

Internist 2022 · 63:736–750
<https://doi.org/10.1007/s00108-022-01335-7>
Angenommen: 5. April 2022
Online publiziert: 19. Mai 2022
© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2022

Wissenschaftliche Leitung

G. Hasenfuß, Göttingen
N. Jung, Köln
E. Märker-Hermann, Wiesbaden
J. Mössner, Leipzig (Schriftleitung)
A. Neubauer, Marburg



CME

Zertifizierte Fortbildung

Gerinnungsdiagnostik im klinischen Alltag – Teil 2

Überwachung von Antikoagulantientherapien, neu aufgetretene Thrombozytopenie und Thrombophilie

Michael Metze¹ · Martin Platz¹ · Christian Pfrepper² · Sirak Petros^{2,3}

¹ Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

² Klinik und Poliklinik für Hämatologie, Zelltherapie und Hämostaseologie, Bereich Hämostaseologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

³ Interdisziplinäre Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

Zusammenfassung

Während bei einer Vitamin-K-Antagonisten-Therapie die Therapieüberwachung (International Normalized Ratio [INR]) obligat ist, gilt dies für direkte orale Antikoagulantien (DOAK) oder niedermolekulares Heparin (NMH) nur in ausgewählten klinischen Szenarien. Bei DOAK steht die Bestimmung von Tal- und Spitzenspiegeln des Medikaments im Plasma im Vordergrund, bei NMH die Anti-Xa-Aktivität. Der Zeitpunkt der Probenabnahme in Relation zur Einnahme ist für die Bewertung essenziell. Eine neu aufgetretene Thrombozytopenie im Rahmen stationärer Behandlungen ist häufig. Einordnung der Grunderkrankung, Tag des Auftretens sowie Erfassung medikamentöser Einflüsse und ihrer Dynamik ermöglichen oft die Eingrenzung der Ursache. Die Thrombophilietestung nach venöser Thromboembolie wird aufgrund fehlender therapeutischer Konsequenz zunehmend seltener durchgeführt. Ein Antiphospholipidsyndrom darf aber nicht übersehen werden, da sowohl die Therapiedauer als auch die Wahl des Antikoagulans davon abhängen.

Schlüsselwörter

Blutungsrisiko · Antikoagulantien · Heparininduzierte Thrombozytopenie · Thrombophilie · Thrombozytenzahl

Online teilnehmen unter:
www.springermedizin.de/cme

Für diese Fortbildungseinheit
werden 3 Punkte vergeben.

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
(kostenfrei in Deutschland)
E-Mail:
kundenservice@springermedizin.de

Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden
Sie im CME-Fragebogen am Ende des
Beitrags.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

„Gerinnungsdiagnostik im klinischen Alltag (Teil 1)“ ist in Ausgabe 6/2022 von *Der Internist* <https://doi.org/10.1007/s00108-022-01331-x> erschienen.

Lernziele

Im Teil 1 dieses CME-Beitrags wurden bereits die wichtigsten physiologischen Grundlagen der Gerinnungsdiagnostik vermittelt. Nach der Lektüre des vorliegenden Teil 2

- kennen Sie die korrekte Anwendung von Labortesten zur Überwachung von Antikoagulantientherapien.
- interpretieren Sie zuverlässig die entsprechenden Laborbefunde.
- führen Sie sicher die notwendigen Schritte zur Differenzierung von Thrombozytopenien aus.
- können Sie die differenzierte Anwendung der Thrombophiliediagnostik einordnen.

Vorbemerkung

Der CME-Beitrag „Gerinnungsdiagnostik im klinischen Alltag“ wird in 2 Teilen veröffentlicht; diese behandeln 5 häufige klinische Szenarien, in denen die Gerinnungsdiagnostik einen essenziellen Beitrag leistet. Teil 1 beschäftigt sich mit der Diagnostik vor invasiven Eingriffen und zur Abklärung einer Blutungsneigung. Der vorliegende Teil 2 behandelt die Überwachung von Antikoagulantientherapien, die neu aufgetretene Thrombozytopenie und die Thrombophilie.

Einleitung

Die Gerinnungsdiagnostik hat in der klinischen Routine ihren festen Stellenwert. Ziel des vorliegenden CME-Beitrags ist es, die Indikationsstellung zur Bestimmung von Gerinnungsparametern sowie deren Anwendung und Interpretation zu vermitteln. Darüber hinaus wird auf relevante physiologische und methodische Grundlagen eingegangen.

Indikationen

Häufige klinische Situationen, in denen eine Gerinnungsdiagnostik indiziert ist, sind

- Diagnostik vor Operationen oder Interventionen (s. Teil 1 des CME-Beitrags),
- Diagnostik bei klinischem Verdacht auf eine Blutungsneigung (s. Teil 1 des CME-Beitrags),
- Überwachung von Antikoagulantientherapien,
- neu aufgetretene Thrombozytopenie,
- Thrombophilie.

Bezüglich der physiologischen Grundlagen von Gerinnungstests wird auf Teil 1 dieses CME-Beitrags verwiesen.

Überwachung von Antikoagulantientherapien

Orale Antikoagulantien

Vitamin-K-Antagonisten

Vitamin-K-Antagonisten (VKA) hemmen die Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie der Proteine C und S, wodurch ihre enzymatische Aktivierung verhindert wird. Die Wirkung

Coagulation diagnostics in the clinical routine—part 2. Monitoring of anticoagulation treatment, new-onset thrombocytopenia and thrombophilia

Monitoring of vitamin K antagonist treatment with the international normalized ratio (INR) is obligatory, whereas this only applies to direct oral anticoagulants (DOAC) or low molecular weight heparin in the context of selected clinical scenarios. For DOAC the focus is on the determination of trough and peak plasma levels of the drug but for low molecular weight heparins the focus is on anti-Xa activity. The timing of blood sampling in relation to drug intake is essential for the interpretation of the results. A new-onset thrombocytopenia during hospitalization is common. The cause can frequently be identified based on the classification of the underlying disease, the day of onset and documentation of the dynamics of thrombocytopenia as well as the medication history. The importance of thrombophilia testing following a venous thromboembolism has decreased in the absence of clear therapeutic consequences; however, antiphospholipid antibody syndrome must not be overlooked as both the duration of treatment and the choice of anticoagulant depend on this.

Keywords

Bleeding risk · Anticoagulants · Heparin-induced thrombocytopenia · Thrombophilia · Platelet count

von VKA unterliegt starken inter- und interindividuellen Schwankungen. Die Therapieüberwachung erfolgt seit über 50 Jahren mithilfe des **Quick-Werts**. Weil die Testverfahren der einzelnen Hersteller Quick-Werte mit bis zu 30- bis 50%igen Abweichungen ermitteln [1], wird zur Standardisierung zwischen verschiedenen Laboren die **International Normalized Ratio** (INR) genutzt. Die INR setzt den aus dem Plasma des Patienten ermittelten Quick-Wert in Relation zum Quick-Wert eines standardisierten Normalplasmas. Da die INR dezidiert zur Standardisierung der VKA-Überwachung entwickelt und validiert wurde, sollte diese auch nur in diesem Kontext angewendet werden. Die Zielbereiche richten sich nach der klinischen Indikation.

Direkte orale Antikoagulantien

Aktuell stehen 2 Wirkmechanismen zur Verfügung, um die Fibrinbildung effizient zu hemmen: mit Dabigatran ein direkter Thrombin- bzw. **Faktor-IIa-Inhibitor** sowie die **Faktor-Xa-Inhibitoren** Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban. Im Gegensatz zur kontinuierlichen Gerinnungshemmung bei VKA haben die DOAK eine **pulsatile Wirkung**: (1) schneller Wirkeintritt innerhalb von 2–4 h und (2) eine kurze Halbwertszeit (ca. 9–12 h). Der maximale gerinnungshemmende Effekt ist nach 2–4 h bereits vorhanden. Eine Therapieüberwachung ist im Gegensatz zu VKA aufgrund der gut vorhersagbaren Pharmakokinetik nicht vorgesehen [2, 3]. Einen Überblick über pharmakologische Eigenschaften der Wirkstoffe gibt **Tab. 1**. In ausgewählten klinischen Szenarien ist eine Therapieüberwachung jedoch hilfreich (**Tab. 2**). Die Befunde der Globalteste Quick-Wert und aktivierte partielle Thromboplastinzeit („activated partial thromboplastin time“, aPTT) können unter dem Einfluss von DOAK *in Relation zum Einnahmezeitpunkt* verändert oder normal sein. Die Veränderung der Werte *lässt keinen Rückschluss auf den Plasmaspiegel* des DOAK oder die Intensität der Antikoagulation zu [4]. Normale Befunde schließen – *abhängig vom verwendeten Reagens und dem DOAK* – die Einnahme nicht

Tab. 1 Pharmakologische Kenndaten der direkten oralen Antikoagulanzen (aktuelle Fachinformationen)				
Parameter	Faktor-IIa-Inhibitor	Faktor-Xa-Inhibitoren		
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Bioverfügbarkeit (%)	6,5	80–100	~50	~62
t _(max) (h)	~2	2–4	3–4	1–2
Terminale HWZ (h)	14–17	7–11	12	10–14
Ort der Metabolisierung (Anteil, %)	~20 (Leber) Aktive Metaboliten	~66 (Leber) Inaktive Metaboliten	~50 (Leber) Inaktive Metaboliten	~65 (Leber) Aktive Metaboliten
Art der Ausscheidung (Anteil, %)	Fäzes (~6) Urin ~85	Fäzes (~33) Urin ~66	Fäzes 60 Urin ~27	Fäzes ~65 Urin ~35
Clearance-Abhängigkeit (CrCl)	CrCl ↓→ HWZ ↑	CrCl ↓→ HWZ ↑	CrCl ↓→ HWZ ↑	CrCl ↓→ HWZ ↑
HWZ Halbwertszeit				

Tab. 2 Indikationen zur Überwachung einer Therapie mit direkten oralen Antikoagulanzen [2, 3, 8, 9]
Überprüfung der Compliance bzw. nichtkorrekten Einnahme
Akkumulation bei Niereninsuffizienz (Leberinsuffizienz)
Verdacht auf Medikamenteninteraktionen (z. B. Zytochrom P450, P-Glykoprotein)
Veränderte Resorption nach bariatrischer Chirurgie (z. B. Magen-By-pass)
Körpergewicht < 50 kg oder > 120 kg bzw. BMI > 40 kg/m ²
Sehr hohes Lebensalter
Klinische Ereignisse unter Therapie (Thromboembolie, Hirninfarkt, Blutung)
Notfall: z. B. vor Thrombolysetherapie bei Hirninfarkt [8], Blutung
Therapie mit Antidots (Idarucizumab, Andexanet, [9])
Insbesondere Medikamenteninteraktionen mit DOAK werden zunehmend häufiger publiziert BMI Body-Mass-Index

aus; sogar im DOAK-Spitzenpiegel kann ein normaler Quick-/aPTT-Wert vorliegen [5, 6]. **Blutungsrisiken** können anhand von Quick-Wert/aPTT nicht korrekt eingeschätzt werden [7]. Allerdings können pathologische Befunde einen Hinweis auf eine mögliche Überdosierung von Faktor-Xa-Inhibitoren bzw. dem Faktor-IIa-Inhibitor sein. Das kann bei eingeschränkter Verfügbarkeit der erweiterten Labordiagnostik im Einzelfall hilfreich sein.

► Cave

Mithilfe von Quick-Wert und aPTT können relevante DOAK-Konzentrationen weder sicher erfasst noch ausgeschlossen werden.

► Merke

Ein Routine-Monitoring der DOAK-Anwendung ist herstellereitig nicht vorgesehen, jedoch in ausgewählten Fällen sinnvoll.

Aus diesem Grund wurde der **Plasmaspiegel** (Tal- oder Spitzenpiegel) als standardmäßige Zielgröße für das DOAK-Therapie-Monitoring gewählt [10]. Sehr genau, aber in der klinischen Routine kaum verfügbar, ist die direkte Konzentrationsbestimmung über die Massenspektrometrie. Als Alternative wurde die **indirekte Konzentrationsbestimmung** über Gerinnungstests etabliert; diese wurden anhand von Plasmen mit bekannten DOAK-Konzentrationen kalibriert. Deshalb muss dem Labor immer das vom

Patienten angewendete Antikoagulans mitgeteilt werden, damit die korrekte **substanzspezifische Eichkurve** ausgewählt werden kann. Überwiegend werden sog. konzentrationskalibrierte chromogene Faktor-Xa-Teste und für Dabigatran Faktor-IIa-Teste über eine **verdünnte Thrombinzeit** oder Ecarin-Clotting-Time verwendet [11].

Beispiel: Das Plasma eines mit DOAK behandelten Patienten wird mit Faktor Xa inkubiert, der wiederum ein chromogenes Substrat umsetzt; dieses wird optisch gemessen (Trübungsmessung) und lässt einen Rückschluss auf die DOAK-Konzentration zu [12, 13]. Die gemessenen Faktor-Xa-Resultate werden anhand einer Kalibrierungskurve in den Plasmaspiegel in Nanogramm pro Milliliter (ng/ml) umgerechnet.

Weiterhin sind zunehmend **Point-of-care-Assays**, die in den Notfallsituationen (z. B. Thrombolyse, Blutung) ein schnelles Ergebnis liefern sollen, verfügbar [8]. Einen Überblick über häufig angewandte Testmethoden, deren Funktionsweise und Normbereiche bietet **Tab. 3**. Mithilfe des **Talspiegels**, der direkt vor der DOAK-Einnahme bestimmt wird, kann der Abbau des Medikaments beurteilt werden (z. B. Kumulationsneigung bei Niereninsuffizienz, Medikamenteninteraktion). Die Bestimmung des **Spitzenpiegels** (3 h nach DOAK-Einnahme bzw. 2 h im Fall von Edoxaban) erlaubt durch die Einordnung in den Bereich der zu erwartenden DOAK-Konzentrationen (**Tab. 3**) eine Aussage darüber, ob die Substanz korrekt resorbiert wurde. Die *Spitzenpiegel schwanken interindividuell* teilweise um den Faktor 5–10, deswegen stellen die in **Tab. 3** angegebenen Konzentrationen lediglich Orientierungswerte dar. Eine direkte Wirkstärke ist nicht ableitbar. Die Plasmaspiegel verschiedener DOAK sind untereinander nicht vergleichbar [14].

Parenterale Antikoagulanzen

Die in der Routine verfügbaren Laborparameter wie Quick, aPTT oder Anti-Xa-Bestimmung erlauben nur eine indirekte Abschätzung der biologischen Wirkung des jeweiligen Antikoagulans. Es besteht keine gute Korrelation mit der eigentlichen In-vivo-Wirkung, da sich die komplexen Interaktionen der Gerinnungsproteine mit den zellulären Bestandteilen (Thrombozyten, Endothelzellen) nicht auf einen Gerinnungswert reduzieren lassen. Die angegebenen „Zielbereiche“ stellen somit lediglich einen Erwartungskorridor zur Abschätzung der Frage, ob die verwendete Dosis korrekt ist, dar [16].

Ein 61-jähriger Patient mit der Eigenanamnese Hypertonie und Vorhofflimmern sowie einer Medikation, bestehend aus Apixaban, Candesartan und Amlodipin, wird mit akutem Nierenversagen (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] 6 ml/min, Harnstoffkonzentration 60 mmol/l bzw. 360,36 mg/dl [Umrechnung: mmol/l • 6,006=mg/dl]) aufgenommen. Der Quick-Wert beträgt 18%. Die Anlage eines Dialysekatheters ist geplant. Die Anti-Xa-basierte Spiegelbestimmung ergibt einen Apixabanwert von 642 ng/ml und somit eine relevante Kumulation des Apixabans bei akutem Nierenversagen. Aufgrund der klinischen Stabilität des Patienten ohne Hinweis auf eine Hypervolämie und Störungen des Säure-Basen-Haushalts wird die Anlage eines Dialysekatheters zunächst zurückgestellt.

Tab. 3 Bestimmung der DOAK-Spiegel [3, 8, 11, 15]	
Dabigatran	<p>Δ aPTT (unzuverlässig, Normalwerte unter Therapie möglich, [15])</p> <p>Δ Thrombinzeit (sensitiv, zum Ausschluss der Einnahme sehr gut geeignet)</p> <p>Konzentration (ng/ml): IIa-chromogen, verdünnte Thrombinzeit (Eichkurve)</p> <p>SS: 64–443 ng/ml, TS: 31–225 ng/ml</p>
Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban	<p>Δ Quick-Wert (Rivaroxaban > Edoxaban > Apixaban; reagensabhängig, [11])</p> <p>Konzentration (ng/ml): Xa-chromogen (substanzspezifische Eichkurve)</p> <p>Apixaban: SS: 91–321 ng/ml, TS: 41–231 ng/ml</p> <p>Edoxaban: SS: 120–250 ng/ml; TS: 10–40 ng/ml</p> <p>Rivaroxaban: SS 189–419 ng/ml; TS: 6–87 ng/ml</p>
Alle DOAK	Massenspektrometrie als Goldstandard, direkter molekularer Nachweis der Substanz, Anwendung im klinischen Kontext nicht etabliert (Dauer, Kosten und Expertise)
<p>DOAK direkte orale Antikoagulantien, Δ beeinflusst, SS Spitzenspiegel (bestimmt 3 h nach Einnahme bzw. 2 h im Fall von Edoxaban), TS Talspiegel (bestimmt vor Einnahme der nächsten Tablette)</p> <p>DOAK-Plasma-Spiegel: die angegebenen Werte stellen lediglich einen groben Erwartungskorridor dar</p>	

Unfraktioniertes Heparin

Unfraktioniertes Heparin (UFH) führt über eine 100- bis 1000fache Wirkverstärkung des Antithrombins zu einer Hemmung der Faktoren Xa und IIa [17]. Die Therapieüberwachung bei kontinuierlicher Gabe erfolgt mithilfe der aPTT. Als Zielbereich für eine therapeutische Antikoagulation ist eine *1,5- bis 2,5fache Verlängerung der Ausgangs-aPTT* akzeptiert. Diese Angabe geht auf eine Kohortenstudie mit 234 Patienten zurück, in der beobachtet wurde, dass bei einer aPTT-Veränderung > 1,5 der Ausgangszeit weniger Thromboembolien auftraten [18]. Große randomisierte Untersuchungen fehlen. Aufgrund des Einsatzes unterschiedlicher Reagenzien in den verschiedenen Laboren variieren die aPTT-Werte, weshalb die Ausgangszeit der aPTT als Referenz für die angestrebte Verlängerung sinnvoll erscheint. Nachteil der ubiquitär etablierten aPTT ist Abhängigkeit von **Akut-Phase-Reaktionen** [19], insbesondere der Faktor-VIII-Konzentration [20].

Als Alternative zur aPTT kann über eine UFH-spezifische Eichkurve die **Anti-Xa-Aktivität** bestimmt werden. Diese ist z. B. hilfreich, wenn die aPTT durch ein **Lupusantikoagulans** verlängert ist. Der akzeptierte Zielbereich beträgt 0,3–0,7 IE/ml, bezogen auf einen chromogenen Anti-Xa-Test [19] – pragmatisch > 0,5 IE/ml. Jedoch stimmen aPTT und Anti-Xa-Werte nur in ca. 60% der Fälle im The-

Ein 76-jähriger, dialysepflichtiger Patient erleidet eine Lungenembolie. Trotz einer Ausgangs-aPTT von 22 s wird ein Zielbereich > 80 s angestrebt. In der Folge tritt bei einer aPTT von 81 s eine retroperitoneale Blutung auf. Korrekt wäre das Anstreben eines Zielbereichs von 33–55 s gewesen.

rapiebereich überein [21]. Die Anti-Xa-Bestimmung ist weniger störanfällig und zunehmend in der klinischen Routine akzeptiert. Im Gegensatz zur aPTT liegen klinische Daten zur Verhinderung von Blutungskomplikationen vor [22].

Unabhängig vom verwendeten Labortest ist die Anwendung von Nomogrammen zur Adjustierung der Dosis bzw. Laufrate bei kontinuierlicher Gabe mit einem kürzeren Zeiteintritt bis zum Erreichen des therapeutischen Bereiches verbunden (Tab. 4). Präanalytisch ist zu beachten, dass die Blutentnahme nicht an dem Arm des Patienten, in dem die Verweilkanüle des Heparinperfusors einliegt, durchgeführt wird (falsch-hohe Werte).

Therapie mit unfraktioniertem Heparin bei extremem Körpergewicht (≥ 120 kg). Retrospektive Untersuchungen zeigen, dass adipöse Patienten den Zielbereich der aPTT langsamer erreichen [25, 26]. Pragmatische Dosierungen von beispielsweise „1000 IE/h“ führen bei ca. 30% der Patienten zu keiner therapeutischen Heparinisierung [25]. Bezogen auf das Körpergewicht benötigen diese Patienten eine ca. 10% geringere Dosis im Vergleich zu nichtadipösen Patienten (Tab. 5; [25, 27]).

► Merke

Die Anwendung von Nomogrammen zur Dosisanpassung bei kontinuierlicher Gabe von UFH führt zum schnelleren Erreichen des therapeutischen Bereiches und erfordert weniger Dosisanpassungen.

Heparinresistenz. Das Phänomen der Heparinresistenz ist über 70 Jahre alt und nicht exakt definiert (z. B. > 35.000 IE UFH/Tag ohne aPTT-Verlängerung, [30, 31]). Die **Bioverfügbarkeit** von UFH wird u. a. durch starke Bindungen an Plasmaproteine, Plättchenfaktor 4, Makrophagen sowie Fibrinogen und Endothelzellen beeinflusst [32]. Damit ist sie stark vom physiologischen Aktivierungszustand (z. B. schwere Infektion, postoperative Zustände mit Inflammation, Polytrauma) des Patienten abhängig. Häufig ist eine kontinuierliche Dosissteigerung bis zum Erreichen einer therapeutischen aPTT-Verlängerung die einfachste Lösung. Die *Bestimmung von Antithrombin und dessen Substitution* wird – ausgenommen bei angeborenem Mangel – aufgrund unzureichender Studienlage *nicht empfohlen* [33].

Activated Clotting Time. Der lineare Zusammenhang zwischen aPTT und UFH-Konzentration endet reagensabhängig bei einer Gerinnungszeitverlängerung auf > 100 s. Hochdosierte UFH-Gaben, wie sie im Rahmen von kardiochirurgischen Operationen oder Koronarintervention erfolgen, können nicht mithilfe der aPTT überwacht werden. Daher wird als Point-of-care-Methode die Bestimmung der Activated Clotting Time (ACT) aus Vollblut genutzt; diese weist im Bereich zwischen 50 und 1000 s einen linearen Verlauf auf [34]. Der ACT-Referenzbereich für nichtantikoaguliertes

Ein 56-jähriger Patient mit einem Nierenzellkarzinom und paraneoplastischer Zwei-Etagen-Thrombose erhält eine Therapie mit 16.000 IE Tinzaparin. Vier Wochen nach dem Therapiebeginn wird sonographisch ein Progress der Thrombose bis in die distale V. cava inferior festgestellt. Eine Anti-Xa-Bestimmung 4 h nach der Gabe ergibt einen Anti-Xa-Spiegel von 0,45 IE/ml. Daraufhin wird die Tinzaparindosis um 25 % auf 20.000 IE erhöht. Die Kontrolle des Anti-Xa-Spiegels ergibt nun 0,78 IE/ml, und die Thrombose ist sonographisch regredient [46].

Eine 79-jährige Patientin bekommt im Rahmen eines Nicht-ST-Hebungsinfarkts einen Stent in den R. circumflexus implantiert. Dabei erhält sie u. a. unfraktioniertes Heparin und den Glykoprotein(GP)IIb/IIIa-Rezeptor-Hemmer Tirofiban. Zwei Tage nach der Stent-Implantation kommt es zu einer Einblutung an der Leistenpunktionsstelle; die Thrombozytenzahl ist von 278 Gpt/l auf 2 Gpt/l abgefallen. Eine 3 Tage nach der Heparinexposition auftretende HIT ist unwahrscheinlich. Die Dynamik des Thrombozytenzahlabfalls macht eine medikamentöse, immunologisch vermittelte Destruktion wahrscheinlich, in diesem Fall am ehesten durch das Tirofiban ausgelöst. Nach 4 Tagen setzt die Regeneration der Thrombozyten ein.

Tab. 4 Empfehlungen zur Dosisanpassung für unfraktioniertes Heparin. (Nach Guervil et al. [23] sowie Raschke et al. [24])

aPTT (s)	Anti-Xa-Aktivität (IE/ml)	Bolus (IE/kgKG)	Stopp (min)	Änderung der Laufrate
Initialdosis	Initialdosis	80	–	18 IE/kgKG und h (Initialrate)
< 34	< 0,2	80	–	+ 4 IE/kgKG und h
35–59	0,2–0,29	40	–	+ 2 IE/kgKG und h
60–90	0,3–0,7	Nein	–	Keine
91–110	0,71–0,8	Nein	–	– 1 IE/kgKG und h
111–180	0,81–0,9	Nein	30	– 2 IE/kgKG und h
> 180	> 0,9	Nein	60	– 3 IE/kgKG und h

aPTT „activated partial thromboplastin time“ (aktivierte partielle Thromboplastinzeit)

Blut beträgt 60–140 s. Eine Standardisierung der Methode existiert nicht; die Qualitätskontrolle ist herstellerabhängig.

Subkutane Gabe von unfraktioniertem Heparin. Im Gegensatz zur kontinuierlichen Gabe ist bei einer s.c.-Applikation eine Therapieüberwachung (z. B. Maximum ca. 3–4 h nach Gabe) aufgrund einer starken intra- und interindividuellen Schwankungsbreite mit einem Variationskoeffizienten > 50 % nicht sinnvoll [35, 36].

Niedermolekulare Heparine

Niedermolekulare Heparine (NMH) inhibieren die Faktoren IIa und Xa in einem substanzspezifischen Verhältnis. *Eine routinemäßige Therapieüberwachung ist nicht empfohlen*, da in Studien keine Korrelation der Anti-Xa-Spiegel mit der antithrombotischen Wirkung oder mit Blutungskomplikationen dargelegt werden konnte [37]. In bestimmten klinischen Situationen ist diese jedoch sinnvoll (Tab. 6).

Ein **Steady State** tritt bei NMH ca. 3 bis 4 Tage nach Beginn oder Dosisänderung ein, was den Zeitpunkt für die Blutentnahme definiert [38, 39, 41]. Die Blutentnahme sollte *ca. 4 h nach der s.c.-Gabe erfolgen, da dann der maximale Anti-Xa-Effekt zu erwarten ist* [43]. Ein Talspiegel vor der nächsten Gabe kann eine **Kumulation** aufdecken. Für die Bestimmung werden meist chromogene Anti-Faktor-Xa-Tests mit einer NMH-spezifischen Eichkurve verwendet. Aufgrund des hohen Variationskoeffizienten sind Schwankungen > 20 % möglich [35]. *Dosis- und substanzabhängig verlängern NMH die aPTT*, was jedoch nicht mit der Wirkung korreliert. Eine Kumulation tritt bei grenzwertiger Nierenfunktion meist erst nach 4 bis 7 Tagen auf [44]. Bei Patienten mit Leberzirrhose ist die Überwachung aufgrund der schwankenden Verteilungsvolumina sehr unzuverlässig [39].

► Merke

- Die Blutentnahme zur Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität bei NMH-Anwendung sollte ca. 4 h nach der s.c.-Gabe erfolgen.
- Bei nichtkonklusiven Werten ist ein Fehler der Abnahmezeit in Relation zur Gabe die häufigste Ursache.

Zur Überwachung einer Therapie mit UFH und NMH gehört auch die Kontrolle der **Thrombozytenzahlen** zur *Detektion einer heparininduzierten Thrombozytopenie* (HIT) in den ersten 21 Tagen nach dem Therapiebeginn [45].

Fondaparinux

Fondaparinux verstärkt antithrombinvermittelt selektiv die **Faktor-Xa-Hemmung** um den Faktor 300. Eine routinemäßige Therapieüberwachung wird nicht empfohlen, kann aber im Einzelfall, insbesondere aufgrund der langen Halbwertszeit von 17–21 h, hilfreich sein (z. B. Kumulation bei Niereninsuffizienz, [42]). Die Quantifizierung erfolgt über die mithilfe einer chromogenen Reaktion gemessene Anti-Xa-Aktivität mit spezifischer Eichkurve und wird in Mikrogramm pro Milliliter (µg/ml) angegeben. Die Blutentnahme sollte ca. 2 h nach der Gabe erfolgen (Spitzenspiegel); der Variationskoeffizient schwankt um ca. 20–30 % [42]. Angaben zum Bereich der zu erwartenden Anti-Xa-Aktivität finden sich in Tab. 6. Eine Kumulationsneigung tritt meist nicht vor dem 4. Tag, aber bis 14 Tage nach Applikationsbeginn auf [47].

► Merke

- Die Anti-Xa-Werte verschiedener Substanzen sind nicht vergleichbar.
- Damit die korrekte Eichkurve für den Anti-Xa-Test ausgewählt werden kann, ist dem Labor immer das angewendete Antikoagulans mitzuteilen.

Ein 71-jähriger Patient mit einer Ausgangsthrombozytenzahl von 380 Gpt/l, dessen gedeckt rupturiertes abdominelles Aortenaneurysma operativ versorgt wurde, weist am 2. postoperativen Tag einen Thrombozytenzahlabfall auf 230 Gpt/l auf, am Tag 4 steigt die Thrombozytenzahl auf 310 Gpt/l an. Schließlich wird am Tag 8 ein Wert von 180 Gpt/l

gemessen. Der Patient erleidet einen Schlaganfall. Der 4T-Score beträgt 6 Punkte, sodass ein PF4-Antikörper-Suchtest veranlasst wird und eine Umstellung der Antikoagulation auf Argatroban erfolgt. Der Suchtest ergibt einen positiven Befund, ebenso der folgende HIPA-Test. Bei nachgewiesener HIT erfolgt eine therapeutische Antikoagulation für 3 Monate.

Tab. 5 Empfehlungen zur Dosisanpassung für unfraktioniertes Heparin bei Patienten mit Adipositas (*Körpergewicht* ≥ 120 kg). (Modifiziert nach Riney et al. [28] sowie Shin und Harthan [29])

aPTT (s)	Anti-Xa-Aktivität (IE/ml)	Bolus (IE/kgKG)	Stopp (min)	Änderung der Laufrate
Initialdosis	Initialdosis	60	–	15 IE/kgKG und h (Initialrate)
< 34	< 0,2	60	–	+ 3 IE/kgKG und h
35–59	0,2–0,29	20	–	+ 1 IE/kgKG und h
60–90	0,3–0,7	Nein	–	Keine
91–110	0,71–0,8	Nein	–	– 1 IE/kgKG und h
111–180	0,81–0,9	Nein	30	– 2 IE/kgKG und h
> 180	> 0,9	Nein	60	– 3 IE/kgKG und h

aPTT „activated partial thromboplastin time“ (aktivierte partielle Thromboplastinzeit)

Tab. 6 Erwartungsbereiche zur Überwachung einer Therapie mit parenteralen Antikoagulanzen (anhand aktueller Fachinformationen)

Substanz	Mögliche Indikationen zur Therapieüberwachung	Zeitpunkt	Erwartungsbereich
Unfraktioniertes Heparin	Bei kontinuierlicher Gabe	6 h nach Beginn/Dosisänderung 2-mal tägl.	aPTT: 1,5- bis 2,5fache der Ausgangs-aPTT Anti-Xa-Aktivität: 0,3–0,7 IE/ml
Niedermolekulares Heparin	– Körpergewicht < 50 bzw. > 120 kg – Schwangerschaft – Kumulation bei Niereninsuffizienz – Thromboseprogress unter Therapie (z. B. bei Tumorpatienten)	3–4 Tage nach Beginn/ Dosisänderung Ca. 4 h nach s.c.-Gabe	Anti-Xa-Aktivität: 0,5–1,0 IE/ml
Fondaparinux	Kumulation	Ca. 4 Tage nach Beginn/ Dosisänderung 2 h nach s.c.-Gabe	Anti-Xa-Aktivität: 0,5–1,4 µg/ml
Argatroban	Immer	2 h nach Infusionsbeginn bzw. 4 h nach Dosisänderung	aPTT: 1,5- bis 3fache der Ausgangs-aPTT, aber < 100 s
Danaparoid	Bei kontinuierliche Gabe	4 h nach Beginn/Dosisänderung Einmal tägl.	Anti-Xa-Aktivität: 0,4–0,8 IE/ml
	S.c.-Gabe – Körpergewicht < 55 bzw. > 90 g – > 90 kg und Niereninsuffizienz – Kinder	Ein- bis 2-mal/Woche 4 h nach s.c.-Gabe	0,1–0,4 IE/ml

Definitionen der Erwartungsbereiche bei Therapiedosierung entsprechend den Fachinformationen: Certoparin [38]: Spitzenspiegel (SS) 3–4 h; 0,4–1,1 IE/ml; Enoxaparin [39]: SS 3–5 h, mittlerer Talspiegel 0,5 IE/ml, mittlerer Spitzenspiegel 1,0 IE/ml; Dalteparin [40]: SS 3–4 h, 0,5–1,0 IE/ml; Nadroparin [38]: SS 3 h, 0,5–1,2 IE/ml; Tinzaparin [41]: SS 4–6 h, 0,5–1,5 IE/ml; Fondaparinux [42]: SS 2 h, 2,5 mg (Prophylaxe): ca. 0,1–0,4 µg/ml/beim älteren Menschen/nach 7,5 mg (Therapie): ca. 0,5–1,4 µg/ml

Argatroban

Der **direkte Thrombinantagonist** Argatroban wird zur alternativen Antikoagulation bei heparininduzierter Thrombozytopenie verabreicht. Entsprechend der Fachinformation soll das Therapie-Monitoring über die aPTT-Bestimmung erfolgen, beginnend 2 h nach dem Infusionsbeginn [48], mit dem Ziel der 1,5- bis 3fachen aPTT-Verlängerung. Diese sollte 100 s nicht überschreiten.

► Merke

Argatroban reduziert den Quick-Wert, daher ist dieser unter Therapie nicht zu verwenden.

Danaparoid

Das **Heparinoid** kommt seit der Zulassung von Argatroban 2005 und aufgrund der Kreuzreaktion mit Plättchenfaktor-4-Antikörpern kaum mehr zum Einsatz. Ursprünglich wurde Danaparoid alternativ zu Heparin bei vorliegender HIT verabreicht. Neben dem Einsatz zur Prophylaxe einer tiefen Venenthrombose in einer Dosis von 2- bis 3-mal 750 IE kommt die kontinuierliche Gabe zur Behandlung einer akuten Thrombose infrage. Die Therapieüberwachung ist über einen Anti-Xa-Aktivität-Test möglich. Der Steady-State-Zustand wird erst nach 4 bis 5 Tagen erreicht [49].

Neu aufgetretene Thrombozytopenie

Im Rahmen einer stationären Behandlung stellt eine neu aufgetretene Thrombozytopenie ein häufiges klinisches Problem dar. Die Ursachen sind vielfältig, können jedoch mithilfe eines Stufenschemas, basierend auf klinischen Merkmalen und pathophysiologischen Überlegungen, oft eingegrenzt werden. Bei Patienten ohne maligne Grunderkrankung sind häufige Ursachen die **Sepsis** bzw. schwere Infektion, akute Blutungen, postoperative Zustände und die Anwendung neuer Medikamente. Die HIT hingegen ist eher selten (ca. 1–2% der Thrombozytopenien, [50]). Für die Immuthrombozytopenie wird lediglich eine Inzidenz von 1,6–3,9/100.000 Patientenjahre angegeben [51]. Bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren bzw. hämatologischen Neoplasien sollte neben der eigentlichen Grunderkrankung auch die **Chemotherapie** als häufige Ursache einer Thrombozytopenie in Betracht gezogen werden.

Diagnostische Schritte

Nach dem Ausschluss einer EDTA-vermittelten **Pseudothrombozytopenie** durch die Bestimmung der Thrombozytenzahl im Zitratblut helfen die folgenden 5 Schritte bei der Diagnosestellung weiter:

Schritt 1 – Tag des Auftretens in Relation zum Akuterignis (z. B. akute Infektion, Operation). Die HIT beruht pathophysiologisch auf der Bildung von IgG-Antikörpern gegen Plättchenfaktor-4-Heparin-Komplexe und tritt nicht vor dem 5. Tag nach der Heparinexposition auf (Ausnahme: hyperakute Form bei präformierten Antikörpern und Heparinexposition < 3 Monaten). Daher spielen meist andere Ursachen eine Rolle. Im operativen Bereich sind v. a. **postoperative Thrombozytopenien** häufig (Nadir meist nach 48 h, Regeneration nach ca. 4 Tagen, meist kein Abfall der Thrombozytenzahl < 150 Gpt/l, selbstlimitierend, [52]). Dieser Verlauf findet sich auch Patienten mit **akuten Infektionen**, wobei die Regeneration bei schwerer Sepsis meist länger als 96 h dauert (Abb. 1).

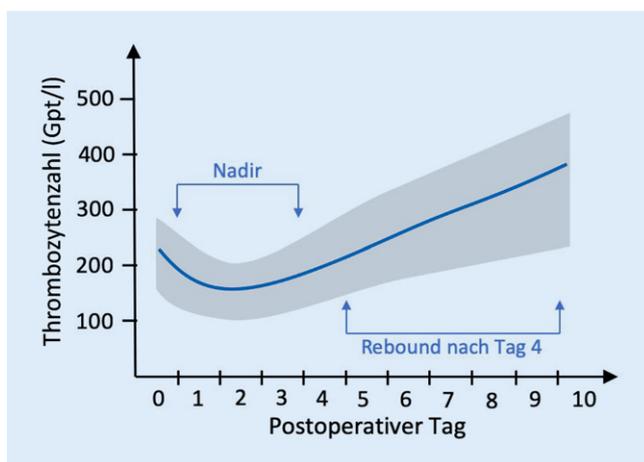


Abb. 1 ▲ Typischer Verlauf einer postoperativen Thrombozytopenie. (Mod. nach Greinacher und Selleng [52])

Schritt 2 – Dynamik des Thrombozytenzahlabfalls. Fällt die Thrombozytenzahl langsam über mehrere Tage ab, ist entweder eine neue Bildungsstörung durch z. B. **myelotoxische Medikamente** oder ein Verbrauch infolge einer **Blutung** wahrscheinlich. Fällt die Thrombozytenzahl jedoch schlagartig innerhalb von 24–48 h auf einen sehr niedrigen Wert ab, ist meist eine medikamenteninduzierte, immunologisch-vermittelte Destruktion die Ursache, da die Thrombozyten üblicherweise eine Lebensdauer von ca. 7 Tagen haben. Das genaue Aktenstudium hinsichtlich der Anwendung neuer Medikamente ist essenziell und bildet später die Grundlage der Substanzvermeidung. Im Einzelfall helfen die Fachinformationen der Medikamente weiter, da viele Substanzen Thrombozytopenien verursachen können.

Schritt 3 – Ausprägung des Thrombozytenzahlabfalls und Blutungsneigung. Der Nadir gibt einen weiteren Hinweis auf die Genese der Thrombozytopenie. Patienten mit einer HIT weisen – unter der Voraussetzung eines intakten Knochenmarks – selten eine Thrombozytenzahl < 20 Gpt/l auf. Ein noch niedrigerer Wert macht eine medikamenteninduzierte, immunologisch-vermittelte Ursache wahrscheinlich („**drug-induced immune-mediated thrombocytopenia**“). Differenzialdiagnostisch ist auch die **thrombotische Mikroangiopathie** zu bedenken, die zwar selten ist, aber doch lebensbedrohliche Konsequenzen haben kann. Auch eine Blutungsneigung ist für HIT-Patienten ungewöhnlich (prothrombogenes Krankheitsbild mit Ausbildung von Thrombosen). Patienten mit einer anderen medikamentösen Ursache der schweren Thrombozytopenie neigen eher zu Blutungen (Abb. 2; [53]).

Schritt 4 – Zusammenhang mit Heparin. Prüfung s. Abschn. „Heparininduzierte Thrombozytopenie“.

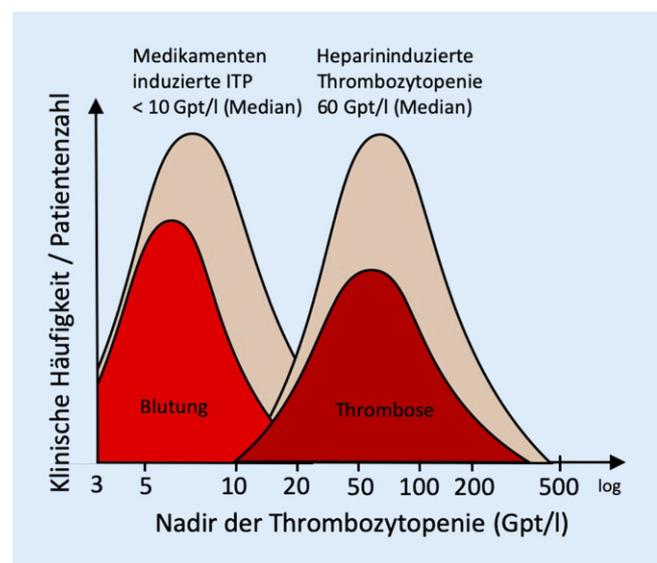


Abb. 2 ▲ Nadir der Thrombozytenwerte und Blutungskomplikationen in Abhängigkeit von der Genese der Thrombozytopenie. (Mod. nach Warkentin [53])

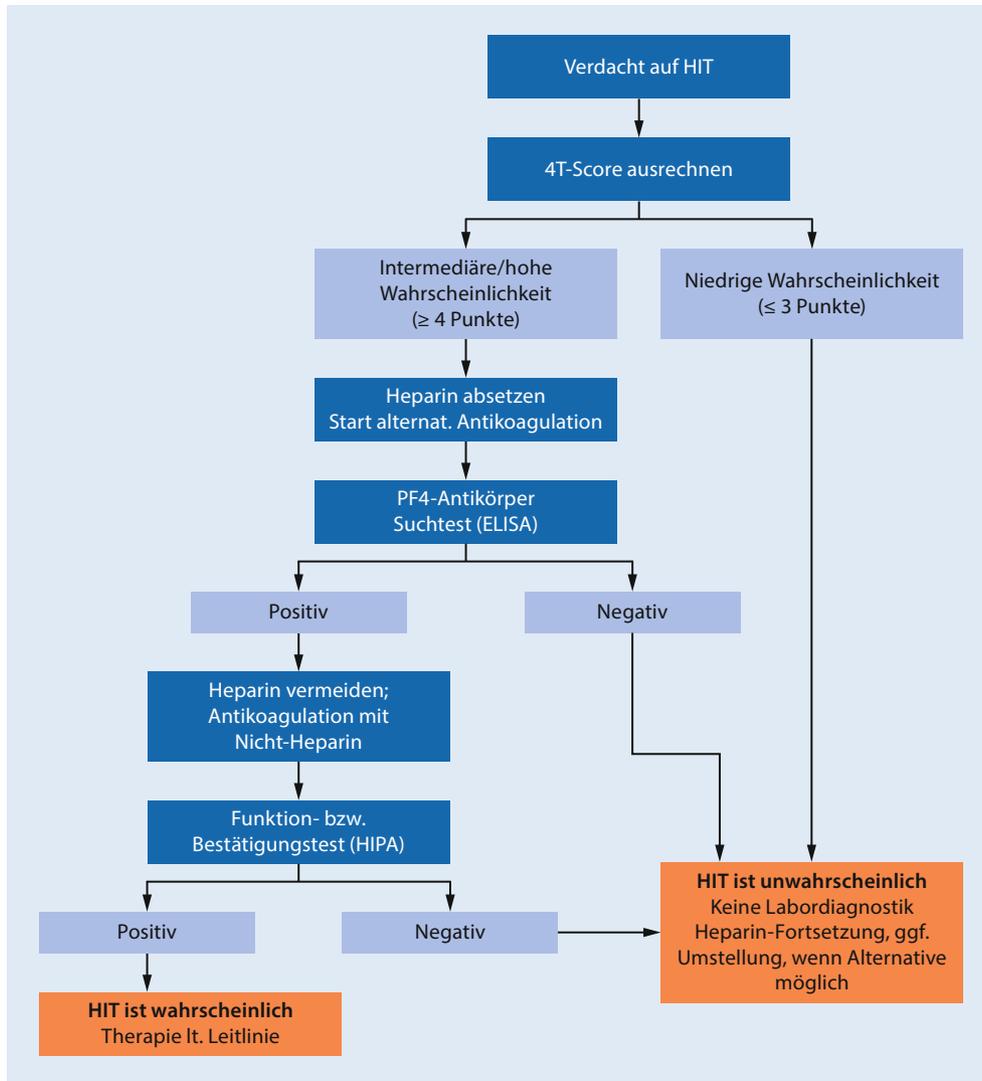


Abb. 3 ◀ Algorithmus zur Diagnostik einer heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) entsprechend den „American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia“. ELISA „enzyme-linked immunosorbent assay“, HIPA „heparin induced platelet aggregation“. (Mod. nach Cuker et al. [45])

Schritt 5 – andere Ursachen. Nach der Betrachtung von Akutzuständen, die mit einer neuen Thrombozytopenie einhergehen (v. a. die akute Infektion, Operation etc.) und der Medikamentenprüfung müssen weitere Ursachen interdisziplinär aufgeklärt werden: Myelosuppression (z. B. maligne Grunderkrankung, Chemotherapie), Immunthrombozytopenie, Mikroangiopathien, virale Infektionen etc. Eine Sonderform ist die sog. **vakzininduzierte prothrombotische Immunthrombozytopenie (VIPIT)**, die als sehr seltene Nebenwirkung ca. 5 bis 30 Tage nach der Verabreichung von adenoviralen Vektorimpfstoffen auftritt und mit lebensbedrohlichen arteriellen und venösen Thrombosen assoziiert ist.

Heparininduzierte Thrombozytopenie

Die HIT, früher HIT Typ II, ist eine unerwünschte Arzneimittelwirkung nach Gabe von Heparin. Durch Bildung von IgG-Antikörpern gegen den Plättchenfaktor-4(PF4)-Heparin-Komplex kommt es zu einer starken **intravasalen Thrombozytenaktivierung** mit Ausbildung von arteriellen und/oder venösen Thrombosen sowie folglich zum gesteigerten Thrombozytenverbrauch. Unbehandelt kann

eine HIT infolge der **Thrombosen** mit einer hohen Mortalität assoziiert sein. Die Anamnese ist der Schlüssel zur Diagnosestellung, da es charakteristische Zusammenhänge zwischen dem Beginn der Heparin-gabe und dem Auftreten einer Thrombozytopenie gibt. Der **4T-Score** fasst diese anamnestischen Merkmale zusammen und erlaubt eine Vorhersage der Diagnosewahrscheinlichkeit, die dann eine Labordiagnostik triggert [54]. Die Verwendung des Scores erspart unnötige Labordiagnostik. Bei 0 bis 3 Punkten liegt eine niedrige Wahrscheinlichkeit für eine HIT vor, und eine Labordiagnostik ist nicht sinnvoll. Der negativ-prädiktive Wert beträgt 0,99 [54] bzw. das Restrisiko, eine HIT zu übersehen, <2%. *Der Erhebung des 4T-Scores stellt immer den ersten Schritt einer HIT-Diagnostik dar (Abb. 3; Tab. 7).*

► Merke

Bei deutlichem Abfall der Thrombozytenzahl zwischen den Tagen 5 und 10 nach der Heparinexposition ist bis zum Beweis des Gegenteils von einer HIT auszugehen.

Tab. 7 4T-Score zur Einschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HIT. (Aus Cuker et al. [54])			
	2 Punkte	1 Punkte	0 Punkte
Thrombozytopenie/ Thrombozytenzahl	> 50 %iger Abfall und ^a Nadir \geq 20 Gpt/l	30- bis 50 %iger Abfall oder ^b Nadir 10–19 Gpt/l	< 30 %iger Abfall oder Nadir < 10 Gpt/l
Tag des Auftretens	<i>Klar dokumentiert</i> Tag 5–10 oder Abfall < 1 Tag ^c	<i>Unschärf dokumentiert</i> 5–10 Tag ^d > 10 Tage oder < 1 Tag ^e	< 4 Tage
Thrombosen	Neue Thrombose ^e Hautnekrosen an Injektionsstellen Systemreaktion ^g nach intravenöser Bolusgabe ^f	Fortschreitende oder rezidivierende Thrombose, erythematöse Hautläsionen, Thromboseverdacht	Keine Komplikation
Andere („other“) Gründe für Thrombozytenabfall	Keine	Möglich ^h	Definitiv

^aNormalwerte sind keine Seltenheit. Der korrekte Ausgangswert vor Beginn der Heparintherapie ist ein essenzieller Parameter und eine häufige Fehlerquelle. Der direkte Thrombozytenzahlabfall nach einem chirurgischen Eingriff sollte mit einem Punkt bewertet werden (sog. postoperative Thrombozytopenie, Nadir meist 48–72 h nach dem Eingriff; [52])

^bSehr schwere Thrombozytopenien (Thrombozytenzahl < 20 Gpt/l) sind meist nicht durch eine HIT bedingt, sondern eher medikamentös assoziiert (Ausnahme HIT bei vorbestehender Thrombozytopenie, z. B. bei Leberzirrhose, myelodysplastischem Syndrom)

^cNach Heparinexposition innerhalb der vergangenen 30 Tage

^dFehlende Werte durch unzureichende Laborkontrollen

^eNach Heparinexposition innerhalb der vergangenen 30 bis 100 Tage

^fNach Häufigkeit: proximale Beinvenenthrombose, distale Beinvenenthrombose, Lungenembolie, Armvenenthrombose, arterielle Extremitätenthrombose, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Mesenterialarterienthrombose, Nierenarterienthrombose, Nebennierenrindenthrombose mit sekundärer Einblutung

^gAlle Symptome, die zu einer Wertung von 2 Punkten führen: Fieber, Schüttelfrost, Dyspnoe/Tachypnoe, Brustschmerzen, Hypertension, Tachykardie

^hDieses Kriterium ist eher subjektiv und bedarf der meisten Erfahrung: Die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit anderer Ursachen für die Thrombozytopenie, z. B. Sepsis, Chemotherapie, postoperative Zustände, Ethylenediamintetraessigsäure(EDTA)-Pseudothrombozytopenie, fließt in die Überlegung ein

Tab. 8 Klinische Faktoren, die nach durchgemachter venöser Thromboembolie (VTE) auf eine Thrombophilie hinweisen. (Mod. nach Connors [58])	
1.	Thrombosen im jüngeren Alter < 50 Jahre, in Kombination mit kleinen Risikofaktoren (kleine operative Eingriffe, orale Kontrazeptiva oder Immobilität)
2.	Unprovoked Ereignis
3.	Positive Familienanamnese (Verwandte 1. Grades mit Ereignis im jungen Lebensalter)
4.	Rezidivereignisse
5.	VTE, die eine unübliche Lokalisationen betrifft, z. B. zerebrale und abdominelle Venen

Liegt eine erhöhte Vortestwahrscheinlichkeit (\geq 4 Punkte) vor, sind das Absetzen von Heparin und eine Labordiagnostik indiziert. Mit dem Absetzen des Heparins und dem Beginn einer alternativen Antikoagulation wird der pathophysiologische Vorgang der immunvermittelten Thrombozytenaktivierung unterbrochen, und die Thrombozytenzahl sollte innerhalb von 48 h ansteigen. Heparin verursacht häufiger eine Immunantwort gegen PF4, aber nur wenige PF4-Antikörper verursachen das klinische Krankheitsbild einer HIT. Die Labordiagnostik besteht daher aus zwei Stufen: einem sehr sensitiven, aber unspezifischen **PF4-Antikörper-Suchtest** (ELISA), der bei positivem Testergebnis einen **Funktionstest** (z. B. „Heparin-induced-platelet-aggregation“[HIPA]-Test, „serotonin release assay“ [SRA]) nach sich zieht. Standard ist der methodisch relativ aufwendige HIPA-Test, der das Vorhalten von Spenderthrombozyten voraussetzt. Deshalb muss immer ein Suchtest vorgeschaltet sein.

Thrombophilie nach venöser Thromboembolie

Zu den wichtigen Thrombophilien im Zusammenhang mit einer venösen Thromboembolie (VTE) zählen der Mangel an Protein C oder Protein S sowie Antithrombin, die Faktor-V-Leiden-Mutation (R506Q), die Prothrombin-Genmutation (G20210A) und insbesondere das Antiphospholipidsyndrom (APS) [55, 56]. Es existieren keine einheitlichen Empfehlungen zur Thrombophilietestung. Ein generelles Screening wird nicht empfohlen [57, 58, 59]. Klinische Endpunkte wie die Mortalität, das Rezidivrisiko oder die Therapieart und -dauer werden – mit Ausnahme des APS und seltener schwerer bzw. kombinierter Thrombophilien – durch das Testergebnis kaum beeinflusst [58, 60]. Ein negatives Testergebnis schließt ein erhöhtes Risiko für eine VTE nicht aus [61]. Ein positives Ergebnis ohne klinisches Korrelat kann Verunsicherung und Angst aufseiten des Patienten und seiner Familie sowie Unsicherheit der behandelnden Ärzte auslösen [57, 58].

Bei klar provozierten Ereignissen besteht meist keine Indikation für eine Testung [57, 59]. Besteht aufgrund der Anamnese der Verdacht auf eine Thrombophilie, ist eine Diagnostik dann zu erwägen, wenn ein positives Testergebnis Konsequenzen für das therapeutische Management nach sich zieht (Tab. 8; [59]). Der Thrombophiliestatus soll im Idealfall einen essenziellen Baustein für die Entscheidungsfindung, ob eine Antikoagulationstherapie fortgesetzt werden soll, darstellen.

► Merke

- Eine routinemäßige Thrombophilietestung ist in den meisten Fällen nicht indiziert.

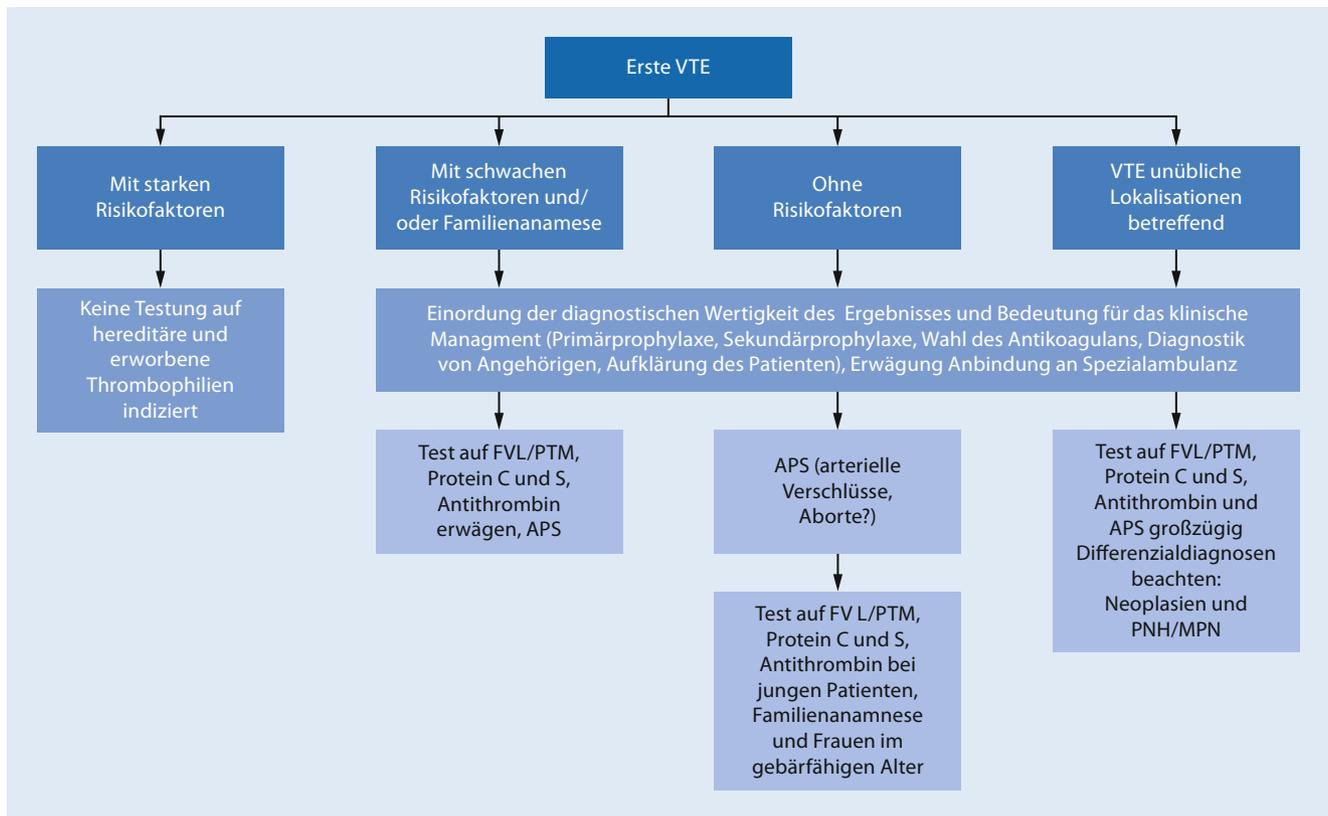


Abb. 4 ▲ Empfehlung zur Thrombophilietestung gemäß der klinischen Situation. APS Antiphospholipidsyndrom, FVL Faktor-V-Leiden-Mutation, MPN myeloproliferative Neoplasie, PNH paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, PTM Prothrombinmutation, VTE venöse Thromboembolie. (Mod. nach Connors [58])

- Die Wertigkeit der Diagnostik in Bezug auf das Therapiemanagement sollte bedacht werden.

Thrombophilietestung

Patientenselektion. Einen Überblick über die Selektion von Patienten für eine Testung anhand der klinischen Fragestellung gibt **Abb. 4**; in **Tab. 9** sind die wichtigsten Risikofaktoren zusammengefasst.

- Venöse Thromboembolie mit Risikofaktor:** Die korrekte Einordnung zwischen einem provozierten und unprovozierten Ereignis (mit oder ohne definierten Risikofaktor) ist essenziell für die Bewertung des Rezidivrisikos [59]. Bei klar provoziertem Ereignis (z. B. VTE nach Operation mit Immobilisation) ist das Rezidivrisiko gering und unabhängig vom Thrombophiliestatus (keine Testung, [60, 62]).
- Venöse Thromboembolie ohne Risikofaktor:** Unprovozierte Ereignisse (ohne Risikofaktor) gehen mit einem erhöhtes Rezidivrisiko einher (kumulatives 5-Jahres-Risiko ca. 30–40% ohne verlängerte Antikoagulation, [62, 63]). Somit ist unabhängig vom Thrombophiliestatus eine verlängerte Erhaltungstherapie vertretbar [59]. Eine Beeinflussung klinischer Endpunkte durch den Thrombophiliestatus konnte in diesem Patientenkollektiv nicht gezeigt werden [58, 62], sodass eine Indikation zur Testung nicht generell gegeben ist [59, 62]. Vielmehr ist die Mitbehandlung in einer hämostaseologischen Spezialprechstunde zur

Entscheidung über eine Testung und den resultierenden Modus der Antikoagulation (Substanz, Dosierung) empfohlen.

- Screening von Verwandten 1. Grades:** Nach der Diagnose einer hereditären Thrombophilie nach VTE stellt sich die Frage der Notwendigkeit einer Testung der Angehörigen. Eine Konsequenz wäre die mögliche Anpassung des Risikoverhaltens zur Vermeidung einer VTE (z. B. orale Kontrazeption, Rauchen). Da die Studienlage nicht einheitlich ist und ein positives Testergebnis auch zur Verunsicherung beitragen kann, sollte die Indikation zur Testung mit genetischer Beratung Spezialprechstunden vorbehalten sein.

Testzeitpunkt – präanalytische Fallstricke. In der akuten Phase einer VTE steht die Therapie im Vordergrund [59]. Testergebnisse können verfälscht sein (z. B. Verbrauch von Protein C, Antithrombin, [58, 62]). Es sollte zunächst eine 3-monatige Therapiephase unter therapeutischer Antikoagulation abgewartet werden [57, 58, 62]. Eine Testung unter Antikoagulanzenanwendung ist problematisch (z. B. VKA verändern Protein-C-/Protein-S-Spiegel, DOAK stören die Messung von Antithrombin, anwesendes Lupusantikoagulans). Somit ist meist eine Pausierung erforderlich (VKA ca. 2 Wochen, DOAK ca. 3 bis 5 Tage bei normaler Nierenfunktion, [58]).

Eine moderne Alternative ist Neutralisation des DOAK mithilfe von **Aktivkohle**. Diese Maßnahme ermöglicht die Prüfung auf ein

Tab. 9 Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie (VTE) mit Angabe der „odds ratio“ (OR) nach den aktuellen Guidelines der European Society of Cardiology. (Nach Konstantinides et al. [59])	
Starke Risikofaktoren (OR > 10)	Fraktur der unteren Extremität
	Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern/ Vorhofflattern in den letzten 3 Monaten
	Knie- oder Hüftersatz
	Große Traumata
	Myokardinfarkt (letzte 3 Monate)
	VTE in Anamnese
	Rückenmarkverletzungen
Moderate Risikofaktoren (OR 2–9)	Arthroskopische Knieoperation
	Autoimmunerkrankungen
	Bluttransfusionen
	Venöse Zugänge
	Chemotherapie
	Dekompensierte Herzinsuffizienz oder respiratorische Insuffizienz
	Erythropoese-stimulierende Medikamente
	Hormontherapie
	In-vitro-Fertilisation
	Kontrazeptiva
	6 Wochen postpartal
	Infektionen (v. a. Pneumonie, Harnwegsinfektion und HIV-Infektion)
	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
	Neoplasien
	Paralytischer Schlaganfall
Thrombophlebitis	
Thrombophilie	
Schwache Risikofaktoren (OR < 2)	Bettlägerigkeit > 3 Tage
	Diabetes mellitus
	Hypertonie
	Immobilität wegen Sitzen (z. B. Flugreisen)
	Erhöhtes Alter
	Laparoskopische Eingriffe
	Adipositas
	Schwangerschaft
Varikose	

Lupusantikoagulans (sonst falsch-positiv) und Antithrombin (sonst falsch-erhöht) [64].

► Merke

Aufgrund falsch-positiver Ergebnisse wird das Testen während der akuten Phase nicht empfohlen (Ausnahme Verdacht auf APS), sondern erst nach einem Intervall von mindestens 3 Monaten.

Antiphospholipidsyndrom

Hierbei handelt es sich um ein Syndrom, das mit der Bildung von Antikörpern gegen Phospholipide einhergeht. Es bestehen eine Korrelation mit anderen Autoimmunerkrankungen [65] und ein teilweise hohes **thrombembolisches Risiko**. Nach der aktu-

ellen Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) ist das Antiphospholipidsyndrom (APS) gemeinsam mit dokumentierten Rezidivereignissen und einer aktiven Tumorerkrankung ein starker Prädiktor für ein thrombembolisches Rezidiv [59]. Labordiagnostisch werden 3 Aspekte untersucht: das **Lupusantikoagulans** sowie Antikörper gegen **Cardiolipin** und **β₂-Glykoprotein** (IgG und IgM) mithilfe von ELISA-Tests. Einen guten Überblick bietet die ausführliche Übersichtsarbeit von Garcia und Erkan [65]. Der labormedizinische Nachweis ist für die Wahl der Antikoagulation relevant. Rivaroxaban war bei Patienten mit Triple-positivem APS gegenüber VKA mit einer Übersterblichkeit assoziiert [66], für die anderen DOAK ist die Studienlage diesbezüglich bislang noch unzureichend. Somit stellen die VKA bei Triple-positivem APS weiterhin die Standardtherapie dar.

Fazit für die Praxis

- Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) können den Quick-Wert und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) beeinflussen, jedoch ist kein Rückschluss auf ihre exakte Restaktivität möglich.
- Über die Messung des Plasma-Tal- und Plasma-Spitzen-Spiegel können DOAK-Therapien überwacht werden.
- Für eine Anti-Xa-Aktivität-Bestimmung muss dem Labor das zu messende Antikoagulans mitgeteilt werden, damit die richtige Eichkurve zugrunde gelegt wird.
- Bei Verdacht auf eine heparininduzierte Thrombozytopenie fasst der 4T-Score wesentliche anamnestische und klinische Merkmale zusammen und sollte der Labordiagnostik vorgeschaltet sein.
- Eine Thrombophilietestung hat mit Ausnahme eines vorliegenden Antiphospholipidsyndroms meist keine therapeutische Konsequenz und muss sorgfältig abgewogen werden.
- Die Thrombophilietestung kann unter Nutzung von Aktivkohle auch während der Anwendung von DOAK erfolgen.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Michael Metze

Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstr. 20, 04103 Leipzig, Deutschland
michael.metze@medizin.uni-leipzig.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. **M. Metze:** A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung: Daiichi Sankyo. – Referentenhonorar: Bayer, Pfizer. – Berater: Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Angestellter Kardiologe und Hämostaseologe, Universitätsklinikum Leipzig | Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). **M. Platz:** A. Finanzielle Interessen: M. Platz gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Facharzt, Klinik und Poliklinik

für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig | Mitgliedschaften: Berufsverband Deutscher Internistinnen und Internisten (BDI), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), DGK, European Society of Cardiology (ESC), Marburger Bund. **S. Petros:** A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung: Bayer Vital, CSL Behring, Stago, Werfen. – Vortragshonorar: Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, CSL Behring, MSD, Novo Nordisk, Portola, Sanofi, Schöchl Medical. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Leiter der Interdisziplinären Internistischen Intensivmedizin, Universitätsklinikum Leipzig, Leiter des Bereichs Hämostaseologie, Universitätsklinikum Leipzig | Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), GTH, European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), ISTH. **C. Pfrepper:** A. Finanzielle Interessen: Referentenhonorar: Bayer, Pfizer – Berater: Pfizer – Forschungsförderung: Leo Pharma, Roche/Chugai, Zaccos – B. Nichtfinanzielle Interessen: Angestellter Hämostaseologe, Universitätsklinikum Leipzig | Mitgliedschaften: GTH, ISTH.

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Murray D, Pennell B, Olson J (1999) Variability of prothrombin time and activated partial thromboplastin time in the diagnosis of increased surgical bleeding. *Transfusion* 39:56–62
- Rottenstreich A, Zacks N, Kleinstern G et al (2018) Direct-acting oral anticoagulant drug level monitoring in clinical patient management. *J Thromb Thrombolysis* 45:543–549
- Wieland E, Shipkova M (2019) Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug monitoring of direct-acting oral anticoagulants: where do we stand? *Ther Drug Monit* 41:180–191
- Testa S, Legnani C, Tripodi A et al (2016) Poor comparability of coagulation screening test with specific measurement in patients receiving direct oral anticoagulants: results from a multicenter/multiplatform study. *J Thromb Haemost* 14:2194–2201
- Francart SJ, Hawes EM, Deal AM et al (2014) Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of rivaroxaban. A cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels. *Thromb Haemost* 111:1133–1140
- Gosselin R, Grant RP, Adcock DM (2016) Comparison of the effect of the anti-Xa direct oral anticoagulants apixaban, edoxaban, and rivaroxaban on coagulation assays. *Int J Lab Hematol* 38:505–513
- Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM et al (2018) International council for standardization in haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 118:437–450
- Connors JM (2018) Testing and monitoring direct oral anticoagulants. *Blood* 132:2009–2015
- Levy JH, Ageno W, Chan NC et al (2016) When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 14:623–627
- Tripodi A, Ageno W, Ciaccio M et al (2018) Position paper on laboratory testing for patients on direct oral anticoagulants. A consensus document from the SISET, FCSA, SlibioC and SIPmeL. *Blood Transfus* 16:462–470
- Douxflis J, Ageno W, Samama CM et al (2018) Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost* 16:209–219
- Brunetti L, Sanchez-Catanese B, Kagan L et al (2016) Evaluation of the chromogenic anti-factor IIa assay to assess dabigatran exposure in geriatric patients with atrial fibrillation in an outpatient setting. *Thromb J* 14:10
- Samama MM, Contant G, Spiro TE et al (2012) Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thromb Haemost* 107:379–387
- Evrard J, Hardy M, Dogne JM et al (2021) Are the DOAC plasma level thresholds appropriate for clinical decision-making? A reappraisal using thrombin generation testing. *Int J Lab Hematol* 43:e48–e51
- Douxflis J, Dogne JM, Mullier F et al (2013) Comparison of calibrated dilute thrombin time and aPTT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 110:543–549
- Metze M, Kloter T, Stobe S et al (2021) Plasma levels do not predict thrombin generation in patients taking direct oral anticoagulants. *Int J Lab Hematol* 43(6):1539–1548. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13618>
- Lam LH, Silbert JE, Rosenberg RD (1976) The separation of active and inactive forms of heparin. *Biochem Biophys Res Commun* 69:570–577
- Basu D, Gallus A, Hirsh J et al (1972) A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med* 287:324–327
- Marlar RA, Clement B, Gausman J (2017) Activated partial thromboplastin time monitoring of unfractionated heparin therapy: issues and recommendations. *Semin Thromb Hemost* 43:253–260
- Mitsuguro M, Okamoto A, Shironouchi Y et al (2015) Effects of factor VIII levels on the APTT and anti-Xa activity under a therapeutic dose of heparin. *Int J Hematol* 101:119–125
- Ratano D, Alberio L, Delodder F et al (2019) Agreement between activated partial thromboplastin time and anti-Xa activity in critically ill patients receiving therapeutic unfractionated heparin. *Thromb Res* 175:53–58
- Descamps R, Moussa MD, Besnier E et al (2021) Anti-Xa activity and hemorrhagic events under extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a multicenter cohort study. *Crit Care* 25:127
- Guervil DJ, Rosenberg AF, Winterstein AG et al (2011) Activated partial thromboplastin time versus antifactor Xa heparin assay in monitoring unfractionated heparin by continuous intravenous infusion. *Ann Pharmacother* 45:861–868
- Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR et al (1993) The weight-based heparin dosing nomogram compared with a “standard care” nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 119:874–881
- Hurewitz AN, Khan SU, Groth ML et al (2011) Dosing of unfractionated heparin in obese patients with venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 26:487–491
- Joncas SX, Poirier P, Ardilouze JL et al (2013) Delayed efficient anticoagulation with heparin in patients with a weight of 110 kg and more treated for acute coronary syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 21:1753–1758
- Gerlach AT, Folino J, Morris BN et al (2013) Comparison of heparin dosing based on actual body weight in non-obese, obese and morbidly obese critically ill patients. *Int J Crit Illn Inj Sci* 3:195–199
- Riney JN, Hollands JM, Smith JR et al (2010) Identifying optimal initial infusion rates for unfractionated heparin in morbidly obese patients. *Ann Pharmacother* 44:1141–1151
- Shin S, Harthan EF (2015) Safety and efficacy of the use of institutional unfractionated heparin protocols for therapeutic anticoagulation in obese patients: a retrospective chart review. *Blood Coagul Fibrinolysis* 26:655–660
- Durrani J, Malik F, Ali N et al (2018) To be or not to be a case of heparin resistance. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 8:145–148
- Schwarz E, Usteri C, Koller F (1950) Heparin tolerance and heparin hypersensitivity. *Acta Haematol* 4:148–157
- Hirsh J, Raschke R (2004) Heparin and low-molecular-weight heparin: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 126:188S–203S
- Levy JH (2004) Heparin resistance and antithrombin: should it still be called heparin resistance? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18:129–130
- Hattersley PG (1966) Activated coagulation time of whole blood. *JAMA* 196:436–440
- Al Dieri R, Alban S, Beguin S et al (2006) Fixed dosage of low-molecular-weight heparins causes large individual variation in coagulability, only partly correlated to body weight. *J Thromb Haemost* 4:83–89
- Kroon C, ten Hove WR, de Boer A et al (1992) Highly variable anticoagulant response after subcutaneous administration of high-dose (12,500 IU) heparin in patients with myocardial infarction and healthy volunteers. *Circulation* 86:1370–1375
- Witt DM, Nieuwlaar R, Clark NP et al (2018) American society of hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv* 2:3257–3291
- Fachinformation Mono-Embolextand 2021
- Fachinformation Clexane Stand 2020
- Fachinformation Fragmin Stand 2021
- Fachinformation innohep Stand 2021
- Fachinformation Arixtra Stand 2021
- Barrett JS, Hainer JW, Kornhauser DM et al (2001) Anticoagulant pharmacodynamics of tinzaparin following 175 IU/kg subcutaneous administration to healthy volunteers. *Thromb Res* 101:243–254
- Atiq F, van den Bemt PM, Leebeek FW et al (2015) A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol* 71:921–929

45. Cuker A, Arepally GM, Chong BH et al (2018) American society of hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* 2:3360–3392
46. Farge D, Frere C, Connors JM et al (2019) 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 20:e566–e581
47. Yukizawa Y, Inaba Y, Watanabe S et al (2012) Plasma accumulation of fondaparinux 2.5 mg in patients after total hip arthroplasty. *J Thromb Thrombolysis* 34:526–532
48. Fachinformation Argatra Stand 2021
49. Fachinformation Orgaran Stand 2021
50. Levi M, Opal SM (2006) Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit Care* 10:222
51. Kohli R, Chaturvedi S (2019) Epidemiology and clinical manifestations of immune thrombocytopenia. *Hamostaseologie* 39:238–249
52. Greinacher A, Selleng K (2010) Thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010:135–143
53. Warkentin TE (2007) Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia—from purpura to thrombosis. *N Engl J Med* 356:891–893
54. Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA et al (2012) Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 120:4160–4167
55. Kearon C, Parpia S, Spencer FA et al (2018) Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism. *Blood* 131:2151–2160
56. Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ et al (2009) Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood* 113:5314–5322
57. Baglin T, Gray E, Greaves M et al (2010) Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 149:209–220
58. Connors JM (2017) Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med* 377:1177–1187
59. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al (2020) 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J* 41:543–603
60. Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S et al (2008) Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 6:1474–1477
61. Couturaud F, Leroyer C, Tromeur C et al (2014) Factors that predict thrombosis in relatives of patients with venous thromboembolism. *Blood* 124:2124–2130
62. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA et al (2016) Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis* 41:154–164
63. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A et al (2007) The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 92:199–205
64. Siriez R, Dogne JM, Gosselin R et al (2021) Comprehensive review of the impact of direct oral anticoagulants on thrombophilia diagnostic tests: practical recommendations for the laboratory. *Int J Lab Hematol* 43:7–20
65. Garcia D, Erkan D (2018) Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 378:2010–2021
66. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G et al (2018) Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 132:1365–1371



Gallensteine – werden Schallwellen bei der Zertrümmerung noch eingesetzt?



on Demand

Webinar
Management
biliärer
Steinkomplikationen

zertifiziert: 2 Punkte



Prof. Dr. A. Arlt

Professor Alexander Arlt antwortet:

>> Früher wurden Schallwellen bei Patienten eingesetzt, bei denen die Gallenblase nicht operabel war, die Gallensteine aber entfernt werden mussten. Heutzutage greift man in diesen Fällen auf endoskopische Verfahren zurück. Schallwellen zertrümmern große Steine in viele kleine Steinrümmer. Diese können bei ihrer Wanderung durch den Gallengang zu Problemen wie beispielsweise einer biliären Pankreatitis führen. Daher ist man mit diesem Verfahren mittlerweile sehr zurückhaltend.

Die „DGIM e.Akademie Webinare“ sind Bestandteil der DGIM e.Akademie, dem digitalen Fortbildungsprogramm für Internistinnen und Internisten.



<https://www.dgim-eakademie.de/webinare>

CME-Webinar zum Management biliärer Steinkomplikationen

- Leitliniengerechtes Vorgehen
- Fallbeispiele aus der Praxis
- mit 2 CME-Punkten zertifiziert



Gerinnungsdiagnostik im klinischen Alltag – Teil 2

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf www.springermedizin.de/kurse-die-innere-medicin

? Welche Aussage zur Überwachung einer Therapie mit oralen Antikoagulanzen trifft *nicht* zu?

- Der Parameter der International Normalized Ratio (INR) wurde zur Überwachung von Therapien mit Vitamin-K-Antagonisten entwickelt und ist zwischen verschiedenen Laboren vergleichbar.
- Globalteste eignen sich zur Überwachung von Therapien mit direkten oralen Antikoagulanzen.
- Eine routinemäßige Überwachung von Therapien mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) ist nicht empfohlen.
- Die zu bestimmende Zielgröße beim Monitoring von Therapien mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) ist die direkt oder indirekt bestimmte Konzentration in Nanogramm pro Milliliter (ng/ml).
- Die Plasmaspiegel verschiedener direkter oraler Antikoagulanzen (DOAK) sind hinsichtlich ihrer Gerinnungsaktivität untereinander nicht vergleichbar.

? Welche Aussage zur Pharmakologie von direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) trifft zu?

- Dabigatran wird überwiegend hepatisch eliminiert.
- Interaktionen am Zytochrom spielen bei DOAK ebenso wie bei Vitamin-K-Antagonisten keine Rolle.
- Der Spitzenspiegel sollte ca. 2–4 h nach der Einnahme des Antikoagulans bestimmt werden.

- Die Faktor-Xa-Inhibitoren werden ausschließlich hepatisch eliminiert.
- Die Halbwertszeit bei normaler Nierenfunktion beträgt ca. 24 h.

? Ein 45-jähriger Patient wird aufgrund einer „coronavirus disease 2019“ (COVID-19) mithilfe der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) behandelt und mit unfractioniertem Heparin (UFH) über einen Perfusor antikoaguliert. Aufgrund eines anwesenden Lupusantikoagulans gehen Sie von falsch-hoch gemessenen Werten der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit („activated partial thromboplastin time“, aPTT) aus. Welche Alternative sollten Sie am ehesten wählen, um die UFH-Laufrate zu steuern?

- Messung von Fibrinogen
- Plättchenfunktionsanalytik (PFA)
- Direkte Heparinspiegelbestimmung
- Messung von Antithrombin
- Messung der Anti-Xa-Aktivität

? Sie haben sich bei einem 73-jährigen Patienten für eine Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin entschieden und möchten aufgrund einer eingeschränkten Funktion eine Anti-Xa-Aktivitäts-Messung durchführen. Wie viele Tage nach dem Therapie-

beginn sollten Sie diese frühestens durchführen (Steady State)?

- Einen Tag
- Zwei Tage
- Vier Tage
- Sieben Tage
- Zehn Tage

? Bei einem 65-jährigen dialysepflichtigen Patienten ist es unter schon länger bestehender Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin zu einer Blutungskomplikation gekommen, weswegen Sie eine Anti-Xa-Spiegelbestimmung durchführen wollen. Der Patient erhält die Spritzen um 8 Uhr und 20 Uhr. Wann sollten Sie die Spiegelbestimmung (Spitzenspiegel) am ehesten durchführen?

- Kurz vor 8 Uhr (Talspiegel)
- Circa 9 Uhr
- Circa 10 Uhr
- Circa 12 Uhr
- Circa 16 Uhr

? Welche Aussage zur neu aufgetretenen Thrombozytopenie trifft zu?

- Eine Pseudothrombozytopenie ist selten.
- Der Zeitpunkt des Auftretens lässt keinen Rückschluss auf die Ursache zu.
- Die Dynamik des Abfalls der Thrombozytenzahl ist für die Einordnung der Ursache (z. B. Bildungsstörung, immunologisch vermittelte Destruktion) nicht hilfreich.

Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit 3 Punkten (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Anerkennung in Österreich und der Schweiz: Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von

deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013). Die Schweizerische Gesellschaft für Innere Medizin vergibt 0,5 Credits für die zertifizierte Fortbildung in „Die Innere Medizin“.

Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf www.springermedizin.de/cme möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med- und e.Dent-Abonnenten.

- Thrombozytopenien mit Thrombozytenzahlen <20 Gpt/l werden häufig durch Heparine verursacht.
- Hauptkomplikation einer heparininduzierten Thrombozytopenie ist die Thrombose oder der arterielle Infarkt.

? Wie viele Tage nach Therapiebeginn tritt die heparininduzierte Thrombopenie (HIT) in der Regel frühestens auf?

- Zwei Tage
- Fünf Tage
- Sieben Tage
- Zehn Tage
- Vierzehn Tage

? Bei einem 73-jährigen Patienten fällt im Rahmen des stationären Aufenthalts aufgrund einer Pneumonie ein Abfall der Thrombozytenzahl auf. Welches Symptom/welche Konstellation spricht am ehesten gegen eine heparininduzierte Thrombopenie als Ursache?

- Thrombozytenzahl von 40 Gpt/l
- Therapie mit niedermolekularem Heparin
- Abfall von normalen Werten innerhalb von 48 h
- Therapie mit Heparin seit 10 Tagen
- Akutes Blutungsereignis

? Welches Antikoagulans wirkt durch eine Faktor-IIa-Hemmung?

- Dabigatran
- Edoxaban
- Apixaban
- Fondaparinux
- Rivaroxaban

? In welcher Konstellation sollten Sie am ehesten an das Vorliegen einer Thrombophilie denken? Venöse Thromboembolie bei ...

- einer 36-jährigen Patientin mit oraler Kontrazeption und positiver Familienanamnese
- einem 54-jährigen Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt vor 2 Monaten
- einer 60-jährigen Patientin mit Z.n. Bluttransfusion wegen einer Operation
- einem 40-jährigen Patienten mit Z.n. Tibiafraktur aufgrund eines Skiunfalls
- einem 73-jährigen Patienten mit Z.n. paroxysmalem Vorhofflimmern (VHF) vor 4 Wochen



www.springermedizin.de/cme

Automatische Übermittlung Ihrer CME-Punkte an die Ärztekammer

Die auf www.SpringerMedizin.de/cme erworbenen CME-Punkte können auf Ihren Wunsch hin elektronisch an die Ärztekammer übermittelt werden.

So einfach geht's:

➤ Einheitliche Fortbildungsnummer (EFN) hinterlegen

Möchten Sie Ihre auf CME.SpringerMedizin.de gesammelten CME-Punkte direkt an Ihre Ärztekammer übermitteln, hinterlegen Sie Ihre EFN bitte bei der Registrierung. Wenn Sie bereits registriert sind, können Sie Ihre EFN jederzeit unter dem Punkt *Meine Daten* nachtragen. Ihre CME-Punkte werden ab sofort automatisch an Ihre Ärztekammer übermittelt.

Weitere Informationen zur elektronischen Punkteübermittlung der Bundesärztekammer finden Sie unter www.eiv-fobi.de

Teilnehmen und weitere Informationen unter: www.SpringerMedizin.de/cme

Unser Tipp: Mit den **e.Med-Kombi-Abos** stehen Ihnen die CME-Kurse der Fachzeitschriften von Springer Medizin in elektronischer Form zur Verfügung. Auf Wunsch erhalten sie mit den e.Med-Kombi-Abos darüber hinaus eine gedruckte Fachzeitschrift Ihrer Wahl.

Testen Sie e.Med kostenlos und unverbindlich!

Jetzt informieren unter www.springermedizin.de → „Abo-Shop“ oder telefonisch unter 0800-77 80 777 (Montag bis Freitag, 10 bis 17 Uhr)