



MEDISYN



Diagnostik bei Hämostasestörungen

Blutungsneigung & Thrombophilie

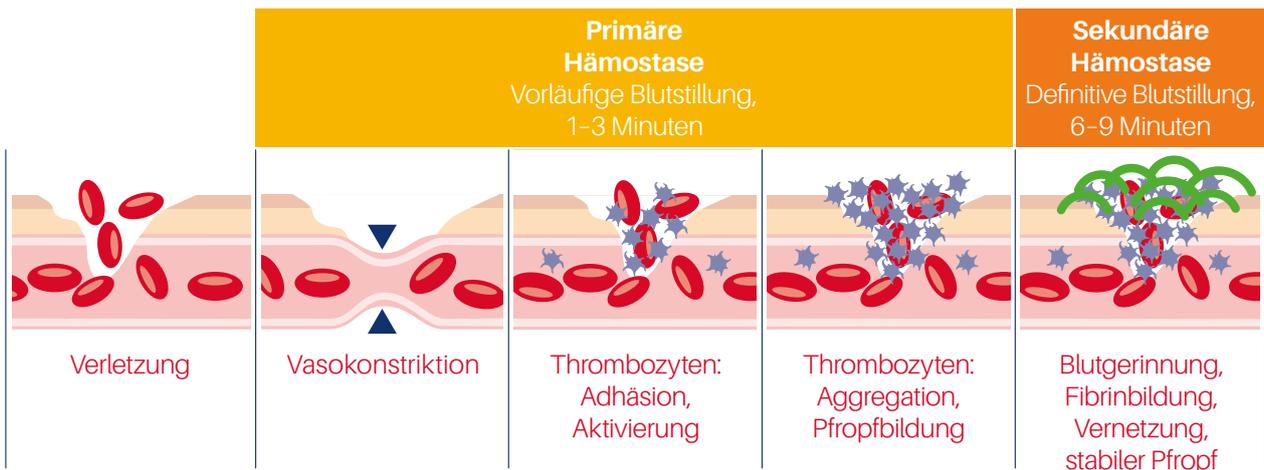
Blutungsneigung

Bei einer pathologischen Blutungsneigung dauern Blutungen zu lange, sind zu stark oder treten ohne adäquaten Anlass auf. Zugrunde liegen ihr Störungen der Hämostase, eines Systems, an dem drei Komponenten beteiligt sind: Blutgefäße, Thrombozyten und plasmatische Gerinnungsfaktoren.

Die normale Hämostase

Die Hämostase läuft in zwei Phasen ab. In der primären Hämostase wird durch Vasokonstriktion und einen entstehenden Thrombozyten-Pfropf eine vorläufige Blutstillung erreicht. In der folgenden sekundären Hämostase, der Blutgerinnung, wird der Plättchen-Pfropf durch Einbau von Fibrinfäden stabilisiert.

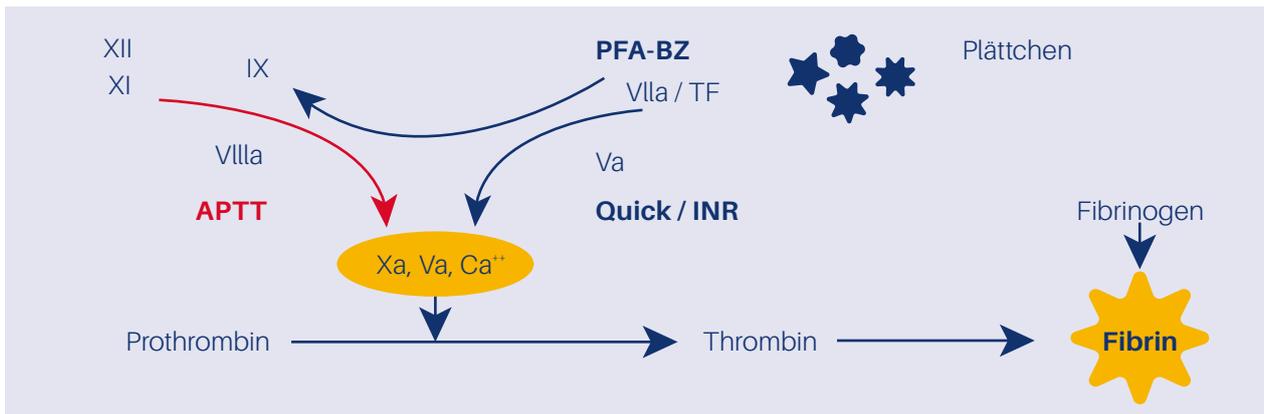
Ablauf der Hämostase



Die normale Blutgerinnung

In der Regel ausgelöst durch den Tissue Factor (TF) startet die Blutgerinnung als ein komplexer Prozess, bei dem verschiedene lösliche Gerinnungsfaktoren (Enzyme) mit Zellstrukturen interagieren und sich kaskadenartig gegenseitig aktivieren. Das klassische Gerinnungsmodell, das vor allem die Reaktionsfolge der Gerinnungsfaktoren wiedergibt und für das Verständnis der Labortests immer noch nützlich ist, beschreibt zwei Aktivierungswege: den extrinsischen (Start mit TF, hauptsächlicher Weg) und den intrinsischen (wirkt v.a. unterstützend) Weg.

Die klassische Gerinnungskaskade¹



Klassische Ansicht der Gerinnungskaskade mit Darstellung des extrinsischen (blauer Pfeil) und intrinsischen (roter Pfeil) Wegs. Die Gerinnungsfaktoren werden in römischen Zahlen wiedergegeben. APTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Quick: Thromboplastinzeit, INR: «International normalized Ratio», BZ: Blutungszeit, PFA: «Platelet Function Analyzer» Thrombozytenokklusionstest

Ursachen von Blutungsneigungen

In rund 70% der Fälle ist eine Blutungsneigung thrombozytär (Thrombopenie, Thrombopathie) bedingt, in 20% Folge einer plasmatischen Gerinnungsstörung und in 10% ist die Ursache vaskulär.

Die Hämostasestörungen können angeboren oder erworben sein. Angeborene Ursachen sind in der Regel auf einen einzigen Defekt im Hämostasesystem zurückzuführen, bei erworbenen Störungen bestehen oft mehrere Anomalien.²

Am häufigsten werden erworbene Blutungsneigungen durch Medikamente/Antikoagulantien hervorgerufen. Unter den angeborenen Störungen ist das Von-Willebrand-Syndrom am weitesten verbreitet.

Abklärung einer Blutungsneigung

Die Abklärung umfasst eine hämostaseologische Anamnese, eine körperliche Untersuchung und – diagnostisch zentral – die Laboranalysen.

Anamnese

Bei der Anamnese empfiehlt sich ein systematisches Vorgehen anhand eines definierten Fragebogens (siehe Tabelle).

Gezielter Fragebogen Blutungsneigung¹

- | | |
|--|------------------------------------|
| • Hautblutungen, Hämatomneigung | • Blutungen nach Geburten |
| • Nasenblutungen (Frequenz, Intensität) | • Gelenk- und/oder Muskelblutungen |
| • Menstruationsblutungen (Dauer, Intensität) | • Familiäre Häufung |
| • Blutungen nach operativen Eingriffen | |

Körperliche Untersuchung

Frische Blutungen können sich als Petechien (stecknadelkopfgrosse Flecken), Ekchymosen (münzgrosse Flecken), Suffusionen (grossflächige diffuse Blutungen) oder Hämatome (abgegrenzte Blutungen) in Geweben zeigen.³

Aus der Art der Blutung kann nur bedingt auf die Ursache geschlossen werden. Vaskuläre Störungen äussern sich meistens als Hämatome, Haut- oder Gastrointestinal-Blutungen. Thrombozytäre Defekte verursachen Petechien, Zahnfleischblutungen, Nasenblutungen, Gastrointestinal- oder ZNS-Blutungen. Störungen der plasmatischen Gerinnung manifestieren sich oft als Hämatome in den Muskellogen, als Hautblutungen, intraartikuläre Blutungen oder Blutungen nach Trauma.⁴

Labordiagnostik

Bei Verdacht auf hereditäre oder erworbene Blutungsneigung soll eine Basisdiagnostik durchgeführt werden. Diese umfasst ein Blutbild, die Globaltests der Gerinnung und der Plättchenfunktion (Thrombozytenokklusionstest PFA). Ergänzend werden auch der Von-Willebrand-Faktor und Faktor XIII bestimmt, weil diese durch die Globaltests nicht erkannt werden.

Mit der Basisdiagnostik erfasst man die häufigen und seltenen Störungen der Hämostase. Im Blutbild lässt sich insbesondere eine Thrombopenie erkennen, die weiter abgeklärt werden muss. Je nach Resultat der Globaltests wird die Abklärung mit Spezialanalysen erweitert, wie z. B. gezielte Bestimmung der Gerinnungsfaktoren oder Analyse der Thrombozytenfunktion mittels Plättchenaggregation und/oder Immunphänotypisierung.

Basisdiagnostik Blutungsneigung¹	Erweiterte Spezialanalysen Blutungsneigung¹
<p>Anamnese Klinische Untersuchung</p> <p>Labordiagnostik</p> <ul style="list-style-type: none">• Blutbild• Quick/INR• APTT• Fibrinogen• Faktor VIII• Von Willebrand Faktor• Faktor XIII• Thrombozytenokklusionstest PFA	<p>Bei abnormen Quick/INR</p> <ul style="list-style-type: none">• Bestimmung der Faktoren II, V, VII, X, Thrombinzeit <p>Bei verlängerter APTT</p> <ul style="list-style-type: none">• Bestimmung der Faktoren VIII, IX, X, XI, XII, Thrombinzeit• Lupus Antikoagulans, Antiphospholipid-Antikörper• Autoantikörper gegen Gerinnungsfaktoren

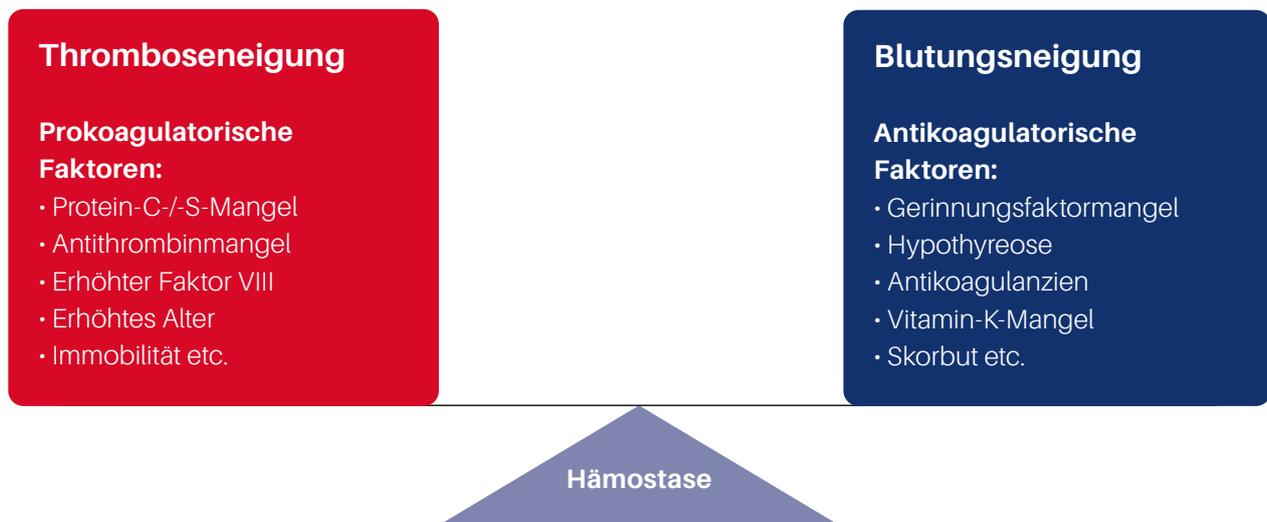
APTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Quick: Thromboplastinzeit, INR: «International normalized Ratio», PFA: «Platelet Function Analyse» Thrombozytenokklusionstest

Bei Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) oder direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) sind Quick/INR verlängert, bei Gabe von Heparinen oder DOAK ist die APTT verzögert.

Thrombophilie

Um eine übermässige Aktivität des Gerinnungssystems, einer Komponente der Hämostase, zu verhindern, existieren zwei wichtige Kontroll-Systeme: Gerinnungs-Inhibitoren und Fibrinolyse. Sie tragen dazu bei, im Falle einer Gefässverletzung die Gerinnung lokal zu begrenzen und die im gesamten Kreislauf immer ablaufenden minimalen Gerinnungsvorgänge zu neutralisieren. So resultiert physiologisch ein Gleichgewicht pro- und antikoagulatorischer Faktoren. Überwiegen erstere, besteht eine Neigung zur intravaskulären pathologischen Gerinnung. Diese als Thrombophilie oder Thromboseneigung bezeichnete, angeborene oder erworbene Störung, ist vor allem bedingt durch überaktive Gerinnungsfaktoren, mangelnde oder dysfunktionale Gerinnungs-Inhibitoren oder Defekte im Fibrinolyse-System. Thrombosen und Embolien entstehen dabei in Venen und/oder Arterien.

Hämostase im Gleichgewicht



Venöse Thrombophilie

Bei einer venösen Thrombophilie besteht eine Neigung zur Entwicklung tiefer Venenthrombosen (TVT) in typischer und atypischer Lokalisation sowie von Lungenembolien.

Wenn bei einer venösen Thromboembolie (VTE) keine Risikofaktoren vorliegen, handelt es sich um eine «nicht provozierte» (idiopathische) VTE. Wenn starke Risikofaktoren vorhanden sind, gelten sie als «provozierende», bei schwachen spricht man von «nicht provozierenden». Zusätzlich wird bei VTE-Risikofaktoren zwischen «transitorischen», z. B. bei einer grösseren Operation, und «persistenten», z. B. bei angeborener Thrombophilie, unterschieden. Diese Einteilung beeinflusst die Dauer der Antikoagulation.

Erworbene und angeborene Risikofaktoren für venöse Thromboembolien⁵



Zu den etablierten angeborenen Risikofaktoren zählen ein Mangel antikoagulatorischer Proteine (Antithrombin-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel) oder eine Mutation des Faktors II (Prothrombin-G20210A-Mutation) oder V (R506Q, Faktor-V-Leiden-Mutation).⁶

Arterielle Thrombophilie

Eine arterielle Thrombophilie tritt in der Regel nicht isoliert auf, sondern ist mit einer venösen kombiniert. Arterielle Thrombosen verursachen Herzinfarkte und viele Schlaganfälle. Sie entstehen auf dem Boden einer Atherosklerose und sind deshalb mit den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert: Hypertonie, Dyslipidämie, Rauchen, Diabetes mellitus, Alter. Eine angeborene oder erworbene arterielle Thrombophilie erhöht – vor allem bei atherosklerotisch veränderten Arterien – das Risiko atherothrombotischer Ereignisse.

Erworbene venöse und arterielle Thrombophilie-Risikofaktoren	
• Hormontherapie (Östrogen/Gestagen)	• Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
• Polycythaemia vera	• Thrombotisch thrombozytopenische Purpura
• Essenzielle Thrombozythämie	• Heparininduzierte Thrombozytopenie

Abklärung

Die Abklärung auf Thrombophilie umfasst Anamnese einschliesslich Familie, klinische Untersuchung und Labordiagnostik.

Labordiagnostik

Da Thrombophilien in der Gesamtbevölkerung und auch bei Personen nach thromboembolischen Ereignissen eher selten gefunden werden, sind Laborabklärungen nur empfehlenswert, wenn klinische Hinweise existieren. Daraus werden folgende Indikationen für Laborabklärungen abgeleitet.

Anamnestische Abklärungsindikationen

Bei Personen mit Thrombose	Bei Personen ohne Thrombose
<ul style="list-style-type: none">• Alter < 55 Jahre• Patienten mit unprovoked tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie• Patienten mit rezidivierenden unprovoked tiefen Venenthrombosen oder Lungenembolien• Thrombose in der Schwangerschaft• Keine Abklärung für distale Thrombosen• Keine Abklärung für oberflächliche Thrombosen	<ul style="list-style-type: none">• Alter < 55 Jahre• Betroffener Patient mit schwerer Thrombophilie in der Familie• Antithrombin-, Protein-C-, Protein-S-Mangel, homozygote F2- oder F5-Mutation• Frauen mit kombinierten hormonellen Kontrazeptiva und rezidivierenden Thrombosen oder Thrombosen in > 2 Angehörigen in der Familie• Frauen mit kombinierten hormonellen Kontrazeptiva und bekannter hereditärer Thrombophilie in der Familie

Vollständige Thrombophilie-Abklärung⁷

- Blutbild
- Quick/INR
- APTT
- Fibrinogen
- D-Dimere
- Protein C funktionell, Protein S funktionell, Antithrombin funktionell
- Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC-Resistenz)
- Lupus-Antikoagulans
- Autoantikörper gegen β -2-Glykoprotein I (IgG + IgM) und Antikardiolipin (IgG + IgM)
- Prothrombin-Genmutation G20210A und Faktor-V-Leiden-Mutation (R506Q)

APTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Quick: Thromboplastinzeit, INR: «International normalized Ratio»

Das Blutbild dient dem Nachweis oder Ausschluss von Krankheiten, die zu Thrombosen prädisponieren, z. B. myeloproliferative Neoplasien.



Gut zu wissen

Die Thrombophilie-Abklärung soll nicht in der Akutphase einer Thrombose erfolgen. Idealerweise soll sie einen Monat nach Ende der Antikoagulation durchgeführt werden. Eine Untersuchung in der stabilen Phase der Antikoagulation wäre bedingt auch möglich, bedarf aber einer vorsichtigen Interpretation gewisser Parameter, die sich durch die Antikoagulantien künstlich verändern. Während einer Schwangerschaft sollte die Abklärung nicht durchgeführt werden, sondern erst sechs Monate nach der Geburt (zwei Ausnahmen: Antithrombin-Bestimmung bei Thrombose in der Schwangerschaft und sofortige Protein-C-Bestimmung bei Purpura fulminans des Neugeborenen).⁷



MEDISYN unterstützt Sie bei der Abklärung von Hämostasestörungen

MEDISYN bietet ein komplettes Spektrum von Laboruntersuchungen zur Abklärung von Blutungsneigungen und Thrombophilien an. Unsere Experten in Hämostaseologie unterstützen in der Festlegung einer zielführenden, effizienten Abklärungsstrategie.

Kontakt:

Bei Fragen kontaktieren Sie gerne unseren diensthabenden medizinischen Experten von Mo – Fr 8–19 h unter 0800 393 38 oder per E-Mail an famh.dch@medisyn.ch.

Referenzen: **1.** Leoncini L, Tsakiris D. Blutungsneigung, Basisdiagnostik erster Schritt. Der informierte @rzt. 2021; 11: 12. **2.** Alli N, et al. Acquired bleeding disorders. S Afr Med J. 2018; 108(3): 159-165. **3.** Larsen R. Blutgerinnung. Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege. 2016; 276-281. **4.** Alli N, et al. Inherited bleeding disorders. S Afr Med J. 2018; 108(1): 9-15. **5.** Crous-Bou M, Harrington LB, Kabrhel C. Environmental and Genetic Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. Semin Thromb Hemost. 2016; 42(8): 808-820. **6.** Stevens SM, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. J Thromb Thrombolysis. 2016; 41(1): 154-164. **7.** Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilie. SWISS MEDICAL FORUM – SCHWEIZERISCHES MEDIZIN-FORUM. 2020; 20(5–6): 73-78.



MEDISYN

MEDISYN SA

Sternmatt 6
6010 Kriens

www.medisyn.ch

© 2024 MEDISYN SA. Alle Rechte sind vorbehalten. Wir lehnen soweit gesetzlich zulässig jegliche Haftung für etwaige Irrtümer, Fehler oder ungenaue Preise ab. Sämtliche Texte, Bilder und Inhalte unterliegen dem Urheberrecht von MEDISYN SA.

Ausgabe 01/2024