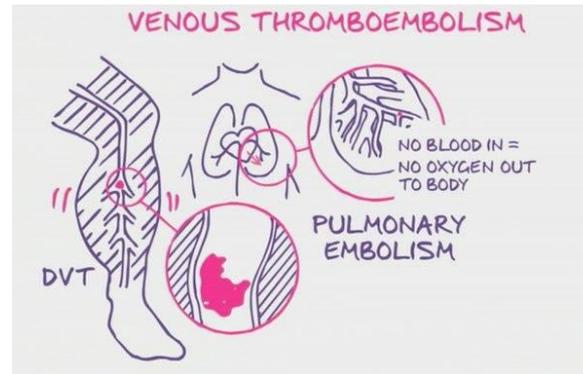


# Thromboseforum 2018



## Thrombophilie-Diagnostik: wann, was und für wen?

Christina Hart, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III, UKR

03.02.2018

# Thrombophiliediagnostik ist sinnvoll bei ...



Patienten mit Z.n. venöser Thromboembolie



- 43 Jahre
- TVT und LAE nach Immobilisierung bei Bänderriss
- hormonelle Kontrazeption

**Thrombophiliediagnostik?**



- 33 Jahre
- LAE idiopathischer Genese
- Bruder mit Z.n. TVT nach Bauch-OP im Alter von 38 Jahren



- 65 Jahre
- LAE idiopathischer Genese
- in der weiteren Diagnostik: Erstdiagnose Multiples Myelom

VTE: venöse Thromboembolie  
 TVT: tiefe Venenthrombose  
 LAE: Lungenembolie

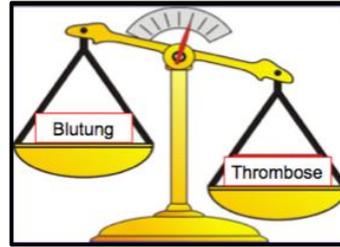
## Gliederung



- **Thrombophiliediagnostik: was testen?**
- **Thrombophiliediagnostik nach VTE:**
  - ... bei welchen Patienten indiziert?
  - ... was ist bei Durchführung zu beachten?
  - ... wann?

# angeborene Thrombophilie: klassische genetische Varianten

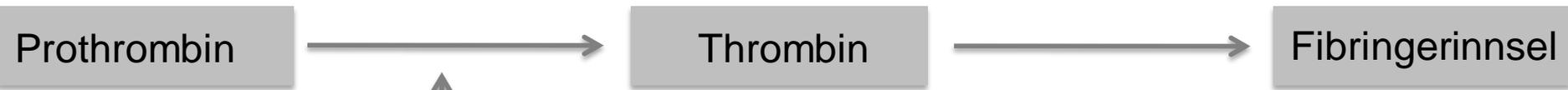
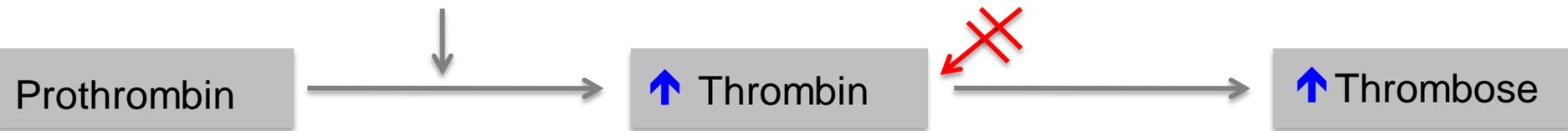
Faktor V Leiden Mutation  
 Prothrombin Mutation  
 Protein S Mangel  
 Protein C Mangel



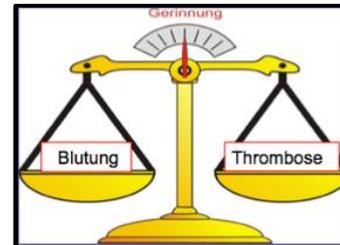
mit hoher Prävalenz vorkommende Mutationen von Gerinnungsfaktoren

Mangelzustände antikoagulatorischer Proteine

Antithrombin Mangel



Gerinnungskaskade  
 Gerinnungsfaktoren und  
 Gerinnungsinhibitoren



Fibrinolyse

## erworbene Thrombophilie: Antiphospholipid-Syndrom (APS)

### klinische Kriterien

ein oder mehrere Gefäßverschlüsse:

- venöser Genese
- arterieller Genese

Schwangerschaftskomplikationen:

- $\geq 3$  Aborte  $< 10$ . SSW \*
- $\geq 1$  Fehlgeburt  $\geq 10$ . SSW \*\*
- $\geq 1$  Frühgeburt  $\leq 34$ . SSW \*\*\*

### laborchemische Kriterien

- Lupusantikoagulans
- Antikardiolipin-Antikörper (IgG, IgM)
- Anti- $\beta 2$ -Glykoprotein-Antikörper (IgG, IgM)

Positivität in einem oder mehreren Tests gemessen an zwei verschiedenen Zeitpunkten im Abstand von 12 Wochen

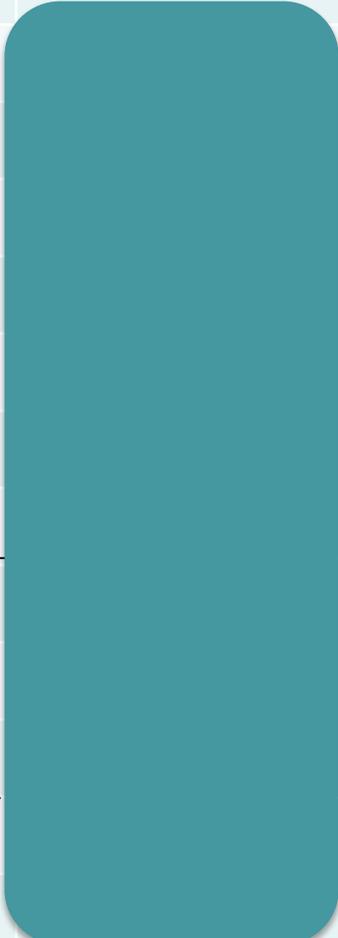
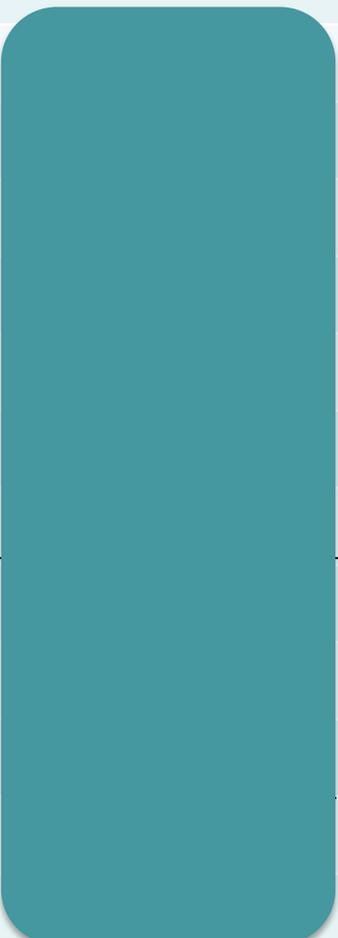
Ein definitives APS ist dann gegeben, wenn mindestens ein klinisches Kriterium und ein Laborkriterium erfüllt sind

\* Ausschluss chromosomaler Störungen

\*\* ohne morphologische bzw. chromosomale Störung

\*\*\* infolge schwerer Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz

# Thrombophilie – Evidenz für venöse Thromboseneigung belegt

Thrombophilie	Prävalenz % Normalbevölkerung	Relatives Risiko für Erstthrombose		
<b>hereditär:</b>				
Faktor V Leiden heterozygot				
Prothrombin G20210A heterozygot				
Protein S Mangel				
Protein C Mangel				
Antithrombin Mangel				
Persistierend erhöhter Faktor VIII				
Nicht-0 Blutgruppe				
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>				
Faktor V Leiden homozygot				
Prothrombin G20210 A homozygot				
Faktor V L + Prothrombin heterozygot				
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>				
<b>erworben:</b>				
Antiphospholipid Syndrom				

## Evidenzbasierte Thrombophilie – Bedeutung für das Rezidivrisiko

Gerinnungsstörung	Prävalenz % Normalbevölkerung	Relatives Risiko für Erstthrombose	Bedeutung für Rezidivrisiko
Faktor V Leiden G1691A heterozygot	5	7	
Prothrombin G20210A heterozygot	2	3-4	
Protein S Mangel	0,03-0,1	10	
Protein C Mangel	0,2-0,4	15	
Antithrombin Mangel	0,02-0,2	50	
Persistierend erhöhter Faktor VIII	11	5	
Faktor V L + Prothrombin heterozygot	0,1	36	
Faktor V Leiden homozygot	0,02	80	
Antiphospholipid Syndrom	1-5	4-10	

nach Zotz et al, Buchkapitel in VTE, Springer-Verlag, 2014, Seite 89

Rezidivrisiko:

Middeldorp S et al, J Thromb Thrombolysis, 2011

Brouwer JL et al, Thromb Haemost, 2009



KLUG ENTSCHIEDEN

# ... in der Angiologie

**4. Bei alleinigem Nachweis eines heterozygoten Faktor-V-Leiden- oder Prothrombin-Polymorphismus soll eine dauerhafte medikamentöse Sekundärprophylaxe nach venöser Thromboembolie (VTE) nicht erfolgen.**

Insbesondere die häufigen genetischen Varianten, der heterozygote Faktor-V-Leiden-Defekt oder die heterozygote Prothrombin-20210-Mutation, sind nicht oder nur mit einer gering erhöhten Rezidivrate mit einer venösen Thromboembolie verknüpft. Ihr Vorliegen beeinflusst daher nicht die Entscheidung über die Dauer der Antikoagulation in der Sekundärprophylaxe der VTE (29, 30).

## schwache oder keine Evidenz für venöse Thromboseneigung

- hohe TAFI Plasmaspiegel
- erhöhte Aktivitäten: Fibrinogen, F XI, XI
- EPCR Polymorphismen
- ...

... und somit bitte auch nicht testen !

- Lp(a)
- MTHFR C677T/ A1298C
- ACE Polymorphismen
- hohe PAI-1 Spiegel
- Protein Z Spiegel/ Polymorphismus
- ...

TAFI: Thrombin aktivierbarer Fibrinolyse Rezeptor  
EPCR: endothelialer Protein C Rezeptor  
MTHFR: Methylentetrahydrofolatreduktase  
ACE: Angiotensin Converting Enzym  
PAI: Plasminogen Aktivator Inhibitor

## Gliederung



- **Thrombophiliediagnostik: was testen?**
- **Thrombophiliediagnostik nach VTE:**
  - ... bei welchen Patienten indiziert?**
  - ... was ist bei Durchführung zu beachten?**
  - ... wann?**

# Fragen zur Evaluation der Sinnhaftigkeit einer Thrombophiliediagnostik



## 1. Arterielle oder venöse Thromboembolie?

arteriell > keine hereditäre Thrombophilie



## 2. Lokalisation?

atypische Lokalisation (Sinusvenen/ Splanchnikusgebiet)

> seltene Störungen bedenken (PNH, JAK-2, M. Behcet)

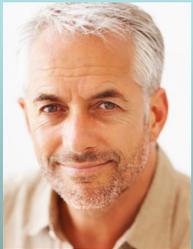


## 3. Alter des Patienten?

keine Thrombophiliediagnostik bei ~> 50 Jährigen

## 4. Auslösende Risikosituation oder idiopathisch?

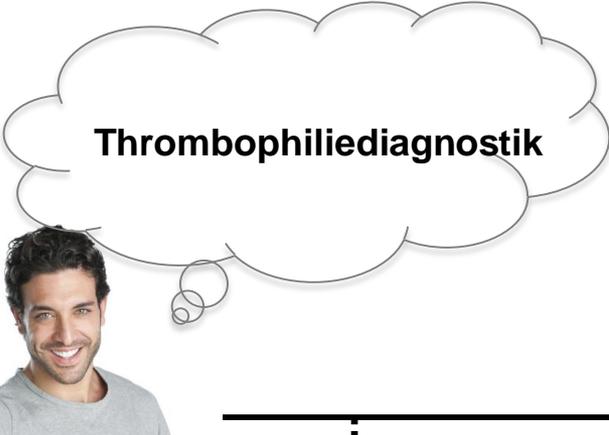
## 5. Familienanamnese?



PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie  
JAK: Januskinase

# Stellenwert der Thrombophiliediagnostik nach TVT und LAE

TVT: tiefe Venenthrombose  
LAE: Lungenarterienembolie



**Thrombophiliediagnostik**



transiente  
Risikosituation



keine auslösende  
Risikosituation  
= idiopathisch



permanente  
Risikosituation

Rezidivrisiko

am niedrigsten ←

→ am höchsten

Thrombophiliediagnostik, wenn Konsequenzen für den Patienten zu erwarten sind.

## Kriterien für bzw. gegen eine verlängerte Erhaltungstherapie

Kriterium	für fortgesetzte Therapie	gegen fortgesetzte Therapie
Risikofaktor	fortbestehend	passager
Genese	unklar	getriggert
Rezidiv	ja	nein
Blutungsrisiko	gering	hoch
Bisherige Antikoagulationsqualität	gut	schlecht
D-Dimere (nach Therapieende)	erhöht	normal
Residualthrombus	vorhanden	fehlend
Geschlecht	Mann	Frau
Thrombus-Ausdehnung	langstreckig	kurzstreckig
Thrombus-Lokalisation	proximal	distal
Schwere Thrombophilie	ja*	nein**
Patientenpräferenz	dafür	dagegen



\* z.B. Antiphospholipid-Syndrom,

\*\* z.B. Heterozygote Faktor V- oder heterozygote Prothrombinmutation

## Einflussfaktoren auf Thrombophiliediagnostik (I)

- **keine** Einflussfaktoren auf:

- Molekulargenetik: Faktor V Leiden, Prothrombin-Mutation
- Antiphospholipid-Antikörper  
(Cardiolipin und  $\beta$ 2 Glykoprotein IgG und IgM AK)

- **cave: präanalytische Störung**

- z.B. zu lange Lagerung, zu lange Transportzeit
  - **Protein S** → falsch zu niedrige Befunde
  - **Faktor VIII** → falsch zu niedrige Aktivitäten



## Einflussfaktoren auf Thrombophiliediagnostik (II)

### • Transitorische Einflussgrößen:

Akut-Phase-Reaktionen, akute Thromboembolie, Schwangerschaft, Pille, ...

- **Protein S** → falsch zu niedrige Befunde
- **Faktor VIII** → erhöhte Aktivität

### • Begleiterkrankungen:

z.B. Lebersynthesestörung/ Verbrauchskoagulopathie:

→ Protein S ↓, Protein C ↓, Antithrombin ↓

z.B. nephrotisches Syndrom: → Antithrombin ↓, Protein C ↓

z.B. Vitamin K Mangel: → Protein S ↓, Protein C ↓

# Einfluss von Antikoagulanzen auf Thrombophiliediagnostik

## - Vitamin K Antagonisten:

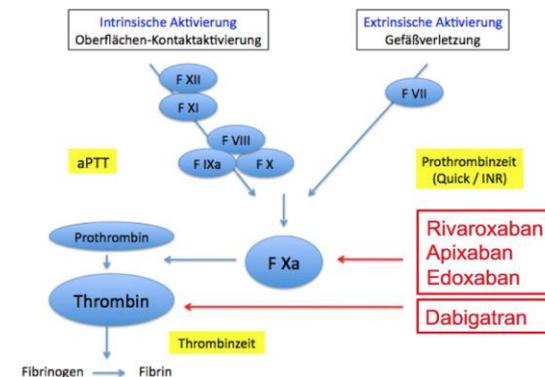
→ Protein S ↓, Protein C ↓; oftmals falsch positive Lupustests (DRVVT)

## - Heparin:

→ Antithrombin ↓; falsch positive Lupustests

## - neue orale Antikoagulanzen (NOAK):

→ alle funktionellen Gerinnungsteste



## Einfluss der NOAK auf Thrombophiliediagnostik

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Antithrombin (F Xa)	-	↑	↑
(F IIa)	↑	-	-
Faktor VIII	↓↓↓	↓	(↓)
Protein S (clotting)	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Freies Protein S – Ag	-	-	-
Protein C (clotting)	↑	↑	↑
Protein C (chromogen)	-	-	-
Lupusantikoagulans (dRVVT-Methode)	↑↑↑	↑↑↑	↑↑(↑)
APC-Resistenz	↑↑↑	↑	(↑)

- Beeinflussung abhg. von:
- Konzentration
  - Reagenz
  - Testmethode

Molekulargenetik (z.B. Faktor V Leiden/ Prothrombin) und immunologische Tests (z.B. Antiphospholipid-AK) können unter Einnahme der NOAK bestimmt werden.

# Zusammenfassung: Thrombophilie-Testung nur selten indiziert

## Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia

J Thromb Thrombolysis (2016) 41:154–164

Scott M. Stevens<sup>1,2</sup> · Scott C. Woller<sup>1,2</sup> · Kenneth A. Bauer<sup>3</sup> · Raj Kasthuri<sup>4</sup> · Mary Cushman<sup>5</sup> · Michael Streiff<sup>6</sup> · Wendy Lim<sup>7</sup> · James D. Douketis<sup>7</sup>

**Abstract** Thrombophilias are hereditary and/or acquired conditions that predispose patients to thrombosis. Testing for thrombophilia is commonly performed in patients with venous thrombosis and their relatives; however such testing usually does not provide information that impacts management and may result in harm. This manuscript, initiated by the Anticoagulation Forum, provides clinical guidance for thrombophilia testing in five clinical situations: following 1) provoked venous thromboembolism, 2) unprovoked venous thromboembolism; 3) in relatives of patients with thrombosis, 4) in female relatives of patients with thrombosis considering estrogen use; and 5) in female relatives of patients with thrombosis who are considering pregnancy. Additionally, guidance is provided regarding the timing of thrombophilia testing. The role of

thrombophilia testing in arterial thrombosis and for evaluation of recurrent pregnancy loss is not addressed. Statements are based on existing guidelines and consensus expert opinion where guidelines are lacking. **We recommend that thrombophilia testing not be performed in most situations. When performed, it should be used in a highly selective manner, and only in circumstances where the information obtained will influence a decision important to the patient, and outweigh the potential risks of testing.** Testing should not be performed during acute thrombosis or during the initial (3-month) period of anticoagulation.

**Keywords** Thrombophilia · Hereditary thrombophilia · Antiphospholipid syndrome · Venous thromboembolism · Risk factors

## Zusammenfassung

### ■ Thrombophiliediagnostik – was und bei wem?

- wenn Thrombophiliediagnostik, dann evidenzbasiert und vollständig und unter optimalen präanalytischen Bedingungen:
  - Antithrombin, Protein C, Protein S
  - APC - Resistenz (= funktioneller Test für Faktor V Leiden Mutation)
  - Molekulargenetik: Faktor V Leiden und Prothrombin20210 Mutation
  - Lupusantikoagulans + Antiphospholipid-Antikörper
  - optional: Faktor VIII
- Kritische Indikationsstellung! Sinnvoll, wenn sich aus dem Ergebnis für den Patienten eine Konsequenz ergibt

### ■ Thrombophiliediagnostik – wann?

- nicht in den ersten drei Monaten nach Diagnose der VTE
- unter VKA: idealerweise 3-4 Wochen nach Beendigung
- unter NOAK: mindestens 24 Stunden Pause

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit



**Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III  
Bereich Hämostaseologie**

**Abteilung für Pädiatrische Hämatologie,  
Onkologie und Stammzelltransplantation**

**Institut für klinische Chemie und  
Laboratoriumsmedizin  
Gerinnungslabor**

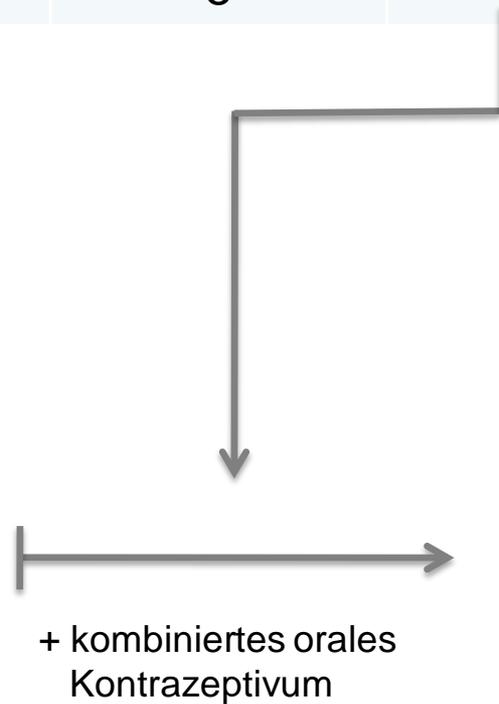
christina.hart@ukr.de

# Thrombophilie – entscheidend ist das absolute Risiko

Thrombophilie	Prävalenz % Normalbevölkerung	Relatives Risiko für Erstthrombose
<b>hereditär:</b>		
Faktor V Leiden heterozygot	5	7



Basisrisiko für VTE pro Jahr:  
**1:10.000**



**absolutes** Risiko für VTE pro Jahr:  
**≈ 30:10.000**

## Gendiagnostik-Gesetz vom 31.07.2009



§ 8 Eine genetische Untersuchung oder Analyse darf nur vorgenommen ...werden, wenn die betroffene Person in die Untersuchung und die Gewinnung der dafür erforderlichen genetischen Probe ausdrücklich und **schriftlich** gegenüber der verantwortlichen ärztlichen Person **eingewilligt hat**.

§ 9 Vor Einholung der Einwilligung hat die verantwortliche ärztliche Person die betroffene Person über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung **aufzuklären**. ...

§10 Bei einer diagnostischen genetischen Untersuchung soll die verantwortliche ärztliche Person nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses der betroffenen Person **eine genetische Beratung** durch eine Ärztin oder einen Arzt, die oder der die Voraussetzungen nach § 7 Abs. 1 und 3 erfüllt\*, anbieten.

\* Ärzte, die sich für genetische Beratungen qualifiziert haben