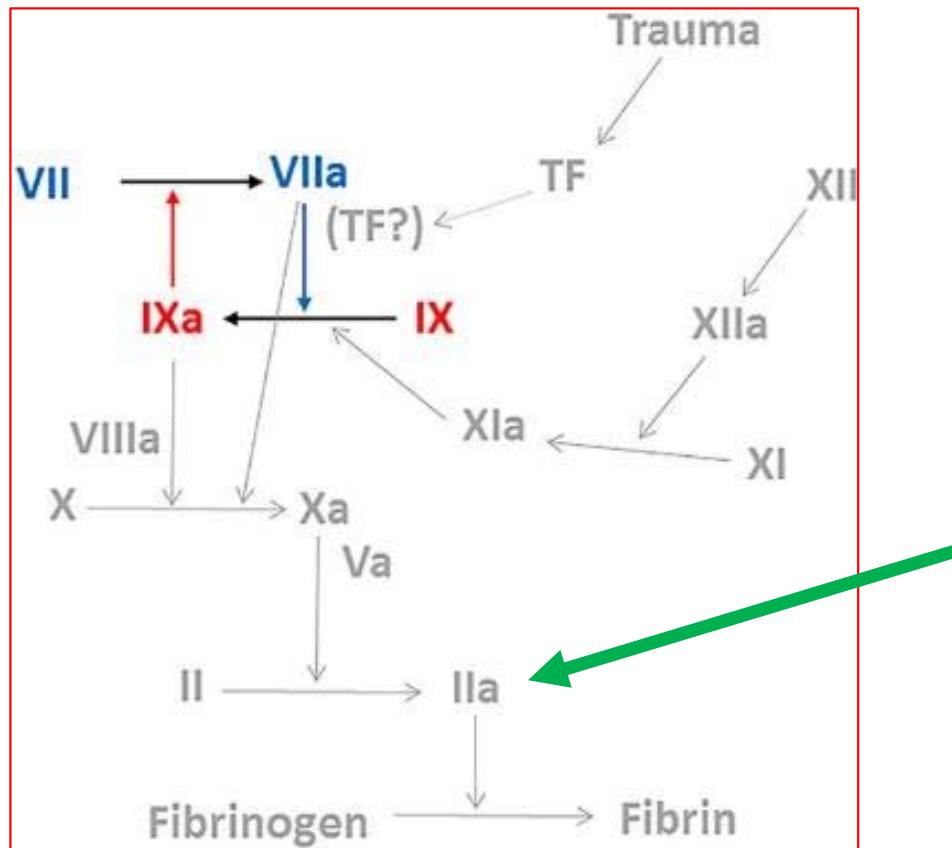
Hauptkomponenten der Hämostase

Hämostase als komplexes Zusammenspiel verschiedener Systeme

# Ablauf der plasmatischen Gerinnung

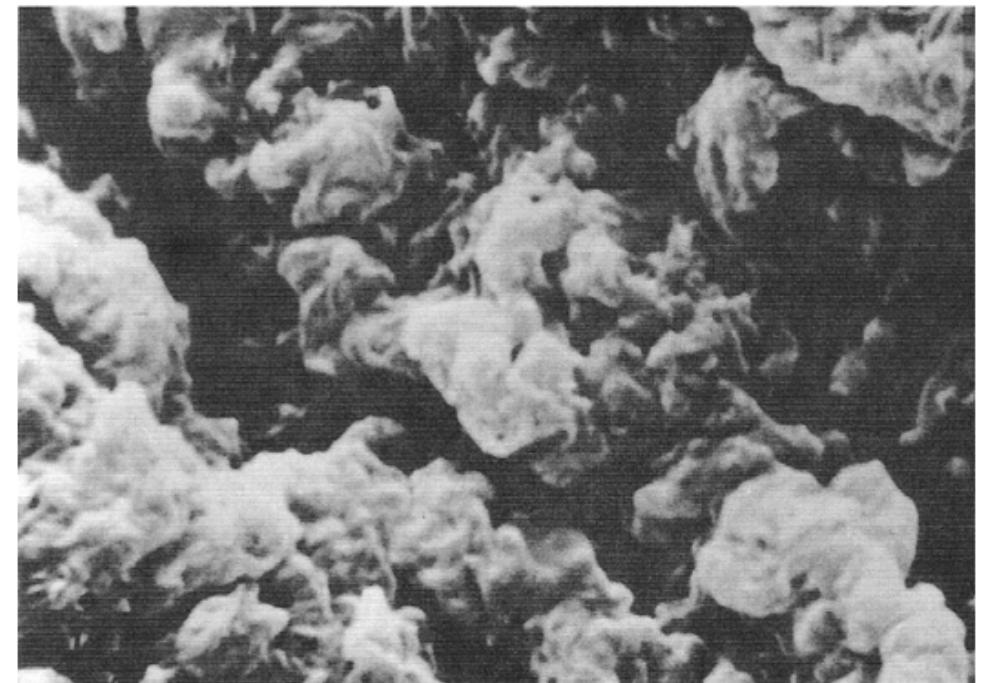
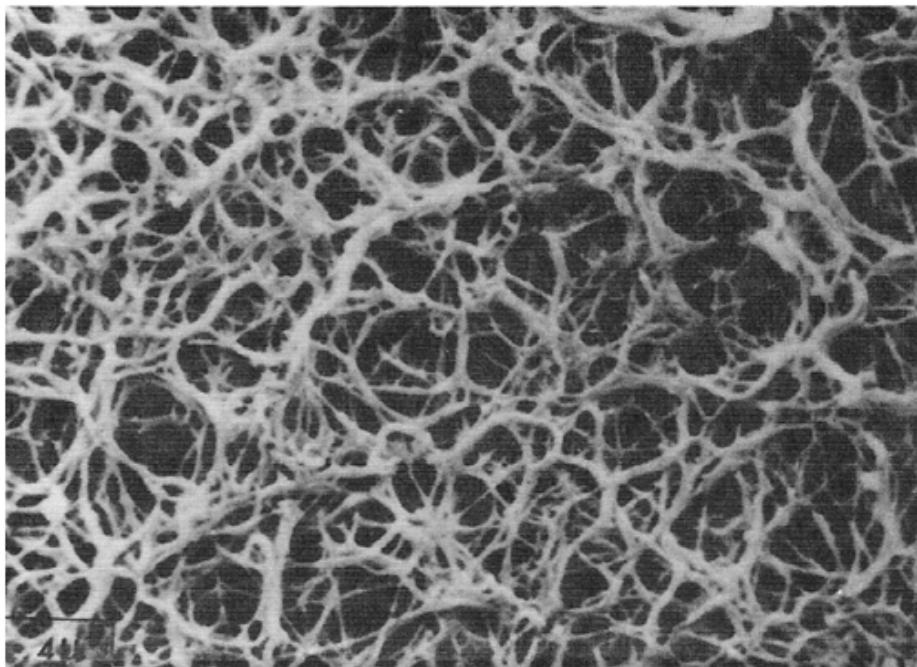
---

- Aggregierte Plättchen als Reaktionsoberfläche
- Meiste Gerinnungsfaktoren sind Enzyme: kaskadenartige Umwandlung inaktive Proenzyme → aktive Gerinnungsfaktoren
- Thrombin (Faktor IIa) als zentrales Gerinnungsenzym
- Stabilisierung des losen Fibrinnetzwerks durch Faktor XIII
- Lokalisierung des Gerinnsels (Inhibitoren, Fibrinolyse)

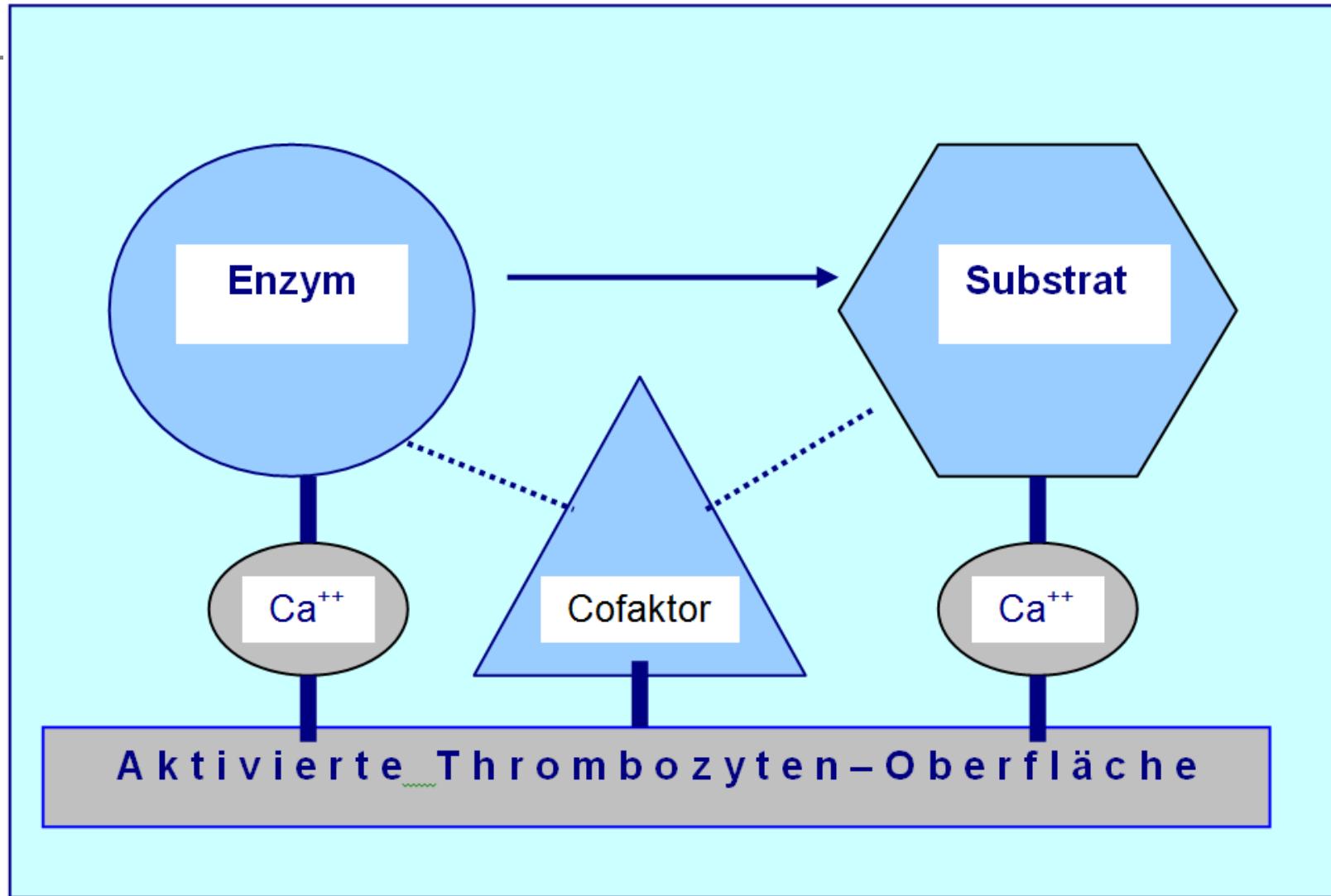


Thrombin, Ziel der  
Gerinnungskaskade

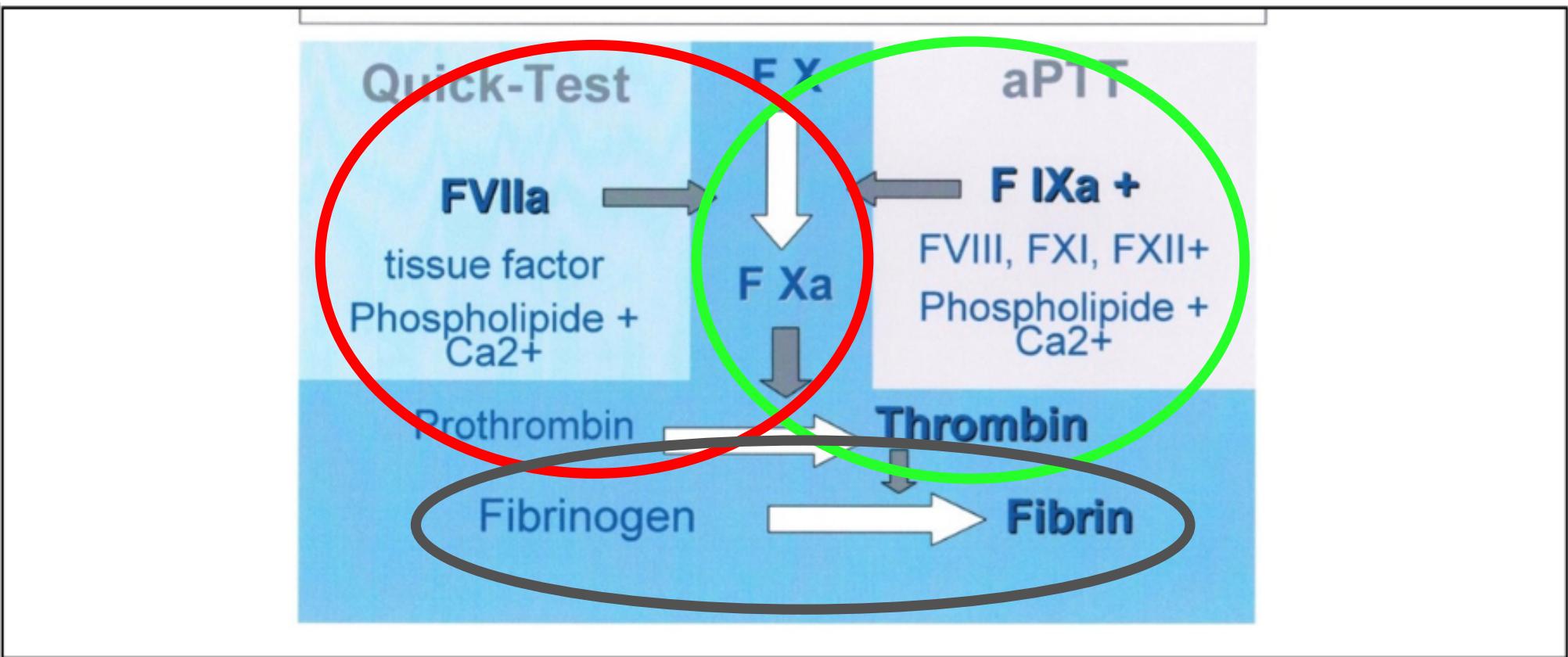
Eines der vielen Schemata der Gerinnungskaskade  
(aus: Misenheimer TM. Biochem J 2019; 476: 2909)



Fibrinnetz bei normaler (li.) und herabgesetzter (re.) Thrombinbildung  
(aus: Barthels M. Gerinnungskompendium, Stuttgart 2012)

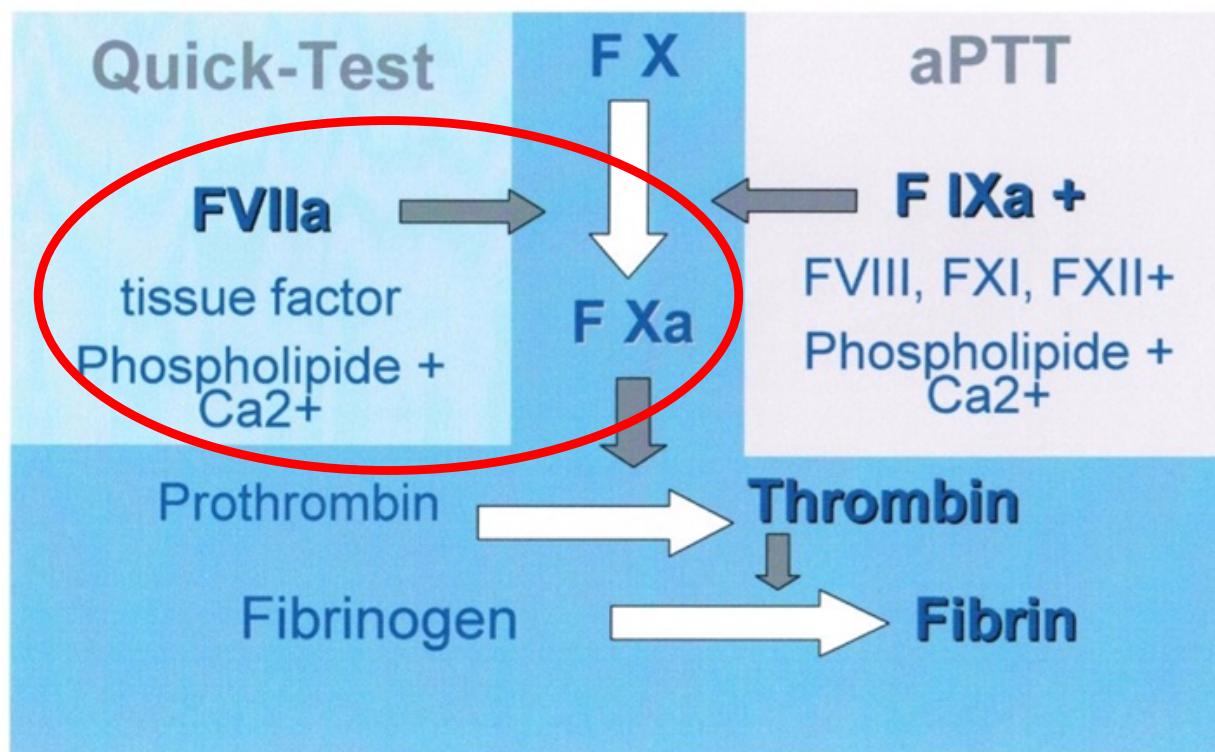


Organisation der Gerinnung in Multienzymkomplexen  
 (aus: Barthels M. Gerinnungskompendium, Stuttgart 2012)



Unterschiedliche und gemeinsame Reaktionsabläufe in  
den Globaltests **Quick-Test**, **aPTT** und **Thrombinzeit**  
(aus: Barthels M. Gerinnungskompendium, Stuttgart 2012)

# Quick-Test



- Quick-Test (Prothrombin-Zeit): erfasst FVII, aber nicht FVIII, FIX, FXI
- INR (*International Normalized Ratio*) als Bezug auf ein Referenz-Thromboplastin für die stabile Phase der OAK mit Vitamin K-Antagonisten

# Gewebefaktor-induzierte Gerinnungszeit

«Tissue factor-induced coagulation time» gemäss ISTH-SSC

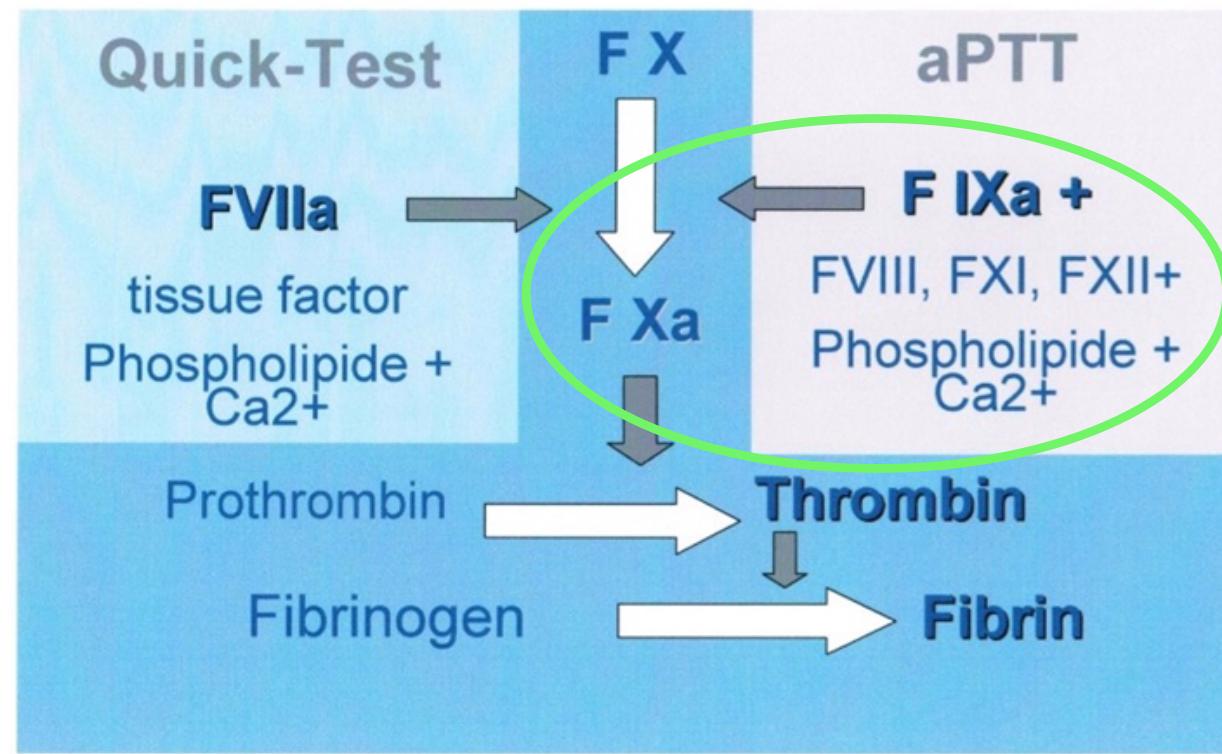
- Gerinnungsauslösung durch Zugabe von Thromboplastin-Reagenz +  $\text{Ca}^{2+}$  zur unverdünnten oder verdünnten Plasmaprobe
- Als Prothrombinzeit (PT) in Sek.
- Als Thromboplastinzeit in Sek.
- Als **Quick-Test** (nach A. Quick 1935) in % der Gerinnungszeit eines NPP
- Als INR (International Normalized Ratio) als PT-Ratio unter Bezug auf ein WHO-Referenz-Thromboplastin ( $\rightarrow$  Interlabor-Vergleichbarkeit)

PT-Ratio (PR) = Thromboplastinzeit PP / Thromboplastinzeit NPP

INR = PR<sup>ISI</sup>

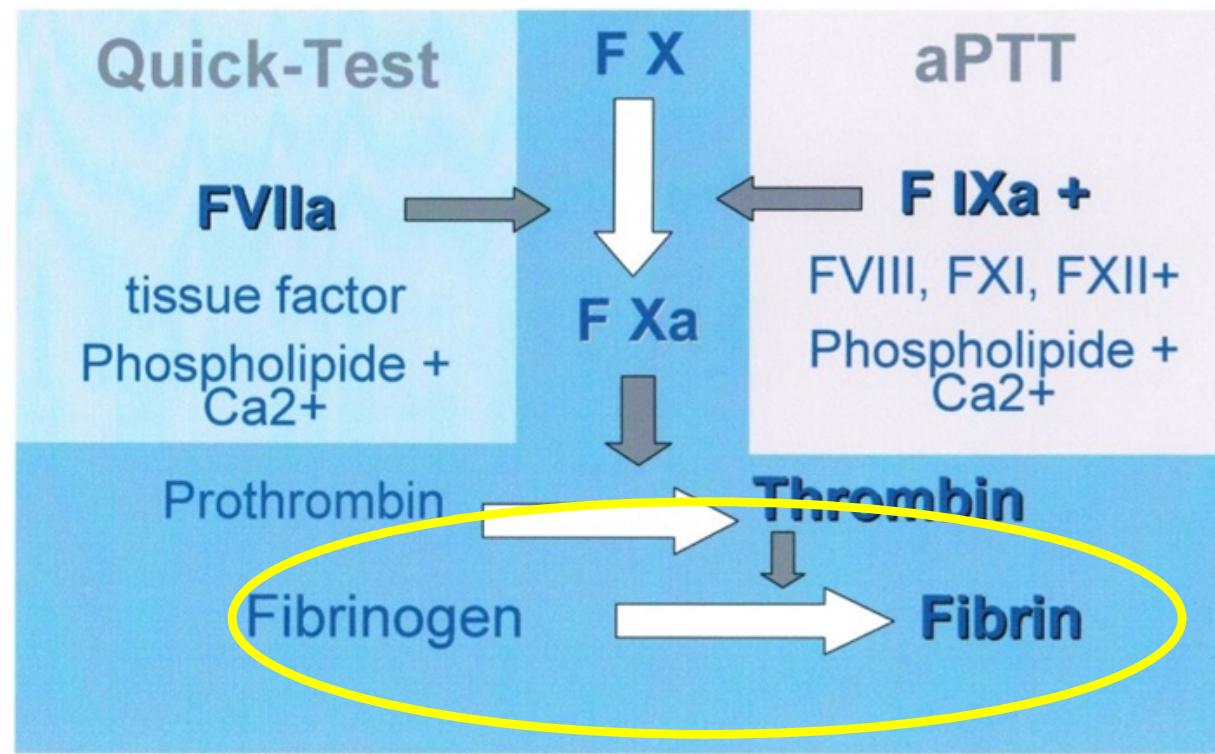
ISI = International Sensitivity Index (1. WHO-Standard mit ISI = 1.0)

# aPTT



- aPTT: erfasst FVIII, FIX, FXI; erfasst auch Kontaktphasen-Faktoren FXII, Präkallikrein, Kininogen; erfasst nicht FVII
- Unterschiedliche Sensitivität verschiedener Aktivatoren (z. B. Silica, Ellagsäure, Kaolin) gegenüber verschiedenen Einflüssen (Heparin, Lupusinhibitor usw.)

# Thrombinzeit



Thrombinzeit: erfasst Fibrin-Polymerisation und Einflüsse auf diese,

Dys-, Hypo- und Afibrinogenämien, Heparin und direkte Thrombin-Inhibitoren;  
zur Steuerung fibrinolytischer Therapien

- Quick + aPTT → gemeinsame Endstrecke aus FII, FX, FV
- Alle Globaltests → Hypo-, A- oder Dysfibrinogenämie
- Alle Globaltests → können auf Inhibitoren reagieren
- Kein Globaltest → Thrombozyten, FXIII, VWF, (milder Faktorenmangel)

### Somit

- Orientierung über bestimmte Teilbereiche der Gerinnung
- Normales Resultat schliesst hämorrhagische Diathese nicht aus

<b>Globaltests</b>		
Quick (automat) #	% >70	* 65
INR #	<1.2	* 1.3
aPTT #	sek. 24-36	31
<b>Gerinnungsfaktoren</b>		
Faktor 2 (II, fkt.) #	% 60-150	77
Faktor 5 (V, fkt.) #	% 50-150	105
Faktor 7 (VII, fkt.) #	% 60-150	* 47 (1)
Faktor 10 (X, fkt.) #	% 60-150	75

<b>Globaltests</b>		
Quick (automat) #	% >70	82
INR #	<1.2	1.2
aPTT #	sek. 24-36	32
Thrombinzeit #	sek. <22	16 (2)
<b>Gerinnungsfaktoren</b>		
Fibrinogen (fkt.) #	g/l 1.5-4.0	2.3
Faktor 8 (VIII, fkt.) #	% 50-200	* 28 (3)

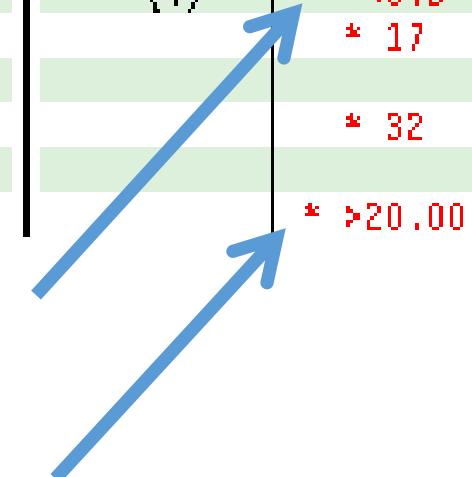
Quick-Test und aPTT - was erfassen sie (nicht)?

<b>Globaltests</b>				
Quick (automat) *	% >70	* < 10	* < 10	
Quick (manuell) *	% 70-120	* <4	* <4	
INR *	<1.2	* > 4.9	* > 4.9	
INR (manuell) *	<1.2	* >7.5	* >7.5	
aPTT *	sek. 24-36	* >160 (2)	* >160 (2)	

Stark verlängerte Gerinnungszeit im Quick-Test und in der aPTT

Was ist die Ursache?

<b>Globaltests</b>			
Quick (automat) *	% >70	* < 10	* < 10
Quick (manuell) *	% 70-120	* <4	* <4
INR *	<1.2	* > 4.9	* > 4.9
INR (manuell) *	<1.2	* >7.5	* >7.5
aPTT *	sek. 24-36	* >160 (2)	* >160 (2)
Thrombinzeit *	sek. <22		
Anti-FXa-Akt., UFH *	IU/ml	(3)	0.08 (7)
<b>Gerinnungsfaktoren</b>			
Fibrinogen (fkt.) *	g/l 1.5-4.0	(4)	* <0.5
Faktor 5 (V, fkt.) *	% 50-150		* 17
Faktor 10 (X, fkt.) *	% 60-150		
Faktor 13 (XIII, fkt.) *	% 70-140		* 32
<b>Aktivierungsparameter</b>			
Fibrin D-Dimere *	ng/l <0.50		* >20.00



Ausgeprägte Hyperfibrinolyse bei DIC  
(lebensbedrohliche geburtshilfliche Komplikation)

Hämostase Untersuchungen			
Globaltests			
Quick (automat) #	% >70	* < 10	* 64
Quick (manuell) #	% 70-120	* 30	
INR #	<1.2	* > 4.9	* 1.3
INR (manuell) #	<1.2	* 1.9	
aPTT #	sek. 24-36	* >160	* 18
aPTT (manuell) #	sek. 26-36		
Thrombinzeit #	sek. <22	* 35	* 23
Anti-FXa-Akt. UFH #	IU/ml	0.00 (12)	
Gerinnungsfaktoren			
Fibrinogen (fkt.) #	g/l 1.5-4.0	* <0.5	* <0.5
Fibrinogen (fkt., manuell) #	g/l 1.5-4.0	* 0.4	1.5
Fibrinogen (ag.) #	g/l 1.5-4.0	* 0.6	* 1.3

# Patient mit kongenitaler Afibrinogenämie

vor

nach

Substitution von 4 g Fibrinogenkonzentrat

Hämostase Untersuchungen		
Globaltests		
Quick (automat) #	♂ >70	82
INR #	<1.2	1.2
aPTT #	sek. 24-36	36
Thrombinzeit #	sek. <22	
Thrombinzeit I #	sek. <18	15
Gerinnungsfaktoren		
Fibrinogen (fkt.) #	g/l   1.5-4.0	1.9

Knapp normwertige aPTT bei einem 20-jährigen Patienten (♂)

Würden Sie operieren?

<b>Hämostase Untersuchungen</b>		
<b>Globaltests</b>		
Quick (automat) #	% > 70	82
INR #	< 1.2	1.2
aPTT #	sek. 24-36	36
Thrombinzeit #	sek. < 22	
Thrombinzeit I #	sek. < 18	15
<b>Gerinnungsfaktoren</b>		
Fibrinogen (fkt.) #	g/l 1.5-4.0	1.9
Faktor 9 (IX, fkt.) #	% 50-200	* 16
<b>Hemmkörper gegen FVIII/FIX</b>		
Faktor 9 (FIX) Inhibitor #	BU < 0.6	< 0.40

Knapp normwertige aPTT bei einem 20-jährigen Patienten (♂)

Diagnose: milde Hämophilie B

Hämostase Untersuchungen		
Globaltests		
Quick (automat) #	% >70	>127
INR #	<1.2	0.9
aPTT #	sek. 24-36	* 44
Thrombinzeit #	sek. <22	15
Gerinnungsfaktoren		
Fibrinogen (fkt.) #	g/l 1.5-4.0	2.7

Isolierte aPTT-Verlängerung bei einer 70-jährigen Patientin (♀)

Hämostase Untersuchungen		
Globaltests		
Quick (automat) #	%	>70
INR #		<1.2
aPTT #	sek.	24-36
Thrombinzeit #	sek.	<22
Gerinnungsfaktoren		
Fibrinogen (fkt.) #	g/l	1.5-4.0
Faktor 8 (VIII, fkt.) #	%	50-200
Hemmkörper gegen FVIII/FIX		
Faktor 8 (FVIII) Inhibitor #	BU	<0.6
		* 54.49 (2)

Isolierte aPTT-Verlängerung bei einer 70-jährigen Patientin (♀)

Diagnose: Autoimmunhämophilie mit Hemmkörper gegen endogenen Faktor VIII und behandlungsbedürftiger Blutungsneigung



Hämostase Untersuchungen		
Globaltests		
Quick (automat) #	% >70	89
INR #	<1.2	1.2
aPTT #	sek. 24-36	* 106
Thrombinzeit #	sek. <22	17
Thrombinzeit I #	sek. <18	
Anti-FXa-Akt. UFH #	IU/ml	0.05 (2)
Gerinnungsfaktoren		
Fibrinogen (fkt.) #	g/l 1.5-4.0	3.1

Isolierte aPTT-Verlängerung bei einer 90-jährigen Patientin (♀)

Hämostase Untersuchungen		
Globaltests		
Quick (automat) #	% > 70	89
INR #	< 1.2	1.2
aPTT #	sek. 24-36	* 106
Thrombinzeit #	sek. < 22	17
Thrombinzeit I #	sek. < 18	
Anti-FXa-Akt. UFH #	IU/ml	0.05 (2)
Gerinnungsfaktoren		
Fibrinogen (fkt.) #	g/l 1.5-4.0	3.1
Faktor 11 (XI, fkt.) #	% 50-150	* 7 (3)

Isolierte aPTT-Verlängerung bei einer 90-jährigen Patientin (♀)

Diagnose: kongenitaler schwerer Faktor XI-Mangel

Hämostase Untersuchungen		
Globaltests		
Quick (automat) #	% >70	* 66
INR #	<1.2	* 1.3
aPTT #	sek. 24-36	
Thrombinzeit #	sek. <22	
Anti-FXa-Akt. Rivaroxaban NF	$\mu\text{g/l}$ <50 $\mu\text{g/l}$	
Gerinnungsfaktoren		
Fibrinogen (fkt.) #	g/l 1.5-4.0	

Leichte Quick-Verminderung in präoperativer Routinemessung

Weiterabklärung?

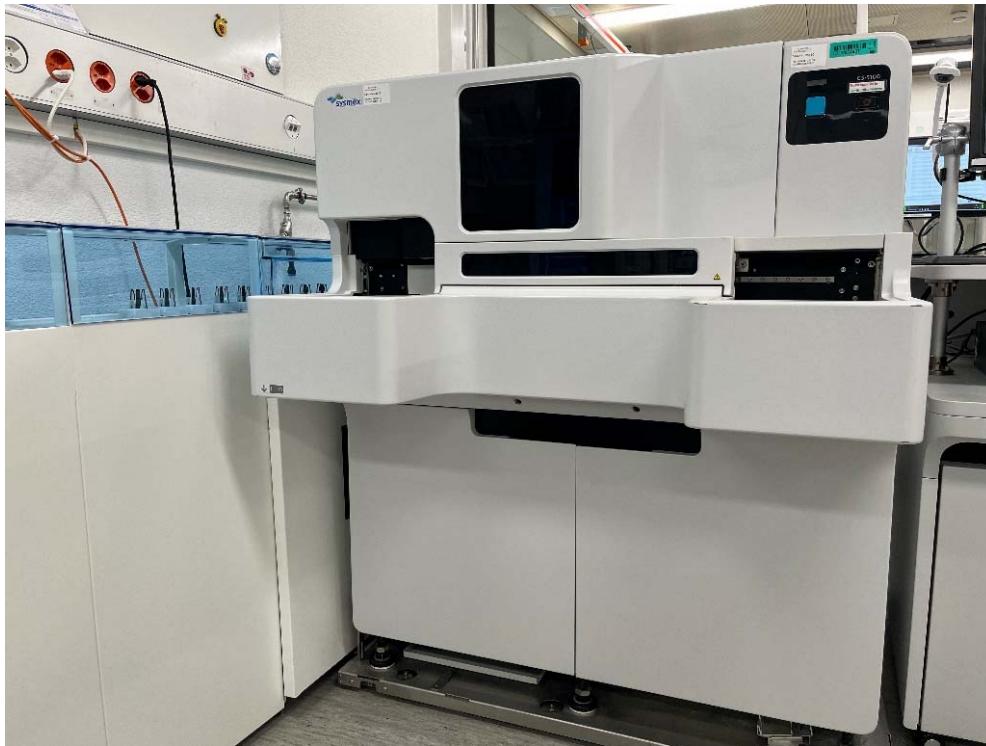


Diagnose: Probenunterfüllung

→ relativ höherer Volumenanteil Citrat-Antikoagulans zu Blut

# Moderne Gerinnungsanalyser

- Auf hohen Probendurchsatz ausgelegte Grossgeräte
- I. d. R. optische Erfassung des Gerinnungseintritts in Citratplasma
- Oft präanalytische Filter (H-I-L)



## Beispiel

Siemens/Sysmex CS-5100,  
Anordnung an Laborstrasse

# Manuelle Gerinnungsgeräte

- Für geringen Probendurchsatz (Einzelmessungen, Nachkontrolle von Resultaten u. dgl.)
- Koagulometrische Erfassung des Gerinnungseintritts in Citratplasma



Beispiel  
Stago SStart Max

# POCT-Geräte zur INR-Messung

- Monitoring einer Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten
- Elektrochemisches Messprinzip mit Teststreifen in Kapillarblut



Beispiel  
Roche Diagnostics  
CoaguChek

# POCT-Geräte zur INR-Messung



## CoaguChek Pro II

- PT (INR/% Quick) sowie aPTT
- 8 Mikroliter Kapillarblut
- Messzeit für INR: ca. 1 Min.
- Heparinentstörte Teststreifen, d.h. bis 3 IU/ml UFH oder LMWH stören die INR-Messung nicht.
- Messbereich INR 0.8 - 8.0
- Hämatokrit 15%-55%
- Temperaturbereich 15-32° C



Bilder: Roche Diagnostics

# Kapilläre Blutentnahme (Vollblut ohne Antikoagulans)

---

- Kein Fingerquetschen (Gefahr: Hkt ↓, Viskosität ↓); Stechhilfe
- Tropfen nicht auf Glas applizieren → Gerinnungsaktivierung
- Vollblut-Transfer auf Teststreifen
  - rasch (<180 s)
  - kein "Nachladen" von Blut → ggf. neuer Teststreifen
  - neuer Test → neues Blut
- Richtige Positionierung des Gerätes

# Aktuelle Situation Praxislabor

## Analysenliste

Alle Ärzte

1700.01	13.1	INR (Thromboplastinzeit, Quick)
1260.01	45.8	D-Dimere

Hämatologen

zusätzlich:

1019	8.7	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT)
1320	13.8	Fibrinogen, Funktion (nach Clauss)
1321	15.8	Fibrinogen, nach Schulz
1699	9.2	Thrombinzeit

# Aktuelle Situation Praxislabor

Geräte bei den Ringversuchen [www.mqzh.ch](http://www.mqzh.ch)

INR

691	CoaguChek Prol
1637	CoaguChek XS
130	MicrolINR
59	Xprecia



D-Dimere

1259	Cobas h232
184	AFIAS
37	Exdia TRF
20	Triage



Gerinnungsanalytik → hohe Fehleranfälligkeit

Qualität der Befunde abhängig von zahlreichen Faktoren, u. a.

- Präanalytik einschliessl. Blutentnahme, Probenlagerung/-transport
- Analytischer Prozess
- Bewertung im klinischen Kontext

Relevanter Teil der Befunde (~ 5%) falsch-pathologisch infolge  
präanalytischer Fehler

→ fehlerhafte Therapieentscheidungen, unnötige Abklärungen

- Möglichst kurze Stauung (<2-3 Min.)
- Stauschlauch während Entnahme öffnen
- Fehlpunktion → nicht erneut selbe Vene verwenden
- Richtiges Röhrchen für jeweiligen Test
- Grosslumige Kanüle
- Reihenfolge multipler Blutproben: Citrat-Gerinnungsröhrchen vor Heparin- oder EDTA-Röhrchen (Kontamination)
- Schwenken nach Blutentnahme → Vermischung mit Antikoagulans

Section	Recommendations
Ordering tests	<p>Recommendation 2.1: Laboratory management including experienced coagulation laboratory scientists should be involved in the process of developing institutional policies related to test ordering and collection of blood samples for tests being performed in the coagulation laboratory</p> <p>Recommendation 2.2: Electronic ordering of coagulation tests and electronic reporting of results is recommended, where possible</p> <p>Recommendation 2.3: Where wrist bands are in use scanning and printing tube labels at the point of collection is recommended over centralized label printing.</p>
Sample collection tube and anticoagulant	<p>Recommendation 3.1: Laboratories must have a written policy on acceptable blood collection systems/tubes for testing performed at their facility.</p> <p>Recommendation 3.2: When citrated blood is recommended for coagulation testing, it should be anticoagulated with 105–109 mmol/L (3.1%–3.2%) trisodium citrate, unless otherwise indicated</p> <p>Recommendation 3.3: We recommend against use of 129 mmol/L (3.8%) trisodium citrate for collection of blood samples destined for coagulation testing.</p> <p>Recommendation 3.4: Blood samples collected into trisodium citrate for monitoring unfractionated heparin therapy should not have a large air space after addition of blood sample to the tube is completed.</p> <p>Recommendation 3.5: When different blood tubes produced by different manufacturers are expected to be used with the same test system and reagents, the comparability of test results shall be tested and validated prior to their use.</p>
Preparation of the patient prior to collecting a blood sample	Recommendation 4.1: In preparation for collection of a blood sample for coagulation tests, patients should avoid strenuous exercise and stress immediately prior to blood draw
Blood Sample collection device	<p>Recommendation 5.1: Blood samples for measuring PT, APTT, fibrinogen and other coagulation tests for management of bleeding and clotting disorders should be collected using 19–21 gauge needles for adults with good venous access, and 22–23 gauge needles for others including small children.</p> <p>Recommendation 5.2: Blood samples for assessing some coagulation activation biomarkers should not be collected using indwelling catheters.</p> <p>Recommendation 5.3: There is no requirement to discard the first volume of blood collected prior to collecting coagulation samples via the same needle, except when blood is collected through butterfly needles or indwelling catheters or when the sample is collected for platelet function studies.</p> <p>Recommendation 5.4: The sample should be mixed promptly by multiple gentle inversions (3 or 4 times, or following blood tube manufacturer's indications) immediately after collection.</p>
Venous stasis before collection	Recommendation 6.1: Venous stasis induced by the use of a tourniquet should not normally exceed 2 min during collection of blood for coagulation tests.
Order of drawing when different sample types are collected.	Recommendation 7.1: When multiple types of blood collection tubes are filled from the same venipuncture including when the blood in a single syringe is transferred to multiple tubes, the following order should be used:
	1. Blood culture tube 2. Coagulation tube 3. Serum tube with or without clot activators, with or without gel 4. Heparin tubes with or without gel 5. EDTA tubes 6. Glycolytic inhibitor tubes 7. Other tubes (eg trace elements)
Sample labelling	Recommendation 8.1: Blood samples should be labelled immediately before blood collection or immediately after blood collection following the regulatory requirements or policies of the country, region or institution, with patient's first and last name, an identification number and/or date of birth, and the date and time of specimen collection. This should be completed before leaving the side of the patient.
Ratio of blood to anticoagulant	Recommendation 9.1: Blood tubes with <80% of nominal filling volume should be rejected by the laboratory and should not be analysed.
Influence of haematocrit	Recommendation 10.1: The ratio of blood to trisodium citrate anticoagulant should be adjusted for coagulation tests when patients have haematocrit > 55% (>0.55) using the formula $C = (1.85 \times 10^{-3})(100 - Hct)(V)$ where C is the volume of citrate in mL that should be added to a volume of blood (V) in mL to form an anticoagulated blood sample.
Conclusions	Recommendation 11.1: All laboratories should establish a written policy on what samples can be accepted for coagulation testing and which must be rejected. This policy should be jointly constructed by the laboratory management and clinicians or healthcare providers who make use of that laboratory service.

## Die ideale Blutentnahme ... praktisch wohl nicht immer vollständig umzusetzen

Aus: Kitchen S. ICSH recommendations for collection of blood samples for coagulation testing. Int J Lab Hematol 2021; 43: 571

# Probenunterfüllung

---

- Häufiger präanalytischer Fehler (~ 1/3 der Beanstandungen)
- Höherer Citratanteil → Verlängerung der Gerinnungszeiten
- Massnahmen
  - Inspektion bei der Probenannahme
  - < 70% Füllhöhe → verwerfen
  - 70-90% → Verfälschung möglich; Kommentar
  - Nicht alle Tests gleich empfindlich



Unterfüllung

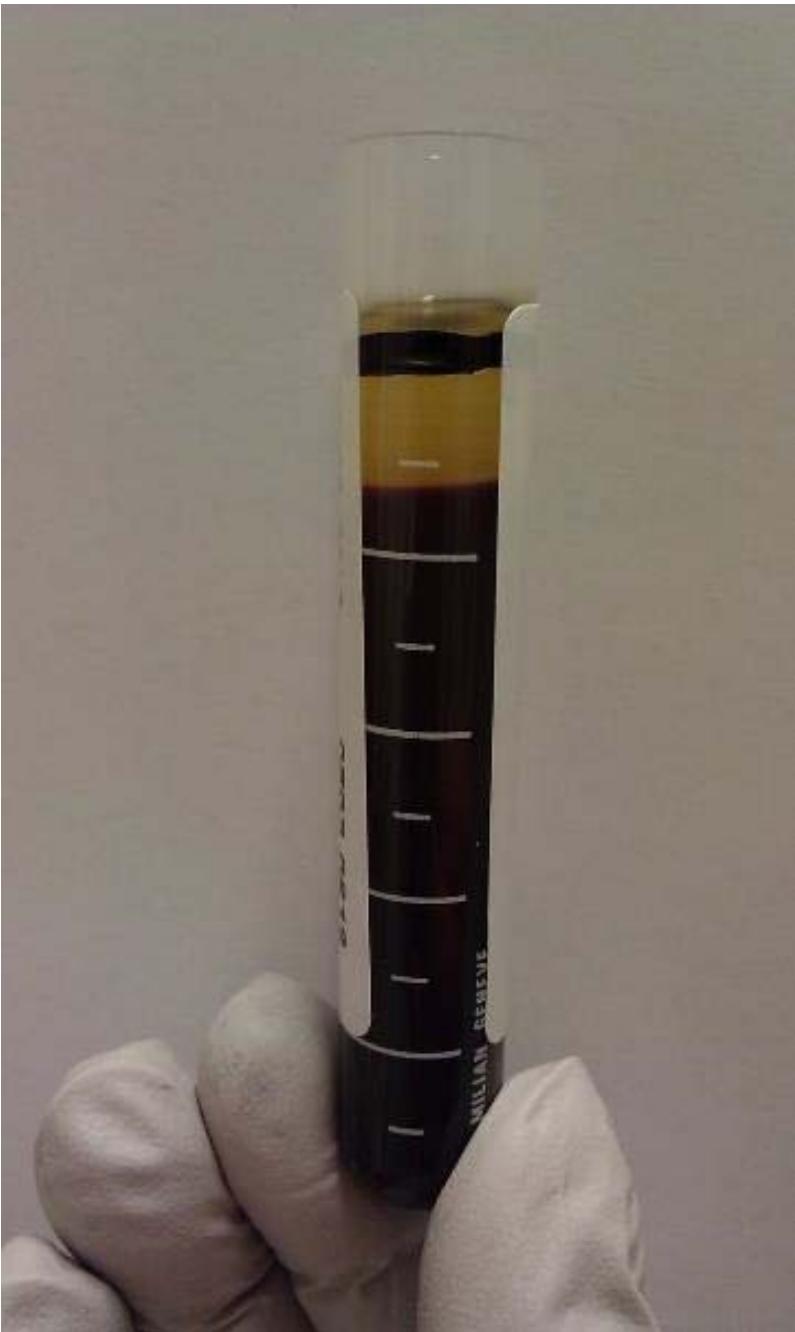
## Veränderung im Gerinnungstatus von inadequat gefüllten Citratröhrchen



	INR	aPTT sec.	Fbg g/l	TZ sec.
<b>Nr. 1</b>	1.0	27	3.0	14
<b>Nr. 2</b>	1.1	29	2.5	15
<b>Nr. 3</b>	1.5	32	2.2	17
<b>Nr. 4</b>	3.3	40	2.0	18
<b>Nr. 5</b>	>5.7	57	1.8	20



UniversitätsSpital  
Zürich



## Zu hoher Hämatokrit

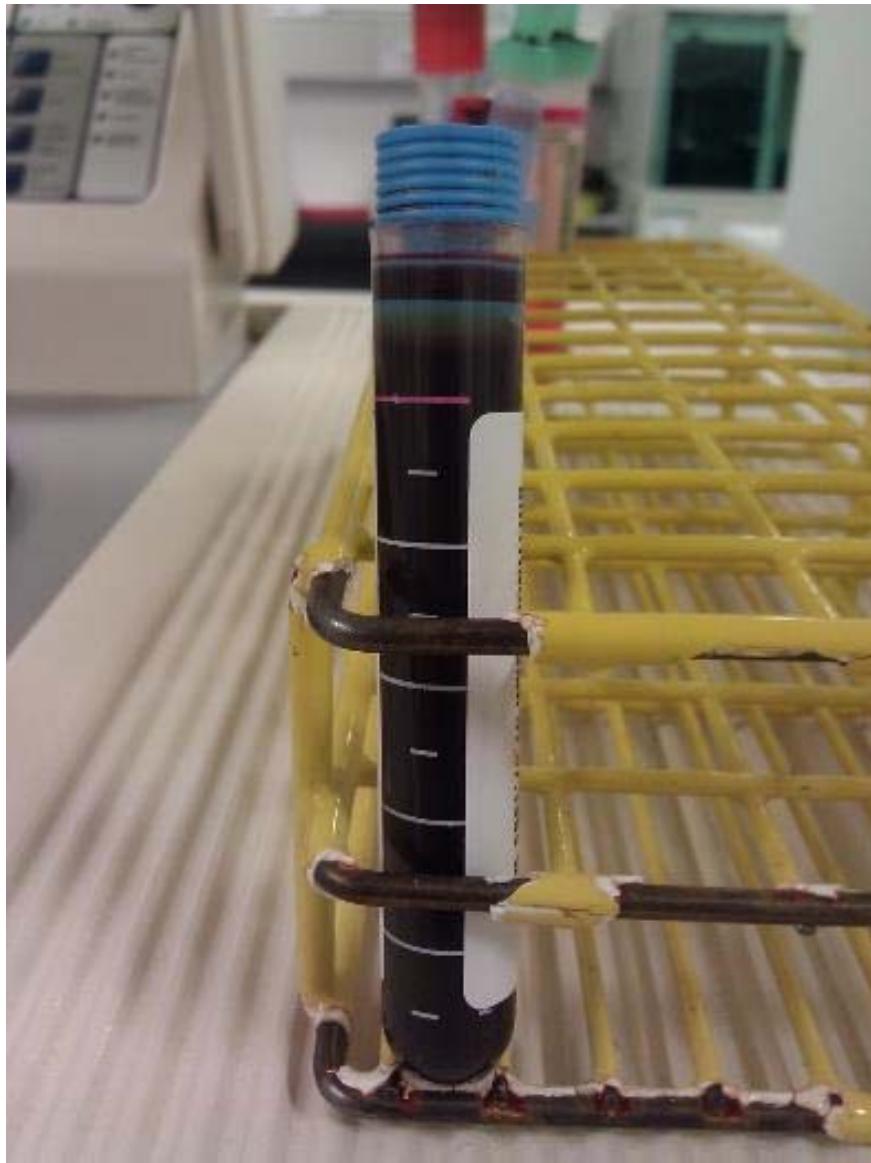
HK >55-60% (z. B. bei Polycythaemia vera)

- Inspektion bei Probenannahme
  - Geringerer Plasma- vs. Citratanteil  
→ Verlängerung der Gerinnungszeiten
  - Angepasster Citratanteil
- $$S = V \times (100-HK) / (640-HK)$$

S = Volumen der Citratlösung

V = Gesamtvolumen der Blutprobe

HK = Hämatokrit (%)



## Probenüberfüllung

- Inspektion bei der Probenannahme
- Erfordert Manipulation (d. h. Öffnen des Röhrchens und Zufüllung)
- Gefahr der Beimengung anderer Plasmaqualitäten
- Konsequenz → stets zurückzuweisen

Überfüllung – woher stammt der Überschuss?

# Transportdauer und Probenstabilität

---

- Ideal Bearbeitung innerhalb  $\leq 1$  Std.
- Meist gefordert
  - < 24 Std. für Quick/INR
  - < 4 Std. für aPTT und andere Tests
- Praktisch oft nicht möglich, z. B. bei Transport ins Zentrallabor
- Meiste Parameter in Citrat-Vollblut stabil genug für Transport im Abnahmegeräß bei Raumtemperatur

Time (h)	aPTT (n = 59)				FXI:C (n = 59)				FIX:C (n = 59)			
	Time (sec)		Change vs. <1h (%)		Activity (% NHP)		Change vs. <1h (%)		Activity (% NHP)		Change vs. <1h (%)	
	Median	(IQR)	Mean	(99%-CI)	Median	(IQR)	Mean	(99%-CI)	Median	(IQR)	Mean	(99%-CI)
<1	32.2 <sup>1)</sup>	29.5 – 35.0			108	97 – 116			98	77 – 119		
4–6	32.8 †	31.0 – 36.9	3.9	1.2 – 6.5	110	99 – 115	0.7	-1.1 – 2.5	105 †	79 – 123	3.8	1.9 – 5.7
8–12	32.5	30.4 – 36.7	3.0	0.4 – 5.7	109	98 – 115	1.0	-0.9 – 2.8	104 †	81 – 123	4.1	1.8 – 6.4
24–28	34.7 †	31.6 – 38.0	5.6	2.9 – 8.3	109	100 – 115	0.2	-1.6 – 2.1	102 †	81 – 119	3.3	0.3 – 6.4
48–52	35.3 *†	32.8 – 38.9	10.2 ‡	7.2 – 13.2	109 †	99 – 117	0.9	-0.8 – 2.6	100	79 – 120	1.5	-1.5 – 4.5

**P-value**

Kruskal-Wallis	0.004	0.995	0.975
Friedman	<0.001	0.023	<0.001

NHP: Normal human plasma. IQR: Inter-quartile range. <sup>1)</sup>: Calculated values according to the equation  $aPTT_{thawed} = 1.08 * aPTT_{fresh}$  (see Methods section for details). \* denotes a statistically significant difference ( $p<0.05$ ) compared to the control group (time <1hour) following Kruskal-Wallis One Way ANOVA on ranks. † denotes a statistically significant difference ( $p<0.05$ ) compared to the control group (time <1 hour) following Friedman Repeated Measures ANOVA on ranks. ‡ denotes a potentially clinically significant difference (> 10%) of the 99%-CI for the percentage change compared to the control group (time < 1 hour).

Time (h)	FVIII:C (n = 10)				VWF:Ag (n = 59)				VWF:RCo (n = 59)			
	Activity (% NHP)		Change vs. <1h (%)		Antigen (% NHP)		Change vs. <1h (%)		Activity (% NHP)		Change vs. <1h (%)	
	Median	(IQR)	Mean	(99%-CI)	Median	(IQR)	Mean	(99%-CI)	Median	(IQR)	Mean	(99%-CI)
<1	165	130 – 172			111	88 – 145			132	100 – 160		
4–6	146	119 – 152	-7.3 ‡	-25 – 11	114	87 – 151	2.1	-3.9 – 8.1	132 †	101 – 165	2.5	0.4 – 4.6
8–12	135	113 – 146	-11.6 ‡	-25 – 1.3	117 †	87 – 146	0.2	-6.1 – 6.5	134 †	104 – 168	3.8	1.5 – 6.0
24–28	110 *†	97 – 122	-26.9 ‡	-36 – -18	116	89 – 145	0.8	-2.8 – 4.4	135 †	108 – 170	4.7	2.1 – 7.3
48–52	102 *†	87 – 109	-32.5 ‡	-42 – -23	114	90 – 151	1.1	-2.5 – 4.6	137 †	104 – 168	5.5	2.4 – 8.7

**P-value**

Kruskal-Wallis	<0.001	0.997	0.951
Friedmann	<0.001	<0.001	<0.001

Aus: Zürcher M. Thromb Haemost 2008; 99: 416

# Lagerung der Proben

---

Bei langer Transportdauer oder Wartezeit

- Einfrieren des abzentrifugierten Citratplasmas
- Keine Lagerung im **Kühlschrank**

→ Zell-Lyse

→ Kälteaktivierung von Gerinnungsfaktoren

# Einfrieren der Probe

---

- Nur abzentrifugiertes Plasma; Zellen → Lyse
- Schockgefrieren auf -70 bis -80° C
- Bei -20° C Stabilität über mind. 1 Monat
- Auftauen im Wasserbad bei 37° C für 5-10 Min.
- Durchmischung aufgetauter Proben (→ Kryopräzipitat)
- Wiederholtes Einfrieren und Auftauen vermeiden → Verfälschung verschiedener Tests möglich, z. B.
  - falsch-negatives Lupus Antikoagulans
  - verminderte VWF:CB, VWF:RCo, FVIII:C

# Mindestblutmenge für Analysen definieren

- Ggf. Stufendiagnostik
  - Angabe der klinischen Fragestellung
- rationelle Untersuchung trotz geringer Materialmenge

BLOCKANALYSEN	
<input type="checkbox"/>	<b>venöse Thrombophilie:</b> Gerinnungsstatus, D-Dimere, F8 (VIII), Protein C, Protein S (PS / PSF / PST), Antithrombin, APC-Resistenz, LA 15ml Citratblut
	Prothrombin G20210A, F5 (V) Leiden (nur wenn APC-R. pathol.) (1 x EDTA) <span style="color: red;">③</span>

# Einfluss von Antikoagulantien

---

- Einnahme oft nicht bekannt bzw. nicht mitgeteilt
- Faktor Xa-Antagonisten → Faktor X-abhängige Tests
  - DRVVT, Protein C- und Protein S-Aktivität (clotting), APC-Resistenz, Antithrombin-Aktivität
- Faktor IIa-(Thrombin)-Antagonisten → Thrombinzeit-artige Tests
  - Thrombinzeit, Fibrinogen (Clauss), Antithrombin-Aktivität

# DOAK beeinflussen Routinetests der Gerinnung

---

Z. B. Quick/PT, aPTT, Thrombinzeit

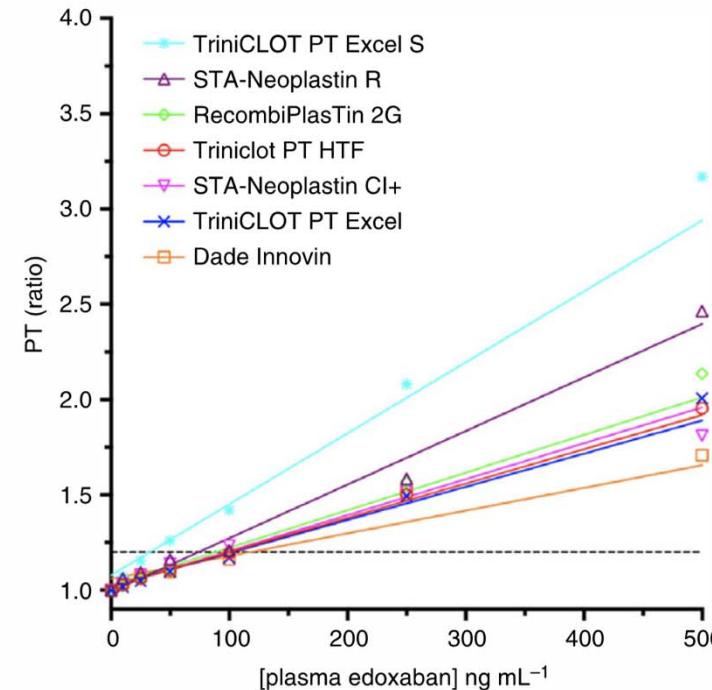
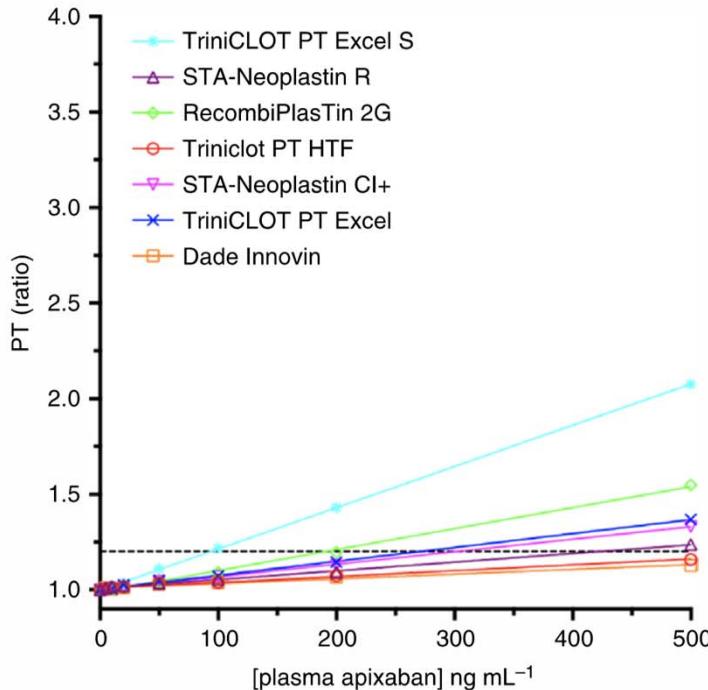
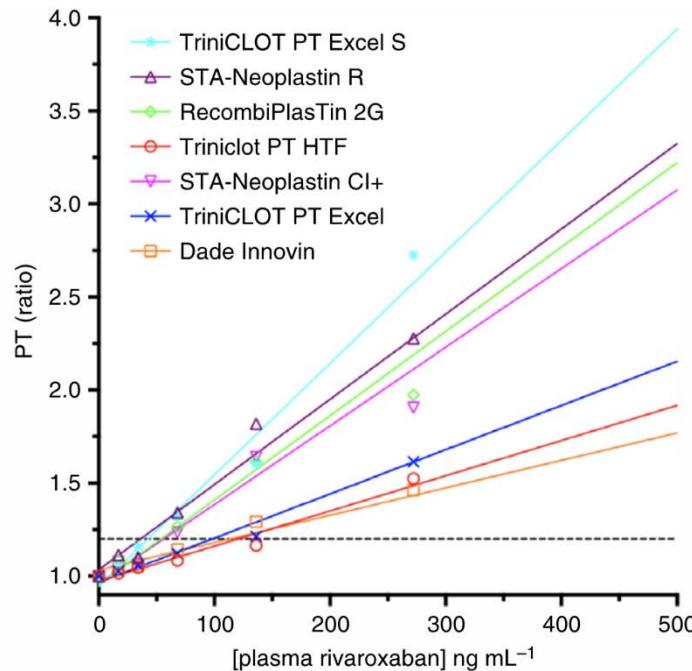
Abhängig von

- Substanz/Angriffspunkt (Xa vs. Thrombin-Inhibition)
- Intervall Einnahme → Blutentnahme
- Empfindlichkeit des jeweiligen Tests (erhebliche Variation)

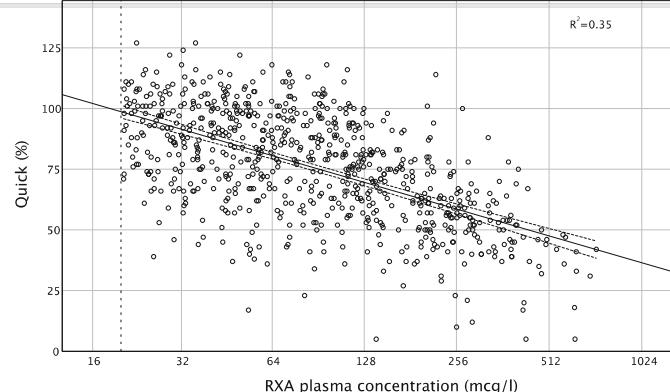
# Welches orale Antikoagulans wurde eingenommen?

Orientierung anhand von 3 Routinetests

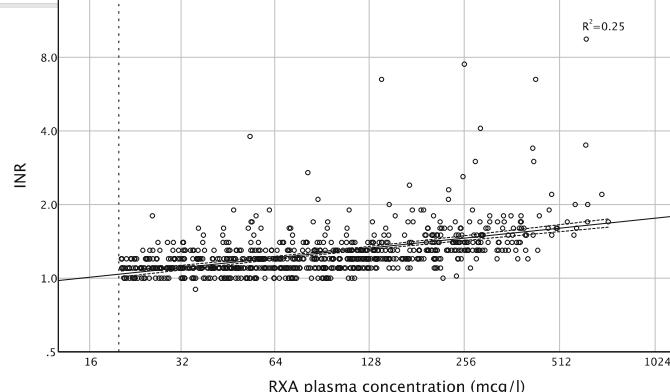
	Quick/INR	TZ	anti-Xa
VKA	↑	○	○
Dabigatran	▼	↑	○
Xa-Antag.	▼	○	↑



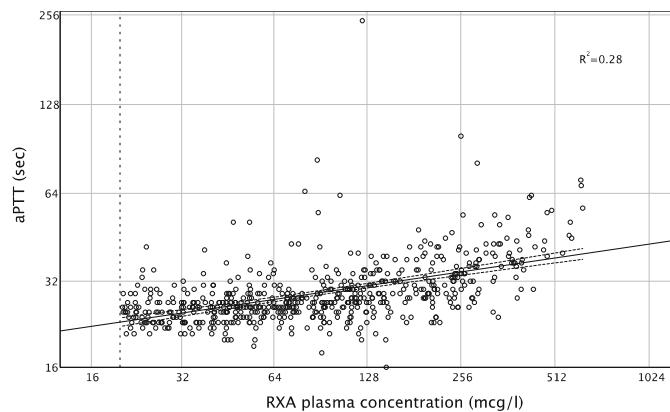
Einfluss von Rivaroxaban, Apixaban,  
und Edoxaban auf verschiedene  
Thromboplastinreagenzien (Quick-Test)  
Aus: Douxfils J. J Thromb Haemost  
2018; 16: 209



**Fig. 2** Correlation of rivaroxaban plasma concentration and Quick. A statistically significant correlation is observed (Pearson's correlation coefficient  $-0.59, p < 0.001; R^2$  linear 0.35). Quick = prothrombin time expressed as % of normal plasma pool, RXA = rivaroxaban



**Fig. 3** Correlation of rivaroxaban plasma concentration and INR. A statistically significant correlation is observed (Pearson's correlation coefficient 0.5,  $p < 0.001; R^2$  linear 0.25). INR = international normalized ratio, RXA = rivaroxaban



**Fig. 4** Correlation of rivaroxaban plasma concentration and aPTT. A statistically significant correlation is observed (Pearson's correlation coefficient 0.53,  $p < 0.001; R^2$  linear 0.28). aPTT = activated partial thromboplastin time, RXA = rivaroxaban

↑ Quick/INR  
← aPTT

Unter DOAK schliessen normale Gerinnungszeiten der Globaltests  
eine klinisch relevante Restkonzentration nicht aus  
Aus: Kaserer A. Perioperative Medicine 2019; 8: 15

## HÄMOSTASE UNTERSUCHUNGEN

### Globaltests

Quick (automat) \*

% >70

84

INR \*

<1.2

1.2

aPTT \*

sek. 24-36

\* 37

Thrombinzeit \*

sek. <22

16 (1)

### Gerinnungsfaktoren

Fibrinogen (fkt.) \*

g/l 1.5-4.0

2.9

### Inhibitoren

Antithrombin (fkt.) \*

% 75-120

104

Protein C (fkt.) \*

% 60-120

120

Protein S (fkt.) \*

% 60-120

\* 191 (2)

Freies Protein S (ag.)

% 60-120

105

Totales Protein S (ag.)

% 60-120

118

APC-Resistenz \*

ratio >1.7

\* 0.7 (3)

### Molekulare Diagnostik

Faktor V R506Q Leiden

Wildtyp

(4)

Prothrombin G20210A

Wildtyp

Wildtyp

### Antiphospholipid-Antikörper

Lupus Antikoagulans \*

ratio <1.3

\* 1.42 (3)

LA1 (DRYVT)

s 31-44

\* 63.20

LA2 (DRYVT+PL)

s 30-38

\* 44.39

LA1 1:2 verd.

s 31-44

\* 60.79

LA2 1:2 verd.

s 30-38

\* 47.03

Kommentar

(5)

(5)

In der untersuchten Probe lässt sich eine sehr hohe Anti-Xa-Aktivität nachweisen (Xarelto?). Somit sind folgende Resultate Protein S funkt. / APC und Lupus A. mit Vorbehalt, da eine Interferenz wahrscheinlich ist, zu interpretieren. 24.01.2014/SP

- Blutentnahme unter Einnahme von Rivaroxaban (Xarelto®)
- Hoher Rivaroxaban-Plasmaspiegel nachweisbar
- Rivaroxaban = direkter Antagonist des Faktors Xa

## HÄMOSTASE UNTERSUCHUNGEN

### Globaltests

Quick (automat) \*

% >70

84

104

INR \*

<1.2

1.2

1.0

aPTT \*

sek. 24-36

\* 37

26

Thrombinzeit \*

sek. <22

16 (1)

14 (1)

### Gerinnungsfaktoren

Fibrinogen (fkt.) \*

g/l 1.5-4.0

2.9

2.9

### Inhibitoren

Antithrombin (fkt.) \*

% 75-120

104

Protein C (fkt.) \*

% 60-120

120

109

Protein S (fkt.) \*

% 60-120

\* 191 (2)

\* 36 (6)

Freies Protein S (ag.)

% 60-120

105

Totales Protein S (ag.)

% 60-120

118

APC-Resistenz \*

ratio >1.7

\* 0.7 (3)

### Molekulare Diagnostik

Faktor V R506Q Leiden

Wildtyp

(4)

Prothrombin G20210A

Wildtyp

Wildtyp

### Antiphospholipid-Antikörper

Lupus Antikoagulans \*

ratio <1.3

\* 1.42 (3)

1.03

LA1 (DRYVT)

s 31-44

\* 63.20

\* 30.08

LA2 (DRYVT+PL)

s 30-38

\* 44.39

\* 29.18

LA1 1:2 verd.

s 31-44

\* 60.79

LA2 1:2 verd.

s 30-38

\* 47.03

Kommentar

(5)

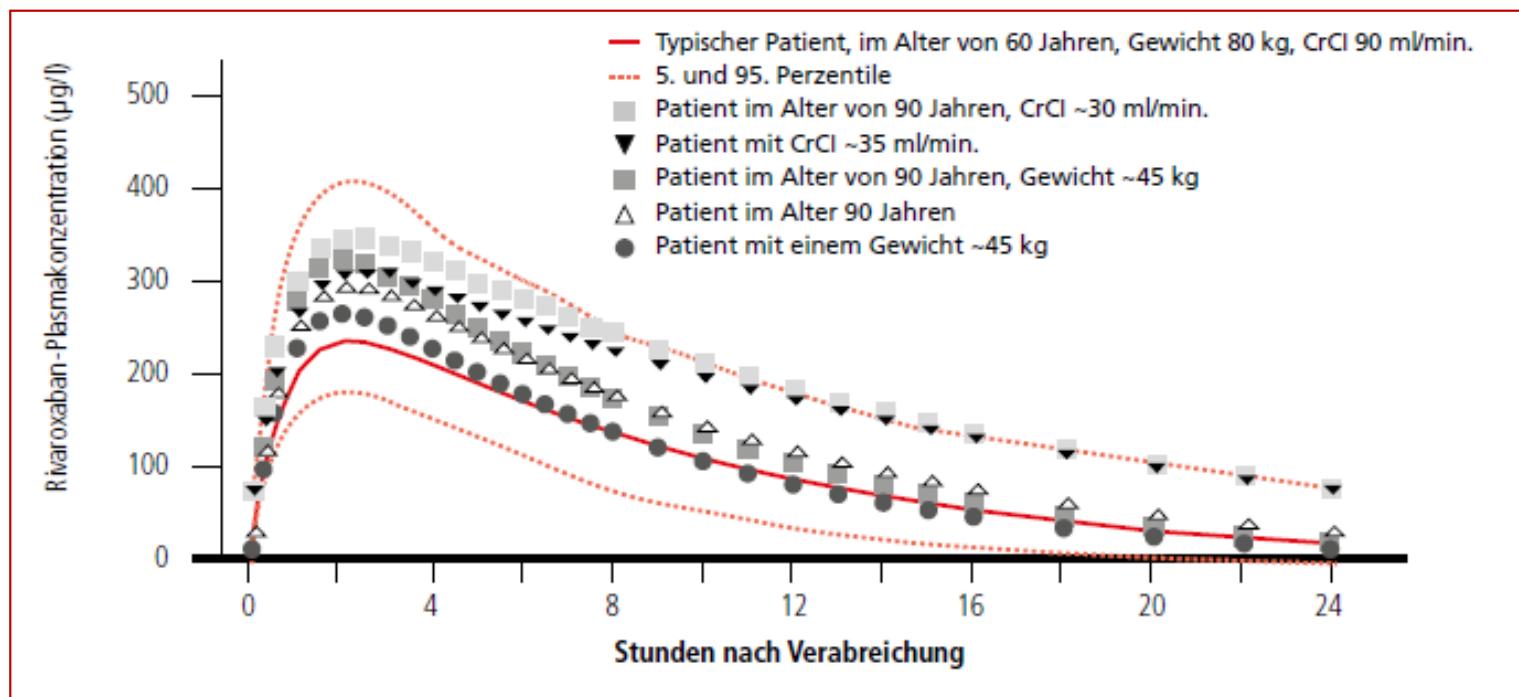
T1

T2

## Mögliche Massnahmen

- Erfassung einer Antikoagulation via Auftragsformular
- Hintergrundmessung von anti-Faktor Xa-Aktivität bzw. Thrombinzeit
- Wiederholung der Messung; Blutentnahme nach Abschluss der Antikoagulation bzw. im Talspiegel des Antikoagulans

# Zeitpunkt der Blutentnahme unter DOAK



Rivaroxaban-Pharmakokinetik (nach Alter, Nierenfunktion, Gewicht);  
aus: SGAR Leitlinie 2018 zur Anwendung von Rivaroxaban

- Spaltprodukte des quervernetzten Fibrins (Fibrin-Abbauprodukt)
- Marker von Gerinnungsaktivierung und Fibrinolyse
- Hauptsächliche Einsatzgebiete
  - **Ausschlussdiagnostik** venöser Thromboembolien
  - Diagnose der Verbrauchskoagulopathie (DIC)
  - Diagnose einer Hyperfibrinolyse
- Erhöhte D-Dimere
  - **Unspezifischer** Befund
  - Bei Vielzahl unterschiedlicher Krankheitsbilder, z. B. Tumorleiden, postoperativ, grosse Hämatome, auch Schwangerschaft u.a.m.

# D-Dimere zum Ausschluss venöser Thromboembolien

---

- Stets korreliert mit klinischer Wahrscheinlichkeit (validierter Score, z. B. Wells-Score oder revised Geneva Score for pulmonary embolism)
- Verschiedene quantitative Methoden
  - Latex-verstärkte Immunoassays
  - Fluoreszenz-Immunoassays
  - ELISA
  - POC-Tests
- Qualitative oder semiquantitative bedside-Methoden aus Vollblut

## Wells criteria for the prediction of deep vein thrombosis (DVT)<sup>a</sup>

Clinical Characteristic	Score
Active cancer (patient either receiving treatment for cancer within the previous 6 months or currently receiving palliative treatment)	1
Paralysis, paresis, or recent cast immobilization of the lower extremities	1
Recently bedridden for $\geq$ 3 days, or major surgery within the previous 12 weeks requiring general or regional anesthesia	1
Localized tenderness along the distribution of the deep venous system	1
Entire leg swelling	1
Calf swelling at least 3 cm larger than that on the asymptomatic side (measured 10 cm below tibial tuberosity)	1
Pitting edema confined to the symptomatic leg	1
Collateral superficial veins (non-varicose)	1
Previously documented deep vein thrombosis	1
Alternative diagnosis at least as likely as deep vein thrombosis	-2

<sup>a</sup> Wells scoring system for DVT: -2 to 0: low probability, 1 to 2 points: Moderate probability, 3 to 8 points: high probability

Aus: Modi S. World J Emerg Surg 2016; 11: 24

---

?