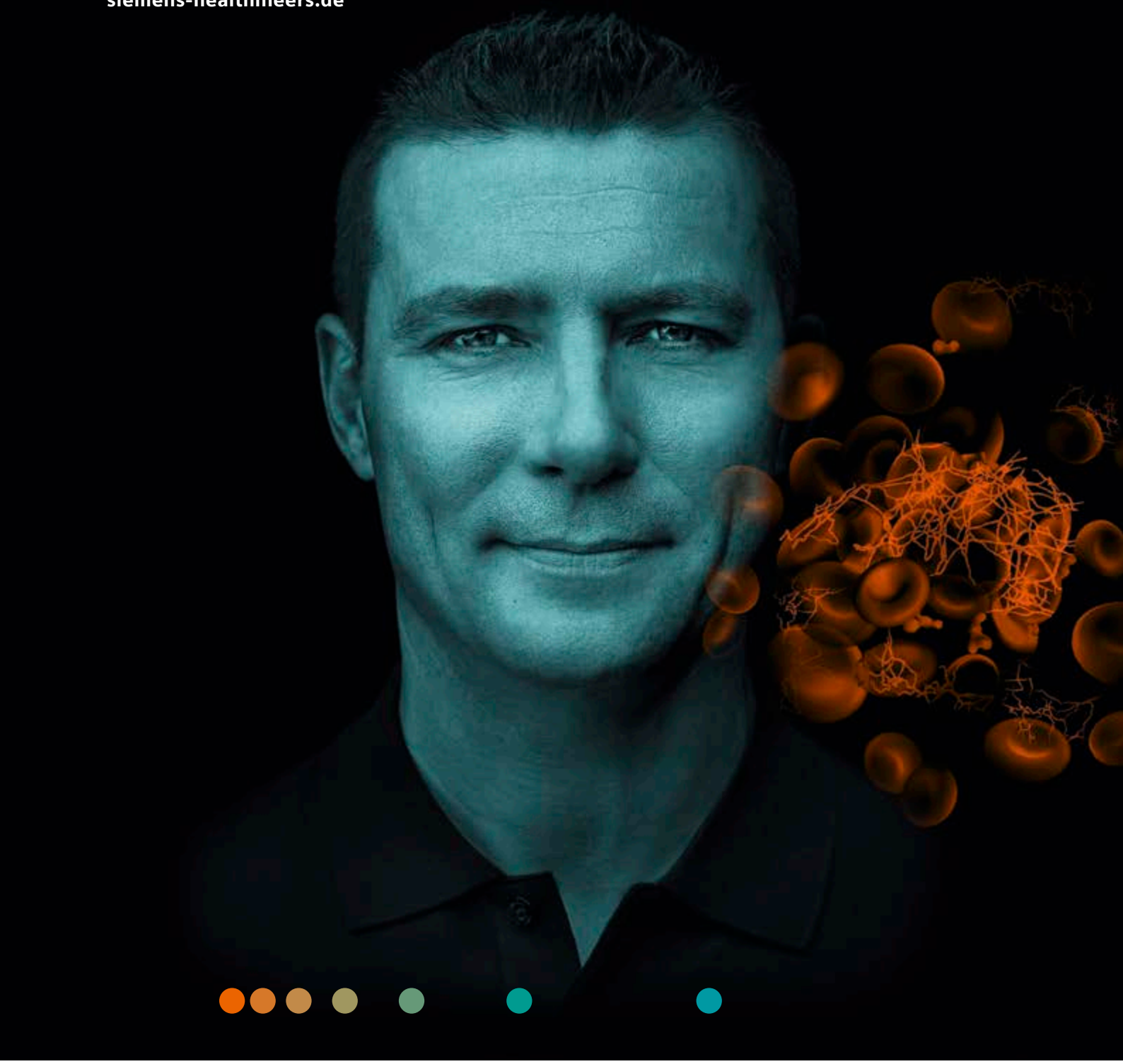
Hämostasediagnostik von Siemens Healthineers

Reagenzien – Kalibratoren – Kontrollen

siemens-healthineers.de



SIEMENS Healthineers

Wir sind Ihnen sehr verbunden – mehr als je zuvor

Sie erreichen unsere Kolleg*innen der jeweiligen Abteilungen unter den folgenden Rufnummern:

ServiceLine

Hämostase 0800 580692000

Auftragsannahme

Mo–Do 08:00–17:00 Uhr
Fr 08:00–14:30 Uhr

01806 001053-10

0,20 Euro/Anruf aus dem dt. Festnetz, max 0,60 Euro/Anruf aus dem Mobilfunknetz

Fax: 0800 000690210

dx-bestellung-de.team@siemens-healthineers.de

Ersatzteilbestellungen

Mo–Do 08:00–17:00 Uhr
Fr 08:00–14:30 Uhr

01806 001053-20

0,20 Euro/Anruf aus dem dt. Festnetz, max 0,60 Euro/Anruf aus dem Mobilfunknetz

Fax: 09191 18142725

dx-admin-service-esb.team@siemens-healthineers.de

Fortbildung

Trainingsadministration 06196 771310-30

trainingscentergermany-ld.team@siemens-healthineers.de

eCommerce

dx-dop-de.team@siemens-healthineers.com

Servicezeiten

Für alle Systeme Mo–Do 08:00–17:00 Uhr
Fr 08:00–15:00 Uhr

Notfallbereitschaft für alle Systeme Mo–So
gemäß Servicevereinbarungen

Weitere Informationen finden Sie unter:
www.siemens-healthineers.de/hemostasis

Hämostasediagnostik

Hämostase lässt sich mit dem deutschen Begriff Blutstillung übersetzen. Bei genauerem Betrachten ist allerdings festzustellen, dass sich wesentlich mehr dahinter verbirgt.

Vorrangig spielt natürlich die Stillung von blutenden Wunden eine zentrale Rolle. Wir kennen sie alle: mehr oder minder stark blutende Verletzungen oder Wunden, z. B. der Schnitt in den Finger, die blutende Nase oder das offene Knie nach einem Sturz. Doch meist haben diese Blutungen nach einiger Zeit von selbst aufgehört und sind ohne weiteres Zutun wieder zum Stillstand gekommen, weil sich ein Blutgerinnsel gebildet und die Wunde verschlossen hat. Dies ist für uns selbstverständlich und wird meist gar nicht weiter beachtet.

Welche Mechanismen sind aber dafür verantwortlich, dass diese vermeintlich spontane Selbstheilung stattfindet? Warum gerinnt das Blut nur im Bereich der Wunde und nicht im ganzen Blutgefäßsystem? Warum ist nach einigen Tagen bis Wochen das Blutgerinnsel bzw. der Wundschorf verschwunden und es bleibt höchstens eine kleine Narbe zurück?

Die Hämostase beschreibt damit verschiedene Vorgänge, nämlich die Blutstillung an Wunden, das Flüssighalten des Blutes im Gefäßsystem und die Einleitung der Wundheilung.

Hämostasediagnostik wird eingesetzt, um Risiken für Blutungen oder Thrombosen zu erkennen, Krankheitsverläufe zu kontrollieren und die Therapie mit Medikamenten, die das Gerinnungssystem beeinflussen, einzustellen und zu überwachen.

Zu einer umfangreichen Diagnose gehört einleitend immer die ausführliche Befragung durch die behandelnden Ärzt*innen. Viele Hämostasestörungen sind erblich, sodass in Familien oft mehrere Personen betroffen sind. Eine Blutuntersuchung kann dann genauen Aufschluss über eine mögliche Erkrankung geben oder diese erst aufdecken. Dies ist besonders im Krankenhaus vor Operationen notwendig, um Blutungskomplikationen zu vermeiden. Bestimmte Parameter lassen aber auch auf eine mögliche Thromboseneigung schließen, die im schlimmsten Fall zur Lungenembolie, zum Schlaganfall oder zum Herzinfarkt führen kann. Hier spielt besonders die frühzeitige Erkennung eine entscheidende Rolle, weil mit geeigneten Medikamenten einer Manifestation vorgebeugt werden kann. Generell sollen die wesentlichen Gerinnungsuntersuchungen innerhalb von vier Stunden nach der Blutentnahme stattfinden. Dies stellt besondere Ansprüche an die Schnelligkeit der Diagnostik (Probendurchsatz).

Die Gerinnungskaskade 7

1.0 Präanalytik 9

2.0 Globaltests der Gerinnung 11

2.1 Thromboplastinzeit 11
Thromborel® S 12
Innovin® 13

2.2 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit 14
Pathromtin® SL 15
Actin®, Actin® FS, Actin® FSL 16

2.3 Thrombinzeit/Batroxobinzeit 18
BC® Thrombin-Reagenz, Thromboclotin®, Test-Thrombin, Batroxobin-Reagenz 19

3.0 Einzelfaktoren der Gerinnung und Fibrinolyse 21

3.1 Fibrinogen 21
Multifibren® U, Dade® Thrombin Reagenz 22

3.2 Nachweis von extrinsischen und intrinsischen Faktorenmängeln 24
Gerinnungsfaktor-Mangelplasmen II, V, VII und X 26
Gerinnungsfaktor-Mangelplasmen VIII, IX, XI und XII 27

3.3 Hämophilie 28
Faktor VIII chromogen 30
Faktor IX chromogen – BIOPHEN™ FIX-Methode 31

3.4 Fibrinstabilisierender Faktor 32
Berichrom® Faktor XIII 32

3.5 Fibrinolytisches System und seine Inhibitoren 34
Berichrom® Plasminogen 36
Berichrom® α_2-Antiplasmin 37
Berichrom® C1-Inhibitor 38

3.6 von-Willebrand-Syndrom/von-Willebrand-Faktor 40
INNOVANCE® VWF Ac 43
BC® von Willebrand-Reagenz 44
vWF Ag® 45

4.0 Thrombophilie 47

4.1 Venöse Thromboembolie erkennen 47

4.2 Thrombophilie – ein multifaktorielles Ereignis 48

4.3 Thromboserisiko – Entscheidungsbaum 50

4.4 Thrombophilie-Screening 53
INNOVANCE® Antithrombin 54
Berichrom® Antithrombin III (A) 55

4.5 Protein-C-System 56
Berichrom® Protein C (chromogen) 58
Protein C Reagenz (koagulometrisch) 59
INNOVANCE® Free PS Ag 60
Protein S Ac 61
ProC® Ac R 62
ProC® Global mit und ohne Faktor V-Mangelplasma 64

4.6 Antiphospholipid-Antikörper 66
LA1 Screening-Reagenz, LA2 Bestätigungsreagenz 68

5.0 Aktivierungsmarker der Gerinnung 71

5.1 Hämostatisches System 71

5.2 Aktivierungsmarker D-Dimer, F1+2 und TAT 72
INNOVANCE® D-Dimer 74
Enzygnost® F1+2 (monoklonal) 75
Enzygnost® TAT 76

6.0 Antikoagulanzien 79

6.1 Heparine 79
INNOVANCE® Anti-Xa 81
Hepzyme® 82

6.2 Direkte orale Antikoagulanzien (DOAK) 83
INNOVANCE® Anti-Xa 84
INNOVANCE® DTI 85

7.0 Primäre Hämostase 87

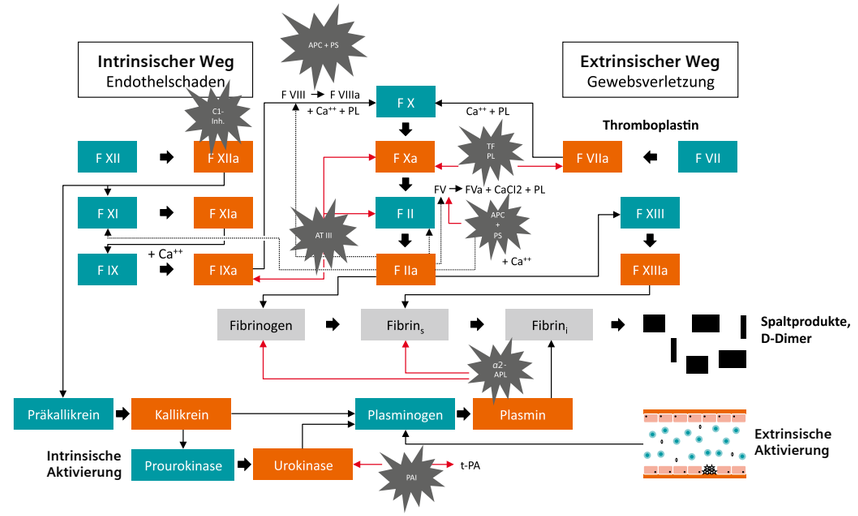
7.1 Screening primärer Hämostasedefekte 87
Messzellen zur Analytik am INNOVANCE® PFA-200 System 88
Erweiterter Entscheidungsbaum für den präoperativen Einsatz 90
Dade® PFA Collagen/EPI-Messzelle, Dade® PFA Collagen/ADP-Messzelle 91
INNOVANCE® PFA P2Y-Messzelle 92

7.2 Automatisierte Thrombozytenfunktionsdiagnostik 93
Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) nach Born 93
Agonisten der Thrombozytenaggregation 94

8.0 Allgemeine Hinweise 96

9.0 Literaturverzeichnis 98

Die Gerinnungskaskade



Im physiologischen Zustand zirkuliert das Blut in einem geschlossenen Gefäßsystem. Kommt es in diesem System zu Gefäßverletzungen, spielen die Thrombozyten eine zentrale Rolle bei der primären Hämostase. Denn sie verschließen schnell und effizient verletzte Gefäße, um den Blutverlust möglichst gering zu halten.

In der sekundären Hämostase bilden die aktivierten Thrombozyten die reaktive Oberfläche für die Gerinnungsfaktoren und steigern deren Aktivität.

Die Gerinnungsfaktoren sind besondere Proteine (Proenzyme) im Blutplasma, die bei Verletzungen aktiviert werden (Enzyme). Durch ihre Beteiligung bewirken sie in einer Kettenreaktion die Umwandlung des gelösten Fibrinogens in das unlösliche Fibrin. Der erste Wundverschluss, bestehend aus Thrombozyten (Pfropf), wird durch die Bildung eines Netzes infiltriert und stabilisiert.

Weiter im Blutplasma zirkulierende Inhibitoren (Proteine) werden aktiviert, um die Blutstillung zu steuern. Sie verhindern, dass es zu einer unkontrollierten Gerinnselbildung kommt und sorgen dafür, dass das Gerinnsel auf den Bereich der Verletzung beschränkt bleibt.

Die Aufgabe des fibrinolytischen Systems besteht darin, Gerinnsel nach erfolgreicher Wundheilung wieder aufzulösen. Deshalb wird es bereits bei der Gerinnselbildung aktiviert.

Bei In-vitro-Untersuchungen (im Reagenzglas) werden meist bestimmte Bereiche der Gerinnungskaskade unter standardisierten Bedingungen nachgestellt.

Sowohl das intrinsische als auch das extrinsische System münden in die Umsetzung von Prothrombin in das Schlüsselenzym der sekundären Hämostase, das Thrombin. Dieses wirkt prokoagulatorisch durch die Aktivierung der Thrombozyten und der Gerinnungsfaktoren V, VIII und XI. Es hat auch eine antikoagulatorische Wirkung. Durch die Bindung an seinen Endothelrezeptor Thrombomodulin wird das Protein C aktiviert (APC). Das APC inaktiviert mit seinem Kofaktor Protein S die Faktoren Va und VIIIa, wodurch die Ausbreitung des Gerinnungprozesses limitiert wird. Des Weiteren wandelt Thrombin Fibrinogen zu Fibrin um und aktiviert den Faktor XIII. Ein stabiles Fibringerinnsel wird gebildet.

Im Gegensatz zum traditionellen Modell mit extrinsischer und intrinsischer Kaskade basiert das aktuelle zellbasierte Modell auf einem gemeinsamen Reaktionsweg. Die Gerinnung läuft in diesem Modell in drei sich überschneidenden Phasen ab: der Initiationsphase, der Amplifikationsphase und der Propagationsphase. Eine Reihe von Interaktionen zwischen den Gerinnungsfaktoren findet auf der Oberfläche von Tissue-Faktor-tragenden Zellen im Subendothel und an aktivierten Thrombozyten statt. Eine große Menge an Thrombin wird gebildet und es kommt anschließend zu einem stabilen Fibringerinnsel an der verletzten Gefäßwand.

1.0 Präanalytik

Herausforderung eines Gerinnungslabors
Im Hinblick auf die Wichtigkeit valider Testergebnisse spielt die Probenqualität eine bedeutende Rolle. Die Präanalytik stellt immer wieder eine sehr große Herausforderung dar. Beispielsweise kann eine Unterfüllung zu signifikanten Probenverdünnungen und somit zu falsch erhöhten Gerinnungszeiten führen.

Hämolytische Proben können aufgrund der Membranfragmente der Erythrozyten, die als reaktive Oberfläche wirken können, zu falschen Ergebnissen führen. Bei Ikterie- sowie Lipämieproben ist die Gefahr falscher Messergebnisse aufgrund von Interferenzen ebenfalls gegeben. Abhängig vom Parameter können sich falsch erhöhte oder falsch erniedrigte Werte ergeben.

Insgesamt sind 70 % der Fehler im Labor auf präanalytische Fehler und/oder nicht geeignete Proben zurückzuführen. In 15 % der Fälle haben diese Fehler einen Einfluss auf die Versorgung von Patient*innen.

Die Präanalytik bzw. das Erkennen von hämolytischen, ikterischen, lipämischen oder falsch befüllten Proben ist entsprechend ein sehr wichtiger und zeitaufwendiger Teil im Laboralltag. Eine automatisierte präanalytische Überprüfung der Patientenprobe (PSI) ist heutzutage essentiell. An den Siemens Healthineers Hämostase-Systemen für mittlere und hohe Probenvolumen stehen deshalb verschiedene Wellenlängen zur Interferenzmessung zur Verfügung. Weiterhin wird die Probe bei der eigentlichen Messung gleichzeitig mit verschiedenen Wellenlängen analysiert.

Der Einfluss jeder Interferenz auf das Ergebnis ist spezifisch je nach Test. In der Gerätesoftware sind deshalb testspezifische Grenzen hinterlegt. Diese Grenzen sind vom Gerätehersteller validiert und in der entsprechenden Applikationsvorschrift gelistet. Bei Bedarf können spezifische und validierte Grenzen von Anwender*innen angepasst werden.

Liegt eine Interferenz vor, startet das Gerät ganz normal die Bestimmung und je nach kundenspezifisch hinterlegten Interferenzleveln (HIL) wird das Probenergebnis entweder unterdrückt oder mit einem Hinweis auf die Probenqualität an die EDV gesendet.

An den CS- und CN-Systemen stehen 6 vordefinierte Level, zur Interferenzbewertung zur Verfügung.

Im Anschluss an die Interferenz-Messung erfolgt automatisch die Analyse der Patientenprobe mit allen zur Verfügung stehenden Wellenlängen. Die Ergebnisausgabe erfolgt unter Berücksichtigung der Interferenz-Messung, basierend auf der optimalen Wellenlänge für die Patientenprobe. Der Interferenz-Effekt wird somit reduziert. Die Messergebnisse aller Wellenlängen sind in der Software dargestellt und können eingesehen werden.

2.0 Globaltests der Gerinnung

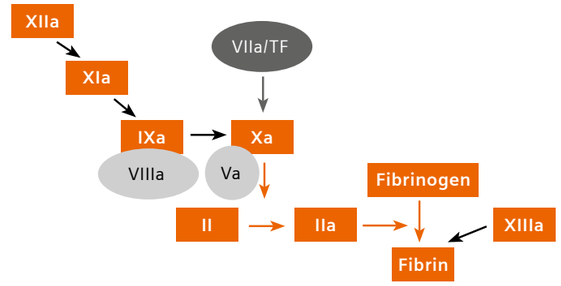
2.1 Thromboplastinzeit

Reagenzien
- Thromborel® S
- Innovin®

Thromboplastin-Reagenzien
Globaltests der Blutgerinnung sind dadurch charakterisiert, dass sie stets einen größeren Teilbereich der Hämostase umfassen. Im Gegensatz dazu stehen hochspezifische Bestimmungen einzelner Komponenten des Gerinnungssystems.

Der Quicktest (PT ≙ Partielle Thromboplastinzeit) ist der klassische Test des extrinsischen Gerinnungsweges. Ein Blutungsrisiko kann durch die Bestimmung des Tests erkannt werden. Die Gerinnungszeit nach der Zugabe eines Thromboplastin-Reagenzes und von Calciumionen repräsentiert auch die Aktivität der Vitamin-K-abhängigen Proenzyme II, VII und X. Gleichwertig können durch die Bestimmung der Thromboplastinzeit die Aktivität des Faktors V, ausgeprägte Fibrinogen-Mangelzustände, eine Dysfibrinogenämie und der Einfluss von Thrombin-Inhibitoren repräsentiert werden.

INR als Maßeinheit
Als ein bedeutender Schritt in Richtung Vergleichbarkeit zwischen den mit verschiedenen Thromboplastin-Reagenzien ermittelten Messwerten wurde im Jahre 1983 von der WHO (World Health Organization) die sogenannte INR (International Normalized Ratio) eingeführt. Die Zielsetzung der INR ist es, die Überwachung der oralen Antikoagulanzientherapie zu verbessern. Die INR ist nur in der stabilen Phase der oralen Antikoagulanzientherapie anwendbar.



Vergleich der Thromboplastin-Reagenzien

	Faktoren-Sensitivität	Heparin-Unempfindlichkeit	Lupus-Antikoagulans-Sensitivität	Aktivatorquelle
Thromborel S	++	++	–	Menschliche Plazenten
Innovin	+++	+++	+	Rekombinant

Möglicher Einfluss der neuen Antikoagulanzien (z. T. konzentrationsabhängig)

	Direkte Thrombin-Inhibitoren	Direkte FXa-Inhibitoren	Indirekte FXa-Inhibitoren
Thromborel S	↑	↑	Kein Einfluss
Innovin	↑	↑	Kein Einfluss

Thromborel® S

Überblick:

- Nahezu identisches Verhalten mit dem internationalen Referenz-Thromboplastin
- Empfindlich für alle Gerinnungsfaktoren des extrinsischen Systems
- Gute Heparin-Unempfindlichkeit bis 0,6 IU/ml
- Hohe Chargenkonstanz mit stabilen Kalibrationskurven

Einsatz auf Systemen:

- BFT™ II
- BCS® XP
- CA-660
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Bewährtes, robustes Thromboplastin-Reagenz mit humanem Ursprung
Thromborel S ist ein lyophilisiertes, aus einem thromboplastischen Extrakt menschlicher Plazenten hergestelltes PT-Reagenz mit einer ideal auf den Test abgestimmten Konzentration an Calciumionen.

Faktoren-Empfindlichkeit
Thromborel S ist empfindlich für alle Gerinnungsfaktoren des extrinsischen Gerinnungsweges.

Heparin-Unempfindlichkeit
Thromborel S weist einen guten Heparin-Neutralisationseffekt von mindestens 0,6 IU/ml Heparin auf.

Abgeleitetes Fibrinogen
Thromborel S ist zur Bestimmung des abgeleiteten Fibrinogens als Screening-Methode im jeweiligen Referenzbereich des verwendeten Gerinnungssystems verwendbar.

Produktspezifikationen	Thromborel S					
Produktnummer	OUHP29	OUHP49				
Siemens Materialnummer	10446442	10484202				
Handelsformen	400 Ansätze: 10 x 4 ml	RiliBÄK-Reagenz – 1.000 Ansätze: 10 x 10 ml				
Testprinzip	Durch Inkubation von Citratplasma mit der optimalen Menge Thromboplastin und Calciumionen wird der Gerinnungsvorgang ausgelöst. Die Zeit bis zur Bildung des Fibringerinnsels wird gemessen.					
Referenzbereich	80–130 % Orale Antikoagulanzientherapie: INR 2,0–4,5 Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.					
Kalibration	INR-Kalibration und %-der-Norm-Kalibration mit PT-Multi Kalibrator (OPAT03, SMN 10445969). Das PT-Multi Kalibrator-Kit enthält 6 Kalibrierplasmen (6 x für 1 ml) für %-der-Norm- und INR-Kalibration.					
Empfohlene Kontrollen	Dade Ci-Trol 1; 10 x 1 ml (291070; SMN: 10445601) Dade Ci-Trol 2; 10 x 1 ml (291071; SMN: 10445602) Dade Ci-Trol 3; 10 x 1 ml (291072; SMN: 10445603) Kontrollplasma N; 10 x 1 ml (ORKE41; SMN: 10484201) Kontrollplasma P; 10 x 1 ml (OUPZ17; SMN: 10484203)					
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**					
	Thromborel S	2–8 °C: 5 Tage, Einfrieren: Nein				
	Onboard	**BFT II**	**BCS XP**	**CA-660**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
	Thromborel S	2 Std.	24/48 Std.[1]	24 Std.	96 Std.	100 Std.

[1] BCS XP Onboard-Stabilität (15–25 °C / 15 °C)

Innovin®

Überblick:

- Mit E. Coli produzierter, gereinigter, rekombinanter, humaner Gewebefaktor
- Sehr gute Faktor-VII-Empfindlichkeit
- Heparinunempfindlich bis 2 IU/ml

Einsatz auf Systemen:

- BFT™ II
- BCS® XP
- CA-660
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Innovatives Thromboplastin-Reagenz – sensitiv und stabil
Innovin ist das erste gentechnisch hergestellte Thromboplastin auf der Basis von rekombinantem humanem Gewebefaktor (TF).

Faktoren-Empfindlichkeit
Innovin enthält keine kontaminierenden Gerinnungsfaktoren und weist dadurch eine ausgesprochen gute Empfindlichkeit für Faktor II, V, VII und X sowie von Fibrinogen auf. Durch seine dynamischen Kalibrationskurven eignet sich Innovin ausgezeichnet zur Bestimmung der extrinsischen Einzelfaktoren.

Heparin-Empfindlichkeit
Innovin ist heparinunempfindlich bis zu einer Konzentration von mindestens 2 IU/ml. In der Einstellung der oralen Antikoagulanzientherapie ist eine Überwachung ohne Einfluss von Heparin möglich.

Abgeleitetes Fibrinogen
Innovin ist zur Bestimmung des abgeleiteten Fibrinogens als Screening-Methode im jeweiligen Referenzbereich des verwendeten Gerinnungssystems verwendbar.

Produktspezifikationen	Innovin					
Produktnummer	B4212-100	B4212-50				
Siemens Materialnummer	10445704	10284500				
Handelsformen	2.400 Ansätze: 12 x 20 ml	RiliBÄK-Reagenz – 1.000 Ansätze: 10 x 10 ml				
Testprinzip	Durch Inkubation von Citratplasma mit der optimalen Menge Thromboplastin und Calciumionen wird der Gerinnungsvorgang ausgelöst. Die Zeit bis zur Bildung des Fibringerinnsels wird gemessen.					
Referenzbereich	80–130 % Orale Antikoagulanzientherapie: INR 2,0–4,5 Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.					
Kalibration	INR-Kalibration und %-der-Norm-Kalibration mit PT-Multi Kalibrator (OPAT03, SMN 10445969). Das PT-Multi Kalibrator-Kit enthält 6 Kalibrierplasmen (6 x für 1 ml) für %-der-Norm- und INR-Kalibration.					
Empfohlene Kontrollen	Dade Ci-Trol 1; 10 x 1 ml (291070; SMN: 10445601) Dade Ci-Trol 2; 10 x 1 ml (291071; SMN: 10445602) Dade Ci-Trol 3; 10 x 1 ml (291072; SMN: 10445603) Kontrollplasma N; 10 x 1 ml (ORKE41; SMN: 10484201) Kontrollplasma P; 10 x 1 ml (OUPZ17; SMN: 10484203)					
Ergebnisinterpretation	**Weitere parameterspezifische Informationen** Lupussensitiv					
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**					
	Innovin	2–8 °C: 10 Tage, 15–25 °C: 5 Tage, Einfrieren: Nein				
	Onboard	**BFT II**	**BCS XP**	**CA-660**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
	Innovin	2 Std.	24/48 Std.[1]	24 Std.	96 Std.	100 Std.

[1] BCS XP Onboard-Stabilität (15–25 °C / 15 °C)

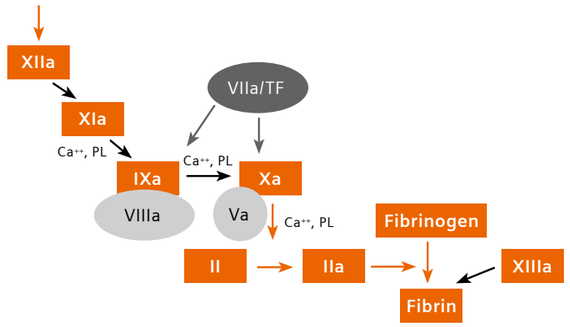
2.2 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit

Reagenzien
- Pathromtin® SL
- Actin®
- Actin® FS
- Actin® FSL

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT) ist ein globaler Test, der die Gerinnungsfaktoren VIII, IX, XI und XII des intrinsischen Gerinnungsweges Präkallikrein und HMWK erfasst.

Zudem werden die Faktoren X, V und II sowie Fibrinogen erfasst, welche eine Überlappung mit dem extrinsischen Gerinnungsweg darstellen.

Diagnostische Bedeutung
Die APTT ist ein klinisch wertvoller Screeningtest mit breiten Anwendungsmöglichkeiten bei der Diagnose von Gerinnungsstörungen und bei der Therapieüberwachung von Patient*innen mit Blutungs- oder Thromboseneigung. Der Test dient außerdem zur Erfassung von unspezifischen Inhibitoren, wie die der Lupus-Antikoagulans-ähnlichen Substanzen. Diese Effekte sind jedoch variabel je nach Zusammensetzung des verwendeten APTT-Reagenzes.



Vergleich der APTT-Reagenzien

	Aktivator	Phospholipide	Faktoren-Sensitivität	Heparin-Sensitivität	Lupus-Sensitivität	Vorbereitung
Actin®	Ellagsäure	Kaninchenhirn	↑ ↑	↑	↑ ↑	gebrauchsfertig
Actin® FS	Ellagsäure	Sojabohnen	↑ ↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑ ↑	gebrauchsfertig
Actin® FSL	Ellagsäure	Sojabohnen und Kaninchenhirn	↑ ↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑ ↑ ↑	gebrauchsfertig
Pathromtin® SL	Siliciumdioxid	pflanzliche	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑	gebrauchsfertig

↑gering ; ↑↑ gemäßigt; ↑↑↑ erhöht; ↑↑↑↑ hochempfindlich

Pathromtin® SL

Pathromtin SL Reagenz weist eine moderate Sensitivität gegenüber Lupus-Antikoagulanzien und eine hohe Sensitivität gegenüber Faktor-Mangelzuständen und Heparin auf.

Möglicher Einfluss der neuen Antikoagulanzien (z. T. konzentrationsabhängig)

	Direkte Thrombin-Inhibitoren	Direkte FXa-Inhibitoren	Indirekte FXa-Inhibitoren
APTT	↑	↑	Z. T. geringer Einfluss

Einsatz auf Systemen:
- BFT™ II
- BCS® XP
- CA-660
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Produktspezifikationen	Pathromtin SL					
Produktnummer	OQGS35					
Siemens Materialnummer	10484200					
Handelsformen	RiliBÄK-Reagenz – 2.000 Ansätze: 20 x 5 ml					
Testprinzip	Die Gerinnungszeit wird nach Zugabe eines Oberflächenaktivators, eines partiellen Thromboplastins (gerinnungsaktive Phospholipide) und von Calciumionen bestimmt.					
Referenzbereich	26–37 Sek. Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.					
Empfohlene Kontrollen	Dade Ci-Trol 1; 10 x 1 ml (291070; SMN: 10445601) Dade Ci-Trol 2; 10 x 1 ml (291071; SMN: 10445602) Dade Ci-Trol 3; 10 x 1 ml (291072; SMN: 10445603) Kontrollplasma N; 10 x 1 ml (ORKE41; SMN: 10484201) Kontrollplasma P; 10 x 1 ml (OUPZ17; SMN: 10484203)					
Stabilität nach Öffnen	**Geschlossene Flasche**					
	Calciumchlorid-Lösung Pathromtin SL	2–8 °C: 6 Monate, Einfrieren: Nein 15–25 °C: 2 Wochen, Einfrieren: Nein				
	Onboard	**BFT II**	**BCS XP**	**CA-660**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
	Calciumchlorid-Lösung Pathromtin SL	24 Std. 24 Std.	48 Std.[1] 24/48 Std.[1]	48 Std. 24/48 Std.[2]	96 Std. 96 Std.	100 Std. 100 Std.

[1] BCS XP Onboard-Stabilität (15–25 °C / 15 °C)
[2] Ungekühlt/gekühlt

Actin®, Actin® FS, Actin® FSL

2.2

Überblick:

- APTT-Reagenzfamilie mit unterschiedlichen Sensitivitäten

Einsatz auf Systemen:

- BFT™ II
- BCS® XP
- CA-660
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Ellagsäure-aktivierte APTT-Reagenzien
Actin verfügt über eine moderate Sensitivität gegenüber Faktor-Mangelzuständen im intrinsischen System. Es ist die ideale Wahl für Labore, die für Routineanalysen ein APTT-Reagenz mit einer moderaten Sensitivität benötigen. Actin FS ist ein hochsensitives APTT-Reagenz für den Nachweis von Faktor-Mangelzuständen im intrinsischen System. Actin FSL zeigt eine erhöhte Empfindlichkeit für Lupus-Antikoagulans-ähnliche Substanzen.

Produktspezifikationen	Actin	Actin FS	Actin FSL
Produktnummer	B4218-1 B4218-2	B4218-20 B4218-100R (RiliBÄK-Reagenz)	B4219-1 B4219-2R
Siemens Materialnummer	10445709 10445711	10445712 10284498	10445713 10284499
Handelsformen	400 Ansätze: 10 x 2 ml (B4218-1) 2.000 Ansätze: 10 x 10 ml (B4218-2)	400 Ansätze: 10 x 2 ml (B4218-20) 2.000 Ansätze: 10 x 10 ml (B4218-100)	400 Ansätze: 10 x 2 ml (B4219-1) 2.000 Ansätze: 10 x 10 ml (B4219-2R)
Testprinzip	Die Gerinnungszeit wird nach Zugabe eines Oberflächenaktivators, eines partiellen Thromboplastins und von Calciumionen bestimmt.		
Referenzbereich	23–32 Sek.	22–32 Sek.	25–34 Sek.
	Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.		
Empfohlene Kontrollen	Dade Ci-Trol 1; 10 x 1 ml (291070; SMN: 10445601) Dade Ci-Trol 2; 10 x 1 ml (291071; SMN: 10445602) Dade Ci-Trol 3; 10 x 1 ml (291072; SMN: 10445603) Kontrollplasma N; 10 x 1 ml (ORKE41; SMN: 10484201) Kontrollplasma P; 10 x 1 ml (OUPZ17; SMN: 10484203)		
Stabilität nach Öffnen	**Geschlossene Flasche**		
	Actin, Actin FS, Actin FSL Calciumchlorid-Lösung	2–15 °C: 7 Tage, Einfrieren: Nein 2–8 °C: 8 Wochen, Einfrieren: Nein	

Onboard	**BFT II**	**BCS XP**	**CA-660**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
Actin	24 Std.	24/48 Std.[1]	24/48 Std.[2]	96 Std.	95 Std.
Actin FS	24 Std.	24/48 Std.[1]	24/48 Std.[2]	96 Std.	100 Std.
Actin FSL	24 Std.	24/48 Std.[1]	24/48 Std.[2]	96 Std.	100 Std.
Calciumchlorid-Lösung	24 Std.	48 Std.	48 Std.	96 Std.	100 Std.

[1] BCS XP Onboard-Stabilität (15–25 °C / 15 °C)
[2] Ungekühlt/gekühlt

2.3 Thrombinzeit/Batroxobinzeit

Reagenzien

- BC® Thrombin-Reagenz
- Thromboclotin®
- Test-Thrombin
- Batroxobin-Reagenz

Die Thrombinzeit prüft den letzten Schritt der Gerinnungskaskade, die Abspaltung der Fibrinopeptide A und B und die Fibrinpolymerisation. Die Quervernetzung durch Faktor XIII wird mit der Thrombinzeit nicht erfasst.Die Bestimmung der Thrombinzeit ist geeignet zur Überwachung der Fibrinolyse-Therapie, als Suchtest auf Störungen der Fibrinbildung bzw. Verdacht auf schwere Fibrinogen-Mangelzustände und zur Unterscheidung zwischen einer heparinbedingten Verlängerung der Thrombinzeit und Fibrinbildungsstörungen.

Eine Differenzierung kann mithilfe des Batroxobin-Reagenzes erfolgen. Eine normale Batroxobinzeit bei einer verlängerten Thrombinzeit spricht für die Gegenwart von Heparin in der Probe. Eine Verlängerung der Thrombin- und der Batroxobinzeit gibt einen Hinweis auf Fibrinogen-Spaltprodukte oder quantitative oder qualitative Fibrinogen-Störungen. Die Bestimmung der Batroxobinzeit ist geeignet zur Kontrolle der Fibrinolyse-Therapie und zur Diagnose von Afibrinogenämie und Dysfibrogenämie.

Möglicher Einfluss der neuen Antikoagulanzien (z. T. konzentrationsabhängig)

	Direkte Thrombin-Inhibitoren	Direkte FXa-Inhibitoren	Indirekte FXa-Inhibitoren
Thrombinzeit	↑↑	Kein Einfluss	Kein Einfluss

BC® Thrombin-Reagenz, Thromboclotin®, Test-Thrombin, Batroxobin-Reagenz

Thrombinzeit
Die Auswahl des geeigneten Thrombin-Reagenzes hängt vom System sowie von den verfügbaren Applikationen und vom Einsatzgebiet ab.

Batroxobinzeit
Als Batroxobin wird das proteolytische thrombinähnliche Enzym eines Schlangengifts (Bothrops atrox) bezeichnet, das Fibrinogen zu Fibrin umwandelt.

Überblick BC® Thrombin-Reagenz, Thromboclotin® und Test-Thrombin-Reagenz:

- Lange Haltbarkeit von sieben Tagen

Überblick Batroxobin-Reagenz:

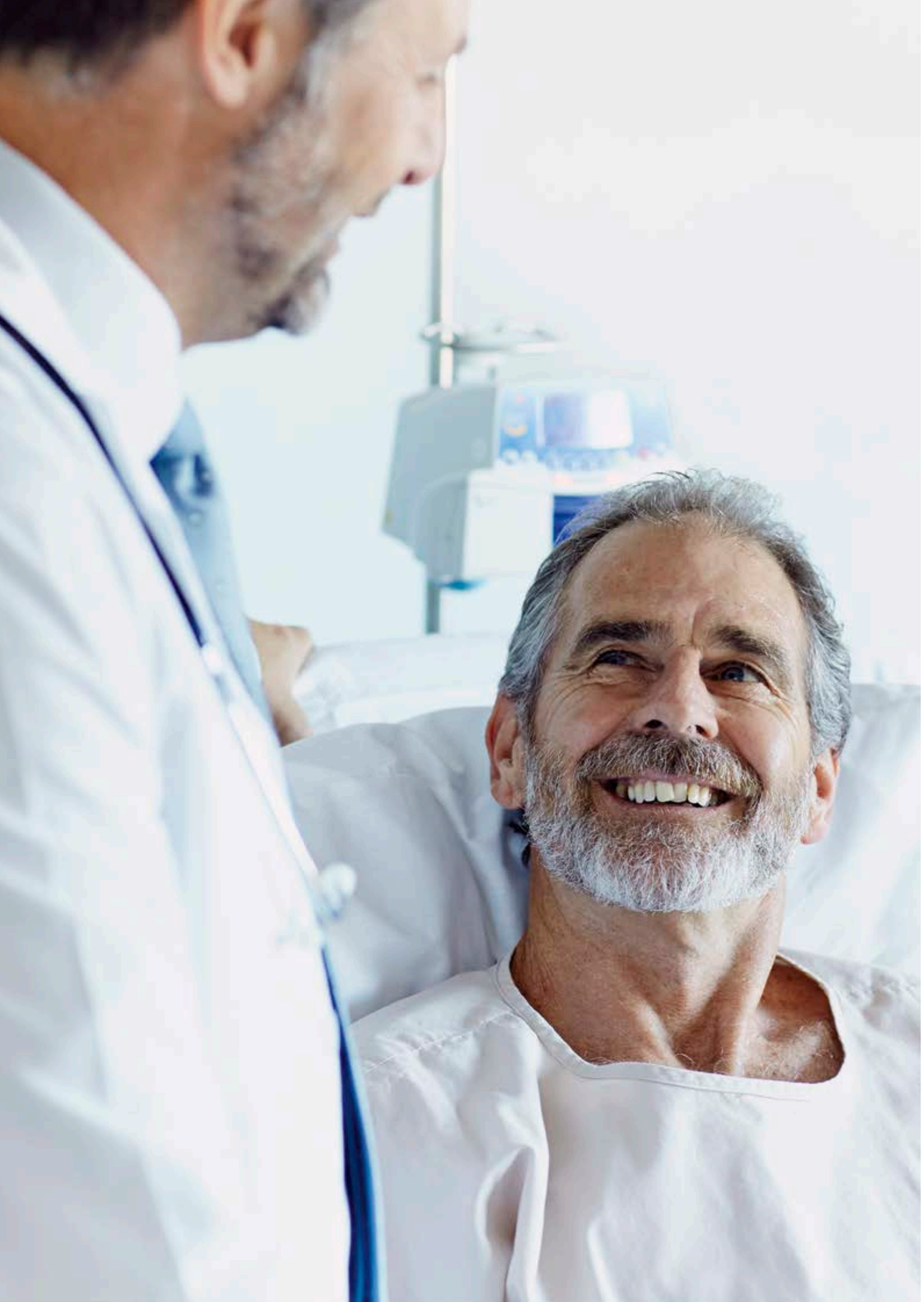
- Aufgelöst 14 Tage im Kühlschrank haltbar

Einsatz auf Systemen:

- BFT™ II
- BCS® XP
- CA-660
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Produktspezifikationen	BC Thrombin-Reagenz	Thromboclotin	Test-Thrombin-Reagenz	Batroxobin-Reagenz
Produktnummer	OWNA11	281007	OWHM13	OUOV21
Siemens Materialnummer	10446636	10445597	10446598	10446463
Handelsformen	500 Ansätze: 10 x 5 ml	1.500 Ansätze: 10 x 10 ml	500 Ansätze: 10 x 5 ml	100 Ansätze: 2 x 5 ml
Thrombin-Aktivität	< 0,8 IU/ml	2,5 IU/ml	1,5 IU/ml	–
Testprinzip	Thrombin bzw. thrombinähnliches Enzym wandelt das in der Plasmaprobe enthaltene Fibrinogen in Fibrin um, wodurch ein Gerinnsel entsteht. Es wird die Zeit bis zur Gerinnselbildung gemessen.			
Referenzbereich	< 21 Sek.	15–22 Sek.	14–21 Sek.	16–22 Sek.
	Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.			
Empfohlene Kontrollen	Dade Ci-Trol 1; 10 x 1 ml (291070; SMN: 10445601) Kontrollplasma N; 10 x 1 ml (ORKE41; SMN: 10484201) Kontrollplasma P; 10 x 1 ml (OUPZ17; SMN: 10484203)			
Ergebnisinterpretation	**Weitere parameterspezifische Informationen**			
	Keine	Separate Pipettierschemata für hohe Heparin-Aktivitäten	Keine	Keine
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**			
	BC Thrombin-Reagenz Thrombin-Puffer Thromboclotin Test-Thrombin-Reagenz Test-Thrombin-Puffer Batroxobin-Reagenz	2–8 °C: 7 Tage, 15 °C: 48 Std., 37 °C: 8 Std., Einfrieren: 4 Wochen 15–25 °C: 12 Wochen, Einfrieren: Nein 2–8 °C: 7 Tage, 15–25 °C: 4 Std., Einfrieren: 4 Wochen 2–8 °C: 7 Tage, 15–25 °C: 10 Std., 37 °C: 8 Std., Einfrieren: 4 Wochen 15–25 °C: 12 Wochen, Einfrieren: Nein 2–8 °C: 14 Tage, 15–25 °C: 24 Std., 37 °C: 24 Std., Einfrieren: 12 Wochen		
	Onboard	**BFT II**	**BCS XP**	**CA-660**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
	BC Thrombin-Reagenz	–	24/48 Std.[1]	–	–	–
	Thromboclotin	1 Std.	24/48 Std.[1]	48 Std.	96 Std.	100 Std.
	Test-Thrombin-Reagenz	6 Std.	–	24 Std.	120 Std.	124 Std.
	Batroxobin-Reagenz	8 Std.	24/48 Std.[1]	48 Std.	96 Std.	100 Std.

[1] BCS XP Onboard-Stabilität (15–25 °C / 15 °C)



3.0 Einzelfaktoren der Gerinnung und Fibrinolyse

3.1 Fibrinogen

Reagenzien
- Multifibren® U
- Dade® Thrombin Reagenz

Fibrinogen ist ein großes Glykoprotein (ca. 335.000 Molekülmasse), bestehend aus je zwei α-, β- und γ-Ketten. Durch das Thrombin werden die Fibrinopeptide A und B abgespalten und die Fibrinmonomere entstehen. Diese aggregieren spontan zu Fibrin und werden durch den Faktor XIII quervernetzt. Ein Fibringerinnsel entsteht.

Fibrinogen spielt eine wesentliche Rolle als Adhäsivprotein der Thrombozyten bei der Thrombozytenaggregation. Außerdem kommt Fibrinogen eine zentrale Rolle in der Fibrinolyse zu. Das fibrinolytische Enzym Plasmin spaltet das Fibrinogen wie auch das Fibrin, wodurch die Fibrin(ogen)-Spaltprodukte (FDP) entstehen. Bei einer erworbenen und angeborenen Hypo- oder Afibrinogenämie findet man erniedrigte Fibrinogenwerte.

Erworbene Hypo- oder Afibrinogenämien treten z. B. in der Geburtshilfe, nach chirurgischen Eingriffen, bei akuten oder chronischen Leererkrankungen, bei Aszites oder akuter Blutung, bei Verbrennungen oder auch bei Schock oder einem Karzinom auf. Bei einer angeborenen Hypo- oder Afibrinogenämie ist die Blutgerinnung deutlich eingeschränkt und die Gefahr für eine Blutung ist erhöht.

Vorübergehend erhöhte Fibrinogenwerte werden infolge des Verhaltens von Fibrinogen als „Akute-Phase-Protein" beobachtet, z. B. nach Operationen, Traumen, Herzinfarkt oder Infektionen. Länger bestehende Hyperfibrinogenämien werden bei chronisch entzündlichen Erkrankungen festgestellt.

Mit zunehmendem Alter werden geringfügig steigende Fibrinogenwerte beobachtet. Erhöhte Fibrinogenwerte sind ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Bei der Bestimmung des abgeleiteten Fibrinogens durch die photometrische PT-Wertbestimmung wird anhand der dabei ablaufenden Fibrinbildung das Fibrinogen mitbestimmt. Daher kommt die Bezeichnung abgeleitetes (derived) Fibrinogen. Im Referenzbereich ergeben vergleichende Untersuchungen zwischen Fibrinogen nach Clauss und abgeleitetem Fibrinogen eine gute Übereinstimmung der Werte. Abgeleitete Fibrinogen-Werte außerhalb des Referenzbereichs müssen mit der Methode nach Clauss wiederholt werden. In diesem Fall ist der Wert nach Clauss freizugeben.

Der Fibrinogengerinnungstest nach Clauss stellt eine Variante des Thrombinzeit-Tests dar, bei dem durch die Zugabe von Thrombin zu verdünntem Plasma die induzierte Gerinnungszeit mit der Fibrinogenkonzentration korreliert. Die Bestimmung des gerinnbaren Fibrinogens nach Clauss ist die empfohlene Methode. In Gegenwart eines Gerinnungshemmers ist diese Methode auch in unverdünntem Plasma anwendbar.

Möglicher Einfluss der neuen Antikoagulanzien (z. T. konzentrationsabhängig)

	Direkte Thrombin-Inhibitoren	Direkte FXa-Inhibitoren	Indirekte FXa-Inhibitoren
Fibrinogen	↓	Kein Einfluss	Kein Einfluss
abgeleitetes Fibrinogen	↑	↑	Kein Einfluss

Multifibren® U, Dade® Thrombin Reagenz

Überblick Multifibren® U:
- Keine Vorverdünnung der Probe
- Großer Messbereich: 80–1.200 mg/dl
- Kein Heparin-Einfluss bis 2 IU/ml
- Kalibration mit einem Kalibratorkit (1-6)

Überblick Dade® Thrombin Reagenz:
- Lange Haltbarkeit nach Rekonstitution: 5 Tage bei 2–8 °C
- Ideale Clauss-Methode
- Kalibration durch serielle Verdünnung eines Standardprofils

Einsatz auf Systemen:
- BFT™ II
- BCS® XP
- CA-660
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Mit dem Multifibren U- und dem Dade Thrombin Reagenz ist eine quantitative Bestimmung von Fibrinogen im Plasma möglich.

Das Multifibren U ist eine Modifikation der Methode nach Clauss. Im Reagenz ist ein fibrinaggregationverzögerndes Peptid enthalten, welches es ermöglicht, die Patientenprobe unverdünnt einzusetzen.

Die Auswahl des geeigneten Fibrinogen-Reagenzes hängt vom System sowie von den verfügbaren Applikationen ab.

Produktspezifikationen	Multifibren U		Dade Thrombin Reagenz	
Produktnummer	OWZG19	OWZG23	B4233-25	B4233-27
Siemens Materialnummer	10446689	10446691	10445720	10445721
Handelsformen	200 Ansätze: 10 x 2 ml	500 Ansätze: 10 x 5 ml	200 Ansätze: 10 x 1 ml	1.000 Ansätze: 10 x 5 ml
Thrombin-Aktivität	50 IU/ml		100 IU/ml	
Testprinzip	Mit einem großen Überschuss des Enzyms Thrombin wird das Fibrinogen in sein unlösliches Polymer Fibrin umgewandelt.			
Referenzbereich	1,8–3,5 g/l		1,8–3,5 g/l	
	Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.			
Kalibration	Fibrinogen-Kalibratorkit; 6 x 1 ml (OQVK11; SMN: 10446148)		Standard-Human-Plasma; 10 x 1 ml (ORKL17; SMN: 10446238)	
Empfohlene Kontrollen	Dade Ci-Trol 1; 10 x 1 ml (291070; SMN: 10445601) Kontrollplasma N; 10 x 1 ml (ORKE41; SMN: 10484201) Kontrollplasma P; 10 x 1 ml (OUPZ17; SMN: 10484203)			
Ergebnisinterpretation	Heparin bis 2 IU/ml stört den Test nicht.			
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**			
	Multifibren U Dade Thrombin Reagenz Owren's Veronal Puffer	2–8 °C: 5 Tage, 15–25 °C: 1 Tag, 37 °C: 8 Std., Einfrieren: 8 Wochen 2–8 °C: 5 Tage, 15–25 °C: 8 Std., Einfrieren: Nein 2–8 °C: 8 Wochen, Einfrieren: Nein			

Onboard	BFT II	BCS XP	CA-660	CS-2500 CS-5100	CN-3000 CN-6000
Multifibren U	4 Std.	24/48 Std.[1]	24 Std.	–	–
Dade Thrombin Reagenz	–	–	24 Std.	96/120[2] Std.	96/120[3] Std.
Owren's Veronal Puffer	–	–	8 Std.	60 Std.	41 Std.

[1] BCS XP Onboard-Stabilität (15–25 °C / 15 °C)
[2] Mit Reagenzflascheneinsatz
[3] Mit Verdunstungsschutzkappen

3.2 Nachweis von extrinsischen und intrinsischen Faktorenmängeln

Reagenzien

Extrinsische Faktoren:
- Gerinnungsfaktor-Mangelplasmen II, V, VII und X

Intrinsische Faktoren:
- Gerinnungsfaktor-Mangelplasmen VIII, IX, XI und XII

PT und APTT als Globalteste werden als Screeningtest verwendet, um schwerwiegende Mängel mehrerer Gerinnungsfaktoren auszuschließen. Bei einer Verlängerung bzw. Verkürzung der PT in % oder INR oder der APTT in Sekunden erfolgt eine weitere Bestimmung der Einzelfaktoren unter Berücksichtigung des klinischen Kontextes. Diese speziellen Gerinnungsteste werden entsprechend der Blutungsanamnese sowie der Globalteste eingesetzt.

Zur Einzelfaktorbestimmung wird das Plasma von Patient*innen mit dem Mangelplasma gemischt und eine PT/APTT-Messung durchgeführt. Ein Plasma, dem der betreffende Gerinnungsfaktor fehlt, ist nicht in der Lage, die Abwesenheit dieses Faktors im Mangelplasma auszugleichen, woraus eine Verlängerung der PT/APTT resultiert. Der gemessenen Grad der Gerinnungszeitkorrektur ist proportional zum Faktorgehalt des Plasmas.

Übersicht des extrinsischen und intrinsischen Gerinnungssystems

Innovin® oder Thromborel® S in Kombination mit Faktor-II-, V-, VII- und X-Mangelplasma

Dade® Actin®, Dade Actin FS, Dade Actin FSL oder Pathromtin® SL in Kombination mit Faktor-VIII-, IX-, XI-, XII-Mangelplasma und HMWK.

Die weitere Bestimmung des Plasmas von Patient*innen ist indiziert zur:

- Aufdeckung von kongenitalen oder erworbenen Faktoren-Mangelzuständen
- Unterscheidung von Dysproteinämien und Proteinbildungsstörungen (in Kombination mit immunchemischen Methoden)
- Therapieüberwachung bei Gabe von PPSB-Konzentrat
- detaillierten Kontrolle bei der Therapie mit oralen Antikoagulanzien
- Prüfung der Proteinsynthese bei Lebererkrankungen
- Bestimmung von Faktor VIII und IX zur Überwachung einer Substitutionstherapie mit Konzentraten bei der Hämophilie A bzw. B. Die Faktor-IX-Bestimmung ist zusätzlich von Bedeutung bei der Diagnose einer Verbrauchskoagulopathie, Leberzirrhose und einer genaueren Überwachung der oralen Antikoagulanzientherapie
- Bestimmung der Kontaktphasenaktivierung (Faktor XI und XII)

Einzelfaktoren der Gerinnung und Fibrinolyse · Nachweis von extrinsischen und intrinsischen Faktorenmängeln

3.2

Eigenschaften der Einzelfaktoren

	Name	Kofaktor	Klinisches Bild	Auswirkung auf Globalteste	Referenzbereich
Faktor I	Fibrinogen	Calcium	(mild) Blutung oder Thrombose	APTT, PT, PFA	1,7 – 2,4
Faktor II	Prothrombin	Calcium	Blutung	APTT, PT	70 – 120
Faktor V	Proakzelerin	Calcium, Phospholipide	Thrombose	APTT, PT, PFA	70 – 120
Faktor VII	Prokonvertin	Tissue-Faktor, Calcium, Phospholipide	(mild) Blutung oder Thrombose	PT	70 – 120
Faktor VIII	Antihämophiliefaktor A	Calcium, Phospholipide	Blutung	APTT	70 – 150
Faktor IX	Antihämophiliefaktor B	Calcium, Faktor VIIIa, Phospholipide	Blutung	APTT	70 – 120
Faktor X	Stuart-Prower-Faktor	Calcium, Faktor Va, Phospholipide	Blutung	APTT, PT	70 – 120
Faktor XI	Plasmathromboplastin Antezedenz/Rosenthal-Faktor	Calcium, Phospholipide	Blutung	APTT	70 – 120
Faktor XII	Hageman-Faktor	negativ geladene Oberfläche	Thrombose	APTT	70 – 150
Faktor XIII	Fibrin-Stabilisator-Faktor	Fibrin, Calcium	Blutung, Wundheilung	–	70 – 140
VWF	von-Willebrand-Faktor	–	Blutung	APTT, PFA	49,5 – 187,2 (Ac) 55,9 – 161,6 (Ag)

Gerinnungsfaktor-Mangelplasmen II, V, VII und X

Überblick:

- Rest-Aktivität des untersuchten Faktors < 1 %
- Aktivität restlicher Faktoren > 40 %
- Matrix vergleichbar mit Plasma von Patient*innen
- Verwendung in Kombination mit rekombinantem Innovin® oder lupusinsensitivem Thromborel® S humanen Ursprungs möglich

Einsatz auf Systemen:

- BFT™ II
- BCS® XP
- CA-660
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Erfassung des extrinsischen Systems der Gerinnung

Extrinsische Faktoren
Die Aktivierung der Blutgerinnung durch den Faktor VIIa erfolgt zusammen mit dem Tissue-Faktor (TF) als Kofaktor. TF zusammen mit Phospholipiden bilden das Gewebethromboplastin.

Nach mehreren Zwischenschritten wird Faktor Xa an Faktor Va gebunden. Dieser Prothrombinaktivator-Komplex spaltet Prothrombin in Thrombin und ist Teil der gemeinsame Endstrecke im intrinsischen und extrinsischen System.

Produktspezifikationen	Gerinnungsfaktor-Mangelplasmen			
	Faktor II	**Faktor V**	**Faktor VII**	**Faktor X**
Produktnummer	OSGR13	ORSM19	OTXV13	OTXY13
Siemens Materialnummer	10446330	10446269	10446407	10446415
Handelsformen*	100 Ansätze: 3 x 1 ml	266 Ansätze: 8 x 1 ml	100 Ansätze: 3 x 1 ml	100 Ansätze: 3 x 1 ml
	(Die Ansätze beziehen sich auf das BCS XP System.)			
Testprinzip	Der Mangel an einem der Faktoren des extrinsischen Systems führt zu einer verlängerten Thromboplastinzeit (PT). Zur Einzelfaktorbestimmung wird die PT einer Mischung des entsprechenden Mangelplasmas mit dem Plasma von Patient*innen gemessen. Die Aktivität des Gerinnungsfaktors in % der Norm wird über eine Bezugskurve ermittelt, die mit Verdünnungen von Standard-Human-Plasma in Mischung mit diesem Mangelplasma erstellt wird.			
Referenzbereich	70–120 %	70–120 %	70–120 %	70–120 %
	Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.			
Kalibration	Standard-Human-Plasma; 10 x 1 ml (ORKL17; SMN: 10446238)			
Empfohlene Kontrollen	Kontrollplasma N; 10 x 1 ml (ORKE41; SMN: 10484201) Kontrollplasma P; 10 x 1 ml (OUPZ17; SMN: 10484203)			
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**			
	Faktor II	15–25 °C: 8 Std., Einfrieren: 4 Wochen		
	Faktor V	15–25 °C: 24 Std., Einfrieren: 4 Wochen		
	Faktor VII	15–25 °C: 8 Std., Einfrieren: 4 Wochen		
	Faktor X	15–25 °C: 8 Std., Einfrieren: 4 Wochen		

	Onboard	**BFT II**	**BCS XP**	**CA-660**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
	Faktor II	8 Std.	6[1]/8[2] Std.	–	12[1]/24[2] Std.	14[1]/26[2] Std.
	Faktor V	8 Std.	8 Std.	–	24[1]/24[2] Std.	26[1]/20[2] Std.
	Faktor VII	8 Std.	6[1]/8[2] Std.	6[1]/8[2] Std.	24[1]/24[2] Std.	26[1]/26[2] Std.
	Faktor X	8 Std.	6[1]/8[2] Std.	–	24[1]/24[2] Std.	17[1]/26[2] Std.

[1] Mit Thromborel S
[2] Mit Innovin

Gerinnungsfaktor-Mangelplasmen VIII, IX, XI und XII

Überblick:

- Rest-Aktivität des untersuchten Faktors < 1 %
- Aktivität restlicher Faktoren > 40 %
- Matrix vergleichbar mit Plasma von Patient*innen
- Verwendung in Kombination mit Pathromtin® SL, Actin® FSL und lupusinsensitivem Actin® FS möglich

Einsatz auf Systemen:

- BFT™ II
- BCS® XP
- CA-660
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Erfassung des intrinsischen Systems der Gerinnung

Intrinsische Faktoren
Im intrinsischen System wird Faktor X durch den sogenannten Tenasekomplex aktiviert, der aus dem Enzym Faktor IXa, seinem Kofaktor Faktor VIII sowie Phospholipiden und Calciumionen besteht.

Faktor VIII und Faktor IX sind wichtig: Durch eine Verminderung von Faktor VIII wird die Bluterkrankheit Hämophilie A bewirkt, durch eine Verminderung von Faktor IX wird Hämophilie B bewirkt.

Ferner gehören zum intrinsischen System die sogenannten Kontaktfaktoren XI und XII, die an benetzbaren Oberflächen anhaften und aktiviert werden.

Produktspezifikationen	Gerinnungsfaktor-Mangelplasmen			
	Faktor VIII	**Faktor IX**	**Faktor XI**	**Faktor XII**
Produktnummer	OTXW17	OTXX17	OSDF13	OSDG13
Siemens Materialnummer	10446411	10446414	10446316	10446318
Handelsformen*	160 Ansätze: 8 x 1 ml	160 Ansätze: 8 x 1 ml	60 Ansätze: 3 x 1 ml	60 Ansätze: 3 x 1 ml
	(Die Ansätze beziehen sich auf das BCS XP System.)			
Testprinzip	Der Mangel an einem der Faktoren des intrinsischen Systems führt zu einer verlängerten APTT. Zur Einzelfaktorbestimmung wird die APTT mittels einer Mischung des entsprechenden Mangelplasmas mit dem Plasma von Patient*innen gemessen. Die Aktivität des Gerinnungsfaktors in % der Norm wird über eine Bezugskurve ermittelt, die mit Verdünnungen von Standard-Human-Plasma in Mischung mit diesem Mangelplasma erstellt wird.			
Referenzbereich	70–150 %	70–120 %	70–120 %	70–150 %
	Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.			
Kalibration	Standard-Human-Plasma; 10 x 1 ml (ORKL17; SMN: 10446238)			
Empfohlene Kontrollen	Kontrollplasma N; 10 x 1 ml (ORKE41; SMN: 10484201) Kontrollplasma P; 10 x 1 ml (OUPZ17; SMN: 10484203)			
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**			
	Faktor VIII	15–25 °C: 8 Std., Einfrieren: 4 Wochen		
	Faktor IX	15–25 °C: 8 Std., Einfrieren: 4 Wochen		
	Faktor XI	15–25 °C: 8 Std., Einfrieren: 4 Wochen		
	Faktor XII	15–25 °C: 8 Std., Einfrieren: 4 Wochen		

	Onboard	**BFT II**	**BCS XP***	**CA-660**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
	Faktor VIII	8 Std.	8 Std.	4 Std.	24 Std.	26[2]/26[3]/10[4] Std.
	Faktor IX	8 Std.	8 Std.	–	24 Std.	25[1]/20[2]/26[3]/8[4] Std.
	Faktor XI	8 Std.	4 Std.	–	32 Std.	32[1]/34[2]/27[3]/34[4] Std.
	Faktor XII	8 Std.	2[1]/2[2]/4[3] Std.	–	12 Std.	10[1]/7[2]/12[3]/14[4] Std.

[1] Mit Actin, [2] Mit Actin FSL, [3] Mit Pathromtin SL, [4] Mit Actin FS
* Nur für Gerinnungsfaktor-VIII-Applikation mit Actin FS

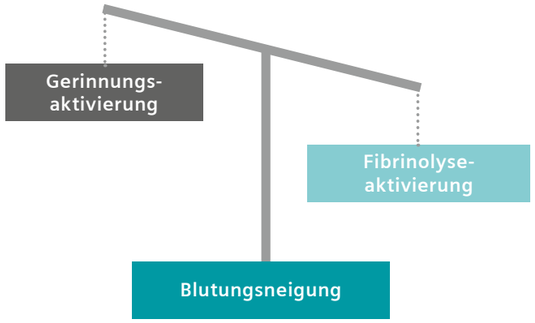
Einzelfaktoren der Gerinnung und Fibrinolyse · Hämophilie

3.3 Hämophilie

3.3

Reagenzien
- Faktor VIII chromogen
- Faktor IX chromogen – Biophen FIX-Methode

Ist die Gerinnungsaktivierung zu schwach oder zu langsam, kommt es zu einer Hypokoagulierbarkeit, also einer Blutungsneigung. Im Falle einer leichten Hypokoagulierbarkeit treten im täglichen Leben lediglich milde Blutungsleiden, wie z. B. Hämatome, Menorrhagien oder Nasenbluten auf. Die Blutungsneigung wird deshalb häufig erst im Erwachsenenalter erkannt. Nach Unfällen oder Operationen, z. B. nach Zahnextraktionen, können Patient*innen bereits bei geringfügiger Hypokoagulierbarkeit lebensbedrohliche Blutungen erleiden. Deshalb muss jede Verlängerung der APTT, die nicht auf bekannte Ursachen (z. B. Heparinisierung) zurückzuführen ist, abgeklärt werden (Einzelfaktorbestimmung). Mittelschwere und besonders die milden Formen zeigen nur eine leichte Verlängerung der APTT, während schwere Formen eine deutlich verlängerte APTT aufweisen. Neben den häufiger vorkommenden erworbenen Blutungsneigungen durch z. B. Vitamin-K-Mangel, Lebererkrankungen, Verbrauchskoagulopathie oder erworbene Inhibitoren, nehmen unter den angeborenen Blutungsleiden das von-Willebrand-Syndrom sowie die Hämophilie A und B den wichtigsten Platz ein. Die spezifische Therapie besteht in der Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors.



Um Fehldiagnosen zu vermeiden, müssen die folgenden Fehlerquellen beachtet werden, die erhöhte oder pseudonormale Faktor-VIII-Aktivitäten ergeben:

1. Verzögerte Blutabnahme (Spuren von Thrombin führen zu einer Aktivierung der Faktor-VIII-Restaktivität)
2. Akute-Phasen-Reaktionen:

a) Stress (auch durch die Blutabnahme bedingt)

b) Entzündungen (auch banale Infekte)

c) Hepatitis (chronisch): vermehrte Freisetzung von Faktor VIII

d) Schwangerschaft (Faktor VIII steigt auch während der Schwangerschaft an), Behandlung von Hämophilie A und B: Anamnese plus APTT

Wichtigste Blutungslokalisationen:
- Gelenkblutungen (Arthropathie/Verkrüppelung)
- Muskelblutungen
- Ausgeprägte Hämatome, insbesondere nach Verletzungen
- Langanhaltende Sickerblutungen nach Verletzungen
- Blutungen in die inneren Organe, z. B. Hirnblutung
- Blutungen der Haut/Schleimhaut (Nasenblutung)
- Urogenitale und gastrointestinale Blutungen

Ziele der Hämophilietherapie:
- Verhütung von Blutungen
- Behandlung von Blutungen
- Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktion
- Volle Integration der*des Hämophilen in ihr*sein soziales Umfeld
- Prophylaxe bei schwerer Hämophilie

Die schwerwiegendste Nebenwirkung der Hämophilietherapie ist die Entwicklung von Hemmkörpern (Inhibitoren) gegen Faktor VIII und Faktor IX, erkennbar z. B. wenn sich die Blutstillung trotz Faktorkonzentratgabe verzögert oder ausbleibt.

Für die Hämophilie A und B sind die Klassifikationen, die klinische Symptomatik und die Diagnose sowie die Therapie vergleichbar.

Klassifikation der Hämophilie-Schweregrade

Schweregrad	Faktorenaktivität	Klinik
Schwere Hämophilie	< 1 %	Auftreten von Blutungen spontan oder nach Verletzungen
Mittelschwere Hämophilie	1 % – 5 %	Weniger ausgeprägte spontane Blutungen, gehäuft mit Trauma, Operationen
Milde Hämophilie	> 5 % – < 40 %	Keine spontanen Blutungen, meist erst nach ausgeprägten Traumata

Über die letzten Jahre wurden verschiedene neue Gerinnungsfaktoren zur Behandlung der Hämophilie A und B in die klinische Praxis eingeführt. Sie weisen eine längere Halbwertszeit auf und erlauben damit größere Zeitabstände zwischen den einzelnen notwendigen Injektionen und somit eine Verbesserung der Lebensqualität der Patient*innen und die Aufrechterhaltung höherer Talspiegel.

Faktor VIII chromogen

3.3

Überblick:

- Faktor VIII chromogen: die empfohlene Methode bei rekombinanter Faktor-VIII-Therapie
- Gute Präzision
- Unempfindlich gegenüber Heparin

Einsatz auf Systemen:

- BCS® XP
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Faktor VIII liegt im Plasma zusammen mit dem von-Willebrand-Faktor als Komplex vor. Das Glykoprotein hat eine Kofaktor-Funktion (Reaktionsbeschleuniger) in der plasmatischen Gerinnung. Nach Aktivierung durch Thrombin bildet Faktor VIIIa mit Faktor IXa, Phospholipiden und Calciumionen den Tenasekomplex, an dem die Aktivierung von Faktor X stattfindet. Faktor VIII wird von aktiviertem Protein C durch proteolytische Spaltung inaktiviert.

Chromogene Tests stehen alternativ zu den APTT-basierten Einzelfaktorentests zur Verfügung.

$$\text{F. VIII} + \text{Thrombin} \longrightarrow \text{F. VIIIa}$$

$$\text{F. X} \xrightarrow[\text{F. IXa, PL, Ca}^{2+}]{\text{F. VIIIa}} \text{F. Xa}$$

$$\text{CH}_3\text{OCO-D-CHG-Gly-Arg-pNA} \xrightarrow{\text{F. Xa}} \text{CH}_3\text{OCO-D-CHG-Gly-Arg-OH} + \text{pNA (gelb)}$$

Produktspezifikationen	Faktor VIII chromogen			
Produktnummer	B4238-40			
Siemens Materialnummer	10445729			
Handelsformen*	1 Kit, 80 Ansätze: 2 x für 2 ml Faktor X Reagenz 2 x für 2 ml Faktor IXa Reagenz 2 x 1 ml Substrat Reagenz 2 x 10 ml Stopp-Puffer (Die Ansätze beziehen sich auf Systeme BCS XP.)			
Testprinzip	Faktor VIII in der Probe wird durch Thrombin aktiviert. Faktor VIIIa beschleunigt dann die Umwandlung von Faktor X zu Xa in Gegenwart von Faktor IXa, Phospholipiden und Calciumionen. Die Faktor-Xa-Aktivität wird mit einem chromogenen Substrat gemessen. Die Menge an gebildetem pNitroanilin ist proportional zur Faktor-VIII-Aktivität.			
Referenzbereich	60–168 % Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.			
Kalibration	Standard-Human-Plasma; 10 x 1 ml (ORKL17; SMN: 10446238)			
Empfohlene Kontrollen	Kontrollplasma N; 10 x 1 ml (ORKE41; SMN: 10484201) Kontrollplasma P; 10 x 1 ml (OUPZ17; SMN: 10484203)			
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**			
	Faktor X, Faktor IX, Substrat Puffer-Gemisch	2–8 °C: 3 Tage, 15–25 °C: 8 Std., 37 °C: 2 Std., Einfrieren: Nein		
	Owren's Veronal Puffer	2–8 °C: 8 Wochen, Einfrieren: Nein		
	Onboard	**BCS XP**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
	Faktor X Reagenz	24 Std.	8 Std.	9 Std.
	Faktor IXa Reagenz	24 Std.	8 Std.	9 Std.
	Substrat Reagenz	24 Std.	8 Std.	4 Std.
	Owren's Veronal Puffer		24 Std.	4 Std.

Faktor IX chromogen – BIOPHEN™ FIX-Methode

3.3

Überblick:

- Faktor IX chromogen: die empfohlene Methode bei rekombinanter Faktor-IX-Therapie
- Gute Präzision
- Unempfindlich gegenüber Heparin

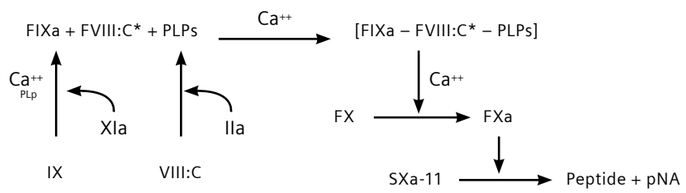
Zwei Testsettings:

Unterer Messbereich:
0,8–30 %
Oberer Messbereich:
20–200 %

Einsatz auf Systemen:

- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Der Vitamin-K-abhängige Faktor IX wird durch Faktor XIa des intrinsischen Systems und durch den Tissue-Faktor/Faktor-VIIa-Komplex des extrinsischen Systems (Josso-Schleife) aktiviert. Faktor IXa bildet mit Faktor VIII als Kofaktor, Phospholipiden und Calciumionen den Tenasekomplex, an dem die Aktivierung des Faktor X stattfindet.



Produktspezifikationen	BIOPHEN™ FIX-Methode		
Produktnummer	221802	221806	
Siemens Materialnummer	10873620	10873622	
Handelsformen	2 x 2,5 / 6 ml BIOPHEN FX (h)-FVIII:C Reagenz 2 x 2,5 / 6 ml BIOPHEN Aktivator 2 x 2,5 / 6 ml BIOPHEN Substrat 2 / 6 x 25 ml BIOPHEN FIX Puffer	2 x für 6 ml BIOPHEN FX (h)-FVIII:C Reagenz 2 x 6 ml BIOPHEN Aktivator 2 x 6 ml BIOPHEN Substrat 6 x 25 ml BIOPHEN FIX Puffer	
Testprinzip	In Anwesenheit von Phospholipiden und Calcium aktiviert der Faktor XIa den in der Probe vorhandenen Faktor IX zum Faktor IXa. Der durch Thrombin aktivierte Faktor VIII bildet mit dem Faktor IXa einen Enzymkomplex zur Aktivierung des Faktors X. Der so entstandene Faktor Xa hydrolysiert das chromogene Substrat, welches Paranitroanilin (pNa) freisetzt. Die Menge des freigesetzten pNa wird durch die Absorption von 405 nm gemessen und verhält sich direkt proportional zur Konzentration des Faktor IX in der Probe.		
Referenzbereich	60–168 % Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben im Referenz-Guide des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.		
Kalibration	BIOPHEN Plasma Kalibrator; 12 x 1 ml (SMN: 10873644)		
Empfohlene Kontrollen	BIOPHEN Normal Kontrollplasma; 12 x 1 ml (SMN: 10873652) BIOPHEN Abnormal Kontrollplasma; 12 x 1 ml (SMN: 10873653)		
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**		
	BIOPHEN Reagenz	2–8 °C: 24 Stunden, 15–25 °C: 8 Stunden, < –18°C: 8 Wochen	
	BIOPHEN Aktivator	2–8 °C: 24 Stunden, 15–25 °C: 8 Stunden, < –18°C: 8 Wochen	
	BIOPHEN Substrat	2–8 °C: 24 Stunden, 15–25 °C: 8 Stunden, < –18°C: 8 Wochen	
	BIOPHEN Kontrollen / Kalibrator	2–8 °C: 24 Stunden, 15–25 °C: 8 Stunden	
	BIOPHEN Puffer	2–8 °C: 3 Monate, 15–25 °C: 7 Tage	
	Onboard	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
	BIOPHEN Reagenz	8 Std.	5 Std.
	BIOPHEN Aktivator	8 Std.	5 Std.
	BIOPHEN Substrat	8 Std.	5 Std.
	BIOPHEN Puffer	8 Std.	5 Std.

3.4 Fibrinstabilisierender Faktor

Berichrom® Faktor XIII

Überblick:

- Vollautomatische Durchführung auch im Notfall
- Aktivitätsbestimmung
- Überwachung der Substitutionstherapie mit Faktor XIII-Konzentrat
- Messbereich bis <5 % Faktor XIII

Einsatz auf Systemen:

- BCS® XP
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Die Wirkung von Faktor XIII in Gerinnung und Fibrinolyse
Im plasmatischen Gerinnungssystem interagieren aktivierende, regulierende und lysierende Mechanismen. Nach erfolgter Gerinnungsaktivierung auf intrinsischem und extrinsischem Weg erfolgt eine kaskadenförmig ablaufende Reaktionskette, die in die Umwandlung des gelösten Fibrinogens in das unlösliche Fibringerinnsel mündet. Faktor XIII wird am Ende dieser Kette aktiviert und bewirkt als Faktor XIIIa die Quervernetzung und damit die Verfestigung des Gerinnsels. Der Faktor XIII (fibrinstabilisierender Faktor) ist eine im Plasma vorkommende Transglutaminase, die durch Thrombin aktiviert wird. Faktor XIIIa stellt zwischen zwei benachbarten Fibrinmonomeren eine Peptidbindung her, wobei immer die ‚D'-Kettenenden zweier Fibrinmoleküle verknüpft werden. Durch den ebenfalls durch Faktor XIIIa initiierten Einbau von Antiplasmin in das Gerinnsel wird einer vorzeitigen Lyse durch Plasmin entgegengewirkt.

Faktor XIII wird als wesentliches Element in der Wundheilung diskutiert. Die Faktor-XIII-Bestimmung ermöglicht es, Faktor-XIII-Aktivitätsmangelzustände aufzudecken. Diese können auf zu geringe Konzentrationen im Plasma oder auf Funktionsdefekte zurückzuführen sein.

$$\text{Fibrinogen} \xrightarrow{\text{Thrombin}} \text{Fibrin}_{\text{löslich}} \xrightarrow{\text{FXIIIa}} \text{Gerinnsel}$$

$$\text{F XIII} \xrightarrow[\text{Fibrin}]{\text{Thrombin}} \text{F. Xa}$$

$$\text{Glycinethylester + Peptidsubstrat} \xrightarrow{\text{F XIIIa}} \text{Konjugat + } NH_3$$

$$\text{NH3 + NADH + α-Ketoglutarat} \xrightarrow{\text{GLDH}} \text{NAD + Glutamat}$$

Erniedrigte Plasmakonzentrationen treten bei angeborenem Faktor-XIII-Mangel oder bei Aktivierung der Gerinnung wie bei einer Verbrauchskoagulopathie, Leukämien, verschiedenen Tumoren sowie schweren Lebererkrankungen auf. Typischerweise ist Faktor XIII nach schweren Operationen und nach Verbrennungen vermindert. Das kann zu verminderter Belastbarkeit der Wundverschlüsse mit Wiederaufbruch führen.

Die üblichen Gerinnungstests verwenden als Nachweisreaktion die Bildung des Fibringerinnsels. Dabei wird schon die Entstehung von Fibrinpolymeren gemessen. Der sich anschließende Einfluss von Faktor XIII (Quervernetzung) wird in den Globaltesten APTT und PT nicht erfasst. Die Gerinnselbildung ist somit als Nachweisverfahren zur Faktor-XIII-Messung ungeeignet.

Der Berichrom Faktor XIII Test verwendet als Nachweisverfahren einen gekoppelten enzymatischen Test. Dabei wird der Verbrauch von NADH (Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Hydrogen) gemessen. Thrombin und Calciumionen im Aktivatorreagenz bewirken die Aktivierung von Faktor XIII aus der Probe. Parallel dazu wird das Fibrinogen der Probe gespalten und Fibrin entsteht. Dieses beschleunigt die Bildung von Faktor XIIIa. Ein im Reagenz enthaltenes Peptid (Clotinhibitor) verhindert die Aggregation der Fibrinmoleküle, sodass kein Gerinnsel entsteht. Faktor XIIIa verknüpft ein Peptidsubstrat mit dem Glycinethylester (beides im Nachweisreagenz enthalten). Dabei wird Ammoniak (NH3) gebildet. Das Ammoniak seinerseits wird zusammen mit NADH und α-Ketoglutarat durch GLDH (Glutamat-Dehydrogenase) in Glutamat und NADH umgewandelt. Der NADH-Abbau wird photometrisch bei 340 nm erfasst. Der Extinktionsabfall ist proportional zum Faktor-XIII-Gehalt der Probe.

Produktspezifikationen	**Berichrom Faktor XIII**			
Produktnummer	OWSU11			
Siemens Materialnummer	10446652			
Handelsformen	1 Kit, 200 Ansätze: 3 x für 5 ml Aktivator-Reagenz 3 x für 5 ml NADH-Reagenz 3 x für 5 ml Nachweis-Reagenz			
Testprinzip	In der Probe enthaltener Faktor XIII wird durch Thrombin zu Faktor XIIIa aktiviert. Faktor XIIIa verknüpft ein spezifisches Peptidsubstrat mit Glycinethylester unter Freisetzung von Ammoniak. Dieser wird in einer parallel ablaufenden enzymatischen Reaktion bestimmt. Gemessen wird die Abnahme an NADH über die Extinktion bei 340 nm.			
Referenzbereich	70–140 % der Norm Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.			
Kalibration	Standard-Human-Plasma; 10 x 1 ml (ORKL17; SMN: 10446238)			
Empfohlene Kontrollen	Kontrollplasma N; 10 x 1 ml (ORKE41; SMN: 10484201) Kontrollplasma P; 10 x 1 ml (OUPZ17; SMN: 10484203)			
Ergebnisinterpretation	**Weitere parameterspezifische Informationen** Patient*innen mit einer Faktor-XIII-Aktivität von über 7 % sollten vor Blutungen bei kleineren Verletzungen weitgehend geschützt sein, nicht jedoch bei operativen Eingriffen. Leichte Verminderungen des Faktors XIII können einen Hinweis auf eine Verbrauchskoagulopathie geben, da das Spurenprotein mit Fibrin präzipitiert.			
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**			
	Aktivator-Reagenz	2–8 °C: 7 Tage, 15–25 °C: 2 Tage, 37 °C: 8 Std., Einfrieren: 6 Monate		
	Detektions-Reagenz	2–8 °C: 7 Tage, 15–25 °C: 2 Tage, 37 °C: 8 Std., Einfrieren: 6 Monate		
	Reagenz-Gemisch	2–8 °C: 2 Tage, 15–25 °C: 8 Std., 37 °C: 4 Std., Einfrieren: 2 Monate		
	Onboard	**BCS XP**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
	Aktivator-Reagenz	48 Std.	96 Std.	100 Std.
	Nachweis-Reagenz	48 Std.	96 Std.	100 Std.

Einzelfaktoren der Gerinnung und Fibrinolyse · Fibrinolytisches System und seine Inhibitoren

3.5 Fibrinolytisches System und seine Inhibitoren

3.5

Reagenzien

- Berichrom® Plasminogen
- Berichrom® α_2-Antiplasmin
- Berichrom® C1-Inhibitor

Das fibrinolytische System fungiert als Begrenzung der Gerinnselbildung und fördert die Wundheilung bzw. die Rekanalisation eines durch einen Thrombus verschlossenen Gefäßes. Man könnte es in dieser Funktion auch als Gegenspieler des plasmatischen Gerinnungssystems ansehen.

Das Schlüsselenzym des fibrinolytischen Systems ist das Plasmin. Es wird durch Gewebeaktivatoren (t-PA, Urokinase) oder durch die Kontaktphase des Gerinnungssystems (Faktor XIIa – HMW-Kininogen – Komplex) aus seiner Vorstufe Plasminogen freigesetzt und löst Thromben auf. Gleichzeitig baut es auch Fibrinogen und andere Gerinnungsfaktoren (V, VIII, IX, XI, XII) ab, reduziert also insgesamt die Gerinnungsfähigkeit des Blutes.

Eine ausreichende Plasminogen-Konzentration ist Voraussetzung für eine erfolgreiche Rekanalisation verschlossener Gefäße. Ein niedriger Plasminogen-Spiegel ist durch eine eingeschränkte Syntheseleistung der Leber bedingt. Es ist mit einer reduzierten fibrinolytischen Aktivität zu rechnen, mit der ein Thromboserisiko verknüpft sein kann.

Damit das fibrinolytische System nicht frühzeitig den gebildeten Thrombus instabil werden lässt, gibt es auch hier Inhibitoren.

Der Plasmininhibitor α_2-Antiplasmin ist der physiologisch wichtigste Inhibitor von Plasmin. Die Komplexbildung erfolgt schnell innerhalb von Sekunden und ist irreversibel. Verminderte Aktivitäten von α_2-Antiplasmin werden bei einer Hyperfibrinolyse gefunden, die als Komplikation einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) auftreten kann. Außerdem ist bei einem α_2-Antiplasmin-Mangel an eine Synthesestörung, z. B. einen schweren Leberschaden, zu denken.

Ein weiterer Inhibitor ist das α_2-Makroglobulin, welches Plasmin, Kallikrein, Urokinase und t-PA inhibiert.

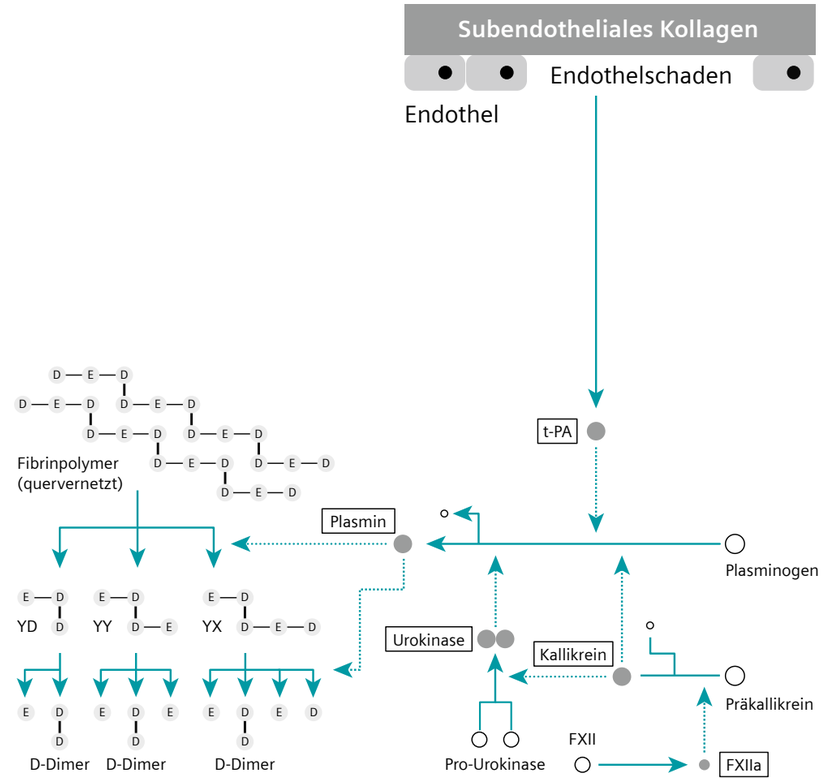
Der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1) ist der wichtigste Inhibitor der Plasminogen-Aktivatoren. Er hemmt sowohl t-PA als auch Urokinase. PAI-1 wird von Endothelzellen und Megakaryozyten synthetisiert. 80 % der PAI-1-Aktivität des Blutes liegen in den Thrombozyten vor. PAI-1 hat eine wichtige Funktion in der Modulation der Fibrinolyse. Beim primären Wundverschluss eines Gefäßwanddefektes sezernieren die aktivierten Thrombozyten PAI-1 und verhindern dadurch eine vorzeitige Lyse des Fibrins im Wundgebiet. Die lokale Fibrinolyse kann jetzt einsetzen.

Der C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) ist ein Inhibitor des Komplementsystems, der eine überschießende Aktivierung des Komplementsystems verhindert.

Im Gerinnungssystem ist er der physiologisch bedeutendste plasmatische Inhibitor für den aktivierten Faktor XII (Faktor XIIa) und für Kallikrein, mit denen er schnell und irreversibel einen inaktiven Komplex bildet. Der C1-Inhibitor ist der wichtigste Regulator der Kontaktphase.

Das Komplementsystem ist ein Teil des Immunsystems, das zur Eliminierung von zellulären Antigenen, z. B. Bakterien, beiträgt. Es besteht aus mehr als 40 verschiedenen Proteinen im Blut und auf der Zelloberfläche, die überwiegend in der Leber synthetisiert werden. Die meisten der Komplementfaktoren sind Proteasen.

Der Aktivierungsmechanismus ist der Blutgerinnung ähnlich. Auch hier führt eine kaskadenartige Aktivierung zu einer weiteren Aktivierung von Komplementfaktoren.



Berichrom® Plasminogen

3.5

Überblick:

- Großer Messbereich von 0 bis 150 %
- Rekonstituiertes Reagenz ist vier Wochen im Kühlschrank haltbar
- Ein- und Mehrpunkt-Kalibration möglich

Einsatz auf Systemen:

- BCS® XP
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Der Berichrom Plasminogen-Test verwendet ein chromogenes Substrat zur Messung von biologisch aktivem Plasminogen, welches sich je nach Patientengut in der Konzentration von immunreaktivem Plasminogen unterscheiden kann. Die Bestimmung der Plasminogen-Aktivität (anstatt der immunreaktiven Konzentration) kann zur Bestimmung von fibrinolytischen Störungen und zur Therapiekontrolle dienen.

$$\text{Plasminogen} + \text{Streptokinase} \longrightarrow [\text{Plasminogen-Streptokinase}]$$

$$\text{HD-Nva-CHA-Lys-pNA} \xrightarrow{[\text{Plasminogen-Streptokinase}]} \text{HD-Nva-CHA-Lys-OH} + \text{p-Nitroanilin}$$

Produktspezifikationen	Berichrom Plasminogen			
Produktnummer	OUCA17			
Siemens Materialnummer	10446431			
Handelsformen	1 Kit, 100 Ansätze: 3 x für 5 ml Streptokinase Reagenz 3 x für 2 ml Plasmin Substrat			
Testprinzip	Das Plasminogen der Probe wird durch vorgelegte Streptokinase in einen Komplex überführt. Der Komplex wird mit einem spezifischen chromogenen Substrat umgesetzt. Die Zunahme der Extinktion (p-Nitroanilin) ist direkt proportional zur Plasminogen-Konzentration.			
Referenzbereich	75–150 % der Norm Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.			
Kalibration	Standard-Human-Plasma; 10 x 1 ml (ORKL17; SMN: 10446238)			
Empfohlene Kontrollen	Kontrollplasma N; 10 x 1 ml (ORKE41; SMN: 10484201) Kontrollplasma P; 10 x 1 ml (OUPZ17; SMN: 10484203)			
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**			
	Streptokinase Reagenz	2–8 °C: 4 Wochen, 15–25 °C: 2 Wochen, 37 °C: 7 Tage, Einfrieren: 6 Monate		
	Plasmin Substrat	2–8 °C: 6 Wochen, 15–25 °C: 2 Wochen, 37 °C: 7 Tage, Einfrieren: 6 Monate		
	Owren's Veronal Puffer	2–8 °C: 6 Monate, Einfrieren: Nein		
	Onboard	**BCS XP**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
	Streptokinase Reagenz	24/48 Std.	72 Std.	76 Std.
	Plasmin Substrat	24/48 Std.[1]	72 Std.	76 Std.
	Owren's Veronal Puffer	–	24 Std.	26 Std.

Berichrom® α_2-Antiplasmin

3.5

Überblick:

- Ergebnisse in wenigen Minuten
- Haltbare Reagenzien

Einsatz auf Systemen:

- BCS® XP
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Berichrom α_2-Antiplasmin sollte bei Verdacht auf Hyperfibrinolyse, z. B. bei Verbrauchskoagulopathie oder zur Beurteilung von problematischen Fällen bei der Fibrinolysetherapie, bestimmt werden.

$$\alpha_2\text{-Antiplasmin}_{\text{Probe}} + \text{Plasmin}_{\text{Überschuss}} \longrightarrow [\alpha_2\text{-Antiplasmin-Plasmin}] + \text{Plasmin}_{\text{Rest}}$$

$$\text{HD-Nva-CHA-Lys-pNA} \xrightarrow{\text{Plasmin}_{\text{Rest}}} \text{HD-Nva-CHA-Lys-OH} + \text{p-Nitroanilin}$$

Produktspezifikationen	Berichrom α2-Antiplasmin			
Produktnummer	OUBU15			
Siemens Materialnummer	10446427			
Handelsformen	1 Kit, 60 Ansätze: 3 x für 5 ml Plasmin Reagenz 3 x für 2 ml Plasmin Substrat 1 x 15 ml Puffer			
Testprinzip	Das α2-Antiplasmin der Probe inaktiviert vorgelegtes Plasmin. Der Restplasmingehalt wird in einem kinetischen Test mit Extinktionszunahme bei 405 nm bestimmt.			
Referenzbereich	80–120 % der Norm Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.			
Kalibration	Standard-Human-Plasma; 10 x 1 ml (ORKL17; SMN: 10446238)			
Empfohlene Kontrollen	Kontrollplasma N; 10 x 1 ml (ORKE41; SMN: 10484201) Kontrollplasma P; 10 x 1 ml (OUPZ17; SMN: 10484203)			
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**			
	Plasmin Reagenz	2–8 °C: 1 Woche, 15 °C: 2 Tage, 37 °C: 3 Std., Einfrieren: 1 Monat		
	Plasmin Substrat	2–8 °C: 6 Wochen, 15 °C: 2 Wochen, 37 °C: 1 Woche, Einfrieren: 6 Monate		
	Plasmin Puffer	2–8 °C: 6 Monate, Einfrieren: Nein		
	Owren's Veronal Puffer[1]	2–8 °C: 6 Monate, Einfrieren: Nein		
	Onboard	**BCS XP**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
	Plasmin Reagenz	8/48 Std.[2]	8 Std.	9 Std.
	Plasmin Substrat	8 Std.	8 Std.	9 Std.
	Owren's Veronal Puffer[1]	–	24 Std.	26 Std.

[1] BCS XP benötigt NaCl
[2] BCS XP Onboard-Stabilität (15–25 °C / 15 °C)

Berichrom® C1-Inhibitor

3.5

Überblick:

- Messung der biologischen Aktivität
- Spezifisches und sensitives Substrat

Einsatz auf Systemen:

- BCS® XP
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Bei Verdacht auf hereditäres angioneurotisches Ödem
Der C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) ist ein Serin-Protease-Inhibitor, der die Aktivierung des Komplementfaktors C1 kontrolliert und so das Komplementsystem reguliert.

Ein Mangel an diesem Protein wird als Hereditäres Angioödem (oder hereditäres angioneurotisches Ödem) bezeichnet. Meistens präsentiert es sich mit wiederkehrenden Schwellungen (Ödemen) der Haut, der Schleimhäute und der inneren Organe, die unter Umständen lebensbedrohlich sein können.

Die Bestimmung der funktionellen Aktivität von C1-Inhibitor im Plasma dient zur Diagnose von verminderter C1-Inhibitor-Synthese und erhöhtem Verbrauch.

$$\text{C1-Inhibitor-Probe} + \text{C1-Esterase}_{\text{Überschuss}} \longrightarrow [\text{C1-Inhibitor} - \text{C1-Esterase}] + \text{C1-Esterase}_{\text{Rest}}$$

$$\text{MeOC-Lys(ε-Cbo)-Gly-Arg-pNAC1-Esterase}_{\text{Rest}} \longrightarrow \text{MeOC-Lys(ε-Cbo)-Gly-Arg-OH} + \text{p-Nitroanilin}$$

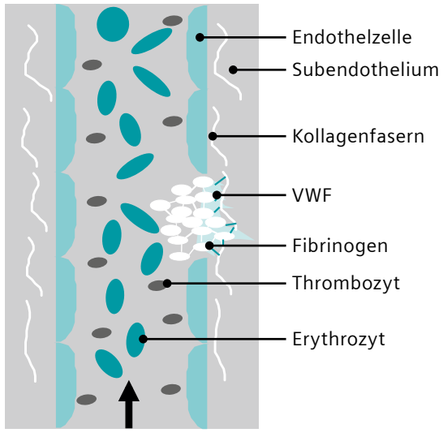
Produktspezifikationen	Berichrom C1-Inhibitor			
Produktnummer	OUIA15			
Siemens Materialnummer	10446446			
Handelsformen	1 Kit, 75 Ansätze: 3 x für 5 ml C1-Esterase Reagenz 3 x für 1 ml Substrat Reagenz 1 x 3 ml Substrat-Lösungsmittel			
Testprinzip	C1-Inhibitor der Probe hemmt vorgelegte C1-Esterase. Die Restaktivität der C1-Esterase wird in einem kinetischen Test mit der Extinktionszunahme bei 405 nm bestimmt.			
Referenzbereich	70–130 % der Norm Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.			
Kalibration	Standard-Human-Plasma; 10 x 1 ml (ORKL17; SMN: 10446238)			
Empfohlene Kontrollen	Kontrollplasma N; 10 x 1 ml (ORKE41; SMN: 10484201) Kontrollplasma P; 10 x 1 ml (OUPZ17; SMN: 10484203)			
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**			
	C1-Esterase Reagenz Substrat Reagenz Owren's Veronal Puffer	2–8 °C: 2 Wochen, 15–25 °C: 1 Woche, 37 °C: 8 Std., Einfrieren: 1 Monat 2–8 °C: 6 Wochen, 15–25 °C: 2 Wochen, 37 °C: 1 Woche, Einfrieren: 6 Monate 2–8 °C: 6 Monate, Einfrieren: Nein		
	Onboard	**BCS XP**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
	C1-Esterase Reagenz Substrat Reagenz Owren's Veronal Puffer[1]	8 Std.[2] 8/24 Std.[2] –	96 Std. 96 Std. 24 Std.	100 Std. 100 Std. 26 Std.

[1] BCS XP benötigt NaCl
[2] BCS XP Onboard-Stabilität (15–25 °C / 15 °C)

3.6 von-Willebrand-Syndrom/ von-Willebrand-Faktor

Reagenzien
- INNOVANCE® VWF Ac
- BC® von-Willebrand-Reagenz
- vWF Ag®

Das von-Willebrand-Syndrom (VWS) ist die häufigste kongenitale humane Blutungsstörung, die durch eine quantitative Verminderung oder durch eine defekte Funktion des von-Willebrand-Faktors (VWF) verursacht wird. VWF ist ein multimeres, hochmolekulares Glykoprotein, das die primäre Hämostase durch Vermittlung von Thrombozyten-Adhäsion und Aggregation unterstützt. Dabei bindet VWF unter der Einwirkung von Scherkräften an der Verletzungsstelle an den Thrombozyten-Rezeptor Glykoprotein Ib (GPIb). Des Weiteren stellt VWF das spezifische Trägerprotein für Faktor VIII dar und schützt diesen vor Inaktivierung und schnellem Abbau.



Klinische Symptome

Das VWS ist eine Funktionsstörung der primären Hämostase, verursacht durch quantitativen oder qualitativen Mangel an von-Willebrand-Faktor, der häufigsten erblich bedingten Blutungsstörung. Symptome von VWS umfassen Nasenbluten, Menorrhagie und Blutungen nach Zahnextraktion. Im Gegensatz dazu ist ein stark erhöhter VWF aufgrund von endothelialer Aktivierung oder Dysfunktion häufig im Zusammenhang mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und dem Risiko für zukünftige ischämische Herzerkrankungen oder Schlaganfall. Es gibt mehrere Gene, die den VWF beeinflussen, wobei der größte genetische Einfluss vom ABO-Blutgruppen-Gen ausgeht. Personen mit Blutgruppe O haben 15–25 % niedrigere VWF-Werte als Personen mit Nicht-O-Blutgruppe. Ein beträchtlicher Teil der Variation im VWF ist nicht vererbbar und hängt mit einer Entzündungsaktivität zusammen. Der VWF zeigt eine schnelle und starke Zunahme bei einer Akutphasenreaktion, was die Erkennung von einem leichten VWS bei Stress oder Entzündung erschwert. Das VWS wird autosomal vererbt, wobei drei verschiedene Typen unterschieden werden:

➔ **Mit der höchsten Häufigkeit treten quantitative Mängel des VWF mit einer normalen Verteilung der Multimere auf.**

VWS **Typ 1** ▶ Verringerung des VWF; Antigen und Aktivität liegen im selben Bereich aufgrund einer verminderten Synthese oder eines verstärkten Abbaus

VWS **Typ 3** ▶ Vollständiger Mangel von VWF-Multimeren (< 5 %)

➔ **In geringerer Häufigkeit treten qualitative Defekte des VWF auf.**

VWS **Typ 2A** ▶ Selektive Verringerung oder Mangel an großen VWF-Multimeren, erniedrigte Interaktion des VWF mit Thrombozyten

VWS **Typ 2B** ▶ Hohe Bindungsaffinität des VWF an GPIb, in der Regel in Verbindung mit einer niedrigen Thrombozytenzahl und einer reduzierten VWF-Aktivität

VWS **Typ 2M** ▶ Verminderte Affinität des VWF zu Thrombozyten bei gleichzeitigem Vorhandensein großer Multimere

VWS **Typ 2N** ▶ Defekt an der Faktor-VIII-Bindungsstelle des VWF, Faktor VIII kann nicht gebunden und somit nicht vor vorzeitigem Abbau geschützt werden; klinische Symptome wie bei einer Hämophilie A

Die Differenzierung der verschiedenen Varianten erfolgt durch eine Reihe von Labortests auf VWF-Aktivität (z. B. INNOVANCE VWF Ac, Ristocetin-Kofaktor-Test, Kollagen-Bindungstest), VWF-Antigen, Thrombozyten-Funktionstestung (PFA-Systeme), Faktor-VIII-Aktivität, Thrombozytenzahl sowie VWF-Multimeranalyse. Das erworbene VWS, eine seltene, aber möglicherweise unterbewertete Blutungsstörung, weist ähnliche klinische Symptome und ähnliche Laborbefunde auf wie das erbliche VWS. Erhöhte VWF-Spiegel können ebenfalls bei Stress, Entzündungsreaktionen und Endothel-Läsionen auftreten und stehen außerdem mit dem Auftreten thrombotischer Komplikationen, wie tiefe Venenthrombosen oder Myokardinfarkt in Zusammenhang. Solche Erhöhungen der VWF-Spiegel können die Labordiagnose eines milden VWS verdecken.

Klassifizierung

Assay	Normal	Typ 1	Typ 2				Typ 3
			2A	2B	2M	2N	
Screeningtests							
PFA COL/EPI	N	N oder ↑	↑	↑	↑	↑	↑↑↑
Thrombozytenzahl	N	N	N	N oder ↓	N	N	N
VWF-Aktivität basierend auf der Bindung an Thrombozyten	N	An der Grenze zu ↓↓	↓ oder ↓↓	↓↓	↓ oder ↓↓	N oder an der Grenze	↓↓↓
Weitere VWF-spezifische Routinetests							
vWF Ag	N	An der Grenze zu ↓↓	An der Grenze zu ↓	An der Grenze zu ↓	An der Grenze zu ↓	N oder an der Grenze	↓↓↓
FVIII:C	N	N oder ↓	N oder ↓	N oder ↓	N	↓↓	↓↓↓
VWF-Strukturanalyse							
VWF-Multimer-Analyse	Normale Multimer-Verteilung	Normale Multimer-Verteilung	HMWM-Mangel	HMWM-Mangel	Normale Verteilung	Normale Multimer-Verteilung	Nicht vorhanden
RIPA • Hochdosiert • Niedrigdosiert	N NR	N oder ↓ NR	↓ NR	N ↑	↓ NR	N NR	NR NR

N – Normal; NR – Keine Reaktion

Multimere beim Transkatheter-Aortenklappenersatz

Erworbene Defekte von von-Willebrand-Faktor (VWF) sind bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere bei Aortenklappenstenosen, berichtet worden. Die Reversion des VWF-Defekts ist mit der erfolgten Korrektur des pathologischen Zustands assoziiert. In der Studie „von Willebrand Factor as a Sensor of Blood Flow" von Eric van Belle konnte gezeigt werden, dass VWF als Biomarker des Blutflusses verwendet werden kann, um die Intervention an der perkutanen Aortenklappe zu bewerten. Insofern wird die „Echtzeitmessung" mittels PFA im Katheterlabor als sinnvoll angesehen.

Die Publikation aus dem New England Journal of Medicine legt die Anwendung von PFA/ADP in der Herzchirurgie nahe. Bei Patient*innen, die sich einer TAVR (Transkatheter-Aortenklappenersatz) unterziehen, zeigt der PFA während der Operation den Erfolg des Eingriffs an und ermöglicht eine weitere Korrektur im Falle eines nicht perfekten Verschlusses der eingeführten Aortenklappe. Aortenstenose ist die häufigste Herzklappenerkrankung in der entwickelten Welt, die etwa 2 % der über 65-Jährigen betrifft. Der Klappenersatz durch TAVR ist ein effektives Behandlungsverfahren, jedoch treten bei 10–20 % der Patient*innen postoperative Komplikationen auf. Derzeit werden diese Komplikationen durch TEE (transösophageale Echokardiographie) diagnostiziert.

Weitere Informationen siehe Kapitel „Screening primärer Hämostasedefekte" auf Seite 87

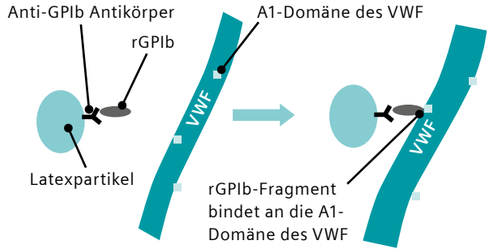
INNOVANCE® VWF Ac

Der INNOVANCE VWF Ac Assay basiert auf GPIbM und ist ein funktionaler von-Willebrand-Faktor Assay mit folgenden Einsatzgebieten:

- Verdacht auf eine angeborene oder erworbene von-Willebrand-Erkrankung
- Ausschluss einer von-Willebrand-Erkrankung bei einer Störung der primären Hämostase
- Differenzierung der verschiedenen Subtypen der von-Willebrand-Erkrankung (vermindert oder dysfunktional)

Die Innovation liegt in der Bindung des VWF an das Glykoprotein Ib (GPIb). Im Testansatz werden Latexpartikel, die mit einem Antikörper gegen GPIb beschichtet sind, sowie rGPIb hinzugefügt. Da das rGPIb-Protein zwei funktionssteigernde Mutationen beinhaltet, wird für den Test kein Ristocetin benötigt. Dies wirkt sich zusätzlich positiv auf die Stabilität des neuen Reagenzes aus.

Assayprinzip INNOVANCE VWF Ac



Überblick:

- Robuster und präziser Assay durch eine neue, innovative Technologie
- Stabile Flüssigkeitsreagenzien: Einsetzen – fertig!
- Hervorragende Korrelation zwischen BC von-Willebrand-Reagenz (VWF:RCo) und INNOVANCE VWF Ac

Einsatz auf Systemen:

- BCS® XP
- CA 660*
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Produktspezifikationen	INNOVANCE VWF Ac				
Produktnummer	OPHL03				
Siemens Materialnummer	10487040				
Handelsformen	1 Kit, 120 Ansätze: 3 x 2 ml Reagenz I (mit Antikörper beschichtete Latexpartikel) 3 x 3,5 ml Reagenz II (Puffer mit blockierendem Reagenz) 1 x 2,5 ml Reagenz III (enthält rekombinantes GPIb)				
Testprinzip	INNOVANCE VWF Ac prüft die Reaktivität des von-Willebrand-Faktors (VWF) mit dem GPIb-Rezeptor. Dazu werden Latexpartikel mit Antikörpern beschichtet, die zugegebenes rGPIb binden. Der VWF aus dem Plasma von Patient*innen induziert eine Agglutinationsreaktion, die turbidimetrisch gemessen wird. Das rGPIb-Antigen bindet spezifisch an den Antikörper und an die A1-Domäne des VWF-Moleküls.				
Referenzbereich (BCS XP)	46,3–145,6 % (Blutgruppe 0) 61,4–179,1 % (Blutgruppe Nicht-Null) 47,8–173,2 % (Blutgruppen-unabhängig) Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.				
Kalibration	Standard-Human-Plasma; 10 x 1 ml (ORKL17; SMN: 10446238)				
Empfohlene Kontrollen	Kontrollplasma N; 10 x 1 ml (ORKE41; SMN: 10484201) Kontrollplasma P; 10 x 1 ml (OUPZ17; SMN: 10484203)				
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**				
	Reagenz I und II Reagenz III Owren's Veronal Puffer	2–8 °C: 4 Wochen, Einfrieren: 6 Monate 2–8 °C: 4 Wochen, Einfrieren: 6 Monate 2–8 °C: 12 Wochen, Einfrieren: 6 Monate			
	Alle Reagenzien sind Flüssigreagenzien zum sofortigen Gebrauch.				
	Onboard	**BCS XP**	**CA-660**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
	Reagenz I und II Reagenz III Owren's Veronal Puffer	12 Std. 48 Std.	8 Std. 24 Std.	16 Std. 48 Std. –	18 Std. 18 Std. 52 Std.

* Nur vWF Ag und VWF Ac

BC® von Willebrand-Reagenz

Überblick:

- Einzelergebnis in wenigen Minuten verfügbar
- Erfasst die funktionelle VWF-Aktivität im Plasma

Einsatz auf Systemen:

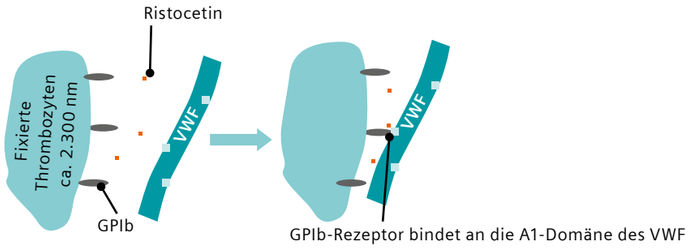
- BCS® XP
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Ein Mangel oder ein funktionaler Defekt am von-Willebrand-Faktor stellt das häufigste Blutungsleiden dar

BC von Willebrand-Reagenz zur Bestimmung der Ristocetin-Kofaktor-Aktivität (VWF:RCo)
Die im Reagenz enthaltenen stabilisierten Thrombozyten und das Ristocetin ermöglichen die Bestimmung der Adhäsionsfunktion des VWF mit dem Glykoprotein-Ib-IX-Komplex. Das Ristocetin ist ein kleines Glykopeptid-Antibiotikum, welches sowohl an den VWF als auch an das Glykoprotein Ib bindet und somit zu einer Agglutination mit den Thrombozyten vermittelt. Diese Agglutination wird final turbidimetrisch gemessen.

- Hohe Empfindlichkeit für VWF-Mangel und alle Funktionsmängel von VWF (außer Typ 2N)
- Auch empfindlich bei einem leichten Krankheitsverlauf

Assayprinzip – VWF:RCo



Produktspezifikationen	BC von Willebrand-Reagenz			
Produktnummer	OUBD37			
Siemens Materialnummer	10446425			
Handelsformen	130 Ansätze: 5 x für 4 ml BC von Willebrand-Reagenz			
Testprinzip	Der von-Willebrand-Faktor (Ristocetin-Kofaktor) der Probe verursacht in Gegenwart von Ristocetin eine Agglutination der im Reagenz enthaltenen stabilisierten Thrombozyten. Die ablaufende Agglutination vermindert die Trübung des Reaktionsansatzes.			
Referenzbereich	49–142 % (Blutgruppe 0) 66–183 % (Blutgruppe nicht-0) 58–172 % (Blutgruppen-unabhängig) Werte unterhalb des Referenzbereichs sind ein Hinweis auf eine von-Willebrand-Erkrankung. Bei Personen mit Blutgruppe „Null" ist der von-Willebrand-Faktor um ca. 25 % erniedrigt. Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.			
Kalibration	Standard-Human-Plasma; 10 x 1 ml (ORKL17; SMN: 10446238)			
Empfohlene Kontrollen	Kontrollplasma N; 10 x 1 ml (ORKE41; SMN: 10484201) Kontrollplasma P; 10 x 1 ml (OUPZ17; SMN: 10484203)			
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**			
	BC von Willebrand-Reagenz	2–8 °C: 2 Tage, 15 °C: 8 Std., Einfrieren: Nein		
	Onboard	**BCS XP**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
	BC von Willebrand-Reagenz	8 Std.	48/72[1] Std.	52/71[1] Std.

[1] Mit Reagenzflascheneinsatz

vWF Ag®

Überblick:

- Großer Messbereich mit drei Settings je nach System:
  - Low: 2–20 %,
  - Medium: 10–200 %
  - High: 100–600 %
- Sehr niedrige untere Nachweisgrenze von 2 % VWF:Ag

Einsatz auf Systemen:

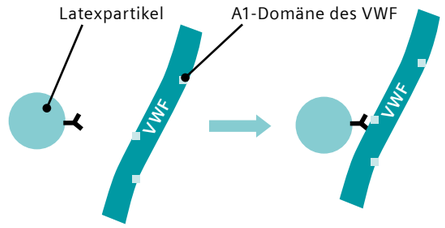
- BCS® XP
- CA-660
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Wichtiger Baustein in der von-Willebrand-Faktor-Basisdiagnostik
Der latexverstärkte Immunassay ermöglicht eine vollautomatische, turbidimetrische Messung der VWF-Plasmakonzentration. Die Bestimmung von VWF:Ag ist essenziell in der Diagnose des VWS. Es bietet eine Unterscheidung zwischen quantitativen und qualitativen Mängeln. Normale Plasmaspiegel von VWF:Ag sind blutgruppenabhängig; Blutgruppe O ist mit niedrigeren VWF:Ag-Spiegeln assoziiert als die Blutgruppen A, B oder AB.

Der vWF Ag-Test wird zur quatitativen Bestimmung des VWF:Ag in Human-Plasma mittels Immunturbidimetrie eingesetzt. Er dient zur Diagnose des von-Willebrand-Syndroms und der Differenzierung der von-Willebrand-Subtypen und ist somit ein wichtiger Baustein in der von-Willebrand-Basisdiagnostik. Eine Subtypisierung kann mithilfe einer Ratio VWF:RCo oder vWF AC/vWF Ag erstellt werden:

Ratio > 0,7 – Typ 1
Ratio < 0,7 – Typ 2

Assayprinzip – vWF Ag



Produktspezifikationen	vWF Ag				
Produktnummer	OPAB03				
Siemens Materialnummer	10445967				
Handelsformen	1 Kit, 250 Ansätze: 4 x 2 ml Latex-Reagenz 4 x 4 ml Diluent für Latex-Reagenz 4 x 5 ml Glyzinpuffer				
Testprinzip	Durch Mischen der Probe, die das von-Willebrand-Antigen enthält, mit dem Reagenz aggregieren kleine, mit Antikörpern versehene Polystyrol-Partikel. Die spezifischen Antikörper sind durch kovalente Bindungen mit den Partikeln verbunden. Anschließend wird diese Aggregation turbidimetrisch über die Zunahme der Trübung bestimmt. Die Trübung verhält sich direkt proportional zum Antigenspiegel in der Probe.				
Referenzbereich	50–160 % Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.				
Kalibration	Standard-Human-Plasma; 10 x 1 ml (ORKL17; SMN: 10446238)				
Empfohlene Kontrollen	Kontrollplasma N; 10 x 1 ml (ORKE41; SMN: 10484201) Kontrollplasma P; 10 x 1 ml (OUPZ17; SMN: 10484203)				
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**				
	Latex-Reagenz	2–8 °C: 15 Tage, 15–25 °C: 7 Tage, Einfrieren: Nein			
	Glyzinpuffer	2–8 °C: 15 Tage, 15–25 °C: 7 Tage, Einfrieren: Nein			
	Owren's Veronal Puffer	2–8 °C: 6 Monate, Einfrieren: Nein			
	Onboard	**BCS XP**	**CA-660**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
	Latex-Reagenz	48 Std.	8 Std.	72 Std.	76 Std.
	Glyzinpuffer	48 Std.	8 Std.	72 Std.	76 Std.
	Owren's Veronal Puffer	–	8 Std.	24 Std.	26 Std.

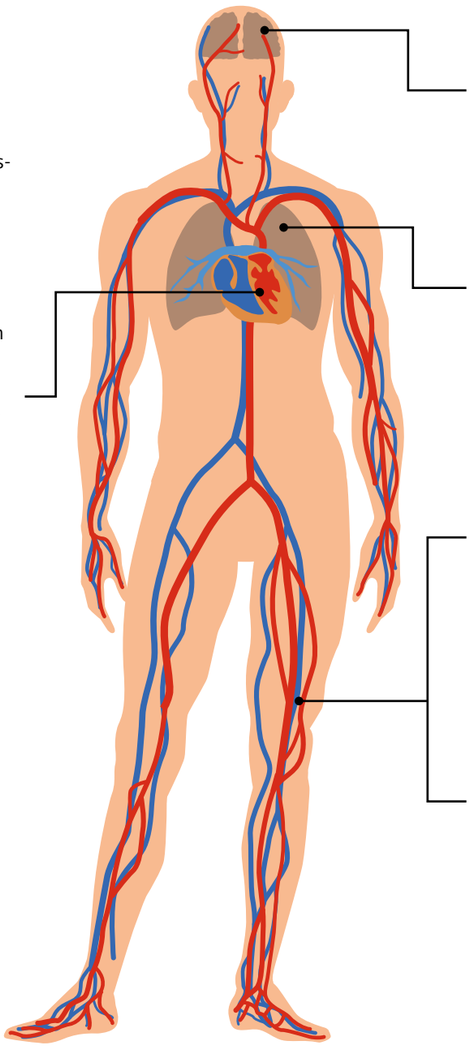
4.0 Thrombophilie

4.1 Venöse Thromboembolie erkennen

1 von 4 Todesfällen weltweit ist mit Blutgerinnseln assoziiert

Thrombose
Ein Blutgerinnsel, das sich in einer Arterie oder Vene bildet und der Hauptauslöser für die drei weltweit häufigsten kardiovaskulären Todesursachen ist: Herzinfarkt, Schlaganfall und venöse Thromboembolie (VTE), ein Blutgerinnsel, das am häufigsten in den Beinen und in der Lunge auftritt.

Herzinfarkt
Wenn in einer Herzarterie ein Blutgerinnsel entsteht, kann dadurch die Blut- und Sauerstoffversorgung des Herzens unterbrochen und ein Herzinfarkt ausgelöst werden.



Schlaganfall
Ein Schlaganfall wird häufig dadurch verursacht, dass sich ein Blutgerinnsel in einer Arterie bildet, die zum Gehirn führt, wodurch die Blutversorgung unterbrochen wird.

Lungenembolie (LE)
Wenn sich ein in den tiefen Beinvenen (oder gelegentlich Armvenen) entstandenes Blutgerinnsel löst und in die Lunge wandert, verursacht es eine – potenziell lebensbedrohliche – Lungenembolie.

Tiefe Venenthrombose (TVT)
Wenn sich ein Blutgerinnsel in einer tiefen Beinvene (oder Armvene) bildet, wird dies als tiefe Venenthrombose (TVT) bezeichnet. Ohne vorbeugende Maßnahmen oder frühzeitige Diagnose kann die TVT ernsthafte medizinische Probleme verursachen.

TVT + LE = VTE
Ohne vorbeugende Maßnahmen oder frühzeitige Diagnose kann es bei einer TVT dazu kommen, dass sich das Blutgerinnsel löst, in die Lunge wandert und dort eine potenziell tödliche LE auslöst, die eine sofortige ärztliche Behandlung erfordert. Die TVT und die LE werden bei gemeinsamem Auftreten als Venöse Thromboembolie (VTE) bezeichnet.

Thrombophilie · Thrombophilie – Ein multifaktorielles Ereignis

4.2 Thrombophilie – ein multifaktorielles Ereignis

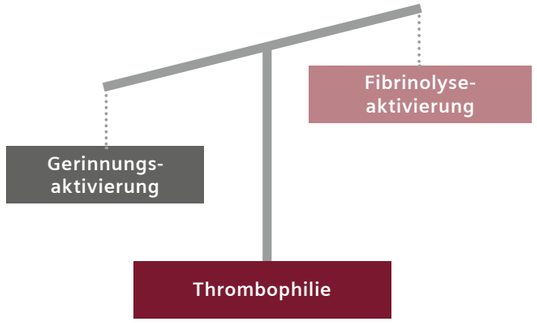
4.2

Wenn ein Mensch für Thrombosen und/oder Embolien anfällig ist, spricht man von Thrombophilie, einer verstärkten Neigung zur Bildung von Blutgerinnseln, welche zu Gefäßverschluss führen können.

Die Entstehung des Blutgerinnsels ist dabei meist auf eine gestörte Regulierung des plasmatischen Gerinnungssystems zurückzuführen. Diese scheint dabei eher auf das venöse System Einfluss zu nehmen. Ob die klassischen Risikoparameter für venöse Thrombosen auch Risikoparameter für das arterielle System darstellen, wird kontrovers diskutiert. Dabei sollte man auch beachten, dass es sich bei der Entstehung der Thrombose um ein multifaktorielles Ereignis handelt:

- Verminderte Gerinnungsinhibitorkonzentration
- Erhöhte Aktivität prokoagulatorischer Faktoren
- Verminderte Aktivität der Fibrinolyse

Ist das System einseitig verändert (Aktivierung), kann es zu einer übermäßigen Gerinnselbildung kommen, welche zu einem Gefäßverschluß führen kann – Thrombophilie.



In den letzten Jahren haben Wissenschaftler*innen außerdem genetische Risikofaktoren in Form von Genveränderungen (Mutationen) identifizieren können, die das Risiko, eine Thrombose zu erleiden, deutlich erhöhen. Die wichtigsten heute bekannten Mutationen sind „Faktor-V-Leiden" und Faktor-II- oder auch Prothrombin-Mutation 20210 genannt.

Diese erblichen Risikofaktoren haben Einfluss auf

- die Wahrscheinlichkeit zu erkranken,
- das Alter, in dem die Erkrankung auftritt,
- Schwere und Verlauf der Erkrankung.

Es kann nicht nur eine Ursache ausgemacht werden, vielmehr sind verschiedene Faktoren verantwortlich, die sich oft gegenseitig verstärken.

Erworbene und erbliche Faktoren
Bei der Thrombophilie spielen erworbene (nicht genetische) und erbliche (genetische) Risikofaktoren ineinander.

Zu den erworbenen Risikofaktoren zählen:

- Übergewicht
- Rauchen
- die Einnahme der Anti-Baby-Pille, Schwangerschaft, Wochenbett
- Mangel an Bewegung
- längere Bettlägerigkeit nach Krankheit oder Operation
- Herzschwäche oder eine Krebserkrankung
- Langstreckenflug, postthrombotisches Syndrom

Risikoparameter für venöse Thrombosen:
- Faktor-V-Leiden/APC-Resistenz
- Prothrombinmutation
- Persistierend hohe Faktor-VIII-Spiegel
- Protein-C-Mangel
- Protein-S-Mangel
- Antithrombin-Mangel
- Hyperhomocysteinämie
- Lupus-Antikoagulantien/Anti-Phospholipid-Antikörpersyndrom (APS)

Die häufigste Thromboselokalisation ist die TVT mit einer jährlichen Inzidenz von 3 : 1.000. Die wichtigste Komplikation der TVT ist die Lungenembolie. Die venöse thromboembolische Erkrankung tritt jährlich schätzungsweise bei etwa einem*einer von 1.000 Patient*innen auf. Obwohl die TVT eine häufige Erkrankung ist, ist ihre Diagnose meist eine diagnostische Herausforderung. Ungefähr 75 % der ambulanten Patient*innen mit Anzeichen und Symptomen, die auf eine TVT hindeuten, leiden nicht an der Krankheit. Ein schnelles, zuverlässiges, nichtinvasives und kostengünstiges Screening ist daher unabdingbar. Wenn die TVT dagegen nicht diagnostiziert und daher nicht behandelt wird, steigt die Häufigkeit von Früh- und Spätkomplikationen drastisch an. Das postthrombotische Syndrom mit anhaltenden Schmerzen, Schwellungen, venöser Hypertonie, einem hohen Risiko für Ulcus cruris (offenes Bein) und Gangrän (Gewebsnekrose) ist die häufigste Folge der TVT. Die am meisten gefürchtete Komplikation der TVT ist jedoch eine Lungenembolie (LE). Die klinisch wichtigsten LE stammen aus der proximalen TVT des Beins. LE ist eine der Hauptursachen für die Mortalität im Krankenhaus.

Der erste beschriebene angeborene prothrombotische Defekt war ein Antithrombinmangel im Jahr 1965; seitdem Protein-C-Mangel (1981), Protein-S-Mangel (1984), APC-Resistenz/Faktor-V-Leiden (1993) und Prothrombinmutation 20210A (1996).

Indikationen
Verdacht auf Vorliegen einer Thrombophilie bei:

- Rezidivierenden Thromboembolien
- Tiefen Venenthrombosen unklarer Ätiologie
- Abklärung eines thrombophilen Risikofaktors bei nahen Verwandten

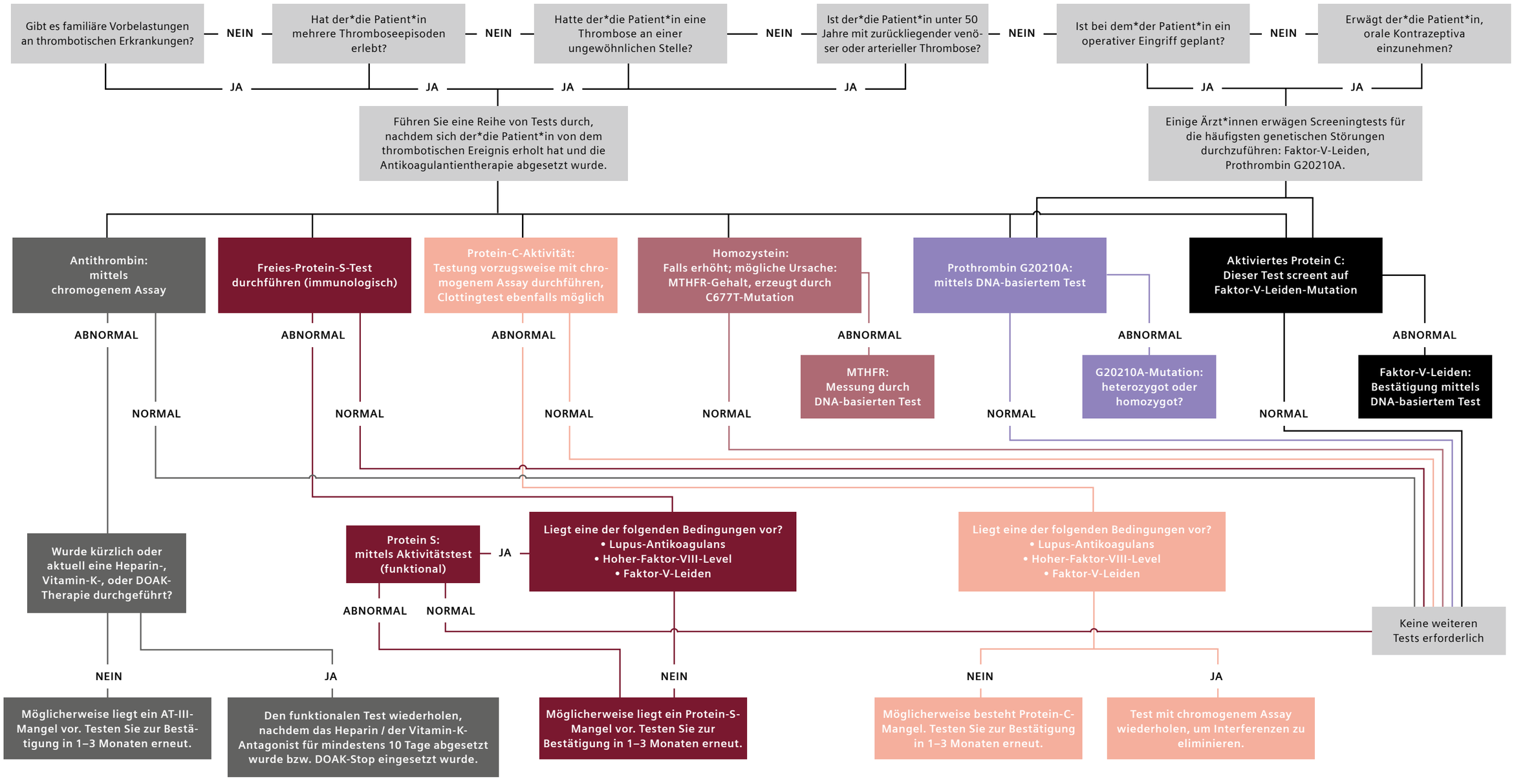
Sind die thrombophilen Risikofaktoren nach einem thromboembolischen Ereignis bekannt, kann durch eine geeignete Sekundärprophylaxe eine Rethrombose vermieden werden.

Frauen mit Neigung zu Spontanabort kann der Kinderwunsch durch gezielte Heparin-Prophylaxe bei bekannten Risikofaktoren erfüllt werden.

Thrombophilie · Thromboserisiko – Entscheidungsbaum

4.3 Thromboserisiko – Entscheidungsbaum

4.3



4.4 Thrombophilie-Screening

Reagenzien
- INNOVANCE® Antithrombin
- Berichrom® Antithrombin III (A)

Antithrombin (AT) ist der wichtigste Inhibitor der plasmatischen Gerinnung. Es hemmt die Gerinnung durch irreversible Komplexbildung, wobei Thrombin und Faktor Xa die primären Ziel-Enzyme sind. Daneben werden in geringem Maße die Faktoren IXa, XIa und XIIa sowie Plasmin, Kallikrein und C1-Esterase inhibiert. Der Wirkmechanismus beruht auf der Blockierung des reaktiven Zentrums der Enzyme. Nur zuvor aktivierte Faktoren werden so gehemmt. Dadurch ist gewährleistet, dass es überhaupt zu einer Gerinnungsreaktion kommen kann. Die Inhibitoren sollen die Reaktion steuern, aber nicht unterbinden.

Die Geschwindigkeit der Komplexbildung ist relativ langsam, wird aber mithilfe von Heparin (als gerinnungshemmendes Medikament) beschleunigt. Durch die Bindung von Heparin an Antithrombin kommt es zu einer Konformationsänderung des Antithrombins, die das reaktive Zentrum des Antithrombins für das Enzym freilegt.

Beim Antithrombin handelt es sich um ein Glykoprotein (Eiweiß mit Kohlenhydratanteil) aus der Familie der Serin-Protease-Inhibitoren. Der Bildungsort ist die Leber sowie die Endothelzellen.

Angeborene und erworbene Antithrombin-Mängel verursachen Thrombosen
Hier unterscheidet man zwischen 2 Formen:

- Typ I: quantitativer Mangel
  (Aktivität und Antigenkonzentration vermindert)
- Typ II: qualitativer Mangel
  (Aktivität vermindert, Antigenkonzentration normal); Mutation betrifft potenziell:
  – Subtyp IIa: die reaktive Stelle (RS) des Enzyms,
  – Subtyp IIb: die Heparinbindungsstelle (HBS) oder
  – Subtyp IIc (pleiotrop): Antigenkonzentration und HBS oder RS

Ein homozygoter AT-Mangel ist mit Ausnahme bestimmter Typ-II-Varianten nicht mit dem Leben vereinbar.

Ein erworbener Mangel erfolgt durch Verbrauchskoagulopathien, Sepsis, Nephrosen, Leberparenchymschäden oder östrogenhaltige Kontrazeptiva.

Faktor-IIa- und Faktor-Xa-Teste bilden die Grundlage für die Bestimmung von Antithrombin.

Typ-I-Antithrombin-Mangelpatient*innen werden sowohl mit den Tests INNOVANCE Antithrombin als auch Berichrom AT III von Siemens Healthineers sehr sensitiv erfasst.

Typ-II-Antithrombin-Mangelpatient*innen werden mit INNOVANCE Antithrombin sensitiver erfasst.

Berichrom AT III (Faktor IIa) und INNOVANCE Antithrombin (Faktor Xa) sind ein Bestandteil des Thrombophilie-Screenings nach thromboembolischen Ereignissen. Ideal ist der Nachweis sechs bis acht Wochen nach Absetzen der oralen Antikoagulanzientherapie.

Abhängig von der Testung mit entweder INNOVANCE Antithrombin oder Berichrom Antithrombin III können sehr seltene Antithrombin-Mangelvarianten mit reduzierter funktioneller Aktivität zu Ergebnissen innerhalb des Referenzbereiches führen.

INNOVANCE® Antithrombin

4.4

Überblick:

- Gebrauchsfertige Flüssigkomponenten zum sofortigen Einsatz
- Keine Reagenzvorbereitung nötig
- Sehr gute Präzision
- Kalibrationskurve über mehrere Monate haltbar
- Korrekte Ergebnisse auch bei sehr hohen Aktivitäten von Thrombin-Inhibitoren

Einsatz auf Systemen:

- BCS® XP
- CA-660
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Einfache Faktor-Xa-basierte Antithrombinbestimmung
Beim Reagenz INNOVANCE Antithrombin wurde das Enzym Thrombin durch den Faktor Xa ersetzt. Damit lassen sich Flüssigreagenzien realisieren, die die Handhabung erleichtern. Die drei Reagenz-Komponenten sind in gleicher Zahl enthalten, was das Reagenzmanagement vereinfacht.

INNOVANCE Antithrombin ermöglicht ein frühzeitiges Erkennen von Patient*innen mit erhöhtem Thromboserisiko.

$$\text{Antithrombin} + \text{Heparin} \longrightarrow [\text{Antithrombin} \bullet \text{Heparin}]$$
$$[\text{Antithrombin} \bullet \text{Heparin}] + \text{FXa}_{\text{Überschuss}} \longrightarrow [\text{Antithrombin} \bullet \text{Heparin} \bullet \text{FXa}] + \text{FXa}_{\text{Rest}}$$
$$\text{Chromogenes FXa Substrat} \xrightarrow{\text{FXa}_{\text{Rest}}} \text{Tripeptid} + \text{Farbstoff}$$

Der INNOVANCE Antithrombin-Assay kann auf Grund seiner sehr hohen Präzision auch im unteren Messbereich zur Überwachung der Antithrombin-Aktivität von Patient*innen zum Beispiel bei der Behandlung mit QFITLIA verwendet werden. [4,5]

Produktspezifikationen	INNOVANCE Antithrombin			
Produktnummer	OPFH03	OPFH11 für CS Systeme	OPFH05	
Siemens Materialnummer	10446014	10709521	10446015	
Handelsformen	1 Kit, 100 Ansätze: 4 x für 2,7 ml Humanes Faktor Xa-Reagenz 4 x für 2,7 ml Substrat-Reagenz 4 x 5 ml Puffer	1 Kit, 100 Ansätze: 4 x für 2,7 ml Humanes Faktor Xa-Reagenz 4 x für 2,7 ml Substrat-Reagenz 4 x 12 ml Puffer	1 Kit, 450 Ansätze: 6 x für 6,5 ml Humanes Faktor Xa-Reagenz 6 x für 6,5 ml Substrat-Reagenz 6 x 12 ml Puffer	
Testprinzip	Der INNOVANCE Antithrombin-Test verwendet ein chromogenes Messprinzip. Citratplasma wird mit einem Überschuss an Faktor Xa versetzt. In Anwesenheit von Heparin wird ein Teil des Enzyms durch das in der Probe vorliegende Antithrombin komplexiert und inaktiviert. Überschüssiger, ungehemmter Faktor Xa spaltet anschließend ein spezifisches chromogenes Substrat unter Farbstofffreisetzung. Die Geschwindigkeit der Substratspaltung wird über die Extinktionszunahme bei 405 nm bestimmt.			
Referenzbereich	83–118 % der Norm Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.			
Kalibration	Standard-Human-Plasma; 10 x 1 ml (ORKL17; SMN: 10446238)			
Empfohlene Kontrollen	Dade Ci-Trol 1; 10 x 1 ml (291070; SMN: 10445601) Kontrollplasma N; 10 x 1 ml (ORKE41; SMN: 10484201) Kontrollplasma P; 10 x 1 ml (OUPZ17; SMN: 10484203)			
Ergebnisinterpretation	**Weitere parameterspezifische Informationen** Therapeutische Dosen oder direkte Faktor-Xa-Inhibitoren können unter Umständen fälschlich erhöhte Antithrombin-Aktivitäten hervorrufen. Bei Thrombophilie-Screening: Antithrombin-Spiegel sollten nicht unter Vollheparinisierung bestimmt werden. Ein erworbener Mangel ist möglich durch fortgeschrittene Lebererkrankung, Verbrauchskoagulopathie, nephrotisches Syndrom.			
Stabilität nach Öffnen	**Geschlossene Flasche**			
	Humanes Faktor Xa-Reagenz	2–8 °C: 4 Wochen, 15–25 °C: 8 Std., Einfrieren: Nein		
	Substrat-Reagenz	2–8 °C: 4 Wochen, 15–25 °C: 8 Std., Einfrieren: Nein		
	Puffer[1]	2–8 °C: 4 Wochen, 15–25 °C: 8 Std., Einfrieren: Nein		
	Onboard	**BCS XP**	**CA-660**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
	Humanes Faktor Xa-Reagenz	48 Std.	8 Std.	48/120 Std.[2]	48/77 Std.[3]
	Substrat-Reagenz	48 Std.	8 Std.	48/120 Std.[2]	48/77 Std.[3]
	Puffer[1]	48 Std.	8 Std.	48/120 Std.[2]	48/77 Std.[3]

[1] BCS XP benötigt NaCl
[2] Onboard-Stabilität CS-2500 und CS-5100 ohne / mit Verdunstungsschutzkappen
[3] Onboard-Stabilität CN-Systeme mit und ohne Verdunstungsschutzkappen
[4] Die Indikation für die Verwendung mit QFITLIA wurde für das BCS XP System freigegeben
[5] Neues Medikament QFITLIA mit FDA-Approval seit 2025

Berichrom® Antithrombin III (A)

4.4

Überblick:

- Korrekte Ergebnisse auch bei sehr hohen Aktivitäten von FXa-Inhibitoren
- Testergebnis unbeeinflusst bei Patient*innen unter Heparin-Therapie

Einsatz auf Systemen:

- BCS® XP
- CA-660
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Faktor-IIa-basierte Antithrombinbestimmung
Der Test Berichrom Antithrombin III (A) dient zur quantitativen Bestimmung des physiologischen aktiven Antithrombins III. Der Test ermöglicht ein frühzeitiges Erkennen von Patient*innen mit erhöhtem Thromboserisiko.

Die Berichrom AT III-Ergebnisse sind mit den INNOVANCE Antithrombin-Ergebnissen sehr gut vergleichbar.

$$\text{AT III}_{\text{Probe}} + \text{Thrombin}_{\text{Überschuss}} \xrightarrow{\text{Heparin}} [\text{AT III-Thrombin}] + \text{Thrombin}_{\text{Rest}}$$
$$\text{Tos-Gly-Pro-Arg-ANBA-IPA} \xrightarrow{\text{Rest-Thrombin}} \text{Tos-Gly-Pro-Arg-OH} + \text{ANBA-IPA}$$

Möglicher Einfluss der neuen Antikoagulanzien (z. T. konzentrationsabhängig)

	Direkte Thrombin-Inhibitoren	Direkte FXa-Inhibitoren	Indirekte FXa-Inhibitoren
Berichrom Antithrombin III	↑	Kein Einfluss	Kein Einfluss
INNOVANCE Antithrombin	Kein Einfluss	↑	Kein Einfluss

Produktspezifikationen	Berichrom Antithrombin III				
Produktnummer	OWWR15			OWWR17	
Siemens Materialnummer	10446672			10446673	
Handelsformen	1 Kit, 500 Ansätze: 6 x für 15 ml Thrombin-Reagenz 6 x für 3 ml Substrat-Reagenz 1 x 100 ml Puffer			1 Kit, 170 Ansätze 6 x für 5 ml Thrombin-Reagenz 3 x für 3 ml Substrat-Reagenz 1 x 30 ml Puffer	
Testprinzip	Das Antithrombin der Probe wird durch Heparin in einen Sofort-Inhibitor überführt und inaktiviert vorgelegtes Thrombin. Der Rest-Thrombin-Gehalt wird in einem kinetischen Test mit einem chromogenen Substrat bei 405 nm bestimmt. Je größer die Extinktionszunahme, desto niedriger die Antithrombin-Aktivität in der Probe.				
Referenzbereich	79,4 –112 % der Norm Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.				
Kalibration	Standard-Human-Plasma; 10 x 1 ml (ORKL17; SMN: 10446238)				
Empfohlene Kontrollen	Dade Ci-Trol 1; 10 x 1 ml (291070; SMN: 10445601) Kontrollplasma N; 10 x 1 ml (ORKE41; SMN: 10484201) Kontrollplasma P; 10 x 1 ml (OUPZ17; SMN: 10484203)				
Ergebnisinterpretation	**Weitere parameterspezifische Informationen** Bei Thrombophilie-Screenings sollten Antithrombin-Spiegel nicht unter Vollheparinisierung bestimmt werden. Ein erworbener Mangel ist durch fortgeschrittene Lebererkrankung, Verbrauchskoagulopathie und nephrotisches Syndrom möglich.				
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**				
	Thrombin-Reagenz	2–8 °C: 2 Wochen, Einfrieren: 3 Monate			
	Substrat-Reagenz	2–8 °C: 6 Wochen, Einfrieren: 6 Monate			
	Owren's Veronal Puffer1	2–8 °C: 6 Monate, Einfrieren: Nein			
	Onboard	**BCS XP**	**CA-660**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
	Thrombin-Reagenz	24/48 Std.	8 Std.	72/120 Std.[2]	72/124 Std.[3]
	Substrat-Reagenz	24/48 Std.	8 Std.	72/120 Std.[2]	72/124 Std.[3]
	Owren's Veronal Puffer[1]	–	8 Std.	72/120 Std.[2]	72/124 Std.[3]

[1] BCS XP benötigt NaCl
[2] Onboard-Stabilität CS-2500 und CS-5100 ohne / mit Verdunstungsschutzkappen
[3] Onboard-Stabilität CN-Systeme mit und ohne Verdunstungsschutzkappen

Thrombophilie · Protein-C-System

4.5 Protein-C-System

Reagenzien

- Berichrom® Protein C (chromogen)
- Protein C Reagenz (koagulometrisch)
- INNOVANCE® Free PS Ag
- Protein S Ac
- ProC® Ac R
- ProC® Global mit und ohne Faktor V-Mangelplasma

Das Protein C ist ein im Plasma vorkommendes, von Vitamin K abhängiges Proenzym und wichtiger Inhibitor des plasmatischen Gerinnungssystems. Protein C spaltet die aktivierten Faktoren Va und VIIIa, wodurch diese inaktiviert werden.

Das Protein C wird durch Thrombin in das aktive Protein C (APC) umgewandelt. Durch Bindung des Thrombins an das Thrombomodulin (Endothelzellrezeptor) wird die Aktivierung beschleunigt. Das an Thrombomodulin gebundene Thrombin verliert seine prokoagulatorische Fähigkeit.

Ein angeborener Mangel kann homozygot oder heterozygot sein.
Er führt zu einer altersabhängigen hohen Inzidenz venöser Thrombosen.

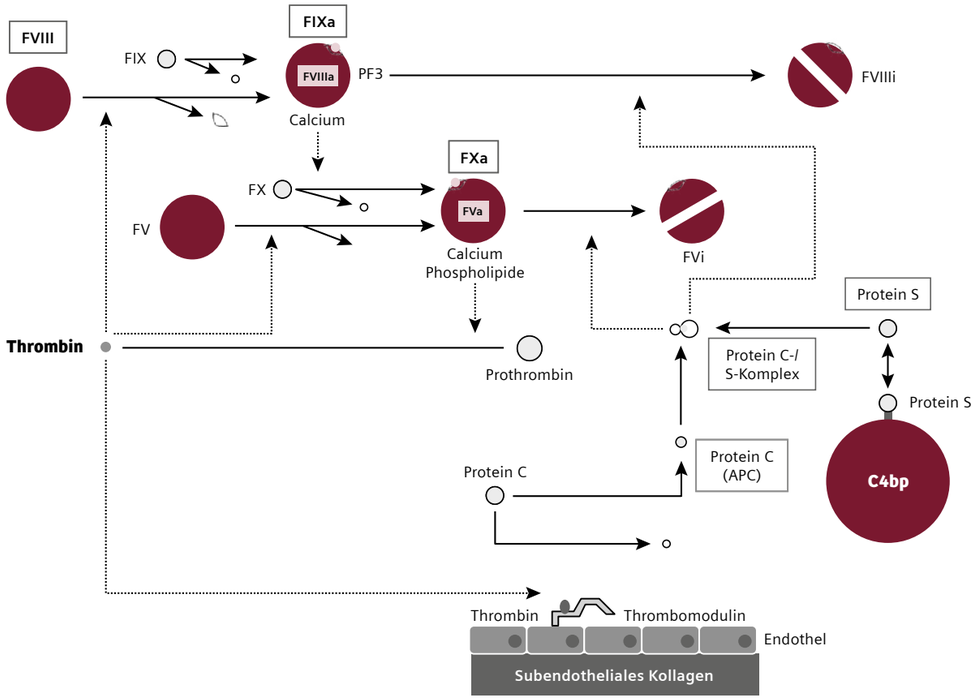
Man unterscheidet zwei Typen:

Typ I (Aktivität und Antigen vermindert)

Typ II (Aktivität vermindert, Antigen normal).

Ein homozygoter Protein-C-Mangel ist ohne therapeutische Maßnahmen nicht zu überleben. Ein erworbener Mangel kann durch einen Vitamin-K-Mangel bedingt sein, z. B. durch Verbrauchskoagulopathien, Leberschäden, Sepsis oder orale Antikoagulation.

Als Screeningtest wird der chromogene Protein-C-Test eingesetzt. Um ein komplettes Bild der Ursache eines Protein-C-Mangels zu erhalten, empfiehlt es sich daher, zusätzlich die Koagulometermethode und die Antigenbestimmung durchzuführen.



Protein S ist ein weiteres Vitamin-K-abhängiges Glykoprotein, das als Kofaktor für die ordnungsgemäße Funktion von aktiviertem Protein C (APC) benötigt wird. Durch Protein S wird die Inaktivierungsgeschwindigkeit von APC für Faktor VIIIa und für Faktor Va beschleunigt. Protein S kommt im Plasma zu ca. 40 % als freies Protein S vor, 60 % sind an das Transportprotein des Protein S, das C4b bindende Protein (C4BP) gebunden. Nur die freie Form zeigt eine gerinnungshemmende Aktivität. Angeborene und erworbene Mängel verursachen Thrombosen. Angeborene Genmutationen können heterozygot oder homozygot in drei unterschiedlichen Formen als Typ I, II und III auftreten:

Typ I: Verringerung von freiem und Gesamt-Protein S (quantitativ)

Typ II: Selten erniedrigte Protein-S-Aktivität, normale Konz. von freiem und Gesamt-Protein S (qualitativ)

Typ III: Normale Konz. Gesamt-Protein S, jedoch reduziertes freies Protein S (quantitativer)

Homozygote und gemischt heterozygote Mangelzustände sind selten und können bei Neugeborenen eine Purpura fulminans zur Folge haben. Erworbene Mängel treten durch Vitamin-K-Mangel, Leberschäden, orale Kontrazeptiva, Östrogene, Asparaginase-Therapie auf.

Funktionelle Protein-S-Teste reagieren empfindlich auf alle drei Arten von Mängeln. Durch die Verwendung eines Russell's Viper Venom (RVV) Clotting-Assays (Protein S Ac) werden Störungen durch Faktor-V-Leiden und Thrombozyten reduziert und jegliche Beeinflussung durch Faktor VIII vermieden. Zur Bestätigung und weiteren Differenzierung in Subtypen wird ein Test auf freies und gesamtes Antigen empfohlen. Zur definitiven Diagnose und Einteilung der Protein-S-Mangelzustände müssen daher freies Protein S und die Protein-S-Aktivität bestimmt werden.

Detektion der unterschiedlichen Protein-S-Mängel mit INNOVANCE Free PS Ag und mit Protein S Ac

Protein-S-Mangel	**Typ I** (vermindertes, aber funktionell normales Protein S)	**Typ II** (dysfunktionelle Moleküle)	**Typ III** (normale Konzentration bei Gesamt-Protein S, freies Protein S ist jedoch reduziert)
Freies Protein S (Ag)	↓	N	↓
Funktionales Protein S (Protein-S-Aktivität)	↓	↓	↓

Die Diagnose eines Protein-S-Mangels sollte erst nach wiederholten Tests und nach Ausschluss anderer erworbener Ursachen für einen Protein-S-Mangel (Östrogenkonsum, Lebererkrankung, DIC, Vitamin-K-Antagonisten, Akutphasenreaktion) gestellt werden.

Berichrom® Protein C (chromogen)

Überblick:

- Ergebnisse schnell verfügbar
- 2 Wochen Haltbarkeit des rekonstituierten Aktivators
- Keine Störung durch Faktor-V-Leiden und Heparin

Einsatz auf Systemen:

- BCS® XP
- CA-660
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Aktiviertes Protein C inhibiert die Faktoren Va und VIIIa
Mit dem Test Berichrom Protein C wird die antikoagulatorische Aktivität des Protein C bestimmt, das heißt die Kapazität, den Faktor VIIIa und/oder den Faktor Va zu inaktivieren. Erfasst wird der amidolytisch wirksame Anteil des aktivierten Protein C, einschließlich der nicht carboxylierten, unter Vitamin-K-Mangel synthetisierten Moleküle.

Bei einem Vitamin-K-Mangel wird eine höhere Protein-C-Aktivität im Vergleich zur koagulometrischen Methode beobachtet.

Es empfiehlt sich unter Vitamin-K-Mangel zusätzlich die Koagulometermethode und die Antigenbestimmung durchzuführen.

$$\text{Protein } C_{\text{Probe}} \xrightarrow{\text{Protein C-Aktivator}} \text{Protein } C_a$$

$$\text{p-Glu-Pro-Arg-MNA} \xrightarrow{\text{Protein } C_a} \text{p-Glu-Pro-Arg-OH + MNA}$$

Produktspezifikationen	Berichrom Protein C (chromogen)				
Produktnummer	OUVV15			OUVV17	
Siemens Materialnummer	10446500			10446499	
Handelsformen	1 Kit, 200 Ansätze: 3 x für 10 ml Protein C Aktivator 3 x für 3 ml Substrat-Reagenz 1 x 30 ml Puffer			1 Kit, 130 Ansätze: 4 x für 5 ml Protein C Aktivator 2 x für 3 ml Substrat-Reagenz 1 x 30 ml Puffer	
Testprinzip	Protein C der Patientenprobe wird mit einem spezifischen Schlangengift-Aktivator aktiviert. Das aktivierte Protein C wird mit einem chromogenen Substrat umgesetzt. Die Extinktionszunahme ist direkt proportional zur Protein-C-Aktivität.				
Referenzbereich	70–140 % der Norm Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.				
Kalibration	Standard-Human-Plasma; 10 x 1 ml (ORKL17; SMN: 10446238)				
Empfohlene Kontrollen	Kontrollplasma N; 10 x 1 ml (ORKE41; SMN: 10484201) Kontrollplasma P; 10 x 1 ml (OUPZ17; SMN: 10484203)				
Ergebnisinterpretation	**Weitere parameterspezifische Informationen** Nachweis 6 bis 8 Wochen nach Absetzen der oralen Antikoagulanzientherapie.				
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**				
	Protein C Aktivator Substrat-Reagenz Owren's Veronal Puffer[1]	2–8 °C: 2 Wochen, 37 °C: 8 Std., Einfrieren: 1 Monat 2–8 °C: 6 Wochen, 37 °C: 1 Woche, Einfrieren: 6 Monate 2–8 °C: 6 Monate, Einfrieren: Nein			
	Onboard	**BCS XP**	**CA-660**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
	Protein C Aktivator Substrat-Reagenz Owren's Veronal Puffer[1]	48 Std. 48 Std. –	48 Std. 48 Std. –	96 Std. 96 Std. 96 Std.	100 Std. 100 Std. 100 Std.

[1] BCS XP benötigt NaCl

Protein C Reagenz (koagulometrisch)

Überblick:

- Bei Patient*innen unter Vitamin-K-Antagonisten-Therapie erhält man den „wahreren Wert"
- Protein C-Mangelplasma 1 Monat bei –20 °C einfrierbar

Einsatz auf Systemen:

- BFT® II
- BCS® XP
- CA-660
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Aktiviertes Protein C Reagenz (koagulometrisch)
Das Protein C Reagenz umfasst die wesentlichen Funktionen des aktivierten Protein C wie die Proteolyse von Faktor V und Faktor VIII und die Wechselwirkung mit dem Protein S.

Eine erniedrigte Protein-C-Aktivität im Vergleich zur chromogenen Methode wird bei einem unter Vitamin-K-Mangel synthetisierten Protein C erwartet. Bei diesem funktionellen Test handelt es sich um eine abgewandelte APTT.

Unterschied
Dieses Protein C Reagenz kann auch auf Systemen eingesetzt werden, die nur koagulometrisch messen können.

Möglicher Einfluss der neuen Antikoagulanzien (z. T. konzentrationsabhängig)

	Direkte Thrombin-Inhibitoren	Direkte FXa-Inhibitoren	Indirekte FXa-Inhibitoren
Protein C koagulometrisch	↑	↑	↑
Protein C chromogen	Kein Einfluss	Kein Einfluss	Kein Einfluss

Produktspezifikationen	Protein C Reagenz (koagulometrisch)					
Produktnummer	OQYG11					
Siemens Materialnummer	10446185					
Handelsformen	1 Kit, 60 Ansätze: 1 x für 3 ml Protein C Aktivator 4 x für 1 ml Protein C-Mangelplasma 1 x 10 ml APTT-Reagenz					
Testprinzip	Protein C der Patientenprobe wird mit einem spezifischen Schlangengift-Aktivator aktiviert. Aktiviertes Protein C hemmt Faktor V und Faktor VIII des zugesetzten Protein C-Mangelplasmas. Diese Hemmung verlängert den nachgeschalteten APTT-Test. Die Verlängerung der APTT ist somit ein Maß für den Protein-C-Gehalt der Probe.					
Referenzbereich	70–140 % der Norm Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.					
Kalibration	Standard-Human-Plasma; 10 x 1 ml (ORKL17; SMN: 10446238)					
Empfohlene Kontrollen	Kontrollplasma N; 10 x 1 ml (ORKE41; SMN: 10484201) Kontrollplasma P; 10 x 1 ml (OUPZ17; SMN: 10484203)					
Ergebnisinterpretation	**Weitere parameterspezifische Informationen** Nachweis 6 bis 8 Wochen nach Absetzen der oralen Antikoagulanzientherapie.					
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**					
	Protein C Aktivator Protein C-Mangelplasma APTT-Reagenz Calciumchlorid-Lösung	2–8 °C: 2 Tage, 15–25 °C: 8 Std., Einfrieren: 7 Tage[1] 15–25 °C: 8 Std., Einfrieren: 7 Tage[1] 2–8 °C: 7 Tage, 15–25 °C: 24 Std., Einfrieren: Nein 2–8 °C: 6 Monate				
	Onboard	**BFT II**	**BCS XP**	**CA-660**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
	Protein C Aktivator Protein C-Mangelplasma APTT-Reagenz Calciumchlorid-Lösung	8 Std. 4 Std. 8 Std. 4 Std.	48 Std. 8 Std. 48 Std. 48 Std.	24 Std. 6 Std. 24 Std. 24 Std.	96 Std. 8 Std. 96 Std. 96 Std.	100 Std. 100 Std. 100 Std. 100 Std.

[1] In der Originalflasche

INNOVANCE® Free PS Ag

Überblick:

- Einfach in der Handhabung
  - Die einmal geöffneten Reagenzien sind 8 Wochen stabil
  - Jede Charge wird nur einmal kalibriert
  - Zwei Flüssigreagenzien
- Spezifischer Nachweis durch zwei monoklonale Antikörper
- Die sehr gute Präzision erlaubt Einfachbestimmungen

Einsatz auf Systemen:

- BCS® XP
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

INNOVANCE Free PS Ag ist ein Antigen-Test, mit dem der wirksame Anteil des Protein S detektiert wird. Die Methode „Freies Protein S" ist Bestandteil der Thrombophiliediagnostik.

Zur schnellen und einfachen Erfassung der häufigsten Protein-S-Mängel empfehlen wir zuerst den robusten Test INNOVANCE Free PS Ag durchzuführen. Der Aktivitätstest Protein S Ac erfasst zusätzlich die Patient*innen,, die einen funktionellen Protein-S-Mangel aufweisen.

Produktspezifikationen	INNOVANCE Free PS Ag			
Produktnummer	OPGL023			
Siemens Materialnummer	10446029			
Handelsformen	1 Kit, 120 Ansätze: 4 x 3,4 ml Latex-Reagenz (Latexpartikel, die mit unterschiedlichen monoklonalen Antikörpern gegen freies Protein S belegt sind) 4 x 3 ml Puffer (mit blockierendem Agens gegen heterophile Antikörper)			
Testprinzip	Latex-verstärkter immuno-turbidimetrischer Assay. Polystyrol-Partikel wurden mit zwei monoklonalen Antikörpern beschichtet, die beide spezifisch für freies Protein S sind. Dieses Latex-Reagenz aggregiert, wenn eine Probe zugesetzt wird, die freies Protein S enthält. Das Ausmaß der Aggregation ist dabei proportional zur freien Protein-S-Konzentration in der Probe und wird turbidimetrisch über den Trübungsanstieg gemessen.			
Kalibration	Standard-Human-Plasma; 10 x 1 ml (ORKL17; SMN: 10446238)			
Referenzbereich	Männer: 67,5–139 % der Norm Frauen: 60,1–113,6 % der Norm (ohne orale Kontrazeption, Hormonersatztherapie, Schwangerschaft) Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.			
Empfohlene Kontrollen	Kontrollplasma N; 10 x 1 ml (ORKE41; SMN: 10484201) Kontrollplasma P; 10 x 1 ml (OUPZ17; SMN: 10484203)			
Stabilität nach Öffnen	**Geschlossene Flasche**			
	Latex-Reagenz Puffer	2–8 °C: 8 Wochen 2–8 °C: 8 Wochen		
	Alle Reagenzien sind Flüssigreagenzien zum sofortigen Gebrauch.			
	Onboard	**BCS XP**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
	Latex-Reagenz Puffer	72 Std. 72 Std.	96 Std. 96 Std.	100 Std. 100 Std.

Protein S Ac

Überblick:

- Großer Messbereich: 10–130 %
- Funktionaler Assay: Erkennung von allen Protein-S-Mängeln

Einsatz auf Systemen:

- BCS® XP
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Kofaktor von aktiviertem Protein C und beschleunigte Inaktivierung von Faktor Va und VIIIa
Mit dem Protein S Ac Test wird die funktionelle Aktivität für freies Protein S mithilfe von Russell's Viper Venom Time (RVVT) gemessen.

Analog zur koagulometrischen Protein-C-Bestimmung wird die Probe verdünnt und mit Protein S-Mangelplasma versetzt. Nach Zugabe des Gerinnungsaktivators und des bereits aktivierten Protein C wird die Gerinnungszeit bestimmt.

Möglicher Einfluss der neuen Antikoagulanzien (z. T. konzentrationsabhängig)

	Direkte Thrombin-Inhibitoren	Direkte FXa-Inhibitoren	Indirekte FXa-Inhibitoren
Protein-S-Aktivität	↑	↑	↑
Protein S Frei-immunologie	Kein Einfluss	Kein Einfluss	Kein Einfluss

Produktspezifikationen	Protein S Ac			
Produktnummer	OPAP03			
Siemens Materialnummer	10445968			
Handelsformen	1 Kit, 65 Ansätze: 6 x für 1 ml Protein S-Mangelplasma 2 x für 2 ml APC-Reagenz 2 x für 5 ml Protein S Start-Reagenz			
Testprinzip	Aktiviertes Protein C spaltet Faktor Va, der bei der Aktivierung der Gerinnungskaskade durch RVV (Russell's Viper Venom) entsteht. Protein S wirkt dabei als Kofaktor, der die Reaktion beträchtlich beschleunigt. Dadurch kommt es zu einer mit der Aktivität von Protein S in der Probe proportional zunehmenden Gerinnungszeit. Die Gerinnung wird auf der Stufe des Faktors X durch RVV angestoßen. Faktor Xa bildet unter Vermittlung des noch verbleibenden Faktors Va Thrombin aus Prothrombin. Thrombin setzt schließlich Fibrinogen um. Die Verlängerung der Gerinnungszeit ist proportional zur Protein-S-Aktivität in der Probe.			
Referenzbereich	Gesamt: 60–130 % der Norm Männer: 75–130 % der Norm Frauen: 59–118 % der Norm ohne orale Kontrazeptiva Frauen: 52–118 % der Norm mit oralen Kontrazeptiva Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.			
Probenverarbeitung	2 x zentrifugieren vor dem Einfrieren der Probe			
Kalibration	Standard-Human-Plasma; 10 x 1 ml (ORKL17; SMN: 10446238)			
Empfohlene Kontrollen	Kontrollplasma N; 10 x 1 ml (ORKE41; SMN: 10484201) Kontrollplasma P; 10 x 1 ml (OUPZ17; SMN: 10484203)			
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**			
	Protein S-Mangelplasma APC-Reagenz Protein S Start-Reagenz	15–25 °C: 8 Std., Einfrieren: 2 Monate 2–8 °C: 2 Tage, 15–25 °C: 8 Std., Einfrieren: 2 Monate 2–8 °C: 2 Tage, 15–25 °C: 8 Std., Einfrieren: 2 Monate		
	Onboard	**BCS XP**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
	Protein S-Mangelplasma APC-Reagenz Protein S Start-Reagenz	2 Std. 2 Std. 2 Std.	5 Std. 5 Std. 5 Std.	6 Std. 6 Std. 6 Std.

ProC® Ac R

Überblick:

Zeigt im Vergleich mit der DNA-Methode:
- Sehr gute Sensitivität für Faktor-V-Leiden
- Sehr gute Spezifität bei Patientengruppe mit und ohne Faktor-V-Leiden
- Gute Präzision
- Keine Probenvorverdünnung und keine Normalisierung notwendig

Einsatz auf Systemen:
- BCS® XP
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Screeningtest zur APC-Resistenzbestimmung mit Russell's-Viper-Schlangengift

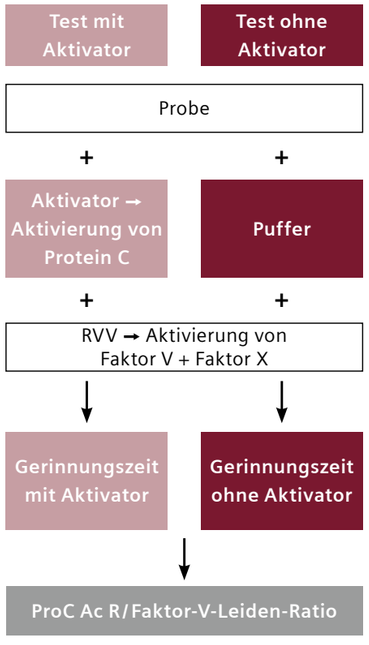
Die Resistenz gegen aktiviertes Protein C ist der häufigste angeborene Risikofaktor für eine Thrombophilie. Die Ursache ist in 95 % der Fälle eine Mutation des Gerinnungsfaktors V, die Faktor-V-Leiden (FVL)-Mutation (benannt nach seinem Entdeckungsort).

Der ProC Ac R-Test ist ein funktionaler Gerinnungstest, der für das Screening auf Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APC) in Plasma von Personen mit dem Faktor-V-Leiden-Defekt geeignet ist. Der Test kann auch mit Plasma von Patient*innen unter stabiler Vitamin-K-Antagonisten-Therapie oder unter Heparin-Therapie durchgeführt werden.

Diagnostische Bedeutung

Die Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APC-Resistenz) wird durch eine Punktmutation im Faktor-V-Gen, z. B. Faktor-V-Leiden, hervorgerufen. Die Mutation führt zu einem Austausch der Aminosäure Arginin gegen Glutamin im Faktor-V-Gen. Diese Mutation verzögert die Inaktivierung des Faktors Va durch APC und führt dadurch zu einer erhöhten Gerinnungsneigung. Das Vorliegen des Faktor-V-Leiden-Defekts ist mit 20–50 % aller Fälle die hauptsächliche Ursache für eine hereditäre Thrombophilie.

Das Vorhandensein von heterozygotem FVL erhöht das Risiko für tiefe Venenthrombosen um das Siebenfache. Bei homozygoten Trägern ist das Risiko 80-fach. Obwohl heterozygote FVL nicht als starker Risikofaktor für eine TVT angesehen wird, trägt ihr Vorhandensein häufig zu anderen erworbenen Risikofaktoren (z. B. Verwendung oraler Kontrazeptiva, Schwangerschaft) oder zur Vererbung mit anderen angeborenen Thrombophilien bei, was das künftige Thromboserisiko drastisch erhöht.



Die Laboruntersuchung auf FVL sollte mit einem funktionellen Assay mit hoher Sensitivität und Spezifität für FVL beginnen: APTT-basierte Assaysysteme ohne Zusatz von Faktor V-Mangelplasma werden möglicherweise auch stark von der Faktor-VIII-Konzentration des Plasmas von Patient*innen, vom Protein-S-Spiegel, verringerten Faktorwerten aufgrund von Antikoagulation und vom Vorhandensein von Heparin- oder Lupus-Antikoagulanzien beeinflusst.

Die Vorverdünnung der Patientenprobe in Faktor V-Mangelplasma eliminiert diese Einschränkungen. Ein verdünnter Viper-Venom-Assay (dRVVT-Format) (z. B. ProC Ac R) von Russell bietet die gleiche hohe Empfindlichkeit und Spezifität für FVL wie das modifizierte APTT-basierte Verfahren, hat jedoch den Vorteil, dass weder eine Vorverdünnung mit Faktor V-Mangelplasma noch eine Kalibrierung erforderlich ist.

Methoden für FVL-Tests

	ProC Ac R (dRVVT-basiert)	ProC Global/FV (APTT-basiert)
Quelle des APC	Aktivierung von Protein C in der Probe über Schlangengifte - Russell Viper Venom - Südlicher Kupferkopf	Aktivierung des Protein C in der Probe über Schlangengift - nordamerikanischer Kupferkopf
Faktor V-Mangelplasma	nicht erforderlich	ja
Heparineinfluss ≤ 0,8 IU/ml	nein	nein
Einfluss von Vitamin-K-Antagonisten	nein	nein

Produktspezifikationen	**ProC Ac R**			
Produktnummer	OPBC03			
Siemens Materialnummer	10445977			
Handelsformen	1 Kit, 100 Ansätze: 5 x für 4 ml PR3V-Reagenz 5 x für 2 ml Aktivator-Reagenz			
Testprinzip	Der Test ProC Ac R beruht auf der Aktivierung von endogenem Protein C durch die Inkubation von Plasma mit dem Schlangengift der Agkistrodon contortrix. Anschließend wird mit der Plasmaprobe eine verdünnte Russell's-Viper-Venom-Time-Bestimmung (dRVVT-Bestimmung) durchgeführt. Bei Personen mit Faktor-V-Leiden verursacht die Schlangengift-Aktivierung von Protein C nur eine geringfügige Verlängerung des Ergebnisses gegenüber dem des Tests mit Kochsalzlösung (gewöhnlich kleiner als 1,5-fach). Bestimmt wird das Verhältnis der Gerinnungszeit mit Schlangengift-Aktivator zu der ohne Schlangengift-Aktivator. Im Fall von gesunden Individuen wird durch die Aktivierung von Protein C das Ergebnis des Tests mit Aktivator gegenüber dem des Tests mit Kochsalzlösung zwei- bis dreifach verlängert.			
Referenzbereich	Ratio: ≤ 1,8 typisch für eine Faktor-V-Leiden-Mutation (Entscheidungsgrenzen sind vom Labor zu bestimmen.) Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.			
Empfohlene Kontrollen	Kontrollplasma N; 10 x 1 ml (ORKE41; SMN: 10484201) ProC-Kontrollplasma; 6 x für 1 ml (OQKE17; SMN: 10446096)			
Ergebnisinterpretation	**Weitere parameterspezifische Informationen** Auswertung: ProC Ac R-Ratio = Gerinnungszeit mit Aktivator/Gerinnungszeit mit Puffer			
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**			
	PR3V-Reagenz Aktivator-Reagenz	2–8 °C: 14 Tage; 15–25 °C: 12 Tage; 37 °C: 6 Std.; Einfrieren: 14 Tage 2–8 °C: 14 Tage; 15–25 °C: 12 Tage; 37 °C: 6 Std.; Einfrieren: 14 Tage		
	Onboard	**BCS XP**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
	PR3V-Reagenz Aktivator-Reagenz	8/24 Std. 8/24 Std.	48 Std. 48 Std.	11 Std. 11 Std.

ProC® Global mit und ohne Faktor V-Mangelplasma

4.5

Überblick:

- Einziger Globaltest zur Erfassung von Mangelzuständen des Protein-C-Systems
- Mit Faktor V-Mangelplasma gute Erkennung von Faktor-V-Leiden
- Ein normales Testergebnis schließt mit 96-prozentiger Wahrscheinlichkeit einen Defekt im Protein-C-System aus

Einsatz auf Systemen:

- BFT® II
- BCS® XP
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Der globale Screeningtest für das gesamte Protein-C-System
Der ProC Global-Test ist ein rationeller Screeningtest für das gesamte Protein-C-System. Das Zusammenspiel aller Komponenten in diesem Test kann teilweise wertvollere Aussagen liefern als hämostaseologische Einzelfaktorentests.

ProC Global sollte in erster Linie nach Beendigung der oralen Antikoagulanzientherapie zur globalen Erfassung des Protein-C-Systems durchgeführt werden. Bei pathologischen Werten sollte für die Behandlung von Patient*innen die Ursache durch die Analyse der Einzelfaktoren des Protein-C-Systems gesucht werden.

In Kombination mit Faktor V-Mangelplasma ist ProC Global ein guter Nachweis des Faktor-V-Leiden-Defekts. Man erhält schnell eine sichere Aussage darüber, ob der*die Patient*in Faktor-V-Leiden-Träger*in ist oder nicht.

Entscheidungsgrenze
Als Entscheidungsgrenze für das Vorliegen von Faktor-V-Leiden bzw. eines Mangels an Protein C oder Protein S wurde für ProC Global (ohne Verwendung eines Faktor V-Mangelplasmas) empirisch eine normalisierte Ratio von 0,8 ermittelt. Diese Entscheidungsgrenze erlaubt das Erkennen der genannten Beeinträchtigungen des Protein-C-Systems mit hoher Sensitivität. Für ProC Global in Kombination mit Faktor V-Mangelplasma ergab sich eine Entscheidungsgrenze von 0,7 für die normalisierte Ratio. Diese Entscheidungsgrenze erlaubt das Erkennen eines Faktor-V-Leidens mit hoher Sensitivität.

Gegenüber normalen Proben erniedrigte normalisierte Ratios können auch durch hohe Aktivitäten von Faktor V und Faktor VIII oder durch die Präsenz von Lupus-Antikoagulans verursacht werden.

Möglicher Einfluss der neuen Antikoagulanzien (z. T. konzentrationsabhängig)

	Direkte Thrombin-Inhibitoren	Direkte FXa-Inhibitoren	Indirekte FXa-Inhibitoren
APC-Ratio	↑	↑	Kein Einfluss

Produktspezifikationen	ProC Global				
Produktnummer	OQLS13				
Siemens Materialnummer	10446101				
Handelsformen	1 Kit, 160 Ansätze: 4 x für 2 ml Aktivator-Reagenz; optional verwendbar mit Faktor V-Mangelplasma (ORSM19) 4 x 2 ml Puffer 4 x 5 ml APTT-Reagenz für ProC Global				
Testprinzip	Die Inkubation des Plasmas mit dem Protein-C-Aktivator (Gift von Agkistrodon contortrix) und einem Kontaktphasen-Aktivator führt zur Aktivierung von endogenem Protein C und der intrinsischen Gerinnungskaskade. Die Gerinnung wird durch Zugabe von Calciumionen gestartet. Durch das aktivierte Protein C, im Zusammenspiel mit dem endogenen Protein S, werden die prokoagulatorischen Kofaktoren VIIa und Va inaktiviert. Dadurch wird die Entstehung eines Gerinnsels verzögert. Die Zeit bis zur Bildung des Gerinnsels wird bestimmt (PCAT= Protein C-aktivitätsabhängige Gerinnungszeit). In Plasmen mit einer veringerten Kapazität des Protein-C-Systems ist die Gerinnungszeit weniger stark verlängert.				
Referenzbereich	Als Entscheidungsgrenze für das Vorliegen von Faktor-V-Leiden bzw. eines Mangels an Protein C oder Protein S wurde für Pro C Global eine normalisierte Ratio von 0,8 ermittelt. Für ProC Global in Kombination mit GerinnungsFaktor V-Mangelplasma ergab sich eine Entscheidungsgrenze von 0,7 normalisierte Ratio. Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.				
Kalibration	Standard-Human-Plasma; 10 x 1 ml (ORKL17; SMN: 10446238)				
Empfohlene Kontrollen	Kontrollplasma N; 10 x 1 ml (ORKE41; SMN: 10484201) ProC-Kontrollplasma; 6 x für 1 ml (OQKE17; SMN: 10446096)				
Ergebnisinterpretation	**Weitere parameterspezifische Informationen** Sehr hohe Heparin-Konzentrationen (> 0,8 U/ml) sollten ausgeschlossen werden bzw. die PCAT(0) sollte unter 60 Sek. sein.				
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**				
	Aktivator-Reagenz	2–8 °C: 2 Wochen, 15 °C: 2 Tage, 15–25 °C: 24 Std., Einfrieren: 4 Wochen			
	APTT-Reagenz	2–8 °C: 2 Wochen, 15 °C: 2 Tage, 15–25 °C: 24 Std., Einfrieren: Nein			
	Puffer	2–8 °C: 2 Wochen, 15 °C: 2 Tage, 15–25 °C: 24 Std., Einfrieren: 4 Wochen			
	Calciumchlorid-Lösung	2–8 °C: 6 Monate, Einfrieren: Nein			
	Onboard	**BFT II**	**BCS XP**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
	Aktivator-Reagenz	24 Std.	48 Std.	96/120[2] Std.	100/124[2] Std.
	APTT-Reagenz	24 Std.	48 Std.	96/120[2] Std.	100/124[2] Std.
	Puffer	24 Std.	48 Std.	96/120[2] Std.	100/124[2] Std.
	Faktor V-Mangelplasma[1]	8 Std.	–	24 Std.	26 Std.
	Calciumchlorid-Lösung	24 Std.	–	120 Std.	100/124[2] Std.

[1] Optional, nicht im Kit enthalten
[2] ProC Global mit Faktor V-Mangelplasma

Thrombophilie · Antiphosholipid-Antikörper

4.6 Antiphospholipid-Antikörper

4.6

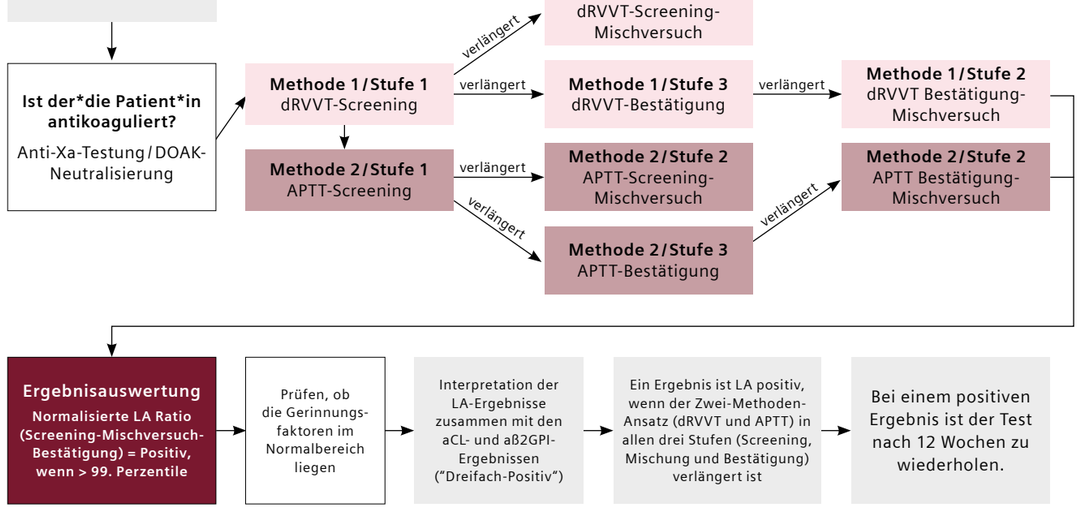
Reagenzien
- LA1 Screening-Reagenz
- LA2 Bestätigungsreagenz

Antiphospholipid-Antikörper wurden zum ersten Mal bei Patient*innen mit einem Lupus Erythematodes (SLE) gefunden und werden deshalb auch als Lupus-Antikoagulantien (LA) bezeichnet.

Lupus-Antikoagulantien gehören zur heterogenen Gruppe der Anti-Phospholipid-Antikörper, den häufigsten erworbenen Inhibitoren der Hämostase. Es handelt sich um Auto-Antikörper (polyklonale Antikörper der Klassen IgG und IgM) gegen negativ geladene Phospholipide oder Komplexe von Phospholipiden mit entweder β2-Glykoprotein I oder Gerinnungsfaktoren wie Prothrombin. In phospholipidabhängigen Gerinnungstests führen sie zu einer Verlängerung der Gerinnungszeit.

LA treten bei verschiedenen klinischen Zuständen, insbesondere jedoch bei Autoimmunerkrankungen wie dem Antiphospholipidsyndrom (APLS) auf. Bei einer APLS kann es zu schweren bis lebensbedrohlichen Thrombosen sowie Schwangerschaftskomplikationen kommen.

Test-Empfehlung gemäß ISTH-Guideline



Ein APLS erfordert das gleichzeitige Vorhandensein von klinischen und laborrelevanten Kriterien.
- Rezidivierende venöse und arterielle Thrombosen
- Frauen mit habituellen Aborten
- Schlecht heilende Wunden der Extremitäten
- Autoimmunerkrankung, z. B. systemischer Lupus erythematodes
- Rheumatoide Grunderkrankung, auch ohne thromboembolische Komplikationen
- Suspekte pathologische Verlängerung der APTT (z. B. Kinder mit rezidivierenden Infekten)

Das Vorhandensein von LA stellt einen wichtigen Risikofaktor für wiederkehrende thrombotische Ereignisse und wiederkehrende Fehlgeburten dar. Für den Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern kommen verschiedene Testverfahren zum Einsatz:
- Gerinnungsbasierte Teste zum Nachweis von Lupus-Antikoagulanzien
- Immunologische Teste zum Nachweis von:

– Anti-Cardiolipin-Antikörpern (IgG, IgM)

– Anti-β2-Glykoprotein-Antikörpern (IgG, IgM)

Gemäß internationalen Leitlinien sollten mindestens zwei auf unterschiedlichen Testprinzipien basierende Screeningtests (z. B. ein verdünntes Schlangengift-Reagenz und ein Lupus-empfindliches APTT-Reagenz) durchgeführt werden. Darüber hinaus sollte ein Plasmatauschversuch zur Verifikation des Vorhandenseins eines Antikoagulans und ein Bestätigungstest zur Dokumentation der Phospholipid-Abhängigkeit durchgeführt werden (Zwei-Methoden-, dreistufiger Ansatz). Zudem ist eine Testung auf Anti-Cardiolipin-Antikörper und Anti-β2-Glykoprotein-Antikörper (IgG, IgM) erforderlich.

Ein dreifach positiver Nachweis ist mit dem höchsten Risiko für Thrombosen verknüpft.

LA1 Screening-Reagenz, LA2 Bestätigungsreagenz

Überblick LA1:
- Empfindlich auf Lupus-Antikoagulans

Überblick LA2:
- Bewährte Bestätigung

Einsatz auf Systemen:
- BFT® II
- BCS® XP
- CA-660
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

„Diluted Russell's Viper Venom Time" – Reagenz zum Nachweis von Lupus-Antikoagulans
Unter Verwendung von LA1 Screening-Reagenz und LA2 Bestätigungsreagenz kann der Nachweis von Lupus-Antikoagulans erfolgen.

LA1 Screening-Reagenz
Phospholipidarmes dRVV-Reagenz zum Screening auf Lupus-Antikoagulans

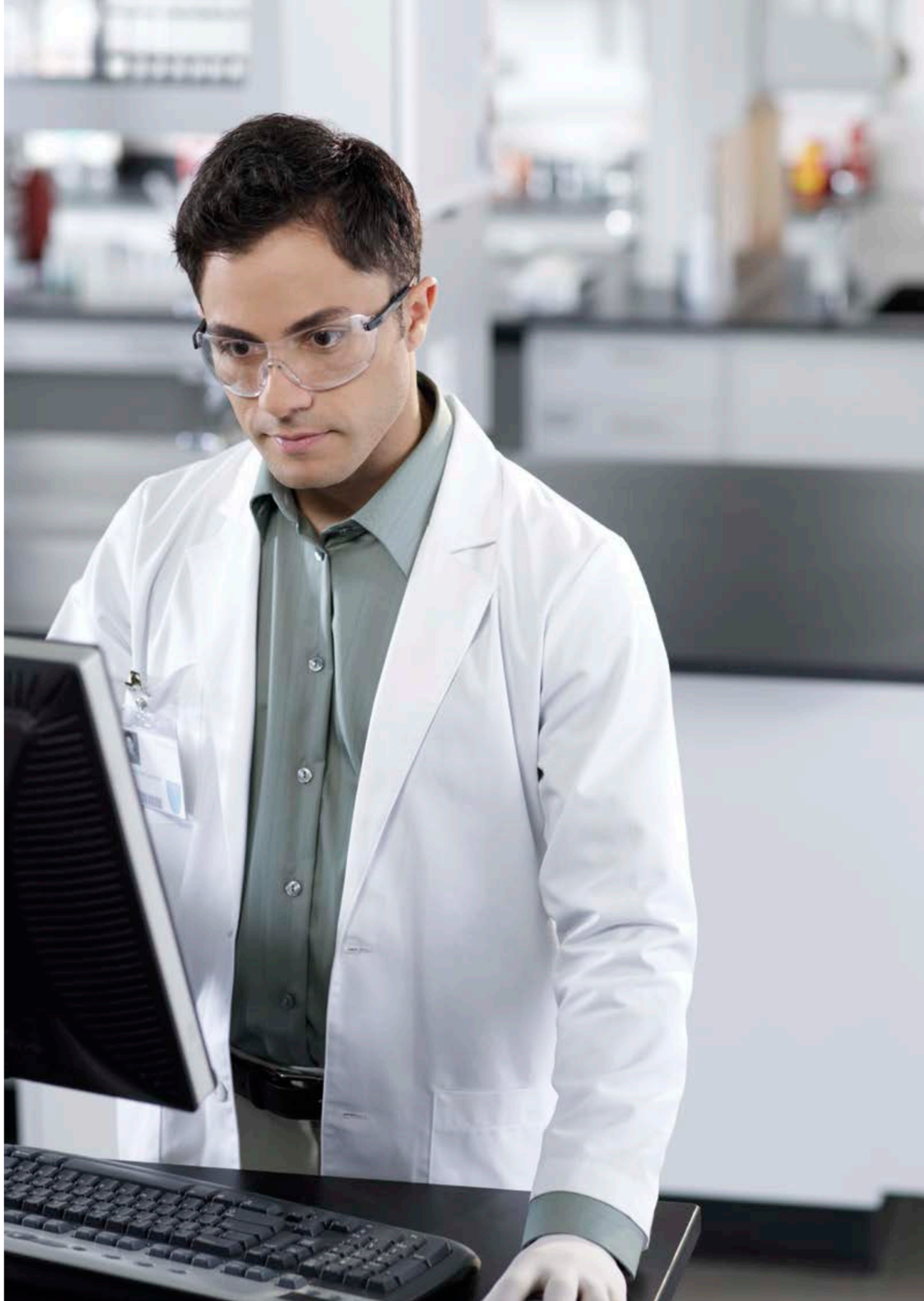
LA2 Bestätigungsreagenz
Phospholipidreiches dRVV-Reagenz für die spezifische Bestätigung von Lupus-Antikoagulans

Der dRVVT-Test umgeht Faktor VII sowie die Kontakt- und antihämophilen Faktoren und ist unbeeinflusst von Kontaktfaktor-Anomalien, Faktor-VII-Mangel oder Antikörpern. Um einen Mangel an den Faktoren II, V und X auszuschließen, welcher zu einer Verlängerung der LA1- und LA2-Reagenz-Ergebnisse führen würde, ist der Plasmatauschversuch nützlich. Durch das Mischen von normalem Plasma mit dem Plasma von Patient*innen werden die fehlenden Faktoren wieder hinzugefügt. Führt dieser Tauschversuch immer noch zu verlängerten Gerinnungszeiten, ist dies ein Hinweis auf einen Inhibitor (wie LA).

Produktspezifikationen	LA1 Screening-Reagenz	LA2 Bestätigungsreagenz
Produktnummer	OQGP17	OQGR13
Siemens Materialnummer	10446063	10446064
Handelsformen	1 Kit, 200 Ansätze: 10 x 2 ml	1 Kit, 100 Ansätze: 10 x 1 ml
Testprinzip	Das Gift der Russell's Viper aktiviert FX direkt. Die Faktoren Xa und Va benötigen Phospholipide (PL) und Calciumionen (Ca2+), um Prothrombin in Thrombin zu überführen, sodass schließlich ein Fibringerinnsel aus Fibrinogen entstehen kann. In der Probe vorhandenes Lupus-Antikoagulans blockiert die notwendigen Phospholipide und führt zu einer Verlängerung der Gerinnungszeit. Kommt es mit LA1 Screening-Reagenz zu einer Verlängerung, wird der Test mit LA2 Bestätigungsreagenz, das einen Überschuss an Phospholipiden zur Neutralisation der Antikörper enthält, wiederholt.	
Referenzbereich	Ratio LA1/LA2: 0,8–1,2 (bei Patient*innen ohne Heparinisierung oder oraler Antikoagulanzientherapie) Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.	
Empfohlene Kontrollen	Kontrollplasma N; 10 x 1 ml (ORKE41; SMN: 10484201) LA Kontrolle niedrig; 6 x 1 ml (OQWE11; SMN: 10446154) LA Kontrolle hoch; 6 x 1 ml (OQWD11; SMN: 10446153)	
Ergebnisinterpretation	**Weitere parameterspezifische Informationen** Liegt LA1 im Normbereich, dann empfehlen wir Actin FSL als lupussensitives APTT-Reagenz zu verwenden. Liegt LA1 bei >45 Sek., dann muss LA1 mixing und LA2 bestimmt werden. Die Bewertung der Ratio LA1/LA2 entnehmen Sie bitte dem Beipackzettel.	
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**	
	LA1-Reagenz: 2–8 °C: 48 Std., 15–25 °C: 24 Std., 37 °C: 8 Std., Einfrieren: 1 Monat LA2-Reagenz: 2–8 °C: 48 Std., 15–25 °C: 24 Std., 37 °C: 8 Std., Einfrieren: 1 Monat	

Onboard	BFT II	BCS XP	CA-660	CS-2500 CS-5100	CN-3000 CN-6000
LA1-Reagenz	4 Std.	8/24 Std.[1]	24 Std.	72 Std.	74 Std.
LA2-Reagenz	4 Std.	8/24 Std.[1]	24 Std.	72 Std.	76 Std.

[1] BCS XP Onboard-Stabilität (15–25 °C / 15 °C)



5.0 Aktivierungsmarker der Gerinnung

5.1 Hämostatisches System

Ein instabiles Gleichgewicht zwischen Hypokoagulabilität und Hyperkoagulabilität (Blutungsneigung und Thrombophilie)
Das hämostatische System stellt ein schwaches Gleichgewicht zwischen Gerinnungsaktivierung und Gerinnungshemmung sowie einer Fibrinolyseaktivierung und Fibrinolysehemmung dar.

Aktivierungsmarker zur Quantifizierung der Aktivität des hämostatischen Systems
Die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin ist das zentrale Ereignis in der Gerinnungskaskade. Während dieses Prozesses wird das Prothrombinfragment 1 + 2 (F1+2) freigesetzt. Die enzymatische Aktivität von Thrombin wird direkt durch Antithrombin gehemmt, was zum stabilen Thrombin-Antithrombin (TAT) -Komplex führt.

Parallel zur Thrombinerzeugung wird sekundär die Aktivierung des fibrinolytischen Systems induziert. Plasmin, das zentrale fibrinolytische Enzym, löst das Fibrin, erzeugt D-Dimere und quervernetzte Fibrin-Abbauprodukte, die ein Indikator für die Aktivierung des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems sind.

Jede Veränderung dieses komplexen Systems mit Wechselwirkungen zwischen Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren führt zu einer Störung des hämostatischen Gleichgewichts, die entweder zu einer Hyperkoagulierbarkeit (= erhöhte Gerinnungsaktivierung, prethrombotischer Zustand) oder zu einer Hypokoagulierbarkeit (= verringerte Gerinnungsaktivierung, verringerte Gerinnungskapazität, Blutungsneigung) führt.

Eine Hyperkoagulabilität kann im Zusammenhang mit vielen Störungen auftreten und das Risiko für die Entwicklung thromboembolischer Komplikationen erhöhen.

Hyperkoagulabilität wird häufig bei Personen mit folgenden Symptomen beobachtet:

- DIC (disseminierte intravaskuläre Koagulopathie)
- Sepsis
- Maligne Erkrankung
- Trauma
- Schwangerschaftskomplikationen
- Thromboembolische Erkrankung und Thrombophilie
- Akute kardiovaskuläre Ereignisse

Andererseits tritt die Hypokoagulabilität nur in seltenen Fällen physiologisch auf und wird in den meisten Fällen durch eine therapeutische Antikoagulation (z. B. bei einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten) induziert.

5.2 Aktivierungsmarker D-Dimer, F1+2 und TAT

Reagenzien
- INNOVANCE® D-Dimer
- Enzygnost® F1+2 (monoklonal)
- Enzygnost® TAT

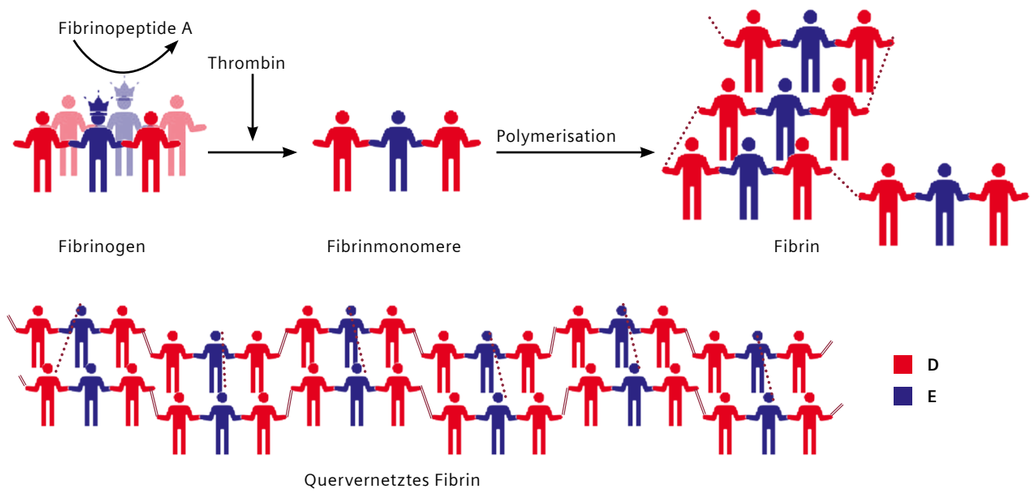
Erfassung hyperkoagulabiler Zustände
Unter Aktivierungsmarkern versteht man in der Gerinnungsanalytik Bruchstücke von Proteinen (F1+2) oder Komplexe (TAT) von aktivierten Proteasen mit ihren Inhibitoren, die aufgrund eines Gerinnungsvorgangs oder einer fibrinolytischen Aktivität im Blut der Patient*innen entstehen.

Bei der Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin wird das Prothrombinfragment F1+2 freigesetzt. Thrombin wird in der Zirkulation in der Regel durch Antithrombin inhibiert. Dies ist als TAT nachweisbar.

Eine Gerinnungsaktivierung resultiert in der Spaltung von Fibrinogen durch das Thrombin zu Fibrinmonomeren. Diese aggregieren spontan zu Fibrin und werden durch Faktor XIII quervernetzt. Ein Fibringerinnsel entsteht. Als Reaktion auf diesen Gerinnungsprozess wird das fibrinolytische System aktiviert, wobei Plasminogen zu Plasmin umgewandelt wird, welches Fibrin und auch Fibrinogen in die Fragmente D und E spaltet. Durch die Quervernetzung zwischen den D-Domänen entsteht die kleinste Einheit D-Dimer. Der Nachweis von D-Dimer ist damit ein Indikator der Gerinnungsaktivität.

Der D-Dimer-Wert ist altersabhängig. Dabei gilt als Faustregel, dass der D-Dimer-Wert ab 50 Jahren pro Lebensjahrzehnt um 0,1 mg/l FEU steigt.

Bildung von Fibrin und D-Dimeren



Klinischer Nutzen von Aktivierungsmarkern:

F 1+2
- Bedeutung der Bestimmung liegt in der Diagnose hyper- und hypokoagulatorischer Zustände
- Erhöhte Werte bei: hereditäre Thrombophilie (Faktor-V-Leiden, Protein-C- bzw. Protein-S-Mangel), Sepsis, DIC, malignen Erkrankungen und Schwangerschaften
- Erniedrigte Werte bei: Therapie mit oralen Antikoagulanzien oder Heparin

TAT
- Bedeutung der Bestimmung liegt in der Diagnose thrombotischer Ereignisse wie: Polytrauma, Leberfunktionsstörungen, Sepsis, Präeklampsie
- Erhöhte Werte bei: Neigung zu Thrombosen, DIC, malignen Erkrankungen, im Verlauf von Heparin- und Fibrinolysetherapie

D-Dimer
- Ausschluss einer thromboembolischen Erkrankung
- Diagnose und Überwachung von DIC
- Risikomarker für wiederkehrende thrombotische Ereignisse
- Prognosemarker für thrombotische Ereignisse
  - beim akuten Koronarsyndrom
  - bei wiederkehrender tiefer Venenthrombose nach Beendigung der Antikoagulation

Erhöhte Werte bei: allen Krankheiten und Zuständen mit erhöhter Gerinnungsaktivierung z. B. Thromboembolie, DIC, akute Aortendissektion, Myokardinfarkt, bösartige Tumore, gynäkologische Komplikationen, drittes Schwangerschaftstrimester, chirurgische Eingriffe und Polytrauma

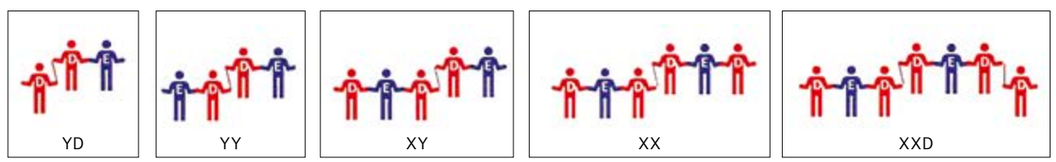
Leichte Erhöhungen des D-Dimers können auch auf nicht pathologische Zustände wie Schwangerschaft, Alter oder Rauchen zurückzuführen sein.

Sensitiv, aber nicht spezifisch
D-Dimer entsteht unter vielen physiologischen und pathologischen Umständen. Erhöhte D-Dimer-Spiegel sind daher ein sehr empfindlicher Marker für jede Krankheit, die mit einem Anstieg der Fibrinbildung einhergeht, jedoch nicht spezifisch ist für eine bestimmte Krankheit.

D-Dimer in DIC
DIC ist eine erworbene Gerinnungsstörung (z. B. bei malignen Erkrankungen, großen Operationen oder Infektionen), bei der es zum Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten kommt, was dadurch zu einer zunehmenden Blutungsneigung führen kann. Bei einer DIC wird vermehrt Thrombin gebildet und Fibrinogen zu Fibrin umgewandelt, was zur Bildung von Mikrothromben führen kann.

D-Dimer ist der Marker mit der stärksten Wirkung in dem Punktesystem für die Diagnose von DIC laut ISTH/SSC.

DIC-Score
Thrombozytenzahl: > 100 = 0; < 100 = 1; < 50 = 2
Erhöhte Fibrin-bezogene Marker, z. B. D-Dimer keine Erhöhung: 0; moderate Erhöhung: 2; starke Erhöhung: 3
Verlängerung von PT; < 3 Sek. = 0; 3–6 Sek. = 1; > 6 Sec. = 2 Fibrinogen-Spiegel > 1,0 g/L = 0; < 1,0 g/L = 1 bei einer Punktzahl > 5: kompatibel mit offenkundigem DIC



D-Dimer ist kein klar definiertes Antigen. Es besteht aus D/E-Fragmenten mit unterschiedlichem Molekulargewicht. Es gibt kein D-Dimer, aber es gibt D-Dimere.

INNOVANCE® D-Dimer

Überblick:

- >99 % Sensitivität zur Erfassung von venösen thromboembolischen Erkrankungen
- Cut-off bei 0,5 mg/l FEU
- Hervorragende Differenzierbarkeit zwischen „gesund" und „gesteigerte Gerinnung"

Einsatz auf Systemen:

- BCS® XP
- CA-660
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Schneller Assay mit sehr guter Sensitivität
INNOVANCE D-Dimer ist ein in-vitro-diagnostisches Reagenz für die quantitative, nicht standardisierte Bestimmung von quervernetzten Fibrinabbauprodukten (D-Dimeren) zum Ausschluss einer tiefen Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) in Verbindung mit einem klinischen Pretest-Wahrscheinlichkeitsmodell (PTP). Dieses Bewertungsmodell wird angewandt bei ambulanten Patient*innen mit Verdacht auf TVT oder LE in humanem Natriumcitratplasma mittels automatisierter, immunturbidimetrischer Methoden. Darüber hinaus kann INNOVANCE D-Dimer als Hilfsmittel bei der Diagnose und Überwachung von hyperkoagulablen Zuständen bei Risikopatient*innen oder Patient*innen mit Anzeichen einer disseminierten intravaskulären Koagulopathie (DIC) oder anderen Erkrankungen, die mit einer Hyperkoagulabilität einhergehen, eingesetzt werden.

Eine besondere Rolle spielt die D-Dimer-Bestimmung bei schwerstkranken Patient*innen mit einer COVID-19-Infektion. Bei diesen Personen besteht aus unterschiedlichen Gründen ein erhöhtes Risiko, eine Thrombose zu entwickeln. Erhöhte D-Dimer-Werte haben sich hier als wichtigster Laborparameter für ein Thromboserisiko erwiesen. Erste Studien zeigen, dass bei COVID-19-Patient*innen mit einer D-Dimer-Konzentration > 2 mg/l das Sterberisiko 50-mal höher ist als bei Patient*innen mit einer D-Dimer-Konzentration < 2 mg/l.

Produktspezifikationen	INNOVANCE D-Dimer	
Produktnummer	OPBP03	OPBP07
Siemens Materialnummer	10445979	10445980
Handelsformen	1 Kit, 150 Ansätze: 3 x für 4 ml Reagenz 3 x 5 ml Puffer 3 x 2,6 ml Supplement 3 x 5 ml Diluent 2 x für 1 ml Kalibrator	1 Kit, 300 Ansätze: 6 x für 4 ml Reagenz 6 x 5 ml Puffer 6 x 2,6 ml Supplement 6 x 5 ml Diluent 2 x für 1 ml Kalibrator
Testprinzip	Polystyrolpartikel, die kovalent mit einem monoklonalen Antikörper (8D3) beladen sind, aggregieren, wenn sie mit D-Dimer enthaltenden Proben gemischt werden. Die D-Dimer-Quervernetzungsregion ist spiegelsymetrisch aufgebaut, d. h. das Epitop für den monoklonalen Antikörper ist zweifach vorhanden. Daher genügt ein Antikörper, um eine Aggregationsreaktion auszulösen, die über eine Trübungszunahme immunturbidimetrisch detektiert wird.	
Referenzbereich	< 0,55 mg/l FEU Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.	
Kalibration	INNOVANCE D-Dimer-Kalibrator (im Kit enthalten)	
Empfohlene Kontrollen	INNOVANCE D-Dimer-Kontrollen; 2 x 5 x 1 ml (OPDY03; SMN: 10446005) Level: Normal und pathologisch	
Ergebnisinterpretation	Die diagnostische Anwendbarkeit des INNOVANCE D-Dimer-Tests zum Ausschluss von venösem Thromboembolismus wurde in einer multizentrischen Studie validiert. Die Diagnose einer tiefen Beinvenenthrombose und/oder einer Lungenembolie wurde mittels erprobter diagnostischer Algorithmen einschließlich Vortestwahrscheinlichkeit und bildgebender Verfahren bestätigt. Die Ergebnisse wurden unter Verwendung einer klinischen Entscheidungsgrenze von 0,5 mg/l FEU analysiert, wobei ein Ergebnis ≥ 0,5 mg/l FEU als positiv und ein Ergebnis < 0,5 mg/l als negativ angesehen wird.	
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**	
	Reagenz	2–8 °C: 4 Wochen, Einfrieren: 4 Wochen[1]
	Puffer	2–8 °C: 4 Wochen, Einfrieren: 4 Wochen[1]
	Supplement	2–8 °C: 4 Wochen, Einfrieren: 4 Wochen[1]
	Diluent	2–8 °C: 4 Wochen, Einfrieren: 4 Wochen[1]
	Kalibrator	15–25 °C: 4 Std., Einfrieren: Nein

Onboard	BCS XP	CA-660	CS-2500 CS-5100	CN-3000 CN-6000
Reagenz	48 Std.[1]	4/16[3] Std.	48/120 Std.[2]	56/124 Std.[4]
Puffer	48 Std.[1]	4/16[3] Std.	48/120 Std.[2]	56/124 Std.[4]
Supplement	48 Std.[1]	4/16[3] Std.	48/120 Std.[2]	56/124 Std.[4]
Diluent	48 Std.[1]	4/16[3] Std.	48/120 Std.[2]	56/124 Std.[4]

[1] BCS XP Onboard-Stabilität (15–25 °C / 15 °C)
[2] Onboard-Stabilität CS-Systeme (ohne Verdunstungsschutzkappen/mit Verdunstungsschutzkappen)
[3] 4 ml Sample Cup
[4] Onboard-Stabilität CN-Systeme mit und ohne Verdunstungsschutzkappen

Enzygnost® F1+2 (monoklonal)

Überblick:

- Qualitative Bestimmung
- Hervorragende Chargenkonstanz
- Enzymimmunoassay nach dem Sandwich-Prinzip

Zur Quantifizierung von hyperkoagulatorischen Zuständen
Die Umwandlung von Prothrombin zum aktiven Thrombin unter Bildung von Fragmenten stellt ein zentrales Ereignis im Ablauf der Gerinnungskaskade dar. Mit der Bestimmung von F1+2 wird eine Quantifizierung des tatsächlich gebildeten Thrombins möglich. Die Messung von F1+2 wird zur Diagnose, Überwachung und Evaluierung von erworbenen oder hereditären Störungen der Blutgerinnung verwendet.

Der Test kann zur Unterstützung der Bewertung eines Thromboserisikos und der Wirksamkeit einer oralen Antikoagulantientherapie eingesetzt werden. Erhöhte F1+2-Konzentrationen werden bei den meisten Krankheiten mit Gefäßverschlüssen bzw. einer gesteigerten intravasalen Gerinnung gemessen.

Unter der Therapie mit oralen Antikoagulantien oder Heparin wird ein deutliches Absinken des F1+2-Spiegels beobachtet.

Produktspezifikationen	Enzygnost F1+2 (monoklonal)
Produktnummer	OPBD03
Siemens Materialnummer	10445978
Handelsformen	1 Kit, 192 Ansätze: 2 Enzygnost F1+2 Mikrotiterplatten 1 x 0,5 ml Anti Human Prothrombin POD-Konjugat 2 x 14 ml POD-Konjugat-Puffer 2 x für je 1 ml F1+2 Standardplasma S1, S2, S3, S4 2 x 1 ml F1+2 Kontrollplasma 2 x 14 ml F1+2 Proben-Puffer 1 x 100 ml Waschlösung POD (Konzentrat) 1 x 30 ml Puffer/Substrat TMB 1 x 3 ml Chromogen TMB 1 x 100 ml Stopplösung POD 6 Abdeckfolien 1 Leerflasche (100 ml) für Chromogen TMB
Testprinzip	Enzygnost F1+2 (monoklonal) ist ein Enzymimmunoassay nach dem Sandwich-Prinzip zur In-vitro-Bestimmung des Prothrombin-Fragments F1+2. Während der ersten Inkubation bindet sich das in der Probe vorhandene F1+2-Antigen an die Antikörper gegen F1+2. Nach dem Auswaschen werden in einer zweiten Reaktion Peroxidase-konjugierte Antikörper gegen Prothrombin an die freien F1+2-Determinanten gebunden. Anschließend wird die gebundene Enzymaktivität bestimmt. Die Farbintensität ist proportional der F1+2-Konzentration.
Benötigte Ausstattung	Wasserbad, Waschgerät für Mikrotitrationsplatten und Photometer für Mikrotitrationsplatten mit der Messwellenlänge 492 nm (oder BEP III System bzw. BEP 2000 System)
Referenzbereich	69–229 pmol/l Der Referenzbereich ist systemspezifisch.
Kalibration	F1+2 Standardplasma S1–S4 (im Kit enthalten)
Empfohlene Kontrollen	F1+2 Kontrollplasma (im Kit enthalten)
Ergebnisinterpretation	**Weitere parameterspezifische Informationen** Bei der Blutprobenabnahme nur kurz stauen, sonst kann die Gerinnungsaktivierung das Ergebnis beeinträchtigen.
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**	
	Enzygnost F1+2 Mikrotiterplatte	2–8 °C: Max. 4 Wochen, Einfrieren: Nein
	POD-Konjugat	2–8 °C: Bis Verfallsdatum
	POD-Konjugat-Puffer (nativ und verdünnt)	2–8 °C: 4 Wochen
	F1+2 Standards S1–S4 und Kontrollplasma	15–25 °C: 8 Std., Einfrieren: 4 Wochen
	F1+2 Proben-Puffer	2–8 °C: 4 Wochen
	Waschlösung POD (Konzentrat)	15–25 °C: Bis Verfallsdatum
	Wasch-Puffer (verdünnt)	2–8 °C: 1 Woche, 15–25 °C: 1 Tag, Einfrieren: Nein
	Puffer/Substrat TMB	2–8 °C oder 15–25 °C: Bis Verfallsdatum
	Chromogen TMB	2–8 °C: Bis Verfallsdatum
	Chromogen TMB (verdünnt mit Puffer/Substrat)	2–8 °C: 5 Tage, lichtgeschützt
	Stopplösung POD	15–25 °C: Bis Verfallsdatum, Einfrieren: Nein

Enzygnost® TAT

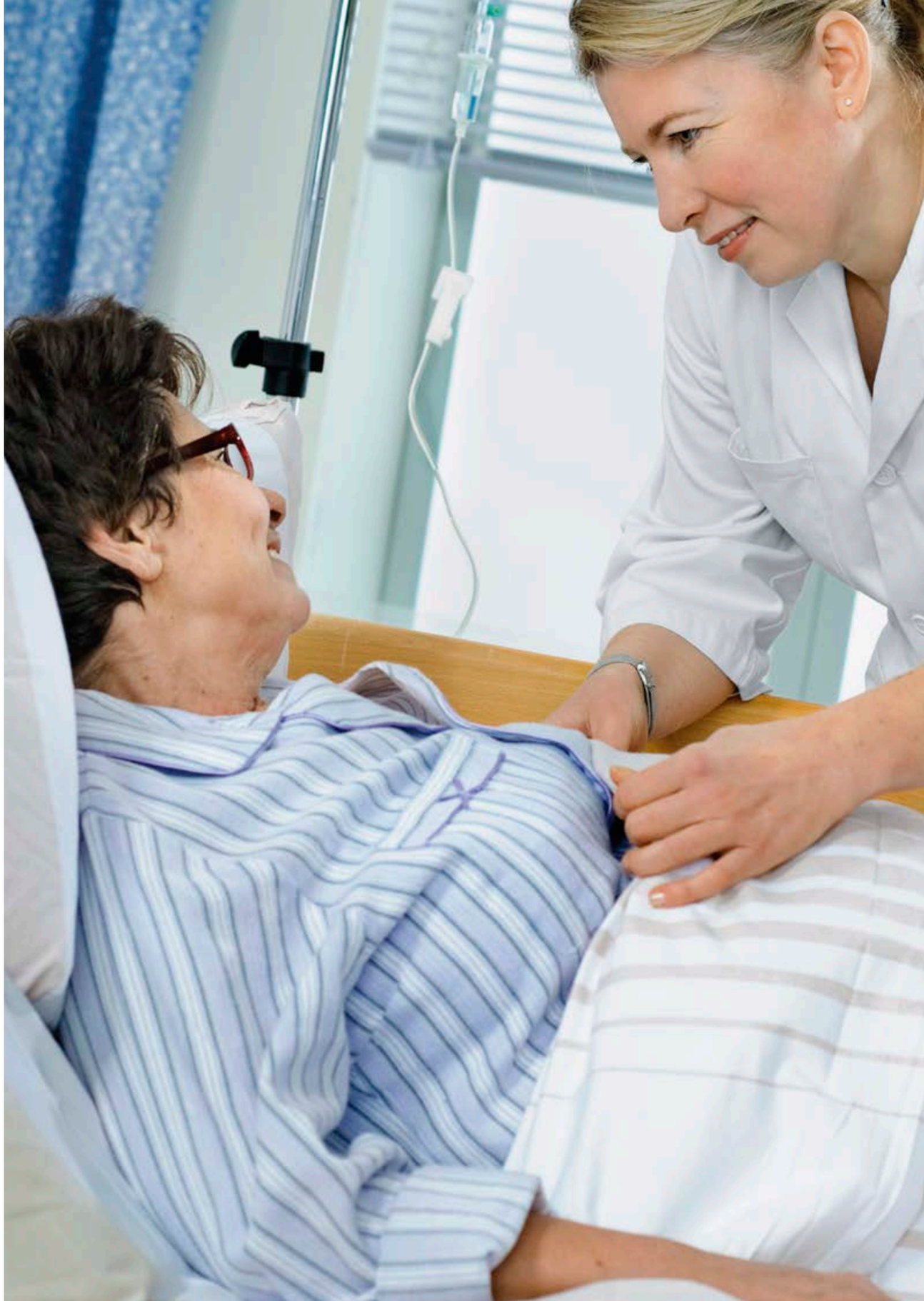
Überblick:

- Qualitative Bestimmung
- Enzymimmunoassay nach dem Sandwich-Prinzip

Nachweis und Ausschluss einer gesteigerten In-vivo-Thrombinbildung
Die Bestimmung des Thrombin-Antithrombin-Komplexes dient der Unterstützung der Diagnose und des Monitorings von Thrombosen und thromboseähnlichen Erkrankungen. Die Umwandlung von Prothrombin zum aktiven Thrombin unter Bildung von Fragmenten stellt ein zentrales Ereignis im Ablauf der Gerinnungskaskade dar. Thrombin wird durch Antithrombin III gehemmt, hierbei wird ein inaktiver Proteinase/Inhibitor-Komplex gebildet, der quantitativ erfasst werden kann.

Darüber hinaus ist die Bestimmung von TAT bei folgenden Gruppen von Bedeutung: Polytrauma-Patient*innen, Patient*innen mit Leberfunktionsstörungen, Sepsis-Patient*innen und Patientinnen mit Präeklampsie. Bei Patient*innen mit malignen Erkrankungen wurden in Abhängigkeit vom Tumorstadium erhöhte TAT-Spiegel festgestellt. Im Verlauf von Heparin- und Fibrinolyse-Therapie wurden Anstiege der TAT-Konzentration beobachtet. Hämolytische, lipämische und Rheumafaktoren-haltige Plasmen stören die Bestimmung nicht. Auch EDTA-Plasmen können zur Testung verwendet werden.

Produktspezifikationen	Enzygnost TAT	
Produktnummer	OWMG15	
Siemens Materialnummer	10446632	
Handelsformen	1 Kit, 192 Ansätze: 2 Enzygnost TAT-Mikrotiterplatten 1 x 0,5 ml Anti Human ATIII POD-Konjugat 2 x 11 ml Konjugat-Puffer 1 x für je 1 ml TAT-Standardplasma S1, S2, S3, S4 1 x 1,0 ml TAT-Kontrollplasma 1 x 20 ml TAT-Proben-Puffer 1 x 100 ml Waschlösung POD (Konzentrat) 1 x 50 ml Puffer/Substrat POD 4 x 10 ml Chromogen POD 1 x 100 ml Stopplösung POD 6 Abdeckfolien	
Testprinzip	Enzygnost TAT ist ein Enzymimmunoassay nach dem Sandwich-Prinzip zur In-vitro-Bestimmung des Thrombin-Antithrombin-Komplexes. Während der ersten Inkubation bindet sich das in der Probe vorhandene TAT an die Antikörper gegen Thrombin. Nach Auswaschen werden in einer zweiten Reaktion Peroxidase-konjugierte Antikörper gegen AT III an die freien AT-III-Determinanten gebunden. Anschließend wird die gebundene Enzymaktivität bestimmt. Die Farbintensität ist proportional der TAT-Konzentration.	
Benötigte Ausstattung	Wasserbad oder Waschgerät für Mikrotitrationsplatten und Photometer für Mikrotitrationsplatten mit der Messwellenlänge 492 nm	
Referenzbereich	2,0–4,2 µg/l Der Referenzbereich ist labor- und methodenspezifisch. Bitte beachten Sie ggf. zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.	
Kalibration	TAT-Standardplasma S1–S4 (im Kit enthalten) Messbereich: 2–60 µg/l	
Empfohlene Kontrollen	TAT-Kontrollplasma (im Kit enthalten)	
Ergebnisinterpretation	**Weitere parameterspezifische Informationen** Bei der Blutprobenabnahme nur kurz stauen, sonst kann die Gerinnungsaktivierung das Ergebnis beeinträchtigen.	
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**	
	Enzygnost TAT-Mikrotiterplatte	2–8 °C: 4 Wochen, Einfrieren: Nein
	POD-Konjugat	2–8 °C: 4 Wochen, Einfrieren: Nein
	POD-Konjugat (verdünnt mit Konjugat-Puffer)	2–8 °C: 4 Wochen, Einfrieren: Nein
	POD-Konjugat-Puffer	2–8 °C: 4 Wochen, Einfrieren: Nein
	TAT-Standards S1–S4 und Kontrollplasma	15–25 °C: 8 Std., Einfrieren: 5 Wochen
	TAT-Proben-Puffer	2–8 °C: 4 Wochen, Einfrieren: Nein
	Waschlösung POD (Konzentrat)	15–25 °C: Bis Verfallsdatum
	Wasch-Puffer (verdünnt)	2–8 °C: 1 Woche, Einfrieren: Nein
	Puffer/Substrat POD	15–25 °C: Bis Verfallsdatum, Einfrieren: 2 Wochen
	Chromogen POD (verdünnt mit Puffer/Substrat)	15–25 °C: 1 Std. lichtgeschützt
	Stopplösung POD	15–25 °C: Bis Verfallsdatum, Einfrieren: Nein



6.0 Antikoagulanzien

6.1 Heparine

Die medikamentöse Hemmung der plasmatischen Gerinnungsfähigkeit des Blutes wird als Antikoagulation bezeichnet. Antikoagulanzien werden zur Vorbeugung und Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen eingesetzt. Die wichtigsten gerinnungshemmenden Substanzen sind:

- Heparine
- Direkte orale Antikoagulanzien (DOAKs)
- Vitamin-K-Antagonisten
- Thrombozytenaggregationshemmer

Je nach Indikation können gerinnungshemmende Medikamente prophylaktisch oder therapeutisch eingesetzt werden. Indikationen zur prophylaktischen Anwendung sind:

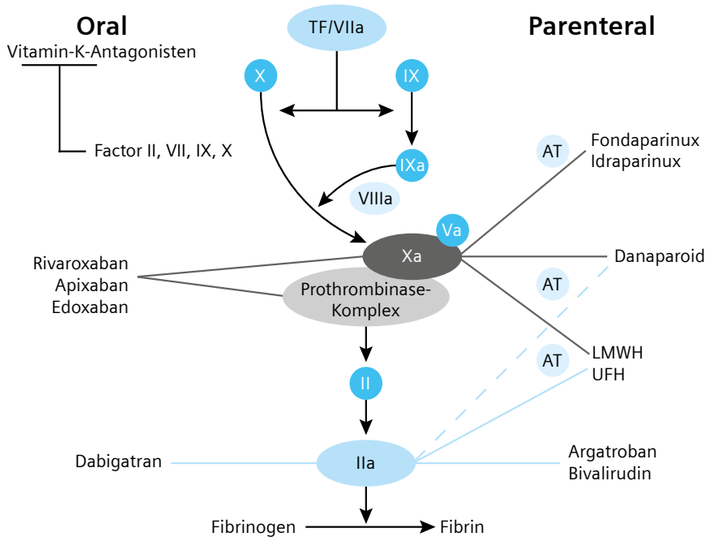
- Thromboembolieprophylaxe in Risikosituationen wie Operation oder Immobilisierung
- Sekundäre Myokardinfarktprophylaxe / Sekundäre Schlaganfallprophylaxe
- Künstliche Herzklappen

Therapeutisch werden Antikoagulanzien meist in höherer Dosierung als bei der prophylaktischen Anwendung eingesetzt. Indikationen sind:

- Thrombose- und Emboliebehandlung
- Verbrauchskoagulopathie
- Begleitende Behandlung bei fibrinolytischer Therapie
- Extrakorporale Therapieverfahren wie Hämodialyse, Hämofiltration, Herzlungenmaschine
- Herzkatheteruntersuchungen

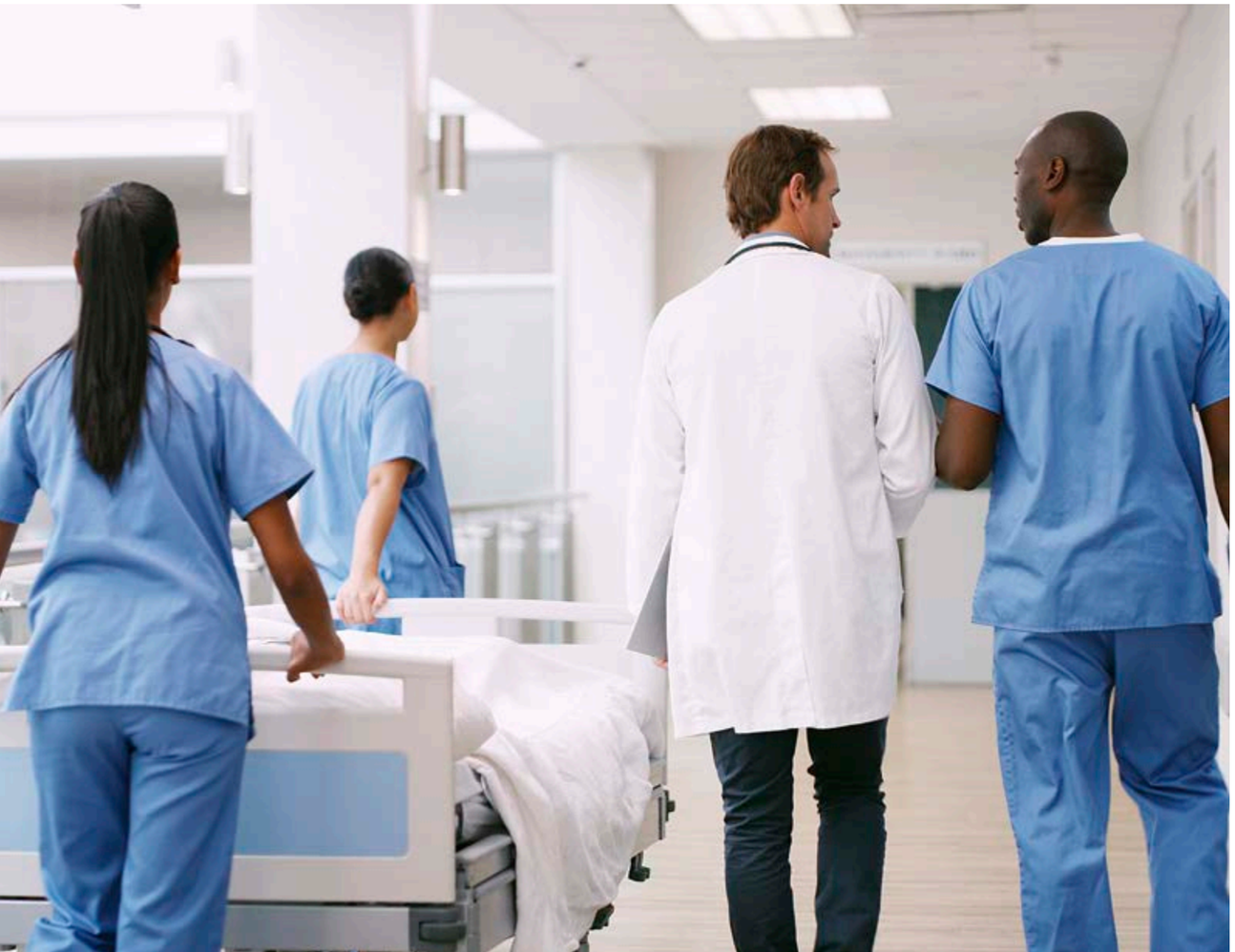
Reagenzien

- INNOVANCE® Heparin
- INNOVANCE® Anti-Xa
- Hepzyme®
  (zur Neutralisation)



TF – Tissue-Faktor
AT – Antithrombin
UFH – Unfraktioniertes Heparin
LMWH – Niedermolekulares Heparin

Wirksubstanz	Wirkung	Verabreichung	Test
Vitamin-K-Antagonisten	Vitamin-K-Antagonist	oral	PT
Heparin, unfraktioniert	direkter IIa/Xa-Inhibitor	parental	APTT, Anti-Xa Reagenz
Heparin, niedermolekular	direkter IIa/Xa-Inhibitor	parental	Anti-Xa Reagenz
Heparinoid	direkter IIa/Xa-Inhibitor	parental	Anti-Xa Reagenz
Fondaparinux	indirekter Xa-Inhibitor	parental	Anti-Xa Reagenz
Hirudine	direkter IIa-Inhibitor	parental	Anti-IIa Reagenz
Argatroban	direkter IIa-Inhibitor	parental	Anti-IIa Reagenz
Dabigatran	direkter IIa-Inhibitor	oral	Anti-IIa Reagenz
Rivaroxaban	direkter Xa-Inhibitor	oral	Anti-Xa Reagenz
Apixaban	direkter Xa-Inhibitor	oral	Anti-Xa Reagenz
Edoxaban	direkter Xa-Inhibitor	oral	Anti-Xa Reagenz



INNOVANCE® Heparin, INNOVANCE® Anti-Xa

Heparine hemmen sofort und konzentrationsabhängig die Gerinnung. Daher werden sie zum Schutz vor unerwünschten Gefäßverschlüssen in fast allen Bereichen verabreicht. Je nach Situation kontinuierlich intravenös (i.v.) oder einmal bis mehrmals täglich subkutan (s.c.).

Unfraktioniertes Heparin hemmt gleichermaßen Thrombin und den Faktor Xa. Die niedermolekularen Heparine und Danaparoid-Natrium hemmen überwiegend Faktor Xa und das synthetische Pentasaccharid Fondaparinux hemmt ausschließlich Faktor Xa.

Die Gabe von unfraktioniertem Heparin wird mit der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (APTT) überwacht. Hierbei sind Dosierungen mit einem Heparin-Spiegel von 0,5 bis 1,0 IU/ml üblich, die zu einer 1,5 bis 2,5-fachen Verlängerung der APTT führen. Die niedermolekularen Heparine, Danaparoid-Natrium, Fondaparinux und die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren werden mit Tests überwacht, die die Anti-Faktor-Xa-Aktivität messen.

Test zur Kontrolle der Therapie mit niedermolekularen und unfraktionierten Heparinen
Heparin (UFH und LMWH) beschleunigt in beträchtlichem Ausmaß die Inaktivierung von Thrombin und Faktor Xa durch Antithrombin. Aus diesem Grund werden Heparin-Präparate verbreitet als prophylaktische und therapeutische Antikoagulanzien eingesetzt.

Die wichtigsten klinischen Indikationen sind die Prävention und Behandlung venöser Thromboembolien und der Einsatz bei bestimmten Formen der koronaren Herzkrankheit sowie bei thrombotischem Schlaganfall. LMWH hat UFH bei vielen seiner traditionellen Indikationen ersetzt.

Überblick:

- Gebrauchsfertige Flüssigreagenzien zum sofortigen Gebrauch
- Hybridkalibration (eine Kalibration für UFH und LMWH)
- Zur Kontrolle der Therapie/Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen (LMWH) und unfraktoniertem Heparin (UFH)
- Kein Einfluss des Ergebnisses durch PF4

Einsatz auf Systemen:

- BCS® XP
- CA-660
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Produktspezifikationen	INNOVANCE Anti-Xa				
Produktnummer	OPPU05				
Siemens Materialnummer	10873681				
Handelsformen	1 Kit, 180 Ansätze: 5 x 3,2 ml INNOVANCE Anti-Xa Reagenz 5 x 4,0 ml INNOVANCE Anti-Xa Substrat				
Testprinzip	In der Gegenwart einer Heparin enthaltenden Probe wird die Bildung von Paranitroanilin in zeitabhängiger Weise reduziert. Dies geschieht aufgrund der Inhibierung von Xa durch den Heparin/AT-Komplex. Dieser Komplex wird im Plasma gebildet und konkurriert mit der Substratumwandlung durch Xa. Die Konzentration des Komplexes hängt nicht nur von der Konzentration des Heparins ab, sondern auch von der Verfügbarkeit des intrinsischen Antithrombins des*der Patient*in. Durch Vergleich mit einer Referenzkurve kann die Heparinaktivität der Probe quantifiziert werden.				
Messbereich	0,10–2,25 IU/mL				
Kalibration	INNOVANCE Heparin Kalibrator 1–5; (OPOB03; SMN: 10873453)				
Empfohlene Kontrollen	INNOVANCE Heparin UF Kontrolle 1; 5 x 1 ml (OPOC03; SMN: 10873452) INNOVANCE Heparin UF Kontrolle 2; 5 x 1 ml (OPOC03; SMN: 10873451) INNOVANCE Heparin LMW Kontrolle 1; 5 x 1 ml (OPOE03; SMN: 10873449) INNOVANCE Heparin LMW Kontrolle 2; 5 x 1 ml (OPOF03; SMN: 10873450)				
Ergebnisinterpretation	**Weitere parameterspezifische Informationen** Mithilfe des Tests INNOVANCE Anti-Xa ist es möglich, die Aktivität von UFH und LMWH im Plasma zu quantifizieren und den beabsichtigten Zielwert zu verifizieren. Resultate sollten stets in Verbindung mit der Vorgeschichte des*der Patient*in, dem klinischen Bild und anderen Untersuchungsergebnissen interpretiert werden.				
Stabilität nach Öffnen	**Geschlossene Flasche**				
	INNOVANCE Anti-Xa Reagenz	2–8°C: 8 Wochen			
	INNOVANCE Anti-Xa Substrat	2–8°C: 8 Wochen			
	Onboard	**BCS XP**[1]	**CA-660**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
	INNOVANCE Anti-Xa Reagenz	24 Std.	16 Std.	84 Std.	96 Std.
	INNOVANCE Anti-Xa Substrat	24 Std.	16 Std.	84 Std.	96 Std.

Hepzyme®

Überblick:
- Entfernung von Heparin in nur 15 Minuten
- Nur ein Pipettierschritt

Der Problemlöser
Hepzyme ist ein schnelles, manuelles Zusatzreagenz zur Neutralisation von Heparin in Plasma bzw. zum Ausschluss einer Heparinkontamination bei Gerinnungstests.

Produktspezifikationen	Hepzyme
Produktnummer	B4240-10
Siemens Materialnummer	10445730
Handelsformen	10 Ansätze: 10 x 1 ml Hepzyme-Flasche für je 1 ml Plasma
Testprinzip	Heparinase I, der aktive Bestandteil von Hepzyme, ist ein heparinspezifisches Enzym. Heparinase spaltet das Heparinmolekül an mehreren Stellen, darunter die AT-Bindungsstelle.
Arbeitsvorschriften	1 ml Plasma in die Hepzyme-Flasche pipettieren, 5 bis 10 Mal schwenken. Nach 15 Minuten Wartezeit kann das neutralisierte Plasma entnommen werden.
Wichtigste Komponente	Heparinase
Ergebnisinterpretation	**Weitere parameterspezifische Informationen** Neutralisation: Mit einer Flasche können bis zu 2 USP U/ml unfraktioniertes Heparin neutralisiert werden. Mit einer zweiten Flasche können bis zu 4 USP U/ml Heparin neutralisiert werden.
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**
	Es gilt das Verfallsdatum auf der jeweiligen 1 ml Hepzyme-Flasche.

6.2 Direkte orale Antikoagulanzien (DOAK)

Jahrzehntelang standen mit den Vitamin-K-Antagonisten und dem unfraktionierten Heparin nur Antikoagulantien zur Verfügung, die individuell anhand ihres gemessenen antikoagulatorischen Effektes zu dosieren sind.

Mit der Einführung der niedermolekularen Heparine in den 1980er Jahren entfiel dann aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften erstmals die Notwendigkeit der individuellen Dosierung und Monitoring.

Gleiches gilt für die neuen oralen Antikoagulanzien (Argatroban, Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban).

Reagenzien
- INNOVANCE® Heparin
- INNOVANCE® Anti-Xa
- INNOVANCE® DTI

Ein Monitoring kann sinnvoll sein bei:
- Blutung
- Vor einem chirurgischen bzw. invasiven Eingriff, wenn Patient*innen das Arzneimittel in den vergangenen 24 h eingenommen haben oder länger bei einer Kreatinin-Clearance (CrCl) von < 50 ml/min. lagen
- Ermittlung der subtherapeutischen bzw. supratherapeutischen Konzentrationen bei Patient*innen, die andere Arzneimittel einnehmen, welche die Pharmakokinetik erwiesenermaßen signifikant beeinflussen
- Ermittlung der subtherapeutischen bzw. supratherapeutischen Konzentrationen bei extrem über- bzw. untergewichtigen Patient*innen
- Patient*innen mit sich verschlechternder Nierenfunktion
- Perioperatives Management (z. B. Notoperation);
- Umkehrung der Antikoagulation
- Verdacht auf Überdosierung
- Bewertung der Compliance bei Patient*innen mit thromboembolischen Ereignissen während der Behandlung

Möglicher Einfluss der neuen Antikoagulanzien (z. T. konzentrationsabhängig)

	Direkte Thrombin-Inhibitoren	Direkte FXa-Inhibitoren	Indirekte FXa-Inhibitoren
PT in Sekunden und INR	↑	↑	Kein Einfluss
APTT	↑	↑	Z. T. geringer Einfluss
Thrombinzeit	↑↑	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Fibrinogen nach Clauss	↓	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Abgeleitetes Fibrinogen	↑*	↑*	Kein Einfluss
Antithrombin über FXa	Kein Einfluss	↑	Kein Einfluss
Antithrombin über FIIa	↑	Kein Einfluss	Kein Einfluss
D-Dimer	Kein Einfluss	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Intrinsische Faktoren	↓	↓	Kein Einfluss
Extrinsische Faktoren	↓	↓	↓
Faktor XIII photometrisch	↓	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Faktor XIII immunologisch	Kein Einfluss	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Protein S (clotting)	↑*	↑*	↑*
Protein C (clotting)	↑*	↑*	↑*
Protein C (chromogen)	Kein Einfluss	Kein Einfluss	Kein Einfluss
LA (drVVT-Methode)	↑	↑	Kein Einfluss
APC-Ratio	↑	↑	Kein Einfluss

* Tendenziell

INNOVANCE® Heparin, INNOVANCE® Anti-Xa

Überblick:

- Kalibratoren und Kontrollen zur Quantifizierung der Konzentration der direkten Faktor-Xa-Inhibitoren

Einsatz auf Systemen:

- BCS® XP
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Das Reagenz INNOVANCE Anti-Xa dient zur quantitativen Bestimmung des antikoagulatorischen Status bei Patient*innen unter der Therapie mit den direkten Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban und Apixaban.

Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban zielen direkt auf das aktive Zentrum von Faktor Xa ohne Antithrombin zur Hemmung von Faktor Xa ab.

Die Messung der Konzentration der direkten oralen Antikoagulantien in Notfällen wie bei schweren Blutungen, vor dringlichen Operationen oder invasiven Eingriffen, aber auch bei thromboembolischen Ereignissen, liefern nützliche Zusatzinformationen, um eine weitere Therapieentscheidung sinnvoll und sicher zu treffen.

Seit der Verfügbarkeit spezifischer Gegenmittel (Antidots) besteht der Wunsch nach einer quantitativen DOAK-Laborbestimmung, besonders wenn Unklarheit bezüglich Art, Dosis und Zeitpunkt einer DOAK-Einnahme besteht.

Produktspezifikationen mit INNOVANCE® Anti-Xa	**Apixaban**	**Rivaroxaban**	**Edoxaban**
Testprinzip	Die Faktor-Xa-DOAKs in der Probe inaktivieren direkt den vorhandenen Faktor Xa im Testansatz. Der restliche Faktor-Xa-Gehalt wird in einem kinetischen Test durch Messung des Anstiegs der Extinktion bei 405 nm bestimmt. Die Extinktionsänderung ist umgekehrt proportional zur DOAK-Aktivität in der Probe.		
Messbereich	20–700 ng/ml[1]	20–700 ng/ml[1]	20– 700 ng/ml[1]
Kalibration	Die beiden Level (Standard 0 und Standard 1) werden vom System automatisch gemischt, um mehrere Kalibrationspunkte zu erhalten.		
	INNOVANCE Apixaban Standards OPPW03, SMN: 10873673 je 2 x 1ml	INNOVANCE Rivaroxaban Standards OPPT03, SMN: 10873677 je 2 x 1ml	INNOVANCE Edoxaban Standards SMN: 10873783 je 2 x 1 ml
Empfohlene Kontrollen	INNOVANCE Apixaban Kontrollen OPPV03, SMN: 10873672 je 2 x 5 x 1ml	INNOVANCE Rivaroxaban Kontrollen OPPS03, SMN: 10873676 je 2 x 5 x 1ml	INNOVANCE Edoxaban Kontrollen SMN: 10873784 je 2 x 5 x 1ml
Ergebnisinterpretation	In der Gegenwart einer direkten Faktor Xa Antikoagulanz enthaltenden Probe wird Faktor Xa direkt durch diese Inhibitoren gehemmt. Durch einen Vergleich mit einer Inhibitor-spezifischen Kalibrationskurve kann die Inhibitorkonzentration in der Probe quantifiziert werden.		
Stabilität	**Nach dem Einlösen** INNOVANCE Anti-Xa INNOVANCE Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban Standards INNOVANCE Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban Kontrollen	2–8 °C: 8 Wochen 2–8 °C: 40 Stunden; 15–25 °C: 12 Stunden 2–8 °C: 48 Stunden; 15–25 °C: 20 Stunden; Einfrieren: 4 Wochen	

Onboard	**BCS XP**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
INNOVANCE Anti-Xa-Reagenz	24 Std.	84 Std.	96 Std.
INNOVANCE Anti-Xa-Substrat	24 Std.	84 Std.	96 Std.

[1] Kalibration reicht bis 0 ng/ml

INNOVANCE® DTI

Dabigatran und Argatroban sind direkte Thrombin-Inhibitoren, die zur Gruppe der direkten oralen Antikoagulanzien gehören. Obwohl ein routinemäßiges Monitoring durch Labordiagnostik nicht empfohlen ist, kann die Bestimmung bei Notfällen, präoperativen Fragestellungen oder auch bei bestimmten Patient*innenpopulationen erforderlich sein.

INNOVANCE DTI ist ein kompetitiver, chromogener Test zur quantitativen Bestimmung von direkten Thrombin-Inhibitoren. Thrombin ist eine Serinprotease, die in der Leber gebildet und als inaktive Vorstufe (Prothrombin) kontinuierlich in das Blut sekretiert wird. Während der Blutgerinnung wird Prothrombin durch Faktor Xa zu Thrombin aktiviert. Thrombin ist das Schlüsselenzym der Blutgerinnungskaskade: Es aktiviert die Faktoren V, VIII, XI und XIII und spaltet lösliches Fibrinogen zu unlöslichem Fibrin. Folglich wird das stabile Blutgerinnsel gebildet.

Die Inhibierung von Thrombin ist erkennbar in der Verlängerung der Gerinnungszeit. Daher werden direkte Thrombin-Inhibitoren als therapeutische Antikoagulantien eingesetzt. Sie binden und hemmen Thrombin direkt und benötigen keinen zusätzlichen Kofaktor, wie z. B. Antithrombin, um ihre Wirkung auszuüben.

Der Test INNOVANVE DTI verwendet ein chromogenes Messprinzip. Citratplasma wird mit einem Überschuss an Thrombin versetzt. In Anwesenheit von direkten Thrombin-Inhibitoren wird ein Teil des Enzyms in der Probe gebunden und inaktiviert. Überschüssiges, ungehemmtes Thrombin spaltet anschließend ein spezifisches Substrat unter Farbstofffreisetzung.
Die Geschwindigkeit der Substratspaltung wird über die Extinktionszunahme bei 405 nm bestimmt.

Die Farbstofffreisetzung ist umgekehrt proportional zur Hemmaktivität des direkten Thrombin-Inhibitors in der Plasmaprobe, d. h. je geringer die Konzentration an direktem Thrombin-Inhibitor ist, desto höher ist das Signal für die Absorption pro Zeiteinheit.

Überblick:

- Gebrauchsfertige Flüssigreagenzien zum sofortigen Einsatz
- Sehr gute Chargenkonstanz
- Messbereich von 20–500 ng/ml
- Hervorragende Korrelation zur LC-MS/MS (Massenspektrometrie)
- Gute Haltbarkeit nach dem Öffnen

Einsatz auf Systemen:

- BCS® XP
- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

Produktspezifikationen	**INNOVANCE DTI**			
Produktnummer	OPOH03			
Siemens Materialnummer	10873467			
Handelsformen	180 Ansätze: 4 x für 5 ml INNOVANCE DTI Reagenz 4 x für 2,0 ml INNOVANCE DTI Substrat 4 x für 5,5 ml INNOVANCE DTI Diluent			
Testprinzip	Der Test INNOVANCE DTI ist ein kompetitiver, chromogener Test zur quantitativen In-vitro-Bestimmung von direkten Thrombin-Inhibitoren.			
Messbereich	20–1.000 ng/ml			
Kalibration	Dabigatran Standards (Standard 0 und Standard 1; je 3 x 1 ml) (OPOL; SMN: 10873471)			
Empfohlene Kontrollen	Dabigatran Kontrollen (Kontrolle L und Kontrolle H; je 5 x 1 ml) (OPOK; SMN: 10873470)			
Ergebnisinterpretation	Direkte Thrombin-Inhibitoren werden in humanem Citratplasma gemessen, um bei der Bestimmung von pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Effekten und des Gerinnungsstatus zu unterstützen.			
Stabilität	**Nach dem Einlösen** INNOVANCE DTI Kit Dabigatran Standards Dabigratan Kontrollen	2–8 °C: 8 Wochen 2–8 °C: 26 Stunden; 15–25 °C: 8 Stunden; Einfrieren: 8 Wochen 2–8 °C: 48 Stunden; 15–25 °C: 8 Stunden; Einfrieren: 8 Wochen		
	Onboard	**BCS XP**	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**
	INNOVANCE DTI Reagenz	24 Std.	54 Std.	55 Std.
	INNOVANCE DTI Substrat	24 Std.	54 Std.	55 Std.

7.0 Primäre Hämostase

7.1 Screening primärer Hämostasedefekte

Zur Untersuchung der Primärhämostase hatten Kratzer und Born die Idee, ein System zu entwickeln, welches in der Lage ist, die Bestimmung der „In-vitro-Blutungszeit" schnell, einfach, reproduzierbar und notfalltauglich durchzuführen.

Das PFA-System mit seinen „Unit-use-Reagenzien" ist ein echtes POC-System. Es besteht aus dem Analyzer und den dazugehörenden Messzellen, in welchen die Adhäsions- und Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten des*der Patient*in geprüft werden. Das Prinzip lehnt sich eng an die in-vivo-Gefäßverletzung an. Das PFA-System simuliert in einer Messzelle unter Strömungsbedingungen die Verhältnisse in einem kleinen Blutgefäß mit einer verletzten Oberfläche.

Die Verschlusszeit, d. h. die Zeit bis zur Ausbildung eines Blutpfropfs, ist ein Maß für die Funktion des komplexen Blutstillungsprozesses der primären Hämostase. Sowohl eine von-Willebrand-Erkrankung als auch eine Thrombozytendysfunktion werden erkannt, unabhängig davon, ob sie erworben, angeboren oder medikamenteninduziert sind. Die Verschlusszeit der Patientenprobe wird mit dem Referenzbereich der Verschlusszeit der jeweiligen Messzelle verglichen. Verlängerte Verschlusszeiten deuten auf eine gestörte primäre Hämostase hin, während verkürzte Verschlusszeiten ein Hinweis auf eine Hyperreaktivität der Thrombozyten sind.

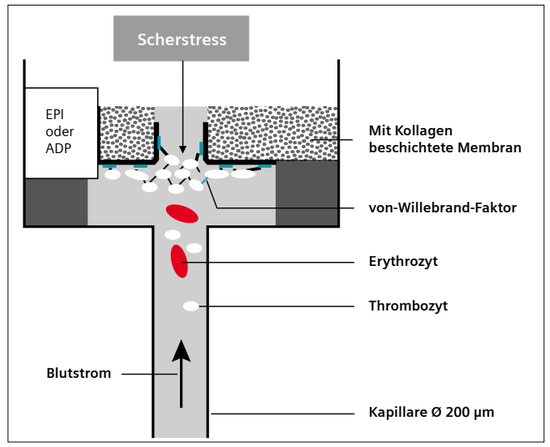
Eine weitere wesentliche Stärke ist die einfache Bedienbarkeit.
Mit nur vier Schritten lässt sich die Analyse starten:

- Proben-ID und ggf. Patient*innen-ID eingeben
- Probe in die Messzelle pipettieren
- Messzelle in das Karussell einsetzen
- Test starten

Nach wenigen Minuten steht das Ergebnis zur Verfügung und es kann entschieden werden, ob der*die Patient*in zur Operation freigegeben werden kann oder ob eine Therapie mit DDAVP, Tranexamsäure, Thrombozytenkonzentraten oder von-Willebrand-Faktor-Konzentrat notwendig ist, um die primäre Hämostase zu normalisieren.

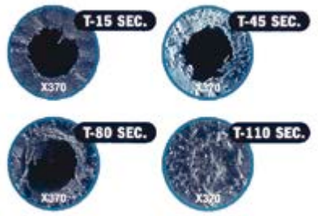
Reagenzien

- Dade® PFA Collagen/ EPI-Messzelle
- Dade® PFA Collagen/ ADP-Messzelle
- INNOVANCE® PFA P2Y-Messzelle



Die Blutzellen sind ständig mechanischen Kräften ausgesetzt. Eine dieser Kräfte ist die Schubkraft, die durch den Blutstrom auf Zellen ausgeübt wird und als Scherstress bezeichnet wird.

Testprinzip der PFA-Messzellen



Messzellen zur Analytik am INNOVANCE® PFA-200 System*

Häufig haben Patient*innen, die stationär im Krankenhaus aufgenommen werden, Medikamente eingenommen. Viele dieser Medikamente, darunter besonders Acetylsalicylsäure (ASS), verursachen eine erworbene Thrombozytenfunktionsstörung. Störungen der primären Hämostase sollten vor der Operation bekannt sein. Dabei geht es nicht nur um den Einfluss von Medikamenten auf die Thrombozytenfunktion, sondern auch um die Funktionalität des von-Willebrand-Faktors und die Abklärung einer angeborenen Thrombozytendysfunktion. Das Siemens PFA-System ist dafür ein ideales Instrument: Die Kassette des Systems wird dabei mit den sogenannten Messzellen bestückt.

Das PFA-System

- Präoperatives Screening auf von-Willebrand-Erkrankung (Sensitivität ca. 90 %)
- Monitoring der Therapieeffizienz von Medikamenten, wie ASS, Clopidogrel und DDAVP
- Unterstützung der Diagnose angeborener und erworbener Thrombozytenfunktionsstörungen

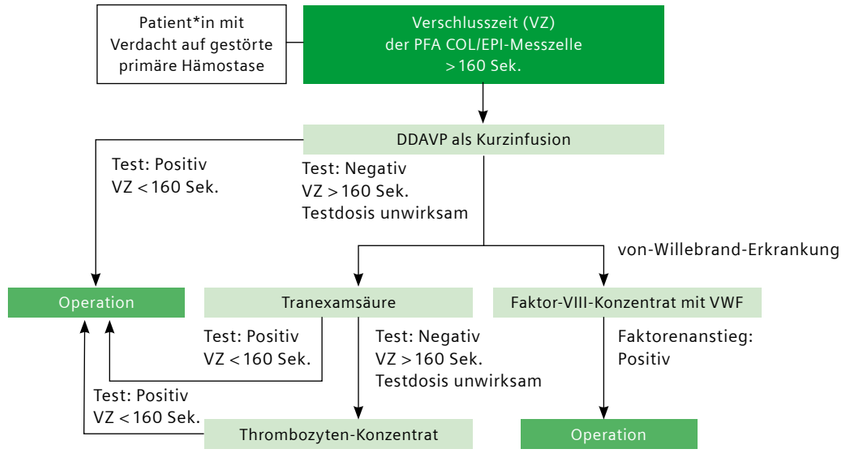
Messzelle	Verschlusszeit der jeweiligen Messzelle (in der Regel werden diese Konstellationen erhalten)				
COL/EPI	Detektion von angeborenen und erworbenen Thrombozytenfunktionsstörungen	Detektion der unterschiedlichen Typen der von-Willebrand-Erkrankung außer des Typs 2N	Detektion von ASS- und ASS-artigen Thrombozytenfunktionshemmern	Detektion von $P2Y_{12}$-Thrombozytenfunktionshemmern	Detektion von GPIIb-IIIa-Antagonisten
COL/EPI	Abnormal	Abnormal	Abnormal	Normal	Abnormal
COL/ADP	Abnormal	Abnormal	Normal	Normal	Abnormal
INNOVANCE PFA P2Y	Abnormal bei schweren Thrombozytenfunktionsstörungen	Häufig abnormal	Normal	Abnormal	Abnormal

Die Messzellen zur Analytik am PFA-System

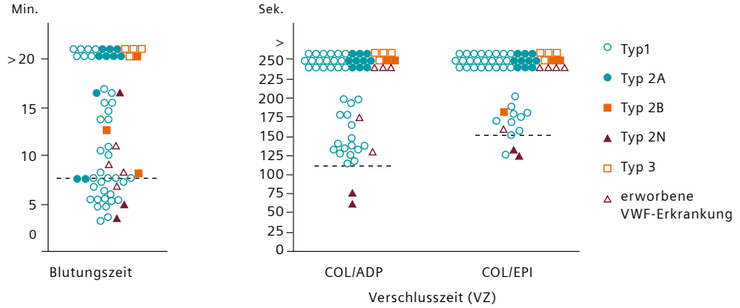
Messzelle	Agonisten auf Membran	Eigenschaften	Median und Referenzbereich**
PFA COL/EPI	Kollagen/ Epinephrin	Sensitive Messzelle zum Screening auf primäre Hämostasedefekte und zum Nachweis von ASS- bzw. ASS-artigen Thrombozytenfunktionshemmern • Hohe Sensitivität VWF-Subtypen außer Typ 2N • Kontrolle des Effektes einer DDAVP-Infusion	124 (84–160) Sek.
PFA COL/ADP	Kollagen/ADP	Spezifische Messzelle zur Bestätigung der Thrombozytendysfunktion und VWF-Erkrankung • In der Regel keine erhöhte Verschlusszeit durch ASS und $P2Y_{12}$-Antagonisten • Nachweis der Thrombozytenfunktionshemmung durch GPIIb-IIIa-Rezeptor-Antagonisten	89 (68–121) Sek.
INNOVANCE PFA P2Y	ADP/PGE1/Ca++	Spezifische Messzelle zum Nachweis der $P2Y_{12}$-Rezeptor-Blockade • Insensitiv gegenüber ASS	Entscheidungsgrenze: 106 Sek. bzw. 159 Sek. für Patient*innen nach Stent-Implantation

* Nachfolgend als PFA-System bezeichnet
** 90 % Zentralintervall mit Citrat-Vollblut (3,8 % Na-Citrat)

Abklärung von primären Hämostasestörungen vor Operationen/Interventionen
Positiver Test = Normalisierung der Verschlusszeit der COL/EPI-Messzelle



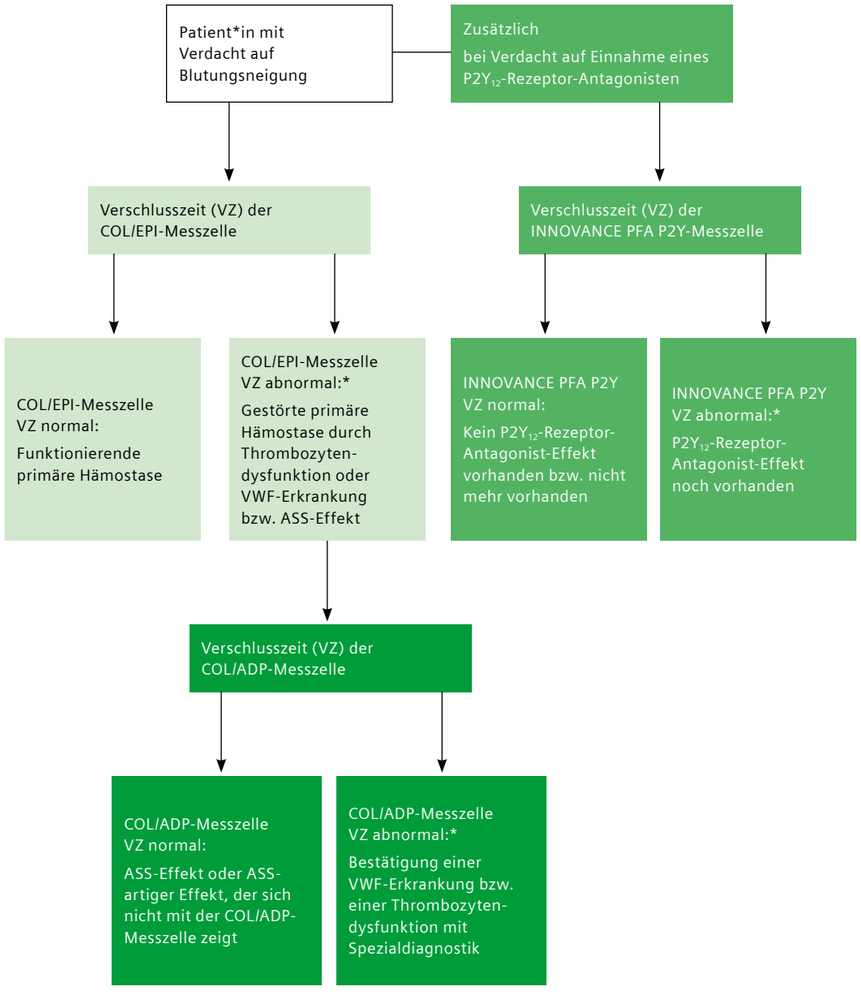
Vergleich Blutungszeit vs. Verschlusszeit
Das PFA-System ist sensitiver für die Erkennung einer VWF-Erkrankung.



Blutungszeit im Vergleich mit der Verschlusszeit der Kollagen-ADP-Messzelle und der Kollagen-Epinephrin-Messzelle des PFA-Systems. Ergebnisse über der Entscheidungsgrenze gelten als pathologisch bestätigt.

Erweiterter Entscheidungsbaum für den präoperativen Einsatz

Erweiterung der PFA-Analytik durch INNOVANCE PFA P2Y zur Abklärung von primären Hämostasestörungen



* GPIIb-IIIa-Rezeptor-Antagonisten können bei allen 3 Messzellen eine verlängerte VZ erzeugen.

Dade® PFA Collagen/EPI-Messzelle, Dade® PFA Collagen/ADP-Messzelle

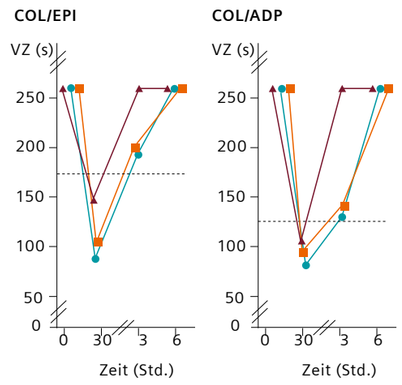
Überprüfung eines ASS-Einflusses vor Regionalanästhesie
Bei einer ASS-Einnahme innerhalb der letzten drei Tage sollte die Entscheidung für oder gegen eine Regionalanästhesie nach einer Nutzenrisikoanalyse unter Zuhilfenahme von Blutungsanamnese, Thrombozytenanzahl und Verschlusszeit der COL/EPI-Messzelle gefällt werden.

COL/EPI-Verschlusszeit
Zum Thema ASS-Non-Responder mit dem PFA-200 ist eine Vielzahl von Arbeiten erschienen, die in einem Review-Artikel zusammengefasst wurden. Im Mittel wurden ca. 27 % der Patient*innen, die ASS einnahmen, als ASS-Non-Responder mit dem PFA-100 erkannt. Die Autor*innen schlagen für die Erfassung der ASS-Non-Responder einen Cut-off von 193 Sek. für die COL/EPI-Messzelle vor.

Einsparpotenzial für Blutprodukte
Zwei Publikationen aus der Charité Universitätsmedizin Berlin zeigen, wie durch die Einbeziehung der COL/EPI-Messzelle und eines präoperativen Stufenkonzeptes (siehe nächste Seite) Blutprodukte eingespart werden können. Patient*innen mit erworbenem von-Willebrand-Syndrom profitieren von der präoperativen DDAVP-Gabe. Dies reduziert den Transfusionsbedarf.

Hyperreaktivität der Thrombozyten bei Patient*innen mit akutem Koronarsyndrom
Eine Vielzahl von Veröffentlichungen beschäftigt sich mit der Hyperreaktiviät der Thrombozyten bei Patient*innen, die mit akutem Koronarsyndrom aufgenommen werden. Die COL/ADP-Messzelle ist, gemäß dieser Veröffentlichungen, ein geeignetes Tool zur Erfassung der Hyperreaktivität. Diese Ergebnisse leisten einen Beitrag zur Prognose für weitere kardiovaskuläre Ereignisse.

Normalisierung der Verschlusszeit nach DDAVP-Infusion



Überblick Dade® PFA COL/EPI-Messzelle:
- Schnelle Erfassung der primären Hämostase
- Sensitiv: Ersatz der Blutungszeit in über 90 % der Fälle (bei Verdacht auf von-Willebrand-Erkrankung; zur Abklärung, ob ASS-Effekt noch vorhanden)

Überblick Dade® PFA COL/ADP-Messzelle:
- Spezifisch
- Zum Ausschluss eines ASS-Effekts
- Zur Bestätigung der von-Willebrand-Erkrankung und einer Thrombozyten-dysfunktion

Einsatz auf Systemen:
- INNOVANCE® PFA-200

Produktspezifikationen	Dade Collagen/EPI-Messzelle	Dade Collagen/ADP-Messzelle
Produktnummer	B4170-20	B4170-21
Siemens Materialnummer	10445696	10445698
Handelsformen	20 Stück	20 Stück
Testprinzip	Das PFA-System ermittelt die Zeit vom Testbeginn bis zum Membranverschluss. Diese Zeit wird als Verschlusszeit (VZ) angegeben. Die Verschlusszeit ist ein Indikator für die Funktionsfähigkeit des VWF und ein Indikator für die Thrombozytenfunktion der analysierten Vollblutprobe.	
Referenzbereich	Blutprobenabnahme mit 3,8-prozentigem gepuffertem Na-Citrat.	
	VZ 84–160 Sek.	VZ 68–121 Sek.
Stabilität nach Rekonstitution	**Nach Öffnen der Folienverpackung**	
	Dade PFA COL/EPI-Messzelle: 2–8 °C: 90 Tage Dade PFA COL/ADP-Messzelle: 2–8 °C: 90 Tage	
Qualitätskontrolle	Selbsttest Kontrollprobe einer Kontrollspendergruppe	

INNOVANCE® PFA P2Y-Messzelle

Überblick:
- Verschlusszeit von unter 106 Sekunden schließt Blockade des $P2Y_{12}$-Rezeptors aus
- Insensitiv gegenüber ASS

Einsatz auf Systemen:
- INNOVANCE® PFA-200

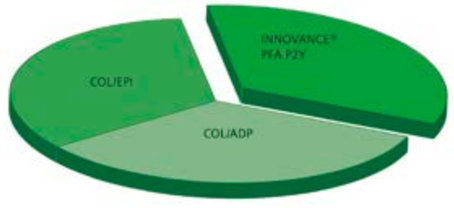
Zum Nachweis bzw. Ausschluss einer Thrombozytenfunktionshemmung
Ein wesentlicher Grund für eine Blutungsneigung ist die Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern. Der ASS-Effekt wird mit der COL/EPI-Messzelle erfasst. Der Clopidogrel-Effekt wird jedoch weder mit der COL/EPI- noch mit der COL/ADP-Messzelle detektiert.

Mit der Entwicklung der INNOVANCE PFA P2Y-Messzelle wurde diese Lücke geschlossen: Die Sensitivität zur Erfassung einer Blutungsneigung lässt sich mit der COL/EPI-Messzelle in Kombination mit der neuen INNOVANCE PFA P2Y-Messzelle nochmals deutlich verbessern.

Schnelle Ergebnisse
Die PFA-Analytik zeichnet sich durch Schnelligkeit und einfaches Handling aus. Aus 800 µl Natriumcitrat-Vollblut wird mit der INNOVANCE PFA P2Y-Messzelle innerhalb von 5–8 Minuten eine Verschlusszeit geliefert.

Die Popular-Studie zeigt: INNOVANCE PFA P2Y kann – vergleichbar mit anderen Methoden – moderat diskriminieren zwischen Patient*innen mit und ohne „high on-treatment platelet reactivity". Patient*innen unter Clopidogrel-Medikation, die zu einer Stent-Implantation einbestellt wurden, haben bei einer Verschlusszeit < 159 Sekunden ein erhöhtes Risiko für Tod, Myokardinfarkt, Stentthrombose und Schlaganfall.

Erweiterung der PFA-Analytik durch den INNOVANCE PFA P2Y-Test



Produktspezifikationen	INNOVANCE PFA P2Y-Messzelle
Produktnummer	B4170-22
Siemens Materialnummer	10445700
Handelsformen	20 Stück
Testprinzip	Das PFA-System ermittelt die Zeit vom Testbeginn bis zum Membranverschluss. Diese Zeit wird als Verschlusszeit angegeben. Die Verschlusszeit ist ein Indikator für die Blockade des $P2Y_{12}$-Rezeptors, meist durch Clopidogrel oder Prasugrel, in der analysierten Vollblutprobe.
Referenzbereich	Blutprobenabnahme mit 3,8-prozentigem gepuffertem Na-Citrat. Entscheidungsgrenzen: VZ 106 Sek. bzw. 159 Sek.
Stabilität nach Rekonstitution	**Nach Öffnen der Folienverpackung**
	INNOVANCE PFA P2Y-Messzelle 2–8 °C: 90 Tage
Qualitätskontrolle	Selbsttest Kontrollprobe einer Kontrollspendergruppe

7.2 Automatisierte Thrombozyten-funktionsdiagnostik

Als Thrombozytenaggregation wird der Vorgang der Zusammenlagerung (Aggregation) von Blutplättchen (Thrombozyten) bezeichnet. Der Vorgang gehört zur primären (zellulären) Hämostase und dient dem Verschluss von verletzten Blutgefäßen.

Aggregometrie
Die Aggregometrie ist als Standarduntersuchung der Thrombozyten-funktionsdiagnostik zu bezeichnen. Es lassen sich damit eine Vielzahl von funktionellen Eigenschaften der Thrombozyten charakterisieren.

Die Durchführung der Untersuchung, die Interpretation der Befunde und die Zuordnung zu einem definierten Krankheitsbild stellen eine große Heraus-forderung dar.

Reagenzien:
- ADP
- Epinephrin
- Arachidonsäure
- Ristocetin
- Kollagen

Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) nach Born

Die Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) ist auch nach über 40 Jahren seit der Erstbeschreibung durch Born der Goldstandard zur Beurteilung der Thrombozytenfunktion. Die eingeschränkte Standardisierbarkeit und eine große Auswahl an Agonisten und deren Konzentrationen haben diese Methode in der Vergangenheit auf die Verwendung in spezialisierten Laboren eingeschränkt. Verschiedene Fachgruppen und Organisationen haben sich in den letzten Jahren der Standardisierung dieser Methode gewidmet.

Bei der LTA wird die Änderung der Lichtdurchlässigkeit (Transmission) im anfangs trüben PRP (plättchenreichen Plasma) nach Zugabe eines spezifi-schen Agonisten bestimmt. Mithilfe des PPP (plättchenarmen Plasmas) kann die Lichtdurchlässigkeit in %-Aggregation umgerechnet werden. Wichtig für eine standardisierte Aggregation ist das konstante Rühren des PRP, um einen Scherstress zu simulieren. Die Temperatur bei der Aggregationsmessung muss konstant bei 37 °C liegen.

Mithilfe der integrierten Thrombozytenaggregation am Gerinnungsauto-maten können viele manuelle Schritte automatisiert abgearbeitet werden und somit einfacher, sicherer und standardisierter erfolgen.

Primäre Hämostase · Automatisierte Thrombozytenfunktionsdiagnostik

Agonisten der Thrombozytenaggregation

Überblick:

- Standardisierte, automatisierte Abarbeitung am Gerinnungssystem in unterschiedlichen Konzentrationen

Einsatz auf Systemen:

- CS-2500
- CS-5100
- CN-3000
- CN-6000

ADP
ADP aktiviert den $P2Y_{12}$-Rezeptor auf der Thrombozytenoberfläche und führt zu einer Hemmung der intrazellulären cAMP-Produktion, was zu einer Freigabe von Calzium führt. Weiterhin aktiviert ADP den $P2Y_1$-Rezeptor und initiiert so eine Formveränderung der Thrombozyten sowie eine vorübergehende, schnell reversible Aggregation der Thrombozyten. Die Aktivierung beider Rezeptoren führt zu einer vollständigen Aggregation und zur Freisetzung der Inhaltsstoffe aus den thrombozytären Granula. Bei niedrigen ADP-Konzentrationen kann die Aggregation biphasig oder teilweise reversibel sein.

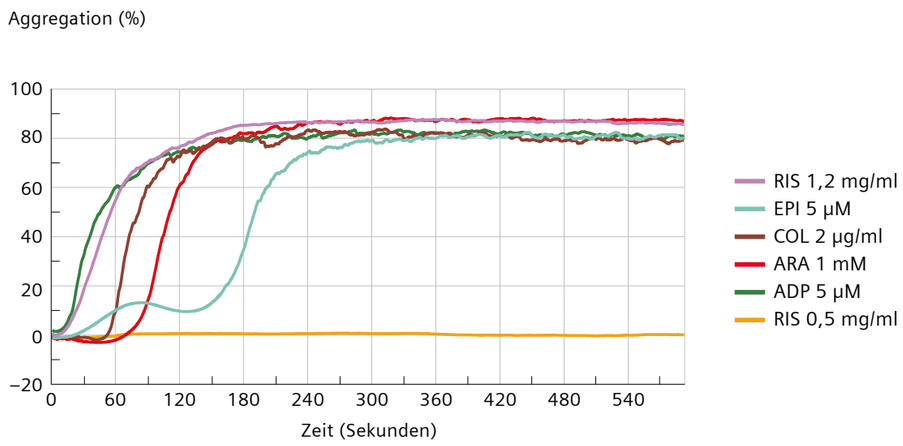
Epinephrin
Epinephrin aktiviert die Thrombozyten über den α_2-Adrenorezeptor und es bildet sich ein biphasischer Aggregationsverlauf aus. Die Aktivierung der Thrombozyten durch Epinephrin führt zu einer Änderung der Thrombozytenform und im Anschluss zu einer ersten Aggregationswelle. Infolgedessen werden Fibrinogen-Rezeptoren exponiert und die Aktivität der Adenylatcyclasen gehemmt. Eine zweite Aggregationswelle, die sich von der ersten deutlich unterscheidet, wird durch die Freisetzung von ADP der α-Granula und die Synthese von Thromboxan A_2 hervorgerufen.

Arachidonsäure
Im Thrombozyten bildet die Cyclooxygenase (COX-1) aus der Arachidonsäure Thromboxan A_2 (TxA_2). Das TxA_2 führt zu einer Thrombozytenaktivierung über den Thromboxan-Rezeptor. Die Thrombozytenaggregation resultiert in einer einfachen Aggregationswelle.

Ristocetin
Ristocetin ermöglicht die Interaktion zwischen dem von-Willebrand-Faktor und dem Glykoprotein GPIb-V-IX. Durch die Verwendung von verschiedenen Ristocetin-Konzentrationen bei der Aggregation kann ein VWF Typ 2B detektiert werden.

Kollagen
Kollagen bindet an den GPIa-IIa- und GPVI-Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche. Der GPVI-Rezeptor ist mit für die Thrombozytenaktivierung verantwortlich, die zur Freisetzung von ADP, Thromboxan A_2 und intrazellulärem Calzium führt. Die Aggregationskurve zeigt als Reaktion auf Kollagen typischerweise eine lag-Phase an, die durch die Kollagenkonzentration beeinflusst wird. Die Thrombozytenaggregation resultiert in einer einfachen Aggregationswelle.

Zu erwartende Aggregationskurven bei Normalpatient*innen an Siemens Healthineers Gerinnungssystemen



7.2

Produktspezifikationen	ADP	Epinephrin	Arachidonsäure	Ristocetin	Kollagen
Produktnummer	AG001K-01-SIE	AG002K-01-SIE	AG003K-01-SIE	AG004K-01-SIE	AG005K-01-SIE
Siemens Materialnummer	10873992	10873993	10873994	10873995	10873996
Handelsformen	3 x für 0,5 ml	3 x für 0,5 ml	3 x für 0,5 ml	3 x für 0,5 ml	3 x für 0,5 ml
Testprinzip	Durch die Zugabe des jeweiligen Reagenzes kommt es zu einer Thrombozytenaggregation (Änderung der Thrombozytenform) und zu einer oder zwei Aggregationswellen je nach verwendeten Agonisten.				
Referenzbereich	Der Referenzbereich ist systemspezifisch. Bitte beachten Sie deshalb zusätzlich die Angaben in den Referenzhandbüchern/Applikationsvorschriften des jeweiligen Hämostase-Systems von Siemens Healthineers.				
Kalibration	n/a				
Empfohlene Kontrollen	Siehe GTH Leitlinie „Diagnose von Thrombozytenfunktionsstörungen – Thrombozytopathien, AWMF-S2k-Leitlinie 086-003, 2018				
Stabilität nach Rekonstitution	**Geschlossene Flasche**				
	ADP	2–8°C: 7 Tage, 18–25°C: 24 Stunden, Einfrieren: 2 Monate			
	Epinephrin	2–8°C: 7 Tage, 18–25°C: 24 Stunden, Einfrieren: 2 Monate			
	Arachidonsäure	2–8°C: 7 Tage, 18–25°C: 24 Stunden, Einfrieren: 2 Monate			
	Ristocetin	2–8°C: 7 Tage, 18–25°C: 8 Stunden, Einfrieren: 2 Monate			
	Kollagen	2–8°C: 4 Wochen, 18–25°C: 24 Stunden, Einfrieren: Nein			
	Onboard	**CS-2500 CS-5100**	**CN-3000 CN-6000**		
	ADP	10 Std.	10 Std.		
	Epinephrin	10 Std.	10 Std.		
	Arachidonsäure	10 Std.	10 Std.		
	Ristocetin	10 Std.	10 Std.		
	Kollagen	10 Std.	10 Std.		

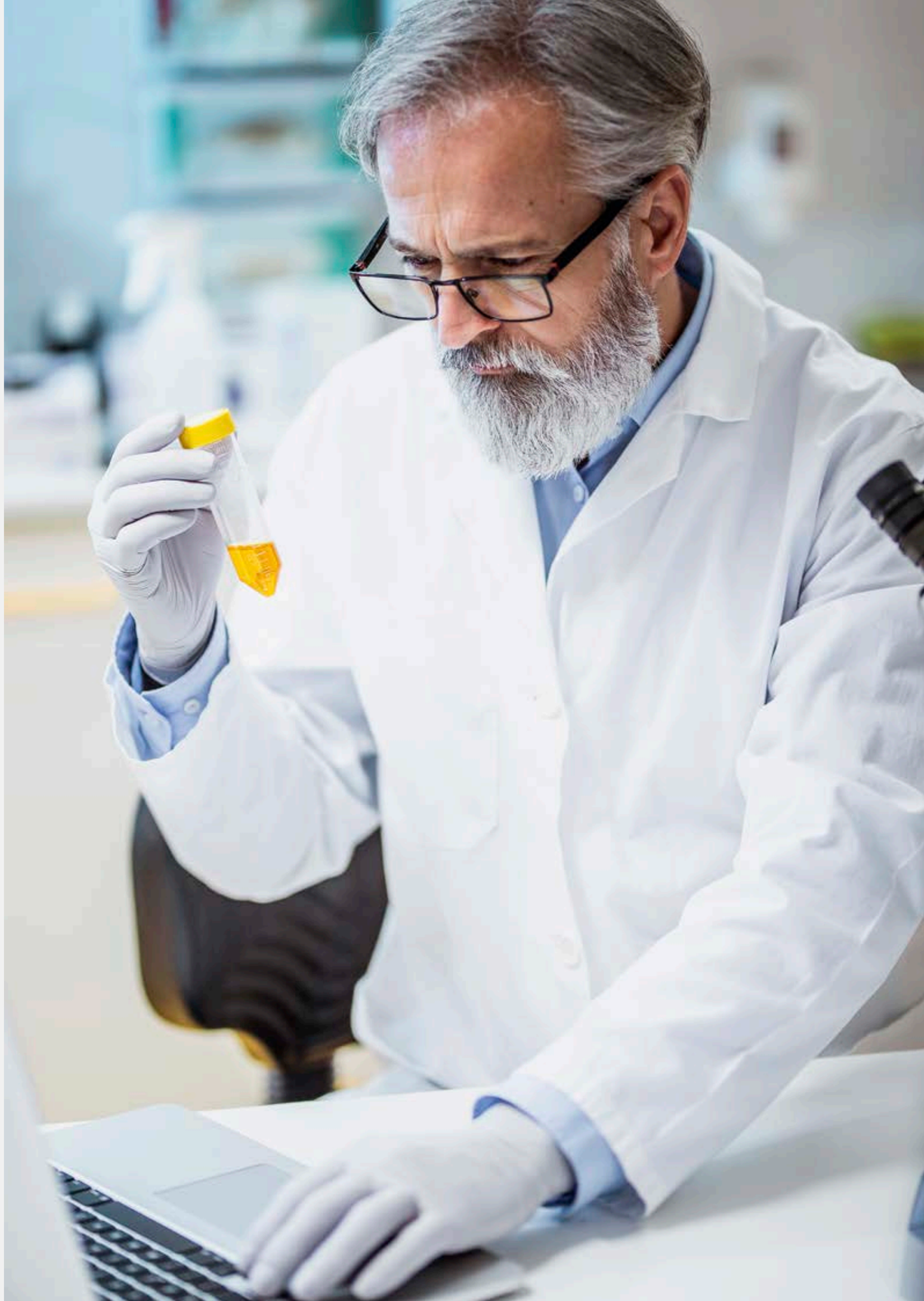
8.0 Allgemeine Hinweise

Zeichenerklärung

®	=	Registriertes Warenzeichen
™	=	Trademark
nv	=	nicht verfügbar

Abkürzungen

ADP	=	Adenosindiphosphat
APC	=	Aktiviertes Protein C
APS/APLS	=	Antiphospholipid-Syndrom
APTT	=	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	=	Acetylsalicylsäure
AT	=	Antithrombin
C1-INH	=	C1-Esterase Inhibitor
C4BP	=	C4b-bindendes Protein (komplementsystem)
cAMP	=	cyclisches Adenosinmonophosphat
COL	=	Kollagen
COX-1	=	Cyclooxygenase
CrCl	=	Kreatinin-Clearence
DDAVP	=	Desmopressin
DIC	=	Disseminierte intravasale Gerinnung
DOAK	=	Direkte orale Antikoagulanzien
DTI	=	Direkte Thrombin-Inhibitoren
dRVV	=	verdünntes (diluted) Russell's Viper Venom
F1+2	=	Prothrombinfragment F1+2
FDP	=	Fibrin(ogen)-Spaltprodukte
FVL	=	Faktor-V-Leiden-Mutation
EPI	=	Epinephrin
GP	=	Glykoprotein
HBS	=	Heparinbindungsstelle
HMWK	=	High Molecular Weight Kininogen oder Fitzgerald-Faktor
HIL	=	hinterlegter Interferenzlevel
HIT	=	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
IHT	=	In-house-Test
INR	=	International Normalized Ratio
i.v.	=	intravenös
IVDD	=	Direktive 98/79/EC für In-vitro-diagnostische Medizinprodukte
LA	=	Lupus-Antikoagulans
LE	=	Lungenembolie (pulmonary embolism)
LMWH	=	Niedermolekulares Heparin
LTA	=	Lichttransmissionsaggregometrie
NPV	=	Negativer Vorhersagewert
PAI	=	Fibrinolyse-Inhibitor/Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
PCAT	=	Die Bestimmung der Zeit bis zur Entstehung des Gerinnsels
PF	=	Plättchenfaktor
PF4	=	Plättchenfaktor 4
PFA	=	Plättchen-Funktions-Analyzer
PGE1	=	Prostaglandin E1
POC	=	Point-of-Care
PPSB	=	Prothrombinkomplex-Konzentrat
PPP	=	Plättchenarmes Plasma
PRP	=	Plättchenreiches Plasma
PSI	=	automatisierte präanalytische Überprüfung der Patientenprobe (Pre-Analytical Sample Integrity)
PT	=	Thromboplastinzeit = Prothrombinzeit
rGPIb	=	rekombinanter Glykoprotein-Ib-Rezeptor
RIPA	=	Ristocetin-induzierte Plättchen-Aggregation
RS	=	Reaktive Stelle
s.c.	=	subkutan
SSC	=	Scientific and Standardization Committee
TAT	=	Thrombin-Antithrombin
TAVR	=	Transkatheter-Aortenklappenersatz
TEE	=	Transösophageale Echokardiographie
TF	=	Tissue Factor
TFPI	=	Tissue Factor Pathway Inhibitor
tPA	=	Gewebespezifischer (tissue-type) Plasminogen-Aktivator
TPZ	=	Thromboplastinzeit
TRAP	=	Thrombin Related Activated Peptide
TVT	=	Tiefe Venenthrombose
TxA_2	=	Thromboxan A_2
UFH	=	Unfraktioniertes Heparin
VWF	=	von-Willebrand-Faktor
VZ	=	Verschlusszeit
VTE	=	Venöse Thromboembolie
VWS	=	von-Willebrand-Syndrom
WHO	=	World Health Organisation



9.0 Literaturverzeichnis

Folgende Quellen wurden für die Erstellung der Broschüre verwendet:

- Die jeweiligen aktuellen Packungsbeilagen der Produkte von Siemens Healthineers
- Broschüren und White Paper von Siemens Healthineers
- Labor und Diagnose 2020 – online

Literatur und Guidelines:

Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost. 2020;18:2828–2839. https://doi.org/10.1111/jth.15047

Lippi G, Banfi G, Buttarello M, et al. Clin Chem Lab Med. 2007; 45(6):728-736; 2 Favaloro E, Lippi G, Adcock D. Semin Thromb Hemost. 2008; 34:612-634

Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based

diagnosis and management guideline, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). Haemophilia.2008;14:171–232.

Eric Van Belle, Antoine Rauch, Andre Vincentelli, et al von Willebrand Factor as a Biological Sensor of Blood Flow to Monitor Percutaneous Aortic Valve Interventions, the American Heart Association, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305046

Zhang L, Yan X, Fan Q et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. J Thromb Haemost. 2020;18:1324–1329

Yao Y, Cao J, Wang Q et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. J Intens Care 2020; 8:49

Knöfler, R. et al. Diagnose von Thrombozytenfunktionsstörungen – Thrombozytopathien GTH e.V.: AWMF-S2K-LL, Register-Nr.: 086–003, Update 2018. Alan D. Michelson "Platelets", Fourth Edition 2019, ISBN: 978-0-12-813456-6

B. Steinlechner et al. Ann Thorac Surg 2011; 91:1420-6

C. Sucker et al. Thorac Cardiov. Surg 2011; 59:233-236.

POPULAR Study JAMA, 2010;303(8):754-762, NCT00352014; Nicoline J.Breet, MD; Jochem W. van Werkum, MD, PhD; Hellen J. Bouman, MSc et. al "Comparison of Platelet Function Tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation

CLSI. Quantitative D-dimer for the Exclusion of Venous Thromboembolic Disease; Approved Guideline. CLSI document H59-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.

CLSI. Platelet Function Testing by Aggregometry; Approved Guideline. CLSI document H58-A. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2008 [CLSI Guideline].

New ISTH SSC guideline (JTH 2021): Marlar RA, Gausman JN, Tsuda H, Rollins-Raval MA, Brinkman HJM. Recommendations for clinical laboratory testing for protein S deficiency: Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2021;19:68–74. https://doi.org/10.1111/jth.15109

New ISTH SSC guideline (JTH 2021): Brinkman HJM, Ahnström J, Castoldi E, Dahlbäck B, Marlar RA. Pleiotropic anti-coagulant functions of protein S, consequences for the clinical laboratory. Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2021; 19:281–286. https://doi.org/10.1111/jth.151

New ISTH SSC-Leitlinie (JTH 2020): Van Cott EM, Orlando C, Moore GW, Cooper PC, Meijer P, Marlar R; für das Unterkomitee für Plasma-Gerinnungshemmer. Empfehlungen für klinische Labortests für Antithrombin-Mangel; Mitteilung des SSC der ISTH. J Thromb Haemost. 2020;18:17–22.

Kenet G, et al. Fitusiran prophylaxis in people with hemophilia A or B who switched from prior BPA/CFC prophylasis: the ATLAS-PPX trial. Blood. 2024;143:2256-69. https://doi.org/10.1182/blood.2023021864

Young G, et al. Efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in people with haemophila A or haemophilia B with inhibitors (ATLAS-INH): a mutlicentre, open-label, randomized phase 3 trial. Lancet. 2023;401:1427-37. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00284-2

Srivastava A, et al. Fitusiran prophylaxis in people with severe haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (ATLAS-A/B): a multicentre, open-label, randomized, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2023;10: e322-32. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00037-6

Young G, et al. Safety and efficacy of a fitusiran antithrombin-based dose regimen in people with hemophilia A or B: the ATLAS-OLE study. Blood 2025, published preprint on March 7, 2025.

Bei Siemens Healthineers leisten wir Pionierarbeit im Gesundheitswesen. Für jeden Menschen. Überall. Nachhaltig. Als eines der führenden Medizintechnikunternehmen setzen wir uns ein für eine Welt, in der bahnbrechende Entwicklungen im Gesundheitswesen neue Möglichkeiten schaffen – mit den geringstmöglichen Auswirkungen auf unseren Planeten. Seit mehr als 125 Jahren setzen wir Maßstäbe in der Medizintechnik. Indem wir kontinuierlich Neuerungen auf den Markt bringen, unterstützen wir medizinisches Fachpersonal mit Innovationen für eine personalisierte Versorgung, Konzepten zur Steigerung von Qualität und Produktivität und bei der Neugestaltung der Gesundheitsversorgung.

Durch die einzigartige Verbindung unserer Stärken in den Bereichen digitale Zwillinge von Patient*innen[1], Präzisionstherapie und Digitalisierung, Daten und Künstliche Intelligenz (KI) sind wir bestens aufgestellt, um die wichtigsten Trends im Gesundheitswesen aktiv zu gestalten. Auf diesen Stärken werden wir weiter aufbauen, um die bedrohlichsten Krankheiten der Welt zu überwinden, die Qualität klinischer Ergebnisse sowie den Zugang zu Gesundheitsversorgung zu verbessern.

Unser Portfolio, das von der In-vitro- und In-vivo-Diagnostik über die bildgestützte Therapie bis hin zur Krebsversorgung reicht, ist ausschlaggebend für die klinische Entscheidungsfindung und Gestaltung von Behandlungspfaden. Wir wollen für alle Menschen den Zugang zur Gesundheitsversorgung verbessern, den Einfluss unseres Geschäfts und der Gesundheitswirtschaft auf Klima und Ressourcen minimieren, und dabei unsere Healthineers einbeziehen, um auf globaler Ebene wirken zu können.

Motiviert von unserem Unternehmenszweck und von unseren Werten geleitet, formen wir eine inklusive Kultur, in der wir die Vielfalt in all ihren Formen auf jeder Ebene unseres Unternehmens fördern. Wir sind ein Team aus mehr als 71.000 hoch engagierten Healthineers in über 70 Ländern. Mit Leidenschaft verschieben wir die Grenzen des Möglichen im Gesundheitswesen, um das Leben von Menschen auf der ganzen Welt zu verbessern.

Die in dieser Broschüre genannten Reagenzien, Kalibratoren, Kontrollen, Assays, Tests und alle damit verbundenen Produktbezeichnungen sind Marken der Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Alle anderen Marken sind eingetragene Marken ihrer jeweiligen Inhaber.

Die in diesem Dokument beschriebenen Produkte/Funktionen sind eventuell nicht in allen Ländern kommerziell erhältlich. Die Produktverfügbarkeit kann von Land zu Land variieren und unterliegt den jeweiligen regulativen Anforderungen.

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an den*die für Sie zuständige*n Siemens Healthineers Mitarbeiter*in oder besuchen Sie unsere Homepage siemens-healthineers.de

[1] *Personalisierung von Diagnose, Therapieauswahl und -überwachung, Nachsorge und Gesundheitsmanagement.*

Siemens Healthineers Headquarter
Siemens Healthineers AG
Siemensstraße 3
91301 Forchheim, Germany
Tel.: +49 9191 18-0
siemens-healthineers.com

Lokaler Kontakt
Siemens Healthineers AG
Frankfurter Straße 110
65760 Eschborn, Deutschland
Tel.: +49 6196 7713-1111
siemens-healthineers.de/laboratory-diagnostics

Veröffentlicht durch: Siemens Healthineers AG · Bestell-Nr. A91GER-H-002717-C2 · Gedruckt in Deutschland · 0.5'-12.25-SI-25-004 · © Siemens Healthineers AG 2025