

Blutungsneigung

Differenzialdiagnostik hämorrhagischer Diathesen

Klinischer Hintergrund

Immer wieder berichten Patienten von einer Blutungsneigung. Das Spektrum reicht dabei von einer Hämatomneigung über verstärkte Menstruationsblutungen bis hin zu bedrohlichen Blutungen während operativer Eingriffe oder Gelenkeinblutungen. Um die Ursache zu finden, ist es entscheidend, durch eine differenzierte Anamnese zwischen angeborenen und erworbenen Störungen zu unterscheiden.

Anamneseerhebung

- Zeitlicher Verlauf (Beginn, Dauer)
- Hautblutungen
- Epistaxis
- Gastrointestinale oder Urogenitalblutungen
- OP, Zahnextraktionen
- Menstruation
- Traumata
- Chronische Grunderkrankungen
- Entzündungszeichen
- Medikamente
- Familienanamnese

Hilfreich bei der Anamneseerhebung kann ein klinisch evaluiertes und standardisiertes Patienten-Fragebogen sein, mit dem das Blutungsrisiko besser eingeschätzt werden kann. In einer prospektiven Studie mit 5649 Patienten ohne bekannte hämorrhagische Diathese oder Antikoagulation ergab die gezielte Blutungsanamnese mit standardisierten Fragen bei 11,2 % der Patienten den Verdacht auf eine Blutungsneigung. Bei 40,8 % dieser Patienten zeigte sich nach weiterer Abklärung eine Hämostasestörung. Demgegenüber wurden bei keinem der Patienten mit einer negativen Blutungsanamnese pathologische Hämostasetests gefunden, die mit einer Blutungsneigung einhergehen (1).

Differenzialdiagnosen

Bei den hämorrhagischen Diathesen kann man zwischen zwei unterschiedlichen Blutungstypen differenzieren:

1. Dem plasmatischen Blutungstyp, bei dem Gelenk- und Muskelblutungen sowie Hämatome auftreten (z. B. Hämophilie A/B, Von-Willebrand-Syndrom Typ 3)

2. Dem thrombozytären bzw. vaskulären Blutungstyp, bei dem Petechien der Haut und Schleimhäute, eine vermehrte Epistaxis sowie Menorrhagien charakteristisch sind (z. B. Thrombozytenfunktionsstörungen, Von-Willebrand-Syndrom)

Als Ursachen für nicht chirurgische oder traumatische Blutungen kommen – wie oben beschrieben – plasmatische oder thrombozytäre Störungen in Frage. Diese können sowohl einen Baustein des Gerinnungssystems betreffen als auch sehr komplex sein.

Differenzialdiagnosen

- Thrombozytopenie
- Thrombozytopathie (z. B. medikamentös oder hereditär)
- Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom
- Plasmatische Gerinnungsstörungen
 - Angeborener Einzelfaktorenmangel
 - Hemmkörper (Antikörper gegen Einzelfaktoren)
 - Komplexe erworbene Gerinnungsstörungen
 - Verbrauchskoagulopathie (DIC)
 - Synthesestörungen
 - Verlustkoagulopathie
- Funktionsstörungen (Dysproteinämie)
- Hyperfibrinolyse

Im Folgenden finden Sie eine Auswahl der relevantesten Blutungsneigungen:

Erworbene hämorrhagische Diathesen

Zu den häufigsten erworbenen Blutungsneigungen gehören **medikamentös bedingte Thrombozytopathien**.

Ein besonderes Augenmerk muss daher auf die Medikamentenanamnese gelegt werden. Neben nicht-steroidalen Antirheumatika wie ASS und Diclofenac können z. B. auch Antibiotika wie Penicillin/Cephalosporine sowie Antidepressiva vom SSRI-Typ (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) die Thrombozytenfunktion beeinträchtigen und damit zu einer Blutungsneigung führen.

Natürlich muss bei Vorliegen einer klinischen Blutungsneigung auch an die Einnahme von Antikoagulanzen (DOAC, Marcumar etc.) gedacht werden.

Sehr selten, aber mit schweren Blutungskomplikationen vergesellschaftet ist die **Hemmkörperhämophilie** (ca. 1,4 Fälle pro 1 Mio. Einwohner pro Jahr). Klinisch zeigen die Patienten Einblutungen in die Haut, Schleimhäute und Muskeln. Bei dieser Autoimmunerkrankung ist ein Inhibitor (Antikörper) gegen einen Gerinnungsfaktor gerichtet (zumeist gegen den Gerinnungsfaktor VIII oder Faktor IX, selten sind auch andere Faktoren betroffen). Eine isolierte PTT-Verlängerung ist dabei oft hinweisgebend. Ca. 50 % der betroffenen Patienten sind älter als 60 Jahre. Assoziiert ist die Hemmkörperhämophilie mit anderen Erkrankungen/Zuständen wie Tumoren, Haut- oder Autoimmunerkrankungen sowie mit Schwangerschaften. Allerdings findet man in über der Hälfte der Fälle keine Ursache für die Entstehung dieser Erkrankung.

Hereditäre hämorrhagische Diathesen

Das **Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (VWS)** gehört zu den häufigsten hereditär bedingten Blutungsneigungen mit einer in der Bevölkerung geschätzten Prävalenz von 1:200 bis 1:300 (Typ 1 und Typ 2). Ursächlich ist ein quantitativer oder qualitativer Defekt des Von-Willebrand-Faktors (VWF). Dieser begünstigt die Thrombozytenadhäsion und bindet gleichzeitig den Gerinnungsfaktor VIII, welcher somit vor vorzeitiger Proteolyse geschützt wird. Insbesondere bei dem VWS vom Typ 3 (vollständiges Fehlen des Von-Willebrand-Faktors) finden wir eine deutlich verminderte Faktor-VIII-Aktivität und damit eine verlängerte aPTT; geringer ausgeprägt zeigt sich dies auch beim Typ 1. Im Gegensatz dazu liegt bei dem VWS vom Typ 2 ein qualitativer Defekt vor; dieser Typ zeigt daher oftmals, trotz schwerer Blutungsneigung, eine unauffällige aPTT.

Auch erworbene Formen des Von-Willebrand-Syndroms kommen vor, z. B. im Zusammenhang mit hämatologischen Systemerkrankungen, Klappenvitien oder bei Einnahme bestimmter Medikamente. Klinisch zeigen sich insbesondere Schleimhautblutungen.

Der **Mangel an Faktor VIII (Hämophilie A) oder Faktor IX (Hämophilie B)** wird X-chromosomal rezessiv vererbt. Durch die verminderte Aktivität von Faktor VIII oder Faktor IX ist die Thrombingenerierung und damit die Fibrinbildung verzögert. Es finden sich unterschiedliche Ausprägungen. Schwere Verlaufsformen mit einer Restaktivität von < 1 % können Spontaneinblutungen in Gelenke, Muskeln sowie großflächige Hämatome entwickeln. Milde (Restaktivität > 5 %) oder mittelschwere (Restaktivität 1–5 %) Hämophilien zeigen hingegen deutlich seltener spontane Blutungen,

sondern entwickeln diese eher im Rahmen von Traumata oder operativen Eingriffen.

Mit einer Prävalenz von 1:700 ist der heterozygote **Faktor VII Mangel** ein relativ häufiger Vertreter der insgesamt seltenen Einzelfaktorenmängel. Die Blutungssymptomatik ist sehr unterschiedlich ausgeprägt und nicht allein von der Restaktivität abhängig. Leitbefund ist hier ein isoliert verringerter Quick-Wert.

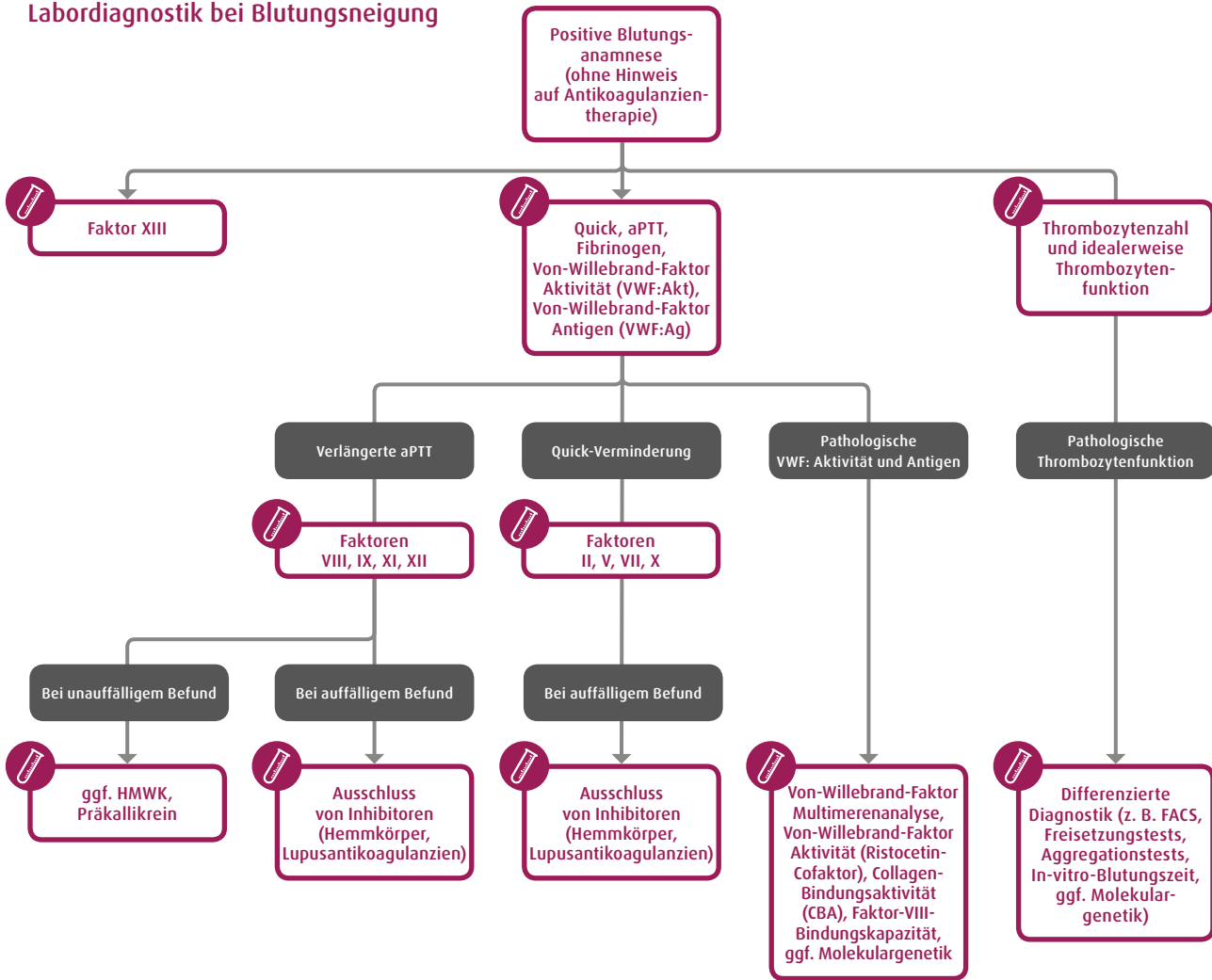
Der **Faktor XIII Mangel** wird durch die Globaltests aPTT und Quick (TPZ) nicht erfasst. Der Faktor XIII wird auch fibrinstabilisierender Faktor genannt und ist verantwortlich für die Quervernetzung der Fibrinmonomere und die Festigkeit des Fibrins. Klinisch zeigen sich cerebrale Blutungen, Gelenkeinblutungen sowie Störungen der Wundheilung und Narbenbildung. Nabelschnurblutungen sind typisch bei einem angeborenen schweren Mangel.

Der Faktor XII ist ein wichtiger Aktivator des fibrinolytischen Systems. Ein **Faktor XII Mangel** verursacht eine deutliche aPTT-Verlängerung, die nicht mit einer Blutungsneigung vergesellschaftet ist.

Labordiagnostik

Grundlage jeder hämostaseologischen Abklärung sind die Ergebnisse der globalen Funktionstests Quick (Thromboplastinzeit) und aPTT, der Fibrinogenbestimmung und die Anzahl der Thrombozyten und ihrer Funktion im Blut. Da der Faktor-XIII-Mangel nicht von den globalen Gerinnungstests aPTT und Quick erfasst wird, sollte die Bestimmung dieses Einzelfaktors ebenfalls am Anfang erfolgen. Aus dem diagnostischen Stufenschema können weitere Details entnommen werden. Eine Darstellung wichtiger Befundkonstellationen zeigt die Tabelle „Interpretationshilfen“.

Labordiagnostik bei Blutungsneigung



Labordiagnostik

Interpretationshilfen

Quick-Verminderung

- Gerinnungsfaktorenmangel: Faktor II, V, VII, X, Fibrinogen
- Lebersynthesestörungen
- Vitamin-K-Mangel
- Antikoagulationstherapie (Vitamin-K-Antagonist), Therapie mit Thrombininhibitor (Dabigatran, Argatroban) oder mit einem Faktor-Xa-Hemmer (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)

aPTT-Verlängerung

- Gerinnungsfaktorenmangel: Faktor VIII (Hämophilie A, Von-Willebrand-Syndrom), Faktoren IX (Hämophilie B), XI, XII
- Mangel an den Vorphasefaktoren Präkallikrein oder hochmolekulares Kininogen (HMWK) (klinisch nicht relevant)
- Therapie mit unfraktioniertem Heparin oder Thrombininhibitor (Dabigatran, Argatroban) oder mit einem Faktor-Xa-Hemmer (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)
- Vorhandensein von Antiphospholipid-Antikörpern (Lupusantikoagulationen)
- Präanalytik (insbesondere Faktor-VIII-Aktivität)

Quick und aPTT: pathologisch

- Lebersynthesestörungen
- Vitamin-K-Mangel
- Verbrauchskoagulopathie
- Antikoagulationstherapie
- Vorhandensein von Antiphospholipid-Antikörpern (Lupusantikoagulationen)
- Gerinnungsfaktorenmangel: Faktoren II, V, X, Fibrinogen
- Präanalytik

Quick und aPTT: nicht pathologisch

- Gerinnungsfaktorenmangel: Faktor XIII
- Von-Willebrand-Syndrom
- Thrombozytopathie

Präanalytik und Abrechnung

Die Präanalytik nimmt in der Gerinnungsdiagnostik einen großen Stellenwert ein. So sollten ein zu langer Venenstau und zu starker Sog bei der Abnahme vermieden werden. Aufgrund der Gerinnungsaktivierung durch die Punktion werden die Gerinnungsproben idealerweise erst als zweites Röhrchen abgenommen und direkt danach sanft, aber sorgfältig durchmischt. Die standardisierten Citratröhrchen müssen bis zur Markierung gefüllt werden, um ein optimales Mischungsverhältnis zu erreichen. Sofern der Transport in das Labor nicht in einem Zeitfenster von 4 Stunden gewährleistet werden kann, muss nach Zentrifugation und Überführung des Überstandes in ein separates Röhrchen das Citratplasma tiefgefroren werden. Es empfiehlt sich, das Plasma in Portionen von ca. 1 ml einzufrieren.

Wichtiger Hinweis

Zur Vermeidung von Fehlinterpretationen sind bei Gerinnungsanalysen grundsätzlich Angaben über eine Antikoagulation, den Wirkstoff, die Dosis und den Zeitpunkt der letzten Einnahme zwingend notwendig.

Die Röhrchen für die Thrombozytenfunktionsdiagnostik dürfen keinesfalls zentrifugiert oder gekühlt werden und müssen zügig ins Labor.

Aufgrund der schwierigen präanalytischen Bedingungen bieten die Labore der Limbach Gruppe auch eine Blutabnahme vor Ort an.

Autoren:

Dr. med. Sandra Rickhoff, Limbach Gruppe

Literatur:

1. Beate Luxembourg, Manuela Krause, Edelgard Lindhoff-Last: Basiswissen Gerinnungslabor. Dtsch Arztebl 2007; 104(21):A 1489-98.
2. Koscielny J, Ziemer S, Radtke H et al.: A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis. Clin Appl Thromb Hemost 2004; 10: 195-204.
3. J. Koscielny et al.: A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis. Clin Appl Thromb Hemost. 2004; 10: 195-204.
4. Lillicrap D, Nair SC, Srivastava A, Rodeghiero F, Pabinger I, Federici AB: Laboratory issues in bleeding disorders. Haemophilia 2006; 12 (Suppl 3): 68-75.

Stand: Oktober / 2019

Ihr Ansprechpartner:
gerinnung@limbachgruppe.com

Für Sie vor Ort

Laboratorien

Aachen

MVZ Dres. Riebe & Cornely
Pauwelsstraße 30 | 52074 Aachen

Berlin

MDI Limbach Berlin
www.mdi-limbach-berlin.de

Bonn

MVZ Labor Limbach Bonn
www.labor-limbach-bonn.de

Cottbus

MVZ Gemeinschaftslabor Cottbus
www.labor-cottbus.de

Dessau

MVZ Labor Dessau
www.laborpraxis-dessau.de

Dortmund

MVZ Labor Dortmund
Dr. Niederau und Kollegen
www.labor-dortmund.de

Dresden

MVZ Labor Limbach Dresden
www.labordresden.de

Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt
www.labor-erfurt.de

Essen

MVZ Labor Eveld & Kollegen
www.labor-eveld.de

Freiburg

MVZ Clotten
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen
www.labor-clotten.de

Hannover

MVZ Medizinisches Labor Hannover
www.mlh.de

Hannover

MVZ Labor Limbach Hannover
www.labor-limbach-hannover.de

Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen
www.labor-limbach.de

Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus
www.labor-hofheim.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen
www.laborvolkmann.de

Kassel

Labor Kassel | ÜBAG Dessau-Kassel
Marburger Straße 85 | 34127 Kassel

Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann
und Kollegen
www.labor-leipzig.de

Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg
www.mvz-labor-lb.de

Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen
www.labor-stein.de

München

MVZ Labor Limbach München
www.labor-limbach-muenchen.de

Münster

MVZ Labor Münster
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen
www.labor-muenster.de

Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg
www.labor-limbach-nuernberg.de

Passau

MVZ Labor Passau
www.labor-passau.de

Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg
www.labor-gaertner.de

Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ
www.medlabor.de

Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt
www.laboraerzte-schweinfurt.de

Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg
www.labor-schwerin.de

Stralsund

MVZ Labor Limbach
Vorpommern-Rügen
www.labor-stralsund.de

Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl
Dr. Siegmund & Kollegen
www.labor-suhl.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm
www.humangenetik-ulm.de

Klinische Zentren

Freiburg

Infektionsmedizin Freiburg
Zweigpraxis MVZ Clotten
www.infektionsmedizin-freiburg.de

Füssen

MVZ Limbach Füssen
Praxis für Nieren- und Hochdruckkrankheiten
www.dialyse-schweiger.de

Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus
Praxis für Innere Medizin, Endokrinologie,
Andrologie, Kinder- und Jugendmedizin
und Pädiatrische Endokrinologie
www.praxis-chilehaus.de

Hamburg

MVZ für Rheumatologie und Autoimmunmedizin
www.rheuma-hh.de

Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ
Praxis für Reproduktionsmedizin, Endometriose
und Pränatalmedizin
www.kinderwunsch-langenhagen.de

Leipzig

MVZ Stoffwechselmedizin
www.stoffwechselmedizin-leipzig.de

Leipzig

Praxis für Klinische Transfusionsmedizin
und Immundefizienz
www.labor-leipzig.de

Leipzig

Zentrum für Blutgerinnungsstörungen
www.gerinnungspraxis-leipzig.de

Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg
Zentrum für Blutgerinnungsstörungen
und Gefäßkrankheiten
www.gerinnungszentrum-md.de

Münster

MVZ Gynäkologie und Hormonzentrum
www.hormonzentrum-muenster.de

Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal
Praxis für Endokrinologie und Rheumatologie
www.endokrinologie-wuppertal.de

Humangenetische Beratung

Berlin

MVZ Humangenetik Limbach Berlin
www.mvz-humangenetik-limbach-berlin.de

Ingolstadt

MVZ Humangenetik Ulm | Standort Ingolstadt
www.humangenetik-ulm.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen
www.laborvolkmann.de

Leipzig

Praxis für Humangenetik
www.genetik-praxis.de

Mainz

Medizinische Genetik Mainz
www.medgen-mainz.de

Passau

MVZ Humangenetik Ulm | Standort Passau
www.humangenetik-ulm.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm
www.humangenetik-ulm.de

Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 15 | 69126 Heidelberg
info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com