

## Thrombozytenfunktionsdiagnostik in der täglichen Praxis

Angeborene sowie erworbene Thrombopathien, gezielt medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung (ASS, ADP-Rezeptorantagonisten, GP IIb/IIIa-Hemmer), von Willebrand Syndrom, präoperatives Screening

Die Klärung von Gerinnungsstörungen bildet einen Schwerpunkt im Spektrum des IMD Berlin. In enger Kooperation zwischen den Einsendern und unseren Laborärzten gelingt es, auch komplexe Gerinnungsstörungen kompetent abzuklären. Im kurativen Fall ist der Leistungsumfang im EBM und in der GOÄ enthalten. Im EBM ist die Diagnostik durch die **Ausnahmekennziffer 32011** budgetneutral.

### Hintergrund

Ein gestörtes Gleichgewicht bei der Blutgerinnung (Hämostase) kann sowohl mit einer Blutungsneigung (hämorrhagische Diathese, Hämophilie), als auch mit einer Thromboseneigung (Thrombophilie) einhergehen.

In den letzten Jahren wuchs die Erkenntnis, dass eine strikte Trennung zwischen zellulären und plasmatischen Gerinnungsabläufen die tatsächlichen Abläufe im lebenden Organismus nicht angemessen widerspiegelt. Somit können auch unsere koagulometrischen Gerinnungsteste im zellfreien Plasma die Gesamtheit der Prozesse nicht erfassen.

Das aktuelle, sog. „zellbasierte Gerinnungsmodell“ verdeutlicht die enge Verknüpfung von zellulären sowie plasmatischen Prozessen und hebt die zentrale Rolle der Blutplättchen hervor.<sup>1)</sup>

Hieraus ergab sich wiederum die Forderung, auch die Funktion der Thrombozyten besser erfassen zu können.

Von den seltenen angeborenen Störungen der primären Thrombozytenfunktion (bspw. M. Glanzmann, Bernard-Soulier-Syndrom) sind die wesentlich häufigeren, erworbenen Störungen abzugrenzen. Oft sind Medikamente (typischerweise ASS/Aspirin – aber auch verschiedene andere Schmerzmittel, Hormone etc.) ursächlich hierfür verantwortlich. Differentialdiagnostisch kommen jedoch auch andere Krankheitszustände, Leberfunktionsstörungen, Eiweißverlustsyndrom, Niereninsuffizienz etc.) in Frage, welche die Gerinnung funktionell beeinträchtigen können.

Pathologische Veränderungen der Gerinnung sind nicht nur perioperativ von Interesse, um z. B. die Blutungsrisiken abzuschätzen. Sie stehen vermehrt im Blickpunkt der Diagnostik bei der ätiologischen Abklärung von vaskulären Ereignissen wie dem Schlaganfall, der koronaren Herzerkrankung oder aber auch von Schwangerschaftskomplikationen. Moderne Analyseverfahren schaffen die Möglichkeit einer differenzierten Klärung erworbener und hereditärer Störungen der Hämostase, wobei es heute auch gelingt, verschiedene Defekte der zellulären Hämostase zu erfassen.

### Thrombozytenfunktionsdiagnostik

#### Indikationen

Das Monitoring der Thrombozytenfunktion gewinnt vor dem Hintergrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse zunehmend an diagnostischer Bedeutung. Die wichtigsten Indikationen lassen sich dabei wie folgt zusammenfassen:

#### Überprüfung der Medikamentenwirkung

Von Zykllooxygenaseinhibitoren (z. B. ASS), ADP-Rezeptorantagonisten (z. B. Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor), GP IIb/IIIa-Hemmern (Abciximab, Tirofiban, Eptifibatide) oder Desmopressin (Minirin®, Octostim®) auf die Thrombozytenfunktion.

Arteriosklerotische Erkrankungen und deren Folgen stellen einen großen Teil der Krankheitsbilder in der Praxisroutine dar. Medikamente wie ASS oder Clopidogrel finden daher breite Anwendung. Die Frage einer effizienten Aggregationshemmung in der Primär- oder Sekundärprophylaxe (z. B. nach Herzinfarkt, Stent-Implantation, Schlaganfall oder bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit) kann jedoch nicht durch die üblichen plasmatischen Gerinnungstests Quick oder aPTT beantwortet werden. Auch vor dem Hintergrund der sich mehrenden Evidenzen einer sogenannten „Resistenz“ gegenüber ASS und Clopidogrel gewinnt daher die funktionelle Klärung an Bedeutung. Wenngleich in mehreren klinischen Studien eindeutig gezeigt werden konnte, dass Patienten mit geringerer Blockade der Thrombozytenaggregation eine signifikant höhere Rate an Reereignissen hatten als Patienten mit ausreichender Wirkung der Medikamente<sup>2), 3), 4)</sup>, werden die Daten bzgl. der verbesserten Langzeitprognosen nach Therapieumstellung noch diskutiert.<sup>5)</sup>

#### Präoperatives Screening von Patienten bei entsprechender Risikoanamnese

Speziell vor planbaren Eingriffen in kritischen Bereichen (z. B. an Augen, ZNS/Spinalkanal) sollten Störungen der Hämostase oder auch eine evtl. noch bestehende Wirkung antithrombozytärer Substanzen geklärt werden. Die Störungen der primären Hämostase werden dabei nicht durch Quick und aPTT erfasst! Gerade bei Patienten mit Auffälligkeiten in der Anamnese (Petechien, Vibices, verstärkte Regel-, Nasen- oder Schleimhautblutungen, Hämatomneigung) können intra- oder postoperative Blutungskomplikationen durch die präoperative Thrombozytenfunktionsdiagnostik vermieden werden.

#### Abklärung bei Verdacht auf eine Thrombozytenfunktionsstörung beim von Willebrand-Syndrom

Das von Willebrand-Syndrom (vWS) bildet das häufigste vererbte Blutungsleiden. Die Thrombozytenfunktions-

diagnostik ist eine Screeningmethode zur Erfassung dieses Defektes und kann zur Diagnostik des vWS beitragen. Nach einer Diagnosesicherung durch spezifische Methoden kann unter Kenntnis des Subtyps des vWS eine spezifische Therapie erfolgen, die bezüglich ihrer Effizienz durch die Thrombozytenfunktionsdiagnostik beurteilt werden kann. Durch den sog. „Minirin-Test“ ist es möglich, das Ansprechen auf eine DDAVP-Gabe (z. B. Minirin® i. v. oder Octostim® nasal) individuell festzustellen und somit die perioperative Therapiestrategie zu optimieren.

### Präanalytische Besonderheiten

Die Blutentnahme erfolgt nach leichter und kurzzeitiger Venenstauung (idealerweise ohne Stau; sonst nach Punktion die Venenstauung sofort lösen) in Spezialmonovetten.

Die Probe nicht schütteln, sondern zur Durchmischung vorsichtig schwenken. Da eine Limitierung der Methode durch die Thrombozytenzahl sowie den Hämatokrit vorliegt, werden diese separat bestimmt (bitte zusätzlich EDTA-Blut schicken). Nach Abnahme ist das Material bei Raumtemperatur zu lagern (**keinesfalls kühlen!**). Es darf nicht zentrifugiert und keinen massiven Erschütterungen ausgesetzt werden.

Das Material ist sehr labil und muss innerhalb von 3 Stunden zwischen 11:00 Uhr und 15:00 Uhr im Labor sein. Deshalb bitten wir, die Blutentnahme auf die Touren des Fahrdienstes abzustimmen. Eine terminliche Absprache mit dem Labor zur Organisation des Transportes ist möglich unter 030-77001-0.

**Empfehlenswerter ist aber die Blutabnahme (vormittags) im Labor!** Die Zeiten der Blutentnahme erfragen / vereinbaren Sie bitte unter 030 - 77001 0.

### Material

- 2 Spezial-Monovetten mit gepuffertem Citratblut (Anforderung " PFA100-Analytik")
- 1 EDTA-Monovette („Kleines Blutbild“)
- 1 Citrat-Monovette („Quick, aPTT“)

### Anforderung

Die Anforderung lautet „Thrombozytenfunktionsdiagnostik PFA<sup>100</sup>-Analytik“, „Kleines Blutbild“, „Quick, aPTT“.

**Bitte vermerken Sie unbedingt auf dem Anforderungsschein Angaben zur Blutungsanamnese, Medikation (Dosis, Indikation etc.) und Begleiterkrankungen des Patienten.**

### Therapie

Auf der Basis einer rationellen Stufendiagnostik können nach Klärung der zugrunde liegenden Gerinnungsstörung Empfehlungen für die Therapie und/oder Prophylaxe erarbeitet werden, bzw. können Empfehlungen für die perioperative Therapie mit gerinnungsaktiven Substanzen gegeben werden.

Telefonische Rücksprache bzgl. der Interpretation oder weiterer Diagnostik:

Herr Dr. med. K.- G. Heinze, 030-77001 120.

### Literatur

- Hoffman M, Monroe DM: A Cell-based Model of Haemostasis, Thromb Haemost, 85: 958-965, 2001.
- Gum PA et al.: A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 19; 41 (6): 961-965, 2003.
- Gurbel PA et al.: Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance and the effect of pretreatment platelet reactivity. Circulation 17;107 (23): 2908-2913, 2003.
- Steinhuibl SR et al.: Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention: results of the GOLD (AU-Assessing Ultegra) multicenter study. Circulation 29; 103 (21): 2572-2578, 2001.
- Siller-Matula JM et al.: Why have studies of tailored anti-platelet therapy failed so far? Thromb Haemost 2013; 110: 628 - 631.