

Starke vaginale Blutungen nach Kaiserschnittentbindung

Verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, was tun?

Dr. med. Nurullah Aslan^a, Prof. Dr. med. Lorenzo Alberio^b, Dr. med. Sabine Blum^b

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

^a Département de Médecine Interne, ^b Service d'hématologie

Fallbeschreibung

Eine 35-jährige Patientin leidet zwei Wochen nach der Kaiserschnittentbindung ihres ersten Kindes an starken vaginalen Blutungen und einem grossen subkutanen Hämatom entlang der Narbe. Aufgrund einer ausgeprägten Anämie erhält sie mehrere Erythrozytentransfusionen und wird zweimal reoperiert. Dabei erfolgt die lokale Verödung eines Gefässes, wodurch die Blutung teilweise gestoppt werden kann. Überdies weist die Patientin nach Anwendung einer Blutdruckmanschette ein grosses Hämatom am rechten Arm auf.

Zu diesem Zeitpunkt bestehen keine Anzeichen für eine Infektion. Die Familienanamnese ist in Bezug auf eine Hämophilie oder sonstige erbliche hämorrhagische Erkrankungen negativ. Aus der Anamnese der Patientin gehen eine Appendektomie und eine Tonsillektomie ohne Blutungskomplikationen hervor. Vor dem Kaiserschnitt wurde keine Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) durchgeführt.

Frage 1: Welche Erstuntersuchung ist zu veranlassen?

- a) Kleines Blutbild (KBB), Prothrombinzeit (PZ), aPTT, Fibrinogen
- b) Blutungszeit und KBB
- c) Thrombozytenfunktionstest, PZ, aPTT, Fibrinogen
- d) Test auf von-Willebrand-Krankheit, PZ, aPTT, Thrombinzeit (TZ), Fibrinogen
- e) Angiographie, KBB, PZ, aPTT, TZ, Fibrinogen

Bei einer postoperativen Blutung sollte zunächst nach einer chirurgischen Komplikation gesucht werden. Ferner sollten Laboruntersuchungen mit KBB, PZ, aPTT und Fibrinogen durchgeführt werden, um einen ersten Überblick über die Hämostase zu erhalten und die nachfolgende Diagnostik festzulegen. Im Spitalbereich ist eine Bestimmung der TZ erforderlich, um eine Kontamination mit Heparin oder einem direkten Thrombinhemmer (Dabigatran) auszuschliessen. Die Fibrinogenbestimmung ist sinnvoll, um eine Verlängerung der PZ oder der aPTT aufgrund von Fibrinogenmangel auszuschliessen.



Nurullah Aslan

Laboruntersuchungen auf spezifische Ursachen (Antworten C und D) sind erst im zweiten Schritt vorgesehen. Der Test auf die von-Willebrand-Krankheit oder der Thrombozytenfunktionstest sind nur bei einer ungewöhnlichen Blutung sinnvoll und wenn die Resultate der unter Antwort A vorgeschlagenen Labortests keine schlüssige Erklärung liefern.

Die seit Langem im präoperativen Bereich angewendete Bestimmung der Blutungszeit kann nach der Methode von Duke oder Ivy erfolgen. Dabei werden mit einer Microlance-Kanüle eine Verletzung am Ohrfläppchen (nach Duke) oder drei Verletzungen am Unterarm (nach Ivy) verursacht. Anschliessend wird das austretende Blut alle 30 Sekunden lang gesammelt, bis die Blutung aufhört. Dieser Test ist veraltet, nicht standardisiert und sollte nicht mehr durchgeführt werden. Er wurde inzwischen durch den PFA-200-Test (Platelet Function Analyzer, Siemens, Marburg, Deutschland) ersetzt. Dieser erfolgt in vitro, wodurch er besser standardisierbar ist, und stellt eine gute Screeningmethode für die von-Willebrand-Krankheit, jedoch nicht für eine Thrombozytendysfunktion dar [1]. Der PFA-200-Test darf weder bei Patienten unter nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) oder Acetylsalicylsäure noch im Falle einer Thrombozytopenie von <100 G/l oder eines Hämatokrit von <0,35 l/l angewendet werden.

Die von-Willebrand-Krankheit und die Thrombozytendysfunktion sind die häufigsten erblichen hämorrhagischen Erkrankungen. Die Prävalenz der von-Willebrand-Krankheit wird auf 1% geschätzt. Der Blutungsscore der *International Society on Thrombosis and Haemostasis* («ISTH Bleeding Assessment Tool») [2] ist bei jeder Suche nach Blutungsursachen ein validiertes Instrument zur Feststellung der von-Willebrand-Krankheit und eine Entscheidungshilfe, ob im Rahmen der ätiologischen Abklärung das Vorliegen der von-Willebrand-Krankheit und einer Thrombozytendysfunktion untersucht werden sollte.

Die richtige Antwort auf Frage 1 ist A. Bei unserer Patientin scheint das Vorliegen der von-Willebrand-Krankheit oder einer Thrombozytopathie angesichts einer derart starken Blutung und fehlender vorher-

gehender spontaner oder postoperativer Blutungen unwahrscheinlich. Die Blutuntersuchung ergibt eine Anämie mit einem Hämoglobinwert (Hb) von 88 g/l, einem Thrombozytenwert von 302 G/l, einer auf 75 Sekunden verlängerten aPTT, einer PZ von 100% und einem Fibrinogenwert von 4,7 g/l. Angesichts dieses Laborbefundes und des Auftretens einer Blutung ausserhalb des Operationsgebiets (Hämatom am Arm) wäre eine sofortige Angiographie vor der Durchführung eines Blutgerinnungstests wahrscheinlich nicht sinnvoll. Es ist zu beachten, dass bei der Einnahme von Gerinnungsfaktoren postoperative Blutungen auftreten können. Diese müssen dann substituiert werden, um die Blutung zu stillen. In einem solchen Fall würde der Gerinnungstest jedoch auch eine pathologische PZ aufweisen. Wir haben es also mit einer isolierten, verlängerten aPTT zu tun.

Frage 2: Welche der folgenden Laboruntersuchungen ist bei einer verlängerten aPTT am wenigsten sinnvoll?

- a) Ein aPTT-Mischversuch
- b) Eine Bestimmung der Faktoren VIII, IX, XI und eventuell XII
- c) Eine Bestimmung der Thrombinzeit und der Anti-Xa-Aktivität
- d) Eine Untersuchung der Faktoren des extrinsischen Wegs
- e) Die Suche nach einem früheren aPTT-Wert

(A) Der aPTT-Mischversuch ist eine einfache und sehr informative Analyse. Dabei handelt es sich um einen Orientierungstest, um zwischen einer verlängerten aPTT aufgrund eines Gerinnungsfaktormangels oder des Vorliegens eines Gerinnungsfaktorinhibitors zu unterscheiden. Bei diesem Test wird Blutplasma des Patienten mit normalem Kontrollplasma vermischt. Die aPTT der Mischung wird zum ersten Mal direkt nach dem Vermischen gemessen, um einen Gerinnungsfaktormangel oder schnelle Inhibitoren wie Lupusinhibitoren zu identifizieren. Nach einer längeren Inkubationszeit von einer oder zwei Stunden bei 37 °C wird die aPTT der Mischung ein zweites Mal gemessen, um eventuelle Inhibitoren wie langsame Faktor-VIII-Inhibitoren nachzuweisen. Dieser Test hat den Vorteil, dass er in den meisten Labors durchgeführt werden kann, auch wenn diese nicht spezialisiert sind.

(B) Bei einem ausreichend hohen Faktor-VIII-, -IX- und -XI-Mangel besteht ein Blutungsrisiko. Ein Faktor-XII-, Kallikrein- oder HMWK-Mangel (hochmolekulares Kininogen), die ebenfalls durch einen aPTT-Test in vitro festgestellt werden, haben hingegen keine Auswirkungen auf die Blutgerinnung in vivo. Diese Anomalien kommen, insbesondere im Spitalbereich, häufig vor, da während der Akutphase eines entzündlichen Zustandes entsprechende Mängel auftreten können. Vor diesem Hintergrund ist eine verlängerte aPTT als

zufälliger Laborbefund zu werten, der nicht als Erklärung für die Blutungen taugt. Die Blutung unserer Patientin ist demnach nicht mit einem Faktor-XII-Mangel zu erklären.

(C) Eine verlängerte TZ kann auf eine Heparininjektion oder eine Blutabnahme aus einer Vene mit hoher Heparinkonzentration zurückzuführen sein. Dieselbe Konstellation kann bei einer Therapie mit den neuen oralen Antikoagulanzen wie zum Beispiel Dabigatran auftreten. Die Anti-Xa-Aktivität kann ebenfalls auf eine Heparin- oder beispielsweise Rivaroxabangabe hinweisen. Bei unserer Patientin konnte die Gabe derartiger Medikamente anamnestisch rasch ausgeschlossen werden.

(D) Da die PZ im Normbereich liegt, ist eine Untersuchung der Faktoren des extrinsischen Wegs nicht sinnvoll.

(E) Die Suche nach einem früheren aPTT-Wert ermöglicht es, die Diagnostik auf eine erworbene oder angeborene Erkrankung einzugrenzen. Die Patientin hat jedoch in der Vergangenheit weder spontane noch durch einen chirurgischen Eingriff hervorgerufene Blutungen gezeigt und weist diesbezüglich auch keine positive Familienanamnese auf. Daher sind eine Hämophilie A (Faktor-VIII-Mangel) oder B (Faktor-IX-Mangel) beziehungsweise ein erblich bedingter Faktor-XI-Mangel sehr unwahrscheinlich. Die Blutungen unserer Patientin sind neu aufgetreten, und sie hat keine Antikoagulanzen eingenommen. Daher müssen die Faktoren des intrinsischen Wegs untersucht werden. Die Untersuchung ergibt eine TZ und Werte der Faktoren IX und XI im Normbereich, ein von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF-Ag) von 120% und einen auf 3% verringerten Faktor-VIII-Wert (Normwert 70–150%). Ein isolierter Faktor-VIII-Mangel ist bei erblich bedingter oder erworbener Hämophilie zu beobachten. Die Unterscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten erfolgt aufgrund des Mischversuchs und der Anamnese. Bei erblich bedingter Hämophilie VIII gibt der prozentuale Anteil des Faktors VIII Auskunft über den Schweregrad der Erkrankung. Bei erworbener Hämophilie ist dies jedoch nicht der Fall.

Frage 3: Welche Aussage in Bezug auf den Mischversuch ist falsch?

- a) Beim Mangel eines Faktors des intrinsischen Wegs normalisiert sich die aPTT.
- b) Bleibt die aPTT weiterhin pathologisch, weist dies auf das Vorhandensein eines Inhibitors hin.
- c) Er ist sinnvoll bei Verdacht auf ein Lupus-Antikoagulanzen.
- d) Er ist sinnvoll, wenn Blutungen mit verlängerter PZ oder aPTT bestehen.
- e) Er ist in der Notfallmedizin nicht sinnvoll, da die Resultate frühestens nach 24 Stunden vorliegen.

Das Prinzip des Mischversuchs wurde unter Frage 2 beschrieben. Erfolgt nach der Mischung des Patientenplasmas mit dem Kontrollplasma eine Normalisierung der aPTT, bedeutet dies, dass das Patientenplasma einen Gerinnungsfaktormangel aufweist. Im Kontrollplasma ist der entsprechende Gerinnungsfaktor enthalten, wodurch sich die aPTT normalisiert. Die Antworten A und D sind richtig.

Bleibt die aPTT nach der Vermischung des Plasmas pathologisch, weist dies auf einen Inhibitor im Patientenplasma, der eine Normalisierung der aPTT verhindert (meist ein Faktor-VIII-Inhibitor), oder ein Antikoagulans hin. Letzteres kann zum Beispiel bei einem Antiphospholipidsyndrom oder systemischen Lupus erythematodes vorhanden sein. Paradoxerweise ist das Vorliegen eines Lupus-Antikoagulans mit verlängerter aPTT mit einem erhöhten Thrombose- anstatt mit einem erhöhten Blutungsrisiko korreliert. Die Antworten B und C sind richtig.

Üblicherweise wird die aPTT im Mischversuch sofort nach der Vermischung bestimmt und nach einer Stunde wiederholt, denn wenn ein Inhibitor vorhanden ist, kann nach der Inkubationszeit eine verlängerte aPTT nachgewiesen werden. Demzufolge ist Antwort E falsch. Der Mischversuch kann auch in der Notfallmedizin sinnvoll sein, da die Resultate rasch vorliegen. Im Fall unserer Patientin war der Faktor-VIII-Wert verringert und die aPTT normalisierte sich im Mischversuch nach der Inkubationszeit nicht (Tab. 1). Dies lässt das Vorhandensein eines Faktor-VIII-Inhibitors vermuten. Daher wurde ein Test auf diesen Inhibitor durchgeführt, der mit 10,0 Bethesda-Einheiten (BE) (Bethesda-Methode, Normwert <0,4 BE) positiv ausfiel. Unsere Patientin weist also eine erworbene Hämophilie A aufgrund des Vorhandenseins eines Faktor-VIII-Inhibitors auf.

Tabelle 1: Resultate des Mischversuchs, typisch für einen langsamen Inhibitor.

	T0	T1
aPTT der Patientin	73 [s]	73 [s]
aPTT Kontrollplasma	21 [s]	21 [s]
aPTT Mischung	35 [s]	61 [s]

Frage 4: Wann ist bei einer Blutung nicht von vornherein vom Vorhandensein eines Faktor-VIII-Inhibitors auszugehen?

- a) Bei rheumatoider Polyarthrit
- b) Bei einer spontanen Blutung bei alten Patienten mit neu gestellter Lymphomdiagnose
- c) Bei starken oder langandauernden spontanen Blutungen peripartaler Frauen
- d) Bei bekannter Hämophilie A
- e) Bei verlängerter aPTT während der Einnahme von Rivaroxaban

Die Inzidenz für das Vorhandensein von Faktor-VIII-Inhibitoren liegt bei ca. 1 Million pro Jahr, ein seltener Fall, den Nephrologen möglicherweise nur einmal in ihrer Karriere zu Gesicht bekommen. Nichtsdestotrotz ist es sehr wichtig, an diese Möglichkeit zu denken und die entsprechende Situation zu erkennen, da sie tödlich enden kann, wenn nicht unverzüglich die richtigen Massnahmen ergriffen werden. Typischerweise haben die Patienten unerklärliche, spontane, meist idiopathische, aber auch peripartale, krebserkrankte (in manchen Fällen wurde der Krebs noch nicht diagnostiziert), immunallergische (disseminierter Lupus erythematodes, rheumatoide Polyarthrit) oder medikamentös bedingte (Sulfonamid, Phenytoin, Interferon, Fludarabin) Blutungen. Bei einer Schwangerschaft entwickeln sich die meisten erworbenen Hämophilien nach der Entbindung.

Auch bei bereits bekannter Hämophilie ist das Auftreten eines Inhibitors möglich. In diesem Fall entwickeln sich Inhibitoren gegen die substituierten Gerinnungsfaktoren, die diese Patienten erhalten. Dies würde bei den üblichen Kontrollen im Fachzentrum jedoch festgestellt und wäre dem Patienten somit wahrscheinlich bekannt.

Bei der Anwendung eines Antikoagulans, das die Blutungen erklären könnte, ist nicht von vornherein vom Vorhandensein eines Inhibitors auszugehen.

Frage 5: Welche Notfallbehandlung ist bei erworbener Hemmkörperhämophilie am sinnvollsten?

- a) Die Verabreichung eines Faktor-VIII-Konzentrats
- b) Eine Kombination aus Faktor-VIII- und vWF-Konzentrat
- c) Gefrorenes Frischplasma (GFP)
- d) Prothrombinkomplex-Konzentrat (Faktoren II, VII, X, IX)
- e) Humaner aktivierter Faktor VII

Beim Vorliegen eines Inhibitors führt die Verabreichung des Faktors, der gehemmt wird, zu einer verstärkten Antikörperbildung, was die Situation verschlimmern kann. Demnach sind die Antworten A, B und C, bei denen die Gabe von Faktor VIII vorgesehen ist, potentiell gefährlich, obwohl diese ab einem entsprechenden Inhibitorwert (unter 5 BE) möglich ist. Die Verabreichung von Prothrombinkomplex-Konzentrat ergibt keinen Sinn, da es lediglich Faktor VII in inaktivierter Form und geringer Menge sowie Vitamin-K-abhängige Gerinnungsfaktoren enthält. Im Falle akuter Blutungen aufgrund einer erworbenen Hämophilie kann die Behandlung mit humanem aktiviertem Faktor VII erfolgen. Ist diese Behandlung vor Ort nicht verfügbar, muss eine sofortige Verlegung in ein entsprechend ausgestattetes Zentrum erfolgen. Nach der Substitution ist der Patient zwingend einer hämatologischen Untersuchung zu unterziehen.

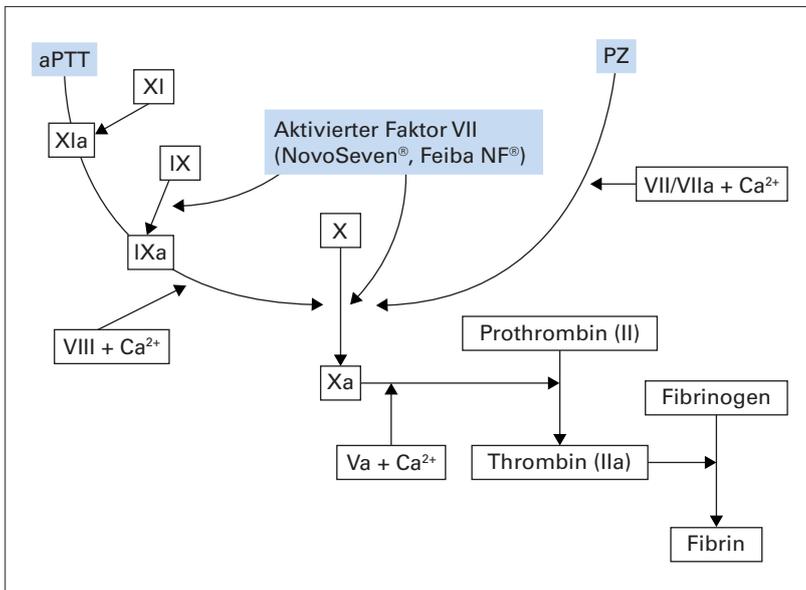


Abbildung 1: Verabreichung von aktiviertem Faktor VII zur Umgehung des Faktor-VIII-Mangels.

aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit, PZ = Prothrombinzeit

Diskussion

Im Falle unserer Patientin, bei der vor der Entbindung per Kaiserschnitt keine Blutungen zu beobachten waren, ist der Inhibitor wahrscheinlich postpartum aufgetreten. In einer Studie des EACH2-Registers (n = 501) von Tengborn et al. [3], wurden 42 Fälle (8,4%) von peripartal erworbener Hämophilie A mit einem medianen Faktor-VIII-Spiegel von 2,5 IU/dl zum Diagnosezeitpunkt dokumentiert. Bei 8 Patientinnen wurde das präpartale Auftreten eines Inhibitors dokumentiert. Die postpartale Diagnose wurde im Durchschnitt innerhalb von 89 Tagen (21–120) gestellt. Bei 74% der Frauen kam es unter primärer Immunsuppression (Steroidmonotherapie/Steroid + Zytostatikum/Steroid

+ Immunglobulin i.v./Steroid + Rituximab) zu einer kompletten Remission. Das internationale EACH2-Register berichtet über Fälle, in denen der Faktor-VIII-Inhibitor bei weiteren Schwangerschaften erneut auftrat und in denen es zu einem Rezidiv der erworbenen Hämophilie A kam. Auch eine Übertragung des Inhibitors auf das Kind, die noch mehrere Monate nach der Geburt bestand, wurde beobachtet. Dies war bei unserer Patientin jedoch nicht der Fall.

Unsere Patientin wurde in der Akutphase mit aktiviertem Faktor VII behandelt, um den Faktor-VIII-Mangel zu umgehen (Abb. 1). Anschliessend erhielt sie täglich Steroide und vier Wochen lang einmal wöchentlich Rituximab (Anti-CD20-Antikörper, Oberflächenprotein der B-Lymphozyten, welche die entsprechenden Autoantikörper produzieren). Der Hämoglobinwert konnte innerhalb von zwei Wochen stabilisiert und die aPTT auf 51 s verkürzt werden. Der Faktor-VIII-Spiegel blieb jedoch weiterhin zu niedrig und der Inhibitor war unter Steroidbehandlung noch mehrere Monate lang vorhanden. Eine Substitutionsbehandlung mit aktiviertem Faktor VII war über mehrere Wochen erforderlich. Dank der immunsuppressiven Behandlung konnten schliesslich alle Antikörper eliminiert werden, wodurch sich sowohl die aPTT als auch der Faktor-VIII-Spiegel wieder normalisierten.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- Quiroga T, Goycoolea M, Munos B, Morales M, Aranda E, Panes O, et al. Template bleeding time and PFA-100 have low sensitivity to screen patients with hereditary mucocutaneous hemorrhages: comparative study in 148 patients. *J Thromb Haemost.* 2004;2:892–8.
- Elbatarny M, Mollah S, Grabel J, Bae S, Deforest M, Tuttle A, et al. Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project. *Haemophilia.* 2014;20(6):831–5.
- Tengborn, L, Baudo F, Huth-Kühne A, Knoebl P, Lévesque H, Marco P, et al. on behalf of the EACH2 registry contributors. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG.* 2012;119:1529–37.

Korrespondenz:
Dr. med. Nurullah Aslan,
Oberarzt, Centre Hospitalier
Universitaire Vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
nurullah.aslan[at]chuv.ch

Antworten:

Frage 1: a. Frage 2: d. Frage 3: e. Frage 4: e. Frage 5: e.