

Departement für Innere Medizin, Klinik für Allgemeine Innere Medizin/Hausarztmedizin¹, Zentrum für Labormedizin², Kantonsspital St. Gallen

¹Ladina Greuter, ¹Manuela Schöb, ²Thomas Lehmann, ¹Markus Diethelm

Harmlose blaue Flecken? Gerinnungsstörung trotz normaler INR

Harmless Bruises? Coagulopathy Despite Normal INR

Anamnese und Befunde

Die 63-jährige Hausfrau stellte sich im Regionalspital wegen spontan aufgetretenen Hämatomen am oberen Sprunggelenk (OSG) rechts sowie Ellbogen links vor. Die Patientin nahm weder blutverdünnende Medikamente noch nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) ein und die persönliche Anamnese war bis auf eine Refluxerkrankung und ein geheiltes Kolonkarzinom bland. Die Patientin präsentierte sich in gutem Allgemeinzustand, kreislaufstabil, wobei in der Untersuchung die Hämatome am OSG und Unterschenkel rechts sowie am Ellbogen links imponierten (Abb. 1). Laborchemisch fand sich eine normochrome, normozytäre Anämie (Hämoglobin 112 g/l) mit unauffälligem Differenzialblutbild, bei normaler International Normalized Ratio (INR) von 0,9, hochnormalem Fibrinogen (4,2 g/l) und isoliert verlängerter aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT) von 63 sek (normal 25–37 sek) sowie regelrechten

Leber- und Nierenwerten und negativer Hepatitis-Serologie. Bei Progression der Hämatome mit weiterem Abfall des Hämoglobins wurde die Patientin ins Zentrumsspital zur weiteren Abklärung und Behandlung verlegt.

Differenzialdiagnostische Überlegungen

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit ist ein Suchtest für die Gerinnungsfaktoren des intrinsischen Systems und erfasst die Faktoren VIII, IX, XI, XII, Prekallikrein, hochmolekulares Kininogen sowie auch die Faktoren der gemeinsamen Endstrecke mit dem extrinsischen System (X, V, II und I). Eine isoliert verlängerte aPTT bei normaler INR lässt somit auf eine Gerinnungsstörung des intrinsischen Systems schliessen. Das weibliche Geschlecht spricht wegen der x-chromosomalen, rezessiven Vererbung von vornherein gegen einen ausgeprägten angeborenen Mangelzustand der Gerinnungsfaktoren VIII oder IX. Angesichts der klinisch vorhandenen Blutungsneigung ist auch ein Lupus antikoagulans unwahrscheinlich, da dieser zwar in vitro zu einer Verlängerung von Gerinnungszeiten führen kann, in vivo aber in der Regel mit einer Thrombose- und nicht mit einer Blutungsneigung vergesellschaftet ist. Somit lag der Verdacht auf eine Hemmkörperhämophilie nahe. Hinweise auf die Applikation gerinnungshemmender Medikamente (Heparin, Hirudin, etc.) fehlten.

Weitere Abklärungsschritte und Verlauf

Eine weiterführende Gerinnungsabklärung wurde bereits im Regionalspital initiiert mittels Durchführung eines Plasma-Mischtests. Dieser erfolgt durch Bestimmung der aPTT in einem Normalplasma, im Patientenplasma sowie in einem Mischplasma (üblicherweise Patientenplasma und Normalplasma im Volumenverhältnis von 1:1) sofort sowie nach zwei Stunden Inkubation bei 37°. Mithilfe dieses Tests kann zwischen einem Faktormangel und einem Hemmkörper als Ursache der verlängerten aPTT unterschieden werden. Bei einem Faktormangel lässt sich die verlängerte aPTT durch Zugabe von Normalplasma korrigieren, bei einem Hemmkörper jedoch nicht (Tab. 1). Ein Lupus antikoagulans führt typischerweise zu einer Sofortinhibition der Gerinnung, während ein Hemmkörper als sogenannter Progressivinhibitor erst nach ein- bis zweistündiger Inkubation eine Verlängerung der aPTT verursacht [1]. In einem zweiten Schritt müssen die Einzelfaktoren (VIII, IX, XI, XII) und auch der Titer des entsprechenden Hemmkörpers



Abb. 1: Hämatom am Unterschenkel und Knöchel rechts, Tag 4 nach Diagnosestellung.

Im Artikel verwendete Abkürzungen:

aPTT	Activated Partial Thromboplastin Time (aktivierte partielle Thromboplastinzeit)
CT	Computertomographie
INR	International Normalized Ratio
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OSG	Oberes Sprunggelenk

Tab. 1: Resultate des Plasma-Mischtests

	Patientenplasma	Mischplasma	Normalplasma
aPTT (s) sofort	70	36	30
aPTT (s) 2h	99	54	31

bestimmt werden. Am häufigsten treten Hemmkörper gegen Faktor VIII auf. Bei Eintritt in unser Spital zeigte sich eine aPTT von 71 sek (Norm 25–37 sek), eine Erniedrigung des Faktor VIII auf 0,02 (Norm 0,5–1,5 U/l) sowie ein Hemmkörper gegen den Faktor VIII.

Bei Nachweis eines Hemmkörpers stellt sich die Frage nach dessen Ursache. Eine zervikothorakoabdominale Computertomographie (CT), die zur Tumorsuche initiiert wurde, blieb ohne wegweisenden Befund, ebenso war das Screening auf eine Autoimmunerkrankung negativ. Die Blutung wurde mit rekombinantem Faktor VIIa über drei Tage mit insgesamt sieben Dosen à 90 µg/kgKG erfolgreich behandelt. Zur Prophylaxe einer lokalen Fibrinolyse erhielt die Patientin begleitend Tranexamsäure 500 mg 4×/d. Aufgrund der Lokalisation der Hämatome wurde die Patientin engmaschig bezüglich eines Kompartmentsyndroms überwacht, das erfreulicherweise im Verlauf nicht auftrat. Neben der Kontrolle der Blutung ist die Unterdrückung der Hemmkörperbildung und in der Folge deren vollständige Elimination entscheidend. Diese erfolgt mittels immunsuppressiver Therapie bzw. Therapie einer allfälligen ursächlichen Erkrankung. Wir begannen sofort mit Prednison (2 mg/kgKG) 1×/d und starteten nach zwei Tagen zusätzlich mit Endoxan 50 mg 1×/d. Diese Therapie ergänzten wir mit Rituximab 375 mg/m² wöchentlich während vier Wochen. Bis anhin tolerierte die Patientin diese Therapie ohne unerwünschte Wirkungen. Die Patientin konnte nach gut dreiwöchigem Klinikaufenthalt (Abb. 2) in gutem Allgemeinzustand entlassen werden und wird weiter regelmässig in einer hämatologischen Sprechstunde nachkontrolliert. Erfreulicherweise konnte über die vergangenen Monate die immunsuppressive Therapie

bis auf Prednison 5 mg/d ohne bisheriges Auftreten eines Rezidivs ausgeschlossen werden.

Diagnose

Die Hemmkörperhämophilie des Faktors VIII ist eine seltene Erkrankung (ca. 4/1 000 000 Personen) mit einer hohen Mortalität von 9–22% [1,2]. Sie zeichnet sich durch eine starke Blutungsneigung aus und imponiert klinisch vor allem durch muskuläre und subkutane Einblutungen, was sie von einer kongenitalen Hämophilie mit vorwiegendem Auftreten von Hämarthros unterscheidet.

Mögliche Ätiologien sind lymphoproliferative Erkrankungen, solide Tumoren, Autoimmunerkrankungen und Schwangerschaften (postpartal). Auch virale Infekte werden diskutiert. Bei ungefähr 50% findet man keine auslösende Ursache, diese werden als idiopathisch bezeichnet. Der Schweregrad der Blutungsneigung korreliert – anders als bei der angeborenen Hämophilie A – nicht gut mit der Restaktivität des Faktors VIII oder dem Hemmkörpertiter. Das Risiko einer lebensbedrohlichen Blutung besteht bis der Hemmkörper nicht mehr nachgewiesen werden kann [1].

Kommentar

Eine Hemmkörperhämophilie wird wahrscheinlich unterdiagnostiziert, da sie selten auftritt und bei Erstmanifestation meist nicht in einem hämatologi-

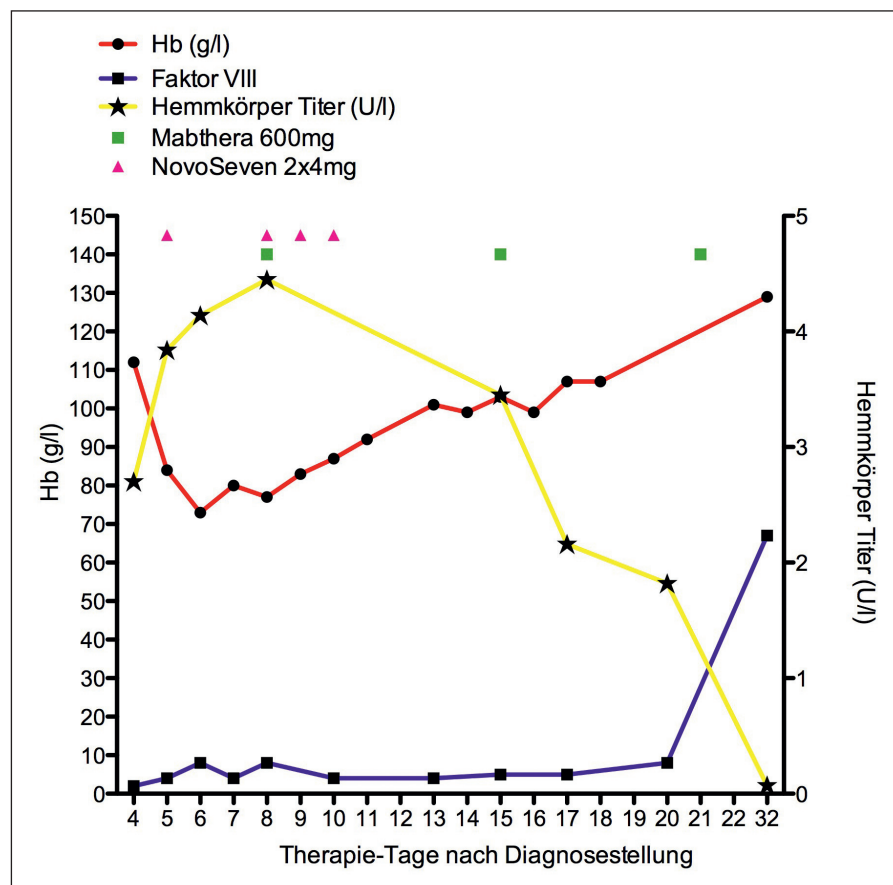


Abb. 2: Verlauf von Hb (g/l), Faktor-VIII- und Hemmkörper-Titer (U/l) im Verlauf sowie Therapiezeitpunkte mit NovoSeven® und Rituximab. Tag 0 ist der Tag der Diagnosestellung.

Key messages

- Die Hemmkörperhämophilie ist ein seltenes aber gefährliches Krankheitsbild mit einer Mortalität von bis zu 20%.
- Die Hemmkörperhämophilie des Faktors VIII zeichnet sich durch eine isoliert verlängerte aPTT (INR normal), eine verminderte Faktor VIII-Aktivität sowie den Nachweis eines Hemmkörpers aus.
- Die Therapie zur Kontrolle der Blutung besteht in der Gabe von rekombinanten Faktor VIIa oder aktiviertem Prothrombinkomplexkonzentrat. Zur Reduktion und Elimination der Hemmkörperbildung muss eine immunsuppressive Therapie erfolgen.

schen Zentrum gesehen wird. Nicht allzu selten wird in Arztpraxen, auf Notfallstationen oder bei Spitaleintritten nur INR als Gerinnungsmarker bestimmt. Fällt dieser normal aus, kann das fälschlicherweise zur Annahme führen, dass keine Gerinnungsstörung vorliege. Daher muss bei Blutungen immer auch die aPTT bestimmt werden [3]. Bei unklar isoliert verlängerter aPTT sollte ein Plasmamischversuch von Patientenplasma und Normalplasma vorgenommen werden, um zwischen einer Hemmkörperhämophilie und einem Faktormangel unterscheiden zu können. Lässt sich die aPTT im Mischplasma normalisieren, kann von einer Faktordefizienz ausgegangen werden, da der fehlende Faktor im Patientenplasma mit (im Überschuss vorhandenem) Faktor im Normalplasma substituiert werden kann. Bei Änderung der aPTT um weniger als 50% muss von einem Hemmkörper gegen einen Gerinnungsfaktor, meistens Faktor VIII oder IX, ausgegangen werden, da dieser auch den Faktor im Testplasma inaktiviert [4]. Weiter sollten in jedem Fall bei klinischem Verdacht auf eine Hemmkörperhämophilie die Aktivität der Faktoren VIII und IX sowie ein Hemmkörpertiter gegen diese Faktoren bestimmt werden.

Handelt es sich um eine schwere, anämisierende Blutung oder eine Blutung an gefährlicher Lokalisation muss diese notfallmässig behandelt werden. Dazu stehen insbesondere zwei Präparate zur Verfügung – rekombinanter Faktor VIIa (NovoSeven®) und ein aktiviertes Pro-

thrombinkomplex-Präparat (FEIBA®). Mit diesen Präparaten kann die Gerinnung unter Umgehung des Faktor VIII aktiviert werden. Wenn irgendwie möglich soll bei diesen Patienten auf jede nicht zwingend notwendige mechanische Manipulation verzichtet und eine chirurgische Intervention vermieden werden. Selbst kleinste Verletzungen (z.B. Blutzuckermessungen) können zu unstillbaren Blutungen führen, weshalb die Indikation kritisch gestellt werden muss. Weiter muss eine immunsuppressive Therapie zur Unterdrückung der Hemmkörperbildung eingeleitet oder – bei Nachweis einer ursächlichen Grunderkrankung – diese therapiert werden. Daten aus dem EACH-Register [3] zeigen, dass Patienten mit erfolgreicher Elimination ein signifikant längeres Überleben aufweisen. Als Erstlinientherapie gelten Steroide, alternativ Cyclophosphamid oder eine Kombinationstherapie. Die neuesten Daten aus dem EACH-Register zeigen eine erfolgreiche Eradikation mit Steroiden plus Cyclophosphamid in 80%, mit Rituximab in irgendeiner Kombination in 67% gefolgt von Steroiden alleine in 58%. Jedoch scheint eine Kombination mit Rituximab bezüglich Hemmkörperrezidiv besser zu sein: Rezidive traten bei Steroid-Mono-Therapie in 18%, bei Steroid plus Cyclophosphamid in 12%, in Kombination mit Rituximab nur in 3% auf. In der multizentrischen GTH-AH 01/2010-Studie [5] konnte gezeigt werden, dass die Aktivität des Hemmkörpers eine prognostische Bedeutung

bezüglich Remission und Überleben hat und so auch hilfreich für eine massgeschneiderte Immunsuppression sein könnte. Im weiteren Verlauf sollten die Patienten regelmässig in einer hämatologischen Sprechstunde weiter betreut und kontrolliert werden.

Zusammenfassung

Die Hemmkörperhämophilie ist eine seltene Erkrankung mit hoher Mortalität. Sie wird durch Autoantikörper meist gegen den Gerinnungsfaktor VIII verursacht und ist häufig idiopathisch. Klinisch imponieren Weichteilblutungen. Diagnostisch von Bedeutung ist eine isoliert verlängerte aPTT, niedrige Faktor-VIII-Aktivität und Antikörper gegen den Faktor VIII. Die Therapie besteht einerseits aus einer Gerinnungsaktivierung unter Umgehung des Faktors VIII mittels rekombinanten Faktor VIIa (NovoSeven®) oder aktivierter Prothrombinkomplex (FEIBA®) sowie einer immunsuppressiven Therapie (Kortikosteroide, Cyclophosphamid, Rituximab) zur Elimination des Antikörpers.

Schlüsselwörter: isoliert verlängerte aPTT – Hemmkörperhämophilie – rekombinanter Faktor VIIa – aktivierter Prothrombinkomplex – Immunsuppression

Abstract

Acquired hemophilia is a rare but severe bleeding disorder caused by autoantibodies mostly against factor VIII. Clinically it mostly presents with soft tissue and muscular bleeding. Diagnostics include a prolonged aPTT, antibodies against FVIII and a reduced FVIII titre. Acute bleeding is controlled with recombinant factor VIIa (NovoSeven®) or activated prothrombin complex (FEIBA®), as both bypass FVIII in the coagulation pathway. Treatment to reduce the inhibitor consists of immunosuppression with

corticosteroids, cyclophosphamid and can be extended with rituximab.

Key words: isolated prolonged aPTT – acquired haemophilia – recombinant factor VIIa – activated prothrombin complex – immunosuppression

Korrespondenzadresse

*Dr. med. Markus Diethelm
Department für Innere Medizin
Klinik für Allgemeine Innere Medizin/
Hausarztmedizin
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 97
9500 St. Gallen*

markus.diethelm@kssg.ch

Bibliographie

1. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al.: Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007; 109: 1870–1877.
2. Green D, Lechner K: A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost* 1981; 45: 200–203.
3. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, et al.: International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009; 94: 566–575.
4. Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, et al.: Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes* 2010; 3: 161.
5. Tiede A, Blumtritt JM, Klamroth R, et al.: Prognostic Parameters For Remission Of and Survival In Acquired Hemophilia A: Results Of The GTH-AH 01/2010 Multicenter Study. 55th Annual Meeting American Society of Hematology, New Orleans 2013, Poster Nr. 205.