

Diagnostische Pfade in der Laboratoriumsmedizin

Isolierte Quick-Wertverminderung

Die Quick-Wert-Bestimmung ist im niedergelassenen, ambulanten Bereich die mit Abstand häufigste Gerinnungsuntersuchung. Diese korrekt auch als Thromboplastinzeit (TPZ) bezeichnete Untersuchung stellt den klassischen Gruppentest zur Überwachung des exogenen Aktivierungsweges der plasmatischen Gerinnung dar. Die Hauptursache für die hohen Untersuchungszahlen liegt an der in Deutschland immer noch sehr verbreiteten oralen Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten. Außerdem sind Gerinnungsuntersuchungen fakultativer bzw. obligater Bestandteil einiger Komplexziffern zur OP-Vorbereitung. Auch hier ist der Quick-Wert der am meisten angeforderte Gerinnungsparameter. Als Bestandteil des Praxislabor kann dieser Parameter auch als Point-of-Care-Verfahren (POCT) durchgeführt werden. Aufgrund dieser hohen Anforderungszahlen, die in den letzten Jahren versorgungsbedingt sogar noch zugenommen haben, findet man immer wieder isolierte Quick-Wert-Erniedrigungen, die in jedem Fall weiter abgeklärt werden sollten.

Beim erstmaligen Auftreten, insbesondere im Vergleich zu Vorbefunden, sollte in unmittelbar zeitlichem Zusammenhang eine Kontrolluntersuchung durchgeführt werden. Ergibt diese wieder einen Normalbefund, sollten die präanalytischen Bedingungen bei der Quick-Wert-Bestimmung überprüft werden.

Um die Freisetzung von Gewebsthromboplastinen oder die lokale Aktivierung der Fibrinolyse zu vermeiden, sollte das Blut direkt aus der Vene mit kurzfristiger Venenstauung (< 1 Minute) entnommen werden. Das mit Citrat vorgelegte Abnahmeröhrchen ist nach vollständiger Füllung mehrfach leicht über Kopf zu schwenken, um eine ausreichende Durchmischung zu erreichen. Bei extrem hohen bzw. extrem



niedrigen Hämatokritwerten müssen rechnerische Korrekturen vorgenommen werden. Kann das Citratblut nicht zeitnah (< 4 Stunden) analysiert werden, muss durch Zentrifugation Plasma gewonnen werden. Der TPZ/Quick-Wert ist im Citratplasma bei Raumtemperatur 24 Stunden stabil. Dies gilt auch für die Einzelfaktoren.

Korrekt zum Ziel

Das korrekte präanalytische Vorgehen bei der Blutentnahme betrifft aber nicht nur die zügige Bestimmung der empfindlichen Gerinnungsparameter, sondern auch die korrekte Füllung der Abnahmeröhrchen und die Einhaltung des damit verbundenen Mischungsverhältnisses. So führt ein zu hoher Citratanteil zwar grundsätzlich zu verlängerten Gerinnungszeiten, eine prozentuale Abschätzung des Fehlers ist aber in keinem Fall möglich. Bei einem zu geringen Citratanteil besteht die Gefahr von Teilgerinnung oder falschkurzen Gerinnungszeiten. Ein nicht ausreichend gefülltes Röhrchen darf deshalb nicht zur Bestimmung des Quick-Wertes verwendet werden. Auch die Bestimmung der TPZ aus hämolytischem Material sollte nicht durchgeführt werden,

da anionische Phospholipide, die von Zellmembranen freigesetzt werden können, die Gerinnungszeiten verkürzen.

Bei der klassischen Antikoagulantientherapie mit Vitamin-K-Antagonisten blockieren die Cumarine auf der exogenen Seite der plasmatischen Gerinnung die Vitamin K-abhängige Carboxylierung der Faktoren II, VII und X sowie Protein C und S. Entsprechend der Halbwertszeiten fallen zuerst der Faktor VII und dann die Faktoren X und II ab. Zusätzlich ist auch noch im intrinsischen System der Faktor IX betroffen. Der Faktor V bleibt normal.

Die Bewertung der korrekten therapeutischen Einstellung sollte grundsätzlich über den INR-Wert erfolgen, da aufgrund unterschiedlicher Thromboplastinpräparationen in Abhängigkeit vom Hersteller eine mangelnde Vergleichbarkeit der TPZ/Quick-Werte besteht. Auch lässt sich je nach verwendetem Bestimmungs-Kit ein abweichende Interferenz von Protein induced vitamin Kabsence (PIVKAs) bei der Aktivierung der Gerinnung mit differenten Thromboplastinen nachweisen.

Tabelle 2: Einflüsse der neuen oralen Antikoagulantien auf die Gruppenteste in der Gerinnung

Substanz	Substanz	Handelsname	Dosierung	PTT	TPZ		TZ	Fibrinogen	
					%	INR		derived	Clauss
direkter IIa-Inhibitor reversibel	Argatroban	Argatra	Prophylaxe	↑/↑↑	↓	↑↑	↑↑↑	↑	↓
			Therapie	↑↑	↓↓	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	↓↓
direkter IIa-Inhibitor irreversibel	Lepirudin	Refludan	Prophylaxe	↑/↑↑	↔/↓	↑	↑↑↑	↔/↑	↔/↓
			Therapie	↑↑	↓	↑↑	↑↑↑	↑	↓
direkter IIa-Inhibitor reversibel	Dabigatran	Pradaxa	Prophylaxe	↑/↑↑	↓	↑	↑↑↑	↔	↔
			Therapie	↑↑	↓↓	↑↑	↑↑↑	↑	↔/↓
indirekter Xa-Inhibitor	Fondaparinux	Arixtra	Prophylaxe	↔	↔	↔	↔	↔	↔
			Therapie	↔/↑	↔	↔	↔	↔	↔
direkter Xa-Inhibitor	Rivaroxaban	Xarelto	Prophylaxe	↔/↑	↓	↑	↔	↔/↑	↔
			Therapie	↑	↓↓	↑↑	↔	↑	↔

Quelle: „Labor und Diagnose“, L. Thomas Th-Books Verlagsgesellschaft mbh 8. Auflage 2012

Sollte eine Therapie mit den neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) vorliegen, kommt es ebenfalls zu massiven Veränderungen in den globalen Gerinnungstesten (Zusammenfassung siehe Tabelle 2), die aber diagnostisch nicht verwertbar sind. Lediglich mit einer verlängerten aPTT lässt sich der qualitative Nachweis einer Einnahme dieser Antikoagulantien belegen. Zum direkten Nachweis können in seltenen Fällen und nur nach Rücksprache mit dem Facharzt für Laboratoriumsmedizin IIa bzw. Xa-Inhibitionsteste durchgeführt werden. Eine routinemäßige Bestimmung ist aber in keinem Fall nach den geltenden Leitlinien zu empfehlen.

Die TPZ ist einer der empfindlichsten Parameter zur Beurteilung der Syntheseleistung der Leber bei akutem Parenchymschaden. Alle Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren werden in der Leber gebildet, sodass insbesondere durch die kurze Halbwertszeit des Faktors VII (2-4 Stunden) die TPZ wesentlich früher als die aPTT verlängert ist. Im Gegensatz zum akuten Leberparenchymschaden hat die TPZ bei der Leberzirrhose keine prognostische Aussagekraft. Hier spielen Syntheseparameter wie der Albuminwert oder die Cholinesterase (CHE) eine wichtigere Rolle.

Einzelbestimmung bei unklaren Fällen
Liegen weder eine Therapie mit oralen

Antikoagulantien noch ein akuter Leberschaden vor, muss bei unklaren Fällen eine Einzelbestimmung des Faktors VII durchgeführt werden. Sollte auch dieser nicht vermindert sein, können zur weiteren Abklärung die Faktoren V und X bestimmt werden. Während ein angeborener Mangel dieser Faktoren äußerst selten ist, kann es bei einer Asparaginase-Therapie zum Abfall dieser Faktoren kommen. Die Faktor X-Aktivität kann auch bei einer Amyloidose erniedrigt sein. Hier sollte in einem weiteren Schritt die Bestimmung der Antiphospholipid-Antikörper erfolgen.

Sind allerdings sowohl der Faktor VII wie auch der Faktor X vermindert, muss an weitere Ursachen für einen Vitamin K-Mangel, wie Resorptionsstörungen (Malabsorption, Gallengangverschluss, Gallenfistel) oder eine Änderung der Darmflora durch Antibiotika gedacht werden.

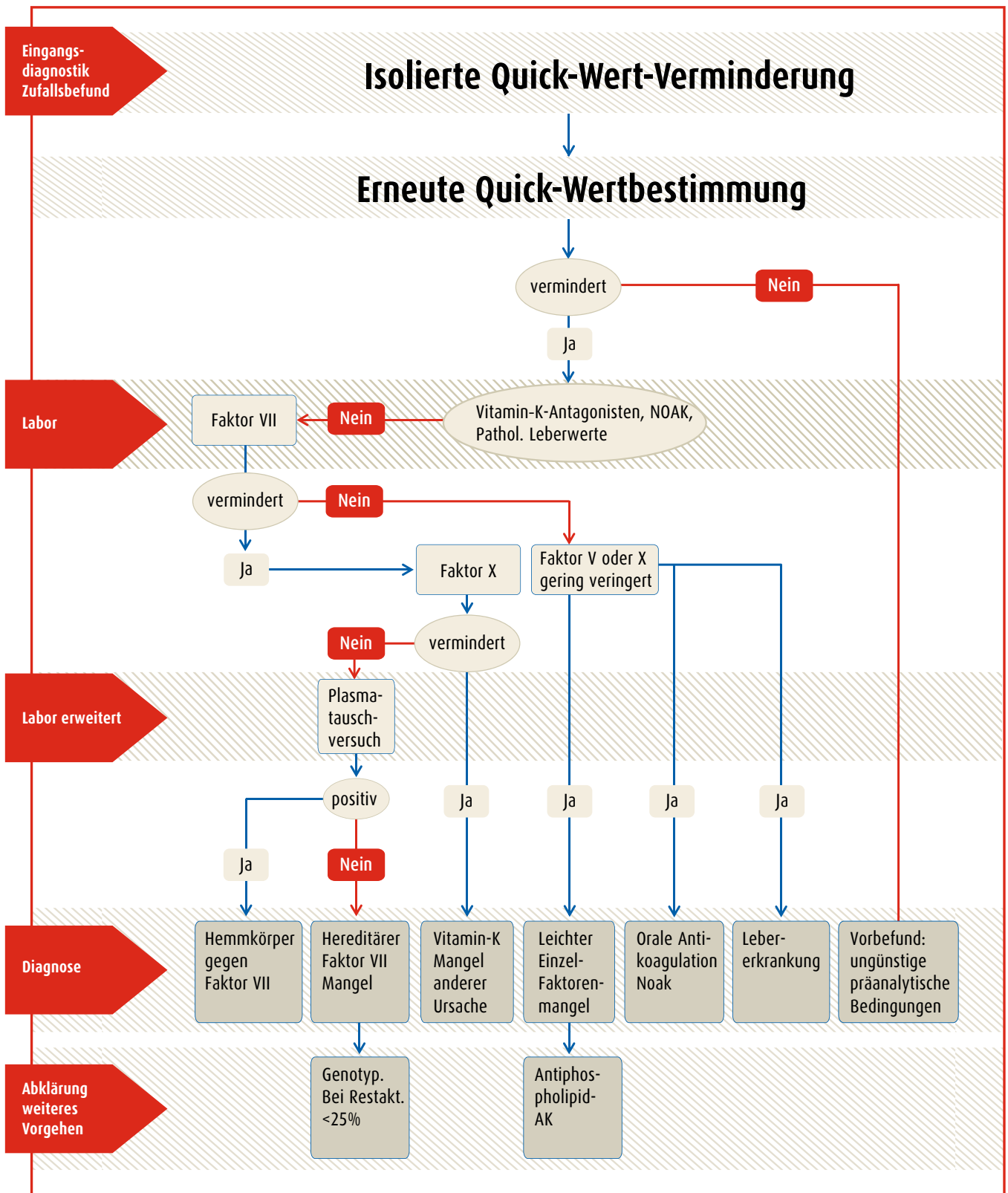
Als letzte und äußerst seltene Ursache einer isolierten Quick-Wertverminderung kann auch ein hereditärer Faktor VII-Mangel vorliegen. Eine weitere gendiagnostische Abklärung sollte jedoch erst bei weniger als 25 Prozent Restaktivität und nach einer entsprechenden humangenetischen Beratung durchgeführt werden, da diese Untersuchung äußerst kostenintensiv ist. Differenzialdiagnostisch können bei ei-

nem niedrigen Faktor VII-Spiegel auch Hemmkörper gegen diesen Faktor vorliegen. Zum Nachweis wird nach Rücksprache mit dem Facharzt für Laboratoriumsmedizin in diesen Fällen ein Plasmatauschversuch durchgeführt, bei dem Patientenplasma und Normalplasma in verschiedenen Konzentrationsverhältnissen miteinander vermischt und anschließend die TPZ bestimmt wird. Fällt der Test pathologisch aus, liegen Faktor VII-Inhibitoren vor. Da diese Untersuchungen sehr aufwendig sind, sollte auch hier in jedem Fall eine klare Indikationsstellung vorliegen.

Zusammenfassend besteht das diagnostische Vorgehen bei einer isolierten Quick-Wertverminderung vor allen Dingen in der Abklärung der Abnahme- und Transportbedingungen sowie von Begleiterkrankungen und Therapieeffekten. Hereditäre Störungen sind dagegen äußerst selten. Die differenzialdiagnostische Abklärung sollte aber in jedem Fall zur Vermeidung unnötiger Kosten in enger Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Haus- Facharzt und dem Facharzt für Laboratoriumsmedizin erfolgen.

■ Dr. Andreas Bobrowski, Laborarzt, Lübeck

Literatur: „Labor und Diagnose“, L. Thomas Th-Books Verlagsgesellschaft mbh 8. Auflage 2012



Nach „Klinikhandbuch Labordiagnostische Pfade“, W. Hofmann, J. Aufenanger, G. Hoffmann (Hrsg.), De Gruyter Verlag, 2. Auflage, 2014