

Diagnostik von Gerinnungsstörungen, Normwerte

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	4
2 Einleitung	4
3 Qualitätssicherung in der Gerinnungsanalytik	5
3.1 Präanalytik und medikamentöse Einflüsse*	5
3.2 Material	6
4 Methoden	6
5 Basisdiagnostik	7
5.1 Gruppentests der plasmatischen Gerinnung, Fibrinogen	7
5.2 Indikationen	7
5.3 Limitationen	8
6 Erweiterte Diagnostik	9
6.1 Einzelfaktoren	9
6.1.1 Indikationen	9
6.1.2 Methoden	9
6.1.3 Monitoring moderner Hämophilietherapien*	10
6.2 Autoimmunhämophilie (erworbene Hemmkörper-Hämophilie)	11
6.3 Von-Willebrand-Erkrankung	11
6.3.1 Indikationen	12
6.3.2 Methoden	12
6.3.3 Limitationen	13
6.4 Fibrinolyse	14
6.4.1 Diagnostik	14
6.5 Thrombingenerierungs-Assays (TGA)*	14
6.5.1 Indikationen	15
6.5.2 Diagnostik	15
6.5.3 Limitationen	15
6.6 Viskoelastische Methoden (Rotations-Thrombelastometrie [ROTEM®] und -Thrombelastographie [TEG®])	16
6.6.1 Indikationen	16
6.6.2 Diagnostik	16
6.6.3 Limitationen	16
6.7 Thrombozytenfunktionsdiagnostik*	18
6.7.1 Mikroskopie des Blutausstrichs	18
6.7.2 In vivo-Blutungszeit	18
6.7.3 Platelet Function Analyzer (PFA)	18
6.7.4 Lichttransmissionsaggregometrie in plättchenreichem Plasma nach Born	19

6.7.5 Vollblut-Impedanzaggregometrie (Multiplate®)	19
6.7.6 Flowzytometrie	19
6.8 Thrombophilieabklärung*	20
6.8.1 Indikationen	21
6.8.2 Zeitpunkt und Bedingungen	21
6.9 Hereditäre Thrombophilien	22
6.9.1 APC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation und Prothrombin-Genmu- tation	23
6.9.1.1 Indikationen	23
6.9.1.2 Methoden.....	23
6.9.2 Physiologische Gerinnungsinhibitoren (Antithrombin, Protein C, Protein S)	23
6.9.2.1 Indikationen	23
6.9.2.2 Methoden.....	24
6.9.2.2.1 Antithrombin	24
6.9.2.2.2 Protein C	24
6.9.2.2.3 Protein S	24
6.9.3 Kongenitale Hypo-Dysfibrinogenämie.....	25
6.10 Erworbene Thrombophilien	25
6.10.1 Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (APS)*	25
6.10.1.1 Indikationen	25
6.10.1.2 Methoden.....	26
6.10.1.3 Limitierung.....	27
6.10.2 Myeloproliferative Neoplasien und klonale Hämatopoiese	28
6.10.3 Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)	28
6.10.3.1 Methode.....	29
6.10.4 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie	29
6.10.4.1 Methoden.....	29
6.11 Antikoagulanzen	30
6.11.1 Monitoring und Notfalldiagnostik	30
6.12 Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC, Verbrauchskoagulo- pathie) und Sepsis-induzierte Koagulopathie (SIC)	31
6.12.1 DIC.....	31
6.12.1.1 Labor.....	31
6.12.1.2 SIC	32
6.13 Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)*	32
6.13.1 Labor.....	33
6.13.2 Methode.....	33
6.13.3 Limitationen.....	34
9 Literatur	34

15 Anschriften der Verfasser	35
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	36

Diagnostik von Gerinnungsstörungen, Normwerte

Stand: September 2026

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Jan-Dirk Studt, Oliver Meyer, Jens Müller, Stefani Parmentier, Peter Quehenberger, Ulrich Sachs, Christoph Sucker

1 Zusammenfassung

Die Gerinnungsdiagnostik dient der systematischen Abklärung einer hereditären oder erworbenen Thromboseneigung (Thrombophilie) oder Blutungsneigung (hämorrhagische Diathese). Sie trägt zur Charakterisierung komplexer Krankheitsbilder bei, etwa einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC), einer Leberzirrhose oder einer thrombotischen Mikroangiopathie. Sie dient der Überwachung antithrombotischer und hämostasefördernder Therapien, beispielsweise einer oralen Antikoagulation oder der Gerinnungsfaktoren-Substitution bei Blutungsleiden wie der Hämophilie. Im Folgenden werden wichtige Indikationen für eine Gerinnungsdiagnostik, diagnostische Verfahren und Präanalytik dargestellt.

2 Einleitung

Hereditäre oder erworbene Hämostasestörungen können sich in Form von Blutungen oder thrombotischen Gefäßverschlüssen manifestieren. Bestimmte Erkrankungen zeigen Mischbilder mit unterschiedlich ausgeprägten Anteilen beider, z. B. die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC).

Hämostasestörungen können auf Defekte verschiedener Komponenten des Hämostasesystems zurückgehen:

- plasmatische Gerinnungsfaktoren
- Adhäsivproteine, insbesondere von-Willebrand-Faktor
- zelluläre Blutbestandteile, insbesondere Thrombozyten
- physiologische Gerinnungsinhibitoren, insbesondere Antithrombin, Protein C, Protein S
- das fibrinolytische System
- die Gefäßwand

Oftmals tragen bei entsprechender Disposition zusätzliche Einflüsse zur klinischen Manifestation einer Blutung oder Thrombose bei, z. B. Operationen oder bestimmte Medikamente.

Die strukturierte Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung sind grundlegend für die Einordnung einer Hämostasestörung. Sie stehen am Anfang der Untersuchung und bestimmen die Richtung und Ausdehnung der Labordiagnostik.

Für die Abklärung auf ein Blutungsleiden stehen validierte Fragebögen zur Verfügung, z. B. das *Bleeding Assessment Tool* der *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH-BAT; siehe https://www.isth.org/page/reference_tools).

Die Lokalisation eines Gefäßverschlusses oder einer Blutung kann Hinweise auf die Ursache des Hämostasedefekts geben, z.B.

- die Assoziation von Thrombosen abdominaler Gefäße mit erworbenen Thrombophilien (Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, myeloproliferative Neoplasien, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie)
- Petechien an Haut und Schleimhäuten bei thrombozytären Störungen
- flächenhafte Blutungen in Haut und Unterhautgewebe bei der Autoimmunhämophilie (erworbene Hemmkörper-Hämophilie)

In manchen Fällen können Gerinnungsstörungen auf eine ursächliche Grunderkrankung hinweisen, beispielhaft die Verbrauchskoagulopathie und die Hyperfibrinolyse bei der akuten Promyelozytenleukämie. Die Abklärung komplexer Hämostasestörungen und ihre Klassifikation kann wiederholte Untersuchungen unter Einbezug von Spezialmethoden erforderlich machen. Nicht selten wird aber im Labor kein Gerinnungsdefekt als Ursache einer Blutungs- oder Verschlussneigung identifiziert.

3 Qualitätssicherung in der Gerinnungsanalytik

3.1 Präanalytik und medikamentöse Einflüsse*

*vgl. [1, 2]

Die Validität der Befunde von Gerinnungsuntersuchungen kann durch präanalytische Störeinflüsse erheblich beeinträchtigt werden. Auch medikamentöse Einflüsse können zu falschen Ergebnissen führen: so ist unter dem Einfluss verschiedener moderner gerinnungswirksamer Therapien eine aussagekräftige Laboruntersuchung überhaupt nur möglich, wenn Einzelheiten dieser Therapien bekannt sind. Dies betrifft sowohl antithrombotische (Beispiel: direkte orale Antikoagulanzen) als auch hämostasefördernde (Beispiel: non-Faktor-Therapien der Hämophilie) Medikamente. Zum Teil ist die Auswahl spezieller Testverfahren erforderlich. Die Indikationsstellung zur Untersuchung und die Interpretation der Befunde müssen derartige Einflüsse und den klinischen Zusammenhang berücksichtigen.

Die Qualitätssicherung im Gerinnungslabor wird durch zahlreiche Normen und Vorschriften geregelt. Diese treffen Aussagen zu Blutentnahme, Probenlagerung und Probentransport, Analytik und Interpretation der Befunde. Die Akkreditierungsnorm ISO 15189 legt die Regelungen zur Präanalytik in die Verantwortlichkeit des ausführenden Labors.

Die Gerinnungsanalytik zeichnet sich durch eine hohe Fehleranfälligkeit infolge präanalytischer Einflüsse aus. Dies können beispielsweise sein:

- Technik der Blutentnahme (z. B. Vermeiden langer venöser Stauung, bei Fehlpunktion keine erneute Punktion am selben Ort, ausreichend großkalibrige Hohlneedle)
- Probenunterfüllung bei der Entnahme von Citrat-Vollblutproben als wahrscheinlich häufigste Fehlerquelle, auf die ein gutes Drittel der Beanstandungen im Gerinnungslabor zurückgeht
- Patientenverwechslung bei der Blutentnahme
- Lagerungsfehler, z. B. Probenaufbewahrung im Kühlschrank mit Kälteaktivierung von Gerinnungsfaktoren und Hämolyse
- Langer Probentransport (Citrat-Vollblut bei Raumtemperatur: gefordert ≤ 4 Std. für labile Parameter wie Faktor V und besonders Faktor VIII, andere Parameter (z. B. Quick-Test, Faktor II und Faktor X, von-Willebrand-Faktor) sind stabiler und tolerieren auch Transportzeiten von 24 Std. oder mehr)
- Angeronnene Blutprobe; dies sollte möglichst anhand der visuellen Kontrolle bei der Probenannahme oder der Plausibilitätsprüfung der Resultate erkannt werden

- Kontamination, z. B. mit Heparin bei Blutentnahme aus Portkatheter oder mit EDTA durch Beimischung
- Hämolysen, z. B. infolge extrakorporaler Zirkulation oder *in vitro*-Hämolysen
- Wiederholtes Auftauen von Proben; konsekutiv z. B. falsch-negatives Resultat für Lupus Antikoagulans oder falsch-niedrige Gerinnungsfaktoren-Aktivität
- Zu hoher Hämatokrit (>55-60%) mit Verminderung des Plasmavolumens, z. B. bei Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien oder zyanotischen Herzfehlern

3.2 Material

- Für die meisten Gerinnungsanalysen wird plättchenarmes Citratplasma verwendet.
 - Die vollständige Probenfüllung und das korrekte Mischungsverhältnis, üblicherweise 9 Volumina Vollblut auf 1 Volumen Citrat-Antikoagulans, sind zu beachten
 - Moderne Analyseautomaten erfassen den Gerinnungseintritt zumeist optisch, so dass Störeinflüsse wie Hämolysen, Ikterus, Lipämie einen validen Befund verhindern können. Sofern ein solches zur Verfügung steht, kann dann auf ein mechanisches (koagulometrisches) Verfahren ausgewichen werden
- Für die Thrombozytenaggregometrie wird entweder plättchenreiches Plasma verwendet (Lichttransmissions-Aggregometrie nach Born) oder Vollblut (Impedanzaggregometrie, Multiplate®). Um eine vorzeitige Thrombozytenaktivierung zu vermeiden, sollte die Blutentnahme mittels eines Aspirationssystems (z. B. Monovette®) anstelle eines Unterdrucksystems erfolgen und die Probe nicht mit der Rohrpost verschickt werden.
- Flowzytometrische Methoden verwenden zumeist Vollblut. Die Thrombozyten-Flowzytometrie kann im Vollblut selbst bei niedriger Thrombozytenzahl durchgeführt werden.
- Molekulargenetische Analysen werden zumeist aus EDTA-Vollblut durchgeführt.
- Ein Antikörpernachweis mittels Immunoassays (z. B. Antiphospholipid-Antikörper; PF4/Heparin-Antikörper) erfolgt in der Regel aus Serum. Der Nachweis funktioneller Antikörper («Hemmkörper», z. B. Faktor VIII- oder Faktor IX-Antikörper bei der Hämophilie) erfolgt hingegen aus Citratplasma.

4 Methoden

- In der Gerinnungsdiagnostik kommt ein breites Methodenspektrum zum Einsatz:
- Aktivitätstests: Messung der Aktivität einer oder mehrerer Gerinnungskomponenten. Aktivitätstests können aber auch durch andere als die zu untersuchende Komponente beeinflusst werden und sind daher nur eingeschränkt spezifisch. Es können unterschieden werden:
 - Koagulometrische Tests: Ermittlung der Aktivität eines oder mehrerer Gerinnungsfaktoren über die Zeit bis zur Fibrinbildung
 - Chromogene Substratmethoden: Messung mittels synthetischer Peptide, die mit einem Indikator gekoppelt sind und deren Umsatz durch die zu messende Komponente kinetisch oder als Endpunktmethode erfasst wird.
- Methoden zum Nachweis funktioneller Antikörper gegen Gerinnungsfaktoren (z. B. Faktor VIII-Autoantikörper bei der Autoimmunhämophilie [erworbenen Hemmkörper-Hämophilie]) oder gegen gerinnungsaktive Protein-Phospholipid-Komplexe (Lupus Antikoagulans):
 - Im Plasmamischversuch wird ein Faktorenmangel von einem Sofortinhibitor (wie Lupus Antikoagulans) oder einem erst nach 2-stündiger Inkubation bei 37°C erkennbaren Progressivinhibitor (z. B. Faktor VIII-Hemmkörper) differenziert.

- Funktionelle Antikörper gegen einzelne Gerinnungsfaktoren können im Nijmegen-Bethesda-Test nachgewiesen werden. Ihr Titer wird durch serielle Verdünnung der Patientenprobe, Inkubation der Verdünnungen mit Normalplasma bei 37°C und anschließender Messung der residuellen Gerinnungsfaktorenaktivität bestimmt.
- Immunologische Methoden:
 - Zur Konzentrationsbestimmung (Antigen) von Gerinnungskomponenten
 - Zum Nachweis von Antikörpern (z. B. PF4/Heparin-Antikörper bei der Heparin-induzierten Thrombozytopenie, Antiphospholipid-Antikörper)
 - Zum Einsatz kommen z. B. ELISA, nephelometrische Methoden oder Latexpartikel-verstärkte Immunoassays (LIA)
- Thrombozytenaktivierungstests:
 - Lichttransmissions-Aggregometrie nach *Born* in plättchenreichem Plasma als funktionelle Methode zur Abklärung auf Thrombozytenfunktionsstörungen. Thrombozytenreiches Plasma wird mit Agonisten verschiedener thrombozytärer Signalwege versetzt. Geschwindigkeit und Ausmaß der Thrombozytenaggregation werden in Kurvenform dargestellt.
 - Impedanz-Aggregometrie in Vollblut (Multiplate®); diese Methode dient primär dem Monitoring von Thrombozytenfunktionshemmern
- Flowzytometrische Tests:
 - Rezeptoren, Degranulations- und Aktivierungsmarker von Thrombozyten
 - GPI-defiziente Blutzellpopulationen (PNH-Klone)
- Molekulargenetische Methoden:
 - z. B. Faktor V *Leiden*- oder Prothrombin-Mutation oder Mutationen in den Genen von Antithrombin, Protein C oder Protein S im Rahmen einer Thrombophilieabklärung
 - z. B. Mutationen von Gerinnungsfaktor-Genen bei Gerinnungsstörungen wie der Hämophilie
 - z. B. *Next Generation Sequencing* (NGS)-Verfahren zur Suche nach mit myeloproliferativen Neoplasien oder einer klonalen Hämatopoiese assoziierten Mutationen, zur Charakterisierung einer Thrombozytopathie u.a.

5 Basisdiagnostik

5.1 Gruppentests der plasmatischen Gerinnung, Fibrinogen

Quick-Test (Prothrombinzeit, engl. *Prothrombin Time* [PT]), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und Thrombinzeit erfassen mehrere Schritte des Gerinnungsablaufs zugleich. Sie bilden Teilbereiche der plasmatischen Gerinnung ab und werden als Gruppentests bezeichnet.

5.2 Indikationen

- Der *Quick-Test/die Prothrombinzeit* wird zur Überwachung der Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten eingesetzt. Um die Vergleichbarkeit von Messergebnissen verschiedener Laboratorien zu gewährleisten, wird in Form der *International Normalized Ratio* (INR) Bezug auf ein WHO-Referenzthromboplastin genommen. Daneben wird der Quick-Test/die Prothrombinzeit als Suchtest auf einen Faktorenmangel im extrinsischen Teil und der gemeinsamen Endstrecke der Gerinnung eingesetzt, bei Verdacht auf einen Vitamin-K-Mangel oder zur Beurteilung der Leberfunktion. Als einziger Gruppentest reagiert er auf die Verminderung des Faktors VII. Er erfasst nicht die Faktoren VIII, IX und XI, zeigt also eine Hämophilie nicht an. Methode: plättchenarmes Citratplasma wird mit

Thromboplastin, Phospholipiden und Calcium-Ionen versetzt. Es wird die Zeit bis zur Fibrinbildung als Prothrombinzeit (s) gemessen; im deutschsprachigen Raum wird das Ergebnis üblicherweise als Prozent eines Normalplasmapools angegeben.

- Die *aPTT* dient als Suchtest auf einen Faktorenmangel im intrinsischen Teil und der gemeinsamen Endstrecke der Gerinnung, insbesondere einen Faktor VIII-, Faktor IX- oder Faktor XI-Mangel. Eine normale *aPTT* schließt einen milden Faktorenmangel aber nicht aus. Die *aPTT* wird in Form eines Plasmamischversuchs auch zur Suche nach pathologischen Inhibitoren eingesetzt, wie einem Lupus-Antikoagulans oder einem Faktorenhemmkörper (z.B. Faktor-VIII-Autoantikörper bei der Autoimmunhämophilie [erworbenen Hemmkörper-Hämophilie]). Überdies findet sie zur Überwachung einer Heparintherapie Verwendung. Keine *aPTT*-Methode ist für alle diese Einsatzzwecke gleichermaßen sensitiv; je nachdem unterscheiden sich die verwendeten Phospholipide und Oberflächenaktivatoren. Die *aPTT* ist nicht zur Steuerung einer Gerinnungsfaktoren-Substitution geeignet. Methode: plättchenarmes Citratplasma wird mit Phospholipiden und einem negativ geladenen Oberflächenaktivator (z. B. Kaolin, Silica, Ellagsäure, Celit) versetzt. Hierdurch wird Faktor XII zu Faktor XIIa voraktiviert. Die Zugabe von Calcium-Ionen startet den weiteren Gerinnungsablauf; es wird die Zeit (s) bis zur Fibrinbildung gemessen.
- Die *Thrombinzeit* erfasst den letzten Schritt des Gerinnungsablaufs, die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin nach Zugabe von Thrombin. Sie dient als Suchtest auf Störungen der Fibrinpolymerisation, etwa infolge einer Dysfibrinogenämie, eines starken Anfalls von Fibrinogen-Spaltprodukten oder Paraproteinen. Sie kann zur Steuerung einer fibrinolytischen Therapie eingesetzt werden. Sie erfasst die Wirkung direkter Thrombin-Inhibitoren (Dabigatran, Argatroban, rekombinante Hirudine), für die sie sich insbesondere als Ausschlusstest eignet. Daneben zeigt sie eine Heparinkontamination der Blutprobe an. Methode: plättchenarmes Citratplasma wird mit Thrombin boviner oder humaner Herkunft versetzt; es wird die Zeit (s) bis zur Fibrinbildung gemessen.
- Fibrinogen: hereditäre oder erworbene Störungen des Fibrinogens können quantitativ (Hypo- oder Hyperfibrinogenämie) oder qualitativ (Dysfibrinogenämie) sein. Bei der gebräuchlichsten Bestimmungsmethode nach Clauss wird nach Zugabe von Thrombin und Calcium zu plättchenarmem Citratplasma die Zeit bis zur Fibrinbildung gemessen; diese ist proportional zur Fibrinogenkonzentration. Daneben kann das Fibrinogen-Antigen immunologisch bestimmt werden (z. B. nephelometrisch). Orientierend kann auch das Quick-derived Fibrinogen (QD Fibrinogen) bei der Bestimmung des Quick-Wertes ermittelt werden; dieses ist jedoch mit einer recht hohen Fehleranfälligkeit behaftet und ersetzt die Bestimmung des Fibrinogens nach Clauss nicht ausreichend.

5.3 Limitationen

- Der Gerinnungsablauf aller Gruppentests hängt von der Anwesenheit des Substrats Fibrinogen ab. Ist dieses stark vermindert oder strukturell gestört, verlängert sich die Gerinnungszeit. Allerdings können sie bei einer weniger starken, aber bereits klinisch relevanten Fibrinogenverminderung noch normal ausfallen.
- Sie sind nicht sensitiv für milde Faktorenmangelzustände; ein normaler Befund schließt eine milde Blutungsneigung nicht aus. Zur definitiven Klärung kann daher eine Einzelfaktorenanalyse erforderlich sein.
- Sie erfassen mehrere relevante Hämostasekomponenten nicht.
 - Ein Faktor XIII-Mangel oder eine thrombozytäre Störung werden nicht abgebildet
 - Eine Verminderung des von-Willebrand-Faktors wird nur bei schwerer Ausprägung über die sekundäre Faktor VIII-Verminderung erfasst; dies ist nur in etwa 30% der Fälle einer von-Willebrand-Erkrankung gegeben

- Obgleich die Gruppentests und insbesondere der Quick-Test hierfür häufig eingesetzt werden, ist ihr Nutzen als Screeningtests vor invasiven Prozeduren und Operationen und zur Ermittlung des perioperativen Blutungsrisikos gering. Sie ersetzen keinesfalls eine strukturierte Blutungsanamnese.

6 Erweiterte Diagnostik

6.1 Einzelfaktoren

- Einzelfaktorenbestimmung (Gerinnungsfaktoren II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, Präkallikrein, hochmolekulares Kininogen [HMWK], von-Willebrand-Faktor)
- Referenzbereiche sollten idealerweise durch die Labore anhand eines ausreichend großen Normalkollektivs etabliert werden. Ist dies nicht praktikabel, können Angaben der Testhersteller oder aus der wissenschaftlichen Literatur verwendet werden, die dann durch das Labor verifiziert werden sollten. Dabei sind alters-, geschlechts- und situationsabhängige Einflüsse (z. B. Schwangerschaft) zu berücksichtigen.

6.1.1 Indikationen

- Unklare Verlängerung der Gerinnungszeit in den Gruppentests Quick-Test/Prothrombinzeit, aPTT, Thrombinzeit → Verdacht auf Faktorenmangel
- Abklärung einer hämorrhagischen Diathese (aufgrund der oben dargestellten unzureichenden Sensitivität der Gruppentests für milde Faktorenmängel)
- Monitoring einer Gerinnungsfaktoren-Substitution (z. B. Faktor VIII- oder Faktor IX-Substitution bei der Hämophilie A oder B)
- Beurteilung des Rezidivthromboserisikos

6.1.2 Methoden

- Koagulometrisch als Prothrombinzeit- oder aPTT-Methode nach Verdünnung der Patientenprobe mit Mangelplasma, das alle Komponenten außer dem zu untersuchenden Faktor enthält
- Chromogene Substratmethoden. Eine Besonderheit ist eine solche Methode zur Faktor VIII-Messung bei Patienten, die mit dem Faktor VIII-*mimicking* Antikörper Emicizumab (Hemlibra®) behandelt werden. Um korrekte (nicht überhöhte) Faktor VIII-Messwerte zu erzielen, enthält der Testansatz die Gerinnungsfaktoren IXa und X nicht humaner, sondern boviner Herkunft (s.u.)
- Immunologisch (Antigen-Konzentration)
- Nachweis funktioneller Auto- und Alloantikörper gegen Gerinnungsfaktoren mittels der Nijmegen-Bethesda-Methode
- Globaltests der Gerinnung, die das gesamte Hämostasepotential erfassen (Thrombingerierungs-Assays [TGA]). Ihr Stellenwert für das Monitoring moderner Hämophilietherapien und die Beurteilung komplexer Hämostasestörungen nimmt zu.
- Viskoelastische *Point-of-Care*-Tests, die überwiegend in Anästhesie und Notfallmedizin Anwendung finden (Rotations-Thrombelastometrie [ROTEM®], Thrombelastographie [TEG®]). Diese weisen eine unzureichende Sensitivität und Spezifität zum Nachweis (milder) Faktorenmängel auf, sind jedoch empfindlich gegenüber einer Fibrinogen-Verminde- rung.

6.1.3 Monitoring moderner Hämophilietherapien*

*vgl. [3]

Dieses stellt das Gerinnungslabor vor Herausforderungen. Um dasjenige Testsystem auszuwählen, das überhaupt eine aussagekräftige Messung erlaubt, muss dem Labor mitgeteilt werden, welches Präparat verabreicht wird.

- Eine Substitution mit *Standard-Half-Life* (SHL)-Faktor VIII- oder Faktor IX-Präparaten kann mittels koagulometrischer oder chromogener Tests überwacht werden.
- Auch die Mehrzahl der wirkdauer verlängerten (*Elongated Half-Life*, EHL) Faktor VIII- oder Faktor IX-Präparate kann mittels koagulometrischer Tests überwacht werden. Für bestimmte EHL-Präparate wird aber die Verwendung eines chromogenen Substrattests anstelle einer koagulometrischen Methode empfohlen, z. B. Damoctocog alfa pegol (Jivi®) oder Nonacog beta pegol (Refixia®).
- Für das stark wirkdauer verlängerte Faktor VIII-Präparat Efanesoctocog alfa (Altuvect®), dessen Halbwertszeit nicht durch von-Willebrand-Faktor limitiert wird, differieren die Messwerte je nach Testsystem (koagulometrischer Test oder chromogene Substratmethode) und Zusammensetzung des Reagens. Zur Korrektur dienen Umrechnungsfaktoren; alternativ kann ein gegen Efanesoctocog kalibrierter koagulometrischer oder chromogener Test etabliert werden (derzeit *in house*-Methoden, kommerzieller Kalibrator noch nicht verfügbar)
- Für sog. non-Faktor-Therapien sind koagulometrische oder chromogene Standard-Gerinnungstests nicht anwendbar (Tabelle 1):
 - Der bispezifische Faktor VIII *mimicking*-Antikörper Emicizumab (Hemlibra®), der Faktor IXa und Faktor X bindet, kann mit den üblichen Gerinnungstests nicht monitiert werden, da dann überhöhte Faktor VIII-Werte gemessen werden. In Anwesenheit von Emicizumab sind die Ergebnisse aller aPTT-basierten Testverfahren verfälscht. Erforderlichenfalls (z. B. Faktor VIII-Substitution bei Operation oder Durchbruchblutung, Verlaufsmessung bei Patienten mit Hemmkörpern) kann ein speziell adaptierter chromogener Substrattest verwendet werden, der Faktor IXa und Faktor X boviner statt humaner Herkunft enthält. Der Emicizumab-Plasmaspiegel kann mittels eines kalibrierten modifizierten Faktor VIII-Einstufentests oder chromogenen Tests auf Basis humaner Faktoren ermittelt werden.
 - Die Wirkung der monoklonalen Antikörper gegen *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI) Concizumab (Alhemo®) und Marstacimab (Hympavzi®), die die Thrombinbildung ohne Substitution von Faktor VIII oder Faktor IX steigern, kann nicht mittels Faktor VIII- oder Faktor IX-Aktivitätstests abgebildet werden. Tests zur Wirkspiegelbestimmung sind derzeit nicht verfügbar. Ggf. können hier Thrombingenerierungsmessungen (TGA) hilfreich sein.
 - Dies trifft auch für Fitusiran (Qfitlia®) zu, einen Antithrombin-Silencer. Zum Wirkungsmonitoring kann hier die residuelle Antithrombin-Aktivität gemessen werden.
 - Thrombingenerierungs-Assays (TGA) eignen sich zur orientierenden Einschätzung des mit diesen Therapeutika erreichten Hämostasepotentials.

Tabelle 1: Wirkungsmonitoring unter modernen non-Faktor-Therapien der Hämophilie

Therapie	Substanzklasse	Monitoring	Anmerkung
Emicizumab	Bispezifischer Antikörper	CSA mit bovinem FIXa und FX; TGA (orientierend)	aPTT und aPTT-basierte OSA mit verfälschten Ergebnissen
Concizumab, Marstacimab	Anti-TFPI-Antikörper	TGA (orientierend)	OSA, CSA nicht verwendbar
Fitusiran	Antithrombin-Silencing	Antithrombin (%), TGA (orientierend)	OSA, CSA nicht verwendbar

Legende:

TGA = Thrombingerierungs-Assay; OSA = One Stage Assay (koagulometrischer Test); CSA = chromogener Substrat-Assay; TFPI = Tissue Factor Pathway Inhibitor

6.2 Autoimmunhämophilie (erworbene Hemmkörper-Hämophilie)

Diese ist ein prominentes Beispiel einer erworbenen Störung der plasmatischen Gerinnung (siehe auch [Onkopedia Leitlinie Erworbene Hämophilie und erworbenes von-Willebrand Syndrom](#)). Sie wird durch inhibierende Autoantikörper gegen endogenen Faktor VIII ausgelöst. Der Schweregrad der Blutung ist variabel und korreliert nicht gut mit der residuellen Faktor VIII-Aktivität und dem Inhibitor-Titer. Es können schwerwiegende, potenziell auch lebensbedrohliche Blutungen auftreten.

- Leitbefund im Labor ist die isolierte Verlängerung der aPTT in Verbindung mit einer neu aufgetretenen Blutungsneigung
- Der aPTT-Plasmamischversuch zeigt nach zweistündiger Inkubation von Patientenplasma mit Normalplasma eine Inhibitorwirkung an
- Im koagulometrischen oder chromogenen Test wird eine Verminderung der Faktor VIII-Aktivität nachgewiesen, im Nijmegen-Bethesda-Assay ein Faktor VIII-inhibierender Autoantikörper
- Ergänzend sollte auch von-Willebrand-Faktor gemessen werden, um differenzialdiagnostisch eine von-Willebrand-Erkrankung mit sekundärem Faktor VIII-Mangel auszuschließen

6.3 Von-Willebrand-Erkrankung

Die von-Willebrand-Erkrankung (*von Willebrand disease*, VWD) ist eine komplexe Hämostase-störung (siehe auch [Onkopedia Leitlinie von Willebrand Erkrankung](#)). Sie beruht auf der Verminderung oder qualitativen Defekten des von-Willebrand-Faktors (VWF) und wird in mehrere Varianten unterteilt. Die Diagnostik kann aufwändig sein, da klinische Manifestationen und Laborparameter heterogen sind und eine erhebliche inter- und intraindividuelle Variabilität zeigen.

- VWD wird in 3 Hauptkategorien (Typ 1, 2, 3), der Typ 2 in 4 Subtypen (2A, 2B, 2M, 2N) unterteilt. Diese umfassen unterschiedliche Phänotypen und pathophysiologische Mechanismen ([Tabelle 2](#)).
- Da sich unterschiedliche Schweregrade der Blutungsneigung und oftmals Konsequenzen für deren Therapie und Prophylaxe ergeben, sollte neben der Diagnose VWD auch der Subtyp bestimmt werden.
- Neben der angeborenen Form kann ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom (*acquired von Willebrand syndrome*, aVWS) auf dem Boden verschiedener Erkrankungen auftreten, z. B. myelo- oder lymphoproliferative Erkrankungen, Autoimmunopathien oder schwere Aortenklappenstenosen. Laborbefunde und klinische Manifestationen können denen der angeborenen Erkrankung gleichen.

Tabelle 2: Klassifikation der von-Willebrand-Erkrankung (VWD) der International Society on Thrombosis and Haemostasis

VWD Typ/Subtyp	Definition
1	partieller quantitativer Mangel des VWF
2	qualitative Defekte des VWF
• 2A	verminderte VWF-abhängige Plättchenadhäsion bei selektiver Verminderung der großen VWF-Multimere
• 2B	erhöhte Affinität des VWF zum thrombozytären GP Ib, oft mit Verminderung der großen VWF-Multimere
• 2M	verminderte VWF-abhängige Plättchenadhäsion ohne selektive Verminderung der großen VWF-Multimere
• 2N	deutlich verminderte Bindungsaffinität des VWF für Faktor VIII
3	praktisch vollständiges Fehlen des VWF

Legende:

GP Ib: Glykoprotein Ib, VWF: von-Willebrand-Faktor

6.3.1 Indikationen

- Verdacht auf eine von-Willebrand-Erkrankung
- Subklassifizierung einer von-Willebrand-Erkrankung in die Typen und Subtypen 1, 2A, 2B, 2M, 2N und 3
- Monitoring einer Substitutionstherapie mit rekombinantem VWF oder VWF-haltigem Konzentrat oder des Effekts einer Vasopressin (DDAVP)-Gabe

6.3.2 Methoden

Zur Abklärung wird ein breites Spektrum von Labormethoden eingesetzt. Diese messen (Tabellen 3 und 4):

- Die Plasmakonzentration des VWF (VWF-Antigen) mittels immunologischer Methoden
- Verschiedene Funktionen des VWF
 - VWF-Aktivität (VWF:Ac) als Interaktion mit dem thrombozytären GPIb-Rezeptor (VWF:GPIbM, VWF:GPIbR); die früher gebräuchliche Ristocetin-Cofaktor-Aktivität (VWF:RCO) kommt heute nur noch selten zum Einsatz
 - Interaktion mit subendotheliale Kollagen (VWF-Kollagenbindungsaktivität [VWF:CB])
 - Eine Diskrepanz von Aktivität und Antigen (Ratio <0.7) weist auf eine gestörte adhäsive Funktion des VWF hin (VWD 2A, 2B, 2M)
 - Bindungskapazität für Faktor VIII (VWF:FVIII-B); zur Identifizierung von Varianten mit einer gestörten Faktor VIII-Bindung (VWD 2N [*Normandy*]) und ihrer Unterscheidung von der Hämophilie A
 - VWF-Umsatz (VWF-Propeptid); insbesondere bei bestimmten Formen des erworbenen VWS und der VWD 2M kann der Umsatz des VWF gesteigert und dadurch das Propeptid gegenüber dem Antigen erhöht sein (normales Verhältnis etwa 1:1)
 - Ristocetin-induzierte Plättchenagglutination (RIPA) im autologen plättchenreichen Plasma (s.a. Lichttransmissions-Thrombozytenaggregometrie): erfasst Varianten, die mit einer gesteigerten Interaktion des VWF mit dem thrombozytären GPIb-

Rezeptor einhergehen (VWD 2B), daneben das auf GPIIb-Mutationen beruhende Pseudo- oder *Platelet Type*-VWS

- Strukturelle Integrität und Multimerisierung des VWF (Multimerenanalyse); diese dient in erster Linie der Charakterisierung qualitativer Varianten, die mit einer Verminderung der adhäsiven Funktion des VWF einhergehen
- In ausgewählten Fällen, z. B. zur Bestätigung eines bestimmten Subtyps, kann eine molekulargenetische Diagnostik erfolgen.

6.3.3 Limitationen

- VWF unterliegt zahlreichen endogenen und exogenen Einflüssen, reagiert als Akutphasenprotein und steigt während der Schwangerschaft an. Seine Plasmakonzentration kann daher erheblich schwanken.
- Personen mit der Blutgruppe 0 weisen im Mittel eine tiefere VWF-Konzentration auf als solche mit anderen Blutgruppen.
- Eine reine labordiagnostische Betrachtung reicht zur Bewertung und Diagnosestellung nicht aus. Vielmehr ist die Einbeziehung der klinischen Situation und oftmals die wiederholte Testdurchführung erforderlich.
- Die Messung des VWF-Antigens erlaubt allein keine Aussage über dessen Funktionalität und kann ohne Zusatzuntersuchungen die Varianten der VWD 2 nicht differenzieren.

Tabelle 3: Diagnostik der von-Willebrand-Erkrankung (VWD)

Stufe	Tests
orientierende Diagnostik	• Anamnese (Eigen- und Familienanamnese) • PFA-Verschlusszeit • aPTT • Thrombozytenzahl
Bestätigungstests	• FVIII:C • VWF:Ag • VWF-Aktivität (VWF:GPIIb; evtl. VWF:RCO) • VWF:CB • VWF:FVIIIIB
Spezialtests zur Subklassifizierung	• RIPA • VWF-Multimerenanalyse • VWF-Propeptid • Molekulargenetik

Legende:

aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, FVIII:C: Faktor-VIII-Aktivität, PFA: Platelet Function Analyzer, RIPA: Ristocetin-induzierte Plättchenagglutination, VWF:Ag: Antigenkonzentration des von-Willebrand-Faktors, VWF:CB: Kollagenbindungsaktivität des von-Willebrand-Faktors, VWF:FVIIIIB: Bindungskapazität des von-Willebrand-Faktors für Faktor VIII, VWF:RCO: Ristocetin-Cofaktor-Aktivität des von-Willebrand-Faktors

**nach [4, 5, 6]*

Tabelle 4: Befundkombinationen in den Typen und Subtypen der von-Willebrand-Erkrankung (VWD)

VWD-Typ	Erbgang	PFA	FVIII:C	VWF:Ag	VWF Akt.	VWF:CB	RIPA	VWF:FVIIIIB	Multimere im Plasma
1	AD	↑/N	↓	↓	↓	↓	N/↓	N	alle vorhanden
2A	AD/AR	↑	↓/N	↓	↓	↓	↓/N	N	große und ggf. mittelgroße fehlen
2B	AD	↑	↓/N	↓/N	↓	↓	↑↑	N	große fehlen
2M	AD	↑	↓/N	↓	↓/N	N/↓	↓/N	N	alle vorhanden
2N	AR	N	↓↓	N/↓	N/↓	N/↓	N	↓↓	alle vorhanden
3	AR	↑↑	↓↓	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.

Legende:

AD: autosomal-dominant, AR: autosomal-rezessiv, FVIII:C: Faktor-VIII-Aktivität, n.n.: nicht nachweisbar, N: normal, PFA: Verschlusszeit im Platelet Function Analyzer, RIPA: Ristocetin-induzierte Plättchenagglutination, VWF:Ag: Antigenkonzentration des von-Willebrand-Faktors, VWF:Akt./VWF:RCo: GPIb-Interaktion des von-Willebrand-Faktors, VWF:CB: Kollagenbindungsaktivität des von-Willebrand-Faktors, VWF:FVIIIIB: Bindungskapazität des von-Willebrand-Faktors für Faktor VIII

6.4 Fibrinolyse

Eine Hyperfibrinolyse beruht selten auf dem kongenitalen Mangel von Fibrinolyseregulatoren. Häufiger tritt sie auf dem Boden anderer Erkrankungen auf, z. B. einer disseminierten intravasalen Gerinnung oder einer akuten Promyelozytenleukämie. Zu den Fibrinolyseregulatoren gehören Plasminogenaktivator-Inhibitoren (z. B. PAI-1) und Plasmin-Inhibitoren wie alpha2-Antiplasmin.

6.4.1 Diagnostik

Die verfügbaren Labortests bilden die Aktivität des fibrinolytischen Systems nur unbefriedigend ab, so dass die Labordiagnose der Hyperfibrinolyse oftmals schwierig ist.

- Die Euglobulin-Lysezeit wird manuell angesetzt und nur noch selten durchgeführt.
- Die Beurteilung der Fibrinolyseaktivität erfolgt häufig indirekt über die Messung der Fibrin-D-Dimere oder anderer Aktivierungsmarker; diese sind aber unspezifisch.
- Der Fibrinolyseinhibitor alpha2-Antiplasmin ist bei Hyperfibrinolyse vermindert.
- Die Rotations-Thrombelastometrie (ROTEM®) wird als rasch verfügbare orientierende Methode eingesetzt. Bei Hyperfibrinolyse zeigt das Thrombelastogramm eine vorzeitige Abnahme der Kurvenamplitude und eine typische Spindelform.

6.5 Thrombingenerierungs-Assays (TGA)*

*vgl. [7]

Diese erfassen die Thrombinbildung und bilden die globale Gerinnbarkeit von Blut (i.d.R. plättchenarmes Plasma) unter Einbezug prokoagulatorischer und antikoagulatorischer Einflüsse ab. Während frühere Methoden arbeitsaufwändig und technisch anspruchsvoll waren, stehen heute auch kommerzielle fluorogene automatisierte Tests zur Verfügung.

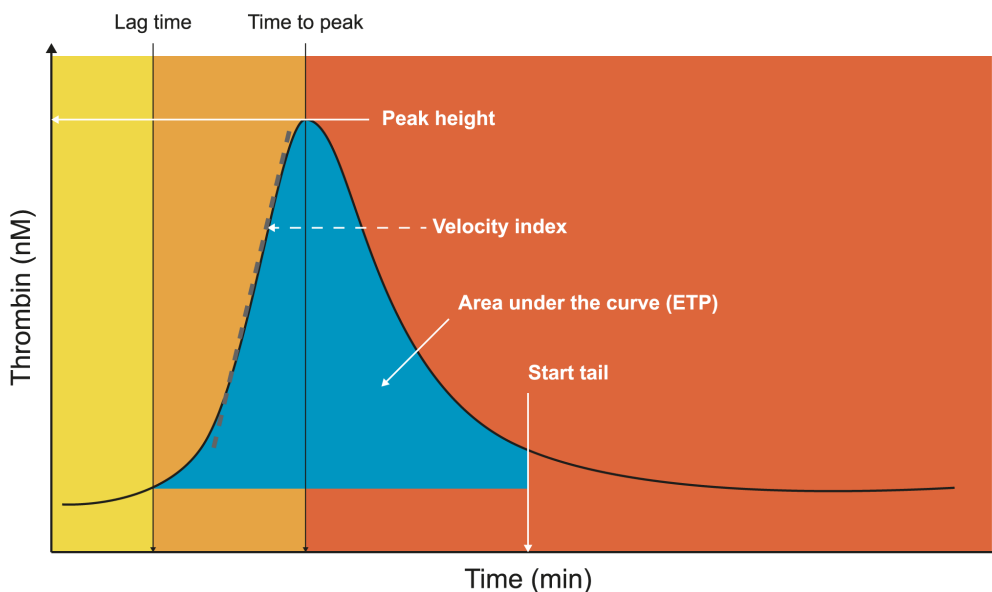
6.5.1 Indikationen

- Orientierende Abbildung des Hämostaseffektes, der mit non-Faktor-Therapien der Hämophilie (Emicizumab, Concizumab, Marstacimab, Fitusiran; s.o.) oder einer Inhibitor-Bypass-Therapie (rekombinanter Faktor VIIa) erzielt wird
- Abbildung komplexer Hämostasestörungen (z. B. bei Leberzirrhose)
- Risikostratifizierung von Patienten mit Blutungsleiden und Thrombosen
- Monitoring von Antithrombotika

6.5.2 Diagnostik

- Untersuchungsmaterial ist in der Regel plättchenarmes Citratplasma. Je nach Fragestellung kann auch plättchenreiches Plasma sinnvoll sein, das aber nicht mittels der verfügbaren automatisierten Verfahren untersucht werden kann.
- Je nach Fragestellung (Blutungsneigung, Thromboseneigung, Antikoagulanzieneffekt) unterscheidet sich die Zusammensetzung der Reagenzien (z. B. hinsichtlich *Tissue Factor*- und Phospholipid-Konzentration).
- Wichtigste Messgrößen sind Endogenes Thrombin-Potential (ETP; Fläche unter der Kurve entsprechend der gesamten Thrombinbildung), Peak-Thrombin (maximale Thrombinbildung) und Lag-Time (Latenz bis zum Beginn der Thrombinbildung) ([Abbildung 1](#)).

Abbildung 1: Parameter des Thrombingenerierungs-Assays (TGA)*



Legende:
ETP = Endogenes Thrombin-Potential
*nach [8]

6.5.3 Limitationen

- Präanalytische und analytische Variabilität (z. B. betreffend Gewinnung, Verarbeitung und Lagerung der Blutproben, Reagenzien, Kalibration, Referenzbereiche, Messzeitpunkt, Interpretation) und infolgedessen eingeschränkte Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Laboratorien.
- TGA sollten in qualifizierten Laboratorien durchgeführt und im klinischen Zusammenhang interpretiert werden.

- Trotz Automatisierung und Standardisierungsbemühungen ist die TGA primär als ergänzender Parameter zu verstehen.

6.6 Viskoelastische Methoden (Rotations-Thrombelastometrie [ROTEM®] und -Thrombelastographie [TEG®])

Diese erlauben innerhalb von Minuten eine dynamische Echtzeitanalyse der Gerinnungsbildung, -stabilität und -auflösung. Ihre Befunde sind im Zusammenhang mit Standard-Gerinnungstests und Klinik zu interpretieren.

6.6.1 Indikationen

- *Point-of-Care*-Methoden zur Abbildung der Hämostase in der Akut- und Notfallsituation sowie perioperativ, z. B. Trauma-assoziierte Koagulopathie, Hämorrhagie und Massivtransfusion, Herz-Gefäß-Chirurgie oder Lebertransplantation, Hyperfibrinolyse.
- Steuerung einer zielgerichteten Therapie mit Gerinnungskomponenten und Blutprodukten, z. B. im Rahmen von Trauma-Algorithmen. Dies wirkt sich transfusionssparend aus.
- Testmodifikationen ermöglichen eine Beurteilung auch der Thrombozytenfunktion bzw. der Wirkung von Thrombozytenfunktionshemmern (TEG® Platelet Mapping).

6.6.2 Diagnostik

- Die Analyse erfolgt aus Citratblut. Je nach Fragestellung stehen verschiedene Assays zur Verfügung ([Tabelle 5](#)). Das Testverfahren ist weitgehend standardisiert und automatisiert.
- Verschiedene Parameter geben Auskunft über die Zeit bis zum Beginn der Gerinnung, die Kinetik der Gerinnungsbildung, Gerinnungsfestigkeit und Fibrinolyse ([Tabelle 5](#); [Abbildung 2](#)).

6.6.3 Limitationen

- Nicht für die Routinediagnostik geeignet, sondern *Point-of-Care*-Tests für das perioperative Setting, Notfall- und Intensivmedizin
- Geringe Sensitivität für milde Störungen
- Bilden als Globaltests spezifische Störungen nur unzureichend ab; erkennen nicht eine von-Willebrand-Erkrankung; selbst schwere Gerinnungsfaktorenmängel können ohne geeignete Modifikation unerkannt bleiben
- Eingeschränkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Untersucher; dies ist mit modernen standardisierten und automatisierten Systemen weniger problematisch
- Aufgrund methodischer Unterschiede sind Befunde von ROTEM® und TEG® nicht direkt übertragbar

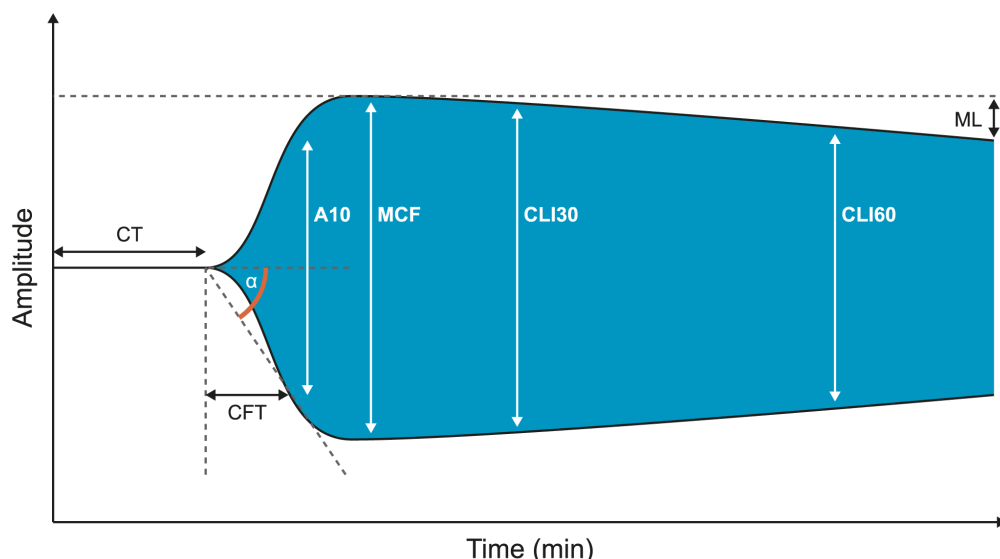
Tabelle 5: Parameter viskoelastischer Messverfahren

Assay	TEG® (Aktivator)	ROTEM® (Aktivator)	Erfasst
Kontaktaktivierung	Kaolin TEG® (Kaolin)	INTEM® (Ellagsäure)	Intrinsischer Weg
TF-Aktivierung	-	EXTEM® (TF)	Extrinsischer Weg
Kontaktaktivierung + TF	RapidTEG® (TF + Kaolin)	-	Intrinsischer + extrinsischer Weg
Heparinase	Kaolin TEG® + Heparinase	HEPTEM® (Ellagsäure + Heparinase)	Heparin (vgl. mit Kaolin TEG® bzw. INTEM®)
Fibrinogen	TEG® Funktionelles Fibrinogen	FIBTEM® (TF + Cytochalasin D)	Fibrinstatus und -polymerisation (nach Plättcheninhibition)
Plättchenfunktion (Aktivierung: AA, ADP)	TEG® Platelet Mapping	-	Plättcheninhibition und -aggregation
Fibrinolyse	-	APTEM® (TF + Aprotinin)	Gerinnselfestigkeit nach Hemmung der Fibrinolyse
Aussage			
Maximale Gerinnselfestigkeit (Amplitude)			ROTEM®: MCF (mm) TEG®: MA (mm)
Kurvenanstieg bei 2 mm-Amplitude (Maß für die Geschwindigkeit der Gerinnselbildung)			ROTEM®: Alpha-Winkel (°) TEG®: Alpha-Winkel
Lyseindex (Abnahme der Gerinnselfestigkeit als Maß der Fibrinolyse)			ROTEM®: LI (%) TEG®: LCT (s)
Gerinnungszeit (Zeit bis zum Beginn der Fibrinbildung)			ROTEM®: CT (s) TEG®: R-Zeit (s)
Gerinnselbildungszeit (Zeit 2 mm- bis 20 mm-Amplitude, Maß für die Kinetik der Gerinnselstabilisierung)			ROTEM®: CFT (s) TEG®: K-Zeit (s)

Legende:

TEG = Thrombelastographie; ROTEM = Rotations-Thrombelastometrie; TF = Tissue Factor; AA = Arachidonsäure; ADP = Adenosindiphosphat

Abbildung 2: Abbildung 2 - ROTEM®-Messkurve und Parameter*



Legende:

CT = clotting time; Gerinnungszeit in Sekunden (Zeit vom Start der Messung bis zum Beginn der Fibrinbildung, entsprechend einer Amplitude von 2 mm)

CFT = clot formation time; Gerinnselbildungszeit in Sekunden (Zeit zwischen der 2 mm- und der 20 mm-Amplitude als Ausdruck der Kinetik der Gerinnselbildung)

α = alpha-Winkel; Gerinnselfestigkeitsrate in °

MCF = maximum clot firmness; maximale Gerinnselfestigkeit in mm (Maß der Gerinnselfestigkeit)

CLI 30 bzw. 60 = clot lysis index; Lyse-Index 30 bzw. 60 Minuten nach CT in % (Maß für den Verlust der Gerinnselfestigkeit)

ML = maximum clot lysis; maximale Lyse in % (maximaler Verlust der Gerinnselfestigkeit)

*nach [9]

6.7 Thrombozytenfunktionsdiagnostik*

*vgl. [10]

Die Einhaltung geeigneter präanalytischer Bedingungen ist von großer Bedeutung. Zur Vermeidung einer Voraktivierung der Thrombozyten sollten die Blutproben mittels eines Aspirationsystems abgenommen, möglichst nicht mit der Rohrpost transportiert und frisch verarbeitet werden.

Eine Übersicht verschiedener gebräuchlicher Methoden gibt [Tabelle 6](#).

6.7.1 Mikroskopie des Blutausstrichs

- *May-Grünwald*- oder *Giemsa*-Färbung und lichtmikroskopische Beurteilung
- Informativ in Bezug auf Thrombozytenaggregate (Pseudothrombozytopenie?), Thrombozytengrösse und Größenverteilung, Granulierung
- Gibt Hinweise auf andere mit Thrombozytopathien assoziierte Störungen (z. B. *Döhle*-Körperchen bei MYH9-assoziierten Störungen; Myelodysplasie)
- Bei thrombotischen Mikroangiopathien können fragmentierte Erythrozyten (Fragmentozyten, Schistozyten) und eine teils ausgeprägte Thrombozytopenie imponieren.

6.7.2 In vivo-Blutungszeit

- Früher in verschiedenen Modifikationen gebräuchlich als orientierender Test der primären Hämostase (z. B. nach *Duke*, nach *Ivy*, subaquale Blutungszeit nach *Marx*)
- Messung der Zeit bis zum Sistieren einer definierten, durch Stich oder Schnitt ausgelösten Hautblutung
- Aufgrund eingeschränkter Standardisierbarkeit, vielfältiger Einflussgrößen und der Variabilität ihrer Ergebnisse sollte sie nicht mehr eingesetzt werden

6.7.3 Platelet Function Analyzer (PFA)

- Orientierender Test der primären Hämostase. Erfasst schwerwiegende Störungen des von-Willebrand-Faktors und der Thrombozyten mit hoher Sensitivität, hingegen milde Störungen nur mit mäßiger Sensitivität.
- Methode: Citratvollblut wird zur Vermeidung einer vorzeitigen Thrombozyten-aktivierung mittels eines Aspirationssystems abgenommen. Das Blut gelangt in einer Testkartusche unter hohem Scherstress an eine mit Thrombozytenaktivatoren beschichtete Membrankapillare. Gemessen wird die Zeit (s) bis zum Verschluss der Membran (PFA-Verschlusszeit). Zumeist werden 2 Messzellen verwendet (Kollagen/Epinephrin und Kollagen/ADP).
- Einflussgrößen u.a. Thrombozytenzahl, Hämatokrit, VWF, Monozyten- und Leukozytenzahl.
- Die Methode eignet sich nicht zur Überwachung einer VWF-Substitution und nur mit Einschränkung zur Überprüfung einer pharmakologischen Thrombozytenfunktionshemmung.

6.7.4 Lichttransmissionsaggregometrie in plättchenreichem Plasma nach Born

- Indikation: Abklärung einer Thrombozytenfunktionsstörung; gilt nach wie vor als eine Goldstandarduntersuchung.
- Methode: Citratblut wird zur Vermeidung einer vorzeitigen Thrombozytenaktivierung mittels eines Aspirationssystems abgenommen. Durch Zentrifugation wird plättchenreiches Citratplasma hergestellt. Nach Zugabe verschiedener Agonisten thrombozytärer Aktivierungswege (z.B. Thrombinrezeptor-aktivierendes Peptid [TRAP], ADP, Kollagen, Arachidonsäure, Epinephrin, Ristocetin) kommt es infolge Thrombozytenaggregation zur Abnahme der Trübung bzw. Zunahme der Lichtdurchlässigkeit in der Küvette. Dies wird detektiert und über die Zeit dargestellt. Laboratorien sollten eigene Normalbereiche etablieren; allgemein gilt eine maximale Zunahme der Lichttransmission um 60-80% als normal. [Tabelle 7](#) zeigt typische Befundkombinationen.
- Limitierung: Vorbedingung ist eine ausreichende Thrombozytenzahl, die erforderlichenfalls die Aufkonzentrierung durch Zentrifugation erlaubt. Dies erfordert ein größeres Probenvolumen. Die Methode eignet sich nicht für thrombozytopen Proben (i.a. mind. 100 G/l). Ausgeprägte optische Störeinflüsse wie Hämolyse, Ikterus, Lipämie stehen einer validen Untersuchung im Wege. Die Methode ist zeitintensiv, arbeitsaufwändig und eingeschränkt standardisierbar, ihre Ergebnisse können zwischen verschiedenen Untersuchern variieren. Delta-Storage-Pool-Defekte, eine vergleichsweise häufige Form milder Thrombozytopathien, werden nicht zuverlässig abgebildet.

6.7.5 Vollblut-Impedanzaggregometrie (Multiplate®)

- Indikation: primär Wirkungsmonitoring einer Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern (Acetylsalicylsäure, P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten); daneben orientierende Thrombozytenfunktionsprüfung bei vermuteter hereditärer oder erworbener Thrombozytopathie
- Methode: verwendet wird Vollblut, das mit einem vorzugsweise Hirudin-haltigen Aspirationssystem abgenommen wird. Nach Zugabe verschiedener Agonisten thrombozytärer Aktivierungswege (Thrombinrezeptor-aktivierendes Peptid [TRAP], ADP, Arachidonsäure) wird die Zunahme der Impedanz zwischen zwei Elektroden infolge der Bildung von Thrombozytenaggregaten erfasst. Das Ergebnis wird in *Arbitrary Units* (AU) angegeben.
- Limitierung: aufgrund der Verwendung von Vollblut und einer weitgehenden Standardisierung der Methode sind die Anforderungen an Probenvolumen, Thrombozytenzahl, Expertise und Zeitaufwand geringer als für die Lichttransmissionsaggregometrie in plättchenreichem Plasma. Allerdings ist die Datengrundlage von Zielwerten für thrombozytenfunktionshemmende Therapien wenig umfangreich.

6.7.6 Flowzytometrie

- Indikation: Abklärung auf hereditäre oder erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen
- Methode: verwendet wird Citrat- oder EDTA-Vollblut, das zur Vermeidung einer vorzeitigen Thrombozytenaktivierung mittels eines Aspirationssystems abgenommen wird, daneben auch plättchenreiches Plasma. Bei Verwendung von Vollblut können auch thrombozytopen Proben untersucht werden und reicht ein geringes Probenvolumen von $\leq 50 \mu\text{l}$ aus. Diese Methode eignet sich daher auch zur Untersuchung Neugeborener.
- Erfasst und dargestellt werden können

- Membranrezeptoren der Thrombozyten (Art und relative Anzahl; z. B. CD42 [GPIb/IX, VWF-Rezeptor], CD41b/61 [GPIIb/IIIa, Fibrinogen-Rezeptor], CD49/29 [GPIa/IIa, Kollagenrezeptor], GPVI [Kollagenrezeptor]),
- Degranulationsmarker wie CD63
- Aktivierungsmarker wie CD62P (P-Selectin)
- Limitierung: unsachgemäße Probenbehandlung (z. B. zu lange Lagerung, Lagerung im Kühlschrank; Blutentnahme mit einem Unterdrucksystem kann zur Voraktivierung der Thrombozyten führen).
- Noch unbefriedigende Standardisierung der Methode; hohe Kosten für Gerät und Reagenzien; Expertise zur Durchführung und Befundung erforderlich

Tabelle 6: Methoden zur Thrombozytendiagnostik

Methode	Vorteil	Nachteil	Erfasst
PFA	• Einfach, schnell • Vollblut; keine Probenvorbereitung • Untersuchung unter Scherstress, in Gegenwart von EC	• Mäßige Sensitivität für milde Störungen • Verfälschung bei TC-Penie, tiefem Hkt	TC-Adhäsion und -Aggregation
LTA	• Goldstandard • Weit verbreitet • Erfassung der TC-Funktion über die Zeit	• Aufwändige Probenvorbereitung • Expertise erforderlich • Variabilität, Standardisierung • Nicht bei TC-Penie • Untersuchung ohne Scherstress, EC	TC-Aggregation
Flowzytometrie	• Vollblut • Geringes Probenvolumen • Auch bei TC-Penie • Informativ bezüglich Rezeptoren, Degranulationsmarker, Aktivierungsmarker	• Expertise erforderlich • Standardisierung • Untersuchung ohne Scherstress • Endpunktmethode	• Zirkulierende ruhende und aktivierte TC • TC-LC-Aggregate • TC-Mikropartikel

Legende:

PFA = Platelet Function Analyzer; LTA = Lichttransmissionsaggregometrie in plättchenreichem Plasma nach Born; TC = Thrombozyten; EC = Erythrozyten; LC = Leukozyten; Hkt = Hämatokrit

Tabelle 7: Typische Befundkonstellationen in der Thrombozytenaggregometrie

Agonist	Adenosindiphosphat	Kollagen	Arachidonsäure	Epinephrin	Ristocetin
Störung					
Thrombasthenie Glanzmann	↓-↓ ↓	↓-↓ ↓	↓-↓ ↓	↓-↓ ↓	N
Bernard-Soulier-Syndrom	N	N	N	N	↓-↓ ↓
Acetylsalizylsäure	N-↓	N-↓	↓-↓ ↓	N-↓	N
P2Y₁₂-Antagonist	↓-↓ ↓	N	N	N	N
GPIIb/IIIa-Antagonist	↓-↓ ↓	↓-↓ ↓	↓-↓ ↓	↓-↓ ↓	N

6.8 Thrombophilieabklärung*

*vgl. [11, 12]

Indikationsstellung, Durchführung und Bewertung der Befunde erfordern hämostaseologische Sachkenntnis. Die präanalytischen und klinischen Umstände der Untersuchung müssen berücksichtigt werden. Nur bei einem Teil der Patienten mit Thromboembolien wird im Labor ein

thrombophiler Risikofaktor nachgewiesen; ein unauffälliges Ergebnis der Laborabklärung schließt eine hereditäre oder erworbene Thromboseneigung aber nicht aus.

6.8.1 Indikationen

Ob und in welchem Umfang eine Thrombophilieabklärung indiziert ist, ist Gegenstand der Diskussion. Konsens besteht darin, dass die unselektive Abklärung nach einer ersten venösen Thromboembolie nicht sinnvoll ist.

- Ein Erstereignis, das im Zusammenhang mit einem bedeutsamen transienten Auslöser aufgetreten ist (z. B. umfangreiche Operation), stellt im Allgemeinen keine geeignete Indikation zur Untersuchung dar.
- Bestimmte Patientengruppen sollten untersucht werden, sofern dies Konsequenzen für die Behandlung erwarten lässt, z. B.
 - Idiopathische Thromboembolie in jungem Alter (≤ 40 -50 J., nicht einheitlich definiert)
 - Familienanamnese unprovozierter venöser Thromboembolien oder bekannter hereditärer Marker (insbesondere Thrombophilien mit höherem Risiko, wie Antithrombin-, Protein C- oder S-Mangel); fokussierte Abklärung
 - Neugeborene/Kinder mit einer Purpura fulminans und Erwachsene mit Hautnekrosen unter Antikoagulation mit einem Vitamin K-Antagonisten (Protein C- oder S-Mangel?)
 - Thromboembolien, die nur mit einem schwachen prädisponierenden Faktor assoziiert waren (z. B. bereits langjährige östrogenhaltige Kontrazeption)
 - Thrombosen an atypischer Lokalisation, z. B. von Abdominalgefäßen oder Sinusvenen. Diese zeigen eine Assoziation mit erworbenen Thrombophilien (Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, myeloproliferative Neoplasien, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie)

6.8.2 Zeitpunkt und Bedingungen

Die Aussagekraft einer Thrombophilieabklärung wird durch Zeitpunkt und präanalytische Bedingungen bestimmt. Dies gilt besonders für eine Abklärung im akuten Stadium einer Thromboembolie oder unter dem Einfluss von Antikoagulanzen ([Tabelle 8](#)).

Folgende Bedingungen sollten möglichst eingehalten werden:

- Abstand von mind. 2-3 Wochen zum akuten Ereignis, von 2-4 Wochen zur Antikoagulation mit einem Vitamin K-Antagonisten.
- Die Untersuchung unter laufender oraler Antikoagulation (Vitamin K-Antagonisten, direkte orale Faktor Xa- oder Thrombin-Antagonisten [DOAK]) sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Lässt sich dies nicht umgehen, so sollten die Blutproben zum Zeitpunkt des niedrigsten DOAK-Plasmaspiegels 12-24 h nach der letzten Dosis abgenommen werden, um falsch-pathologische Befunde zu vermeiden. Diese sind aber auch bei niedrigen DOAK-Restspiegeln nicht ausgeschlossen.
- Erforderlichenfalls kann die DOAK-Restwirkung durch Zugabe von Aktivkohle zur Probe *in vitro* neutralisiert werden. Dies vermindert die Interferenz solcher Antikoagulanzen, beseitigt sie aber nicht in allen Fällen zuverlässig. Nicht alle Parameter sind in gleichem Ausmaß von einem Antikoagulanzeinfluss betroffen.
- Grundsätzlich sollten auffällige Werte vor Diagnosestellung unter geeigneten Bedingungen bestätigt werden.

Tabelle 8: Beispiele für Verfälschungen von Thrombophilie markern

Einfluss	Verfälschung
Akutes Stadium der Thromboembolie	• vermindertes Antithrombin, Protein C, Protein S
Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten	• vermindertes Protein C, Protein S • falsch-positives Lupus-Antikoagulans
Antikoagulation mit direktem Faktor Xa-/IIa-Antagonisten (Ausprägung je nach Substanz, Testsystem, Zeitintervall seit letzter Einnahme)	• falsch-pathologisches Lupus-Antikoagulans • falsch-normale APC-Ratio, Protein C- und Protein S-Aktivität • falsch-hohe Antithrombin-Aktivität • tiefere Gerinnungsfaktoren-Aktivität
Heparintherapie, iv-Thrombolyse	• vermindertes Antithrombin
Schwangerschaft	• vermindertes freies Protein S

Legende:

APC = aktivierte Protein C

6.9 Hereditäre Thrombophilien

Die Abklärung auf hereditäre Thrombophilien kann nach venösen Thromboembolien erfolgen, die unprovokiert oder in Verbindung mit einem schwachen Provokationsfaktor aufgetreten sind, sofern ihr Ergebnis eine therapeutische oder beratende Konsequenz hat oder eine fokussierte Familienabklärung ermöglicht.

Hereditäre Thrombophilien mit gesicherter Evidenz können unterteilt werden in (Tabelle 9)

- Punktmutationen einzelner Gerinnungsfaktoren (Faktor-V-*Leiden*-Mutation [Faktor V G1691A bzw. R506Q], Prothrombin-Mutation [Faktor II G20210A]), die mit hoher Prävalenz vorkommen, aber in heterozygoter Ausprägung nur mit einem moderaten Thromboserisiko einhergehen. Kombinierte oder homozygote Varianten führen zur bedeutsamen Erhöhung des Thromboembolierisikos.
- Seltene Mangelzustände natürlicher Gerinnungsinhibitoren (Antithrombin-, Protein C-, Protein S-Mangel), die mit einem höheren Thromboserisiko einhergehen
- Sonstige Mechanismen, wie bestimmte kongenitale Hypo-/Dysfibrinogenämien, konstitutiv erhöhte Aktivität einzelner Gerinnungsfaktoren (z. B. Faktor IX *Padua*)

Der Stellenwert einer Untersuchung auf hereditäre Thrombophilien für die Einschätzung des Rezidivthromboserisikos wird kontrovers diskutiert. Zumindest für die milden-moderaten hereditären Thrombophilien ist dieser gering und sind klinische Faktoren relevanter, insbesondere das unprovokierte oder provozierte Auftreten der Thromboembolie.

Die Abklärung kann aber Ausgangspunkt einer fokussierten Familienabklärung sein.

Die persistierend erhöhte Aktivität von Gerinnungsfaktoren (z. B. Faktor VIII) kann insbesondere nach unprovokiertem oder tumorassoziiertem Erstereignis mit einem erhöhten Rezidivthromboserisiko einhergehen.

Tabelle 9: Hereditäre Thrombophilien und Thromboserisiko

Prävalenz (%)			jährliches Thromboserisiko (%) (Personen ohne vorangehende VTE)			
Thrombophilie	Ca. in der Normal-bevölkerung	Patienten mit erster VTE	insgesamt	Schwangerschaft	OH	HRT
kein Defekt	85	50	0,01	0,1	0,02	0,32**
FVL heterozygot	3-7	10-20	0,05** 0,1-0,2*	0,2** 2,1*	0,1** 0,48*	1,6**
PT heterozygot	1-3	5-6	0,13*	0,5**	0,07	n.b.
Protein-C-Mangel	0,2-0,5	2-3	0,7*	1,7*	n.b.	n.b.
Protein-S-Mangel	0,2-0,5	2-3	0,8*	6,6*	n.b.	n.b.
Antithrombin-Mangel	0,1-0,3	1-2	1,7*	3*, 40**	n.b.	n.b.
FVL homozygot	0,1	1,5	0,8	8-16	n.b.	n.b.
FVL/PT kombiniert heterozygot	0,1	2	0,42*	4%*	0,17**	n.b.

Legende:

*Familienscreening, **Case-Control-Studien

FVL = Faktor-V-Leiden (FV G1691A), HRT = Hormonersatztherapie, n.b. = nicht bekannt, OH = Ovulationshemmer, PT = Prothrombin-Mutation (FII G20210A), VTE = venöse Thromboembolie

6.9.1 APC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation und Prothrombin-Genmutation

6.9.1.1 Indikationen

- Im Rahmen einer Thrombophilieabklärung oder Familienabklärung

6.9.1.2 Methoden

- Die hereditäre Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC-Resistenz) wird in plättchenarmem Citratplasma mittels chromogener Substratmethoden oder koagulometrischer Tests auf aPTT- oder *Russell viper venom* (RVV)-Basis bestimmt
- Die einer APC-Resistenz zugrunde liegende Faktor V *Leiden*-Mutation wird molekulargenetisch nachgewiesen, gleichermaßen die Prothrombin-Genmutation. (Faktor II G20210A). Nur in wenigen Fällen sind andere Mutationen Ursache einer angeborenen APC-Resistenz (Faktor V *Cambridge* oder *Hongkong*)

6.9.2 Physiologische Gerinnungsinhibitoren (Antithrombin, Protein C, Protein S)

6.9.2.1 Indikationen

- Verdacht auf einen hereditären (i. R. Thrombophilieabklärung) oder erworbenen Mangelzustand (z. B. bei Hepatopathie mit Synthesestörung, Sepsis, DIC)
- Unzureichende Heparinwirkung (Antithrombin)

6.9.2.2 Methoden

6.9.2.2.1 Antithrombin

- Wichtigster physiologischer Gerinnungsinhibitor, der Faktor IIa (Thrombin) und Faktor Xa hemmt. Die Messung der Antithrombin-Aktivität in plättchenarmem Citratplasma erfolgt mittels chromogener Substratmethoden anhand der Bestimmung der Restaktivität von der Probe zugegebenem Faktor Xa oder Faktor IIa (anti-FXa- oder anti-FIIa-Endpunkt). Unter Therapie mit direkten oralen Antikoagulanzen kann je nach Angriffspunkt des Antikoagulans (Faktor Xa- oder Thrombin-Inhibitor?), dessen Plasmaspiegel und dem Endpunkt des Tests ein überhöhter Wert resultieren. Zur weiteren Differenzierung eines verminderten Antithrombins kann die Antigenkonzentration mittels immunologischer Methoden bestimmt werden. Eine molekulare Diagnostik erfolgt in ausgewählten Fällen.

6.9.2.2.2 Protein C

- Protein C, ein Vitamin K-abhängig gebildeter physiologischer Gerinnungsinhibitor, inaktiviert Faktor VIIIa und Faktor Va. Die Messung der Protein C-Aktivität in plättchenarmem Citratplasma erfolgt mittels chromogener Substratmethoden, daneben auch koagulometrischer Methoden. Je nach Testsystem können etwa Lupus Antikoagulans und eine APC-Resistenz das Ergebnis beeinflussen. Koagulometrische Methoden können durch Heparin in hoher Konzentration, besonders aber durch direkte Faktor Xa- und Faktor IIa-Hemmer beeinflusst werden (falsch-hohe Werte). Zur weiteren Differenzierung eines verminderten Protein C kann die Antigenkonzentration mittels immunologischer Methoden bestimmt werden. Eine molekulare Diagnostik erfolgt in ausgewählten Fällen.

6.9.2.2.3 Protein S

- Protein S ist ein Vitamin K-abhängig gebildeter Cofaktor des aktivierten Protein C (APC). Zur Messung von Protein S in plättchenarmem Citratplasma sind verschiedene Methoden etabliert:
 - Immunologische Bestimmung des freien Protein S-Antigens (nicht an C4b-Binding-Protein gebundener wirksamer Anteil). Dieses wird als Standardparameter verwendet, da es unempfindlich gegenüber einer etwaigen APC-Resistenz ist (s.u.). Er erkennt aber einen seltenen Typ-II-Mangel mit diskrepanz vermindelter Protein S-Aktivität nicht.
 - Immunologische Bestimmung des gesamten Protein S-Antigens: erfasst auch nicht funktionelle Moleküle; wird in ausgewählten Fällen zusätzlich zu den anderen beiden Parametern bestimmt.
 - Messung der Protein S-Aktivität als APC-Cofaktor-Aktivität. Problematisch ist, dass die ungleich häufigere APC-Resistenz bei Faktor V *Leiden*-Mutation zu falsch-niedrigen Resultaten führen kann. Antiphospholipid-Antikörper können zu falsch-hohen oder falsch-niedrigen Werten führen. Ein hoher Heparinspiegel oder direkte Faktor Xa- oder Faktor IIa-Hemmer können zu falsch-hohen Resultaten führen. Häufig stimmt die Protein S-Aktivität nicht gut mit dem immunologisch gemessenen freien Protein S-Antigen überein. Eine molekulare Diagnostik erfolgt in ausgewählten Fällen.

6.9.3 Kongenitale Hypo-Dysfibrinogenämie

- Je nach molekularem Defekt können bestimmte kongenitale Hypo- und Dysfibrinogenämien mit einer Thromboseneigung einhergehen, andere mit einer Blutungsneigung.
- Als Suchtests eignen sich Thrombinzeit und Batroxobinzeit (Reptilasezeit), daneben die Parallelmessung des funktionell bestimmten Fibrinogens (*Clauss*) und des immunologisch bestimmten Fibrinogen-Antigens.
- Zur weiteren Charakterisierung sollte eine molekulargenetische Untersuchung erfolgen.

6.10 Erworbene Thrombophilien

6.10.1 Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (APS)*

*vgl. [13, 14]

Als Autoimmunerkrankung mit Beteiligung der Hämostase tritt es etwa in der Hälfte der Fälle primär oder aber sekundär auf dem Boden verschiedener Grunderkrankungen auf, insbesondere bei Kollagenosen wie dem systemischen Lupus erythematoses (SLE). Die klinischen Manifestationen umfassen makrovaskuläre und mikrovaskuläre Thrombosen, Schwangerschaftskomplikationen (wie Spontanaborte, intrauteriner Fruchttod, Präeklampsie) und nichtthrombotische Manifestationen (wie nichtinfektiöse Valvulopathie und Endokarditis, Thrombozytopenie).

Die Konsenskriterien der revidierten *Sapporo*-Klassifikation 2006 fordern:

- Den mindestens zweimaligen Nachweis bestimmter Antiphospholipid-Antikörper im Abstand von mindestens 12 Wochen (Lupus Antikoagulans, anti-Cardiolipin- und anti-β2 Glykoprotein-IgG/IgM)
- Bestimmte klinische Manifestationen

Die neuere Klassifikation des *American College of Rheumatology/European League against Rheumatism* (ACR/EULAR) 2023 berücksichtigt zusätzliche klinische Manifestationen und neuere pathophysiologische Erkenntnisse.

Für eine Übersicht beider Klassifikationen siehe [Tabelle 11](#). Es ist zu beachten, dass diese Klassifikationskriterien primär für wissenschaftliche Fragestellungen entwickelt wurden. Sie stellen keine klinischen diagnostischen Kriterien zur Bestätigung oder zum Ausschluss eines APS dar.

6.10.1.1 Indikationen

Bei Patienten mit Thromboembolien in Verbindung mit einem transienten schwerwiegenden Provokationsfaktor besteht i.d.R. keine Indikation zur Suche nach Antiphospholipid-Antikörpern ([Tabelle 10](#)).

Tabelle 10: Indikationen zur Labordiagnostik auf Antiphospholipid-Antikörper

VTE unprovoked oder mit schwachem Risikofaktor
Atypisch lokalisierte VTE (z. B. splanchnisch, Sinusvenen) ohne geeigneten Risikofaktor
Arterielle Thrombose bei <50-jährigen Patienten ohne geeigneten Risikofaktor
Thrombose oder Schwangerschaftskomplikationen bei Pat. mit SLE oder anderer Autoimmunopathie
Unerklärte mikrovaskuläre Thrombose
Livedo reticularis/Livedo-Vaskulopathie
Unerklärte PT- oder aPTT-Verlängerung (vor Beginn einer Antikoagulation)
Rezidivthrombose unter therapeutischer Antikoagulation (sofern nicht durch mangelhafte Therapieadhärenz oder anderen plausiblen Risikofaktor erklärt)
Thrombozytopenie
Rezidivierende Spontanaborte/Totgeburten/schwere Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz mit Manifestation <34 SSW
Kardiale Valvulopathie ohne andere Erklärung

Legende:

VTE = venöse Thromboembolie; SLE = systemischer Lupus erythematoses; SSW = Schwangerschaftswoche; aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit; PT = Prothrombinzeit

6.10.1.2 Methoden

- Die Laborabklärung umfasst üblicherweise
 - Lupus Antikoagulans (LAC) mittels 2 Methoden (*dilute Russell viper venom time* [DRVVT] und LAC-sensitive aPTT-Methode)
 - anti-Cardiolipin (aCL) IgG/IgM-Antikörper
 - anti-β₂-Glykoprotein (aβ₂GPI)-IgG/IgM-Antikörper
- Alle 3 Parameter sollten aus derselben Blutentnahme bestimmt werden; auffällige Befunde müssen anhand einer weiteren Untersuchung nach frühestens 12 Wochen bestätigt werden, bevor die Diagnose APS gestellt wird
- *Cut off-Wert* der aCL- und aβ₂GPI-Antikörper >99. Perzentile eines Normalkollektivs
- Risikostratifizierung anhand der serologischen Konstellation
 - Triple-Positivität mit höchstem Risiko klinischer APS-Manifestationen
 - Isoliertes LAC als Risikofaktor für Myokardinfarkt, ischämischen Schlaganfall, Schwangerschaftsmorbidität
- Der Stellenwert sonstiger Antiphospholipid-Antikörper (z. B. anti-Phosphatidylserin, anti-Phosphatidylinositol, anti-Annexin V) ist überwiegend nicht gesichert. Die zusätzliche Messung von anti-Phosphatidylserin/Prothrombin (PS/PT)-Antikörpern kann allerdings sinnvoll sein, da diese eine Korrelation mit klinischen Manifestationen aufweisen und so zur Risikostratifizierung beitragen. Dies gilt besonders in Fällen, in denen die zuverlässige Bestimmung von Lupus Antikoagulans nicht gelingt.
- Lupus Antikoagulans wird in 3 Schritten nachgewiesen
 - *Screening*: verlängerte Phospholipid-abhängige Gerinnungszeit
 - *Mixing*: Sofortinhibition im Plasma-Mischversuch
 - *Confirmation*: Nachweis der Phospholipid-Abhängigkeit des Inhibitors (Phospholipid-zugabe im Überschuss)
- Die Parallelbestimmung von Routine-Gerinnungstests (Quick/INR, Thrombinzeit, anti-Faktor Xa-Aktivitätstest) erfasst einen etwaigen Antikoagulanzeinfluss

6.10.1.3 Limitierung

- Die Messung von Lupus Antikoagulans (LAC) erfordert doppelt zentrifugiertes plättchenarmes Plasma (<10 G/l); Phospholipide aus Thrombozyten verkürzen die Gerinnungszeit und können zu abgeschwächten oder falsch-negativen Befunden führen. Gleiches kann wiederholtes Auftauen und Einfrieren von Proben bewirken, das zur Phospholipid-Freisetzung aus zerfallenden Thrombozyten führt.
- Antikoagulanzen: unter dem Einfluss direkter oraler Antikoagulanzen (DOAK), von Vitamin K-Antagonisten (VKA), direkten parenteralen Thrombininhibitoren und Heparinen sind falsch-pathologische LAC-Befunde möglich (Tabelle 8).
 - Sofern nach den klinischen Umständen möglich, sollte die Messung möglichst außerhalb einer Antikoagulationstherapie erfolgen (siehe oben)
 - Antikoagulanzen sollten erfasst werden (Abfrage bei der Auftragserteilung; Parallelmessung von Quick/INR, Thrombinzeit, anti-Faktor Xa-Aktivität)
 - Zur *in vitro*-Neutralisierung des DOAK-Effekts kann Aktivkohle eingesetzt werden, eines Heparineffekts Heparinase. Hingegen ist die Mischung mit Normalplasma zur Neutralisierung des VKA-Effekts unzuverlässig.
- Anti-Cardiolipin (aCL)- und anti-β2 Glykoprotein I (aβ2GPI)-Antikörper
 - Messung der Isotypen IgG und IgM; der Stellenwert des Isotyps IgA ist unklar
 - Messung mittels *solid phase*-Assays (ELISA, automatisierte Testsysteme)
 - Verwendung des gleichen Testsystems für beide Antikörper
 - Etablierung lokaler *cut off*-Werte (>99. Perzentile eines Normalkollektivs)
 - Ergebnisse verschiedener Testsysteme können erhebliche Unterschiede zeigen; bei hohem klinischem APS-Verdacht und negativem Testausfall kann die Wiederholung mit einem anderen Testsystem sinnvoll sein
 - Interferenz von Rheumafaktor, heterophilen Antikörpern (falsch-↑), Hämolyse, Ikterus, Lipämie
 - Assoziation mit Thrombosen, Schwangerschaftsmorbidität: IgG > IgM
 - Nachweis aCL und aβ2GPI gleichen Isotyps mit höherer APS-Wahrscheinlichkeit; isoliertes aCL IgM oder aβ2GPI IgM geringerer Stellenwert
 - Interpretation zusammen mit LAC-Test (Risikostratifizierung)

Tabelle 11: Vergleich der revidierten Sapporo-Klassifikation 2006 und der ACR/EULAR-Klassifikation 2023 des Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms

Kriterium	Sapporo 2006	ACR/EULAR 2023
Klassifikation	Mind. 1 klinisches und 1 Laborkriterium erforderlich	Mindestens 3 Punkte aus klinischen und 3 Punkte aus Labordomänen erforderlich
Klinische Kriterien-Manifestationen	2 klinische Kriterien • Gefäßverschlüsse (venös, arteriell, mikrovaskulär) • Schwangerschaftsmorbidität	6 klinische Domänen • Makrovaskuläre venöse Thrombose • Makrovaskuläre arterielle Thrombose • Mikrovaskuläre Thrombose • Schwangerschaftsmorbidität • Herzklappenbeteiligung • Hämatologisch (Thrombozytopenie)
Nichtkriterien- Manifestationen	Berücksichtigung von Herzklappenerkrankung, Livedo racemosa, Thrombozytopenie, Nephropathie, neurologischen Manifestationen, Lungen-/Nebennierenhämorrhagie	Berücksichtigung neurologischer Manifestationen
Laborkriterium	Persistierende APL-AK-Positivität nach 12 Wochen gefordert	Persistierende APL-AK-Positivität nach 12 Wochen gefordert
Zeitraumen APL-Positivität und klinische Kriterien	< 5 Jahre	Innerhalb 3 Jahre
Schwellenwerte für aCL- und/oder aß2GPI-AK	• aCL: > 40 GPL oder MPL oder > 99. Perzentile • aß2GPI: > 99. Perzentile	aCL oder aß2GPI: • moderat 40-79 Einh. • hoch $\geq$ 80 Einh. <i>Anmerkung:</i> bezieht sich auf ELISA-Methoden; allgemein wird <i>cut off</i> -Wert > 99. Perzentile eines Normalkollektivs empfohlen
Antikörper für Laborkriterium	• LA positiv • IgG aCL oder aß2GPI • IgM aCL oder aß2GPI IgM	• LA positiv • IgG aCL oder aß2GPI • IgM aCL oder aß2GPI: nicht ausreichend, falls isoliert – zählt nur als 1 Punkt)

6.10.2 Myeloproliferative Neoplasien und klonale Hämatopoiese

Venöse und arterielle Thromboembolien sind häufige Komplikationen, insbesondere von Polycythaemia vera und Essentieller Thrombozythämie. Es besteht eine Assoziation mit atypisch lokalisierten Thrombosen, besonders Abdominalvenenthrombosen wie Portal-, Mesenterial- und Milzvenenthrombosen oder Thrombosen der Lebervenen (*Budd-Chiari-Syndrom*).

- Nach atypischen Thrombosen, insbesondere bei Blutbildveränderungen wie Polyglobulie oder Thrombozytose, ist die zielgerichtete Weiterabklärung indiziert.
- Diese umfasst die molekulargenetische Suche nach MPN-assoziierten Mutationen wie Janus-Kinase 2 (*JAK2*)-, Calreticulin (*CALR*)- oder Thrombopoietin-Rezeptor (*MPL*)-Mutationen, ggf. eine Knochenmarksuntersuchung. Mittels *Next-Generation-Sequencing* (NGS) können mehrere solcher Mutationen gleichzeitig gesucht werden.
- Eine klonale Hämatopoiese unbestimmten Potentials (*clonal hematopoiesis of indeterminate potential*, *CHIP*) mit *JAK2*-Mutation geht ebenfalls mit einem erhöhten Thromboembolierisiko einher.

6.10.3 Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)

Als schwerwiegende prothrombotische Nebenwirkung einer Heparintherapie kann sie Ursache venöser, arterieller und mikrovaskulärer Gefäßverschlüsse mit hoher Mortalität sein. Sie beruht auf der Bildung thrombozytenaktivierender IgG-Antikörper gegen Plättchenfaktor 4 (PF4)-Heparin-Komplexe. Während oder kurz nach einer Heparinexposition - typischerweise zwischen Tag 5

bis 10 derselben - fällt die Thrombozytenzahl progredient ab. Falls wegen einer kürzlichen Heparin-Vorexposition (etwa letzte 3 Monate) eine Sensibilisierung besteht, kommt es bereits innerhalb des ersten Tages nach Reexposition zum Thrombozytenabfall. Gefäßverschlüsse treten meist mit oder nach dem Thrombozytenabfall auf, können diesem aber auch vorausgehen.

6.10.3.1 Methode

- Vor der Labordiagnostik muss die klinische Vortest-Wahrscheinlichkeit für eine HIT ermittelt werden; andernfalls sind pathologische Laborbefunde unklarer klinischer Relevanz möglich. Hierfür werden validierte Scores wie der 4T-Score und Algorithmen wie TORADI-HIT (www.toradi-hit.org) verwendet (Tabelle 12).
- Die Suche nach PF4/Heparin-Antikörpern mittels Immunoassays (z. B. teilautomatisierter Chemolumineszenzassay, ELISA) ist bei einer mittleren oder hohen Vortest-Wahrscheinlichkeit indiziert (oder falls die Ermittlung eines Scores z. B. aufgrund fehlender Thrombozytenwerte nicht möglich ist). Bei gegebener Indikation sollte sie so rasch wie möglich erfolgen.
- Die Bestätigung einer vermutlichen HIT erfolgt anschließend mittels funktioneller Tests (Heparin-induzierte Plättchenaktivierung [HIPA] oder Serotoninfreisetzungs-Assay [SRA]).

Tabelle 12: T-Score zur Ermittlung der Vortest-Wahrscheinlichkeit einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT)

Kriterium		2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
Thrombozytopenie		> 50% Abfall, Nadir > 20 G/l	30–50% Abfall oder Nadir 10–19 G/l	Abfall < 30% oder Nadir ≤ 10 G/l
Timing*		Tag 5–10 oder Tag 1 bei kürzlicher Heparinexposition	> Tag 10 oder unklar	< Tag 4 ohne kürzliche Heparinexposition
Thrombose		neue Thrombose oder anaphylaktoide Reaktion nach Heparinbolus	progrediente oder rekurrente Thrombose	keine
andere Ursache der Thrombozytopenie		keine	mögliche	bestimmte

Legende:

* Beginn der Heparin-gabe = Tag 0.

Bewertung: 1–3 Punkte = niedrige, 4–5 Punkte = mittlere, 6–8 Punkte = hohe Wahrscheinlichkeit.

Ein niedriger Score hat einen hohen negativen prädiktiven Wert. Falls die Ermittlung eines Scores nicht möglich ist (z.B. wegen fehlender Thrombozytenwerte oder Vorliegen anderer Umstände, die zu einer Thrombozytopenie führen können) sowie bei mittlerer oder hoher Vortest-Wahrscheinlichkeit, ist eine weitergehende labordiagnostische Abklärung indiziert.

6.10.4 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Diese klonale Blutzellerkrankung geht auf das Fehlen Glykosyl-Phosphatidyl-Inositol (GPI)-ankergebundener Komplementregulatoren auf der Oberfläche von Blutzellen zurück, die Folge erworbener Mutationen ist (insbes. CD55 und CD59). Dadurch kommt es zur einer unkontrollierten Komplementaktivierung mit intravasaler Hämolyse und Zytopenien. In Abhängigkeit von der Klonegröße treten schwerwiegende Thromboembolien auf, nicht selten von Abdominalgefäßen (z. B. Thrombosen von Pfortader, Mesenterial- oder Lebervenen [Budd-Chiari-Syndrom]). Nach solchen sollte an eine mögliche PNH gedacht werden.

6.10.4.1 Methoden

- Goldstandard zum Nachweis eines PNH-Blutzellklons ist die flowzytometrische Analyse mindestens 2 verschiedener Zelllinien unter Verwendung fluoreszenzmarkierten Aero-

lysins (FLAER) in Kombination mit monoklonalen Antikörpern, etwa gegen CD157 (Granulozyten, Monozyten) bzw. CD55/CD59 (Erythrozyten).

- Blutbild (Retikulozytenzahl; Zytopenien) und Hämolysemarker (z. B. LDH, Bilirubin, Haptoglobin) dienen als Screeningparameter

6.11 Antikoagulanzen

Diese können Ursache einer Blutungsneigung sein, insbesondere wenn komplizierende Faktoren hinzukommen, z. B.

- Mangelhaftes Monitoring von Vitamin-K-Antagonisten, Heparinen oder parenteralen direkten Thrombininhibitoren
- Medikamenteninteraktion mit Verstärkung der Antikoagulanzenwirkung
- Blutungsfördernde Komedikation (z.B. Azetylsalizylsäure oder andere Analgetika mit thrombozytenhemmender Nebenwirkung)
- Verminderte Elimination des Antikoagulans bei Nieren- oder Leberinsuffizienz
- Lokale blutungsbegünstigende Faktoren (z. B. gastrointestinale Ulzera)

6.11.1 Monitoring und Notfalldiagnostik

Die Stärke der Gerinnungshemmung durch die verschiedenen oralen und parenteralen Antikoagulanzen kann mittels kalibrierter Methoden quantifiziert werden (Tabelle 13). Falls spezifische bzw. kalibrierte Tests nicht verfügbar sind oder unklar ist, welches Antikoagulans überhaupt eingenommen wird, ermöglicht die Kombinationen weniger Routinetests eine Orientierung (Tabelle 14).

Tabelle 13: Eigenschaften ausgewählter Antikoagulanzen und Tests zum Monitoring

Antikoagulans	Halbwertszeit (Std.)	Renale Ausscheidung	Monitoring
Phenprocoumon	80-240	-	Quick/INR
Acenocoumarol	8-11	-	Quick/INR
UFH	1-2	+	anti-FXa, aPTT, TZ
LMWH	3-7	+	anti-FXa
Fondaparinux	13-21	++	anti-Xa
Argatroban	1	-	anti-FIIa, aPTT*, TZ**
Dabigatran	9-13	++	anti-FIIa, TZ**
Rivaroxaban	7-11	+	anti-FXa
Apixaban	10	+	anti-FXa
Edoxaban	10-14	+	anti-FXa

Legende:

*: Hilfsparameter, **: Ausschlussstest

anti-FIIa: anti-Faktor-IIa-Aktivitätstest, anti-FXa: anti-Faktor-Xa-Aktivitätstest, aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, LMWH: niedermolekulares Heparin in sc-Verabreichung, TZ: Thrombinzeit, UFH: unfractioniertes Heparin in kon-tin. iv-Verabreichung

Tabelle 14: Welches orale Antikoagulans wurde eingenommen? Rasche Orientierung mittels 3 Routinetests. Beachte: der Zeitabstand zwischen letzter Einnahme und Blutentnahme beeinflusst die Auslenkung der Tests

Antikoagulans	Quick/INR	Thrombinzeit	anti-FXa
Vitamin-K-Antagonist	+	-	-
Faktor-IIa-Antagonist (Dabigatran)	(-)	+	-
Faktor-Xa-Antagonist (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)	(+)	-	+

Legende:

+ = reagiert empfindlich; (+) = reagiert nur bei hohem Plasmaspiegel; (-) = reagiert kaum/nur geringfügig; - = reagiert nicht

6.12 Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC, Verbrauchskoagulopathie) und Sepsis-induzierte Koagulopathie (SIC)

6.12.1 DIC

Diese ist ein erworbenes Syndrom auf dem Boden verschiedener Grunderkrankungen. Sie geht mit einer gesteigerten intravasalen Thrombinbildung mit diffuser Fibrinbildung einher.

- Die DIC ist ein dynamischer Prozess, bei dem in kurzer Zeit (Stunden) relevante Veränderungen eintreten können. Daher ist der Verlauf von Messparametern oft aussagekräftiger als deren Momentaufnahme.
- Die Identifikation und Therapie der Grunderkrankung, die Bewertung ihrer klinischen Auswirkungen und der Dynamik ihrer Laborveränderungen sind von großer Wichtigkeit.
- Beispiele von Grundkrankheiten einer DIC
 - Sepsis und schwere Infektion
 - Trauma (z.B. Polytrauma, ZNS-Trauma)
 - Verbrennungen
 - Organnekrosen (z.B. Pankreatitis)
 - Tumorleiden (solide und hämatologische Neoplasien, z.B. Promyelozytenleukämie)
 - gynäkologische und geburtshilfliche Komplikationen (Fruchtwasserembolie, Gestose, Infektion, Entbindungskomplikationen wie Placenta praevia oder accreta u.a.)
 - Gefäßmalformationen wie große Angiodysplasien (z.B. *Kasabach-Merritt-Syndrom*), Aneurysmata, Hämangiome
 - ausgeprägte Hepatopathie
 - Toxine (Schlangengifte, Amphetaminderivate u.a.)
 - immunologische Reaktionen (Transfusionsreaktionen, Transplantatabstoßung, Graft-versus-Host-Disease)

6.12.1.1 Labor

- DIC-Scores müssen immer unter Einbezug des klinischen Kontexts bewertet werden
- Diagnostischer Minimalumfang, der die Berechnung des DIC-Scores der *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (Tabelle 15) erlaubt, ist
 - Quick-Test/Prothrombinzeit

- Fibrinogen
- D-Dimere
- Blutbild

6.12.1.2 SIC

- Die SIC tritt bei über 20% der Patienten mit einer Sepsis auf. Sie ist durch systemische Inflammation und Gerinnungsaktivierung gekennzeichnet und geht mit erhöhter Mortalität einher.
- Die SIC bezeichnet eine sepsisspezifische frühe bzw. noch kompensierte Koagulopathie und kann sich zu einer Overt DIC fortentwickeln.
- Die frühzeitige Erkennung ist prognostisch relevant. Besonders kritisch kranke septische Patienten auf der Intensivstation sollten daher fortlaufend monitoriert werden.
- Diagnosekriterien werden in [Tabelle 15](#) aufgeführt. Wie dies für die DIC gilt, ist auch der SIC-Score stets im klinischen Kontext zu bewerten.

Tabelle 15: Overt DIC-Score (2025) und SIC-Score der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)

Parameter	Score	Overt DIC 2025	SIC
		Range	Range
Thrombozyten (G/l)	2	<50	<100
	1	≥50 - <100	≥100 - <150
D-Dimere	3	>7x obere Normgrenze	-
	2	>3x obere Normgrenze	-
PT-INR	2	PT-Verlängerung ≥6 s	PT-INR >1.4
	1	PT-Verlängerung ≥3 - <6 s	PT-INR 1.2 - ≤1.4
Fibrinogen (g/l)	1	<1	-
SOFA score	2	-	≥2
	1	-	1
Gesamt-Score für Diagnose DIC/SIC		Overt DIC bei ≥5	SIC bei ≥4

Legende:

DIC = Disseminierte intravasale Gerinnung; SIC = Sepsis-induzierte Koagulopathie; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; PT = Prothrombinzeit; INR = International Normalized Ratio.

Beachte: Für die Diagnose SIC ist neben einem Gesamtscore von ≥4 auch ein Teilscore aus Thrombozytenzahl und PT-INR von mindestens 3 erforderlich. Der SOFA-Anteil erfasst die respiratorische, kardiovaskuläre, hepatische und renale Komponente.

6.13 Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)*

**vgl. [15, 16]*

Thrombotische Mikroangiopathien (TMA) sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, deren gemeinsames Kennzeichen der Verschluss der Mikrozirkulation durch Thrombozytenagregate ist ([Tabelle 16](#)) (siehe auch [Onkopedia Leitlinie Thrombotische Mikroangiopathie](#)).

- *Primäre* TMA sind die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) und das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS)

- *Sekundäre* TMA treten in Verbindung mit verschiedenen Erkrankungen oder Medikamenten und nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation auf

Tabelle 16: Thrombotische Mikroangiopathien

	Entität
primäre TMA	• idiopathische TTP mit schwerer ADAMTS13-Defizienz (immunologisch [iTTP], kongenital [cTTP]) • HUS (typisch [Diarrhoe-positiv, D+], atypisch [Diarrhoe-negativ, D-])
sekundäre TMA	• nach allogener HSZT • bei disseminiertem Tumorleiden • medikamentenassoziiert (z.B. Mitomycin C, Cyclosporin, Gemcitabin) • bei anderen Erkrankungen (z.B. SLE, HIV) • bei Schwangerschaft, HELLP-Syndrom

Legende:

ADAMTS13: A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13 (von-Willebrand-Faktor-spaltende Protease); HELLP: Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets; HSZT: hämatopoietische Stammzelltransplantation, HUS: hämolytisch-urämisches Syndrom, SLE: systemischer Lupus erythematodes, TTP: thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

6.13.1 Labor

- Blutbild mit z. T. ausgeprägter Thrombozytopenie und mikroangiopathischer hämolytischer Anämie
- Der Blutaussstrich kann fragmentierte Erythrozyten (Fragmentozyten, Schistozyten) zeigen
- Immunhämatologie: direkter Antiglobulintest (*Coombs*-Test) typischerweise negativ
- Klinisch-chemisches Labor: Auffälligkeiten von Hämolyse- und Ischämiemarkern in variabler Konstellation (z. B. Anstieg von LDH, Bilirubin, Troponin, Kreatinin, Verminderung von Haptoglobin)
- Die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) beruht auf einer schweren Aktivitätsminderung der VWF-spaltenden Protease ADAMTS13 auf <10% des Normalwertes. Der Nachweis einer solchen schweren ADAMTS13-Defizienz bestätigt die Diagnose TTP.
 - Meist durch inhibierende Autoantikörper gegen ADAMTS13 (erworbene oder immun-TTP, iTTP).
 - Sehr selten infolge homozygoter oder *compound*-heterozygoter Mutationen im *ADAMTS13*-Gen (kongenitale TTP, cTTP)

6.13.2 Methode

- Zur Messung der ADAMTS13-Aktivität im Plasma stehen verschiedene kommerzielle teil-automatisierte oder automatisierte Methoden zur Verfügung. Gebräuchlich sind Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (FRET)-Assays, daneben chromogene ELISA. Die Tests verwenden als Substrat zumeist ein synthetisches Peptid aus 73 Aminosäuren, welches die Spaltstelle für ADAMTS13 in der A2-Domäne des von-Willebrand-Faktors enthält.
- Die Untersuchung erfolgt in Citratplasma, selten auch Serum oder Heparinplasma. EDTA-Plasma ist zur Analyse unbrauchbar, da ADAMTS13 durch EDTA inaktiviert wird.
- ADAMTS13-inhibierende Autoantikörper werden durch Inkubation von Patientenplasma und Normalplasma nachgewiesen.

- Bei Verdacht auf eine kongenitale TTP sollte nach ursächlichen Mutationen im *ADAMTS13*-Gen gesucht werden.
- In der Akutsituation erleichtern validierte Scores wie der *French TMA*-Score oder der *PLASMIC*-Score anhand weniger Kriterien die klinische Einschätzung, falls ein Labortest der ADAMTS13-Aktivität nicht zur Verfügung steht.

6.13.3 Limitationen

- Starke optische Einflüsse (Hämolyse, Ikterus, Lipämie) stören die Messung

9 Literatur

1. Kitchen S, Adcock DM, Dauer R, et al.: International Council for Standardisation in Haematology (ICSH) recommendations for collection of blood samples for coagulation testing. *Int J Lab Hematol*. 2021 Aug;43(4):571-580. DOI:10.1111/ijlh.13584
2. Kitchen S, Adcock DM, Dauer R, et al.: International Council for Standardization in Haematology (ICSH) recommendations for processing of blood samples for coagulation testing. *Int J Lab Hematol*. 2021 Dec;43(6):1272-1283. DOI:10.1111/ijlh.13702
3. Rühl H, Miesbach W, Müller J. Laboratory challenges in the era of novel haemophilia therapies. *Transfus Med Hemother* 2026; DOI:10.1159/000552710
4. James PD, Connell NT, Ameer B, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guideline on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv* 2021; 5: 280-300. DOI:10.1182/bloodadvances.2020003265
5. Platton S, Baker P, Bowyer A, et al.: Guideline for laboratory diagnosis and monitoring of von Willebrand disease: A joint guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation and the British Society for Haematology. *Br J Haematol*. 2024 May;204(5):1714-1731. DOI:10.1111/bjh.19385
6. Tosetto A & Eikenboom J. Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease. *Haematologica* 2026; 111: 35-43. DOI:10.3324/haematol.2024.286011
7. Ninivaggi M, de Laat-Kremers R, Tripodi A, et al. Recommendations for the measurement of thrombin generation: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/ Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost* 2021; 19: 1372-1378. DOI:10.1111/jth.15287
8. Depasse F, Binder NB, et al.: Thrombin generation assays are versatile tools in blood coagulation analysis: A review of technical features, and applications from research to laboratory routine. *J Thromb Haemost*. 2021 Dec;19(12):2907-2917. DOI:10.1111/jth.15529.
9. Drotarova M, Zolkova J, Belakova KM, et al.: Basic Principles of Rotational Thromboelastometry (ROTEM®) and the Role of ROTEM-Guided Fibrinogen Replacement Therapy in the Management of Coagulopathies. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Oct 16;13(20):3219. DOI:10.3390/diagnostics13203219
10. Gresele P; Subcommittee on Platelet Physiology of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Diagnosis of inherited platelet function disorders: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015 Feb;13(2):314-22. DOI:10.1111/jth.12792
11. Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, et al.: Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. 2022 Aug;198(3):443-458. DOI:10.1111/bjh.18239

12. Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L, et al.: American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. Blood Adv. 2023 Nov 28;7(22):7101-7138. DOI:[10.1182/bloodadvances.2023010177](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010177)
13. Devreese KMJ, Bertolaccini ML, Branch DW, et al.: An update on laboratory detection and interpretation of antiphospholipid antibodies for diagnosis of antiphospholipid syndrome: guidance from the ISTH-SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. J Thromb Haemost. 2025 Feb;23(2):731-744. DOI:[10.1016/j.jtha.2024.10.022](https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.10.022)
14. Tripodi A, Cohen H, Devreese KMJ. Lupus anticoagulant detection in anticoagulated patients. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost. 2020 Jul;18(7):1569-1575. DOI:[10.1111/jth.14846](https://doi.org/10.1111/jth.14846)
15. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2020 Oct;18(10):2486-2495. DOI:[10.1111/jth.15006](https://doi.org/10.1111/jth.15006) . Erratum in: J Thromb Haemost. 2021 May;19(5):1381. DOI:[10.1111/jth.15304](https://doi.org/10.1111/jth.15304)
16. Scully M, Rayment R, Clark A, et al.: A British Society for Haematology Guideline: Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies. Br J Haematol. 2023 Nov;203(4):546-563. DOI:[10.1111/bjh.19026](https://doi.org/10.1111/bjh.19026)

15 Anschriften der Verfasser

PD Dr. med. Oliver Meyer

Blutspendedienst der Landesverbände des DRK
Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen,
Oldenburg und Bremen, Institut Springe
Eldagsener Str. 28
31832 Springe
oliver.meyer@bsd-nstob.de

Prof. Dr. Jens Müller

Uniklinikum Bonn
Institut für Exp. Hämatologie und Transfusionsmedizin
Geb. 43 | Raum 1G/043
Venusberg-Campus 1
53127 Bonn
jens.mueller@ukbonn.de

Dr. med. Stefani Parmentier

KRH Klinikum Siloah
Stadionbrücke 4
30459 Hannover
stefani.parmentier@krh.de

Ao. Univ. Prof. Dr. Peter Quehenberger

Klinisches Institut für Labormedizin
Universitätsklinikum AKH-Wien, Leitstelle 5H
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
Peter.quehenberger@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Ulrich Sachs

Institut für Klinische Immunologie,
Transfusionsmedizin und Hämostaseologie
der Justus-Liebig-Universität
Langhansstr. 7
35392 Gießen
ulrich.sachs@med.uni-giessen.de

PD Dr. med. Jan-Dirk Studt

Universitäts Spital Zürich
Klinik für Medizinische Onkologie
und Hämatologie
Rämistr. 100
CH-8091 Zürich
jan-dirk.studt@usz.ch

Dr. Christoph Sucker

COAGUMED Gerinnungszentrum GmbH
Medizinisches Versorgungszentrum (MVZ)
Tauentzienstraße 7 b/c
10789 Berlin
cs@coagumed.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).