# Blutungsabklärung 2014: wann, wie, bei wem?

Adriana Méndez[a], Maria Martinez[b], Andreas R. Huber[a], Dimitrios A. Tsakiris[b]

[a] Zentrum für Labormedizin, Kantonsspital, Aarau
[b] Diagnostische Hämatologie, Universitätsspital, Basel

## Quintessenz

- Eine vermehrte Blutungsneigung kann sowohl hereditär als auch erworben sein und kann die primäre Hämostase (Thrombozyten und Von-Willebrand-Faktor) oder die Einzelfaktoren der plasmatischen Gerinnung und die Fibrinolyse betreffen.
- Das Von-Willebrand-Syndrom ist die häufigste hereditäre Blutungsneigung mit einer Prävalenz von 1:200 bis 1:300 in der allgemeinen Bevölkerung. Zu den häufigsten erworbenen Blutungsneigungen gehören die medikamentösen Gerinnungs- und Thrombozytenstörungen.
- Die Diagnose einer hämorrhagischen Diathese beruht auf: (1.) der genauen Erhebung der Blutungsanamnese; (2.) der sorgfältigen klinischen Untersuchung und (3.) einer gezielten laboranalytischen Stufendiagnostik.
- Die Laborabklärung in drei Stufen: (1.) die Basis-Diagnostik als Erstlinien-Abklärung, wo Globaltests der Gerinnung eingesetzt werden, (2.) die Zweitlinien-Abklärung beinhaltet Spezialtests für die genaue Bestimmung einzelner Gerinnungsfaktoren und die gezielte Thrombozytenfunktion und (3.) die erweiterte Drittlinien-Abklärung mit der Suche nach Gerinnungsinhibitoren, der Immunphänotypisierung der Plättchen und der genetischen oder molekularbiologischen Identifizierung.

Adriana Méndez

Maria Martinez

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

## Einleitung

Blutungen gehörten schon immer zu den Alarmsignalen in allen Kulturen und sozialen Schichten, sie gehören zum menschlichen Alltag. Die Herausforderung für den Arzt ist es, zwischen normaler und pathologischer Blutung zu unterscheiden, um grösseren Blutverlust und Blutungskomplikationen zu vermeiden. Gemäss Literatur liegt bei einem Menschen mittleren Alters die Wahrscheinlichkeit einer leichten Blutung bei 5 bis 8% pro Jahr bzw. 40% in zehn Jahren.

Eine vermehrte Blutungsneigung kann hereditär oder erworben sein und kann sowohl die primäre Hämostase, d.h. die Thrombozyten oder den Von-Willebrand-Faktor, als auch die Einzelfaktoren der plasmatischen Gerinnung oder Fibrinolyse betreffen (Abb. 1).

Zu den häufigsten erworbenen Blutungsneigungen gehören die medikamentösen Gerinnungs- und Thrombozytenstörungen.

Die angeborenen Blutungsneigungen kommen weltweit vor, können genauso die primäre wie die sekundäre Hämostase betreffen und unterschiedlich im Vererbungsmuster sein (X-chromosomal rezessiv, autosomal rezessiv und autosomal dominant). Berücksichtigt man alle, so betrifft dies 1 von 200 Personen. Das Von-Willebrand-Syndrom ist die häufigste hereditäre Blutungsneigung mit einer Prävalenz von 1:200 bis 1:300 in der allgemeinen Bevölkerung (Tab. 1).

## Hereditäre Blutungsneigungen

### Autosomal dominant vererbte Blutungsneigung

*Von-Willebrand-Syndrom (vWS)*

Das Von-Willebrand-Syndrom ist eine hämorrhagische Diathese bedingt durch quantitativen oder qualitativen Defekt des Von-Willebrand-Faktors (vWF, Tab. 2). Letzterer ist ein Protein, das mitverantwortlich für die Adhäsion der Thrombozyten an die lädierte Gefässwand ist und das Wachstum des Gerinnsels unterstützt. Zugleich ist es das Trägerprotein von Faktor VIII.

Das Von-Willebrand-Syndrom gehört zu den häufigsten hereditären Blutungsstörungen mit einer geschätzten Prävalenz von 1:200 bis 1:300 in der Bevölkerung.

*Fibrinogen-Defekt*

Ein hereditärer Fibrinogenmangel ist ein seltenes Krankheitsbild und tritt mit einer Prävalenz von 1:1 Million auf. Man unterscheidet ein komplettes Fehlen von Fibrinogen (Afibrinogenämie) von einer reduzierten Menge (Hypofibrinogenämie), beide sind quantitative Störungen. Demgegenüber steht die qualitative Störung (Dysfibrinogenämie), dabei präsentieren sich lediglich 25% mit einer Blutungsneigung, weitere 25% jedoch mit einer Thromboseneigung.

### X-chromosomal rezessiv vererbte Blutungsneigung

*Hämophilie A (Faktor-VIII-Mangel)*

Die Hämophilie A, der Faktor-VIII-Mangel, ist die häufigste Hämophilie mit einer Prävalenz von 0,7 bis 1,3 Betroffenen pro 10 000 Einwohner. Die Hämophilie kann, entsprechend der Restaktivität, in drei Schweregrade eingeteilt werden, insgesamt liegen die FVIII-Spiegel <50%. Die milde Hämophilie zeigt sich oft symptomatisch erst nach Trauma oder chirurgischen Eingriffen. Spontane Muskel- und Gelenksblutungen sind typische Blutungsmanifestationen bei der schweren Form.

*Hämophilie B (Faktor-IX-Mangel)*

Die Hämophilie B stellt die zweithäufigste Hämophilie dar, mit einer Prävalenz von 1,2 bis 2,7 pro 100 000 Einwohner. FIX ist ein Vitamin-K-abhängiger Faktor. Auch hier wird die Hämophilie in drei Schweregrade eingeteilt. Klinisch präsentiert sie sich wie die Hämophilie A.

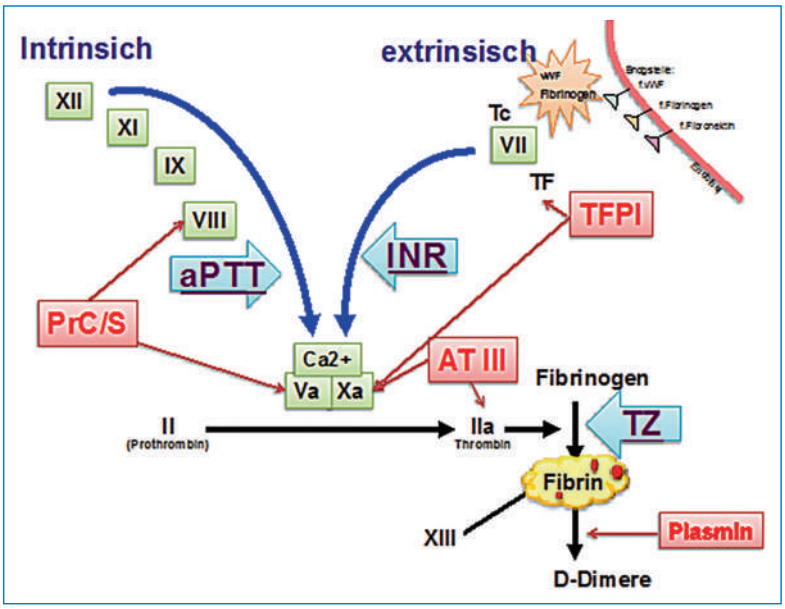


**Abbildung 1**
Schematische und vereinfachte klassische Darstellung der Hämostase. Dabei sind der extrinsische und intrinsische Weg ersichtlich. Beide Wege beeinflussen sich gegenseitig. Neben den römisch genannten Gerinnungsfaktoren werden in Rot die natürlichen Gerinnungsinhibitoren gezeigt. Die Globaltests der Gerinnung aPTT, INR und Thrombinzeit werden mit ihrem Einsatzpunkt aufgeführt (II, V, VII, IX, X, XI, XII, XIII = Gerinnungsfaktoren; PrC/S = Proteine C und S; AT III = Antithrombin; TFPI = «tissue factor pathway inhibitor»; Tc = Plättchen; vWF = Von-Willebrand-Faktor; aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit; INR = «international normalised ratio»; TZ = Thrombinzeit; TF = «tissue factor».

**Tabelle 1**
Geschätzte Prävalenz verschiedener Blutungsneigungen.

| Faktor-Defizienz | Häufigkeit |
|---|---|
| Fibrinogen | 1:1 Mio. |
| Faktor II | 1:2 Mio. |
| Faktor V | 1:1 Mio. |
| Faktor V und Faktor VIII | 1:1 Mio. |
| Faktor VII, homozygot | 1:0,5 Mio. |
| Faktor VII, heterozygot | 1:700 |
| Faktor VIII | 1:10 000 |
| Faktor IX | 1:50 000 |
| Faktor X | 1:1 Mio. |
| Faktor XI | 1:1 Mio. |
| Faktor XIII | 1:2 Mio. |
| Von-Willebrand-Typ 3 | 1:250 000–1 Mio. |
| Von-Willebrand-Typ-1 oder -2 | 1:200 bis 300 |
| Thrombasthenie Glanzmann | 1:1 Mio. |
| Bernard-Soulier-Syndrom | 1:1 Mio. |

## Autosomal rezessiv vererbte hämorrhagische Diathesen

### *Faktor-II-Mangel*

Prothrombin (FII) ist Vitamin-K-abhängig, seine Aufgabe als Thrombin ist es, das Fibrinogen in Fibrin umzuwandeln, das Protein C und die Thrombozyten zu aktivieren.
Ein hereditärer Mangel ist eine seltene Erkrankung und betrifft 1:1 bis 2 Millionen Einwohner. In der Regel stehen klinisch leichte Blutungsneigungen im Vordergrund.

**Tabelle 2**
Klassifikation des Von-Willebrand-Syndroms (vWS).

| Typ vWS | Beschreibung |
|---|---|
| 1 | Partieller quantitativer Mangel von vWF |
| 2 | Qualitativer Mangel von vWF (s. Subtypen) |
| 2A | Verminderter vWF mit Fehlen von grossen Multimeren |
| 2B | Gesteigerte vWF-Affinität zu GPIb und Verlust der grossen und mittleren Multimere |
| 2M | Verminderung der Thrombozytenaffinität des vWF ohne Verlust der grossen vWF-Multimere |
| 2N | Verminderte vWF-Affinität zu FVIII |
| 3 | Komplettes Fehlen von vWF |

### *Faktor-V-Mangel*

Faktor V wirkt als Kofaktor und aktiviert so indirekt Prothrombin zu Thrombin. Der hereditäre Mangel gehört mit einer Prävalenz von 1:1 Million zu den seltenen Blutungsstörungen. Blutungskomplikationen entstehen meistens nach chirurgischer Provokation.

### *Kombinierter Faktor-V- und -VIII-Mangel*

Eine seltene Blutungsneigung, bei der ursächlich ein Defekt im Transportsystem zwischen endoplasmatischem Retikulum und Golgi-Apparat der Hepatozyten vorliegt. Typische Blutungsmanifestationen sind Schleimhautblutungen und Blutung nach Provokation.

### *Faktor-VII-Mangel*

Von den seltenen Blutungsneigungen ist der hereditäre FVII-Mangel das häufigste Krankheitsbild (30% aller seltenen hereditären Blutungsneigungen). Die Prävalenz der schweren homozygoten Form mit einer Restaktivität <2% wird auf 1:0,5 Millionen Einwohner geschätzt. Die Blutungsmanifestation deckt ein breites Spektrum von Schleimhaut- bis zu intrakranieller Blutung ab.

### *Kombinierter Mangel an Vitamin-K-abhängigen Faktoren II, VII, IX, X*

Die Störung bei diesem sehr seltenen Krankheitsbild liegt im Enzym der Gamma-Carboxylierung der Proteine in der Leber. Dieser Schritt ist notwendig, um die Vitamin-K-abhängigen Faktoren in die aktive Form zu bringen.

### *Faktor-X-Mangel*

Etwa 1:1 Millionen Einwohner sind von einem solchen genetischen Mangel betroffen, der klinisch zu den schwersten Blutungsdiathesen gehört. Blutungskomplikationen präsentieren sich schon sehr früh in der Kindheit, häufig mit einer Nabelschnur- oder Hirnblutung. Weitere gängige Blutungsprobleme sind Gelenks- und Muskelblutungen.

### *Faktor-XI-Mangel*

Nebst dem Von-Willebrand-Syndrom ist der hereditäre FXI-Mangel die zweithäufigste hereditäre hämorrhagische Diathese. Die klinische Präsentation zeigt sich mit Schleimhautblutungen und Blutung nach Provokationen.

*Faktor-XII-Mangel*
Ein hereditärer FXII-Mangel geht nicht mit einer Blutungsneigung einher, zeigt allerdings eine deutlich verlängerte aPTT.

*Faktor-XIII-Mangel*
Faktor XIII ist verantwortlich für die Vernetzung der Fibrinmonomere und Festigkeit des Fibrins. Der schwere Mangel ist selten und präsentiert sich mit schweren Blutungen. Von den hereditären Blutungsneigungen ist dieser schwere Mangel ursächlich für die meisten Hirnblutungen (30%). Die betroffenen Patienten manifestieren sich häufig mit postoperativen Blutungen, Muskel- und Hautblutungen. In 80% der Fälle tritt bereits bei Geburt eine Nabelschnurblutung auf.

**Thrombozytopathien**
Bei diesen Blutungsneigungen kann jeder Schritt, der zur Thrombozytenaktivierung führt, gestört sein. Die Defekte können sowohl hereditär als auch – viel häufiger – erworben sein.

*Thrombasthenie Glanzmann*
Diese hereditäre Thrombozytopathie ist gekennzeichnet durch eine Verminderung oder Fehlen der Fibrinogenrezeptoren (GPIIb/IIIa) auf der Thrombozytenoberfläche. Mit einer Prävalenz von 1:1 Million gehört auch diese Krankheit zu den seltenen Krankheitsbildern. Mukokutane Blutungen sind die häufigste klinische Manifestation.

*Bernard-Soulier-Syndrom*
Bei diesem Defekt liegt ein Mangel an vWF-Rezeptor (GPIb/V/IX) auf der Thrombozytenoberfläche vor. Dieser Rezeptor ist wichtig für die initiale Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten. Zusätzlich wird dadurch die Symmetrie der Thrombozytenmembran gestört, was zu grossen Thrombozyten und leichten Thrombopenien führt. Das klinische Bild präsentiert sich mit Schleimhautblutungen und Menorrhagien sowie verstärkte Blutung intraoperativ.

*Makrothrombozytopenie (MYH9-assoziierte Thrombozytopathien)*
Diese dominant vererbte Störung ist durch einen Defekt im Zytoskelett der Plättchen (Myosin) und konsekutive Makrothrombozytopenie gekennzeichnet. Je nach Lokalisation und Ausmass des Gendefekts können weitere klinische Störungen wie Niereninsuffizienz, Kataraktbildung oder Hörfunktionsstörungen auftreten. In diese Gruppe werden unter anderem das May-Hegglin-, das Sebastian-, das Fechtner- und das Epstein-Syndrom erfasst. Die Makrothrombopenie ist nicht immer mit einer Funktionsstörung der Plättchen verbunden. Die häufigste Fehldiagnose dabei ist die Immunthrombozytopenie.

*Störung der Thrombozytensekretion (Speichergranula-Defekte)*
Diese Störung ist durch einen Defekt der α- und/oder δ-Granula der Thrombozyten gekennzeichnet. Zu den häufigsten α-Speichergranula-Defekten gehören das «Gray-Platelet-Syndrom», «Quebec-Thrombozytopathie» und andere. Am häufigsten jedoch findet man δ-Granula-Defekte.

*Störung der Signaltransduktion*
Nach Aktivierung des Thrombozyten sind weitere intrazelluläre Signalkaskaden gestört. Eine hereditäre Störung ist sehr selten, meistens sind diese Defekte medikamentös induziert.

*Medikamentös induzierte Thrombozytopathien*
Eine der häufigsten erworbenen Blutungsneigungen sind die medikamentös induzierten mit einer Hemmung der Thrombozytenfunktion, zum Beispiel durch Azetylsalizylsäure, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Serotoninaufnahme-Hemmer (SSRI), Dipyridamol, Thienopyridine und andere.

## Die erworbene hämorrhagische Diathese

Die sekundäre Hämostasestörung ist die Folge einer zugrundeliegenden Krankheit, beispielsweise urämisch oder hepatisch bedingte hämorrhagische Diathese, die hämorrhagische Diathese im Rahmen von neoplastischen Erkrankungen oder Verbrauchskoagulopathie.

**Urämische hämorrhagische Diathese**
Im Endstadium der chronischen Niereninsuffizienz, trotz persistierenden erhöhten Spiegeln von einzelnen Gerinnungsfaktoren, fallen die Patienten durch mukokutane und kutane Blutungen auf. Verschiedene Faktoren beeinflussen die Thrombozytenfunktion. Alle diese Faktoren führen dazu, dass sowohl die Thrombozyten-Adhäsion wie auch die Aggregation gestört sind.

**Hepatische hämorrhagische Diathese**
Bei Lebererkrankungen sind in der Regel sowohl die einzelnen Gerinnungsfaktoren (II, V, VII, X, XI) wie auch die natürlichen Gerinnungsinhibitoren (Protein C, Protein S, Antithrombin) reduziert. Die Störung der Hämostase ist bei diesen Patienten auf verschiedensten Ebenen beeinträchtigt: Funktionsstörung der Thrombozyten und Endothelzellen, quantitative Beeinträchtigung der Einzelfaktoren, Hyperfibrinolyse und qualitative Fibrinogendefekte. Zusätzliche Thrombozytopenie ist bei Hypersplenismus bei Patienten mit Leberzirrhose zu beobachten. Das klinische Bild kann je nach Bilanz in Richtung Blutung oder auch Thrombose gesteuert werden, meistens werden Blutungen beobachtet.

**Hämorrhagische Diathese bei malignen Erkrankungen**
Die Blutungsneigung bei Tumorpatienten ist sehr vielfältig. Einerseits kann eine Thrombopenie vorliegen, bedingt durch Chemotherapie, Verdrängung der Hämatopoese oder autoimmun bedingt. Ein Karzinom kann der Auslöser einer disseminierten intravasalen Gerinnung sein. Paraproteine können zu einer Störung der Fibrinpolymerisation führen. Die Amyloidose kann durch Absorption von FX zu einem FX-Mangel führen. Erworbene Faktoreninhibitoren gegen FVIII oder vWF als paraneoplastisches Phänomen führen ebenfalls zu einer hämorrhagischen Diathese. Solide Tumoren, ins-

besondere Prostata-, Ovarial- und Kolonkarzinome, können eine direkte Hyperfibrinolyse durch eigene Sekretion von Aktivatoren der Fibrinolyse auslösen. Myeloproliferative Neoplasien können trotz Thrombozytose oft mit Blutungen einhergehen, bedingt durch strukturelle Defekte der Plättchen.

### Verbrauchskoagulopathie (DIC)

Die disseminierte intravaskuläre Koagulopathie ist gekennzeichnet durch den Verlust der lokalen Gerinnungskontrolle und durch eine systemische Gerinnungsaktivierung mit Fibrinablagerungen und Verbrauch der Gerinnungsfaktoren. Dem zugrunde liegt ein Endothelschaden infolge eines Infektes mit Sepsis, Trauma oder Malignom.

Die Gerinnungsaktivierung wird durch die geschädigten Endothelzellen oder durch die Freisetzung von Gewebefaktor (TF) initiiert, wird sukzessiv generalisiert und involviert die Gefässwand, die Thrombozyten und die Gerinnungsfaktoren.

Durch die intravaskulären Fibrinablagerungen, den Verbrauch der Gerinnungsfaktoren und die Störung des fibrinolytischen Weges kann die DIC initial zu multiplen Mikrothrombosen mit Organversagen und am Schluss zu Blutungen führen.

## Diagnostik der Blutungsneigung

Damit hämorrhagische Diathesen diagnostiziert werden können, sind sowohl genaue Erhebungen der Blutungsanamnese als auch sorgfältige klinische Untersuchungen einschliesslich einer laboranalytischen Stufendiagnostik unerlässlich. Einerseits gibt es Fälle, welche die klinischen und diagnostischen Kriterien eines klassischen Bildes erfüllen, anderseits gibt es aber Fälle von sehr milden Hämostasestörungen, bei denen die Ätiologie trotz intensiver Suche und Einsatz verschiedener diagnostischer Verfahren unklar bleibt, die sogenannten Blutungen unklarer Ursache (BUC). Diese Fälle stellen sowohl eine diagnostische als auch eine therapeutische Herausforderung dar.

### Die hämostaseologische Anamnese und Bleeding-Scores

Im Rahmen der hämostaseologischen Anamnese müssen die verschiedenen Blutungsmerkmale detailliert erhoben werden. Da die Anamnese eine Grundvoraussetzung für die Diagnose von Hämostasestörungen ist, wurden in den letzten Jahren einige Fragebogen und die sich daraus ergebenden Blutungsscores erstellt, besser bekannt als «Bleeding Assessment Tools» (BAT). Diese Instru-

**Tabelle 3**
Gezielte hämostaseologische Anamnese und ISTH-Score.

| | Score* | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Symptome** | **0** | **1** | **2** | **3** |
| Epistaxis | Keine oder banal | Vorhanden | Tamponade/Kauterisation notwendig | St. n. Substitution mit Blutprodukten oder Gerinnungsfaktoren |
| Haut | Keine oder banal | Petechien/Suffusionen | Hämatome | Medizinische Versorgung notwendig |
| Blutstillung | Keine oder banal | Vorhanden (1× bis 5×/Jahr) | Ärztliche Versorgung notwendig | Medizinische und chirurgische Versorgung notwendig |
| Zahnfleisch-Blutungen | Keine oder banal | Vorhanden | Ärztliche Versorgung notwendig | Chirurgische Versorgung notwendig/Substitution mit Blutprodukten |
| Gastro-intestinale Blutung | Keine oder banal | Vorhanden | Ärztliche Versorgung notwendig | Chirurgische Versorgung notwendig/Substitution mit Blutprodukten |
| Nachblutung nach Zahn-Extraktionen | Keine oder banal | Vorhanden | Naht oder Tamponade notwendig | Substitution mit Blutprodukten notwendig |
| Nachblutung nach Eingriffen | Keine oder banal | Vorhanden | Naht oder Re-Operation | Substitution mit Blutprodukten notwendig |
| Menorrhagie | Keine oder banal | Vorhanden | Ärztliche Versorgung notwendig, Einsatz von Pille, Eisensubstitution | Substitution mit Blutprodukten notwendig, Hysterektomie, Curettage |
| Postpartale Blutung | Keine oder banal | Vorhanden, Substitution mit Eisenpräparaten | Substitution mit Blutprodukten, Curettage, Naht | Hysterektomie |
| Muskelhämatome | Keine oder banal | Vorhanden | Ärztliche Versorgung notwendig | Substitution mit Blutprodukten oder chirurgischer Eingriff |
| Hämarthrose | Keine oder banal | Vorhanden | Ärztliche Versorgung notwendig | Substitution mit Blutprodukten oder chirurgischer Eingriff |

* ≥3 Symptome vorhanden oder Score ≥3 bei Männern und ≥5 bei Frauen: hohe Wahrscheinlichkeit eines vWS (Sensitivität ca. 70%, Spezifität ca. 98%).

**Tabelle 4**
Klinische Symptome der verschiedenen Hämostasestörungen.

| Symptom | Plättchenstörung/vWS | Gerinnungsfaktorenmangel |
|---|---|---|
| Lokalisation der Blutung | Mukokutane Blutungen: Epistaxis, Zahnfleisch-, gastrointestinale oder urogenitale Blutungen | Hämarthrose oder Muskelhämatome |
| Ekchymose | Oberflächlich und assoziierte subkutane Hämatome | Grosse subkutane und Weichgewebehämatome |
| Verlängerte Blutstillung nach Bagatellverletzungen | Häufig | Ungewöhnlich |
| Petechien | Häufig | Ungewöhnlich |
| Hämarthrose oder Muskelhämatome | Ungewöhnlich | Spontan auftretend im Fall von schwerem Mangel; provoziert bei mässig bis mildem Mangel |
| Nachblutung nach operativen Eingriffen | Sofort | Verspätet |
| Andere Symptome | Seltene Thrombozytenfunktionsstörungen sind mit Hörverlust, geistiger Retardierung oder Albinismus assoziiert | Dysfibrinogenämie mit erhöhtem Thromboserisiko; Faktor-XIII-Mangel mit verlängerter Wundheilung; beide mit habituellen Aborten assoziiert |

vWS = Von-Willebrand-Syndrom.

**Tabelle 5**
Stufendiagnostik der Blutungsneigung.

| | |
|---|---|
| **Erstlinien-Abklärung** | Basis-Diagnostik<br>Blutbild, Handdifferenzierung<br>Globaltests der Gerinnung (Quick/INR, aPTT)<br>Thrombinzeit, Fibrinogen<br>Faktor II, V, VII (fakultativ)<br>Bei Bedarf Evaluation verschiedener Antikoagulantien (Anti-FXa-Aktivität, DOAC-Spiegel)<br>Thrombozytenglobaltest (fakultativ) |
| **Zweitlinien-Abklärung** | Spezialtests der Gerinnung und der Fibrinolyse (Faktorenbestimmung VIII, IX, X, XI, XII, XIII, vWF)<br>Thrombozytenfunktion (Plättchenaggregation nach Born mit ADP, Kollagen, Adrenalin, Arachidonsäure, TRAP, Ristocetin, U46619 im plättchenreichen Plasma oder mittels Impedanzaggregometrie im Vollblut) |
| **Drittlinien-Abklärung** | Thrombozytenimmunphänotypisierung (GPIb/V/IX, GPIIb/IIIa)<br>vWF-Multimeren-Analytik<br>Titrierung von Gerinnungsfaktoreninhibitoren<br>Genetische/molekularbiologische Abklärung (Mutationsanalyse der zugrundeliegenden Störung) |

INR = international normalised ratio; aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit; DOAC = direkte orale Antikoagulantien; ADP = Adenosinphosphat;TRAP = Thrombin-assoziiertes Aktivierungspeptid; vWF = Von-Willebrand-Faktor.

mente wurden vor allem im Rahmen der Diagnose des Von-Willebrand-Syndroms Typ 1 entwickelt und validiert (ISTH-Score, Tab. 3). Das Hauptziel dieses Scores ist die Definition quantitativer Cut-offs, damit Träger eines Von-Willebrand-Syndroms von gesunden Menschen unterschieden werden können. Die Sensitivität und der positive prädiktive Wert sind stark von der Studienpopulation abhängig. Der negative prädiktive Wert ist nahezu 99%, das heisst, bei einem negativen Score ist eine kongenitale Hämostasestörung sehr unwahrscheinlich. Leider erfasst der Score nur die Intensität und nicht die Häufigkeit eines Symptoms, weshalb der Fragebogen kürzlich überarbeitet wurde. Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert der neuen, überarbeiteten Version werden zurzeit im Rahmen von prospektiven Studien untersucht.

### Der klinische Befund

Auffällige Befunde wie Petechien, Ekchymosen und/oder subkutane Hämatome, Hinweise für Arthropathien, Hämarthrosen oder Blutungen (Nasen-, Zahnfleisch-, gastrointestinale oder genitourinäre Blutungen) sind für die Diagnose einer Hämostasestörung in Form einer Blutungsneigung richtungweisend. Tabelle 4 fasst die häufigsten klinischen Befunde zusammen. Defekte der primären Hämostase (Von-Willebrand- oder Thrombozytenfunktionsstörungen) sind durch gesteigerte mukokutane Blutungen gekennzeichnet. Defekte der plasmatischen Gerinnung äussern sich mit grossen Ekchymosen, Muskelhämatomen und Hämarthrosen.
Erworbene Hämostasestörungen können sowohl die primäre als auch die sekundäre Hämostase beeinträchtigen. Die klinischen Symptome sind deshalb vielfältig bzw. vom zugrundeliegenden Prozess abhängig.

### Die Laborabklärung

Die Anwendung der verschiedenen Abklärungsschemen und Algorithmen wird in der Literatur ausführlich diskutiert. Für die Interpretation der Resultate gilt es, die Präanalytik und die physiologisch bedingten Schwankungen, wie z.B. Alter, Blutgruppe, Schwangerschaft, Entzündung und Infekte, bei der Interpretation der Laborresultate zu berücksichtigen.
Im Prinzip erfolgt die Laborabklärung in drei Stufen (Tab. 5):

1. Die Basis-Diagnostik als Erstlinien-Abklärung, wo Globaltests der Gerinnung und/oder Tests der 24-Stunden-Analytik eingesetzt werden.
2. Die Zweitlinien-Abklärung beinhaltet Spezialtests für die genaue Bestimmung einzelner Gerinnungsfaktoren und die Abklärung der detaillierten Thrombozytenfunktion.
3. Die erweiterte Drittlinien-Abklärung betrifft die spezifische Suche nach Gerinnungsinhibitoren, die gezielte Immunphänotypisierung der Plättchen zur Erfassung seltener Thrombopathien und die genetischen oder molekularbiologischen Tests zur Identifizierung von bekannten oder seltenen Pathologien.

Damit eine definitive Diagnosestellung und die sich daraus ergebenden therapeutischen Massnahmen festgelegt werden können, ist oft eine erneute Untersuchung der pathologisch ausgefallenen Laborparameter zu einem späteren Zeitpunkt erforderlich.

*Basisdiagnostik*

Zu einer Basisdiagnostik gehören folgende Parameter: Blutbild inkl. mikroskopischer Untersuchung des peripheren Blutes, aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Quick/INR (Prothrombinzeit, PT), Fibrinogen, Nieren- und Leberparameter, Thrombozytenglobaltest (früher Blutungszeit). Die Sensitivität dieser Screening-Tests ist bei Verdacht auf eine kongenitale Hämostasestörung tief. Je nach Literaturangaben liegt die Sensitivität bei ca. 1 bis 2%. Deshalb ist meistens die Zweitlinien-Abklärung unerlässlich. Die Teste der Basisdiagnostik können z.B. einen vWF-Mangel, einen FXIII-Mangel oder milde Thrombozytenfunktionsstörungen nicht erkennen.

*Abklärung des Von-Willebrand-Faktors*

Der vWF-Mangel ist die häufigste hereditäre Blutungsneigung (Tab. 2). Die Abklärung erfolgt durch die Bestimmung des vWF immunologisch als Antigen und funktionell als Aktivität. Sind die Werte erniedrigt und befindet sich die Ratio Aktivität/Antigen zwischen 0,7 und 1,3, liegt ein quantitativer Defekt Typ 1 vor. Ist hingegen die Ratio <0,7, liegt ein qualitativer Defekt Typ 2 vor. Die genauere Zuordnung des Subtyps erfolgt jedoch mittels weiterer Spezialtests (Mulimeren-Analytik und optischer Thrombozytenaggregation mit Ristocetin).

*Die optische Thrombozytenaggregation*

Die Methode wurde vor ca. 50 Jahren von Born und O'Brien beschrieben und bleibt immer noch der Goldstandard der Thrombozytenfunktionsuntersuchung. Dabei werden einer plättchenreichen Plasmaprobe diverse Agonisten in verschiedenen Konzentrationen angesetzt (ADP, Kollagen, Adrenalin, Arachidonsäure, Ristocetin, TRAP, U46619) und der Aggregationsprozess optisch mittels Nephelometrie erfasst. Die Methode unterliegt einer grossen Intra- und Inter-Assay-Variabilität und bedarf spezieller Standardisierung.

**Korrespondenz:**
Prof. Dr. med. Dimitrios Tsakiris
Diagnostische Hämatologie
Universitätsspital
CH-4031 Basel
dimitrios.tsakiris[at]usb.ch

**Literatur**

1 Rydz N, James PD. Approach to the diagnosis and management of common bleeding disorders. Semin Thromb Hemost. 2012;38(7):711–9.
2 Hayward CP, Moffat KA, Liu Y. Laboratory investigations for bleeding disorders. Semin Thromb Hemost. 2012;38(7):742–52.
3 Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Bleeders, bleeding rates, and bleeding score. J Thromb Haemost. 2013;11 Suppl 1:142–50.
4 Toh CH, Alhamdi Y. Current consideration and management of disseminated intravascular coagulation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:286–91.
5 Pötz B, Katharina M (eds.). Hämostaseologie. Stuttgart: Springer Verlag; 2010.
6 Hayward CP, Moffat KA, Raby A, et.al. Development of North American consensus guidelines for medical laboratories that perform and interpret platelet function testing using light transmission aggregometry. Am J Clin Pathol. 2010;134(6):955–63.