

# MZLA aktuell. November 2023

Der Rundbrief des Medizinischen Zentrallabors Altenburg

## Isolierte pTT-Verlängerung

TEXT Kutaeba Al-Shukr & Dr. med. Claudius Helmschrodt

Bei der Blutstillung (Hämostase) wird zum einfacheren Verständnis unterschieden<sup>1</sup>:

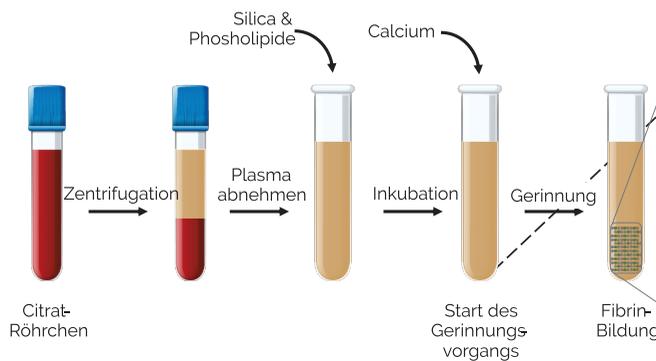
- primäre oder **zelluläre Hämostase** (Haupt-Akteure: Thrombozyten & Von-Willebrand-Faktor (VWF))
- sekundäre oder **plasmatische Hämostase** (Haupt-Akteure: Gerinnungsfaktoren).

Als **Globaltests** der Gerinnung werden die Prothrombinzeit (**Quick-Wert** oder **INR**) und die aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit (*activated partial thromboplastin time*, **aPTT**, **PTT**) bezeichnet, da sie den gesamten Ablauf des Gerinnungssystems erfassen<sup>1</sup>. Die aPTT repräsentiert den intrinsischen und gemeinsamen Weg der Gerinnung (Abbildung 1):

Der Gerinnungsvorgang im Blutentnahme-Röhrchen wird durch eine Citrat-Lösung reversibel gehemmt. Im Labor wird die Gerinnung durch Zugabe von Calcium wieder initiiert (im Gegensatz dazu ist die Gerinnungshemmung mit dem Antikoagulant **EDTA irreversibel**)<sup>1</sup>.

Durch Zugabe von Phospholipiden und Silica wird die Kontaktphase und damit das intrinsische Gerinnungssystem aktiviert. Da Silica keine Gewebefaktor-Aktivität für die Aktivierung des extrinsischen Systems hat, wird es "partielles" Thromboplastin genannt<sup>2</sup>.

Nach einer Inkubationszeit wird der Gerinnungsvorgang durch die Zugabe von Calciumchlorid gestartet. Gemessen wird die Zeit in Sekunden bis zur Fibrinbildung<sup>2</sup>.



Die Gerinnungsmessung basiert auf dem Prinzip, dass Licht von den gebildeten Fibrinsträngen absorbiert wird. Das durch die Probe transmittierte Licht (mit einer Wellenlänge von 671 nm) wird von einem Photodetektor als elektrisches Signal erfasst.

Die Lichtabsorption nimmt mit der zunehmenden Bildung von Fibringerinnenseln zu, während die Lichtdurchlässigkeit der Probe kontinuierlich abnimmt.

Das Signal wird mit Hilfe einer Software verarbeitet und der Gerinnungszeitpunkt ermittelt.

**CAVE:** Ein **Faktor XIII-Mangel** zeigt sich weder durch eine Verlängerung der aPTT noch durch einen erniedrigten Quick<sup>1</sup>.

Ein **Defizit des VWF** muss sich nicht zwangsläufig abbilden.

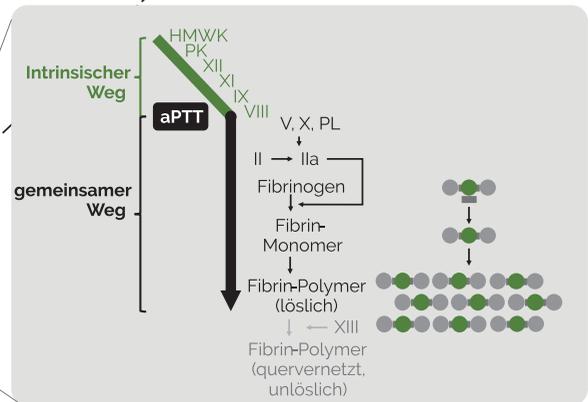
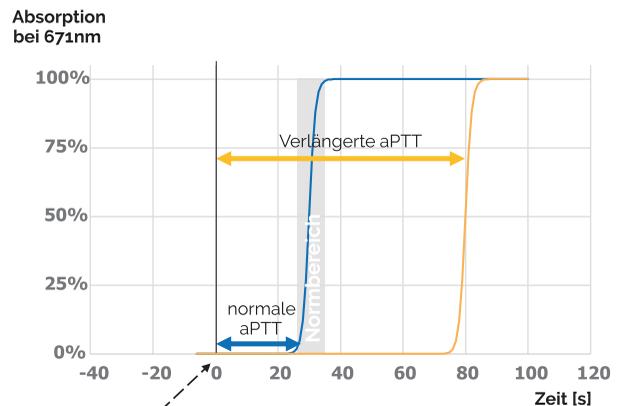


Abbildung 1: Bestimmung der aPTT im Citrat-Plasma

## URSACHEN FÜR ISOLIERTE PTT-VERLÄNGERUNGEN

	ohne Blutungsneigung:	Kontaktfaktorenmangel, ↓F12, Präanalytik
	mit Blutungsneigung:	Hemmkörperhämophilie, Hämophilien A&B, VWS, ↓F11, Heparine, Faktor-Xa-/Thrombin-Inhibitoren
	mit Thromboseneigung:	Lupus-Antikoagulanz

### Lupus-Antikoagulanz:



Manche Antiphospholipid-Antikörper können *in vitro* als Antikoagulanzen wirken und die aPTT verlängern<sup>3</sup>. Dieser Effekt beruht auf einer Interferenz mit Bildung des Prothrombinase-Komplexes (Faktoren V, X, Calcium) auf Phospholipiden von *in vitro* assays. *In vivo* erhöhen diese Antikörper das Blutungsrisiko aber nicht, sondern können sogar **prothrombotisch** wirken<sup>1</sup>.

Das Lupus-Antikoagulanz ist definiert als Verlängerung der Phospholipid-abhängigen aPPT, die sich durch Zugabe von Normalplasma nicht normalisiert, sondern durch Gabe von Phospholipiden im Überschuss.

### Heparin:



Heparin ist ein indirekter Thrombin- und Faktor-Xa-Inhibitor, der einen Komplex mit Antithrombin bildet und dieses von einem langsamen zu einem schnellen Inaktivator von Thrombin (Faktor IIa), Faktor Xa und geringer von Faktoren IXa, IXa und XIIa umwandelt<sup>4</sup>. Heparin in der Blutprobe (z. B. durch Abnahme aus einem Katheter, über den Heparin läuft) kann die aPTT verlängern. Eine Kontrolle sollte erfolgen, wenn angenommen wird, dass dies die Ursache der aPTT-Verlängerung ist. In komplizierten Fällen können die Reptilase-Zeit und die Anti-Xa-Aktivität bestimmt werden.

### Dabigatran, Argatroban und Faktor-Xa-Inhibitoren:



Direkte Thrombin- und Faktor-Xa-Inhibitoren können die aPTT verlängern<sup>1</sup>. Es gibt keine gut definierte Korrelation zwischen dem Grad der aPTT-Verlängerung und dem Grad der Antikoagulation der DOAK<sup>5</sup>.

### Hämophilie A und B:



Die Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) ist der häufigste angeborene Faktorenmangel – gefolgt von der Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel)<sup>5</sup>. Beide Erkrankungen sind X-chromosomal vererbt – ein Drittel der Hämophilie A-Fälle tritt jedoch als *de novo*-Mutation auf.

### Hemmkörperhämophilie:



Erworbene Inhibitoren (Antikörper) von Gerinnungsfaktoren des intrinsischen Systems können z. B. während der Schwangerschaft, bei malignen Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen auftreten. Antikörper gegen Faktor VIII sind am häufigsten<sup>6</sup>. Die meisten Patienten präsentieren sich mit Blutungen (subkutan, retroperitoneal oder intramuskulär) und einer verlängerten aPTT. Charakteristisch für die Hemmkörperhämophilie bei 1:1-Mischung mit Normalplasma sind die initiale Normalisierung der aPTT und die erneute Verlängerung nach z. B. zweistündiger Inkubation bei 37 °C.

### Von-Willebrand-Syndrom Typ 2N oder Typ 3:



Das milde Von-Willebrand-Syndrom (VWS) ist die häufigste vererbte Blutungsneigung und normalerweise mit einer normwertigen aPTT vergesellschaftet<sup>7</sup>. Ist der VWF jedoch schwergradiger erniedrigt oder funktionell im Hinblick auf die Faktor VIII-Bindung gestört, kann es zu einer PTT-Verlängerung kommen (starkes VWS Typ 1, Typ 2N oder Typ 3).

### Kontaktfaktorenmangel (Präkallikrein, HMWK, Faktor XII):



Ein Kontaktfaktorenmangel verursacht eine Verlängerung der aPTT, die durch Zugabe von Normalplasma (e. g. im Plasma-tauschversuch) normalisiert wird<sup>8</sup>. Eine Blutungsneigung besteht nicht.

### Faktor XI-Mangel (Hämophilie C):



Faktor XI ist ein Plasmaglykoprotein, das im intrinsischen Gerinnungsweg wirkt. Anders als die Kontaktfaktoren (HMWK, Präkallikrein und Faktor XII) ist der Faktor XI wichtig für die Gerinnung *in vivo*<sup>9</sup>. Vererbt wird der Faktor XI-Mangel autosomal-dominant oder rezessiv und ist in der Allgemeinbevölkerung selten – häufig jedoch unter Ashkenasim. Klinisch zeigt sich eine Trauma-assoziierte Blutungsneigung oder Hypermenorrhoe – Spontanblutungen sind selten. Eine Assoziation zwischen Faktor-XI-Spiegel und Blutungswahrscheinlichkeit ist deutlich geringer als bei den Hämophilien A und B und der Blutungsphänotyp weit variabler: Manche Patienten mit schwerem Faktor XI-Mangel (z. B. Faktor XI < 20 %) leiden nicht unter einer Blutungsneigung und andere mit Werten kurz unterhalb des Normbereichs wiederum bluten nach Operationen.

Als Screening-Test ist die aPTT üblicherweise verlängert. Bei hohem klinischen Verdacht ist es vertretbar, direkt zur Bestimmung der Faktor XI-Aktivität überzugehen.

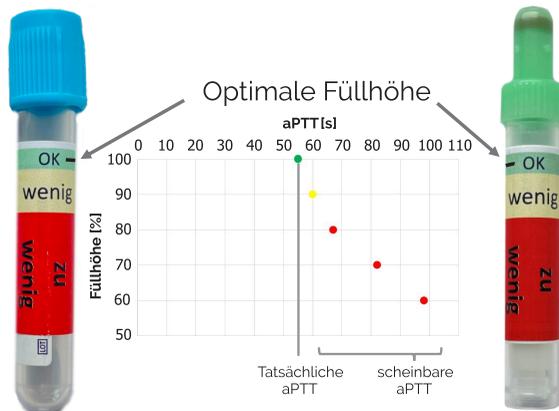
**Faktor XII-Mangel:**

Über Jahrzehnte ist man davon ausgegangen, dass Faktor XII keine Bedeutung für die Gerinnung *in vivo* hat<sup>10</sup>. Diese Prämisse basiert auf der Beobachtung, dass Patienten mit Faktor XII-Mangel keinen Blutungsphänotyp aufweisen.

Die klinischen Implikationen eines Faktor XII-Mangels bleiben weiterhin umstritten: Manche haben einen Zusammenhang mit Thromboembolien gefunden<sup>10</sup>, der sich bei anderen nicht bestätigt hat. Gleichzeitig zeigen Studien mit Anti-XII-Medikamenten einen guten Schutz gegen Thrombosen ohne Erhöhung des Blutungsrisikos<sup>11</sup>.

**Präanalytik – Unterfüllung:**

Die aPTT-Bestimmung ist relativ sensibel gegenüber zu gering gefüllten Citrat-Röhrchen: Ist das Röhrchen weniger als 90 % gefüllt, kommt es bereits zu falsch erhöhten aPTT-Werten<sup>12</sup> (Abbildung 2):



**Abbildung 2:** Abhängigkeit der aPTT von der Füllhöhe im Citrat-Blutentnahme-Röhrchen.

**Präanalytik – verlängerte Transportzeit:**

Durch den Abbau von Faktor VIII verlängert sich die aPTT artifiziell. Proben sollten innerhalb von 24 Stunden im Labor analysiert werden<sup>13</sup>:

**Präanalytik – Erhöhung des Hämatokrits:**

Bei hohem Hämatokrit ist der Citratanteil im Röhrchen im Verhältnis zum verringerten Plasma zu hoch. Der Citratanteil in der Probe sollte vom Labor im Entnahmeröhrchen vor der nächsten aPTT-Bestimmung dann reduziert werden, um falsch hohe aPTT-Werte zu verhindern<sup>1</sup>. Bitte kontaktieren Sie uns in so einem Fall!

**AUF DEN PUNKT GEBRACHT**

- Die aPTT repräsentiert den intrinsischen und gemeinsamen Weg der Gerinnung.
- Die aPTT-Verlängerung ist der **häufigste** pathologische Gerinnungsbefund.
- Je nach Ursache ist die isolierte aPTT-Verlängerung mit Blutungs- oder Thromboseneigung assoziiert oder auch asymptomatisch
- Bei isolierter aPTT-Verlängerung sind am häufigsten die folgenden Gerinnungsfaktoren betroffen: **VIII, IX, XI und XII**.
- **Wichtigste Indikationen:**
  - präoperative Testung
  - Blutungsneigung
  - Therapie mit UFH
  - Diagnose einer disseminierten intravasalen Gerinnung
  - Verdacht auf (Hemmkörper-)Hämophilie
  - Verdacht auf Von-Willebrand-Syndrom
- Material: **Citrat-Blut:** Das Röhrchen muss **vollständig gefüllt und gemischt** sein!
- Zur Abklärung der aPTT-Verlängerung steht Ihnen unser **diagnostischer Pfad** zur Verfügung.

**ABKÜRZUNGEN**

aPTT	engl. <i>activated partial Thromboplastin Time</i>
DOAK	direkte orale Antikoagulantien
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure, ein Antikoagulant
HMWK	engl. <i>high-molecular-weight kininogen</i> , Gerinnungsaktivator
INR	engl. <i>International normalized ratio</i> , Maß für die extrinsische Gerinnung
PK	Präkallikrein
UFH	Unfraktioniertes Heparin
vWF	Von-Willebrand-Faktor
vWS	Von-Willebrand-Syndrom

**QUELLEN**

- <sup>1</sup> Zehnder (2023) uptodate
- <sup>2</sup> PTT-Test (2023) Herstellerinformation
- <sup>3</sup> Erkan (2023) uptodate
- <sup>4</sup> Hull (2023) uptodate
- <sup>5</sup> Hoots (2023) uptodate
- <sup>6</sup> James (2023) uptodate
- <sup>7</sup> James (2023) uptodate
- <sup>8</sup> Ma (2023) uptodate
- <sup>9</sup> Gomez (2008) Haemophilia
- <sup>10</sup> Renné (2012) Blood
- <sup>11</sup> Mailer (2022) Hamostaseologie
- <sup>12</sup> Reneke (1998) Am J Clin Pathol
- <sup>13</sup> Zürcher (2008) Thrombosis & Haemostaseology

## PCR-Diagnostik bei Atemwegserkrankungen:

Aktuelle PCR-Angebote unseres Labors zum Nachweis von respiratorischen Erregern.

Bitte verwenden Sie **eSwap Abstrich-Tupfer**.



Anforderung	SARS-CoV-2-PCR	SARS-CoV-2-PCR, Cito	Influenza-/RSV-PCR	Influenza-/RSV-PCR,Cito	Resp.-Panel, Viren	Resp.-Panel, Bakterien	Resp.-Panel, Cito
Analysezeit im Labor	24 h	30 Min	24 h	30 Min	24 h	24 h	30 Min
SARS-CoV-2	○●	●			○●		●
Influenza-A/B			○●	○●	○●		●
RSV-A/B			○●	○●	○●		●
Adenoviren					○●		●
Bocaviren					○●		
Coronaviren (HKU1, NL63, OC43, 229E)					○●		●
Metapneumoviren					○●		●
Parainfluenzaviren					○●		●
Parechoviren 1-4					○●		
Rhino-/Entero-/Coxsackieviren					○●		●
MERS-CoV-2							●
<i>Bordetella pertussis</i> / <i>parapertussis</i>						○●	●
<i>Bordetella holmesii</i>						○●	
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>						○●	●
<i>Haemophilus influenzae</i>						○●	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> / <i>oxytoca</i>						○●	
<i>Legionella pneumophila</i> / <i>ssp.</i>						○●	
<i>Moraxella catarrhalis</i>						○●	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>						○●	●
<i>Staphylococcus aureus</i>						○●	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>						○●	



**Legende:**

- Kassenleistung
- Private, IGeL und stationäre Leistung



Medizinisches Zentrallabor Altenburg GmbH & Co. KG  
und MZLA Versorgungszentrum GmbH

Am Waldessaum 8 04600 Altenburg  
Telefon: 03447 - 5688 10  
Telefax: 03447 - 5688 20  
E-Mail: labor@mzla.de



www.mzla.de



karriere.mzla.de



laborergebnis.mzla.de