



Labor Lademannbogen

Rationelle Diagnostik bei Blutungsneigung

**Munif Haddad
Labor Lademannbogen**

Blutungsneigung



Labor Lademannbogen

**Klinischer Verdacht
Diagnostik
Analytik Präanalytik**

Der Verdacht auf Blutungsneigung



Labor Lademannbogen

- **Bekannte hämorrhagische Diathese in der Familie.**
 - Von Willebrand-Syndrom
 - Hämophilie A oder B,
 - seltener Mangel an anderen Faktoren (VII, XI, V, XIII, X, II)
 - Thrombozytopathie
- **Patient berichtet von anormalen Blutungen oder hat aktuell Blutungszeichen oder**
- **unerwartet starke Blutung bei einer diagnostischen oder therapeutischen Prozedur**
 - milde Form der o.g. Entitäten angeboren
 - medikamenten-induzierte Blutungen
 - erworbene hämorrhagische Diathese
 - Blutung aus anderen Gründen

Der Verdacht auf Blutungsneigung



Labor Lademannbogen

- **auffällige Gerinnungsglobalteste bei einem Screening**
 - mit oder ohne Blutungszeichen
- **Blutung bei einer bekannten Grunderkrankung**
 - **Erworbene Gerinnungsstörung**
 - Von Willebrand-Syndrom bei Herz- oder hämatologischen Erkrankungen
 - Leberinsuffizienz
 - Niereninsuffizienz
 - **Medikationen (hier insbesondere Thrombozytopenie und/oder Thrombozytenfunktionsstörung)**

Typische Zeichen bei einer Blutungsneigung



Labor Lademannbogen

- Nasenbluten:
 - > 5 Episoden/Jahr oder >10 Minuten, beidseitig.
- Hautblutungen:
 - Blaue Flecken : >5 und >1cm an Expositionsstellen oder
 - Hämatome ohne Trauma
 - Petechien
- Blutung aus kleinen Wunden: > 5 Episoden/Jahr oder > 10 Min.
- Blutungen im Mundbereich:
 - Gaumen- oder Lippen-Blutung: frequent, > 10 Minuten
 - ungewöhnliche Blutung beim Zahnwechsel
- GI-Blutung unklarer Ursache
- makroskopische Hämaturie unklarer Genese

ISTH/SSC Bleeding Assessment Tool
JTH, September 2010

Typische Zeichen bei einer Blutungsneigung



Labor Lademannbogen

- Blutung bei Zahnextraktion:
 - ungewöhnlich lange Blutung, insbesondere wenn eine Intervention des Arztes notwendig ist
- Chirurgie:
 - unerwartete Blutung oder Blutungsstärke für die Operationsart bei mind. 1 OP.
- Menorrhagien:
 - Periode >7 Tage oder
 - Tamponwechsel häufiger als alle 2 Stunden.
- Muskel-Hämatom oder Hämarthros ohne entsprechendes Trauma.
- ZNS-Blutung
- Andere Blutungen, insbesondere bei Kindern.

ISTH/SSC Bleeding Assessment Tool
JTH, September 2010

Typische Zeichen bei einer Blutungsneigung



Labor Lademannbogen



Essential hematology
Internet

Der Verdacht auf eine Blutungsneigung



Labor Lademannbogen

SYMPTOMS (up to the time of diagnosis)	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4
EPISTAXIS	No/trivial	- > 5/year or - more than 10 minutes	CONSULTATION ONLY*	Packing or cauterization or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy (use of hemostatic blood components and rFVIIa) or desmopressin
Cutaneous	No/trivial	For bruises 5 or more (> 1cm) in exposed areas	Consultation only*	Extensive	Spontaneous hematoma requiring blood transfusion
Bleeding from minor wounds	No/trivial	-> 5/year or - more than 10 minutes	CONSULTATION ONLY*	Surgical hemostasis	Blood transfusion, replacement therapy, or desmopressin
Oral cavity	No/trivial	Present	CONSULTATION ONLY*	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
GI bleeding	No/trivial	Present (not associated with ulcer, portal hypertension, hemorrhoids, angiodysplasia)	Consultation only*	Surgical hemostasis, antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Hematuria	No/trivial	Present (macroscopic)	CONSULTATION ONLY*	Surgical hemostasis, iron therapy	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Tooth extraction	No/trivial or none done	Reported in \leq 25% of all procedures, no intervention**	REPORTED IN $>$ 25% OF ALL PROCEDURES, NO INTERVENTION**	3Resuturing or packing	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin

Der Verdacht auf eine Blutungsneigung



Labor Lademannbogen

SYMPTOMS (up to the time of diagnosis)	Score	Score	Score	Score	Score
	0	1	2	3	4
Surgery	No/trivial or none done	Reported in $\leq 25\%$ of all procedures, no intervention**	REPORTED IN $>25\%$ OF ALL PROCEDURES, NO INTERVENTION**	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Menorrhagia	No/trivial	Consultation only* or - Changing pads more frequently than every 2 hours or - Clot and flooding or - PBAC score $>100^{\#}$	- TIME OFF WORK/SCHOOL $> 2/YEAR$ OR - REQUIRING ANTIFIBRINOLYTICS OR HORMONAL OR IRON THERAPY	- Requiring combined treatment with antifibrinolytics and hormonal therapy or - Present since menarche and > 12 months	- Acute menorrhagia requiring hospital admission and emergency treatment or - Requiring blood transfusion, Replacement therapy, Desmopressin, or - Requiring dilatation & curettage or endometrial ablation or hysterectomy)
Post-partum hemorrhage	No/trivial or no deliveries	Consultation only* or - Use of syntocin or - Lochia > 6 weeks	- Iron therapy or - Antifibrinolytics	- Requiring blood transfusion, replacement therapy, desmopressin or - Requiring examination under anaesthesia and/or the use of uterin balloon/package to tamponade the uterus	- Any procedure requiring critical care or surgical intervention (e.g. hysterectomy, internal iliac artery ligation, uterine artery embolization, uterine brace sutures)

Der Verdacht auf eine Blutungsneigung



Labor Lademannbogen

SYMPTOMS (up to the time of diagnosis)	Score	Score	Score	Score	Score
	0	1	2	3	4
Muscle hematomas	Never	Post trauma, no therapy	SPONTANEOUS, NO THERAPY	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
Hemarthrosis	Never	Post trauma, no therapy	SPONTANEOUS, NO THERAPY	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
CNS bleeding	Never	-	-	Subdural, any intervention	Intracerebral, any intervention
Other bleedings ^A	No/trivial	Present	CONSULTATION ONLY*	Surgical hemostasis, antifibrinolytics	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin

ISTH/SSC Bleeding Assessment Tool

Diagnostik: Von Willebrand-Syndrom (VWS)



Labor Lademannbogen

Hämophilie-Gesellschaft

- 1 % der Bevölkerung haben vWS, davon 1% symptomatisch
- 3 Typen sind bekannt
 - Typ1: leichter quantitativer Mangel
 - Typ2: qualitativer Defekt
 - Typ3: schwerer quantitativer Mangel
- 270 Patienten haben die sehr schwere Form (Typ 3).
- ansteigende Zahl erworbenes VWS
- Analytik:
 - Screening:
 - PFA 100 Analyse, bzw. Blutungszeit
 - vWF-Antigen
 - Ristocetin-Kofaktor
 - Kollagenbindungsaktivität
 - Faktor VIII-Aktivität
 - erweiterte Analytik zur Typisierung:
 - Multimeranalyse
 - Faktor VIII-Bindungsaktivität
 - Ristocetininduzierte Aggregation
- oft sind wiederholte Analysen notwendig (vWF ist ein Akutphasenprotein)

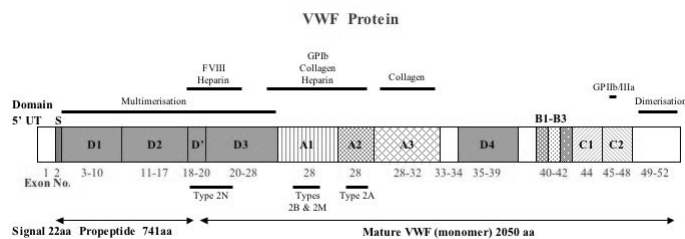
Diagnostik: Von Willebrand-Syndrom (VWS)



Labor Lademannbogen

Molekulargenetische Untersuchung:
ist sinnvoll:
bei vWF-Werten < 30 %
bei Typ 2 Patienten
bei Typ 3 Patienten

Analytik: Amplifikation und Sequenzierung des gesamten Gens
bei bestimmten Phenotypen nur „hot spots“



ISTH-SSC VWF online Database

**Diagnostik:
Von Willebrand-Syndrom (VWS)**



Labor Lademannbogen

Typ	Erbgang	BZ	VIII:C	vWF:Ag	vWF:RCo	vWF:CB	RIPA	Multimere	
								im Plasma	in Thrombozyten
1	AD	↑/N	↓	↓	↓	↓	N/↓	alle vorh.	alle vorh.
2	AD/AR	↑	↓/N	↓	↓	↓	↓/N	große und/oder mittelgroße fehlen	alle vorh. oder wie Plasma
2B	AD	↑	↓/N	↓/N	↓	↓	↑↑	große fehlen	alle vorh.
2M	AD	↑	↓/N	↓	↓/N	N/↓	↓/N	alle vorh.	alle vorh.
2N	AR	N	↓↓	N/↓	N/↓	N/↓	N	alle vorh.	alle vorh.
3	AR	↑↑	↓↓	nn	nn	nn	nn	nn	nn

U. Budde et al, 2004

**Diagnostik:
Hämophilie A bzw. B**



Labor Lademannbogen

Hämophilie:

ca. 10 000 Hämophiliepatienten in Deutschland:
85% Hämophilie A (Faktor VIII-Mangel)
15% Hämophilie B (Faktor IX-Mangel)

Klassifikation nach Restaktivität (RA)

schwere : RA <1%
moderate : RA 1-5 %
milde : RA >5 – 40 %

Hämophilie-Gesellschaft

Diagnostik: A Faktor VIII coagulometrisch und chromogen
Faktor VIII-Antigen (bei Diagnosestellung)
B Faktor IX-Aktivität

Inhibitor-Nachweis: bei der schweren angeborenen Form
bei V.a. Hemmkörper Hämophilie

F VIII ist ein Akutphasenprotein.

Eine Diagnose muss durch Zweitanalyse bestätigt werden.
Molekulargenetische Untersuchung

**Diagnostik:
Mangel von anderen Gerinnungsfaktoren**



Labor Lademannbogen

Faktor VII-Mangel
Faktor V-Mangel
Faktor XI-Mangel
Faktor XIII-Mangel
Dys- bzw. Hypofibrinogenämie

In der Regel milde Blutungsneigung

Diagnostik:

Bestimmung der Aktivität des entsprechenden Faktors
Bestätigung der Diagnose durch eine Zweituntersuchung
Sicherung der Diagnose durch eine molekulargenetische Untersuchung

Bei Dys- bzw. Hypofibrinogenämie Bestimmung des Fibrinogen funktionell und immunologisch

Bei V.a. Protein Z-Mangel Bestimmung der Konzentration

**Diagnostik:
Thrombozytopathie**



Labor Lademannbogen

- Die klassischen, angeborenen Thrombozytopathien sind selten
- Erworbene sind viel häufiger und kommen bei unterschiedlichen Erkrankungen vor
- Medikamenteninduzierte Funktionsstörungen ist die häufigste erworbene Blutungsneigung
- Die Präanalytik ist sehr kritisch
- Optimal ist eine Blutentnahme im Labor vor Ort
- wichtig für die Interpretation ist die genaue Angabe einer möglichen Medikation

Diagnostik:

- Thrombozytenzahl
- Thrombozytenmorphologie
- PFA-Analyse
- Thrombozytenaggregation nach Born
- Thrombozyten-ATP-Sekretion
- FACS-Analyse

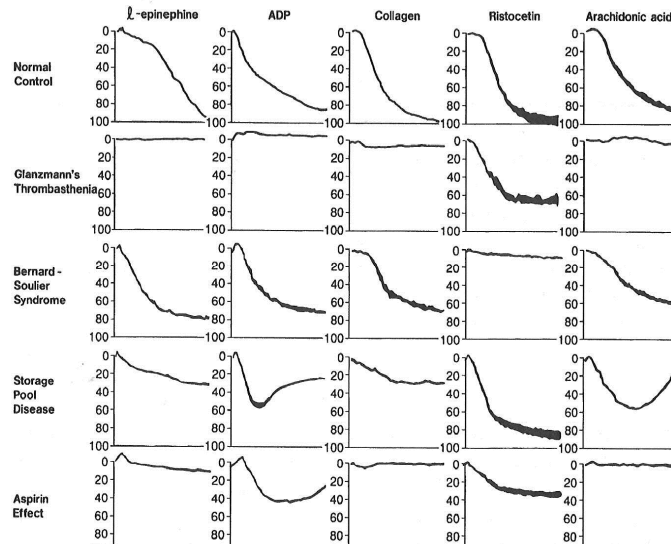
Bestätigung der Diagnose durch eine Zweituntersuchung

Sicherung der Diagnose durch eine molekulargenetische Untersuchung (bei der angeborenen Form)

Diagnostik: Thrombozytopathie



Labor Lademannbogen



Disorders of Hemostasis and Thrombosis

Anforderung



Labor Lademannbogen

- Bei klinischem Verdacht auf Blutungsneigung:
- 20 ml frisches Citratblut, PFA Sondermonovette (gepuffertes Citrat)
 - Gerinnungsstatus (Quick, PTT, ggf. TZ und Reptilasezeit)
 - PFA100 Analyse
 - Faktor VIII-Aktivität: koagulometrisch und chromogen
 - Faktor IX-Aktivität
 - Faktor XIII-Antigen oder Aktivität
 - von Willebrand Faktor:
 - Antigen, Ristocetin-Kofaktor, ggf. Kollagen-Bindungsaktivität
 - Thrombozytenzahl, besser ein Blutbild
 - Thrombozytenfunktion: Aggregation und ATP-Sekretion
- Bei einer akuten Blutung:
- zusätzlich D-Dimere, Plasminogen, Antiplasmin zur Abklärung einer Verbrauchskoagulopathie bzw. Hyperfibrinolyse

Spezielle Diagnostik, sowie Umfang der Kontrolluntersuchung, ist abhängig vom ersten Befund

Anforderung



Labor Lademannbogen

Auffällige globale Gerinnungsteste beim Screening PTT-Verlängerung

Faktor VIII-Mangel von Willebrand-Syndrom Faktor IX-Mangel Faktor XI-Mangel	Blutungsneigung
Faktor XII-Mangel Kontakt-Faktoren Mangel	Keine Blutungsneigung
Lupus-Antikoagulans	Thromboseneigung

Spezielle Diagnostik, sowie Umfang der Kontrolluntersuchung, ist abhängig vom ersten Befund

Anforderung



Labor Lademannbogen

Auffällige globale Gerinnungsteste beim Screening Quick-Erniedrigung

Faktor VII-Mangel Dysfibrinogenämie	Blutungsneigung
Leichte Leberfunktionsstörung Vitamin K-Stoffwechselstörung	Event. Blutungsneigung
Lupus-Antikoagulans (selten)	Eventuell Thromboseneigung

Diagnostik:

Faktor II, V, VII, IX, X (Aktivitätsmessung)
eventuell Lupus-Antikoagulans

Spezielle Diagnostik, sowie Umfang der Kontrolluntersuchung, ist abhängig vom ersten Befund



Plasmatische Gerinnung: Citratblut bzw. -plasma
Füllung der Probe beeinflusst die Ergebnisse
Die meisten Gerinnungsanalysen sind funktionell und somit zeitabhängig
Kälteexposition aktiviert die Gerinnung, dadurch inkorrekte Ergebnisse
Blutentnahmetechnik

Thrombozytenfunktion:
Citratblut, für PFA gepuffertes Citrat (Sondermonovette)
Analysen sehr empfindlich (möglichst frisches Blut)
PFA-Analyse ist bis 4 Stunden nach Blutentnahme durchzuführen
möglichst alle Medikationen angeben

Informationen:
Klinische Fragestellung
Medikation und Transfusion sind essentiell für die Befundinterpretation
Ausnahmeziffer 32011 kann eingesetzt werden

Bei Fragen zur Befundinterpretation oder Therapieempfehlung stehen wir gerne zur Verfügung unter Tel: 040-53805-507 oder -269



Ankündigung

**Im Labor Lademannbogen führen wir regelmäßig
Patientenschulungen für
Marcumartherapie-Selbstmanagement
durch**