

### Messgröße:

PFA (Col/Epi- und Col/ADP)

### Beschreibung, Pathophysiologie:

Der PFA-200® simuliert in seinem Messsystem die Verhältnisse in einem verletzten Gefäß. Das zugegebene Vollblut wird mittels einer Vakuumpumpe aus einem Reservoir durch die Kapillare und die Öffnung der zuvor mit Systemflüssigkeit angefeuchteter Membran gefördert, wodurch hohe Scherkräfte entstehen. Es herrscht dabei ein Unterdruck von ca. – 40 mbar. Die Kollagenbeschichtung der Membran dient analog den physiologischen Verhältnissen in Verbindung mit dem in der Probe normalerweise vorhandenen von Willebrand-Faktor als initiale Matrix für die Thrombozytenadhäsion. Die dann zusätzlich erfolgende direkte Bindung der Thrombozyten mit dem Kollagen führt im Weiteren zur Aktivierung der Blutplättchen. Die zusätzlich in der Membran vorhandenen Agonisten, das Epinephrin bzw. das ADP, lösen bei Kontakt mit den adhärennten Thrombozyten deren Degranulation aus. Dies führt zur weiteren Aktivierung von vorbeiströmenden Thrombozyten und zur Aggregation dieser mit den bereits adhärennten Blutplättchen. Die Aktivierung der Blutplättchen führt zur Freisetzung von ADP, Epinephrin, Serotonin aus den „Dense Granula“. ADP bindet an zwei Rezeptoren der Plättchenoberfläche: Den hochaffinen P<sub>2</sub>Y<sub>1</sub>-Rezeptor und den niedrig affinen P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-Rezeptor. Durch die sich ausbildenden Thrombozytenaggregate kommt es im Zeitverlauf zum allmählichen Verschluss der Membranöffnung. Dieses wird über die im Vakuumsystem vorhandenen Drucksensoren detektiert. Als Messwert wird dann die Zeit zwischen Beginn der Messung und dem vollständigen Verschluss der Membranöffnung als sogenannte Verschlusszeit ausgegeben.

Die Col/Epinephrinmembran ist sehr empfindlich auf alle Thrombozytenstörungen und von Willebrand-Faktor-Mangel, während die Col/ADP-Membran wenig empfindlich auf den Einfluss von Acetylsalicylsäure (Aspirin) ist. Epinephrin braucht zur Aktivierung der Plättchen das durch Aspirin gehemmte Thromboxan A<sub>2</sub>, während die Aktivierung durch ADP thromboxanunabhängig abläuft.

Eine weitere spezifische Membran (INNOVANCE PFA P<sub>2</sub>Y) erlaubt die Erfassung des Thienopyridin/Clopidogrel-Effektes (Antagonisierung des P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-Rezeptors). Clopidogrel, wie alle Thienopyridine (Prasugrel, Ticlopidin) antagonisiert den Effekt von ADP auf den P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-Rezeptor und hemmt somit die Aktivierung des GPIIb/IIIa-Rezeptor und damit indirekt die Bindung von Fibrinogen an den GPIIb/IIIa-Rezeptor. PGE<sub>1</sub> hemmt die Aggregation über die Produktion von AMP, wodurch die Calciummobilisation innerhalb der Thrombozyten gehemmt wird, dieses entspricht einer Antagonisierung der ADP-Wirkung auf den P<sub>2</sub>Y<sub>1</sub>-Rezeptor. Durch die Kombination von PG-E<sub>1</sub> mit ADP und Calcium in der Messzelle ist die Aggregation nur noch von der Hemmung des ADP-Rezeptors durch Clopidogrel abhängig.

Obwohl der PFA nicht die kapilläre Komponente der primären Hämostase erfasst, gilt er für die primäre Hämostase als die Alternative der schlecht standardisierten Blutungszeit und wird auch als „In Vitro-Blutungszeit“ bezeichnet. Das System ahmt gut die in vivo-Bedingungen der Thrombozyten-Aggregation im arteriellen Blutsystem unter hohem Scherstress nach. Besonders der Verlust der großen vWF-Multimere führt zu einer Verlängerung der Verschlusszeit.

### Indikation:

Verdacht auf Thrombozytenfunktionsstörungen im Rahmen von Menorrhagien bzw. präoperativ bei Patienten mit Blutungsanamnese und dem Verdacht auf:

Schwere bis mittlere vWS-Typ<sub>1</sub>, vWS Typ-3, die meisten vWS vom Typ-2 (2A/2B/2M).

Aortenklappenstenosen führen zu einem Verbrauch der großen vWF-Multimere und somit zu einer besonderen Form des vWF-Mangels (Heyde-Syndrom). Eine Normalisierung der PFA nach Aortenklappenstenosen-OP (TAVI) gilt als Erfolgskriterium.

Der PFA gilt als schnellste und verlässlichste Screeningmethode für eine vWF-Erkrankung.

Aspirin- und Thienopyridin-Einnahme.

Monitoring der Behandlung DDAVP (Desmopressin Azetat = Minirin) bei Patienten mit vWS Typ1.

Die Bestimmungen des PFA sind nicht geeignet zum generellen präoperativen Screening; der PFA erkennt nicht leichte vWS vom Typ1 und den vWS vom Typ 2N.

### Präanalytik:

Probentransport und Abnahme:

Detaillierte Informationen siehe unter [Präanalytik/Entnahmesystem](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

### Probenmaterial:

Citrat-Vollblut 3,8%

### Einflussfaktoren:

Obwohl kein geschlechtsspezifischer Referenzbereich angegeben wird haben Frauen eine längere Verschlusszeit. Raucher haben ebenfalls eine leicht verlängerte Verschlusszeit.

Es werden keine altersspezifischen Referenzbereiche angegeben obwohl bei Neugeborenen und Älteren kürzere Verschlusszeiten beobachtet werden. Bei Schwangeren sind die Verschlusszeiten ebenfalls verkürzt.

ABO-o-Blutgruppe zeigen im Vergleich zu nicht AB-o-Blutgruppenträgern verlängerte Verschlusszeiten (Verminderter Aktivität/Konzentration an vWF bei der Blutgruppe o).

### Störfaktoren:

Die Ergebnisse sind nur oberhalb folgender Hämatokrit- und Thrombozyten-Grenzwerte valide:

**Epi/ADP: HK >0,35 l/l, Thrombozyten >150 G/l**

Bei der Mehrfachbestimmung pathologischer Proben mit grenzwertiger Thrombozytenfunktion, verursacht durch z.B. Aspirin, kann die Variabilität der Ergebnisse stark erhöht sein.

Medikamentöse, erworbene (Urämie) oder angeborene Thrombozytenfunktionsstörungen.

Die folgende Tabelle fasst Substanzen zusammen, die bei der angegebenen und höheren

Konzentrationen einen signifikanten Einfluss auf die Verschlusszeit der Kol/EPI- und/oder Kol/

ADP-Messzellen haben (gemäß einer internen Studie der Firma Siemens):

Medikamenten- kategorie	Substanz	Konzentration	Konzentration (S.I. Einheiten)	Einfluss auf die Verschlusszeit	
				KOL/EPI	KOL/ADP
Antibiotikum	Penicillin G	10000 IU/mL	10 <sup>7</sup> IU/L	Verlängerung	kein Einfluss
Analgetikum	Ibuprofen	5 µg/mL	24,2 µmol/L	Verlängerung	kein Einfluss
Thrombolytikum	Streptokinase	100 IU/mL	100000 IU/L	Verlängerung	Verlängerung
Thrombozyten- hemmer	Cilostazol	5 µg/mL	13,5 µmol/L	Verlängerung	kein Einfluss
	Tirofiban	0,1 µg/mL	0,2 µmol/L	Verlängerung	Verlängerung

Quelle: Packungsbeilage

Weitere Medikamente, deren Einfluss auf die Verschlusszeiten der Kol/EPI- und/oder Kol/ADP Messzellen in der Literatur beschrieben wurde, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet:

**Leistungsverzeichnis PFA FB-PÄ 6 PFA OE**

Medikamenten- kategorie	Substanz	Einfluss auf die Verschlusszeit	
		KOL/EPI	KOL/ADP
Anästhetikum	Propofol <sup>b</sup>	Verlängerung	kein Einfluss
	Ropivacainhydrochlorid <sup>c</sup>	Verlängerung	Verlängerung
Antihämorrhagikum	Desmopressin (DDAVP) <sup>d</sup>	Verkürzung	Verkürzung
Analgetika	Diclofenac <sup>d</sup>	Verlängerung	n.b. <sup>e</sup>
	Ketorolac <sup>d</sup>	Verlängerung	n.b. <sup>e</sup>
	Indometacin <sup>d</sup>	Verlängerung	n.b. <sup>e</sup>
	Meloxicam <sup>d</sup>	Verlängerung	n.b. <sup>e</sup>
	Nabumeton <sup>d</sup>	Verlängerung	n.b. <sup>e</sup>
Plasmaexpander	Hydroxyethyl-Stärke	Verlängerung	Verlängerung
Thrombozyten- hemmer	Abciximab <sup>d</sup>	Verlängerung	Verlängerung
	Eptifibatid <sup>d</sup>	Verlängerung	Verlängerung

Medikamenten- kategorie	Substanz	Einfluss auf die Verschlusszeit	
		KOL/EPI	KOL/ADP
Vasodilator	Prostacyclin <sup>d</sup>	Verlängerung	Verlängerung
	Iloprost <sup>d</sup>	Verlängerung	Verlängerung

- b Plasmakonzentration: 20 µg/mL  
c Plasmakonzentration: 1,88 mg/mL  
d Ex vivo Messung nach Verabreichung therapeutischer Dosierungen.  
e nicht bestimmt

Quelle: Packungsbeilage

Die folgenden Substanzen und Medikamente haben keinen Einfluss auf die Verschlusszeit der Kol/EPI- und Kol/ADP-Messzellen, wenn sie im Plasma in den angegebenen Konzentrationen enthalten sind, wie in einer internen Studie der Firma Siemens gezeigt wurde:

Medikamentenkategorie	Substanz	Konzentration	Konzentration (S.I. Einheiten)
ACE-Inhibitor	Captopril	25 µg/mL	115,1 µmol/L
Alkohol	Ethanol	5 µL/mL	85,7 mmol/L
Analgetikum	Acetaminophen	25 µg/mL	165,4 µmol/L
Antiarrhythmikum	Lidocaine	25 µg/mL	106,7 µmol/L
Antikoagulans	niedermolekulares Heparin	1,5 IU/mL	1500 IU/L
Antidepressivum	Fluoxetine	25 µg/mL	80,8 µmol/L
Antioxidans	Catechin	25 µg/mL	86,2 µmol/L
	α-Tocopherol	25 µg/mL	58,0 µmol/L
Beta-Blocker	Propranolol	25 µg/mL	96,4 µmol/L
Bronchodilator	Theophyllin	25 µg/mL	138,8 µmol/L
Diuretikum	Hydrochlorothiazid	25 µg/mL	84,0 µmol/L
Entzündungshemmer	5-Aminosalicylic acid	50 µmol/L	50,0 µmol/L
Glucocorticoid	Betamethason	25 µg/mL	63,7 µmol/L
Kalziumkanalblocker	Diltiazem	25 µg/mL	60,3 µmol/L
Koronarer Vasodilator	Nitroglycerin	0,1 µg/mL	0,4 µmol/L
Phosphodiesterase - Inhibitor	Koffein	20 µg/mL	103,0 µmol/L
	Dipyridamol	10 µg/mL	19,8 µmol/L
Phosphodiesterase V- Inhibitor	Sildenafil	5 µg/mL	10,5 µmol/L
Statin	Pravastatin	25 µg/mL	58,9 µmol/L
Schilddrüsenhormon	L-Thyroxin	0,4 µg/mL	0,5 µmol/L

Quelle: Packungsbeilage

### Einheit:

Sekunden

Umrechnung: -

### Referenzbereiche/Zielbereiche:

Collagen/Epinephrine 84-160 sek

Collagen/ADP 68-121 sek

Quelle: Siemens Packungsbeilage Ausgabe Oktober 2012

### Methode/Messverfahren/Gerät:

Thrombozytenfunktionstest am PFA 200

Akkreditiert: nein

Kalibration/Rückführbarkeit: -

### Analysenfrequenz:

Täglich, innerhalb 4 Stunden

### Literatur:

1. Gadisseur et al. Laboratory diagnosis and molecular classification of von Willebrand disease. Acta Haematol. 2009;121:71-84.
2. Favaloro EJ. Clinical utility of the PFA-100. Seminar Thromb Hemost. 2008;34:707-733.
3. Lutze G, Kropf S. Blutungszeiten in vitro am PFA-100: Präanalytik bei der Blutentnahme. J Lab Med. 2004;28:463-469.
4. Koscielny J, et al. A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis. Clin Appl Thromb Hemost. 2004;10(3):195-204.
5. Koscielny J, et al. Präoperative Identifikation von Patienten mit (primären) Hämostasestörungen. Hämostasiologie. 2007;27:177-184.
6. Akin M, et al. An evaluation of the DDAVP infusion test with PFA-100 and vWF activity assays to distinguish vWD types in children. Clin Applied Thromb Hemost. 2011;17:441-448.
7. Bergmann F. Thrombozytenfunktionsdiagnostik. In: Barthels M, ed. Das Gerinnungskompodium. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012:711-759.
8. Van Belle E, et al. Von Willebrand factor multimers during transcatheter aortic-valve replacement. N Engl J Med. 2016;375:335-344.

### Neueinführung ab:

entfällt

#### Haftungsausschluss

Jegliche Informationen wurden und werden vor ihrer Veröffentlichung mit äußerster Sorgfalt überprüft. Es wird jedoch keinerlei Gewähr für die Aktualität, Korrektheit, sachliche Richtigkeit, Vollständigkeit oder Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Haftungsansprüche welche sich auf Schäden materieller oder ideeller Art beziehen, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der dargebotenen Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und unvollständiger Informationen verursacht wurden, sind grundsätzlich ausgeschlossen, sofern nachweislich kein vorsätzliches oder grob fahrlässiges Verschulden vorliegt. Die Verwendung und Nutzung der Zusammenstellungen liegt daher alleine im Verantwortungsbereich des Nutzers/der Nutzerin, welche/r das Universitätsklinikum Ulm AGR gegenüber Ansprüchen Dritter schad- und klaglos halten wird (Haftungsfreistellung). Alle Veröffentlichungen sind freibleibend und unverbindlich. Es wird ausdrücklich vorbehalten, Teile der Veröffentlichung oder die gesamte Veröffentlichung ohne gesonderte Ankündigung zu verändern, zu ergänzen, zu löschen oder die Veröffentlichung zeitweise oder endgültig einzustellen.