

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 Antikoagulantien (NOAC, 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.

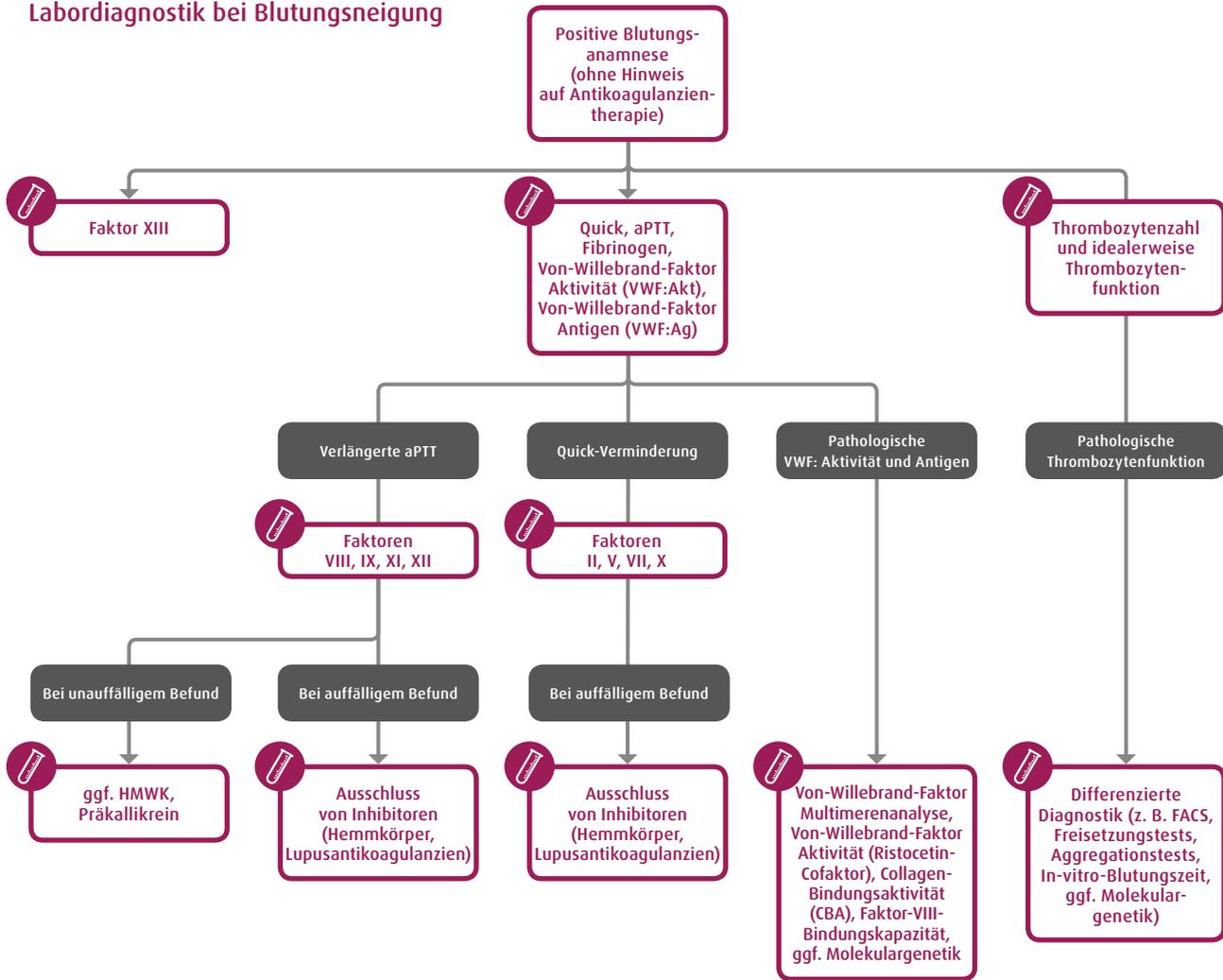
Der **Faktor XIII Mangel** wird durch die Globaltests aPTT und Quick (TPZ) nicht erfasst. Der Faktor XIII wird auch fibrinstabilisierender Faktor genannt und ist verantwortlich für die Quervernetzung der Fibrinmonomere und die Festigkeit des Fibrins. Klinisch zeigen sich cerebrale Blutungen, Gelenkeinblutungen 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.

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.

Hinweis zur Laboranforderung bei Kassenpatienten: Es existiert eine Budgetbefreiungsziffer: 32011 (Therapiepflichtige hämolytische Anämie, Diagnostik und Therapie der hereditären Thrombophilie, des Antiphospholipidsyndroms oder der Hämophilie).

Terminvereinbarungen im Labor

Gerinnungssprechstunde

Terminvereinbarung telefonisch +49 6122 111122

Blutentnahme

Terminvereinbarung telefonisch +49 6122 111122

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: August/2015

gerinnung@limbachgruppe.com

Für Sie vor Ort

Aachen

MVZ Labor Aachen Dres. Riebe & Cornely GbR
Pauwelsstraße 30 | 52074 Aachen
Tel.: +49 241 47788-0

Berlin

MDI Laboratorien GmbH
Sonnenburger Straße 70 | 10437 Berlin
Tel.: +49 30 443364-200
www.mdi-labor.de

Berlin

MVZ Labor Limbach Berlin GbR
Arosier Allee 84 | 13407 Berlin
Tel.: +49 30 890645-0
www.mvz-labor-berlin.de

Bonn

MVZ Labor Limbach Bonn GmbH
Schieffelingsweg 28 | 53123 Bonn
Tel.: +49 228 928975-0
www.labor-limbach-bonn.de

Cottbus

Gemeinschaftslabor Cottbus
MVZ für Labormedizin, Mikrobiologie und
Infektionsepidemiologie GbR
Uhlandstraße 53 | 03050 Cottbus
Tel.: +49 355 58402-0
www.labor-cottbus.de

Dessau

MVZ Labor Dessau GmbH
Bauhüttenstraße 6 | 06847 Dessau
Tel.: +49 340 54053-0
www.laborpraxis-dessau.de

Dortmund

MVZ Labor Dortmund Leopoldstraße GbR
Leopoldstraße 10 | 44147 Dortmund
Tel.: +49 231 86027-0
www.labor-dortmund.de

Dresden

MVZ Dresden Labor Möbius, Quasdorf GbR
Köhlerstraße 14 A | 01239 Dresden
Tel.: +49 351 47049-0
www.labordresden.de

Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt GmbH
Nordhäuser Straße 74 | 99089 Erfurt
Tel.: +49 361 781-2701
www.labor-erfurt.de

Essen

MVZ Labor Eveld & Kollegen GbR
Nienkampstraße 1 | 45326 Essen
Tel.: +49 201 8379-0
www.labor-eveld.de

Freiburg

MVZ Clotten
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen GbR
Merzhäuser Straße 112a | 79100 Freiburg
Tel.: +49 761 31905-0
www.labor-clotten.de

Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus GmbH
Fischertwiete 2 | 20095 Hamburg
Tel.: +49 40 709755-0
www.praxis-chilehaus.de

Hannover

MVZ Labor Limbach Hannover GbR
Auf den Pohläckern 12 | 31275 Lehrte
Tel.: +49 5132 8695-0
www.labor-limbach-hannover.de

Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen GbR
Im Breitspiel 16 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 3432-0
www.labor-limbach.de

Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus GbR
Hofheimer Straße 71 | 65719 Hofheim
Tel.: +49 6192 9924-0
www.labor-hofheim.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen GbR
Kriegsstraße 99 | 76133 Karlsruhe
Tel.: +49 721 85000-0
www.laborvolkmann.de

Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ
Ostpassage 9 | 30853 Langenhagen
Tel.: +49 511 97230-0
www.kinderwunsch-langenhagen.de

Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann
und Kollegen GbR
Strümpellstraße 40 | 04289 Leipzig
Tel.: +49 341 6565-100
www.labor-leipzig.de

Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg GbR
Wernerstraße 33 | 71636 Ludwigsburg
Tel.: +49 7141 966-0
www.mvz-labor-lb.de

Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg GmbH
Halberstädter Straße 49 | 39112 Magdeburg
Tel.: +49 391 62541-0
www.gerinnungszentrum-md.de

Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen GbR
Tomphecke 45 | 41169 Mönchengladbach
Tel.: +49 2161 8194-0
www.labor-stein.de

München

MVZ Labor Limbach München GmbH
Richard-Strauss-Straße 80-82 | 81679 München
Tel.: +49 89 9992970-0
www.labor-limbach-muenchen.de

Münster

MVZ Labor Münster GbR
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen
Hafenweg 9-11 | 48155 Münster
Tel.: +49 251 60916-0
www.labor-muenster.de

Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg GmbH
Lina-Ammon-Straße 28 | 90471 Nürnberg
Tel.: +49 911 817364-0
www.labor-limbach-nuernberg.de

Passau

MVZ Labor Passau GbR
Wörth 15 | 94034 Passau
Tel.: +49 851 9593-0
www.labor-passau.de

Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg GbR
Elisabethenstraße 11 | 88212 Ravensburg
Tel.: +49 751 502-0
www.labor-gaertner.de

Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ GbR
Pettenkoferstraße 10 | 83022 Rosenheim
Tel.: +49 8031 8005-0
www.medlabor.de

Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt GmbH
Gustav-Adolf-Straße 8 | 97422 Schweinfurt
Tel.: +49 9721 533320
www.laboraerzte-schweinfurt.de

Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg GbR
Ellerried 5-7 | 19061 Schwerin
Tel.: +49 385 64424-0
www.labor-schwerin.de

Stralsund

MVZ Stralsund GmbH
Große Parower Straße 47-53
18435 Stralsund
Tel.: +49 3831 668770
www.mdz-vorpommern.de

Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl
Dr. Siegmund & Kollegen GbR
Albert-Schweitzer-Straße 4 | 98527 Suhl
Tel.: +49 3681 39860
www.labor-suhl.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm GbR
Karlstraße 31-33 | 89073 Ulm
Tel.: +49 731 850773-0
www.humangenetik-ulm.de

Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal
Hauptstraße 76 | 42349 Wuppertal
Tel.: +49 202 450106
www.endokrinologie-wuppertal.de

Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 17 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 1853-0 | Fax: +49 6221 1853-374
info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com