

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.

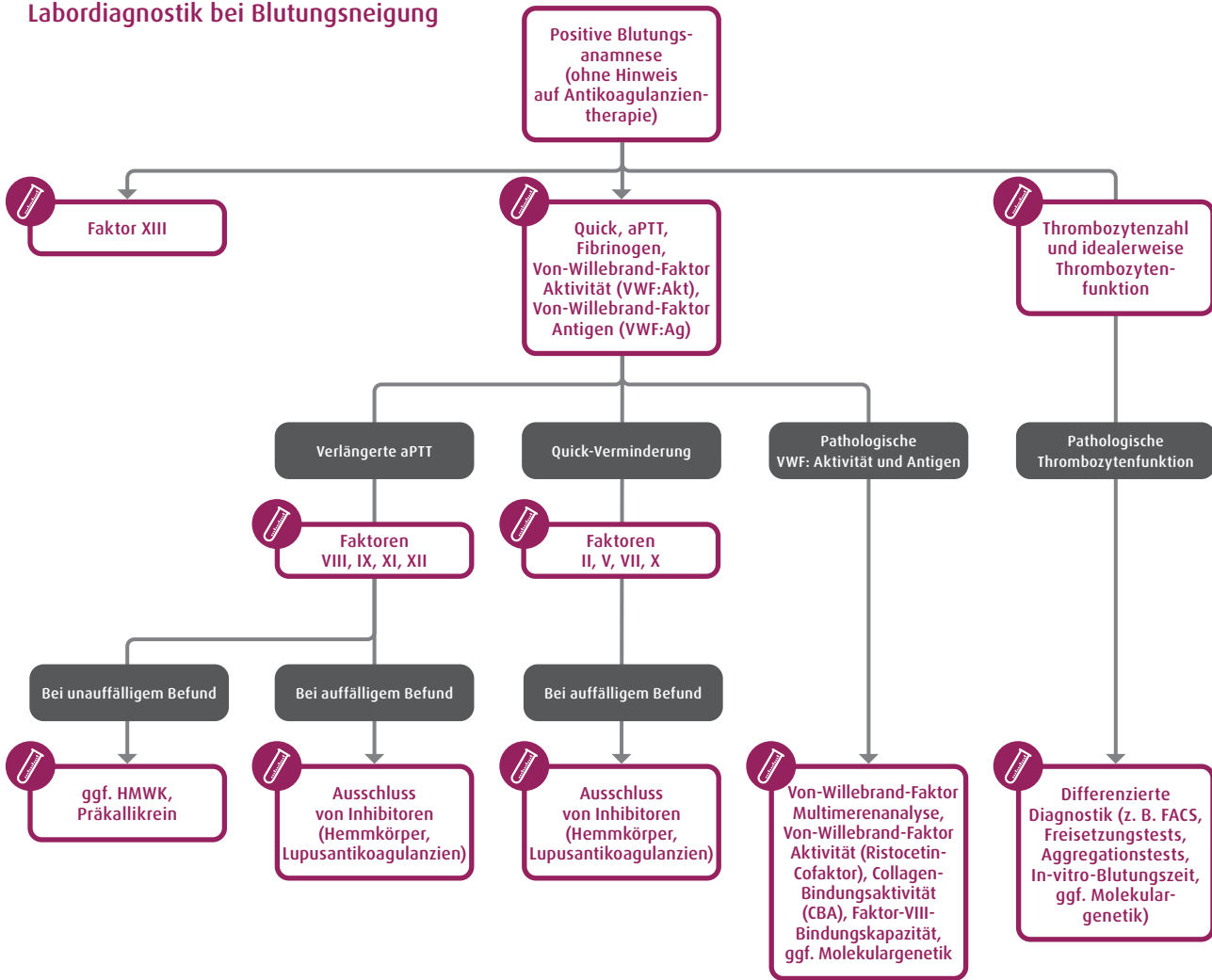
Der **Faktor XIII Mangel** wird durch die Globaltests aPTT und Quick (TPZ) nicht erfasst. Der Faktor XIII wird auch fibrinstabilisierender Faktor genannt und ist verantwortlich für die Quervernetzung der Fibrinmonomere und die Festigkeit des Fibrins. Klinisch zeigen sich cerebrale Blutungen, Gelenkeinblutungen 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 Ärztebl 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:
Fachärzte für Laboratoriumsmedizin
Abteilung für Hämostaseologie
 E-Mail: info@labor-gaertner.de
 Telefon: +49 751 502-0