

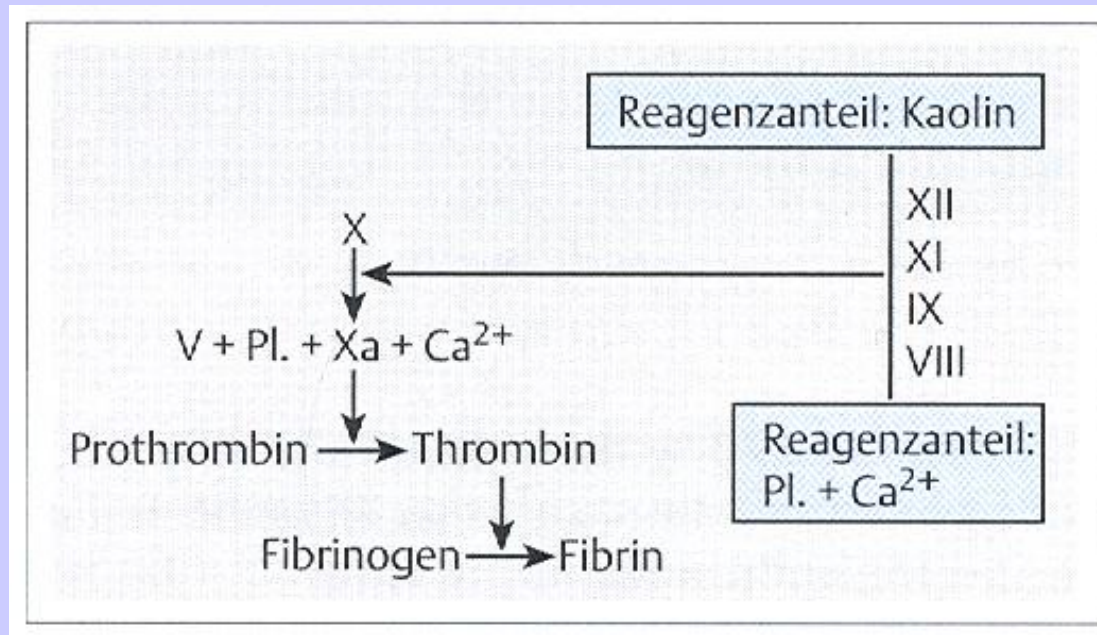


Abklärung der aPTT-Verlängerung Sinnvolle Diagnostik – Therapeutische Konsequenzen



Dr. med. Frauke Bergmann
f.bergmann@wagnerstibbe.de

aktivierte partielle Thromboplastinzeit - aPTT



- Globaltest für intrinsisches System zum Erfassen von Blutungsleiden: FVIII, FIX, FXI, bzw. FXII, Präkallikrein, HMWK
- Messen der Gerinnungszeit nach Zugabe eines Oberflächenaktivators und
- partielles Thromboplastin (gerinnungsakt. Phospholipide + Ca²⁺)
- Zeit in sec. von der Zugabe des Ca²⁺ bis zum Eintritt der Fibrinbildung
- mittels Kugelkoagulometer (mechanisch) oder optische Messung

Stolpersteine der Präanalytik

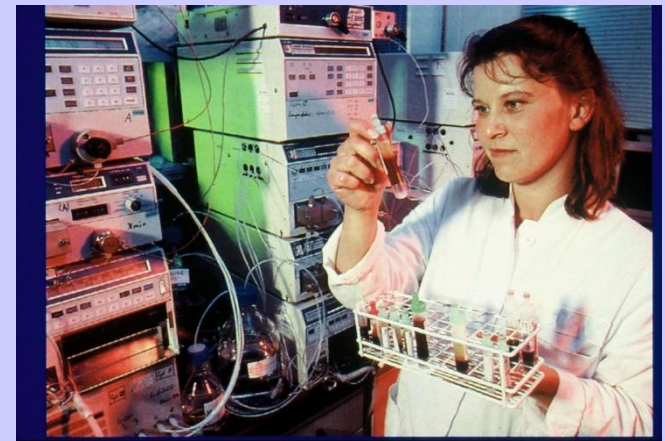
- Citrat-Plasma-Mischungsverhältnis ist entscheidend für den Meßwert
- ab einem Hämatokrit $>60\%$ verlängert sich die PTT
- hohe Heparin-Empfindlichkeit (unfraktioniertes) – Kontamination muß vermieden werden
- Einfluß der Thrombozyten auf die PTT unter Heparin-gabe bzw. deren Zerfall setzt PF4 frei, der Heparin abbindet → verkürzte aPTT

Einflussgrößen

– kurze aPTT

- erschwerte, verzögerte Blutentnahme
- postoperativ – Akutphasereaktion (↑ FVIII)
- Schwangerschaft 3. Trimenon und postpartal (↑ FVIII)
- bei Entzündungsreaktionen (↑ FVIII)
- akute Thrombose (↑ FVIII)

Einflussgrößen – lange aPTT



- falsches Mischungsverhältnis Citrat-Plasma
- Standardheparin/Heparinkontamination/Hirudin/(NMH)
- Lupusantikoagulanzen/Antiphospholipid AK
- erworbener spezifischer FVIII /(FIX)-Inhibitor
- klassischer Faktorenmangel: FVIII, IX, XI, XII

→ *Cave: eine normale aPTT schließt eine Subhämophilie nicht aus !*

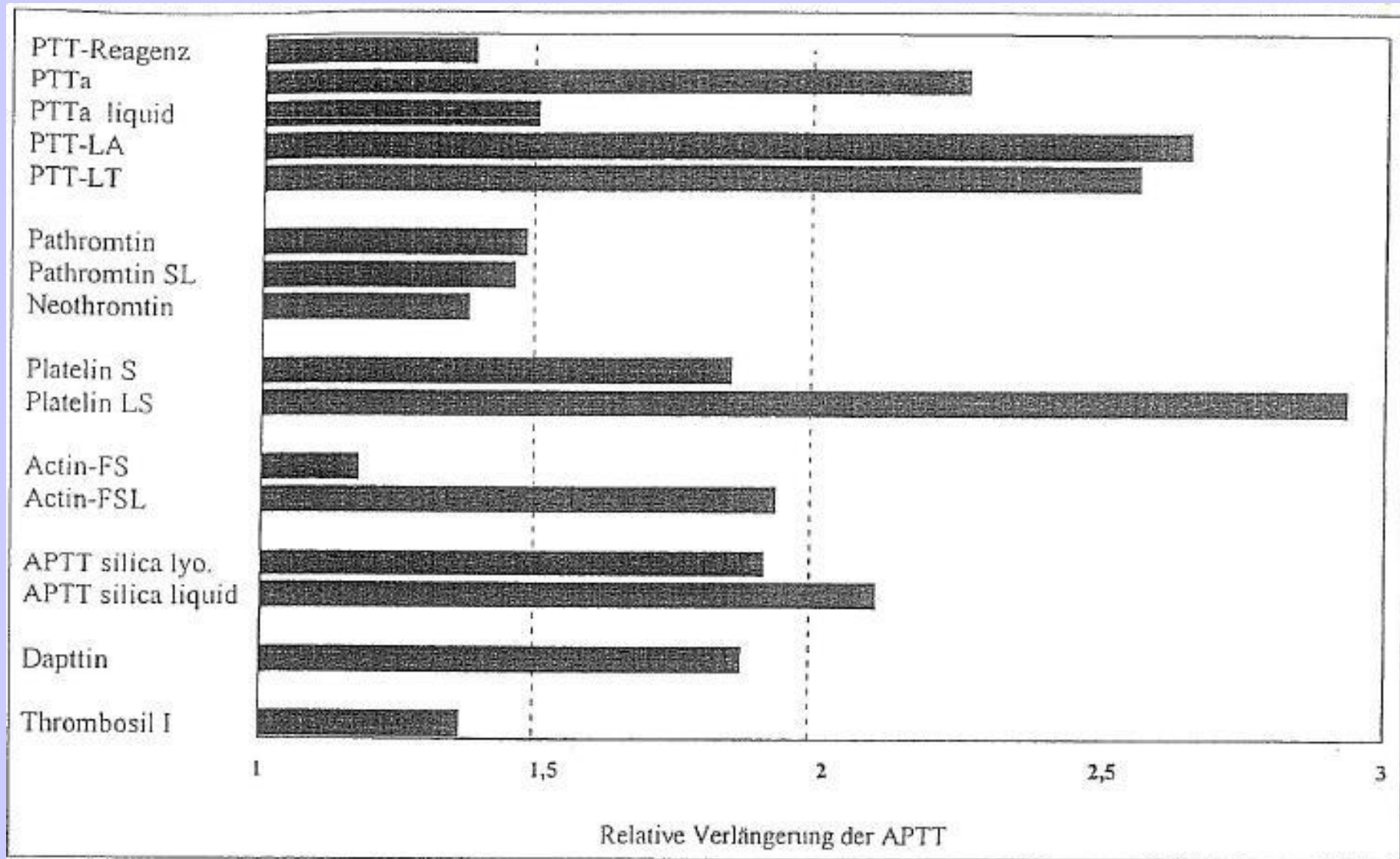
Anforderungen an ein aPTT-Reagenz:

- hohe Heparin-Empfindlichkeit
- Erfassen subnormaler Faktorenkonzentrationen
- hohe Empfindlichkeit und Spezifität für Lupusantikoagulanzen

Tabelle 2 APTT-Werte im Normalplasma und bei Patienten mit positivem LA-Bestätigungstest

Reagenz	APTT (s) im Normalplasmapool (Eigene Ergebnisse)	Referenzbereich der APTT (s) (Herstellerangaben)	Anzahl der APTT-Werte oberhalb des Referenzbereiches bei Patienten
PTT-Reagenz	29,2	24 - 33	16 von 20
PTTa	34,3	26 - 42	20 von 20
PTTa liquid	31,6	25 - 35	16 von 20
PTT-LA	37,9	< 39	20 von 20
PTT-LT	36,7	26 - 40	20 von 20
Pathromtin	39,6	28 - 40	19 von 20
Pathromtin SL	33,7	26 - 36	20 von 20
Neothromtin	29,2	22 - 35	15 von 20
Platelin S	41,4	35 - 55	18 von 20
Platelin LS	31,8	22,6 - 40,0	20 von 20
Actin-FS	30,4	< 40	4 von 20
Actin-FSL	32,4	27,7 - 34,1	20 von 20
APTT silica lyophilisiert	37,3	29 - 37	20 von 20
APTT silica liquid	35,4	27 - 35	20 von 20
Dapttin	43,5	28,5 - 42,7	20 von 20
Thrombosil I	24,3	25 - 35	4 von 14

Lupus-Empfindlichkeit verschiedener Reagenzien



Präoperative Labordiagnostik

Was wird gemacht?

EBM-HW: €1.55

<u>Parameter</u>	<u>Kosten</u>	<u>zum Ausschluß von</u>
Quick	€ 0.60	Leberfunktion/Vit K↓/FVII↓
PTT	€ 0.60	Faktor VIII, IX, XI, XII ↓
Thrombinzeit	€ 0.75	Heparinwirkung, Fibrinogen↓
Fibrinogen	€ 0.75	Hypo-/Dysfibrinogenämie
THZ-Zahl	€ 0.25	Thrombozytopenie
Blutungszeit	<u>€ 0.75</u>	primäre Hämostase
	€ 3.70	(THZ-Funktion,-Zahl, vWFAktor)
FXIII	€ 23	
in vitro Blutungszeit	€ 32	(PFA 100; Thrombozytenaggregation)
total ca.	€ 58.70	

Der häufigste pathologische Gerinnungsbefund: PTT-Verlängerung

- **Gerinnungsmonovette unterfüllt**
- Faktorenmangel ? selten
- Antiphospholipid Antikörper
 - häufigste erworbene Gerinnungsphänomen (in vitro)
 - AK sind zumeist parainfektios oder antibiotikainduziert
 - interferieren mit allen Phospholipid-abh. Gerinnungstesten
 - 2-3% der asymp. Bevölkerung
 - Ø Antiphospholipid *Syndrom* (in vivo)

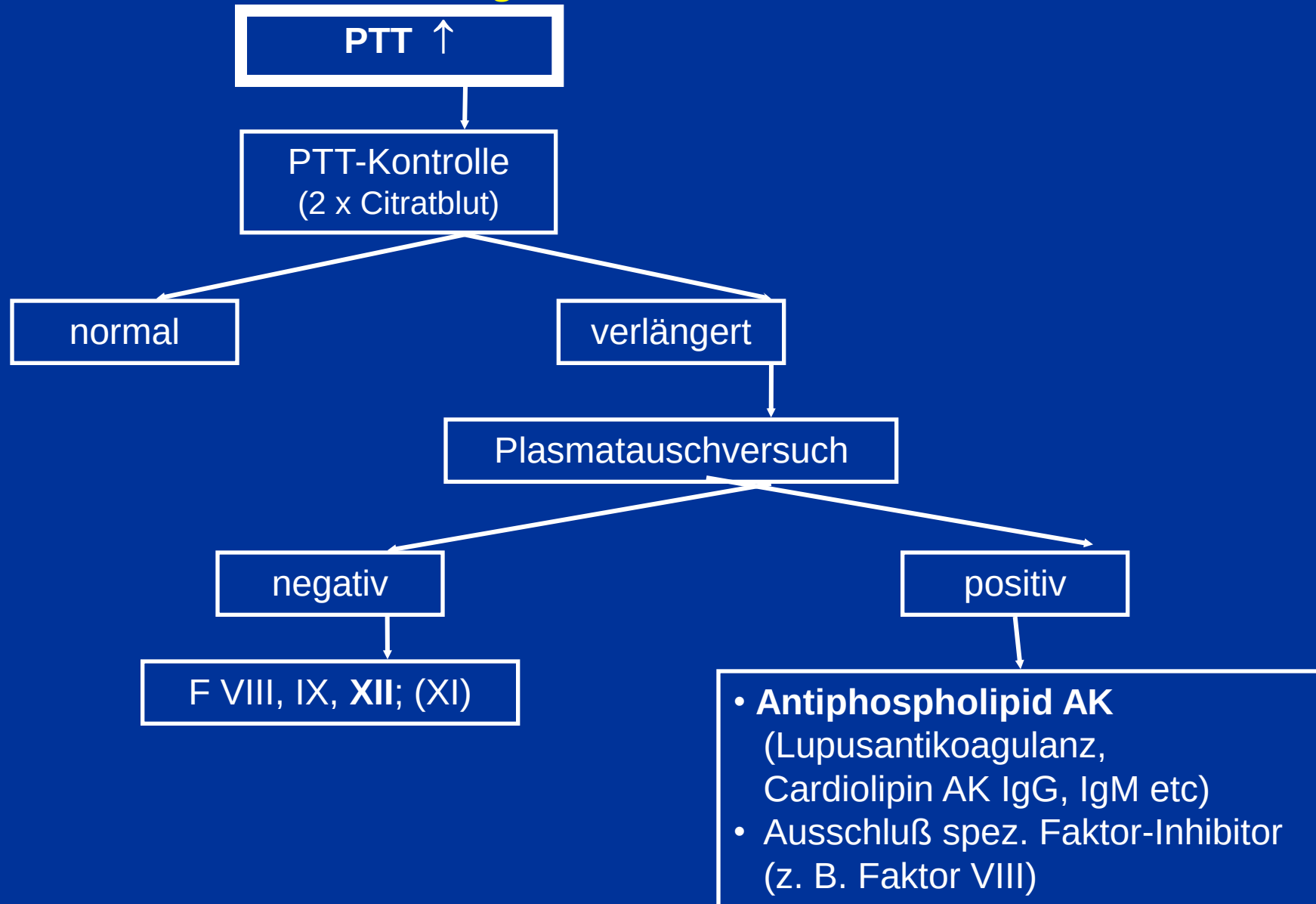


Häufigkeit angeborener Blutungsleiden

<i><u>Protein</u></i>	<i><u>Inzidenz</u></i>	<i><u>Chromosom</u></i>
VWF	1:3000	12
FVIII	1:10.000	X
FIX	1:60.000	X
FVII	1:500.000	13
Fibrinogen	1:1 Mio	4
Prothrombin	1:2 Mio	11
FV	1:1 Mio	1
FX	1:1 Mio	13
FXI	1:1 Mio	4
FXIII	1:1 Mio	6
aPCR/FV-Mut	5-8:100	

Stufendiagnostik bei PTT-Verlängerung

asymptomatischer Patient – ohne Blutungs- oder Thromboseneigung,
Abklärung eines Zufallsbefundes



Der aktuelle Fall

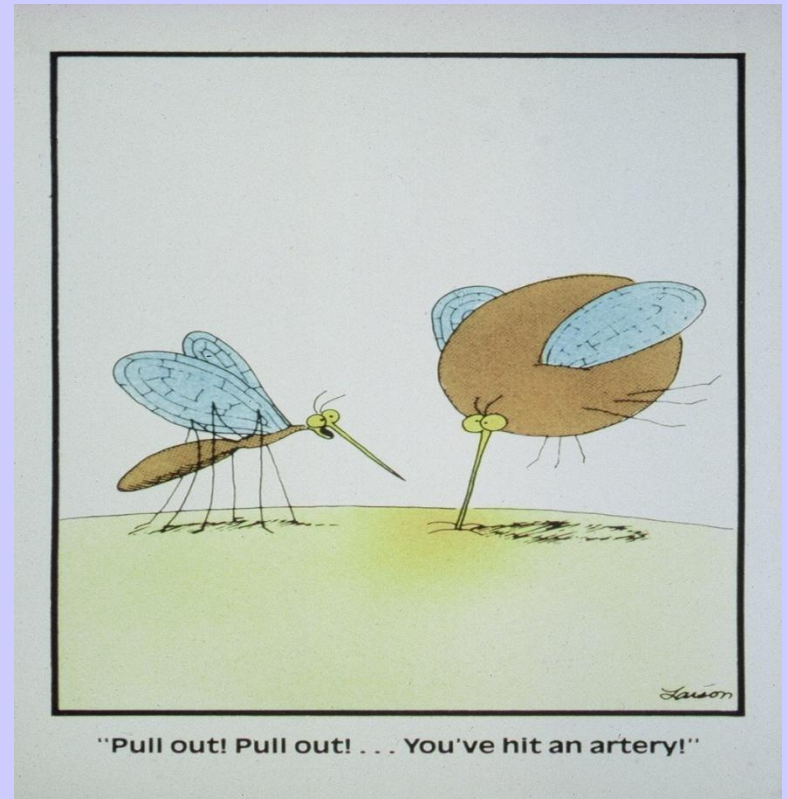
- PTT : 62 (26-36 sec)
- PTV: Pat : NP 1:1 54 sec (pos)
- Kontrolle zweites Reagenz: 40.5 sec (26-36 sec)

- FVIII 2% n. Verd. 1:320 92% (>50%)
- FXII 8% n. Verd. 1:320 52% (>50%)
- Lupusantikoagulanzt-Teste: **stark positiv**

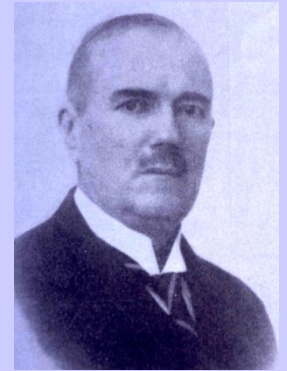
Präoperative Diagnostik - Kosten

- 5 Mio elektive Eingriffe/Jahr in Deutschland
- 18.5 Mio € (293.4 Mio €) /Jahr für Gerinnung

Was sind die Ursachen der Blutungskomplikationen?

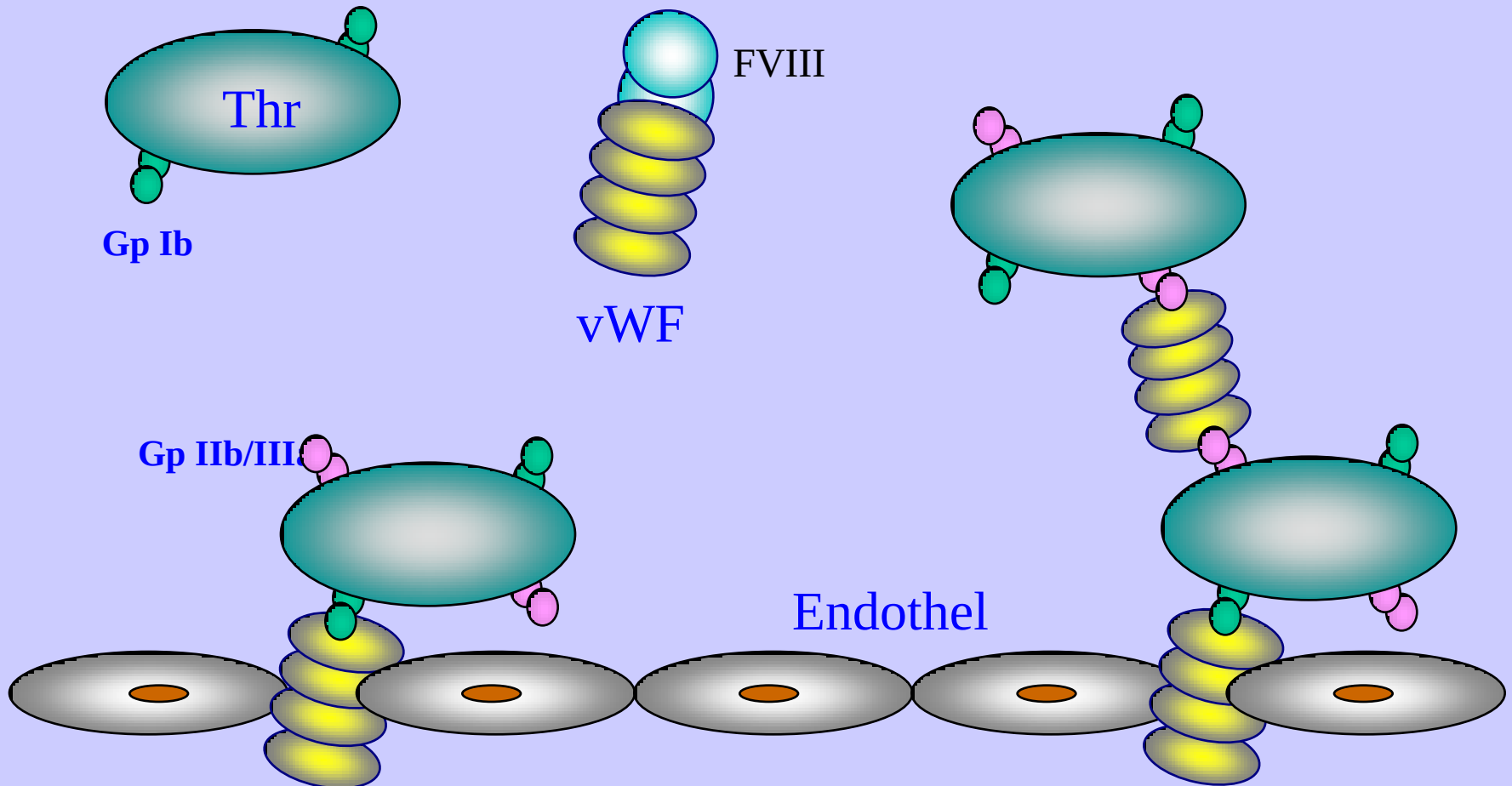


von Willebrand Syndrom (vWS)



- Erstbeschreiber E.A. von Willebrand
1926 hereditäre Pseudohämophilie
- häufigste angeborene (erworbene) Gerinnungsstörung
- Prävalenz 1: 3000 (1:100)
- autosomal dominant (rezessiv)
- quantitativer und/oder qualitativer Defekt des vWF
- Frauen mit Hypermenorrhoe 10-20 (-25)%
- Störung der primären Hämostase (Blutungszeit)
→ *wird nicht durch Quick, PTT-Messung erfaßt !*

Funktion des von Willebrand-Faktors in der primären und sekundären Hämostase



vWS - Symptome

- Schleimhautblutungen
(Epistaxis, Zahnfleischbluten, Menorrhagie)
- Hämatome nach Bagatelltrauma
- intra- und postoperative Blutungen,
insbesondere nach Schleimhaut-OP
(Tonsillektomie, Adenotomie, Zahnextraktion)
- selten Gelenk-, Muskelblutungen
- Blutungen im Wochenbett

Diagnostik bei V.a. von Willebrand Syndrom

orientierende Diagnostik

Anamnese

Blutungszeit (?)

PTT, Thrombozytenzahl

erweiterte Diagnostik

vWF:Ag

Ristocetin Cofaktor

vWF:CBA (Collagenbindungsakt.)

FVIII

spezielle Diagnostik

Multimeranalyse

FVIII-Bindungsfähigkeit

RIPA (Ristocetin-ind. Aggregation)

Einflußgrößen der vWF-Konzentration

physiologisch

- Blutgruppe
- Stress (Blutentnahme)
- Akutphaseprotein
- Alter
- Hormone/Schwangerschaft

unphysiologisch

- Lebererkrankungen
- postoperativ
- Polytrauma
- frische Thrombose
- Vaskulitis, entzündliche Systemerkrankungen
- Medikamente
 - orale Kontrazeptiva
 - Cyklosporin A, Steroide

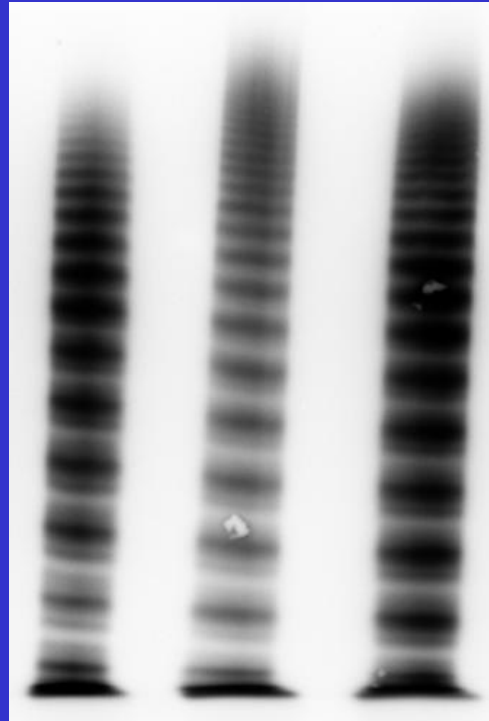
Krankheiten, die mit einem *erworbenen* von Willebrand Syndrom assoziiert sind

Grundkrankheit	n	%*
Myeloproliferativ	45	40.5
<i>Kardiovaskulär</i>	<i>40</i>	<i>36</i>
HCV, chron.	9	8.1
sonstige	6**	5.4
Angiodysplasie	4	3.6
Niereninsuff., chron.	4	3.6
Lymphoprolif. Erkr.	3	2.7
ohne klin. Angaben	51	31.5

* Δ ohne klin. Angaben

** Wilms Tumor, Valproat, Myelodysplasie

Erworbener Typ 2 des VWS bei Aortenstenose

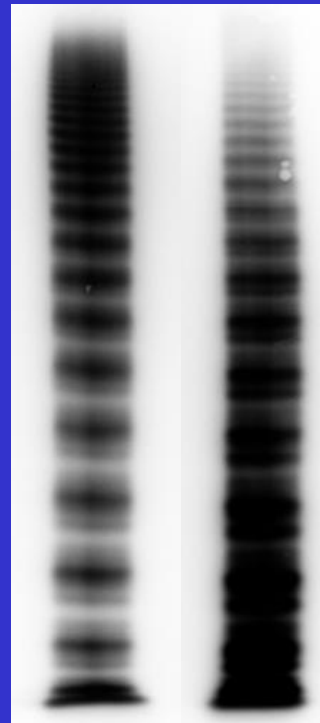


Patient NP

VWF:Ag	434	100
VWF:CB	290	100

Ratio	0.67	1.0
-------	------	-----

Erworbener Typ 2 des vWS bei Thrombozythämie

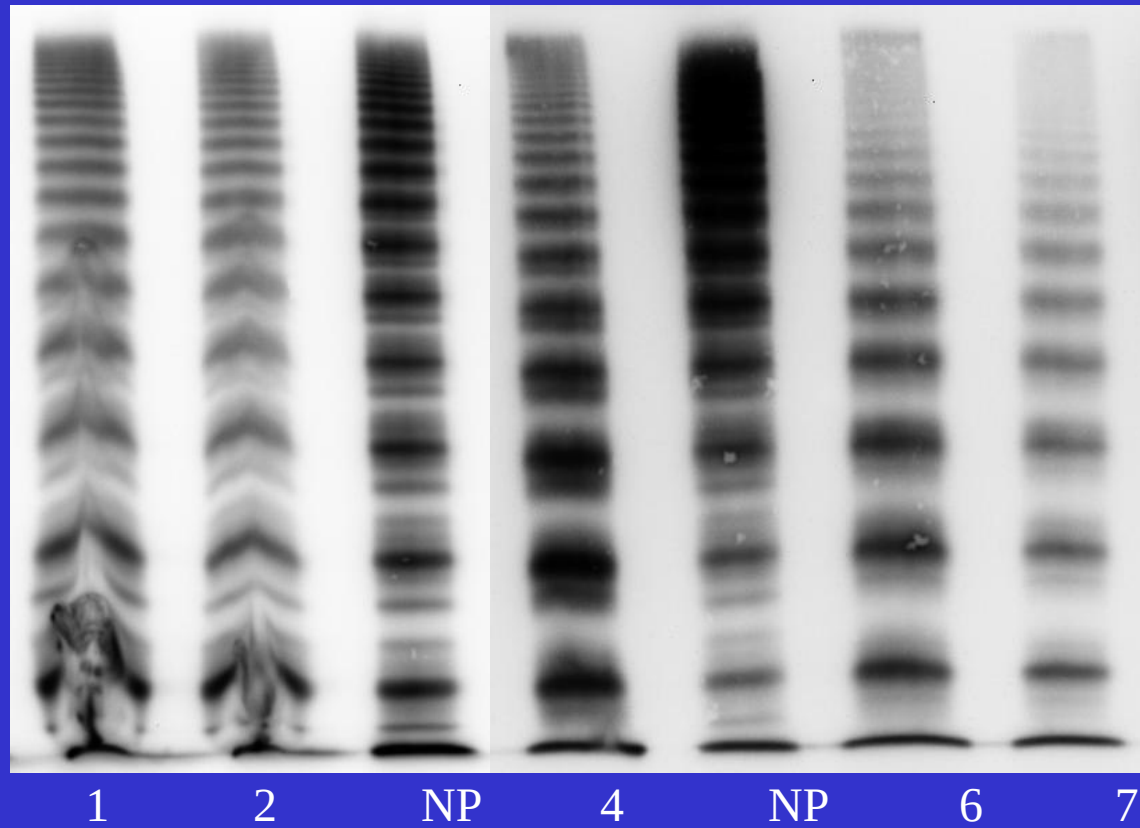


NP

Patient

Pathomechanismus: vermehrte physiologische Bindung des vWF an thrombozytäre Rezeptoren (Thrombozythämie = Expansion der Rezeptoren). Die Folge ist eine vermehrte Spaltung durch die vWF-spaltende Protease (ADAMTS13) und es kommt zur Abnahme des vWF, insbesondere seiner gerinnungsaktiven hochmolekularen Multimere

medium resolution gels



1 u. 2 = MGUS IgM 4 = MGUS IgG 6 u. 7 =
Typ IB

Therapieoptionen

- Orale Kontrazeptiva, GnRH-Agonist
- Antifibrinolytika (Cyclocapron-Tbl)
- **DDAVP** (Minirin i.v. [®], Octostim[®] Nasenspray)
- vWF/FVIII-Konzentrat
 - (z.B. Haemate HS, Immunate)
- ggf. Thrombozytenkonzentrate (Typ 3)

H. Hauch² · J. Schelling¹ · M. Melter¹ · U. Budde³ · R. Handgretinger² ·
R. Schneppenheim⁴

¹ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik St. Hedwig,
Krankenhaus Barmherzige Brüder, Universität Regensburg

² Klinik für Kinderheilkunde I, Universitätsklinikum Tübingen

³ Aesculap-Labor, Hamburg

⁴ Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie,
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Hamburg

Postoperative Blutung trotz „normaler“ Gerinnungsdiagnostik?

Von Willebrand Update 2008

Junger Mann, 16 J, Tonsillektomie geplant

Kann man den Patienten operieren?

→ *4x Nachblutung mit Revision !*

	Juni	Juli	Aug.	normal
FVIII:c	62	35	49	50-150 %
vWF:Ag (LIA)	62	53	50	70-180 % BG 0 50-130%
vWF:Ag (EIA)	62	45	49	50-160 %
vWF:CBA (Ratio vWF/CBA)	69 (1.1)	35 (0.78)	38 (0.78)	60-180 % (0.8-2.0)
vWF:RiCof	70	49	42	50-150 %
THZ-Sekretion	19	23	22	>30 %

Ursachen perioperativer Blutungen

- Antikoagulantientherapie
- Nebenwirkungen von Medikamenten (NSAR, Antibiotika) und Nahrungsergänzungsstoffen
 - z.B. Gingo, Ingwer, Knoblauch
- Lebererkrankung
- Vitamin K-Mangel
- DIC, Verlustkoagulopathie
- angeborene Gerinnungsstörungen

Antikoagulantientherapie als Ursache einer perioperativen Blutung

- Überdosis
- relative Überdosis bei existierendem Blutungsrisiko
- eingeschränkte Nierenfunktion
 - Kreatclearance >30-60ml/min Dosisreduktion um 20%
- eingeschränkte Leberfunktion
- Kombination eines Antikoagulanzen mit einem Thrombozytenfunktionshemmer
- Nebenwirkung anderer Medikamente
- Vitamin K-Mangel
- *ungenügendes Monitoring*

NMH - Labormonitoring

- Indikationen:
Niereninsuffizienz, Herzklappenpatienten, Anwendung bei Kindern, älteren Patienten; Schwangere (?!), gewichtsadaptierte Therapie bei Hochrisikopatient (?)
- Test: Anti Faktor Xa - Einheiten (E/ml)
- Abnahmezeitpunkte: (vor und) 4 h n. s.c. Gabe (3.Gabe)
- Testprinzip: chromogener Substrat-Test (Citratblut)

Standardisierte Menge FXa wird durch Heparin-ATIII-Komplex inaktiviert; unverbrauchter FXa reagiert mit Substrat --> Farbstoff
Je intensiver die Färbung, desto geringer der Heparinegehalt

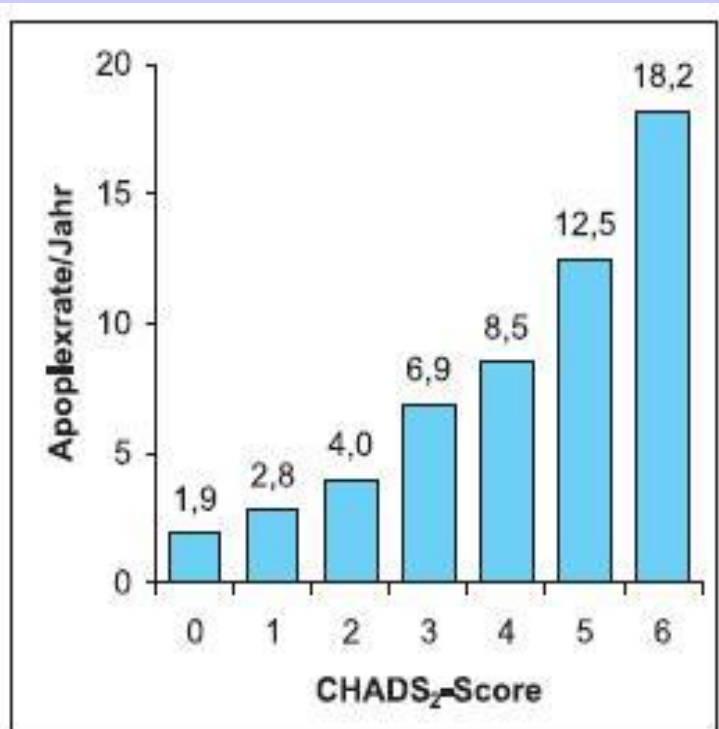
Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz

- in den Zulassungsstudien wurden diese Patienten ausgeschlossen
- empirische Dosisadaptation für Enoxaparin bei therapeutischer Dosierung:
 - um 36% bei einer Kreatclearance $<30\text{ml/min}$
 - um 16% bei einer Kreatclearance $>30\text{-}60\text{ml/min}$

Bridging notwendig? Risikostratifizierung !

Thromboembolierisiko	hoch	• mechanischer Mitralklappenersatz • mechanischer Aortenklappenersatz (nur alte Modelle!) • mechanischer Klappenersatz und arterielle Embolie in den letzten sechs Monaten • CHADS₂-Score > 4 • venöse Thromboembolie innerhalb der letzten vier Wochen
	mittel	• mechanischer Aortenklappenersatz (Bileaflet-Klappe) und ein Risikofaktor aus dem CHADS₂-Score • CHADS₂-Score 3 und 4 • venöse Thromboembolie innerhalb der letzten 3 bis 12 Monate
	niedrig	• mechanischer Aortenklappenersatz (Bileaflet-Klappe) ohne weitere Risikofaktoren • CHADS₂-Score 0 bis 2 • venöse Thromboembolie vor mehr als 12 Monaten
Blutungsrisiko	hoch	• neurochirurgische Eingriffe • kardiochirurgische Eingriffe • Nieren-, Prostata- und Blasenoperationen • große orthopädische Chirurgie • große Tumorchirurgie • große Gefäßchirurgie

CHADS-Score zur Risikostratifizierung bei Patienten mit Vorhofflimmern



Risikofaktoren		Punktzahl
C	<u>C</u> HF (Herzinsuffizienz)	1
H	arterielle <u>H</u> ypertonie	1
A	<u>A</u> lter > 75 Jahre	1
D	<u>D</u> iabetes mellitus	1
S	<u>S</u> chlaganfall / TIA	2
Apoplexrate ca. 10% pro Jahr		
● Vorteil: Schlaganfallreduktion 60–75%		
● Risiken (pro Jahr):		
– schwere Blutungen 2–4 %		
– intrazerebrale Blutungen 0,3–0,8%		

OAC ist indiziert, wenn Score $\geq 3-4$ ist

Absetzen der oralen Antikoagulation ?

NEIN - bei

- Zahneingriffen bzw. Extraktion (1 Zahn/Quadrant)
- Gastroskopie
- Koloskopie *mit* Biopsie (?)
- Katarakt-OP

JA - bei

- Koloskopie mit Polyabtragung, Papillotomie; PEG-Anlage
- Operationen an der Retina
- Prostatektomie
- Adenotomie
- neurochirurgischer Eingriff am ZNS

Welche Prophylaxedosis ? am Beispiel von Enoxaparin

halbtherapeutische Dosis (1x1mg/kg/d)

oder

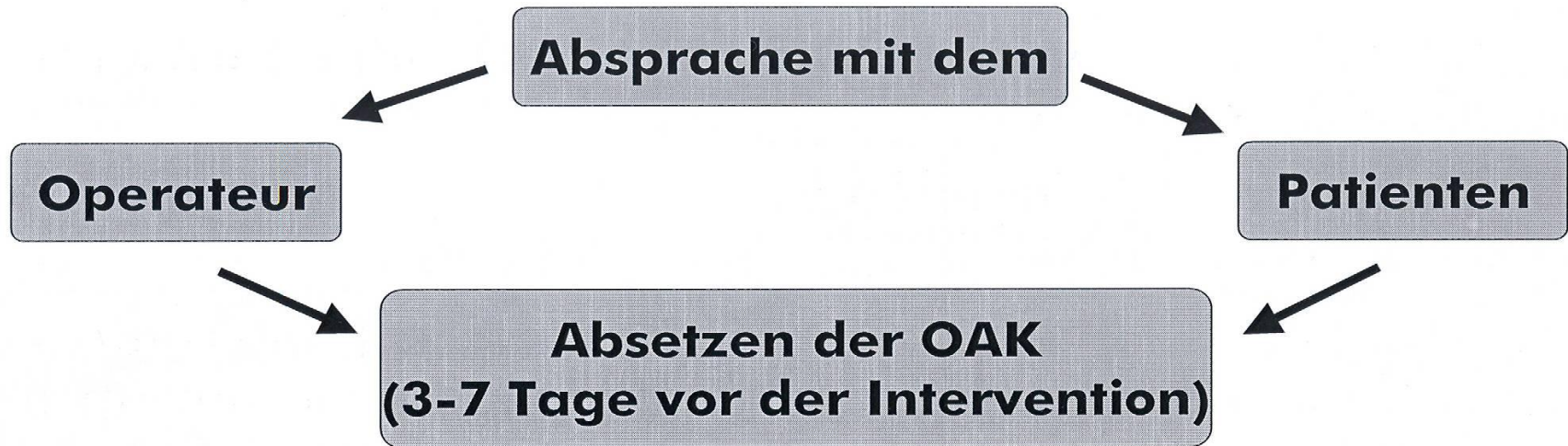
therapeutische Dosis (2x1mg/kg/d)

oder

Prophylaxe für Hochrisikobereich (1x40mg/d)

Bridging ist Individualtherapie

Praktisches Vorgehen



Bei INR $\leq$ 2,0 – 2,5:

Beginn mit NMH

(z. B. Clexane 40 2x1, Fragmin P forte 2x1)

Wenn Ziel-INR erreicht:

Intervention möglichst früh am Morgen

Nach der Intervention:

**NMH-Applikation festlegen
(Zeitpunkt und Dosis)**

Beginn OAK-Gabe absprechen

Wenn INR $\geq$ 2,0 – 2,5:

Absetzen von NMH

ASS – das bekannteste Medikament weltweit

- 55.000 Tonnen werden jährlich eingenommen
- irreversible Hemmung der Aggregation durch Hemmung der Cyclooxygenase
- HWZ der Thrombozyten ist kurz
- nach 2 Tagen sind 30% neu gebildet
- Mittel der 1. Wahl zur Prophylaxe arterieller Gefäßverschlüsse
- Problem: ASS-Resistenz (*individuelle Dosis*)
 - Thrombozytenfunktionsuntersuchung
 - ca. 25% sog. ASS-Versager; Compliance



TREND DER AKTUELLEN EMPFEHLUNGEN

- Blutung in Kauf nehmen da behandelbar überbrückbar
(Ausnahme: dramatische Auswirkung einer lokalen Blutung: Cerebral / Spinal)
- ASS niedrige Dosis als Sekundärprävention idR belassen
(Primärprävention absetzen)

Absetzen: ASS 3 Tage, Clopidogrel 7 Tage vor dem Eingriff

Spannagl 2009

Gerinnungsstörungen

Auf die Anamnese kommt es an

Normale Laborparameter vor HNO-Operationen im Kindesalter schließen Gerinnungsstörungen nicht aus.

Für den wissenschaftlichen Arbeitskreis
Kinderanästhesie der DGAI nach Verständigung mit
der DGHNOKC und der GTH am 30.9. 2005

Problem von Fragebögen oder des Fragens

– Standardisierte Blutungsanamnese

Kriterien zur Stratifizierung des Blutungsrisikos (Ja/Nein-Fragen mit Freitext)

Nasenbluten ohne erkennbaren Grund

Hämatome, Petechien am Körperrumpf /
ungewöhnlichen Stellen / ohne erkennbaren Grund

verlängertes Nachbluten

- bei Schnitt- oder Schürfwunden
- nach und während Operationen
- nach und während Zahnextraktionen

Operation in Vorgeschichte: Blut-
und Blutproduktverbrauch

Familienanamnese: Fälle von Blutungsneigung

Medikamentenanamnese

- Schmerz- und Rheumamittel,
- Gerinnungsmedikamente,
- frei verkäufliche Mittel,
- diätetische Faktoren

Hypermenorrhö (> 7 Tage)

Präoperative Situation

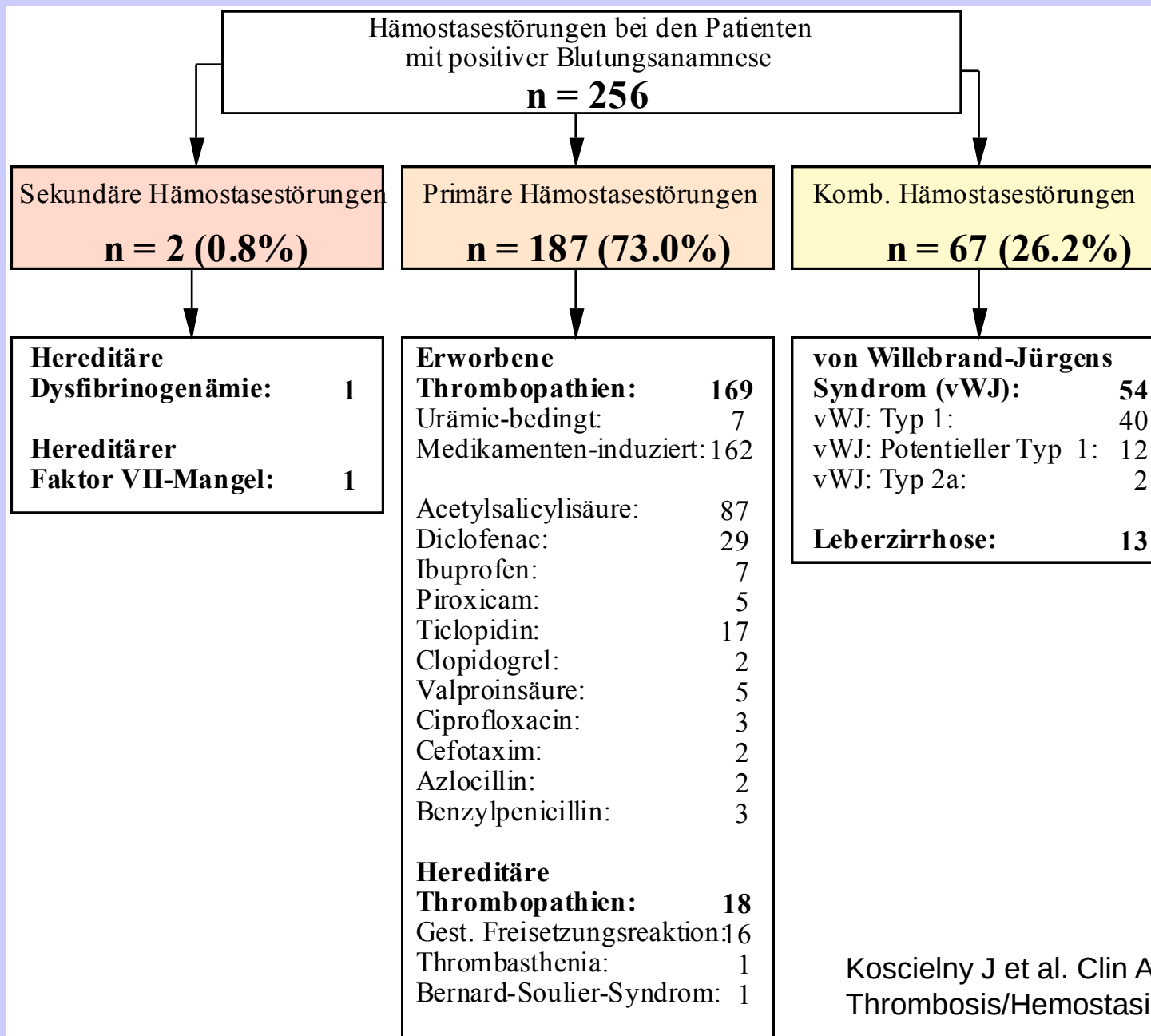
Risikogruppen erkennen

- vorbestehende Störung
- der antikoagulierte Patient

Unerwartete Blutung

- Fragebogen oder persönliche Anamnese ?
- n=5649 Patienten; 4.5% pos. Anamnese (sBA) + path. Labor (Koscielny et al 2004)

Ergebnisse



Anamnese und körperliche Untersuchung

Anamnese unauffällig
kein Hinweis auf
Koagulopathie

OP mit
niedrigem
Risiko/kleiner
Eingriff

kein Labor !

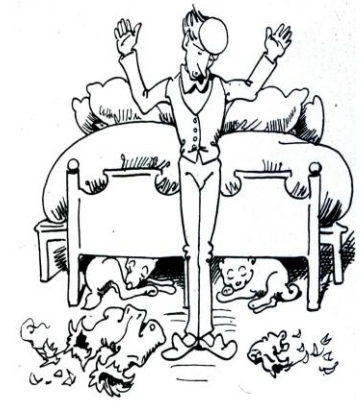
OP mit hohem
Risiko/ keine
Voroperation

Screeningteste
(BB, PTT, Quick, PFA 100?)

Anamnese auffällig +
Hinweis auf Koagulopathie

**gezielte Diagnostik +
hämostaseologisches Konsil**

Fazit für die Praxis



Der Gedanke macht ihn blaß,
Wenn er fragt: Was kostet das?

- Nach der aktuellen Literatur ist eine standardisierte Blutungsanamnese einem alleinigen Screening mit der Erhebung von Routinetests (Thrombozytenzahl, Quick, PTT) in der präoperativen Abklärung überlegen

Mein Honorar für diesen Vortrag in Höhe von
500,- Euro spende ich für Kinder auf Haiti:

Deutsche Welthungerhilfe e.V.

Stichwort „Nothilfe Haiti“ Spendenkonto 11 15,
BLZ 370 501 98 bei Sparkasse KölnBonn

Kindernothilfe

Stichwort „Erdbeben Haiti“ Spendenkonto 454540,
BLZ 350 601 90 bei der KD Bank eG

