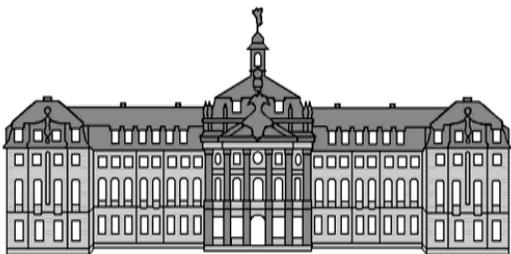

Seminar Hämostaseologie

Prof. Dr. med. Rolf Mesters

Medizinische Klinik und Poliklinik A

Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie, Pneumologie

Universitätsklinikum Münster



Sommersemester 2022

Blutungsstörungen

- **angeboren vs. erworben**
- **klinischen Gesamtkontext beachten**
- **Globaltests (Quick, APTT, Thrombozyten)**
- **Blutausstrich bei Thrombozytopenien + MPV**
- **Gezielte Spezialdiagnostik (insbesondere von Willebrand Syndrom, Thrombozytopathie, FXIII-Mangel)**

Blutungsstörungen

- **von Willebrand Syndrom**
- **Thrombozytopathien**
 - **Storage pool Defekte**
 - **„Aspirin-like“ Defekte**
 - **Bernard-Soulier Syndrom**
 - **Thrombasthenie Glanzmann**
- **Thrombozytopenien**
- **Koagulopathien**
 - **Hämophilie A/B**

Präanalytische Fallstricke

- **Blutentnahme-Technik**
 - langer venöser Stau → Fibrinolyseaktivierung
 - verzögerte Blutentnahme, kleinlumige Kanülen, verschärfte Aspiration
→ Thrombingeneration → Fibrinbildung → Verbrauch
 - **Unterfüllung der Probe u. Schaumbildung**
 - höhere Citratkonzentrationen → verlängerte Gerinnungszeiten
 - **Hämatokrit-Wert (>55-60%)**
 - verlängerte Gerinnungszeiten
 - **Pseudo-Thrombozytopenie**
 - **Heparin**
-

Kasuistik

Patient:

17 Jahre, weiblich

Anamnese:

Nachblutung nach ZE, TE, Adenotomie,
verstärkte Menstruationsblutung

Befunde:

Quick 82, APTT 41s, Thromboz. normal

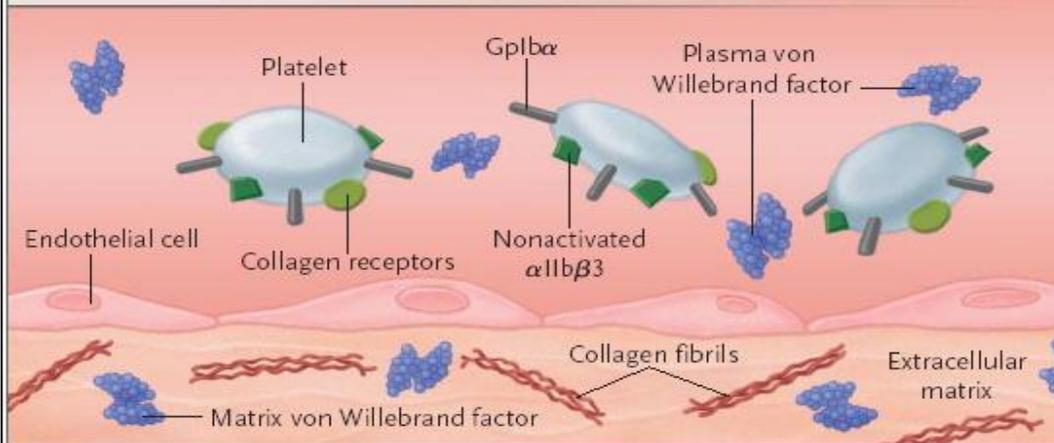
Problemstellung:

Weitere Diagnostik ?

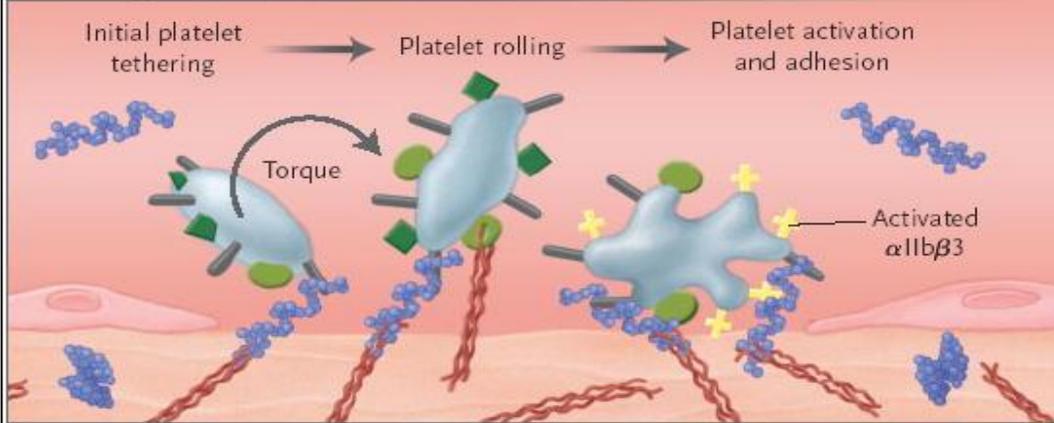
Optionen:

- vWF-Parameter (Akt, Ag, CBA) ?
 - Blutungszeit ?
 - F VIII-Aktivität ?
 - Thrombozytenaggregometrie (RIPA) ?
 - ggf. Multimeren-Analyse ?
-

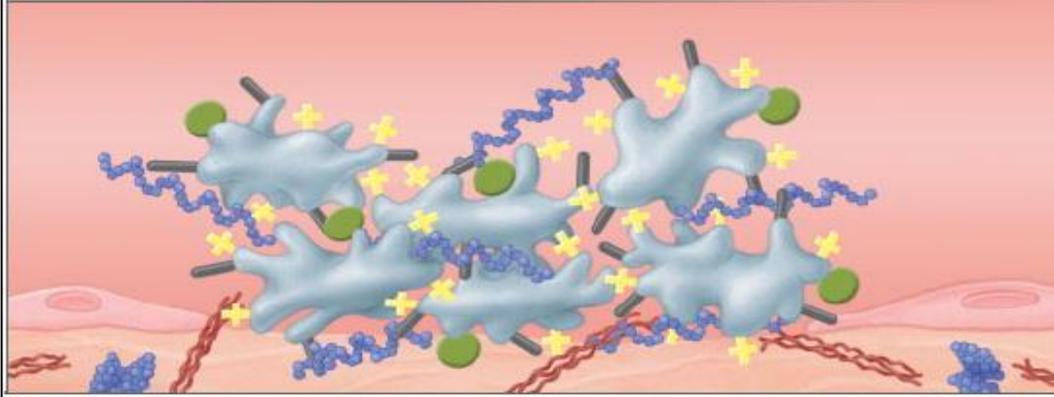
A Intact vessel wall



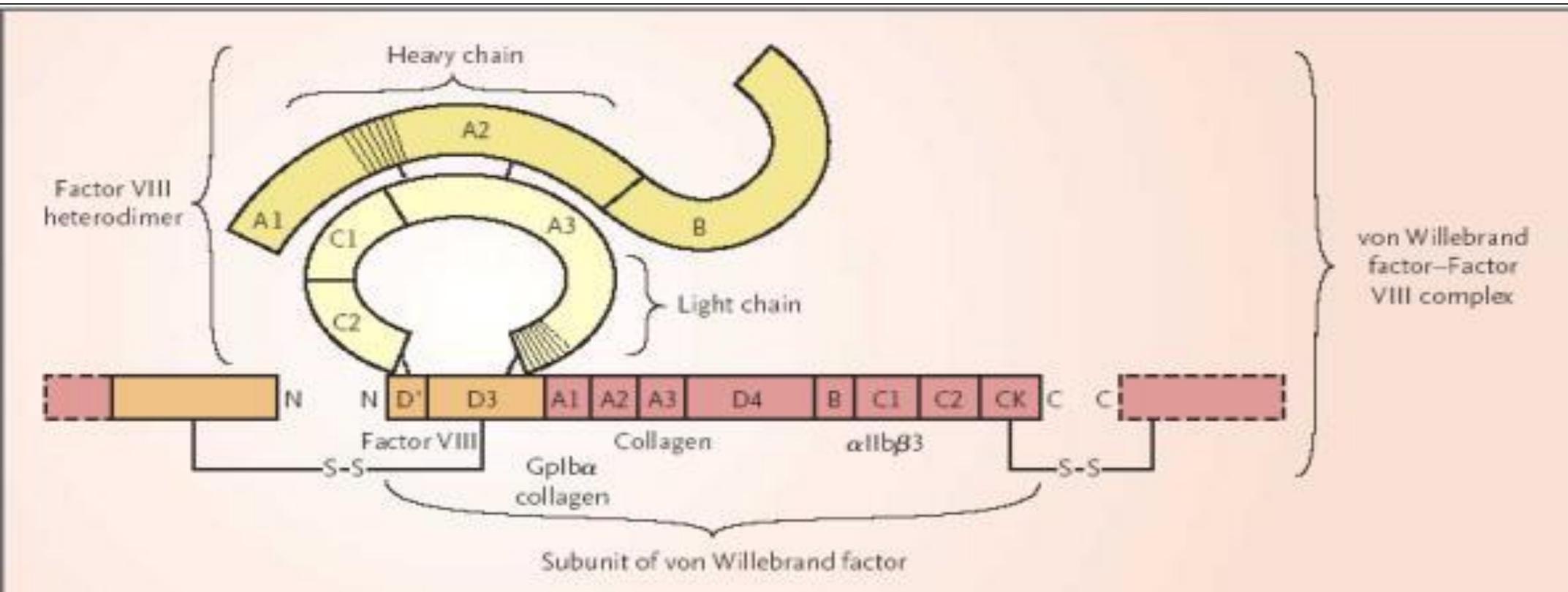
B Damaged vessel wall



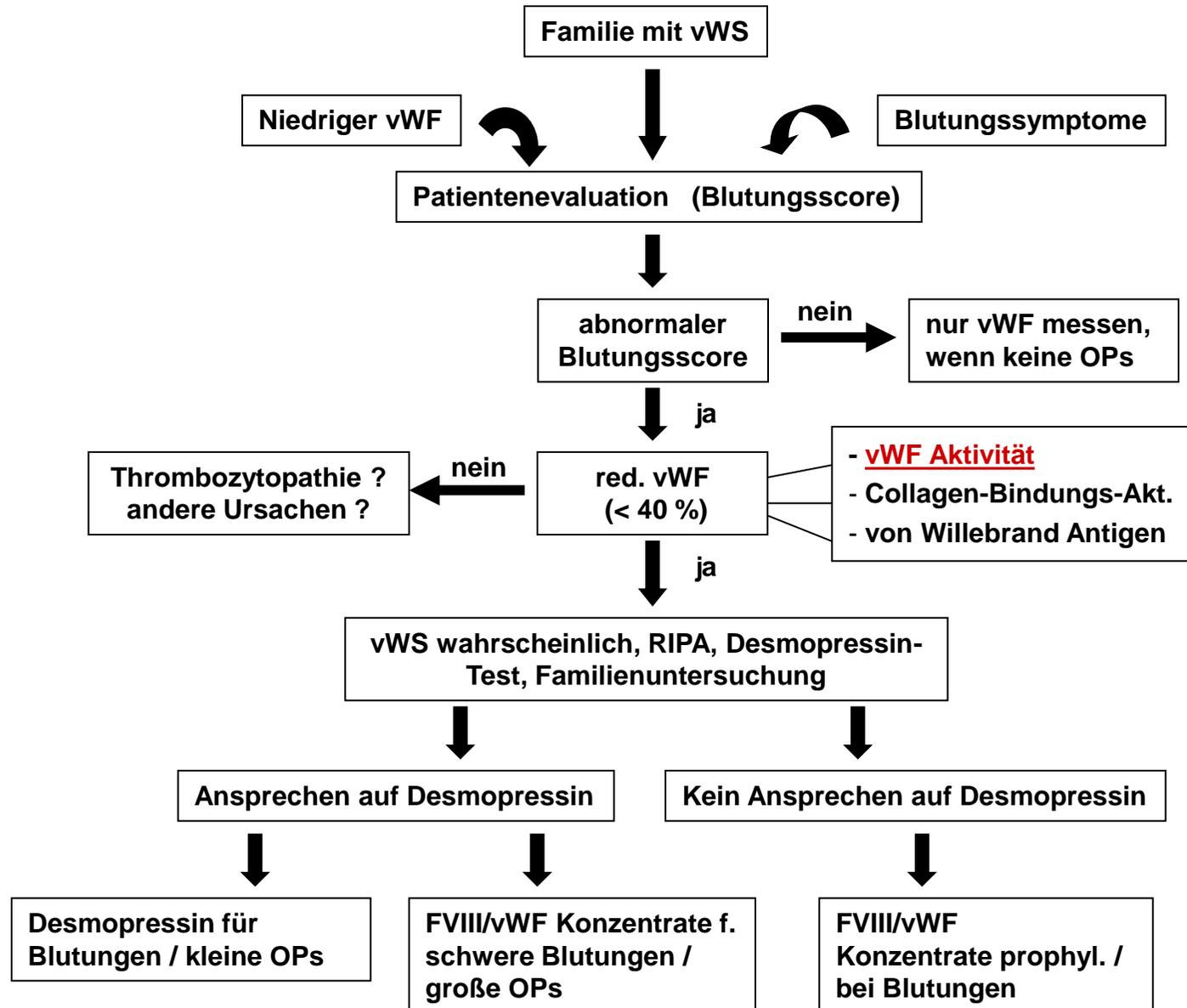
C Platelet-plug formation



Struktur des F VIII/von Willebrand Faktor Komplexes



Diagnostischer und therapeutischer Algorithmus beim von Willebrand Syndrom (vWS)



Von Willebrand Syndrom (vWS)

Phänotyp	Defekt	Vererbungsmodus
1 (60-80% d.F.)	partieller quantitativer Mangel	autosomal dominant Penetranz/Expressivität variabel
2	qualitative Defekte	autosomal dominant selten autosomal rezessiv
A Desmopressin ohne Effekt	defekte Thrombozyten-abhängige vWF-Funktionen, Mangel großer Multimere	
B cave Desmopressin !	erhöhte Thrombozyten-abhängige vWF-Funktionen, Mangel großer Multimere	(DD: platelet-type vWS; Gplb)
M Desmopressin oft ineffektiv	defekte Thrombozyten-abhängige vWF-Funktionen, normale Multimere	
N Desmopressin oft ineffektiv	gestörte Bindung des vWF an FVIII	
3	schwerer/kompletter Mangel an vWF und mäßig schwerer FVIII-Mangel	autosomal rezessiv

Kasuistik

Patient:

87 Jahre, männlich

Anamnese:

rez. GI-Blutungen bei Angiodysplasien,
bek. Aortenklappenstenose

Befunde:

Quick 75%, APTT 42s; Thromboz. 1,8 Mio

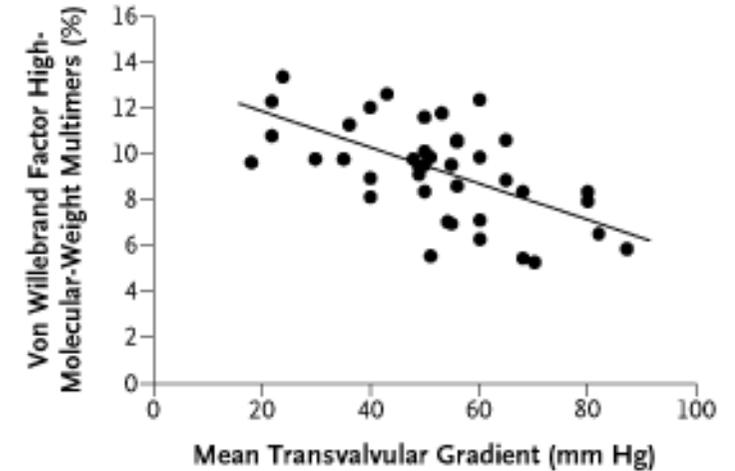
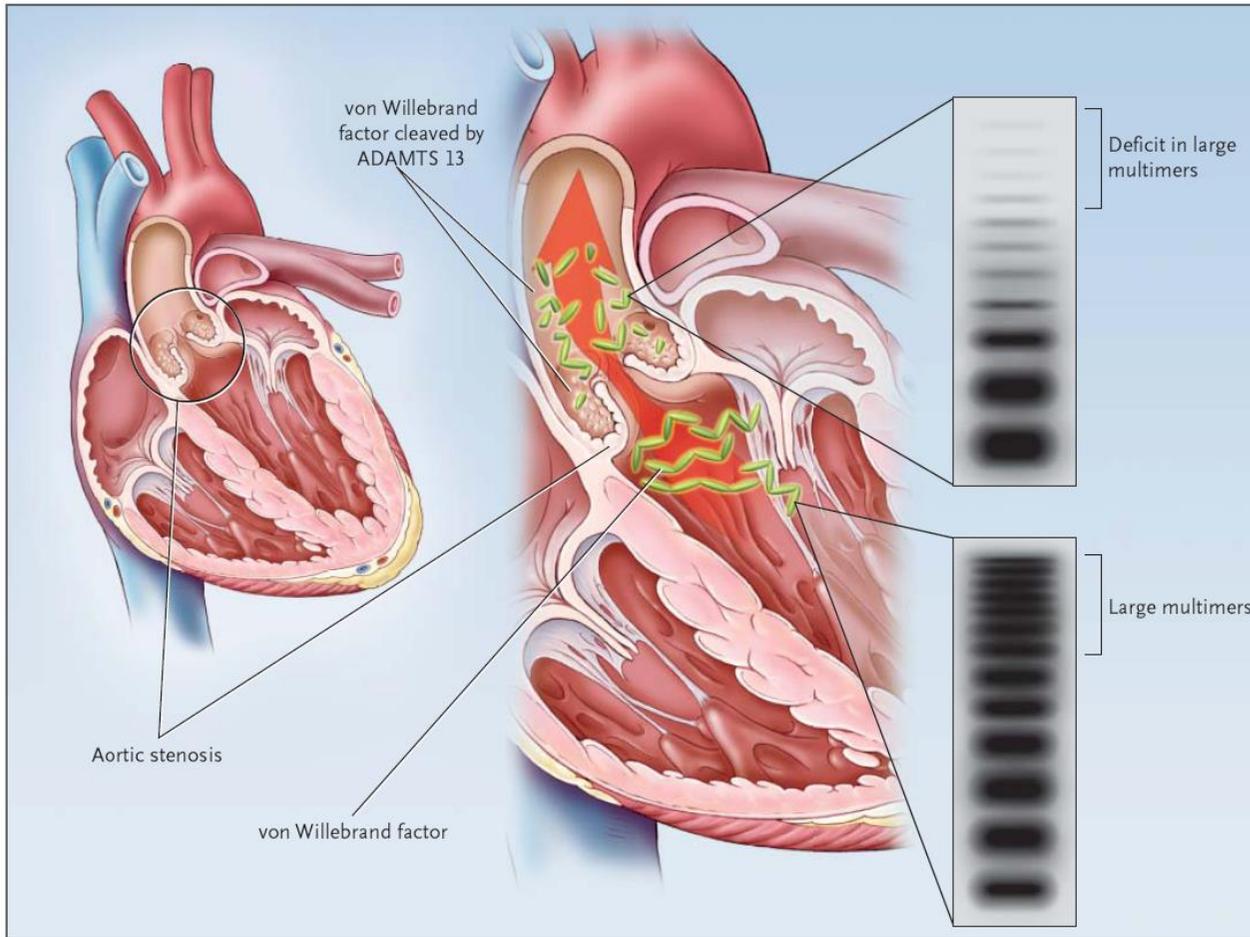
Problemstellung:

Weitere Diagnostik ?

Optionen:

- vWF-Parameter (Akt, Ag, CBA)
 - Blutungszeit
 - F VIII-Aktivität
 - Thrombozytenaggregometrie (RIPA)
 - ggf. Multimeren-Analyse
 - Abklärung MPS
 - Abklärung Paraproteinämie
-

Erworbenes von Willebrand-Syndrom bei Aortenklappenstenose



Vincentelli et al., NEJM 349: 343-349; 2003

Heyde Syndrom:

- Erworbene Aortenklappenstenose
- Blutungen aus Angiodysplasien des Kolons

J.E. Sadler, NEJM 349:323-325; 2003

NEJM 1958

Kasuistik

Patient: 26 J., 30.SSW, Fragmin P wg. FVL-Mut.

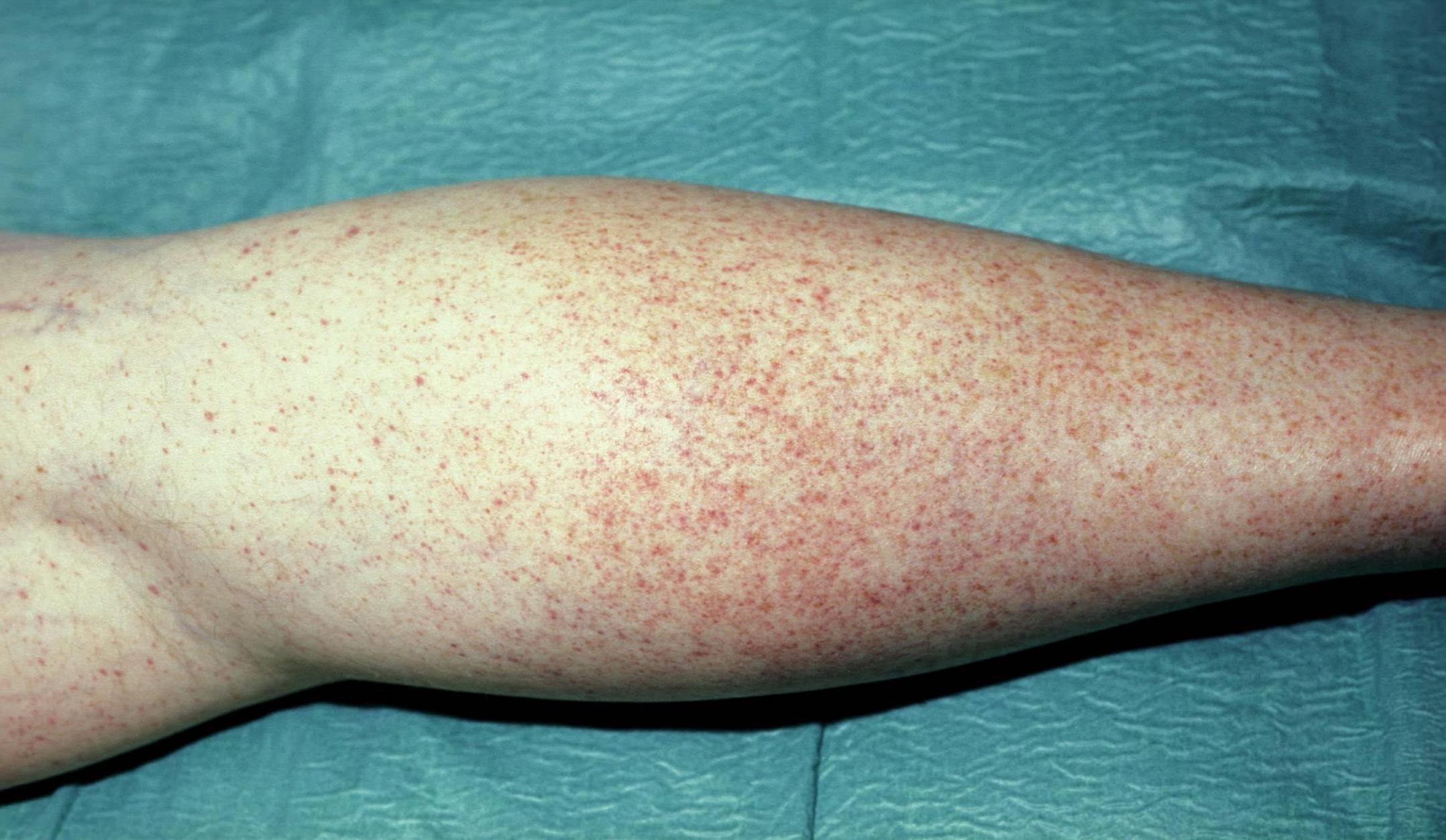
Anamnese: spontane Petechien bd. US u. enoral

Befunde: Quick 83, APTT 35s, Thromboz. 6.000

Problemstellung: Verdachts-Diagnose ?

Weitere Diagnostik:

- HIT-Antikörper ?
 - BB inkl. Diff.-BB, Retis
 - Knochenmarkpunktion ?
 - anti-thrombozytäre AK (MAIPA) ?
 - HCV-/HIV-Serologie , H. pylori
 - Blutgruppe (Rh), DAT
-



Schleimhautblutung



Thrombozytopenie: Klinische Manifestationen



ITP

72 J, m

Thrombozyten: **3.000/μl**

intrazerebelläre

Einblutung

sekundär

Hirnmassenblutung

Thrombozytopenien

Ursachen

- **Bildungsstörungen**
 - verminderte Megakaryozytopoese
 - ineffektive Thrombozytopoese
- **Erhöhter Verbrauch**
 - immunologische Mechanismen
 - nicht-immunologische Mechanismen
- **Sequestration bei Splenomegalie**

Definition der Thrombozytopenie

44 J, m - „Check-up“

1. Thrombozyten: **24.000/ μ l**

Ø Blutungszeichen

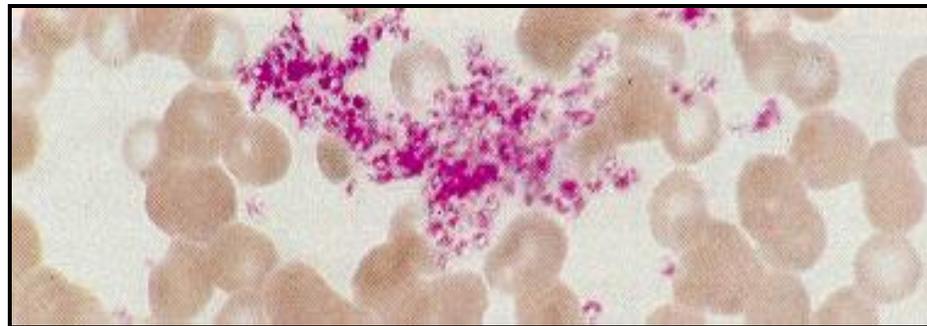
2. Kontrolle der Thrombozytenwerte:

42.000/ μ l (EDTA)

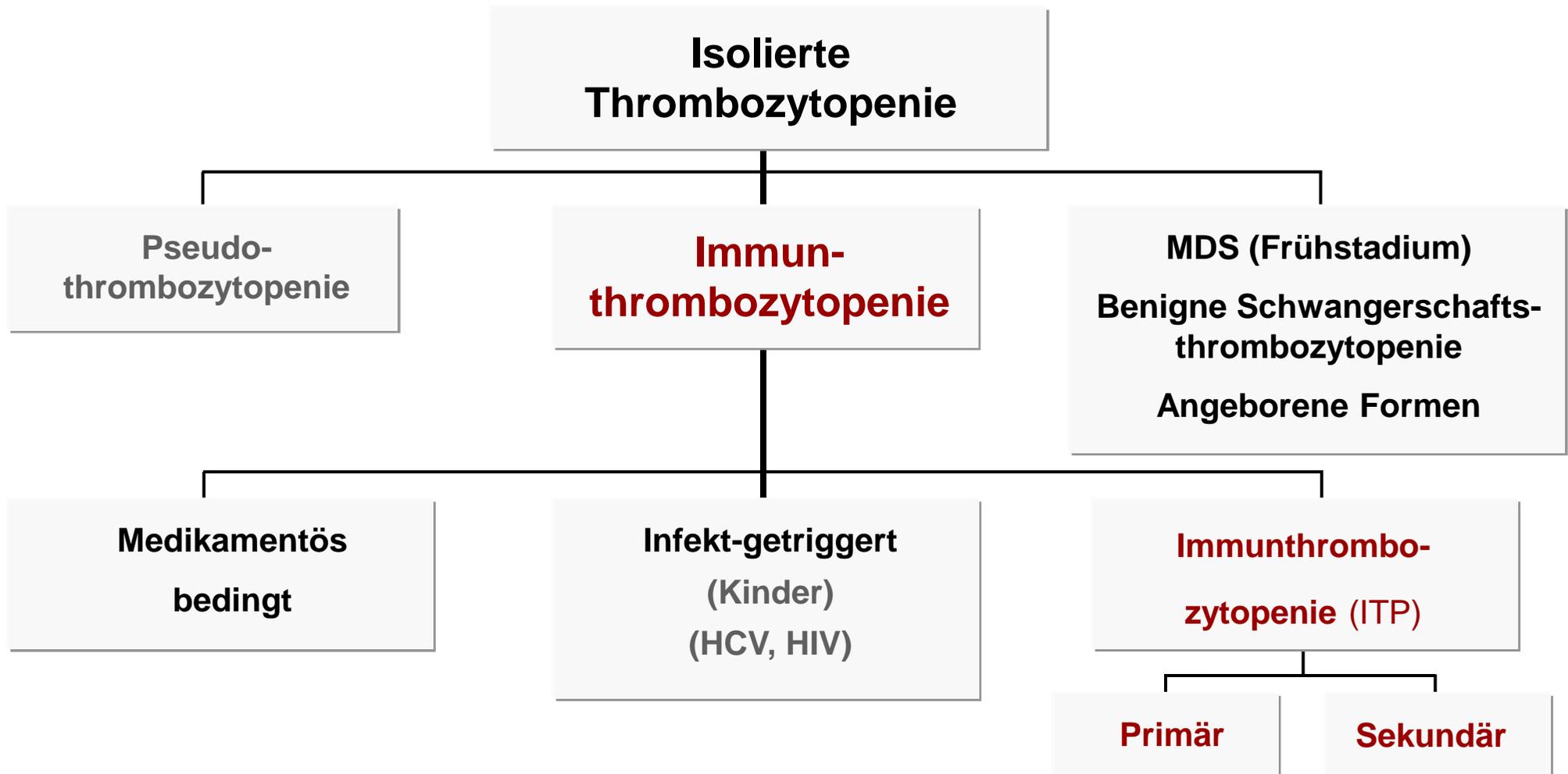
158.000/ μ l (Zitrat)

172.000/ μ l (Heparin)

„Pseudothrombozytopenie“



Differentialdiagnose der isolierten Thrombozytopenien



Kasuistik

Patient:

9 jähriger Junge (Kasachstan)

Anamnese:

spontane Einblutung rechtes Kniegelenk

Befunde:

Quick 91%, APTT 64s, VIII 81 %

Problemstellung:

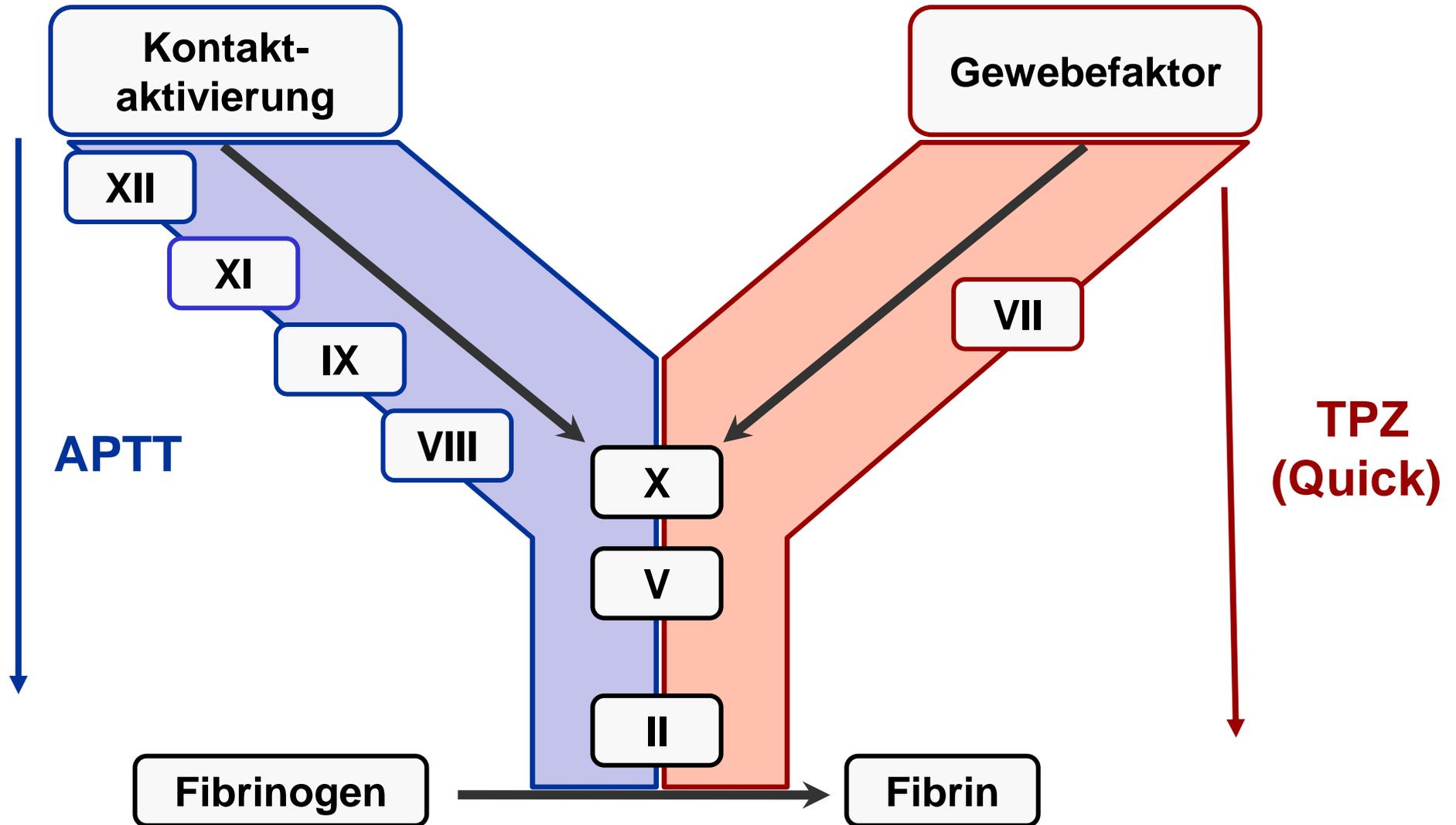
weitere Diagnostik ?

Optionen:

- Mischversuch ?
 - dRVV-Zeit (Russel Viper Venom) ?
 - F IX ?
 - F XI ?
 - F XII ?
 - Familienanamnese ?
-



Klassische Aktivierungskaskade

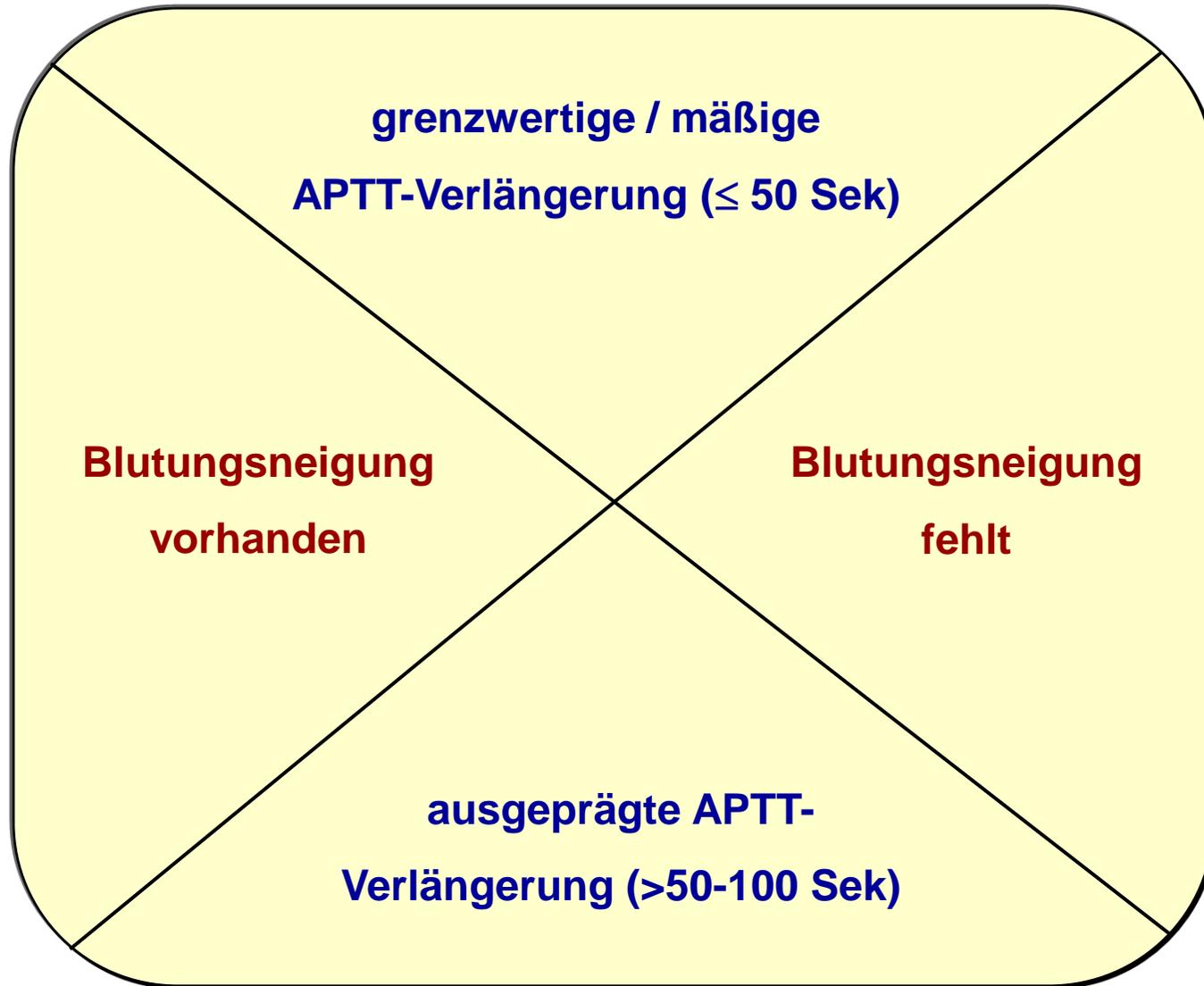


Kasuistik

- Patient:** 19 Jahre, männlich; schwere Hämophilie A; blutungsvorbeugende Dauersubstitution
- Anamnese:** spontane Einblutung li. Unterarm
- Befunde:** Quick 91%, APTT 84s, VIII < 1 %
- Problemstellung:** weitere Diagnostik ?
- Optionen:**
- Mischversuch ?
 - F VIII-Inhibitor Bestimmung (Bethesda)
 - dRVV-Zeit ?
 - F IX ?
 - F XI ?
-



APTT-Verlängerung



APTT-Verlängerung

**grenzwertige / mäßige
APTT-Verlängerung (≤ 50 Sek)**

**Blutungsneigung
möglich**

**Blutungsneigung
fehlt**

- **von Willebrand S. Typ 1**
- Konduktorinnenstatus
- Leichte/Subhämophilie A/B

- **Lupus Antikoagulans**
 - Infekt (z.B. Tonsillitis)
 - Thrombosen/Embolien
 - Thrombozytopenie
 - Aborte

APTT-Verlängerung

**ausgeprägte APTT-
Verlängerung (>50-100 Sek)**

**Blutungsneigung
vorhanden**

**Blutungsneigung
fehlt**

- **kongenitaler Mangel**
Faktoren VIII, IX, XI
- **von Willebrand S. Typ 3**
- **erworbene faktoren-
spezifische Inhibitoren**

- **kongenitaler Mangel**
Faktor XII, HMWK
-

Kasuistik

Patient:

57 Jahre, weiblich

Anamnese:

Leere Blutungsanamnese (Adenotomie, Tonsillektomie, Hysterektomie ohne Blutung)

Befunde:

Quick 82, APTT >200s, Thromb. normal

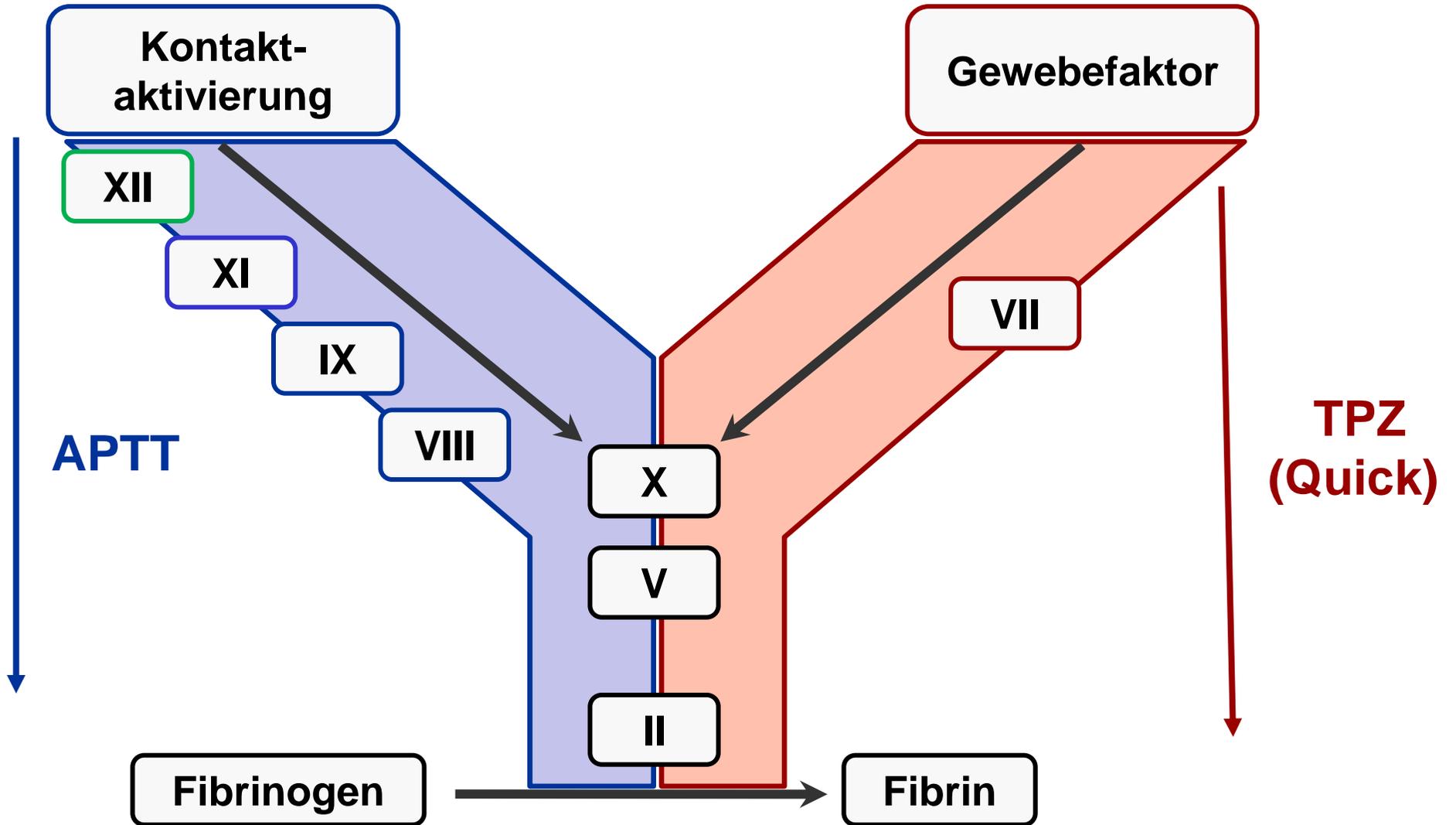
Problemstellung:

Weitere Diagnostik ?

Optionen:

- vWF-Parameter (Akt, Ag, CBA) ?
 - Blutungszeit ?
 - F VIII-Aktivität ?
 - F XII-Akt. ?
-

Klassische Aktivierungskaskade



Befundkonstellation

Quick: n APTT: n TZ: n Fbgn: n Thrombos: n BZ: n

→ trotzdem manifeste oder anamnestische Blutungsneigung

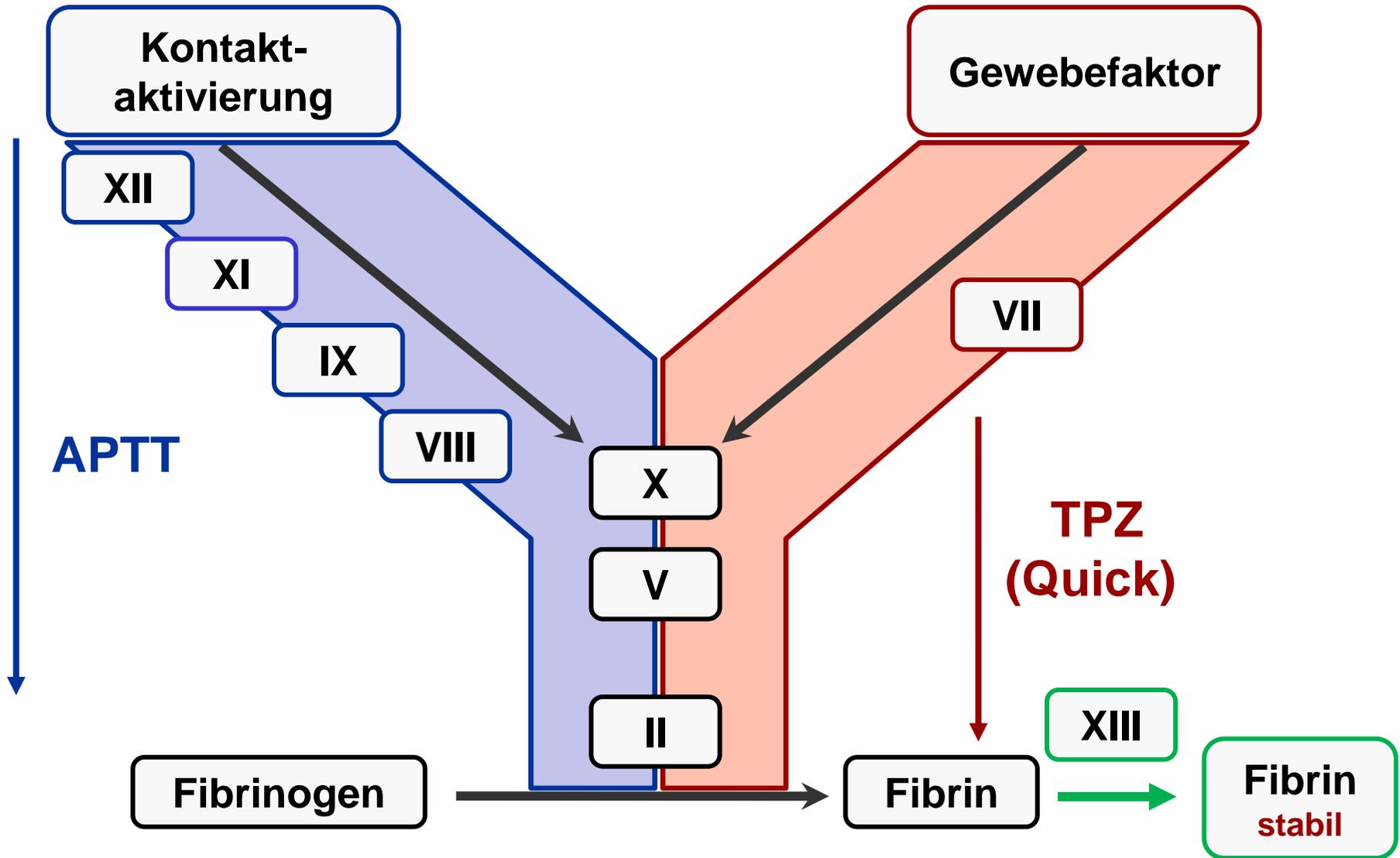
Mögliche Ursachen:

- angeborener oder erworbener F XIII-Mangel (selten)
- α_2 -Antiplasmin-Mangel (sehr selten)

Weitere Diagnostik:

→ gezielte Einzelfaktorenanalyse (F XIII, α_2 -AP)

Klassische Aktivierungskaskade



Erworbene hämorrhagische Diathesen

Ursachen

- **Lebersynthesestörungen**
- **Vitamin K-Mangel/-Antagonisten**
- **DIC / Hyperfibrinolyse**
- **Verlustkoagulopathie**
- **Medikamente**
- **Inhibitoren**

Kasuistik

Patient:

57 Jahre, weiblich

Anamnese:

Z.n. Polytrauma vor 30 Jahren

Befunde:

Quick 49 %, APTT 51 s; Thromboz 64.000

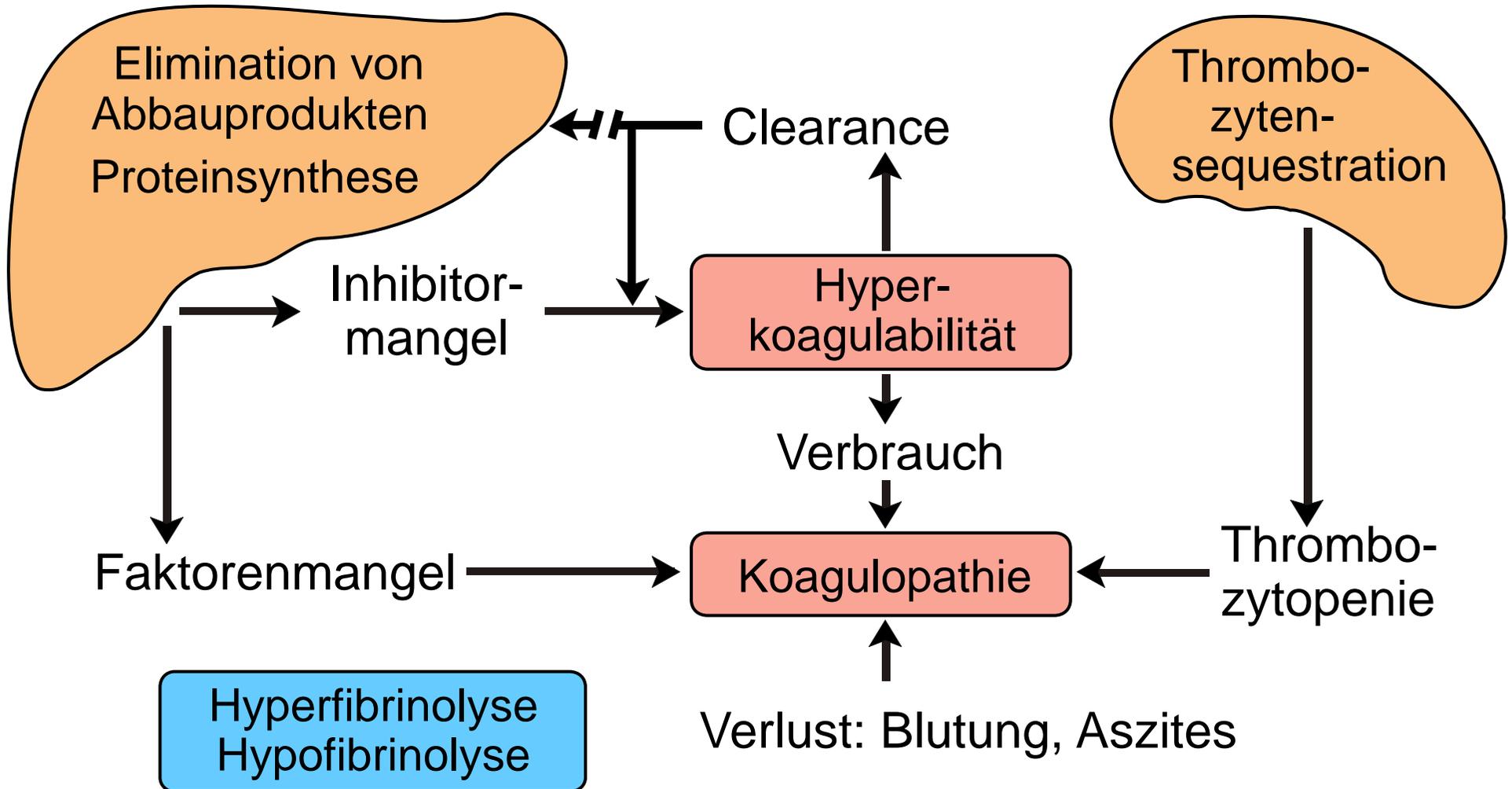
Problemstellung:

Verdachtsdiagnose, weitere Diagnostik ?

Optionen:

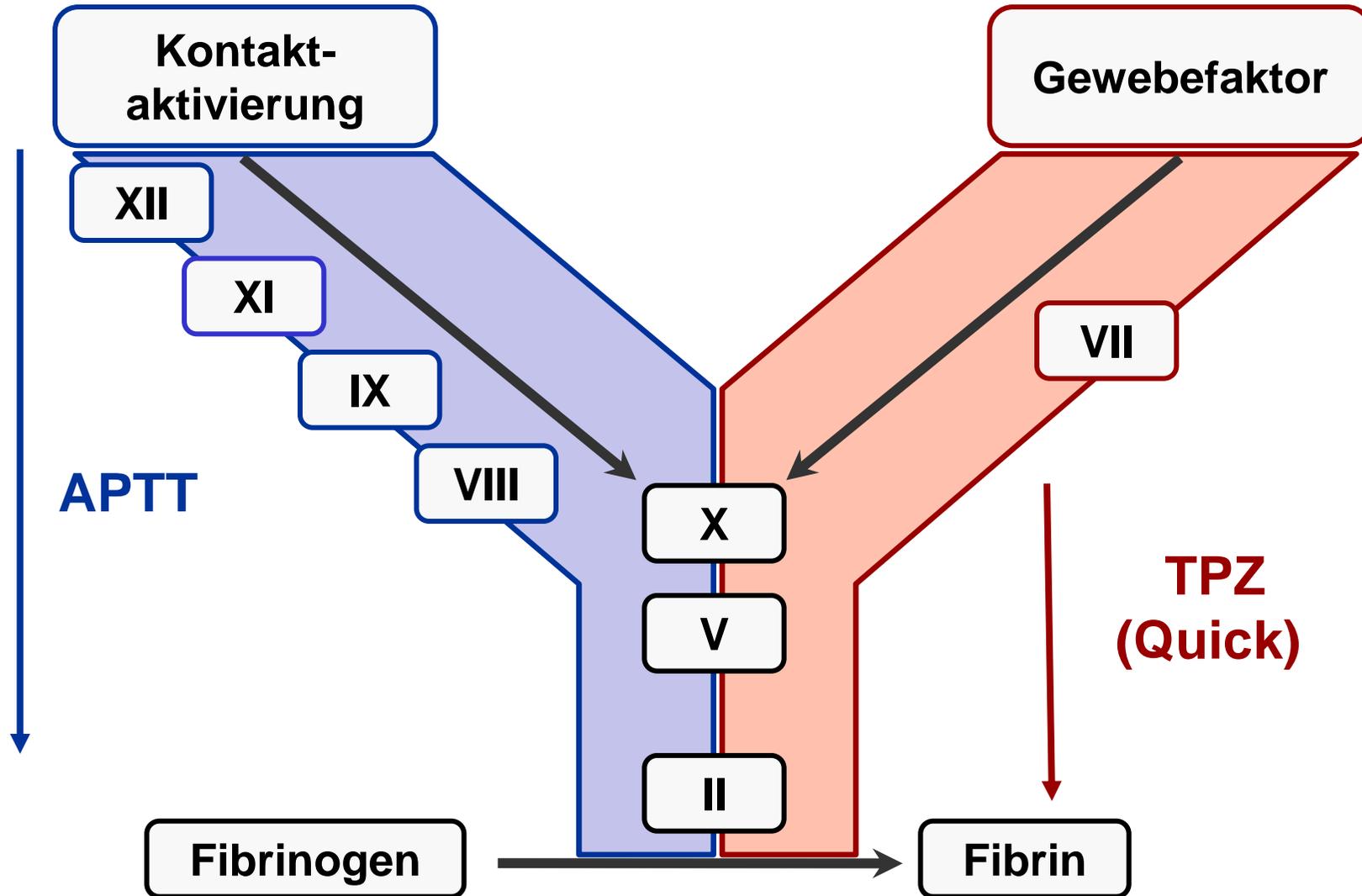
- Fg, TZ, Antithrombin ?
 - Hepatitis-Serologie ?
 - Abdomensonografie ?
 - Einzelfaktorenanalyse ?
 - vWF-Parameter ?
-

Leberzirrhose





Klassische Aktivierungskaskade



Labordiagnostik

- Thromboplastinzeit nach Quick 84 %
- **APTT ↑ 105 sec.**
- Thrombozytenzahl 225

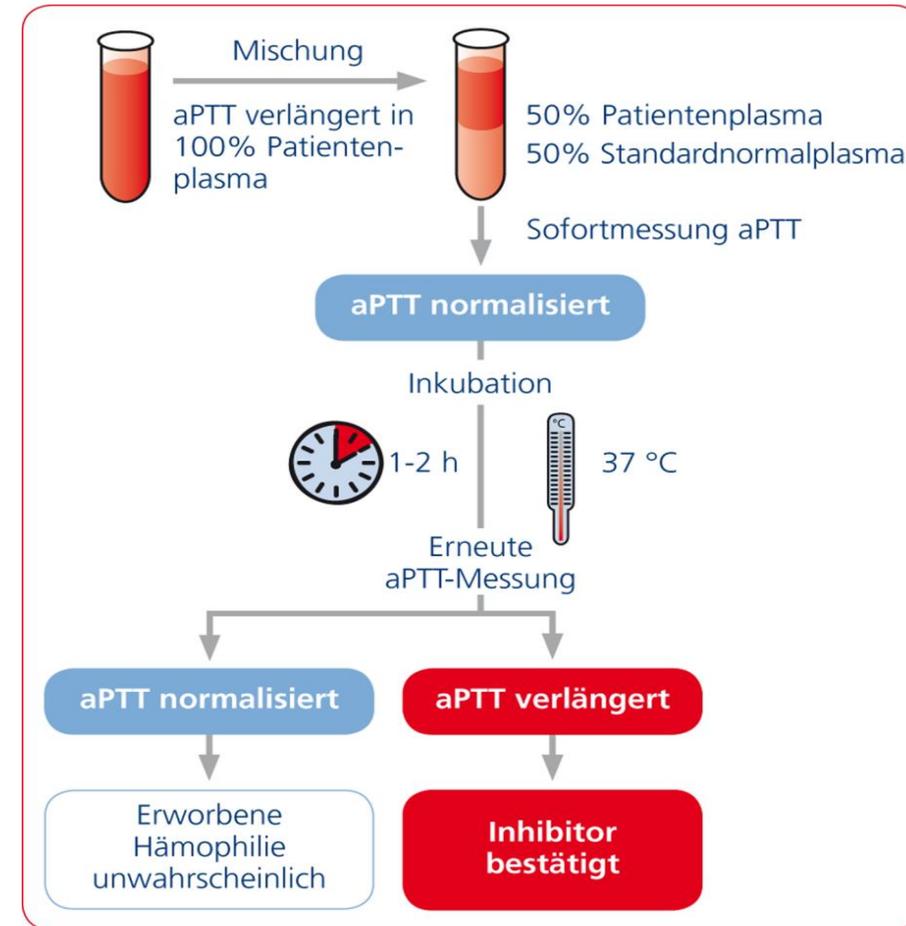
Weiterführende Labordiagnostik Einzelfaktorenanalyse:

- Faktor II 80 % (>70)
- Faktor V 89 % (>70)
- Faktor VII 76 % (>70)
- **Faktor VIII:C** <5 % (>70)
- FVIII low <1 %
- Faktor IX 80 % (>70)
- Faktor X 63 % (>70)
- Faktor XI 61 % (>70)
- Faktor XII 44 % (>70)
- Faktor XIII 78 % (>70)
- vWFAkt 191 %
- vWF-Antigen 165 %
- vWF-Ratio 1.156

Erworbene Hämophilie A

Inhibitor-Nachweis

- Keine Korrektur der aPTT durch Zugabe von Normalplasma im Plasmatauschtest (im Routinelabor möglich) ^{1,2}
- Bethesda-Test* zur Bestimmung des HK-Titers (Speziallabor) ^{1,2}



1) Von Depka Prondzinski M. Acquired haemophilia due to autoantibodies against factor VIII. *Haemostaseologie* 2003; 23 (1): 28–35.
2) Baudo F, de Cataldo F. Acquired hemophilia: a critical bleeding syndrome. *Haematologica* 2004; 89 (1): 96–100.

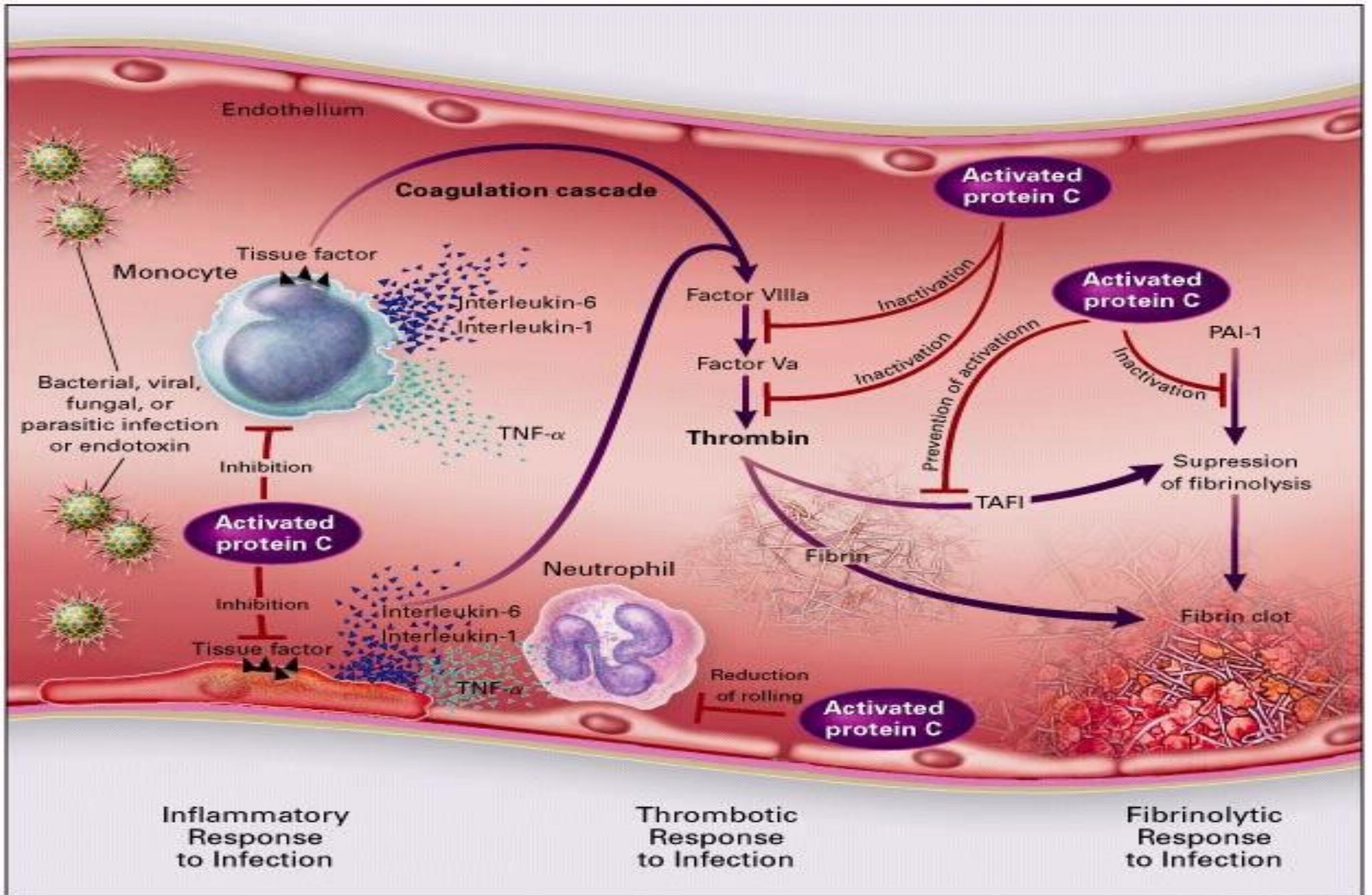
Dermatoporose





Kasuistik

Patient:	52 Jahre, männlich; Z.n. Splenektomie
Anamnese:	Fieber bis 40°C seit Vortag, spontane Sugillationen, HF 140/min, RR 80/50 mmHg
Befunde:	Quick 55%, APTT 66s, Thromboz. 36.000
Problemstellung:	Verdachtsdiagnose ? Weitere Diagnostik ?
Optionen:	<ul style="list-style-type: none">• Thrombinzeit• Fibrinogen• Antithrombin• D-Dimer• andere Parameter ?



Disseminierte intravasale Gerinnung

Diagnose

1. Typische Grunderkrankung

2. Progrediente Systemaktivierung:

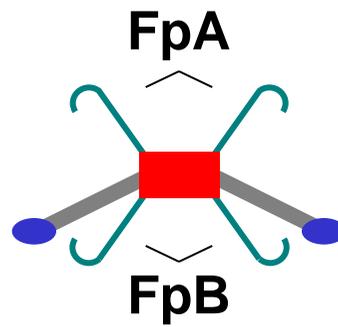
- Fibrinbildung: **D-Dimere**
- Inhibitorverbrauch: **Antithrombin**

3. Globale Gerinnungsparameter:

- **Thrombozyten, Quick, APTT, Thrombinzeit, Fibrinogen**

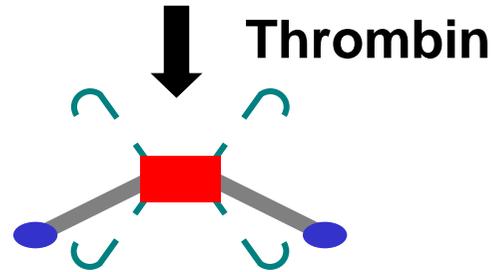
→ Verbrauchskoagulopathie (Verlauf !)

Fibrinogen

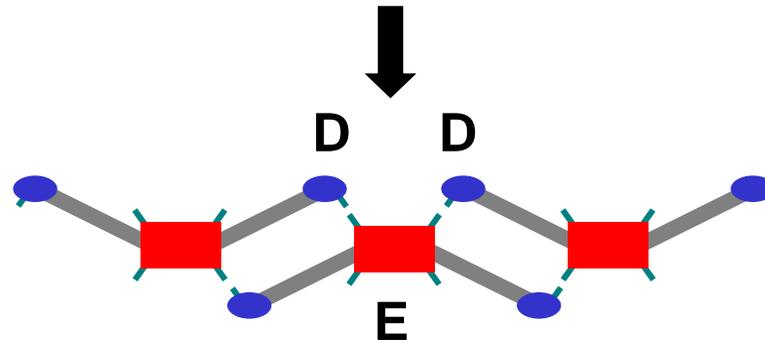


Faktor XIII

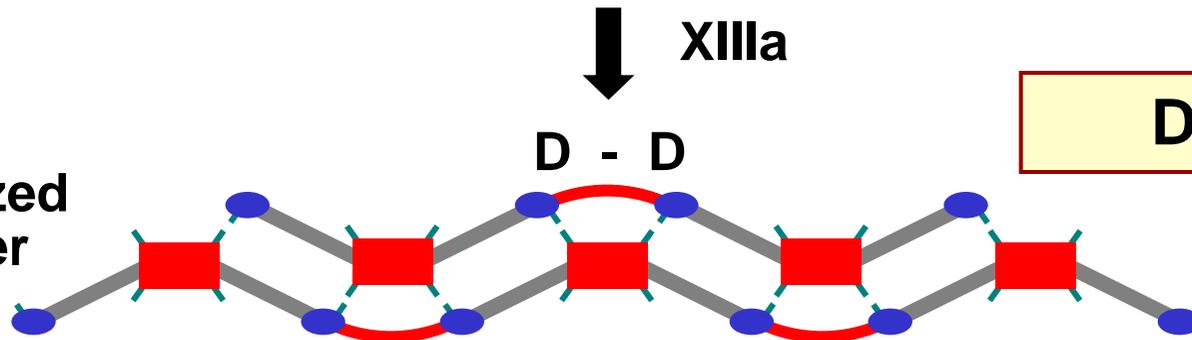
Fibrin Monomer



Oligomer



Stabilized Polymer



D-Dimere

D-Dimer Erhöhung: Ursachen

- **VTE: Sensitivität/Spezifität ~ 98/40%**
 - **DIC**
 - **Trauma / chirurg. Eingriffe (< 4 Wo.)**
 - **Malignome, Infektionen, Schwangerschaft**
 - **Akute Aortendissektion u.v.m.**
 - **Störfaktoren: RF, HAMA, Hb, Lipide↑, Bilirubin↑**
- ▶ **D-Dimer Messung bei V.a. VTE dient nur der Ausschlußdiagnostik (hoher neg. prädikt. Wert) !**
-



Kasuistik

Patient:

54 Jahre, weibl., Tag 7 nach CE

Anamnese/Befund:

massive Schmerzen li. Arm, TVT mit fehl. ven./ art. Fluss in der Duplex-Sono

Labor-Befunde:

Quick 86%, APTT 39s, Thromboz. 58.000

Problemstellung:

weitere Diagnostik ?

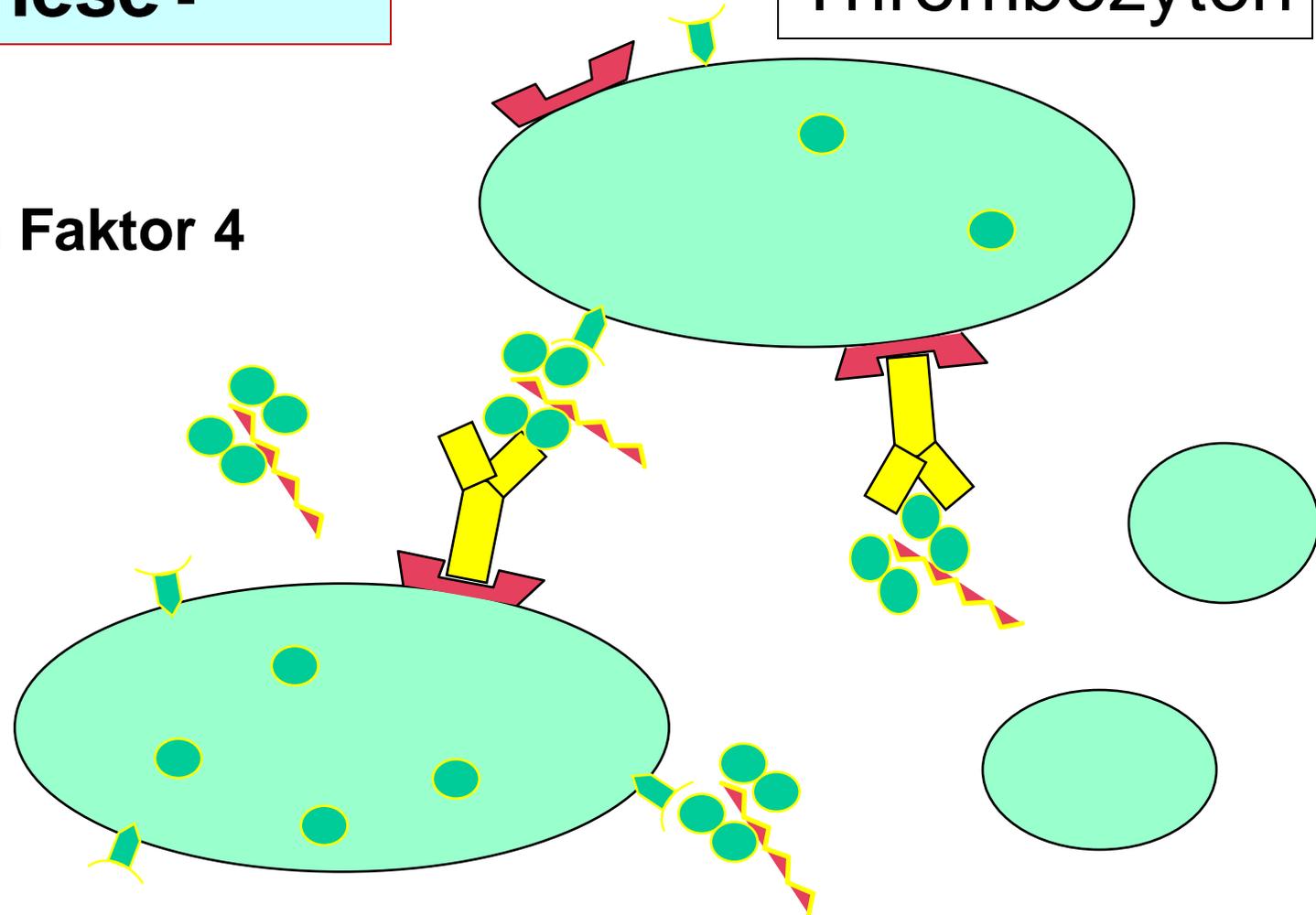
Therapie-Optionen:

- Umstellung auf NMH ?
 - Fondaparinux ?
 - Danaparoid ?
 - Lepirudin / Bivalirudin ?
 - Argatroban ?
-

Heparin-induzierte Thrombozytopenie - Pathogenese -

Thrombozyten

-  Plättchen Faktor 4
-  Heparin
-  IgG
-  FcγR11a



Heparin-induzierte Thrombozytopenie

Nicht-immunologisch

Immunologisch

Beginn

Tag 1- 2

Tag 5 -14
(Reexposition?; nach Absetzen?)

Häufigkeit

5 - 10%

1-3%

Thrombozytopenie

>100,000/ μ l

<100,000/ μ l oder Abfall >50%
(Mittelwert: \approx 50,000/ μ l)

Klinische Präsentation

Asymptomatisch

Thromboembolien

Therapie

∅

Danaparoid, Lepirudin, Argatroban

Kasuistik

Patient:

47 Jahre, weiblich

Anamnese:

Aufnahme zur elektiven CE; BA leer
(AE, Zahnextraktionen, 4 Aborte ohne Blutungen)

Befunde:

APTT 46''; IXc 56 %; VIIIc 47 %;
Quick 72 %; TZ + Fbgn + Thromboz. normal

Problemstellung:

Perioperative Supportivtherapie ?

Optionen:

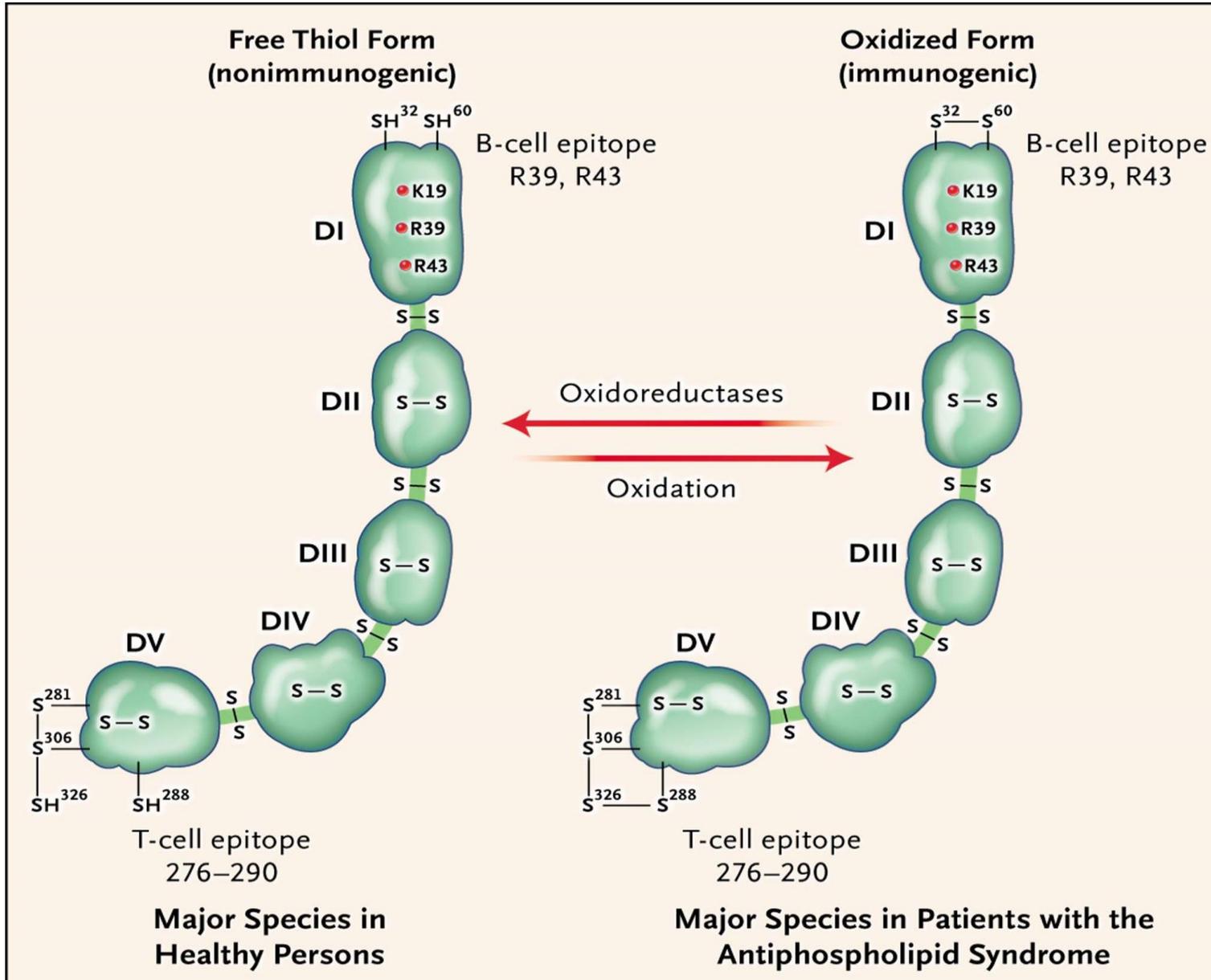
- Substitution mit Plasma, dann OP
 - OP ! - Thromboseprophylaxe !
 - OP ! - Keine Thromboseprophylaxe !
 - Plasmatauschversuch
 - OP absetzen - Verlegung
-

Antiphospholipid-Syndrom (APS)

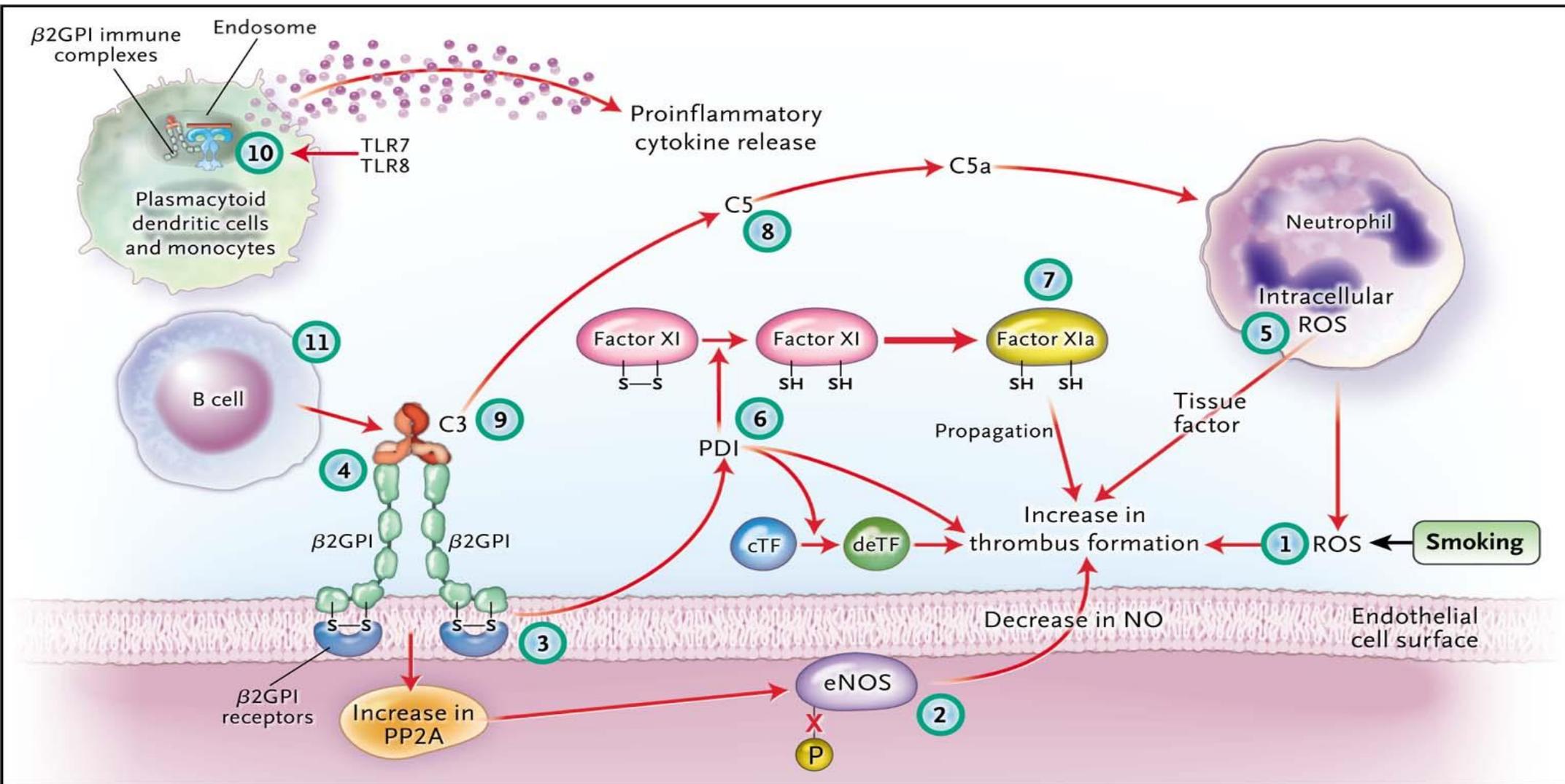
Klinische Kriterien:

- **Thromboembolisches Ereignis**
(venös u./o. arteriell)
- **Schwangerschafts-Komplikationen**
 - IUFT eines normalen Feten (≥ 10 . Wo.)
 - Frühgeburt (< 34 . Wo.) eines normalen Feten infolge Eklampsie/
schwerer Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz
 - ≥ 3 unerklärte, konsekutive Aborte < 10 . Wo. (mütterliche
anatomische/hormonelle/chromosomale u. väterl. chromosomale
Veränderungen ausgeschlossen)

β_2 Glykoprotein I



Pathophysiologie der Thrombogenese



Antiphospholipid-Syndrom (APS)

Klinische Kriterien:

- Thromboembolisches Ereignis
(venös u./o. arteriell)
- Schwangersch. Komplikationen

Laborkriterien:

- Anti-Cardiolipin-AK (2-3x ONW)
- β 2-Glykoprotein-I Antikörper
- Lupus Antikoagulanz
(dRVVT, APTT, Mischversuch)

Prävalenz

Bevölkerung
VTE-Patienten

0,9 %

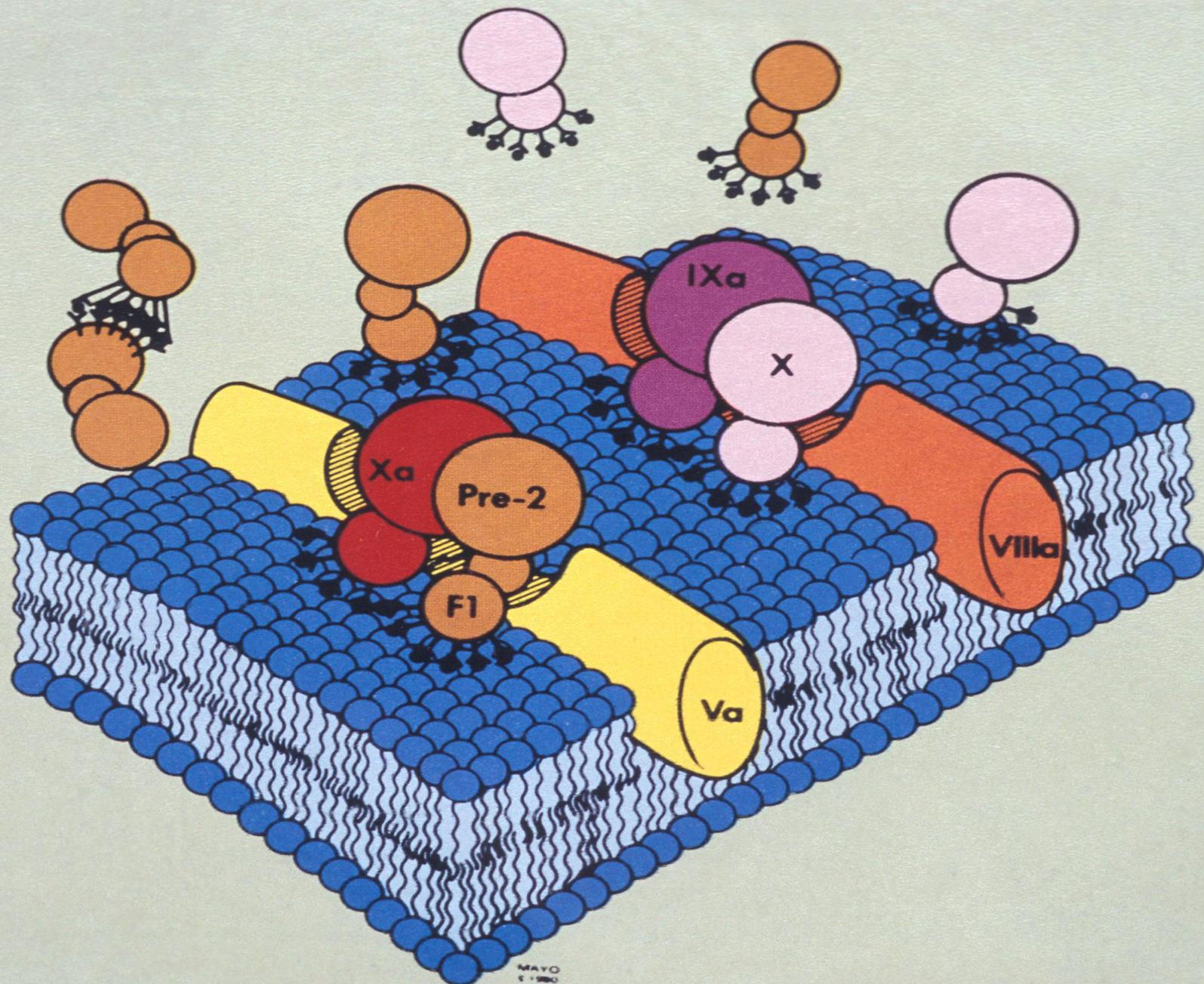
3,1 %

Rezidivierende Aborte

10 - 15%

Bestätigungstest frühestens nach 3 Monaten !

LP 32.43
LP 32.47
LP 25.16



Pathologische Globaltests (Quick, APTT)

1. Faktorendefizienzen:

- **singulär** (i.d.R. kongenital)
- **multipel** (i.d.R. erworben)

2. Gerinnungsinhibitoren

- **inaktivierend** (faktorenspezifisch)
 - **interferierend** (nicht faktorenspezifisch)
-

Befundkonstellation I

Quick: **path** APTT: **n** TZ: **n** Fbgn: **n** Thrombos: **n** BZ: **n**

Mögliche Ursachen:

Befundkonstellation I

Quick: **path** APTT: **n** TZ: **n** Fbgn: **n** Thrombos: **n** BZ: **n**

Mögliche Ursachen:

- **Synthesestörung des Prothrombinkomplexes**
(Vitamin K-Mangel/-Antagonisten, Leberparenchymdefekt)
 - **angeborener oder erworbener Faktor VII-Mangel**
 - **normaler Befund bei Neugeborenen**
-

Befundkonstellation I

Quick: **path** APTT: **n** TZ: **n** Fbgn: **n** Thrombos: **n** BZ: **n**

Mögliche Ursachen:

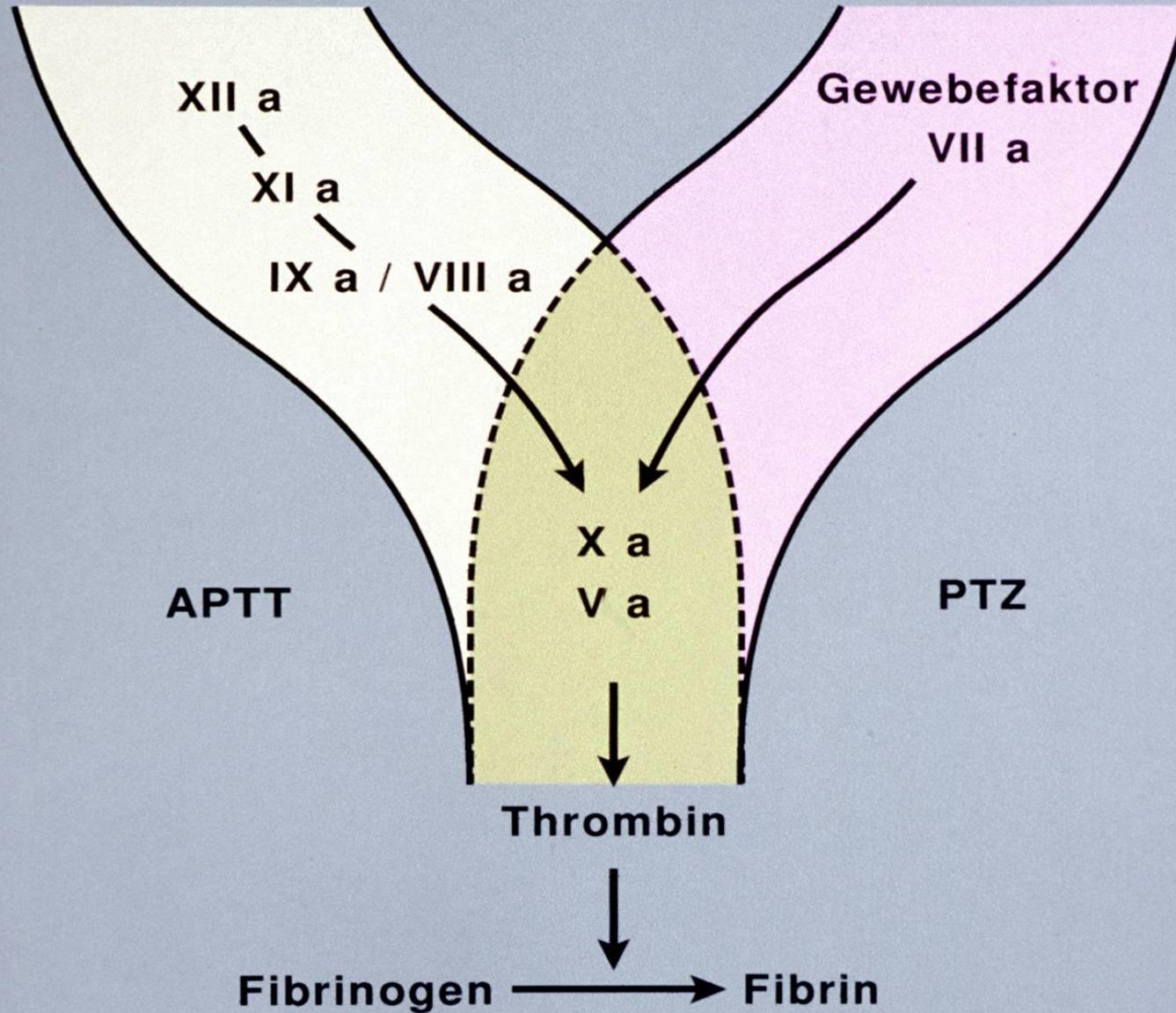
- **Synthesestörung des Prothrombinkomplexes**
(Vitamin K-Mangel, Cumarintherapie, Leberparenchymdefekt)
- **angeborener oder erworbener Faktor VII-Mangel**
- **normaler Befund bei Neugeborenen**

Weitere Diagnostik:

→ **gezielte Einzelfaktorenanalyse (FVII)**

Intrinsisch

Extrinsisch



Befundkonstellation II

Quick: n APTT: path TZ: n Fbgn: n Thrombos: n BZ: n

Mögliche Ursachen:

Befundkonstellation II

Quick: n APTT: path TZ: n Fbgn: n Thrombos: n BZ: n

Mögliche Ursachen:

- **angeb. Faktorenmangel des intrinsischen Systems**
(Hämophilie A / B, vWS, F XI- oder F XII-Mangel)
-

Befundkonstellation II

Quick: n APTT: path TZ: n Fbgn: n Thrombos: n BZ: n

Mögliche Ursachen:

- **angeb. Faktorenmangel des intrinsischen Systems**
(Hämophilie A / B, vWJ-S, F XI- oder F XII-Mangel)
 - **interferierender oder spezifischer Inhibitor**
(z. B. Lupus Antikoagulans, F VIII-Inhibitor)
-

Befundkonstellation II

Quick: n APTT: path TZ: n Fbgn: n Thrombos: n BZ: n

Mögliche Ursachen:

- **angeb. Faktorenmangel des intrinsischen Systems**
(Hämophilie A / B, vWJ-S, F XI- oder F XII-Mangel)
 - **interferierender oder spezifischer Inhibitor**
(z. B. Lupus Antikoagulans, F VIII-Inhibitor)
 - **Heparineffekt**
-

Befundkonstellation II

Quick: **n** APTT: **path** TZ: **n** Fbgn: **n** Thrombos: **n** BZ: **n**

Mögliche Ursachen:

- **angeb. Faktorenmangel des intrinsischen Systems**
(Hämophilie A / B, vWJ-S, F XI- oder F XII-Mangel)
 - **interferierender oder spezifischer Inhibitor**
(z. B. Lupus Antikoagulans, F VIII-Inhibitor)
 - **Heparineffekt**
 - **präanalytische Artefakte**
-

Befundkonstellation II

Quick: **n** APTT: **path** TZ: **n** Fbgn: **n** Thrombos: **n** BZ: **n**

Mögliche Ursachen:

- **angeb. Faktorenmangel des intrinsischen Systems**
(Hämophilie A / B, vWJ-S, F XI- oder F XII-Mangel)
- **interferierender oder spezifischer Inhibitor**
(z. B. Lupus Antikoagulans, F VIII-Inhibitor)
- **Heparineffekt**
- **präanalytische Artefakte**

Weitere Diagnostik:

→ **Befundkontrolle, Einzelfaktoren, Inhibitornachweis**

Kasuistik

Patient:

34J., „immer gesund gewesen“

Anamnese:

Makrohämaturie, retroperitoneales
Hämatom

Befunde:

Quick 6 %, APTT 64s, TZ, Fg, AT normal

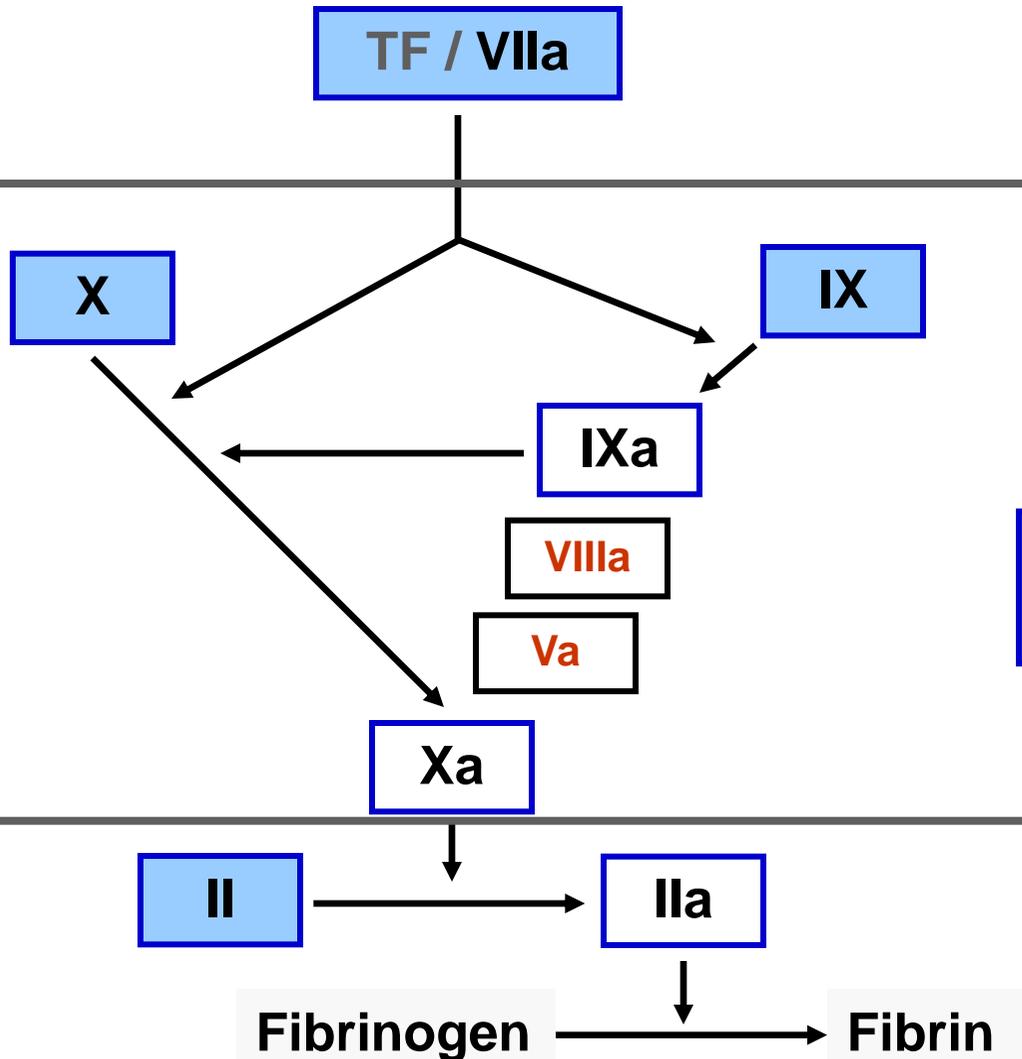
Problemstellung:

weitere Diagnostik ?

Optionen:

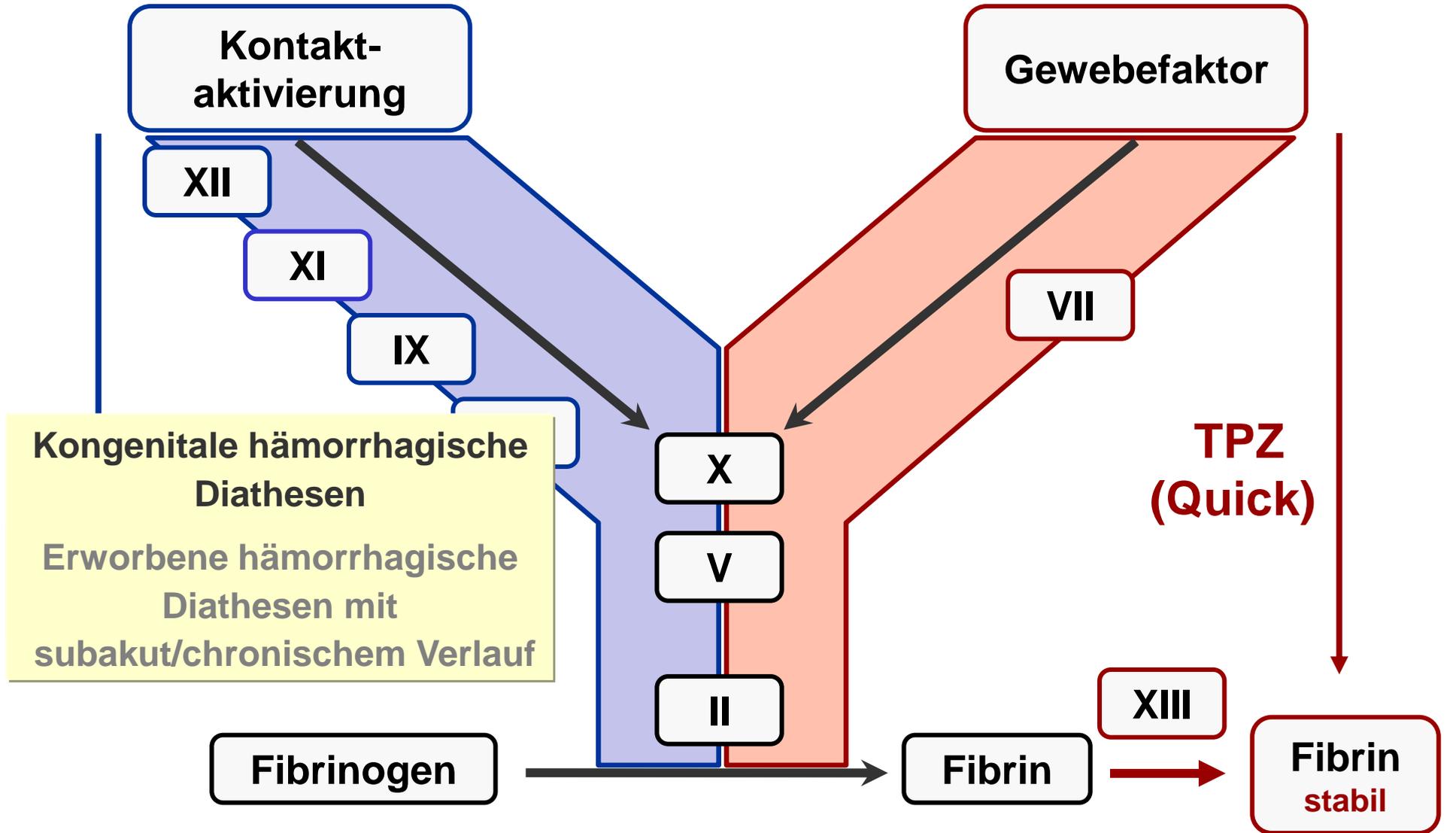
- Mischversuch: Quick 58%
- dRVV-Zeit 94 s (Norm: <45s)
- F II, VII, IX, X ?
- Protein C ?
- Protein S ?
- www.kammerjaeger.de !

Angriffspunkte der Cumarine



Hemmung der Vitamin K
abhängigen γ -Carboxylierung

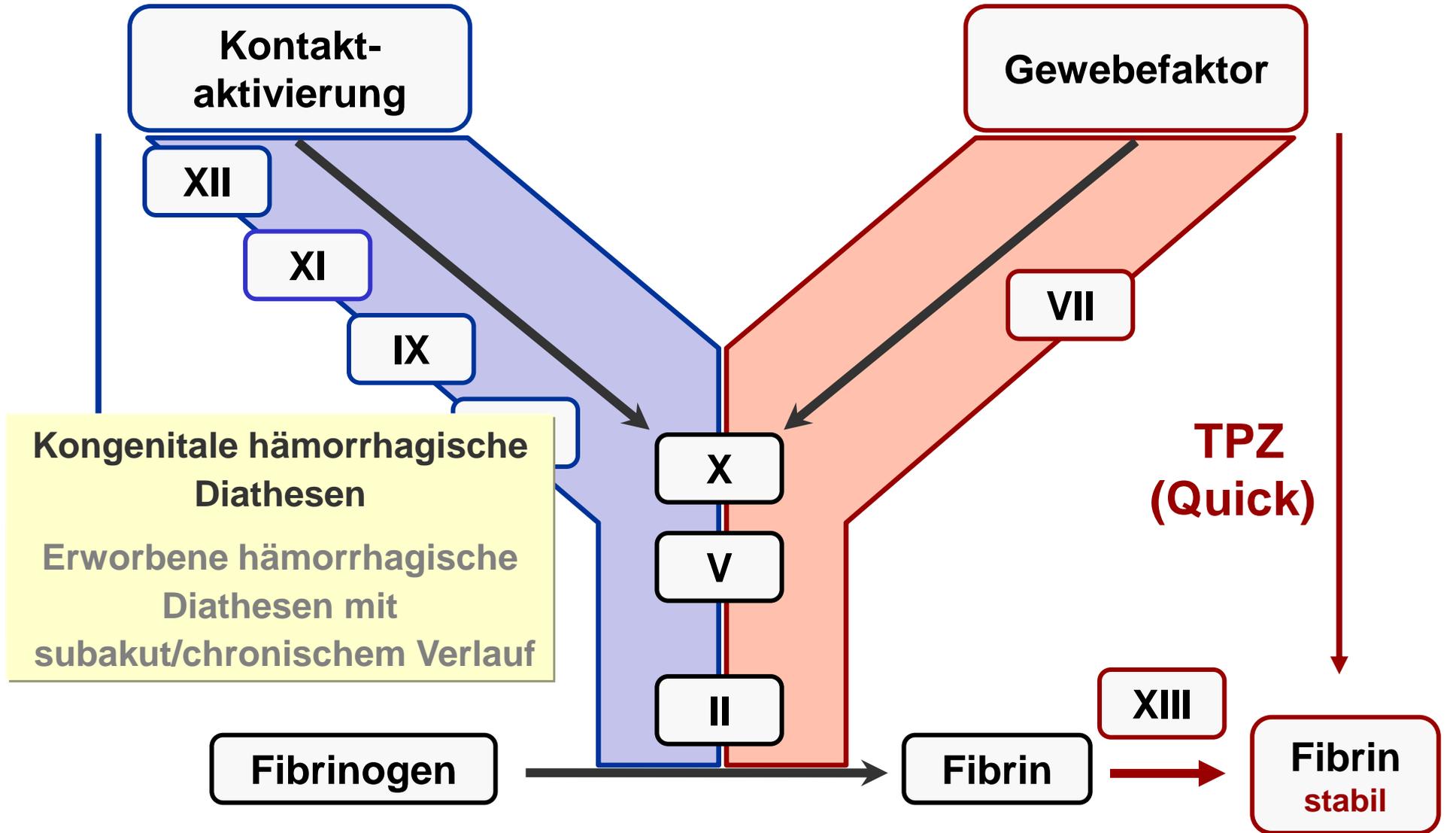
Klassische Aktivierungskaskade



Kasuistik

Patient:	46 j. Pat. mit bislang leerer BA
Anamnese:	multiple Spontan-Hämatome, Epistaxis
Befunde:	Quick 36 %, APTT 62s, TZ 148s, Fg <80mg/dl, Thromboz. 118.000
Problemstellung:	weitere Diagnostik ?
Optionen:	<ul style="list-style-type: none">• Mischversuch: Quick 49 %• D-Dimer ?• Plasminogen ?• Antiplasmin ?• Fibrinspaltprodukte ?• Grundkrankheit !

Klassische Aktivierungskaskade



Befundkonstellation III

Quick: **path** APTT: **path** TZ: **n** Fbgn: **n** Thrombos: **n** BZ: **n**

Mögliche Ursachen:

Befundkonstellation III

Quick: **path** APTT: **path** TZ: **n** Fbgn: **n** Thrombos: **n** BZ: **n**

Mögliche Ursachen:

- **Synthesestörung des Prothrombinkomplexes**
 - **hochdosierte Cumarintherapie (Superwarfarine)**
-

Befundkonstellation III

Quick: **path** APTT: **path** TZ: **n** Fbgn: **n** Thrombos: **n** BZ: **n**

Mögliche Ursachen:

- **Synthesestörung des Prothrombinkomplexes**
 - **hochdosierte Cumarintherapie**
 - **angeborener Mangel der Faktoren II, V oder X**
 - **erworbener F V- oder F X-Mangel (z. B. Amyloidose)**
-

Befundkonstellation III

Quick: **path** APTT: **path** TZ: **n** Fbgn: **n** Thrombos: **n** BZ: **n**

Mögliche Ursachen:

- **Synthesestörung des Prothrombinkomplexes**
 - **hochdosierte Cumarintherapie**
 - **angeborener Mangel der Faktoren II, V oder X**
 - **erworbener F V- oder F X-Mangel (z. B. Amyloidose)**
 - **Lupus Antikoagulans**
 - **erworbener F V-Inhibitor**
-

Befundkonstellation III

Quick: **path** APTT: **path** TZ: **n** Fbgn: **n** Thrombos: **n** BZ: **n**

Mögliche Ursachen:

- **Synthesestörung des Prothrombinkomplexes**
 - **hochdosierte Cumarintherapie (Superwarfarine)**
 - **angeborener Mangel der Faktoren II, V oder X**
 - **erworbener F V- oder F X-Mangel (z. B. Amyloidose)**
 - **Lupus Antikoagulans**
 - **erworbener F V-Inhibitor**
 - **normaler Befund bei Neugeborenen**
-

Befundkonstellation III

Quick: **path** APTT: **path** TZ: **n** Fbgn: **n** Thrombos: **n** BZ: **n**

Mögliche Ursachen:

- **Synthesestörung des Prothrombinkomplexes**
- **hochdosierte Cumarintherapie**
- **angeborener Mangel der Faktoren II, V oder X**
- **erworbener F V- oder F X-Mangel (z. B. Amyloidose)**
- **Lupus Antikoagulans**
- **erworbener F V-Inhibitor**
- **normaler Befund bei Neugeborenen**

Weitere Diagnostik:

→ **gezielte Einzelfaktorenanalyse, Inhibitornachweis**

Vielen Dank für die gute Mitarbeit !!!!