

Abklärung einer Blutungsneigung

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	2
3 Epidemiologie	2
4 Abklärung einer Blutungsneigung	2
4.1 Anamnese und Familienanamnese	2
4.2 Blutungsanamnese, Quantifizierung der Blutungsneigung	2
4.2.1 Bewertung und Interpretation der Blutungsneigung mittels ISTH-BAT*	2
4.2.2 Beurteilung von bestimmten Blutungssymptomen	2
4.3 Körperliche Untersuchung	2
5 Blutungsneigung durch Thrombozytopenie, gerinnungshemmende Medikamente, und vaskuläre Ursachen	2
5.1 Thrombozytopenie	2
5.2 Blutungsneigung bei Einnahme gerinnungshemmender oder thrombozytenaggregationshemmender Medikamente	2
5.3 Vaskuläre Ursachen einer Blutungsneigung	2
5.3.1 Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie	2
5.3.2 Hereditäre Bindegewebserkrankungen	2
5.3.3 Senile Purpura	2
5.3.4 Vaskulitis	2
6 Erworbene Blutungsneigung im Rahmen anderer Erkrankungen	2
6.1 Vitaminmangel	2
6.2 Leber- und Nierenerkrankungen	2
6.3 Endokrinologische Erkrankungen	2
6.4 Hämatologische Erkrankungen	2
6.5 Mechanische Ursachen	2
7 Laboruntersuchungen	2
7.1 Präanalytische Überlegungen	2
7.1.1 Klinische Einflussfaktoren	2
7.1.2 Medikamenteneinnahme und Ernährung	2
7.1.3 Blutabnahme und präanalytische Maßnahmen	2
7.1.4 Probenversand und Lagerung	2
7.2 Blutbild und andere laborchemische Untersuchungen	2
7.3 Gerinnungsuntersuchungen und Thrombozytenfunktionsdiagnostik	2
7.3.1 Globaltests der Hämostase	2
7.3.2 Von-Willebrand-Diagnostik und Einzelfaktormängel	2
7.3.3 Thrombozytenfunktionsdiagnostik	2

7.3.4 Nicht-Routine Globaltests	2
8 Diagnostik von hereditären Blutgerinnungsstörungen	3
8.1 Hämophilie A und B	3
8.2 Von Willebrand Erkrankung.....	3
8.3 Seltene Einzelfaktormängel	3
8.4 Thrombozytenfunktionsstörung	3
8.5 Blutungsneigung unklarer Ursache.....	3
8.6 Extrem seltene Blutgerinnungsstörungen.....	3
8.6.1 Störungen der Fibrinolyse/Hyperfibrinolyse	3
8.6.2 Steigerung von natürlichen Antikoagulanzen	3
8.6.3 Blutungsneigung durch Mangel an Gewebefaktor (Tissue Factor; TF)....	3
9 Diagnose erworbener Blutgerinnungsstörungen.....	3
9.1 Erworbene Hämophilie (Hemmkörperhämophilie)	3
9.2 Erworbene Gerinnungsfaktorenmängel	3
9.3 Erworbene von Willebrand Erkrankung.....	3
10 Besondere Situation bei Kindern	3
11 Literatur	3
15 Anschriften der Verfasser	3
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	3

Abklärung einer Blutungsneigung

Stand: August 2025

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Johanna Gebhart, Alessandro Casini, Ute Scholz, Ralf Knöfler, Werner Streif, Barbara Zieger, Karolin Trautmann-Grill, Rosa Sonja Alesci, Martin Kirschner

1 Zusammenfassung

Eine Blutungsneigung (häorrhagische Diathese) bezeichnet eine erhöhte Tendenz zu Blutungen, die spontan oder nach leichten Traumata auftreten können. Die Ursachen sind vielfältig und umfassen angeborene oder erworbene Störungen der plasmatischen Gerinnung, der Thrombozyten oder der Gefäßwand. Während schwere Gerinnungsstörungen bereits in der Kindheit symptomatisch werden, zeigen sich mildere Formen oft erst nach operativen Eingriffen oder unter blutungsfördernder Medikation. Die Diagnostik basiert auf einer strukturierten Anamnese, einer körperlichen Untersuchung sowie laborchemischen und hämostaseologischen Untersuchungen.

2 Grundlagen

Eine Blutungsneigung, auch als häorrhagische Diathese bezeichnet, beschreibt eine erhöhte Tendenz zu Blutungen, die spontan oder nach Traumata auftreten. Diese Blutungen können prinzipiell alle Organsysteme betreffen. Häufige Manifestationen sind rezidivierendes Nasenbluten, eine verstärkte Neigung zu Hämatomen, Nachblutungen nach kleineren Verletzungen oder invasiven Eingriffen wie Operationen und Zahnextraktionen, postpartale Blutungen oder starke und/oder lange Menstruationsblutungen, sowie Muskel- und Gelenksblutungen. In seltenen Fällen treten gastrointestinale Blutungen oder intrakranielle Blutungen auf [1].

Der Schweregrad der Blutungssymptome variiert erheblich. Während schwerwiegende hereditäre Blutgerinnungsstörungen mit spontanen Blutungen einhergehen, die typischerweise bereits in der Kindheit auftreten und dadurch früh zur Diagnose einer Gerinnungsstörung führen, bleiben mildere bis moderate Blutungsneigungen oft lange unbemerkt. Sie zeigen sich häufig erst nach hämostaseologischen Herausforderungen wie Operationen, invasiven Eingriffen oder Einnahme blutungsfördernder Medikamente und werden so oft erstmals bei Erwachsenen diagnostiziert [2]. Erworbene Störungen der Blutgerinnung sind oftmals mit einem schweren Blutungsphänotyp assoziiert und treten überwiegend erst im Erwachsenenalter auf.

Ursächlich für eine Blutungsneigung können Störungen der plasmatischen Gerinnung, der Thrombozyten oder der Gefäßwand sein. Typische Gerinnungsstörungen sind Mängel von Gerinnungsfaktoren, wie bei der Hämophilie A und B, oder ein quantitativer oder qualitativer Mangel des Von-Willebrand Faktors (VWF), wie bei der von-Willebrand-Erkrankung (VWE). Ebenso können Störungen der Thrombozyten – sowohl durch eine verminderte Thrombozytenzahl (Thrombozytopenie) als auch durch funktionelle Defekte (Thrombozytopathie) – eine Blutungsneigung verursachen. Auch vaskuläre Erkrankungen, wie das Ehlers-Danlos Syndrom oder die hereditäre häorrhagische Teleangiektasie (Morbus Osler), sind mit einer erhöhten Blutungsneigung assoziiert.

3 Epidemiologie

Generell gibt es keine epidemiologischen Daten zur Häufigkeit von Blutungsneigungen in der Allgemeinbevölkerung. Die Häufigkeit von Blutungsereignissen bei ansonsten gesunden Personen kann aus Kontrollarmen von Arzneimittelstudien abgeschätzt werden. So traten im Placebo-Arm des Thrombosis Prevention Trial, an dem 1.272 gesunde Männer im Alter von 45 bis 69 Jahren teilnahmen und eine Gesamtbeobachtungszeit von 8.071 Personenjahren verzeichnet wurde, vier schwere Blutungen auf, was einer Rate von etwa 0,05 Fällen pro 100 Personenjahre entspricht [3]. In der Women's Health Study, an der 19.942 Frauen in der Placebo-Gruppe mit einem Durchschnittsalter von 54,6 Jahren teilnahmen, wurde eine Inzidenz schwerer Blutungen, wie transfusionspflichtige gastrointestinale Blutungen oder intrazerebrale Blutungen mit einer Häufigkeit von 0,06 Fällen pro 100 Personenjahre dokumentiert [4]. Somit sind spontane schwere Blutungen in der Allgemeinbevölkerung äußerst selten und stehen meistens in Verbindung mit prädisponierenden Faktoren. Daher ist das Auftreten spontaner schwerer Blutungen, Blutungen an ungewöhnlichen Stellen, sowie Blutungen nach Traumata oder operativen Eingriffen, insbesondere bei Fehlen anatomischer Läsionen, ein starker Hinweis auf das Vorliegen einer Blutgerinnungsstörung.

Nicht schwere Blutungsereignisse sind allerdings in der Allgemeinbevölkerung häufig zu beobachten. In einer Studie zur Häufigkeit von Blutungssymptomen bei 500 gesunden Personen zeigte sich Menorrhagie als das häufigste Symptom bei 47 % der Frauen, gefolgt von Epistaxis bei 25 % der Personen. Leichte Blutergüsse und verlängerte Blutungen nach Zahnextraktionen wurden von jeweils 18% der Personen berichtet [5]. Im Thrombosis Prevention Trial und in der Women's Health Study betrug die Inzidenz nicht-schwerwiegender Blutungen 5,3 bzw. 7,7 pro 100 Personenjahre. Das bedeutet, dass ein Individuum mittleren Alters mit einer Wahrscheinlichkeit von 5 bis 8% pro Jahr eine nicht-schwere Blutung erleidet.

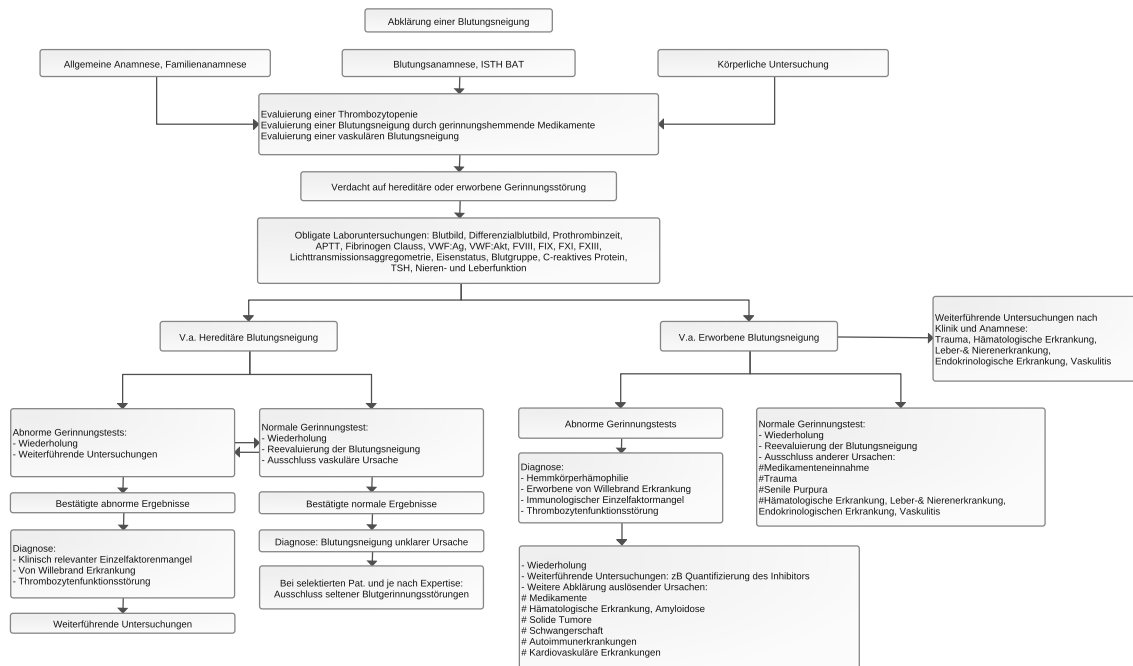
Dieses häufige Auftreten von Blutungssymptomen in der Allgemeinbevölkerung führt dazu, dass oftmals eine Unterscheidung zwischen einer pathologischen Blutungsneigung und einem einzelnen Blutungsereignis schwer zu treffen ist.

4 Abklärung einer Blutungsneigung

Zur Abklärung einer Blutungsneigung gehört neben der allgemeinen Anamnese und einer gründlichen körperlichen Untersuchung eine dezidierte Blutungsanamnese, sowie Laboruntersuchungen. Anhand der Anamnese und Blutungsanamnese kann man oft- besonders bei Erwachsenen- eine angeborene von einer erworbenen Blutungsneigung unterscheiden. Die klinische Untersuchung dient der Charakterisierung des Blutungsphänotyps und dem Ausschluss erworbener oder nicht-hämostaseologischer Ursachen. Laboruntersuchungen ermöglichen Differenzialdiagnosen und die gezielte Identifikation spezifischer Gerinnungsstörungen wie Einzel-faktorenmängel, der VWE oder Störungen der Thrombozytenfunktion oder -zahl.

Der Algorithmus zur Abklärung einer Blutungsneigung ist in [Abbildung 1](#) dargestellt und wird in den folgenden Kapiteln detailliert beschrieben.

Abbildung 1: Algorithmus zur Abklärung einer Blutungsneigung



4.1 Anamnese und Familienanamnese

Die Anamnese ist der zentrale erste Schritt zur Abklärung einer Blutungsneigung und dient insbesondere der Unterscheidung zwischen angeborenen und erworbenen Gerinnungsstörungen. Ebenso ist die Familienanamnese von großer Bedeutung, da hereditäre Blutgerinnungsstörungen familiär gehäuft auftreten. Je nach Erkrankung sind dominante, rezessive und X-chromosomale Erbgänge möglich.

In der Anamnese sollen verschiedene relevante Aspekte erhoben werden, darunter Symptome, Begleiterkrankungen, Medikamenteneinnahme und mögliche nicht-hämostaseologische Ursachen für die Blutungsneigung (siehe [Abbildung 2](#)) [6- 8].

Generell sprechen frühe Blutungsmanifestationen in der Kindheit, Nachblutungen bei vorangegangenen Operationen und invasiven Eingriffen, verstärkte Menstruationsblutungen seit der Menarche, sowie eine positive Familienanamnese und fehlende Komorbiditäten eher für eine hereditäre Genese der Blutungsneigung [6].

4.2 Blutungsanamnese, Quantifizierung der Blutungsneigung

Es gibt ein breites Spektrum an Blutungen und so variiert das klinische Bild je nach Schweregrad der zu Grunde liegenden Blutgerinnungsstörung. Während schwere hereditäre Blutgerinnungsstörungen durch spontane oder nach Bagateltrauma auftretende Blutungsereignisse in der frühen Kindheit auffallen, manifestieren sich besonders leichte bis mittelschwere Blutungsneigungen oftmals erst bei invasiven Eingriffen, Entbindung, oder Traumata sowie als starke und/oder lange Menstruationsblutungen und fallen erst im Erwachsenenalter auf [2]. Auch aufgrund der Häufigkeit von nicht-schweren Blutungsereignissen in der Allgemeinbevölkerung und der Assoziation mit nicht-hämostaseologischen Grunderkrankungen ist die objektive und standardisierte Erfassung einer lebenslangen Blutungsanamnese ein wichtiger Schritt in der Beurteilung einer Blutungsneigung. Zu diesem Zweck wurden standardisierte Blutungsfragebögen entwickelt. Das Bleeding Assessment Tool (BAT) der International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) ist aktuell das empfohlene Instrument zur objektiven Bewertung einer generalisierten Blutungsneigung (online verfügbar unter <https://www.mdcalc.com/calc/10580/>

isth-scc-bleeding-assessment-tool) [9]. Ergänzend existieren spezifische Tools zur Erfassung einzelner Symptome.

4.2.1 Bewertung und Interpretation der Blutungsneigung mittels ISTH-BAT*

*ISTH BAT- siehe [9]

Das ISTH-BAT erfasst und quantifiziert im bisherigen Leben aufgetretene Blutungssymptome und wurde für hereditäre Blutungsneigungen standardisiert. Der Blutungsfragebogen erhebt 14 unterschiedliche Blutungssymptome anhand ihres schwersten Auftretens, wobei 0 bis 4 Punkte pro Symptom vergeben werden. Der Gesamtscore gibt Hinweise auf eine Blutungsneigung. Referenzwerte sind: 0-3 Punkte für Männer, 0-5 Punkte für Frauen und 0-2 Punkte für Kinder [10].

Da Frauen durch die Berücksichtigung von Menstruations- oder postpartalen Blutungen tendenziell höhere Werte erzielen als Männer, wurden für sie altersspezifische Grenzwerte festgelegt (Tabelle 1). Zudem zeigt sich eine altersabhängige Zunahme des Scores, da sich mit zunehmendem Alter die Exposition gegenüber blutungsrelevanten Ereignissen wie Operationen oder Geburten erhöht. Die entsprechenden Grenzwerte sind in Tabelle 1 dargestellt [11].

Obwohl der ISTH-BAT ein wertvolles Instrument zur systematischen Erfassung von Blutungssymptomen darstellt, erlaubt er keine Diagnose [12- 14].

Zudem basiert er auf der retrospektiven Selbstauskunft der Pat.. Eine weitere Einschränkung besteht darin, dass nur das schwerwiegendste Ereignis pro Blutungssymptom gewertet wird, wodurch mildere, aber häufige Blutungen unterrepräsentiert sein können.

Eine weiterführende hämostaseologische Abklärung sollte grundsätzlich und unabhängig vom ISTH-BAT erfolgen, wenn eine vermehrte Blutungsneigung vorliegt und diese als auffällig eingestuft wird. Während außerhalb spezialisierter Zentren die ISTH- BAT- Grenzwerte zur Einschätzung einer pathologisch vermehrten Blutungsneigung herangezogen werden können [15, 16], ist in tertiären Zentren eine weitere Abklärung bei klinischem Verdacht auf eine pathologische relevante Blutungsneigung empfohlen, auch wenn der ISTH- BAT unterhalb der definierten Grenzwerte liegt [6, 17].

Tabelle 1: Altersabhängige und nicht-altersabhängige Grenzwerte des ISTH BAT

	Normalbereich	Abnormaler Bereich
Nicht altersabhängige Grenzwerte		
Frauen	0-5	≥6
Männer, ≥18 Jahre	0-3	≥4
Kinder < 18 Jahre	0-2	≥3
Altersabhängige Grenzwerte bei Frauen		
Frauen, 18 – 30 Jahre	0 - 4	≥ 5
Frauen, 31 – 51 Jahre	0 - 5	≥ 6
Frauen, 52 – 88 Jahre	0 - 6	≥ 7

4.2.2 Beurteilung von bestimmten Blutungssymptomen

Neben dem ISTH-BAT existieren für spezifische Blutungssymptome weitere validierte Fragebögen. Gelenksblutungen treten vor allem bei schweren plasmatischen Gerinnungsstörungen wie der Hämophilie auf. Zur Beurteilung des Gelenkstatus bei Hämophilie wird der Gelenksscore

der World Federation of Hemophilia (WFH) empfohlen [18]. Für andere Gerinnungsstörungen existieren keine standardisierten Scores zur Beurteilung des Gelenkstatus, da Gelenksblutungen dort nur selten auftreten [19].

Zur quantitativen Erfassung von Menstruationsblutungen werden vor allem visuelle Systeme, wie das Pictorial Bleeding Assessment Tool (PBAC), oder spezielle Fragebögen, wie der Menstrual Bleeding Questionnaire [20] eingesetzt [21]. Die Erfassung der Menstruationsblutungen durch den PBAC kann durch Erinnerungsfehler beeinflusst werden, da die Patientin rückwirkend die Anzahl der in vergangenen Zyklen verwendeten Menstruationsprodukte angeben muss. Zudem sind die Piktogramme derzeit noch nicht geeignet, um alternative Menstruationsprodukte zu erfassen, die zusätzlich oder anstelle herkömmlicher Produkte genutzt werden.

4.3 Körperliche Untersuchung

Ziel der körperlichen Untersuchung ist die Erfassung klinischer Hinweise auf eine der Blutungsneigung zugrunde liegende Erkrankung oder eine nicht hämostaseologische Ursache der Blutungsneigung. Eine Übersicht über mögliche erworbene oder nicht-hämostaseologische Ursachen für eine Blutungsneigung gibt [Abbildung 2](#). Je nach Verteilung und Art der Blutungen kann die Untersuchung auch wertvolle Informationen zur Differenzierung zwischen vaskulären, thrombozytären oder plasmatischen Ursachen liefern [7].

Muster, Alter und Verteilung von Blutergüssen können auf zugefügte Verletzungen oder Traumata hindeuten. Petechien oder kleinflächige Schleimhautblutungen sind charakteristisch für Thrombozytopenie oder Thrombozytopathien. Mukokutane Teleangiektasien, insbesondere perioral oder an den Fingerspitzen, sind typisch für die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie. Weitere relevante Befunde umfassen perifollikuläre Blutungen oder Zahnfleischblutungen bei Skorbut, Splenomegalie als Hinweis auf hämatologische oder hepatologische Erkrankungen, sowie Lymphknotenschwellungen als Hinweis auf ein infektiologisches oder hämatologisches Geschehen. Gelenkhypermobilität und überdehnbare Haut deuten auf Kollagendefekte wie das Ehlers-Danlos-Syndrom hin. Darüber hinaus sollte auf Symptomenkomplexe („syndromal“), wie auch Hörverlust, Gesichts- oder Skelettdysmorphien sowie spezifische Haut- oder Augenveränderungen geachtet werden [22].

5 Blutungsneigung durch Thrombozytopenie, gerinnungshemmende Medikamente, und vaskuläre Ursachen

Vor Einleitung einer laboranalytischen Untersuchung ist es empfohlen, anhand der Anamnese, Familienanamnese, des Blutungsphänotyps, mögliche auslösende Ursachen für eine Blutungsneigung zu erheben, sowie differentialdiagnostisch eine hereditäre, lebenslange Blutungsneigung von einer erworbenen Blutungsneigung zu unterscheiden.

Liegt bei einem/r Pat eine Thrombozytopenie vor, ist oftmals eine umfassendere Abklärung anderer Ursachen erforderlich, die in dieser Leitlinie nicht behandelt werden kann. Diesbezüglich verweisen wir auf die Onkopedia Leitlinie Thrombozytopenie.

Zusätzlich sollte zu Beginn die Einnahme von gerinnungshemmenden oder thrombozytenaggregationshemmenden Medikamenten dokumentiert werden. Je nach Eigen- und Familienanamnese sowie klinischer Untersuchung ist zudem eine Abklärung vaskulärer Ursachen wie Vaskulitiden, Ehlers-Danlos-Syndrom oder hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie zu erwägen.

In vielen Fällen ist dennoch eine hämostaseologische Labordiagnostik erforderlich – insbesondere dann, wenn der Blutungsphänotyp schwerer ausfällt, als es durch die bekannte Ursache zu erwarten wäre

5.1 Thrombozytopenie

Eine Thrombozytopenie kann zu einer mukokutanen Blutungsneigung führen, die sich typischerweise in Form von petechialen Blutungen manifestiert. Thrombozytopenien sind in den meisten Fällen erworben. Daher ist bei Nachweis einer Thrombozytopenie eine umfassende Abklärung einzuleiten, die akute und schwerwiegende Erkrankungen, wie eine Verbrauchskoagulopathie, thrombotische Mikroangiopathie oder andere Erkrankungen, wie Virusinfekte, rheumatologische, oder hämatologische Erkrankungen umfasst. Hier verweisen wir auf die Onkopedia Leitlinien zur Abklärung von Thrombozytopenien. Bei einer lebenslangen, ausgeprägten Blutungsneigung, die möglicherweise inadäquat zu der Thrombozytenzahl ist, sollte man auch an hereditäre Thrombozytopenie/-pathien denken [22]. Abgesehen davon, kann es im Rahmen einer VWE Subtyp 2B zu einer Thrombozytopenie kommen [23].

Daher ist eine hämostaseologische Laboruntersuchung in jedem Fall empfohlen, wenn die Blutungsneigung stärker ausgeprägt ist, als es anhand der Thrombozytenzahl zu erwarten wäre.

5.2 Blutungsneigung bei Einnahme gerinnungshemmender oder thrombozytenaggregationshemmender Medikamente

Steht die Blutungsneigung ausschließlich in Zusammenhang mit der Einnahme von Medikamenten, kann individuell auf eine umfassende Untersuchung der Blutgerinnung vorerst verzichtet werden. Bestand auch vor Einnahme der gerinnungshemmenden Medikamente eine Blutungsneigung und/oder ist die Blutungsneigung inadäquat stark ist aber dennoch eine weitere Abklärung empfohlen. Die Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten kann auch eine vorbestehende Blutgerinnungsstörung verstärken und so zu klinischen Manifestationen führen.

5.3 Vaskuläre Ursachen einer Blutungsneigung

Vaskulär-bedingte Blutungsneigungen stellen eine wichtige Differentialdiagnose hämostaseologischen Blutungsneigung dar. Dazu gehören die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (HHT, Morbus Osler) sowie Bindegewebserkrankungen, wie das Ehlers-Danlos-Syndrom, die mit einer vermehrten Blutungsneigung einhergehen können, aber auch eine Vaskulitis, die sich als erworbene Blutungsneigung präsentieren kann. Auch in diesen Fällen ist eine weitere hämostaseologische Abklärung oftmals sinnvoll, vor allem wenn die klinische Diagnose einer vaskulären Ursache nicht eindeutig ist.

5.3.1 Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie

Bei der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie kommt es durch angeborene Gefäßfehlbildungen zu wiederholten Schleimhautblutungen, insbesondere Nasenbluten, sowie gastrointestinale oder pulmonale Blutungen. Die Diagnose wird anhand klinischer Kriterien und Familienanamnese gestellt und kann teilweise genetisch gesichert werden [24].

5.3.2 Hereditäre Bindegewebserkrankungen

Hereditäre Bindegewebserkrankungen wie das Ehlers-Danlos-Syndrom gehen mit Störungen der Kollagensynthese einher, was zu erhöhter Gefäßfragilität, Hämatomneigung, hyperelastischer Haut und überbeweglichen Gelenken führen kann. Insbesondere vaskuläre Subtypen bergen ein erhöhtes Risiko für spontane Blutungen und Gefäßrupturen [24]. Oftmals ist bei nicht eindeutiger Anamnese und Klinik und/oder fehlender Familienanamnese eine hämostaseologische Abklärung erforderlich.

5.3.3 Senile Purpura

Eine häufige Ursache für Hämatome im höheren Lebensalter ist die senile Purpura, bei der altersbedingte Hautatrophie und erhöhte Kapillarfragilität leicht zu Hämatomen führt. Auch Bagateltraumata, etwa durch alltägliche mechanische Belastungen oder medizinische Eingriffe, können bei prädisponierten Patientinnen und Patienten (Pat.) zu ausgeprägten kutanen Blutungen führen. Diese Symptome können durch eine erforderliche gerinnungshemmende Therapie deutlich verstärkt auftreten.

5.3.4 Vaskulitis

Bei der Vaskulitis kommt es typischerweise nicht zu einer generalisierten Blutungsneigung, sondern zu palpablen Purpura, besonders an abschüssigen Körperpartien. Ursache hierfür ist eine entzündliche Schädigung der postkapillären Venolen der Haut, was zu extravasalem Erythrozytenaustritt und damit zu tastbaren Papeln führt. Vaskulitiden gehen oftmals mit systemischen Beschwerden einher und sollten mittels Autoantikörperdiagnostik und ggf. histologischer Untersuchung weiter abgeklärt werden.

6 Erworbene Blutungsneigung im Rahmen anderer Erkrankungen

Neben angeborenen Gerinnungsstörungen müssen bei unklarer oder neu aufgetretener Blutungsneigung im Erwachsenenalter auch erworbene Gerinnungsstörungen berücksichtigt werden. Eine Vielzahl von Erkrankungen können mit einer vermehrten Blutungsneigung einhergehen. Die Ursachen für die Blutungsneigung sind vielseitig, und oftmals führen kombinierte Effekte kumulativ zu vermehrten Blutungen. So können erworbene Blutungsneigungen auf Mängeln oder Fehlfunktion von Gerinnungsfaktoren beruhen, die nicht-immunologisch (verminderte Produktion, Adsorption, vermehrter Abbau), oder immunologisch sein können. Es kann zu Thrombozytenfunktionsstörung (z.B. bei Urämie oder Hypothyreose) kommen, oder zu einer erhöhten Gefäßfragilität (z.B. bei Amyloidose).

Erkrankungen, die möglicherweise mit einer vermehrten Blutungsneigung einhergehen können sind in [Abbildung 2](#) dargestellt. Vermutet man nach Anamnese und körperlicher Untersuchung eine zu Grunde liegende Erkrankung sollte diese zusätzlich zur Gerinnungsdiagnostik gezielt abgeklärt werden.

6.1 Vitaminmangel

Vitamin K ist für die Gamma Carboxylierung und somit Bildung von funktionellen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X erforderlich. Zu den Ursachen für einen Vitamin-K-Mangel zählen eine unzureichende Nahrungsaufnahme, Fettmalabsorptionssyndrome (wie cholestatische Lebererkrankungen, Mukoviszidose oder entzündliche Darmerkrankungen), die langfristige Einnahme von Breitbandantibiotika (die die Darmflora zerstören, die Vitamin K synthetisiert), Leber-Gallen-Erkrankungen, ausschließliches Stillen ohne Nahrungsergänzung (aufgrund des geringen Vitamin-K-Gehalts in der Muttermilch) und das Fehlen einer prophylaktischen Verabreichung bei Neugeborenen. Bei Neugeborenen kommen als weitere Risikofaktoren eine schlechte Plazenta-transportfähigkeit von Vitamin K und eine unreife Darmbesiedlung hinzu.

Die Ursachen für Blutungen bei **Vitamin C Mangel** liegen in erster Linie in einer gestörten Kollagensynthese, die zu einer erhöhten Fragilität der Kapillaren und des Bindegewebes führt. Vitamin C (Ascorbinsäure) ist ein essenzieller Cofaktor für Prolyl- und Lysylhydroxylase. Eine fehlerhafte Hydroxylierung von Prolin- und Lysinresten im Prokollagen bei Vitamin C Mangel führt zu instabilem Kollagen. Das liegt den klassischen hämorrhagischen Manifestationen des Skor-

but zugrunde, darunter Petechien, Ekchymosen und Schleimhautblutungen. Die spezifischen Gerinnungstests sind unauffällig. Die Ursachen für einen Vitamin C Mangel sind eine unzureichende Nahrungsaufnahme, Malabsorption, erhöhter Bedarf und erhöhte Verluste. Der Mensch kann Vitamin C nicht selbst synthetisieren und ist vollständig auf Nahrungsquellen, vor allem Obst und Gemüse, angewiesen. Zu den Risikogruppen gehören Menschen mit schlechter Ernährung (z. B. Personen mit Alkoholproblemen, psychischen Erkrankungen, restriktiven Diäten oder Ernährungsunsicherheit) sowie Pat. mit Malabsorptionsstörungen (z. B. entzündliche Darmerkrankungen, Kurzdarmsyndrom). Chronische Erkrankungen, längere Krankenhausaufenthalte und fortgeschrittenes Alter sind ebenfalls anerkannte Risikofaktoren aufgrund verminderter Zufuhr und erhöhtem Stoffwechselbedarf.

6.2 Leber- und Nierenerkrankungen

Eine Blutungsneigung kann im Rahmen von Leber- und Nierenerkrankungen auftreten. Die Leber ist essenziell für die Synthese zahlreicher Gerinnungsfaktoren; eine chronische Leberinsuffizienz kann zu einer Verminderung der Gerinnungsproteine sowie zu Thrombozytenfunktionsstörungen führen. Bei Niereninsuffizienz kann es infolge urämischer Toxine zu einer gestörten Thrombozytenadhäsion und -aggregation kommen.

6.3 Endokrinologische Erkrankungen

Auch endokrinologische Erkrankungen können zur Blutungsneigung beitragen. Eine Hypothyreose ist mit gestörter Thrombozytenfunktion und verlängerter Blutungszeit assoziiert. Ein Cushing-Syndrom kann durch Glukokortikoid-induzierte Kapillarfragilität zu kutanen Blutungen führen. Bei Akromegalie und Hyperparathyreoidismus sind strukturelle Veränderungen des Gefäßbindegewebes mögliche Ursachen erhöhter Hämatomneigung.

6.4 Hämatologische Erkrankungen

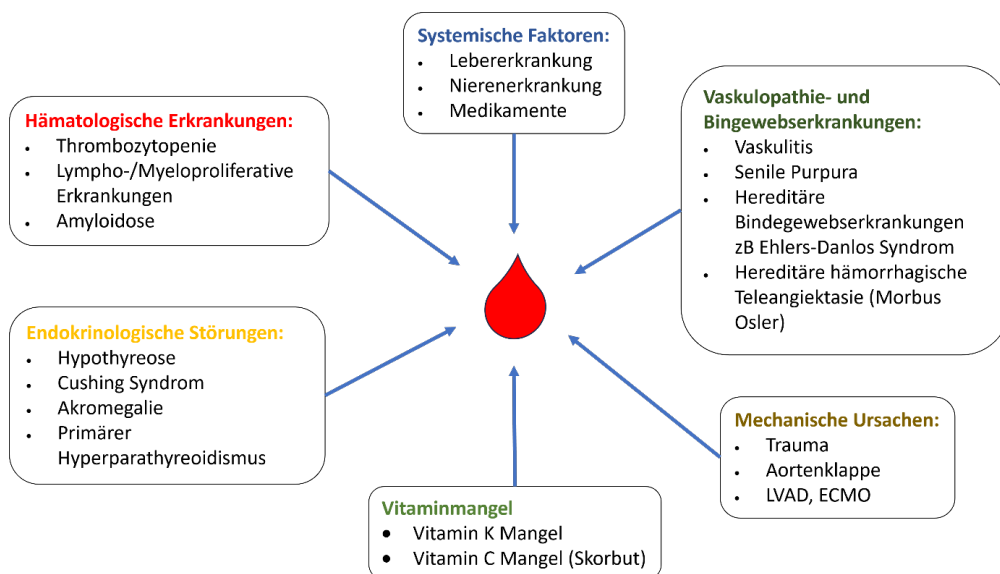
Auch abgesehen von Thrombozytopenien können hämatologische Erkrankungen mit einer vermehrten Blutungsneigung einhergehen. Die pathophysiologischen Mechanismen sind unterschiedlich und umfassen Thrombozytenfunktionsstörung (z.B. bei myeloproliferativen Erkrankungen, Amyloidose), die Bindung von Gerinnungsfaktoren (z.B. FV oder FX bei der Amyloidose) oder des von Willebrand Faktors im Sinne einer erworbenen von Willebrand Erkrankung (VWE) bei lympho- oder myeloproliferativen Erkrankungen oder monoklonaler Gammopathie. Abgesehen davon kann es bei Amyloidosen durch Amyloidablagerung zur Gefäßwandschädigung und erhöhter Kapillarfragilität kommen. Verstärkt wird die Blutungsneigung möglicherweise durch eine Mitbeteiligung und Schädigung der Leber- und Niere. Auch zu immunologisch vermittelten Gerinnungsfaktorenmängeln kann es im Rahmen verschiedener hämatologischer Erkrankungen kommen.

6.5 Mechanische Ursachen

Eine erworbene VWE kann auch im Rahmen von Aortenstenosen oder Herzunterstützungssystemen (LVAD, ECMO), oder Herzklappenschäden durch vermehrte Scherstress-induzierte Proteolyse verursacht sein.

Bei unklarer Blutungsneigung ist immer auch an traumatisch bedingte Blutungen zu denken und eine diesbezügliche Dokumentation und Abklärung vorzunehmen.

Abbildung 2: Beispiele für nicht hämostaseologische Krankheitsbilder mit erhöhter Blutungsneigung



7 Laboruntersuchungen

Die Auswahl der Laboruntersuchungen orientiert sich am klinischen Verdacht: Besteht der Verdacht auf eine erbliche Blutgerinnungsstörung oder eine erworbene Gerinnungsstörung kann die Diagnostik entsprechend differenziert erfolgen ([Abbildung 1](#)). Einen Überblick über die obligaten Blutgerinnungsuntersuchungen und eine Auswahl möglicher weiterführender Laboruntersuchungen liefert [Tabelle 2](#).

Eine umfassende hämostaseologische Abklärung soll immer bei einer auffälligen lebenslangen Blutungsneigung erfolgen. Bei Verdacht auf eine erworbene plasmatische Gerinnungsstörung sollte eine diagnostische Abklärung von erworbenen Gerinnungsstörungen wie der Hemmkörperhämphilie [25], erworbenen Einzelfaktormängeln [26], oder dem erworbenen VWE [27, 28], sowie die Abklärung einer möglichen zu Grunde liegenden Erkrankung, erfolgen. Zusätzlich ist eine differenzialdiagnostische Abklärung anderer möglicher Ursachen für eine Blutungsneigung erforderlich.

Bei einer positiven Familienanamnese für eine spezifische Blutgerinnungsstörung sollte gezielt nach dieser gesucht werden – unabhängig von der klinischen Blutungsneigung. Ist die Blutungsneigung stärker ausgeprägt als aufgrund der bekannten familiären Störung zu erwarten, kann eine weiterführende hämostaseologische Abklärung sinnvoll sein.

Generell ist eine zeitnahe Abklärung einer vorliegenden Blutungsneigung empfohlen. Vor Operationen kann, sollte eine vollständige hämostaseologische Abklärung inklusive Untersuchung der Thrombozytenfunktion zeitlich nicht möglich sein, eine gezielte schrittweise Abklärung erfolgen. Das erforderliche Ausmaß der Abklärung sollte sich an dem mit der Operation/dem Eingriff assoziierten Blutungsrisiko, sowie dem individuellen Blutungsrisiko, wie z.B. der Anamnese von verstärkter Nachblutung nach invasiven Eingriffen, orientieren.

Bei Kindern ist aufgrund der Einschränkungen des Probenvolumens generell eine gezieltere und schrittweise Abklärung sinnvoll.

Tabelle 2: Laborparameter zur Abklärung einer Blutungsneigung und möglicher zu Grunde liegender Erkrankungen

Parameter	Beurteilung
Obligate Diagnostik	
Blutbild	Thrombozytenzahl, Anämie, Hämatologische Grunderkrankung
Differenzialblutbild	Hämatologische Grunderkrankung, Fragmentozyten
Prothrombinzeit, PT	Globaltest, Gerinnungsfaktoren VII, X, V, I, II
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit, aPTT	Globaltest, Gerinnungsfaktoren XII, XI, IX, VIII, X, V, I, II
Fibrinogen Clauss	Hypo-Dysfibrinogenämie, Verbrauchskoagulopathie, Lebererkrankungen
Von Willebrand Faktor Antigen	Angeborene oder erworbene VWE
Von Willebrand Faktor Aktivität (Ristocetin-Kofaktor-Aktivität oder Glykoprotein Ib Bindungstest)	Angeborene oder erworbene VWE
Faktor VIII Aktivität (Wenn möglich chromogener Test)	Angeborene oder erworbene Hämophilie oder VWE leichte Mängel nicht in Globaltests erfasst
Faktor IX Aktivität	Angeborene oder erworbene Hämophilie Leichte Mängel nicht in Globaltests erfasst
Faktor XI Aktivität	Angeborener oder erworbener FXI Mangel Leichte Mängel nicht in Globaltests erfasst
Faktor XIII Aktivität	Angeborener oder erworbener FXIII Mangel Nicht in Globaltests erfasst
Je nach PT und aPTT: Faktor II, V, VII, X Aktivität	Angeborene oder erworbene Einzelfaktorenmängel, Vitamin K Mangel
Lichttransmissionsaggregometrie	Beurteilung der Thrombozytenfunktion
Blutgruppe	Blutgruppe O: Niedrigere VWF Spiegel
Eisenstatus	Beurteilung des Blutverlustes
ALT/AST/GPT/GGT	Beurteilung der Leberfunktion
Kreatinin, GFR	Beurteilung der Nierenfunktion
C-reaktives Protein	Interpretation der Gerinnungsbefunde, Sepsis
Mögliche weitere Laboruntersuchungen	
D-Dimer	Verbrauchskoagulopathie
Tauschversuch, Bethesda Assay	Bei erworbenem VWE oder Einzelfaktormangel: Inhibitornachweis und -quantifizierung
Anti-Xa Aktivität	Medikamentenwirkung
Autoantikörper: cANCA, pANCA, ANA, Anti-dsDNA, Anti-Sm, uvm	Vaskulitis, Rheumatologische Erkrankung
Elektrophorese+Immunfixation Serum und Harn, Freie Leichtketten, quantitative Immunglobuline, LDH, BSG, β 2 Mikroglobulin, Leukozytentypisierung, Zytogenetik, Molekularbiologie (FISH, PCR)	Hämatologische Erkrankung
TSH, fT4, Cortisol, ACTH, IGF1 (Insulin like growth factor 1), Parathormon, Prolaktin	Endokrinologische Störung
Virologische Untersuchung	Virusinfektion
Vitamin C	Vitaminmangel

Parameter	Beurteilung
Genetische Untersuchung	Hereditäre Blutgerinnungsstörungen (Hämophilie A, Hämophilie B, VWE, Hypo-Dysfibrinogenämie, Einzelfaktormangel, hereditäre Thrombozytopenie) Bindegewebserkrankungen (Ehlers-Danlos Syndrom) Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie

7.1 Präanalytische Überlegungen

7.1.1 Klinische Einflussfaktoren

Zahlreiche klinische Faktoren führen zu einer Veränderung von Blutgerinnungsfaktoren oder der Thrombozytenfunktion [29]. Besonders der VWF und Faktor (F)VIII sind Akutphase-Proteine, deren Spiegel bei Entzündungen, Infektionen, Stress oder Schwangerschaften ansteigen können. Dies kann zu falsch-hohen Werten führen und leichte Defizite maskieren. Um verlässliche Ergebnisse zu erhalten, sollte die Gerinnungsdiagnostik möglichst außerhalb akuter klinischer Ereignisse durchgeführt werden.

Besonders nach einer Geburt, schweren Blutung oder Operation wird eine erneute Testung frühestens sechs Wochen nach dem Ereignis empfohlen. Neben entzündlichen Zuständen beeinflussen auch Malignome, Lebererkrankungen, Rauchen, sowie hormonelle Therapien manche Gerinnungsparameter.

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor ist die Blutgruppe. Personen mit Blutgruppe 0 haben im Durchschnitt niedrigere VWF-Werte als Personen mit anderen Blutgruppen [30- 32]. Dennoch ist eine Beurteilung der VWF Parameter unabhängig von der vorliegenden Blutgruppe empfohlen [23]. Andererseits kann die Blutgruppe O auch unabhängig von der VWF Aktivität zu einer verstärkten Blutungsneigung beitragen [31].

7.1.2 Medikamenteneinnahme und Ernährung

Die Einnahme bestimmter Medikamente beeinflusst die Thrombozytenfunktion und die plasmatische Gerinnung erheblich. Vor einer Untersuchung der Gerinnung sollen gerinnungshemmende Medikamente entsprechend ihrer Halbwertszeiten pausiert werden. Besonders für die Thrombozytenfunktion relevant sind nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Acetylsalicylsäure (ASS) und P2Y12-Inhibitoren. NSAR sollten mindestens drei Tage, ASS aufgrund der irreversiblen Thrombozytenhemmung mindestens 10 Tage und P2Y12-Inhibitoren mindestens sieben Tage vor einer Gerinnungsdiagnostik pausiert werden (siehe Tab. 8 und 9 in [22]).

Auch Nahrungsmittel und Nahrungsergänzungsmittel können die Thrombozytenfunktion beeinflussen. Substanzen wie Omega-3-Fettsäuren, Knoblauch, Ginko, Ginseng, Johanniskraut oder hochdosiertes Vitamin E haben eine potenziell hemmende Wirkung auf die Thrombozytenaggregation und sollten in der Anamnese berücksichtigt werden [33] (siehe Tab. 9 in [22]).

7.1.3 Blutabnahme und präanalytische Maßnahmen

Die Qualität der Gerinnungsdiagnostik hängt maßgeblich von einer standardisierten Blutentnahme ab. Die Blutabnahme sollte morgens erfolgen, da es zirkadiane Schwankungen von hämostatischen Parametern gibt. Eine fünfminütige Ruhepause vor der Abnahme reduziert stressbedingte Aktivierungen der Gerinnung. Körperliche Aktivität kann ebenfalls zu kurzfristigen Veränderungen der Gerinnungsparameter führen und sollte vor der Blutentnahme vermieden werden.

Die Blutentnahme selbst sollte unter minimaler Stauung (weniger als eine Minute) erfolgen, um eine Hämokonzentration zu vermeiden. Eine zu lange oder zu starke Stauung kann zu einer fälschlich erhöhten Gerinnungsaktivität führen. Zudem sollte die Nadeldicke zwischen 19 und 22 Gauge gewählt werden, um eine mechanische Aktivierung der Thrombozyten zu minimieren.

Zur Sicherstellung korrekter Analysen sollten die Röhrchen weder über- noch unterfüllt und unmittelbar nach der Abnahme durch sanfte Drehbewegungen homogenisiert werden. Falls erforderlich, ist die Verwendung eines „Vorlauf Röhrchens“ insbesondere bei empfindlichen Gerinnungstests sinnvoll.

7.1.4 Probenversand und Lagerung

Um eine optimale Probenqualität sicherzustellen, wird empfohlen, umfassende Untersuchungen zur Abklärung einer Blutungsneigung direkt in spezialisierten Zentren durchzuführen, sodass ein Versand der Proben vermieden werden kann. Besonders die Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) zur Untersuchung der Thrombozytenfunktion erfordert eine zeitnahe Analyse vor Ort, da die Proben nicht transportiert werden können und innerhalb weniger Stunden untersucht werden müssen [34].

Auch andere Gerinnungsfaktoren sind empfindlich gegenüber unsachgemäßer Handhabung oder verlängerten Transportzeiten. Ein zu langer Transport oder ungeeignete Lagerbedingungen können zu einer Degradation durch *in vitro* Aktivierung von Gerinnungsfaktoren führen, was fälschlicherweise erniedrigte Werte zur Folge haben kann [35, 36]. Insbesondere sei an dieser Stelle auf die Normwertetabellen für Faktoren im Kindesalter verwiesen [37].

Die präanalytischen Anforderungen für hämostaseologische Proben sind [Tabelle 3](#) zusammengefasst.

Tabelle 3: Präanalytische Anforderungen für hämostaseologische Proben

Allgemeine Maßnahme
Medikamentenanamnese, inkl. Schmerz- und Grippemittel. Sofern möglich pausieren gerinnungsaktiver Medikamente: • NSAR mind. 3 Tage • Irreversible Aggregationshemmer (ASS) mind. 10 Tage • P2Y₁₂ Hemmer (z.B. Clopidogrel) mind. 7 Tage
Einnahme oraler Kontrazeptiva dokumentieren
Ausschluss einer Schwangerschaft
Akute Infektion ≥ 2 Wochen
Blutung, Operation, Geburt ≥ 6 Wochen
Diätologische Faktoren dokumentieren (Nahrungsergänzungsmittel?)
Unmittelbar vor der Blutabnahme
Blutabnahme wenn möglich am Morgen
Pat. 5 Minuten ruhen lassen
Körperliche Aktivität ≥ 2 Stunden
Stressfreie Umgebung (bes. bei Kindern)
Blutabnahme
Optimale Nadeldicke 19 - 22 Gauge
Schwache Stauung < 1 Minute
Butterfly-Geräte (Schlauch <6 cm und Luftvolumen <150 µL) und 23 Gauge Nadeln bei Pat. mit schlechter Venensituation
Möglichst atraumatisch
Spritzensystem besser als Vakuumsystem
Abnahme eines Vorlauf Röhrchens empfohlen
Keine Über- oder Unterfüllung der Röhrchen
Mischen mittels drei- sechs vollständigen Umdrehungen
Umgehender Probenversand bei Raumtemperatur

7.2 Blutbild und andere laborchemische Untersuchungen

Zur Basisuntersuchung einer Blutungsneigung gehört die Bestimmung des Blutbilds mit manuellem Differenzialblutbild einschließlich Fragmentozyten, um eine Thrombozytopenie oder andere hämatologische Auffälligkeiten zu erfassen. Eine stark erniedrigte Thrombozytenzahl von unter $50 \times 10^9/L$ kann zu einer verstärkten Blutungsneigung führen. Diesbezüglich verweisen wir auf die verfügbaren Onkopedia Leitlinien zur [Abklärung einer Thrombozytopenie](#) bzw. [Immunthrombozytopenie](#). Allerdings können hereditäre Thrombozytopenien mit einer nur leicht verminderten Thrombozytenzahl einhergehen, wobei zusätzlich funktionelle Defekte der Thrombozyten vorliegen können, die die Blutungsneigung verstärken.

Neben der Beurteilung der Thrombozytenzahl ist die Beurteilung der Erythrozyten- und Hämoglobinwerte essenziell, da eine Blutungsanämie als Folge einer Blutungsneigung auftreten kann. Eine ausgeprägte mikrozytäre, hypochrome Anämie spricht für einen Eisenmangel als Folge wiederholter Blutverluste, insbesondere bei Hypermenorrhagie.

Folglich sollten Parameter des Eisenstoffwechsels bestimmt werden, um das Ausmaß eines Eisenmangels zu erfassen und eine erforderliche Eisensubstitution einleiten zu können.

Zur weiteren Differenzialdiagnostik und um bestimmte Parameter der Blutgerinnung (wie z.B. VWF-, FVIII-Aktivität) besser interpretieren zu können, sollten zusätzlich Akutphaseparameter wie das C-reaktive Protein, Leber-, Nieren- und Schilddrüsenfunktionswerte bestimmt werden. Lebererkrankungen können durch eine beeinträchtigte Synthese von Gerinnungsfaktoren zu erworbenen Gerinnungsstörungen führen. Nierenfunktionsstörungen sollten berücksichtigt werden, da sie die Hämostase beeinflussen können. Die Schilddrüsenfunktion kann ebenfalls eine Rolle spielen, da eine Hypothyreose mit einer verlängerten Blutungszeit assoziiert sein kann. Weitere Untersuchungen richten sich gezielt nach möglichen Ursachen für erworbene und/oder nicht hämostaseologische Blutungsneigung ([Abbildung 2](#)).

Zudem ist die Bestimmung der Blutgruppe bei Pat. mit einer klinischen Blutungsneigung relevant. Zum einen kann so bei transfusionspflichtigen Blutungen Zeit gespart werden. Zum anderen ist die Blutgruppe 0 mit erniedrigten VWF Werten assoziiert [\[30\]](#), aber führt auch unabhängig von der VWF Aktivität zu einer vermehrten Blutungsneigung [\[31, 32\]](#).

7.3 Gerinnungsuntersuchungen und Thrombozytenfunktionsdiagnostik

7.3.1 Globaltests der Hämostase

Zu den Basisuntersuchungen bei der Abklärung einer Blutungsneigung gehören die globalen Gerinnungstests Prothrombinzeit (PT) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) sowie die Bestimmung des Fibrinogens. Eine Verlängerung dieser Parameter kann auf einen Gerinnungsfaktormangel- oder dysfunktion, oder eine erworbene Gerinnungsstörung hinweisen.

Eine verminderte Fibrinogenaktivität kann auf das Vorliegen einer hereditären Hypo-/Dysfibrinogenämie hindeuten, aber auch Folge einer erworbenen Gerinnungsstörung sein [\[38\]](#). Bei Verdacht auf eine hereditäre Hypo- oder Dysfibrinogenämie sollte ergänzend zur Bestimmung der Fibrinogenaktivität eine Fibrinogen-Antigenbestimmung durchgeführt werden, um zwischen funktionellen und quantitativen Störungen zu unterscheiden [\[39\]](#).

7.3.2 Von-Willebrand-Diagnostik und Einzelfaktormängel

Die von Willebrand Erkrankung (VWE) ist die häufigste hereditäre Blutgerinnungsstörung [\[40\]](#) und kann auch als erworbenes VWE im Rahmen von verschiedenen Erkrankungen auftreten [\[41\]](#). Daher sollte bei Blutungsneigung die VWF:Antigen-Konzentration (VWF:Ag), die VWF-Aktivität (VWF:Akt) und die FVIII-Aktivität bestimmt werden. Zur weiterführenden Diagnostik stehen funktionelle VWF-Tests wie die VWF-Multimerenanalyse und der VWF-Collagen- und FVIII Bindungstest zur Verfügung, die eine genauere Klassifikation der VWE ermöglichen. Zur weiteren Klassifizierung sind bei der hereditären VWE oftmals auch genetische Untersuchungen erforderlich. Eine genaue Klassifikation der VWE kann von therapeutischer Bedeutung sein.

Neben der VWE sollten bei Vorliegen einer Blutungsneigung Einzelfaktormängel abgeklärt werden. Viele der Einzelfaktormängel zeigen sich in einer Verlängerung der PT und/oder aPTT ([Tabelle 4](#)). Dennoch ist die gezielte Bestimmung der Aktivität von FVIII-, FIX- und FXI- essenziell, da selbst wenn die aPTT normal ist, ein klinisch relevanter, leichter Mangel dieser Gerinnungsfaktoren vorliegen kann. Ein FXIII Mangel äußert sich nicht in einer Verlängerung der PT oder aPTT, sodass auch hier eine direkte Bestimmung der FXIII Aktivität zur diagnostischen Abklärung erforderlich ist.

Eine detaillierte Beschreibung der diagnostischen Abklärung von Einzelfaktormängeln und der VWE findet sich im Kapitel 8.

Tabelle 4: Befunde der Globaltests bei Einzelfaktorenmängeln

Mangel	PT	aPTT
Fibrinogen	↑	↑
FII	↑	↑
FV	↑	↑
FVII	↑	↔
FVIII	↔	↔/↑
FIX	↔	↑
FX	↑	↑
FXI	↔	↔/↑
FXIII	↔	↔

7.3.3 Thrombozytenfunktionsdiagnostik

Zur Abklärung einer Thrombozytenfunktionsstörung als Ursache einer Blutungsneigung ist als Goldstandard die Durchführung einer Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) empfohlen. Hierbei wird die Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten in Reaktion auf verschiedene Agonisten wie ADP, Kollagen, Epinephrin oder Ristocetin getestet. Ergänzend können weitere Untersuchungen wie die Durchflusszytometrie zur Bestimmung von Glykoprotein-Defekten oder die Bestimmung der Thrombozytensekretion herangezogen werden. (siehe AWMF-Thrombozytopathie). Aufgrund einer geringen Sensitivität und Spezifität ist die Verwendung des PFA 100/200 zur Abklärung einer Blutungsneigung nicht empfohlen [6, 8, 42].

Die Thrombozytenfunktionsdiagnostik ist aufwändig und spezialisierten Labors vorbehalten. Auch können Proben zur Thrombozytenfunktionsdiagnostik im Allgemeinen nicht verschickt werden, sondern eine Untersuchung muss vor Ort erfolgen. Daher kann, sollte die Thrombozytenfunktionsdiagnostik nicht verfügbar sein, eine schrittweise diagnostische Abklärung erfolgen. Dann ist die Untersuchung der Thrombozytenfunktion insbesondere indiziert, wenn eine klinische mukokutane Blutungsneigung besteht und ein plasmatischer Gerinnungsdefekt ausgeschlossen wurde.

7.3.4 Nicht-Routine Globaltests

Zusätzlich zu den klassischen Gerinnungstests stehen erweiterende Globaltests zur Verfügung, die darauf abzielen, die allgemeine hämostatische Kapazität von Pat. mit Blutgerinnungsstörungen zu erfassen. Dazu gehören die Thromboelastographie (TEG), die Rotationsthromboelastometrie (ROTEM), die Thrombingenerierungstests, sowie turbidimetrische Verfahren zur Beurteilung der Plasmagerinnungsbildung und Lyse.

Diese Methoden bieten wertvolle Zusatzinformationen, insbesondere in speziellen klinischen Situationen wie dem perioperativen Gerinnungsmanagement. Allerdings haben diese Untersuchungen aufgrund der begrenzten Datenlage und Limitationen der Untersuchungen derzeit keinen Stellenwert bei der Abklärung von Pat. mit einer angeborenen Blutungsneigung [8].

8 Diagnostik von hereditären Blutgerinnungsstörungen

Hereditäre Blutgerinnungsstörungen umfassen plasmatische Gerinnungsstörungen wie die Hämophilie A und B, und seltenere hereditäre Einzelfaktorenmängel von Fibrinogen oder den Faktoren FII, FV, FVII, FX, FXI, FXIII, Störungen der primären Hämostase wie die häufige VWE und Thrombozytenfunktionsstörungen, sowie sehr seltene angeborene Störungen der Fibrinolyse, die zu einer Blutungsneigung führen. Besonders bei nicht-schweren Blutungsneigungen bleibt die Ursache für die Blutung trotz umfassender Diagnostik bei über 50 % der Pat. unklar. Für diese Fälle wurde der Begriff „Blutungsneigung unklarer Ursache“ („Bleeding disorder of Unknown Cause“, BDUC) eingeführt, dessen diagnostische Kriterien klar definiert sind [17]. In den letzten Jahrzehnten wurden bei einzelnen Pat. und Familien neue Blutungsneigungen beschrieben, die oftmals durch eine gesteigerte Hemmung der Blutgerinnung bedingt sind. Das folgende Kapitel gibt einen Überblick über die Diagnostik dieser hereditären Blutgerinnungsstörungen.

8.1 Hämophilie A und B

Die Hämophilie A und B sind X-chromosomal vererbte Gerinnungsstörungen, die durch einen Mangel an FVIII (Hämophilie A) bzw. FIX (Hämophilie B) verursacht werden [43]. Die Erkrankung wird anhand der Restaktivität des betroffenen Faktors in drei Schweregrade eingeteilt. Bei einer schweren Form beträgt die Restaktivität weniger als 1 %, während sie bei einer mittelschweren Form zwischen 1 und 5 % liegt. Bei einer leichten Form liegt die Restaktivität zwischen 5 und 40 %. Die Hämophilie ist nicht ausschließlich auf das männliche Geschlecht beschränkt. Auch bei Überträgerinnen der Hämophilie können FVIII oder FIX Spiegel deutlich erniedrigt sein und eine klinisch relevante Blutungsneigung vorliegen [44].

Schwere Mängel der Gerinnungsfaktoren VIII oder IX führen zu einer verlängerten aPTT. Bei nur geringgradig verminderten Werten kann die aPTT jedoch noch normal sein, sodass die alleinige Bestimmung der aPTT eine milde Hämophilie nicht ausschließen kann. Daher wird im Rahmen der Blutungsabklärung eine gezielte Bestimmung der FVIII und FIX-Aktivitäten empfohlen [45, 46].

Da der einstufige FVIII-Test bei annähernd einem Drittel der Pat. mit leichter Hämophilie A höhere FVIII Aktivität als der chromogene FVIII-Assay misst, ist besonders für die Diagnose der leichten Hämophilie A die Durchführung eines chromogenen Assays empfohlen, da er den Schweregrad der Erkrankung genauer widerspiegelt als der einstufige Test [47].

Bei Verdacht auf eine Hämophilie A oder B oder dem Nachweis erniedrigter FVIII oder FIX Werte soll eine genetische Abklärung erfolgen, um das Vorliegen einer Hämophilie zu bestätigen [48, 49].

Da eine verminderte FVIII Aktivität auch differenzialdiagnostisch im Rahmen einer VWE auftreten kann, ist in solchen Fällen eine weiterführende Diagnostik notwendig.

8.2 Von Willebrand Erkrankung

Die von Willebrand Erkrankung (VWE) ist die häufigste Blutgerinnungsstörung und entsteht durch eine quantitative oder qualitative Veränderung des VWF. Zur Basisdiagnostik gehören die Bestimmung von VWF:Antigen (VWF:Ag), VWF-Aktivität (VWF:Akt) und FVIII Aktivität. Eine VWE wird bei Pat. mit einer Blutungsneigung diagnostiziert, wenn VWF:Ag und/oder VWF:Akt ≤ 50 IU/dL gemessen werden. Für detaillierte Informationen zur Diagnostik und Therapie der VWE wird auf die aktuellen ASH ISTH NHF WFH Leitlinien [23], sowie die Onkopedia Leitlinien VWE (*Veröffentlichung bevorstehend*) verwiesen.

Da der VWF ein Akutphase-Protein ist und durch verschiedene Einflussfaktoren schwanken kann, empfehlen wir eine wiederholte Bestimmungen von VWF:Ag und VWF:Akt, insbesondere bei Pat. mit Werten unter 80 IU/dL, um eine zuverlässige Diagnosestellung zu ermöglichen [50]. Zur weiterführenden Abklärung können VWF-Tests wie die VWF-Multimeranalyse oder der VWF-Kollagen- und FVIII-Bindungstest erforderlich sein. Diese Untersuchungen ermöglichen eine genauere Subtypisierung der Erkrankung. Die VWE sollte insbesondere dann differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden, wenn eine verminderte FVIII Aktivität nachgewiesen wird.

8.3 Seltene Einzelfaktormängel

Neben der Hämophilie und der VWE können Mängel anderer Gerinnungsfaktoren wie FII, V, VII, X, XI, XIII oder Fibrinogen eine Blutungsneigung verursachen. Diese seltenen Defekte sind meist autosomal-rezessiv vererbt und können in ihrer Ausprägung stark variieren. Während Mängel der Faktoren II, V und VII und Fibrinogen zu einer Verlängerung der PT und/oder aPTT führen, können leichte FXI Mängel mit einer normalen aPTT einhergehen. Die FXIII Aktivität zeigt sich weder in der PT noch in der aPTT (siehe [Tabelle 4](#)).

Die Diagnostik erfolgt über spezifische Aktivitätstests der jeweiligen Faktoren. Hereditäre FXIII-Mängel sind mit einer geschätzten Häufigkeit von 1: 2 Millionen sehr selten, während erworbene FXIII Mängel möglicherweise häufiger und unterdiagnostiziert sind. Die Bestimmung der FXIII-Aktivität ist zur Abklärung einer Blutungsneigung empfohlen, insbesondere weil ein FXIII Mangel nicht mit pathologischen Globaltests auffällt. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit einer gezielten Substitution bei schwerem klinischen Blutungsphänotyp.

Nicht jeder Mangel eines Gerinnungsfaktors ist jedoch klinisch relevant und oftmals besteht eine schwache Korrelation zwischen der Gerinnungsfaktor-Restaktivität und dem Blutungsphänotyp. Aufgrund dieser Variabilität und der Seltenheit dieser Gerinnungsfaktormängel sind eindeutige diagnostische Grenzwerte bisher nicht etabliert. Häufigkeit und klinisch relevante Grenzwerte der seltenen Gerinnungsfaktormängel sind in [Tabelle 5](#) dargestellt. Diese Grenzwerte und die Assoziation der Gerinnungsfaktor-Restaktivität mit dem Blutungsphänotyp sind Gegenstand laufender Diskussionen [19].

Tabelle 5: Seltene Gerinnungsfaktormängel, Schweregrade und Assoziation mit dem Blutungsphänotyp aus [38, 51]

Fehlender Faktor	Prävalenz/ 1 Million	Blutungen			Korrelation Restaktivität/ Blutungsphänotyp
		schwer	mild	moderat	
FI= Fibrinogen	1-2*	<0,5 g/l	0,5-1 g/l	>1g/l	Ja
FII	1	<1%	≤10%	>10%	Ja
FV	1	<1%	<10%	≥10%	Schwach
FVII	2*	<10%	10-20%	>20%	Schwach
FV+VIII	1-10	<20%	20-40%	>40%	Schwach
FX	2	<10%	10-40%	>40%	Ja
FXI	0,5	na	<20%	≥20%	Nein
FXIII	0,5	<5%	<30%	≥30%	Ja

Legende:

* milde Formen der Hypofibrinogenämie und des FVII Mangels möglicherweise häufiger

8.4 Thrombozytenfunktionsstörung

Neben den plasmatischen Gerinnungsfaktor-Mängeln können auch Thrombozytenfunktionsstörungen zu einer verstärkten Blutungsneigung führen. Diese können entweder hereditär oder erworben sein. Thrombozytenfunktionsstörungen sind nicht selten – bei bis zu 20% der Pat. mit einer leichten bis mittelschweren Blutungsneigung liegt eine solche Störung vor [52, 53].

Zu den hereditären Thrombozytenstörungen gehören unter anderem die Glanzmann-Thrombasthenie, das Bernard-Soulier-Syndrom und die Storage Pool Diseases (SPDs). SPDs sind durch eine gestörte Thrombozytengranula-Sekretion charakterisiert und führen zu einer verminderten Freisetzung von Aggregationsverstärkern, was die Thrombozytenfunktion beeinträchtigt. Die International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) empfiehlt daher, bei Verdacht auf eine hereditäre Thrombozytenfunktionsstörung eine standardisierte Diagnostik unter Verwendung validierter Methoden durchzuführen [22, 54, 55]

Erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen treten hingegen häufig auf und können durch Medikamente, systemische Erkrankungen oder urämische Toxine bedingt sein. Besonders nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Thienopyridine (z. B. Clopidogrel, Prasugrel) und GPIIb/IIIa-Inhibitoren beeinträchtigen die Thrombozytenaggregation und können eine verlängerte Blutungszeit verursachen.

Die Diagnostik erfolgt primär über die LTA, die bereits als Goldstandard der Thrombozytenfunktionsdiagnostik beschrieben wurde (Kapitel 7.3.3) [56, 57]. Die Interpretation von grenzwertigen LTA-Ergebnissen ist jedoch schwierig, und es ist bekannt, dass subtilere Sekretionsstörungen der Thrombozyten (SPDs) durch eine normale LTA übersehen werden [58].

Zur Diagnose von Thrombozytenfunktionsstörungen ist neben der LTA eine breitere Palette an Labortests verfügbar. Dazu gehören Tests zur Analyse der Thrombozytengranula, wie die Lumi-Aggregometrie zur Messung der Freisetzung von Adenosintriphosphat (ATP) aus den dichten Granula, die Vollblut-Impedanzaggregometrie, die Transmissions-Elektronenmikroskopie, die Durchflusszytometrie zum Nachweis eines Mangels thrombozytärer Oberflächenglykoproteine sowie die Messung der Mepacrin-Freisetzung aus den thrombozytären δ -Granula [59, 60]. Allerdings sind diese Tests nur eingeschränkt verfügbar und werden meist nur in spezialisierten hämostaseologischen Zentren durchgeführt.

Für detaillierte Informationen zur Diagnostik und Therapie von Thrombozytenfunktionsstörungen wird auf entsprechende **Leitlinien** verwiesen [22, 61, 62].

8.5 Blutungsneigung unklarer Ursache

Bei dem Großteil der Pat. mit einer klinisch auffälligen Blutungsanamnese lässt sich keine spezifische hämostaseologische Ursache identifizieren [52, 63]. Diese Fälle werden als Blutungsneigung unklarer Ursache (Bleeding Disorder of Unknown Cause, BDUC) klassifiziert [6, 17]. Die Pathophysiologie der BDUC ist unklar. Verschiedene mögliche Einflussfaktoren für die Blutungsneigung bei Pat. mit BDUC konnten identifiziert werden. Dazu gehören Blutgruppe 0 [31], Veränderungen der Fibrinolyse [64, 65], erhöhte Werte des Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI) und von aktiviertem Protein C [66, 67], sowie eine eingeschränkte Thrombingenerierung bei Pat. mit BDUC [68].

Dennoch könnte bei den meisten dieser Pat. die Ursache für die Blutungsneigung multifaktoriell sein [1, 69].

Diagnostisch stellt die Ausschlussdiagnose BDUC eine Herausforderung dar, da betroffene Pat. oft normale Gerinnungsbefunde aufweisen, aber dennoch eine klinisch relevante Blutungsneigung zeigen. Daher wird in aktuellen Studien untersucht, ob erweiterte hämostaseologische

Tests, darunter Thrombinbildungstests, Fibrinolyse-Tests oder umfassende Thrombozytenfunktionsanalysen, zur weiteren Differenzierung beitragen können.

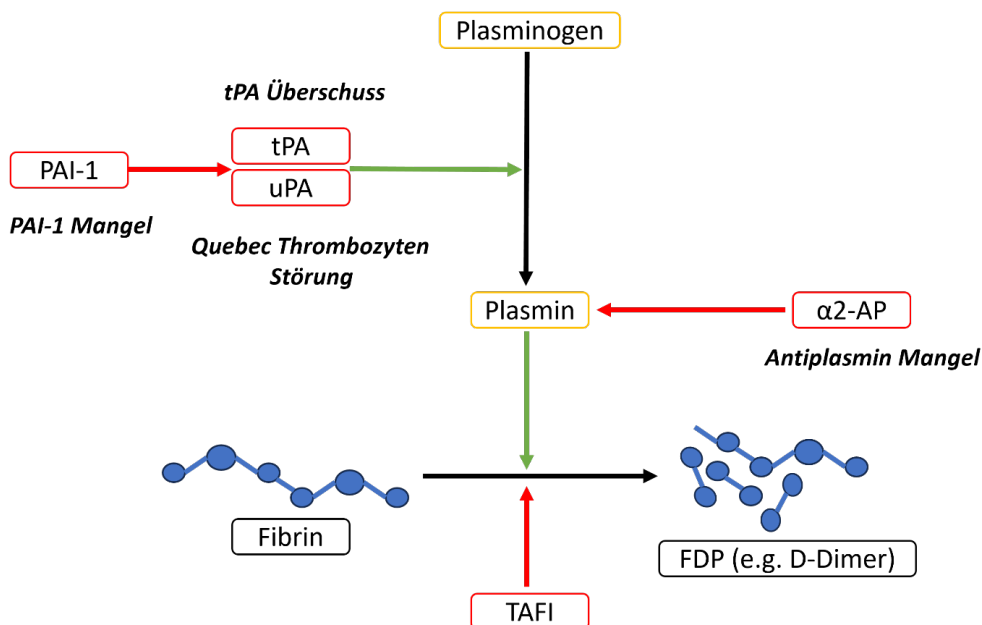
8.6 Extrem seltene Blutgerinnungsstörungen

Derzeit existieren keine standardisierten Empfehlungen, bei welchen Pat. mit unauffälligen hämostaseologischen Laborbefunden gezielt nach sehr seltenen Blutgerinnungsstörungen gesucht werden sollte. Einige dieser Störungen wurden bislang nur bei einzelnen Pat. oder in wenigen Familien beschrieben. Dazu gehören Blutungsneigungen, die durch eine gesteigerte Fibrinolyse oder eine erhöhte Aktivität natürlicher Antikoagulanzen bedingt sind. Diese Störungen fallen in einer normalen hämostaseologischen Laboruntersuchung nicht auf. Aufgrund ihrer Seltenheit wird eine routinemäßige Abklärung nicht empfohlen, sollte aber bei Pat. mit schwerem Blutungsphänotyp und/oder positiver Familienanamnese in Betracht gezogen werden.

8.6.1 Störungen der Fibrinolyse/Hyperfibrinolyse

Hereditäre hyperfibrinolytische Störungen sind seltene, monogenetische Erkrankungen des fibrinolytischen Systems, die meist mit verzögerten posttraumatischen oder mukokutanen Blutungen einhergehen. Da keine zuverlässigen Screeningtests existieren, erfordert die Diagnosestellung eine gezielte Untersuchung und oft eine genetische Analyse. Diese Störungen sind sehr selten und wurden bisher nur in Fallserien und einzelnen Familien beschrieben [70, 71]. Zu den beschriebenen hyperfibrinolytischen Störungen gehören der alpha2-Antiplasmin ($\alpha 2$ -AP)-Mangel, der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-1)-Mangel, die Quebec-Plättchen-Störung sowie der tissue plasminogen activator (tPA)-Überschuss [71, 72].

Abbildung 3: Bekannte angeborene hyperfibrinolytische Blutgerinnungsstörungen



8.6.2 Steigerung von natürlichen Antikoagulanzen

Sehr seltene, genetische Blutgerinnungsstörungen, die erst in den letzten Jahren bei einzelnen Pat. und Familien identifiziert wurden, führen durch eine Steigerung der natürlichen Antikoagulation zu einer Blutungsneigung. Dazu gehören die Thrombomodulin (TM)-assoziierte Blutungsneigung [73-75], die TFPI-assoziierte Blutungsneigung [76, 77], sowie die durch $\alpha 1$ -Antitrypsin Pittsburgh ($\alpha 1$ -AT-P) verursachte direkte Thrombininhibition [78, 79].

8.6.3 Blutungsneigung durch Mangel an Gewebsfaktor (Tissue Factor; TF)

Ein Mangel an Tissue Factor (TF) wurde vor kurzem als Ursache für eine Blutungsneigung beschrieben. Dieser Defekt wurde bei einer Frau mit ungeklärten Blutungen identifiziert [80] und auf eine Mutation im TF-kodierenden Gen (F3) zurückgeführt. Die Mutation führt zur Expression eines verkürzten TF-Proteins, das die Initiation der Gerinnungskaskade beeinträchtigt. In experimentellen Studien mit Mäusen zeigte sich eine reduzierte TF-Produktion, die mit einer verminderten hämostatischen Kapazität assoziiert war. Ob ein TF-Mangel eine generelle Ursache für eine Blutungsneigung bei Menschen darstellt, ist derzeit noch unklar und Gegenstand weiterer Forschung.

9 Diagnose erworbener Blutgerinnungsstörungen

Abgesehen von einer Blutungsneigung im Rahmen verschiedener Grunderkrankungen, wie in Kapitel 6 beleuchtet, kann eine neu aufgetretene Blutungsneigung auch durch erworbene Blutgerinnungsstörungen verursacht sein. In diesen Fällen kommt es oftmals zu einer ausgeprägten spontanen Blutungsneigung.

Generell können erworbene Blutgerinnungsstörungen immunologisch bedingt sein, wenn Autoantikörper zu einer Verminderung und/oder Hemmung der Gerinnungsfaktoren führen, wie bei der erworbenen Hämophilie oder erworbenen Einzelfaktorenmängeln. Andere Mechanismen sind eine Hemmung oder Verminderung der Gerinnungsfaktoren durch Adsorption an Zellen oder Proteinen oder ein verstärkter Abbau zB bei mechanischer Schädigung. Auch kann es durch Zell-Zell Interaktionen oder Proteine zu einer relevanten Störung der Thrombozytenfunktion kommen. Erworbene Blutgerinnungsstörungen können primär, ohne auslösende Ursache, oder im Rahmen von systemischen Erkrankungen vorkommen. Die bekanntesten erworbenen Blutgerinnungsstörungen sind die erworbene Hämophilie (Hemmkörperhämophilie), die erworbene von Willebrand Erkrankung, sowie erworbene Einzelfaktorenmängel.

9.1 Erworbene Hämophilie (Hemmkörperhämophilie)

Bei der Hemmkörperhämophilie (erworbene Hämophilie A) führen Autoantikörper (Inhibitoren) gegen den Gerinnungsfaktor VIII zu einer kompletten oder inkompletten Hemmung des Gerinnungsfaktors und somit zu einer ausgeprägten Blutungsneigung bei zuvor hämostaseologisch unauffälligen Pat.. Diese Erkrankung tritt typischerweise bei älteren Menschen, postpartal oder im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen oder malignen Grunderkrankungen auf, wobei in etwa 50% keine zu Grunde liegende Ursache identifiziert werden kann. Klinisch zeigen sich häufig schwere spontane Weichteilblutungen, wie Hämatome, Muskelblutungen oder Nachblutungen nach Eingriffen.

Die Diagnose erfolgt durch Nachweis einer isoliert verlängerten aPTT bei normaler Prothrombinzeit sowie durch Bestimmung des Faktors VIII und Nachweis eines FVIII Inhibitors mittels Bethesda-Assay. Aufgrund des hohen Blutungsrisikos und der hohen Morbidität ist eine rasche diagnostische Abklärung und Einleitung einer Therapie anzustreben. Die Therapie umfasst einerseits die Behandlung bzw Vermeidung schwerer Blutungen, zum anderen die Elimination des Inhibitors durch eine immunsuppressive Therapie. Die hämostaseologische Behandlung richtet sich nach dem Blutungsphänotyp und nicht ausschließlich nach FVIII Aktivität und Inhibitor-titer. Aktuell kommen zur hämostaseologischen Behandlung Emicizumab, FVIIa, oder aktivierter Prothrombinkomplex (aPCC) zum Einsatz, der allerdings nicht mit Emicizumab kombiniert werden darf. Zur Immunsuppression dienen Corticosteroide und/oder Rituximab. Bezüglich der Details verweisen wir auf entsprechende Fachliteratur [81].

9.2 Erworbene Gerinnungsfaktorenmängel

Autoantikörper können sehr selten auch gegen andere Gerinnungsfaktoren gerichtet sein, wie gegen die Faktoren FI, FII, FV, FVII, FIX, FXI, oder FXIII. Inhibitoren gegen Gerinnungsfaktoren treten zumeist in Zusammenhang mit hämatologischen Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen auf. Diagnostisch kommt es, wie bei hereditären Gerinnungsfaktorenmängeln zur Verlängerung von Globaltests ([Tabelle 4](#)). Die Inhibitoren können im Tauschversuch nachgewiesen und mittels Bethesda Assay quantifiziert werden. Sehr selten kommt es durch vermehrte Adsorption der Gerinnungsfaktoren an Zellen oder Proteine zu einem erworbenen Mangel, vor allem im Rahmen von lymphoproliferativen- oder myeloproliferativen Erkrankungen und Amyloidose (zB FV oder FX Mangel) [[82](#)].

9.3 Erworbene von Willebrand Erkrankung

Der erworbenen VWE liegt, wie auch der hereditären VWE, ein quantitativer oder qualitativer Mangel des VWF zu Grunde. Auch klinisch unterscheidet sich der Blutungsphänotyp zwischen der hereditären und der erworbenen VWE kaum. Die erworbene VWE tritt jedoch oft sekundär zu anderen Erkrankungen auf und es liegt keine persönliche oder familiäre Blutungsanamnese vor. AVWS tritt am häufigsten in Verbindung mit lymphoproliferativen oder myeloproliferativen Erkrankungen, monoklonalen Gammopathien, Herz-Kreislauf-Erkrankungen (wie Aortenstenose oder Verwendung mechanischer Kreislaufunterstützung) und Autoimmunerkrankungen auf.

Pathophysiologisch resultiert die erworbene VWE aus Mechanismen wie der Autoantikörper-vermittelten Clearance oder Hemmung des VWF, der Adsorption von VWF an Zelloberflächen (z. B. malignen Zellen oder Thrombozyten) oder einer erhöhten Proteolyse von VWF aufgrund hoher Scherbeanspruchung, was zu einer Verringerung der hochmolekularen VWF-Multimere und einer beeinträchtigten Hämostase führt [[41](#), [83](#)].

Klinisch manifestiert sich die erworbene VWE typischerweise durch mukokutane Blutungen wie Nasenbluten, leichte Blutergüsse oder gastrointestinale Blutungen, häufig bei älteren Erwachsenen. Zu den Laborbefunden gehören ein vermindertes VWF Antigen und eine verminderte VWF Aktivität, eine verminderte Faktor VIII Aktivität und der Verlust von hochmolekularen VWF Multimeren, wobei die diagnostische Unterscheidung von der kongenitalen VWD rein auf der Abwesenheit einer Blutungsanamnese und dem Vorliegen einer Grunderkrankung basiert. Die Behandlung konzentriert sich auf die Behandlung der Grunderkrankung, sofern dies möglich ist, wodurch das Syndrom möglicherweise rückgängig gemacht werden kann. Bei akuten Blutungen oder zur perioperativen Prophylaxe stehen folgende therapeutische Optionen zur Verfügung: Desmopressin, VWF-haltige Konzentrate, intravenöses Immunglobulin (insbesondere bei Assoziation mit einer monoklonalen Gammopathie) und bei immunologisch vermittelter VWE in ausgewählten Fällen eine immunsuppressive Therapie oder Plasmapherese [[84](#)].

10 Besondere Situation bei Kindern

Die Abklärung einer auffälligen Blutungsneigung im Kindesalter sollte ebenso umfassend erfolgen wie bei Erwachsenen, muss jedoch die altersabhängigen Referenzbereiche für Gerinnungstests und Gerinnungsfaktoren berücksichtigen, insbesondere bei Neugeborenen und Säuglingen [[85](#)]. Zudem kann die limitierte Blutmenge bei kleinen Kindern die Diagnostik erschweren, sodass in vielen Fällen eine schrittweise Gerinnungsdiagnostik sinnvoll ist.

Eine besondere Herausforderung in der pädiatrischen Hämostaseologie ist die Abgrenzung von Gerinnungsstörungen zu misshandlungsbedingten Blutungen bei Säuglingen und Kleinkindern, da sich spontane Blutungen hämostaseologischer Ursache klinisch ähnlich präsentieren können [[86](#)].

Blutgerinnungsstörungen, die sich bereits in der Kindheit manifestieren, sind in der Regel schwerwiegender als die erst im Erwachsenenalter diagnostizierten Störungen. So werden schwere Einzelfaktormängel, wie sie bei der Hämophilie auftreten, meist bereits in der frühen Kindheit symptomatisch [87]. Auch syndromale Erkrankungen mit Blutungsneigung fallen häufig bereits in dieser Lebensphase auf. Erworbene Blutgerinnungsstörungen hingegen sind im Kindesalter sehr selten und finden sich meist bei Erwachsenen.

Bei der Erhebung der Blutungsanamnese im Kindesalter besteht das Problem oft darin, dass bisher wenige hämostaseologische Herausforderungen wie Operationen oder invasive Eingriffe aufgetreten sind. Daher hat die Familienanamnese bezüglich auffälliger Blutungsereignisse einen besonders hohen Stellenwert. Zur systematischen Erfassung des Blutungsphänotyps bei Kindern kann auch der ISTH BAT verwendet werden. Allerdings hat dieser Blutungsfragebogen bei Kindern eine eingeschränkte Sensitivität [10]. Der Normwert des ISTH BAT bei Kindern liegt bei 0-2 Punkten.

11 Literatur

1. Mehic, Pabinger, Gebhart, Investigating patients for bleeding disorders when most of the "usual" ones have been ruled out. *Res Pract Thromb Haemost*, 2023. 7(8): p. 102242. DOI:10.1016/j.rpth.2023.102242
2. Quiroga, Mezzano, Is my patient a bleeder? A diagnostic framework for mild bleeding disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012. 2012: p. 466-74. DOI:10.1182/asheducation-2012.1.466
3. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet*, 1998. 351(9098): p. 233-41. PMID:9457092
4. Ridker, Cook, Lee, et al., A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 2005. 352(13): p. 1293-304. DOI:10.1056/NEJMoa050613
5. Mauer, Khazanov, Levenkova, et al., Impact of sex, age, race, ethnicity and aspirin use on bleeding symptoms in healthy adults. *J Thromb Haemost*, 2011. 9(1): p. 100-8. DOI:10.1111/j.1538-7836.2010.04105.x
6. Casini, Gebhart, How to investigate mild to moderate bleeding disorders and bleeding disorder of unknown cause. *Int J Lab Hematol*, 2024. 46 Suppl 1: p. 27-33. DOI:10.1111/ijlh.14266
7. Baker, O'Donnell, How I treat bleeding disorder of unknown cause. *Blood*, 2021. 138(19): p. 1795-1804. DOI:10.1182/blood.2020010038
8. Rodeghiero, Pabinger, Ragni, et al., Fundamentals for a Systematic Approach to Mild and Moderate Inherited Bleeding Disorders: An EHA Consensus Report. *Hemasphere*, 2019. 3(4): p. e286. DOI:10.1097/hs9.0000000000000286
9. STJM: Stata module to fit shared parameter joint models of longitudinal and survival data [program]. S457502 version: Boston College Department of Economics, 2012.
10. Elbatarny, Mollah, Grabell, et al., Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project. *Haemophilia*, 2014. 20(6): p. 831-5. DOI:10.1111/hae.12503
11. Doherty, Grabell, Christopherson, et al., Variability in International Society on Thrombosis and Haemostasis-Scientific and Standardization Committee endorsed Bleeding Assessment Tool (ISTH-BAT) score with normal aging in healthy females: contributory factors

- and clinical significance. *J Thromb Haemost*, 2023. 21(4): p. 880-886. DOI:10.1016/j.jth.2022.11.045
12. Gebhart, Hofer, Kaider, et al., The discriminatory power of bleeding assessment tools in adult patients with a mild to moderate bleeding tendency. *Eur J Intern Med*, 2020. 78: p. 34-40. DOI:10.1016/j.ejim.2020.04.023
 13. Moenen, Nelemans, Schols, et al., The diagnostic accuracy of bleeding assessment tools for the identification of patients with mild bleeding disorders: A systematic review. *Haemophilia*, 2018. 24(4): p. 525-535. DOI:10.1111/hae.13486
 14. Shahbazi, Ahmadinejad, Teimourpour, Utility of the international society on thrombosis and hemostasis-bleeding assessment tool in the diagnosis of patients who suspected of platelet function disorders. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2024. 35(1): p. 8-13. DOI:10.1097/mbc.0000000000001264
 15. Šrámek, Eikenboom, Briët, et al., Usefulness of Patient Interview in Bleeding Disorders. *Archives of Internal Medicine*, 1995. 155(13): p. 1409-1415. DOI:10.1001/archinte.1995.00430130095010
 16. Mezzano, Quiroga, Diagnostic challenges of inherited mild bleeding disorders: a bait for poorly explored clinical and basic research. *J Thromb Haemost*, 2019. 17(2): p. 257-270. DOI:10.1111/jth.14363
 17. Baker, Choi, Curry, et al., Standardization of definition and management for bleeding disorder of unknown cause: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*, 2024. 22(7): p. 2059-2070. DOI:10.1016/j.jth.2024.03.005
 18. Gouw, Timmer, Srivastava, et al., Measurement of joint health in persons with haemophilia: A systematic review of the measurement properties of haemophilia-specific instruments. *Haemophilia*, 2019. 25(1): p. e1-e10. DOI:10.1111/hae.13631
 19. Saes, Verhagen, Meijer, et al., Bleeding severity in patients with rare bleeding disorders: real-life data from the RBiN study. *Blood Adv*, 2020. 4(20): p. 5025-5034. DOI:10.1182/bloodadvances.2020002740
 20. Rezende, Brito, Gomes, et al., Assessing a cut-off point for the diagnosis of abnormal uterine bleeding using the Menstrual Bleeding Questionnaire (MBQ): a validation and cultural translation study with Brazilian women. *Sao Paulo Med J*, 2023. 142(1): p. e2022539. DOI:10.1590/1516-3180.2022.0539.R2.100423
 21. Quinn, Higham, Outcome measures for heavy menstrual bleeding. *Womens Health (Lond)*, 2016. 12(1): p. 21-6. DOI:10.2217/whe.15.85
 22. AWMF, Diagnose von Thrombozytenfunktionsstörungen - Thrombozytopathien. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie 086-003, 2024. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/086-003>
 23. James, Connell, Ameer, et al., ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv*, 2021. 5(1): p. 280-300. DOI:10.1182/bloodadvances.2020003265
 24. Hammill, Wusik, Kasthuri, Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): a practical guide to management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2021. 2021(1): p. 469-477. DOI:10.1182/hematology.2021000281
 25. Ellsworth, Chen, Jones, et al., Acquired hemophilia A: a narrative review and management approach in the emicizumab era. *J Thromb Haemost*, 2025. 23(3): p. 824-835. DOI:10.1016/j.jth.2024.09.040
 26. Yu, Xue, Liu, et al., A single-center study of patients with rare isolated acquired clotting factor deficiencies other than acquired hemophilia A. *Res Pract Thromb Haemost*, 2024. 8(6): p. 102554. DOI:10.1016/j.rpth.2024.102554

27. Frere, Mazzeffi, Maier, et al., Acquired von Willebrand syndrome during extracorporeal membrane oxygenation support: a comprehensive review of current evidence: communication from the ISTH SSC on perioperative and critical care thrombosis and hemostasis. *J Thromb Haemost*, 2024. 22(9): p. 2608-2628. DOI:10.1016/j.jtha.2024.06.007
28. Tiede, Susen, Lisman, Acquired bleeding disorders. *Haemophilia*, 2024. 30 Suppl 3: p. 29-38. DOI:10.1111/hae.14995
29. Magnette, Chatelain, Chatelain, et al., Pre-analytical issues in the haemostasis laboratory: guidance for the clinical laboratories. *Thromb J*, 2016. 14: p. 49. DOI:10.1186/s12959-016-0123-z
30. Franchini, Capra, Targher, et al., Relationship between ABO blood group and von Willebrand factor levels: from biology to clinical implications. *Thromb J*, 2007. 5: p. 14. DOI:10.1186/1477-9560-5-14
31. Mehic, Hofer, Jungbauer, et al., Association of ABO blood group with bleeding severity in patients with bleeding of unknown cause. *Blood Adv*, 2020. 4(20): p. 5157-5164. DOI:10.1182/bloodadvances.2020002452
32. Dentali, Sironi, Ageno, et al., Relationship between ABO blood group and hemorrhage: a systematic literature review and meta-analysis. *Semin Thromb Hemost*, 2013. 39(1): p. 72-82. DOI:10.1055/s-0032-1329550
33. Basila, Yuan, Effects of dietary supplements on coagulation and platelet function. *Thromb Res*, 2005. 117(1-2): p. 49-53; discussion 65-7. DOI:10.1016/j.thromres.2005.04.017
34. Althaus, Zieger, Bakchoul, et al., Standardization of Light Transmission Aggregometry for Diagnosis of Platelet Disorders: An Inter-Laboratory External Quality Assessment. *Thromb Haemost*, 2019. 119(7): p. 1154-1161. DOI:10.1055/s-0039-1688791
35. Toulon, Metge, Hangard, et al., Impact of different storage times at room temperature of unspun citrated blood samples on routine coagulation tests results. Results of a bicenter study and review of the literature. *Int J Lab Hematol*, 2017. 39(5): p. 458-468. DOI:10.1111/ijlh.12660
36. Hoffmann, Gottschalk, Huber, et al., Determination of sample stability for a broad panel of coagulation parameters and factor assays on the Cobas t 711 analyzer starting from fresh-never-frozen plasma. *Front Mol Biosci*, 2025. 12: p. 1491239. DOI:10.3389/fmolb.2025.1491239
37. Kurnik, Bidlingmaier, Hütker, et al., [Haemostatic disorders in children]. *Hamostaseologie*, 2016. 36(2): p. 109-25. DOI:10.5482/hamo-15-04-0016
38. Casini, Undas, Palla, et al., Diagnosis and classification of congenital fibrinogen disorders: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*, 2018. 16(9): p. 1887-1890. DOI:10.1111/jth.14216
39. Casini, Moerloose, Neerman-Arbez, Clinical, Laboratory, and Molecular Aspects of Congenital Fibrinogen Disorders. *Semin Thromb Hemost*, 2025. 51(2): p. 103-110. DOI:10.1055/s-0044-1788898
40. Seidizadeh, Cairo, Baronciani, et al., Population-based prevalence and mutational landscape of von Willebrand disease using large-scale genetic databases. *NPJ Genom Med*, 2023. 8(1): p. 31. DOI:10.1038/s41525-023-00375-8
41. Langer, Connell, Acquired von Willebrand Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2021. 35(6): p. 1103-1116. DOI:10.1016/j.hoc.2021.07.005
42. Mehic, Eichinger, Dreier, et al., Platelet function analyzer (PFA-100) in patients with mild-to-moderate bleeding disorders and bleeding disorder of unknown cause. *J Thromb Haemost*, 2025. 23(7): p. 2335-2341. DOI:10.1016/j.jtha.2025.01.011

43. Srivastava, Santagostino, Dougall, et al., WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia, 2020. 26 Suppl 6: p. 1-158. DOI:10.1111/hae.14046
44. Plug, Mauser-Bunschoten, Bröcker-Vriends, et al., Bleeding in carriers of hemophilia. Blood, 2006. 108(1): p. 52-6. DOI:10.1182/blood-2005-09-3879
45. Park, Seo, Kim, et al., A diagnostic challenge: mild hemophilia B with normal activated partial thromboplastin time. Blood Coagul Fibrinolysis, 2010. 21(4): p. 368-71. DOI:10.1097/MBC.0b013e3283367946
46. Bowyer, Van Veen, Goodeve, et al., Specific and global coagulation assays in the diagnosis of discrepant mild hemophilia A. Haematologica, 2013. 98(12): p. 1980-7. DOI:10.3324/haematol.2013.088088
47. Rodgers, Duncan, Chromogenic Factor VIII Assays for Improved Diagnosis of Hemophilia A. Methods Mol Biol, 2017. 1646: p. 265-276. DOI:10.1007/978-1-4939-7196-1_21
48. Blanchette, Key, Ljung, et al., Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost, 2014. 12(11): p. 1935-9. DOI:10.1111/jth.12672
49. Srivastava, Brewer, Mauser-Bunschoten, et al., Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia, 2013. 19(1): p. e1-47. DOI:10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x
50. Mehic, Kraemmer, Tolios, et al., The necessity of repeat testing for von Willebrand disease in adult patients with mild to moderate bleeding disorders. J Thromb Haemost, 2024. 22(1): p. 101-111. DOI:10.1016/j.jtha.2023.09.010
51. Lippi, Pasalic, Favaloro, Detection of mild inherited disorders of blood coagulation: current options and personal recommendations. Expert Rev Hematol, 2015. 8(4): p. 527-42. DOI:10.1586/17474086.2015.1039978
52. Gebhart, Hofer, Panzer, et al., High proportion of patients with bleeding of unknown cause in persons with a mild-to-moderate bleeding tendency: Results from the Vienna Bleeding Biobank (VIBB). Haemophilia, 2018. 24(3): p. 405-413. DOI:10.1111/hae.13422
53. Israels, El-Ekiaby, Quiroga, et al., Inherited disorders of platelet function and challenges to diagnosis of mucocutaneous bleeding. Haemophilia, 2010. 16 Suppl 5: p. 152-9. DOI:10.1111/j.1365-2516.2010.02314.x
54. Mezzano, Harrison, Frelinger, et al., Expert opinion on the use of platelet secretion assay for the diagnosis of inherited platelet function disorders: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Physiology. J Thromb Haemost, 2022. 20(9): p. 2127-2135. DOI:10.1111/jth.15781
55. Brunet, Iyer, Badin, et al., Electron microscopy examination of platelet whole mount preparations to quantitate platelet dense granule numbers: Implications for diagnosing suspected platelet function disorders due to dense granule deficiency. Int J Lab Hematol, 2018. 40(4): p. 400-407. DOI:10.1111/ijlh.12801
56. Gomez, Anderson, Baker, et al., Clinical and laboratory diagnosis of heritable platelet disorders in adults and children: a British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol, 2021. 195(1): p. 46-72. DOI:10.1111/bjh.17690
57. Gresele, Diagnosis of inherited platelet function disorders: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost, 2015. 13(2): p. 314-22. DOI:10.1111/jth.12792
58. Quiroga, Goycoolea, Matus, et al., Diagnosis of mild platelet function disorders. Reliability and usefulness of light transmission platelet aggregation and serotonin secretion assays. Br J Haematol, 2009. 147(5): p. 729-36. DOI:10.1111/j.1365-2141.2009.07890.x
59. Le Blanc, Mullier, Vayne, et al., Advances in Platelet Function Testing-Light Transmission Aggregometry and Beyond. J Clin Med, 2020. 9(8). DOI:10.3390/jcm9082636

60. Bourguignon, Tasneem, Hayward, Screening and diagnosis of inherited platelet disorders. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2022. 59(6): p. 405-444. DOI:10.1080/10408363.2022.2049199
61. Wagner, Uzun, Bakchoul, et al., Diagnosis of Platelet Function Disorders: A Challenge for Laboratories. *Hamostaseologie*, 2022. 42(1): p. 36-45. DOI:10.1055/a-1700-7036
62. Gresele, Falcinelli, Bury, Laboratory diagnosis of clinically relevant platelet function disorders. *Int J Lab Hematol*, 2018. 40 Suppl 1: p. 34-45. DOI:10.1111/ijlh.12814
63. Quiroga, Goycoolea, Panes, et al., High prevalence of bleeders of unknown cause among patients with inherited mucocutaneous bleeding. A prospective study of 280 patients and 299 controls. *Haematologica*, 2007. 92(3): p. 357-65. DOI:10.3324/haematol.10816
64. Gebhart, Kepa, Hofer, et al., Fibrinolysis in patients with a mild-to-moderate bleeding tendency of unknown cause. *Ann Hematol*, 2017. 96(3): p. 489-495. DOI:10.1007/s00277-016-2893-6
65. Agren, Wiman, Schulman, Laboratory evidence of hyperfibrinolysis in association with low plasminogen activator inhibitor type 1 activity. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2007. 18(7): p. 657-60. DOI:10.1097/MBC.0b013e3282dded21
66. Mehic, Tolios, Hofer, et al., Elevated levels of tissue factor pathway inhibitor in patients with mild to moderate bleeding tendency. *Blood Adv*, 2021. 5(2): p. 391-398. DOI:10.1182/bloodadvances.2020003464
67. Mehic, Schramm, Forstner-Bergauer, et al., Activated protein C and free protein S in patients with mild to moderate bleeding disorders. *Thromb Res*, 2024. 235: p. 98-106. DOI:10.1016/j.thromres.2024.01.018
68. Hofer, Ay, Rejtö, et al., Thrombin-generating potential, plasma clot formation, and clot lysis are impaired in patients with bleeding of unknown cause. *J Thromb Haemost*, 2019. 17(9): p. 1478-1488. DOI:10.1111/jth.14529
69. Mehic, Gebhart, Pabinger, Bleeding Disorder of Unknown Cause: A Diagnosis of Exclusion. *Hamostaseologie*, 2024. 44(4): p. 287-297. DOI:10.1055/a-2263-5706
70. Al-Ghafry, Abou-Ismael, Acharya, Inherited Disorders of the Fibrinolytic Pathway: Pathogenic Phenotypes and Diagnostic Considerations of Extremely Rare Disorders. *Semin Thromb Hemost*, 2025. 51(2): p. 227-235. DOI:10.1055/s-0044-1789596
71. Saes, Schols, van Heerde, et al., Hemorrhagic disorders of fibrinolysis: a clinical review. *J Thromb Haemost*, 2018. DOI:10.1111/jth.14160
72. Patil, Shah, Saini, et al., A novel SERPINC1 c.119G>A (p.Cys40Tyr) mutation with variable clinical expression in an Indian family. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2024. 35(8): p. 379-381. DOI:10.1097/mbc.0000000000001333
73. Dargaud, Scoazec, Wielders, et al., Characterization of an autosomal dominant bleeding disorder caused by a thrombomodulin mutation. *Blood*, 2015. 125(9): p. 1497-501. DOI:10.1182/blood-2014-10-604553
74. Langdown, Luddington, Huntington, et al., A hereditary bleeding disorder resulting from a premature stop codon in thrombomodulin (p.Cys537Stop). *Blood*, 2014. 124(12): p. 1951-6. DOI:10.1182/blood-2014-02-557538
75. Westbury, Whyte, Stephens, et al., A new pedigree with thrombomodulin-associated coagulopathy in which delayed fibrinolysis is partially attenuated by co-inherited TAFI deficiency. *J Thromb Haemost*, 2020. 18(9): p. 2209-2214. DOI:10.1111/jth.14990
76. Vincent, Tran, Livaja, et al., Coagulation factor V(A2440G) causes east Texas bleeding disorder via TFPI α . *J Clin Invest*, 2013. 123(9): p. 3777-87. DOI:10.1172/jci69091

77. Cunha, Bakhtiari, Peter, et al., A novel mutation in the F5 gene (factor V Amsterdam) associated with bleeding independent of factor V procoagulant function. *Blood*, 2015. 125(11): p. 1822-5. DOI:[10.1182/blood-2014-08-592733](https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-592733)
78. Scott, Carrell, Glaser, et al., Alpha-1-antitrypsin-Pittsburgh. A potent inhibitor of human plasma factor XIa, kallikrein, and factor XIIa. *J Clin Invest*, 1986. 77(2): p. 631-4. DOI:[10.1172/jci112346](https://doi.org/10.1172/jci112346)
79. Owen, Brennan, Lewis, et al., Mutation of antitrypsin to antithrombin. alpha 1-antitrypsin Pittsburgh (358 Met leads to Arg), a fatal bleeding disorder. *N Engl J Med*, 1983. 309(12): p. 694-8. DOI:[10.1056/nejm198309223091203](https://doi.org/10.1056/nejm198309223091203)
80. Schulman, El-Darzi, Florido, et al., A coagulation defect arising from heterozygous premature termination of tissue factor. *J Clin Invest*, 2020. 130(10): p. 5302-5312. DOI:[10.1172/jci133780](https://doi.org/10.1172/jci133780)
81. Tiede, Collins, Knoebl, et al., International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica*, 2020. 105(7): p. 1791-1801. DOI:[10.3324/haematol.2019.230771](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.230771)
82. Abdallah, Muchtar, Dispenzieri, et al., Coagulation Abnormalities in Light Chain Amyloidosis. *Mayo Clin Proc*, 2021. 96(2): p. 377-387. DOI:[10.1016/j.mayocp.2020.06.061](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.061)
83. Shetty, Kasatkar, Ghosh, Pathophysiology of acquired von Willebrand disease: a concise review. *Eur J Haematol*, 2011. 87(2): p. 99-106. DOI:[10.1111/j.1600-0609.2011.01636.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2011.01636.x)
84. Tiede, Rand, Budde, et al., How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood*, 2011. 117(25): p. 6777-85. DOI:[10.1182/blood-2010-11-297580](https://doi.org/10.1182/blood-2010-11-297580)
85. Nielsen, Strandkjær, Juul Rasmussen, et al., Coagulation parameters in the newborn and infant - the Copenhagen Baby Heart and COMPARE studies. *Clin Chem Lab Med*, 2022. 60(2): p. 261-270. DOI:[10.1515/cclm-2021-0967](https://doi.org/10.1515/cclm-2021-0967)
86. Khair, Liesner, Bruising and bleeding in infants and children--a practical approach. *Br J Haematol*, 2006. 133(3): p. 221-31. DOI:[10.1111/j.1365-2141.2006.06016.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06016.x)
87. Meunier, Harroche, Rauch, et al., Severe haemorrhages leading to a diagnosis of rare bleeding disorder occur at a very young age: A study from the FranceCoag network. *Haemophilia*, 2024. 30(4): p. 981-987. DOI:[10.1111/hae.15033](https://doi.org/10.1111/hae.15033)

15 Anschriften der Verfasser

Dr. Rosa Sonja Alesci

IMD Gerinnungszentrum Hochtaunus

Zeppelinstr. 24

61352 Bad Homburg

s.alesci@gerinnungszentrum-hochtaunus.de

Dr. Alessandro Casini

Hôpitaux Universitaires Genève

Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4

CH-1211 Genf

Alessandro.Casini@hcuge.ch

apl. Prof. PD Dr. med. Johanna Gebhart

Medizinische Universität Wien
Universitätsklinik für Innere Medizin
Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
johanna.gebhart@meduniwien.ac.at

Dr. med. Martin Kirschner

Uniklinikum Aachen
Klinik für Hämatologie,
Onkologie und Stammzelltransplantation
Pauwelstr. 30
52074 Aachen
mkirschner@ukaachen.de

Prof. Dr. med. Ralf Knöfler

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Ralf.Knoefler@ukdd.de

Dr. med. Ute Scholz

MVZ Labor
Dr. Reising-Ackermann und Kollegen
Strümpellstraße 40
04289 Leipzig
u.scholz@labor-leipzig.de

Ao. Univ. Prof. Dr. Werner Streif

Medizinische Universität Innsbruck (MUI)
Dept. für Kinder- und Jugendheilkunde
Anichstraße 35
A-6020 Innsbruck
werner.streif@i-med.ac.at

Dr. med. Karolin Trautmann-Grill

Universitätsklinikum Dresden
Medizinische Klinik I
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Karolin.Trautmann@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. Barbara Zieger

Kinder- und Jugendklinik
Pädiatrische Hämostaseologie
Breisacher Straße 62
79106 Freiburg
barbara.zieger@uniklinik-freiburg.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).