



Labor Lademannbogen

## Rationelle Thrombophiliediagnostik

M. Haddad  
Labor Lademannbogen

## Thrombose-Inzidenz



Labor Lademannbogen

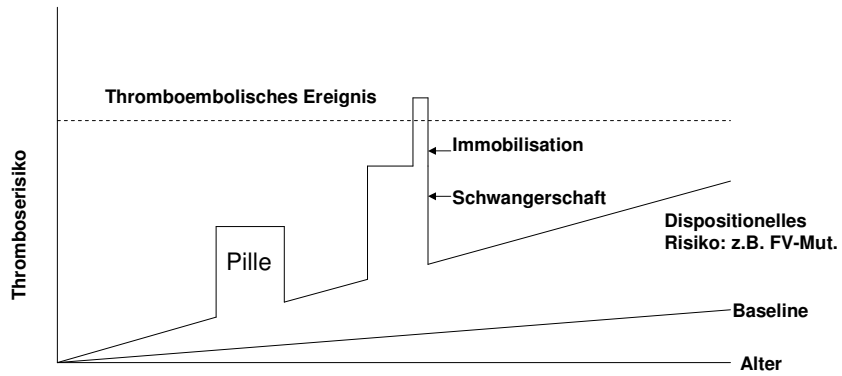
- |  |           |
|--|-----------|
| • Allgemeinbevölkerung:<br>90 bis 130 Ereignis auf 100.000 Einwohner | 0,1 %     |
| • Innere Medizin   | 10 - 20 % |
| • Allgemeinchirurgie, Neurochirurgie                                 | 15 - 40 % |
| • Gynäkologische und urologische Chirurgie                           | 15 - 40 % |
| • Schlaganfall   | 20 - 50 % |
| • Orthopädische OPs (Knie, Hüfte)                                    | 40 - 60 % |
| • Intensivmedizin  | 10 - 80 % |
| • Multiple Traumata  | 10 - 80 % |

AWMF-Leitlinie VTE-Prophylaxe 2009

# Ein Modell der Thromboseentstehung



Labor Lademannbogen

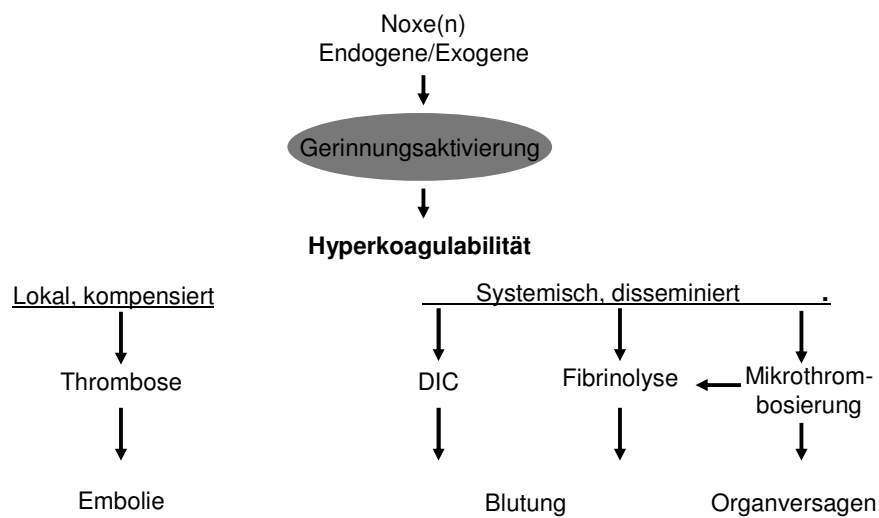


Nach Rosendal et al 1999

# Hyperkoagulabilität

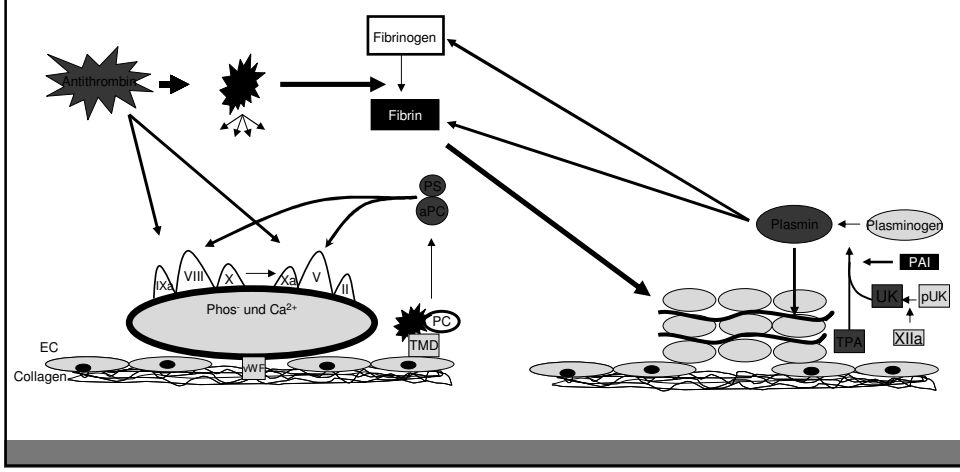


Labor Lademannbogen

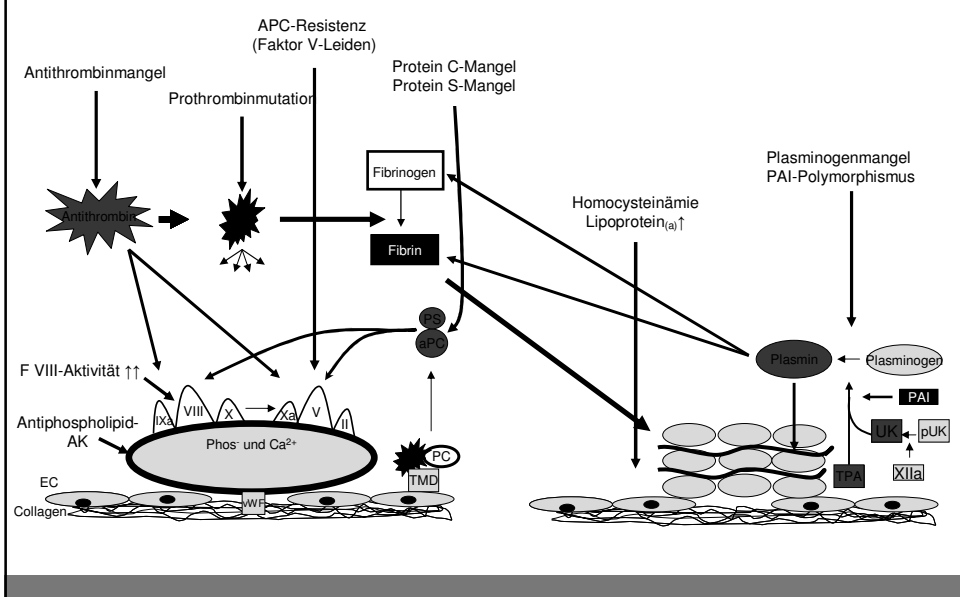


Gerinnungskonsil: B. Pötzsch, K. Madlener

# Gerinnungsvorgang



# Gerinnungsvorgang



## Hereditäre Thrombophilie



Labor Lademannbogen

- **Aktivierte Protein C (APC) Resistenz**  
(Faktor V Leiden)
- **Hyperprothrombinämie**  
(Prothrombin-Mutation G 20210 A)
- **Mangel oder Defekt von Inhibitoren**
  - Protein C
  - Protein S
  - Antithrombin III
- **Verminderung der Fibrinolyse-Kapazität**
  - Plasminogen-Mangel/Dysfunktion ?
  - Verminderung des t-Pa ?
  - Erhöhung des PAI-1
  - Faktor XII-Mangel ?
  - Dysfibrinogenämie
  - Faktor XI-Polymorphismus

## Erworbene Thrombophilie



Labor Lademannbogen

- **Das Antiphospholipid-Syndrom**
- **Persistierend erhöhte F VIII-Aktivität**
- **Homocysteinämie, erhöhtes Lipoprotein a (arteriell)**
- **Erhöhter von Willebrand-Faktor (Schlaganfall)**
- **Im Zusammenhang mit physiologischer bzw. pathologischer Stimulation:**
  - Alter
  - Schwangerschaft / Östrogen
  - Trauma und/oder Immobilisation
  - Postoperativ
- **Im Zusammenhang mit anderen Krankheiten:**
  - Malignom
  - Nephrotisches Syndrom
  - Myeloproliferative Erkrankungen
  - Herz-Krankheiten

## Thrombophilie-Diagnostik, Indikation



Labor Lademannbogen

### Bei symptomatischen Personen

- Thrombose im jüngeren Alter.
- Thrombose an ungewöhnlichen Stellen.
- Spontane Thrombose.
- Thrombose in Risikosituation trotz adäquater Prophylaxe.

### Bei habituellen Aborten

- Eine Assoziation zwischen Thrombophilie und Aborten bzw. SS-Komplikationen ist bewiesen
- Der Nutzen einer Antikoagulation ist nur für das APS durch Studien belegt
- Eine Thrombophiliediagnostik ist nur sinnvoll nach Ausschluss von gynäkologischen bzw. endokrinologischen Ursachen

### Bei asymptomatischen Personen:

- Ein Thrombophilie-Screening ist weder sinnvoll noch kosteneffektiv.  
(Wu et al. 2006)
- Ein Thrombophilie-Screening vor der Einnahme von Ovulationshemmern ist ebenfalls nicht sinnvoll.
- Bei asymptomatischen Personen mit positiver Familienanamnese und bekannter Thrombophilie in der Familie scheint eine Thrombophiliediagnostik von Nutzen zu sein (nicht bei Kindern)

## Ziel der Thrombophiliediagnostik



Labor Lademannbogen

Die Einschätzung des individuellen Thromboserisikos

Neben dem expositionellen Risiko sind die dispositionellen Risikofaktoren des Patienten bei der Indikationsstellung prophylaktischer Maßnahmen zu berücksichtigen. ....  
Besonders wichtig sind die Erhebung und klinische Beurteilung der Anamnese bezüglich früher aufgetretener venöser Thromboembolien in der eigenen oder familiären Vorgeschichte. Bei positiver Anamnese sollte ein erhöhtes dispositionelles Risiko vermutet und im Einzelfall eine laboranalytische Abklärung einer Hämostasestörung erwogen werden.

AWMF-Leitlinie, VTE-Prophylaxe 2009

## Prävalenz der wichtigsten Thrombophilien



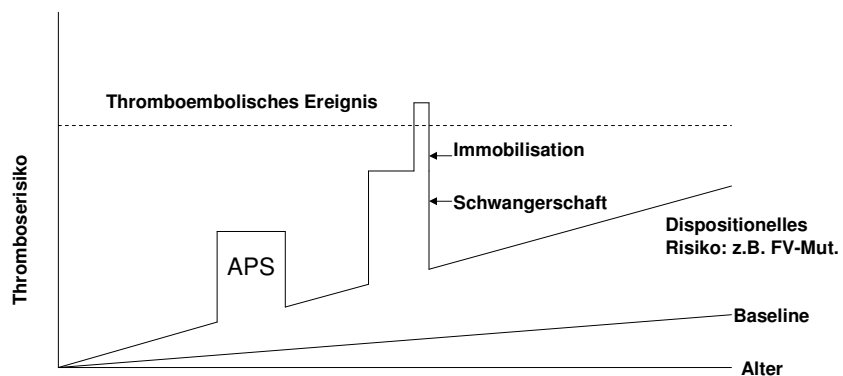
Labor Lademannbogen

Thrombophilie	Prävalenz % (Bevölkerung)	Prävalenz % (Thrombose-Pat.)	Odds-Risiko
F V Leiden G1691A hetero.	5	20-40	3-7
Prothrombinmut. G20210A	3	7-16	2,5-3,5
Kombination heterozygot			
FV Leiden + Prothrombin	<0,5	2	20
F V Leiden G1691A homo.	0,02	3	40-50
Erhöhter Faktor VIII	11	25	7
Protein C-Mangel	0,4	2-5	7-10
Protein S-Mangel	0,7-2,3	1-7	5-11
Antithrombin-Mangel	0,1	1-3	-50
Antiphospholipid-Syndrom	1-5	5-10	2-10
Homocysteinämie	5	1,5-2	7

## Ein Modell der Thromboseentstehung



Labor Lademannbogen



Nach Rosendal et al 1999

## Einteilung der Patienten nach Thromboserisiko



Labor Lademannbogen

Zur Einschätzung des VTE-Risikos auf der Basis von expositionellen und dispositionellen Risikofaktoren sollte eine Einteilung in drei Risikogruppen (niedrig, mittel, hoch) erfolgen. ↑

Art und Umfang der VTE-Prophylaxe sollten sich nach der Einteilung in diese Risikogruppen und nach Kontraindikationen richten. ↑↑

## Einteilung der Patienten nach Thromboserisiko



Labor Lademannbogen

	Operative Medizin	Nicht-operative Medizin*
<b>Niedriges VTE-Risiko</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kleine operative Eingriffe</li> <li>Verletzung ohne oder mit geringem Weichteilschaden</li> <li>kein zusätzliches bzw. nur geringes dispositionelles Risiko, sonst Einstufung in höhere Risikokategorie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infektion oder akut-entzündliche Erkrankung ohne Bettlägerigkeit</li> <li>zentralvenöse Katheter/Portkatheter</li> <li>kein zusätzliches bzw. nur geringes dispositionelles Risiko, sonst Einstufung in höhere Risikokategorie</li> </ul>
<b>Mittleres VTE-Risiko</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>länger dauernde Operationen</li> <li>gelenkübergreifende Immobilisation der unteren Extremität im Hartverband</li> <li>arthroskopisch assistierte Gelenkchirurgie an der unteren Extremität</li> <li>kein zusätzliches bzw. nur geringes dispositionelles Risiko, sonst Einstufung in höhere Risikokategorie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>akute Herzinsuffizienz (NYHA III/IV)</li> <li>akut dekompensierte, schwere COPD ohne Beatmung</li> <li>Infektion oder akut-entzündliche Erkrankung mit strikter Bettlägerigkeit</li> <li>stationär behandlungsbedürftige maligne Erkrankung</li> <li>kein zusätzliches bzw. nur geringes dispositionelles Risiko, sonst Einstufung in höhere Risikokategorie</li> </ul>
<b>Hohes VTE-Risiko</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>größere Eingriffe in der Bauch- und Beckenregion bei malignen Tumoren oder entzündlichen Erkrankungen</li> <li>Polytrauma, schwerere Verletzungen der Wirbelsäule, des Beckens und/oder der unteren Extremität</li> <li>größere Eingriffe an Wirbelsäule, Becken, Hüft- oder Kniegelenk</li> <li>größere operative Eingriffe in Körperhöhlen der Brust-, Bauch- und/oder Beckenregion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schlaganfall mit Beinparese</li> <li>akut dekompensierte, schwere COPD mit Beatmung</li> <li>Sepsis</li> <li>schwer erkrankte Patienten mit intensivmedizinischer Behandlung</li> </ul>

AWMF-Leitlinie VTE-Prophylaxe 2009

## Einteilung der Patienten nach Thromboserisiko



Labor Lademannbogen

	Risikokonstellation in der Schwangerschaft
<b>Niedriges VTE-Risiko</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangere mit familiärer Thromboseanamnese *</li> <li>• Schwangere mit thrombophilen Faktoren ohne eigene oder familiäre Thromboseanamnese *</li> </ul>
<b>Mittleres VTE-Risiko</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangere mit Thrombose in der Eigenanamnese ohne hereditäres thrombophiles Risiko *</li> <li>• Schwangere mit wiederholten Spontanaborten oder schwerer Präeklampsie/ HELLP-Syndrom und Thrombophilie (angeboren, erworben) ohne Thrombose in der Eigenanamnese *</li> <li>• Schwangere mit homozygoter Faktor V Leiden-Mutation in der Eigenanamnese *</li> <li>• Schwangere mit niedrigem Risiko und zusätzlichen Risikofaktoren (Adipositas, Präeklampsie, Infektion, Bettlägerigkeit)</li> </ul>
<b>Hohes VTE-Risiko</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangere mit wiederholter Thrombose in der Eigenanamnese *</li> <li>• Schwangere mit homozygoter Faktor V Leiden-Mutation oder kombinierten thrombophilen Faktoren und einer Thrombose in der Eigenanamnese *</li> </ul>

AWMF-Leitlinie VTE-Prophylaxe 2009

## Diagnostik der Hyperkoagulabilität (D-Dimere)



Labor Lademannbogen

### Thrombosedagnostik:

Cut off	Hohe Pretest-Wahrscheinlichkeit (CI)	Niedrige oder moderate Pretest-Wahrscheinlichkeit (CI)
0,3 µg/ml		
<b>Sensitivität %</b>		
TVT	100	100
LE	100	100
<b>NPW %</b>		
TVT	100 (71,5-100)	100 (97-100)
LE	100 (47,8-100)	100 (97,3-100)
<b>Spezifität %</b>		
TVT	32,4	43,3
LE	33,3	49,1
<b>PPW %</b>		
TVT	66,2 (53,7-77,2)	22,3 (16,7-28,6)
LE	47,4 (24,4-71,1)	23,2 (17,4-30,)

Legnani et al 2010



## (D-Dimere) II



Labor Lademannbogen

### Thrombosedagnostik

D-Dimere haben nur einen hohen negativen prädiktiven Wert

### Verlaufskontrolle Postthrombose

Ein persistierend erhöhter D-Dimere-Wert 4 Wochen nach Absetzen der Antikoagulation korreliert mit hohem Thromboserezidiv insbesondere bei spontanen Thrombosen

(Gualtiero et al; Blood 2003 / Cosmi et al, Thromb Haemostasis 2010)

### Verlaufskontrolle in der Schwangerschaft mit Thrombophilie

- Steigen im Laufe der SS an, ca. ab der 16. SSW.

## Thrombophiliediagnostik I



Labor Lademannbogen

### APC-Resistenz:

- Funktioneller Test normal: ist ausreichend. Keine Kontrollen notwendig.
- Eine pathologische APC-Resistenz sollte durch eine Mutationsanalyse bestätigt werden.
- Selten pathologisch ohne Faktor V-Leiden-Mutation, wie z.B. bei Lupus-Antikoagulans.
- Faktor V-Aktivität ist normal.

### Prothrombinmutation G20210A:

- Führt zu einem stabilen mRNA und dadurch zur Überproduktion von Thrombin bei Aktivierung.
- Verursacht keine signifikant höhere Prothrombin-Aktivität.

### Faktor VIII-Aktivität:

- Werte > 160 % sind signifikant.
- nur ein persistierend hoher Faktor VIII ist als Risikofaktor zu betrachten. (Akutphasenparameter, daher sind wiederholte Messungen notwendig)

## Thrombophiliediagnostik II



Labor Lademannbogen

### Antithrombin:

- Messung der Aktivität, wenn pathologisch Antigen.
- Erworbene Mangelzustände: unter Heparin-Therapie (bis 20%), bei Leberfunktionsstörung, in der Akutphase Postthrombose.
- Mehr als 160 Mutationen bekannt (Picard et al. 2006)
- Genetische Untersuchung ist sinnvoll.

### Protein C:

- Messung der Aktivität ist ausschlaggebend.
- Erworbene Mangelzustände: in der Akutphase Postthrombose, Leberfunktionsstörung, Vitamin K- Mangel/Marcumartherapie.
- erhöht in der Schwangerschaft, falsch erhöht bei starkem Lupus-Antikoagulans.
- Wiederholte Messungen sind notwendig.
- ca. 160 Mutationen im Protein C-Gen sind bekannt. (Zöller et al. 1999)
- Genetische Untersuchung ist sinnvoll.

## Thrombophiliediagnostik III



Labor Lademannbogen

### Protein S:

- Zu 50 % an C4b-BP gebunden.
- Der freie Anteil ist biologisch aktiv.
- Erworbene Mangelzustände: in der Akutphase Postthrombose, Leberfunktionsstörung, Vitamin K- Mangel/Marcumartherapie, in der Schwangerschaft, Ovulationshemmer, erschwerte Blutentnahme, lange Transportzeiten.
- Wiederholte Messungen sind notwendig.
- Genetische Untersuchung ist sinnvoll.
- Mehr als 130 Mutationen bekannt. (Gandrille et al. 2000)

### Homocystein:

- Prognostischer Marker für thromboembolische Ereignisse , insbesondere im arteriellen Bereich.
- Eine Reduktion des Thromboserisikos durch Reduktion des Homocysteins (Vitamin-Therapie) ist nicht bewiesen. (HOPE-Studie 2006)

## Thrombophiliediagnostik IV



Labor Lademannbogen

### Antiphospholipid-Syndrom

Saporo-Kriterien 2006

- Klinische Kriterien:
  - Thrombose (venös oder arteriell)
  - Schwangerschaftskomplikationen:
    - 1 oder mehrere Fehlgeburten nach der 10. SSW.
    - 3 oder mehrere konsekutive Fehlgeburten vor der 10 SSW.  
(in beiden Fällen nach Ausschluss einer Chromosomen-Anomalie)
    - 1 oder mehrere Frühgeburten vor der 34. SSW. infolge SS.-Gestose oder Plazenta-Insuffizienz.
- Laborkriterien:
  - Positives Lupus-Antikoagulans in einem oder mehreren Testen.
  - Nachweis von Antikardiolipin-AK (IgM und/oder IgG) in hohem Titer.
  - Nachweis von  $\beta$  2 Glykoprotein-AK (IgG und/oder IgG).(Der Nachweis soll in 2 unabhängigen Untersuchungen in Abstand von mindestens 3 Monaten erfolgen)

## Thrombophiliediagnostik V



Labor Lademannbogen

### Antiphospholipid-Syndrom

- zu 50 % primär, der Rest ist sekundär bei Autoimmunerkrankungen
- korreliert mit hohen Rezidivraten
- Es gibt Hinweise, dass die Persistenz der APA mit niedrigem Titer mit hohem Thromboserisiko assoziiert.

Amaral et al, Eur J Int Med 2010

## Analytik



Labor Lademannbogen

- Laboranforderung: Spezialschein Gerinnung  
Einzelanforderung  
Thrombophilieprofil :  
GS, D-Dimere, FVIII, APA, PS, PC, AT, PTM, Homocystein  
Zusätzlich:  
Lpa (bei arteriellen Thrombosen), Protein Z (bei Aborten)
- Angaben zur Klinik und aktueller Medikation sind hilfreich bei der Befundung
- Die Ausnahmeziffer 32011 kann eingesetzt werden
- Einverständniserklärung bitte nicht vergessen