

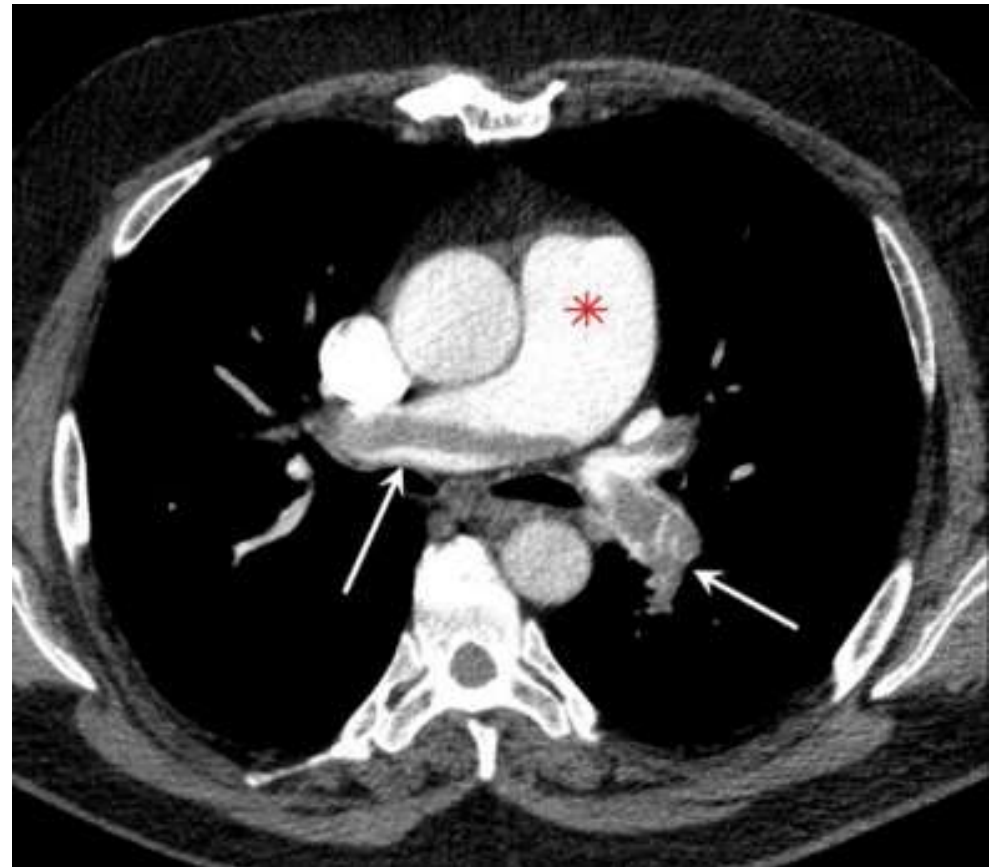
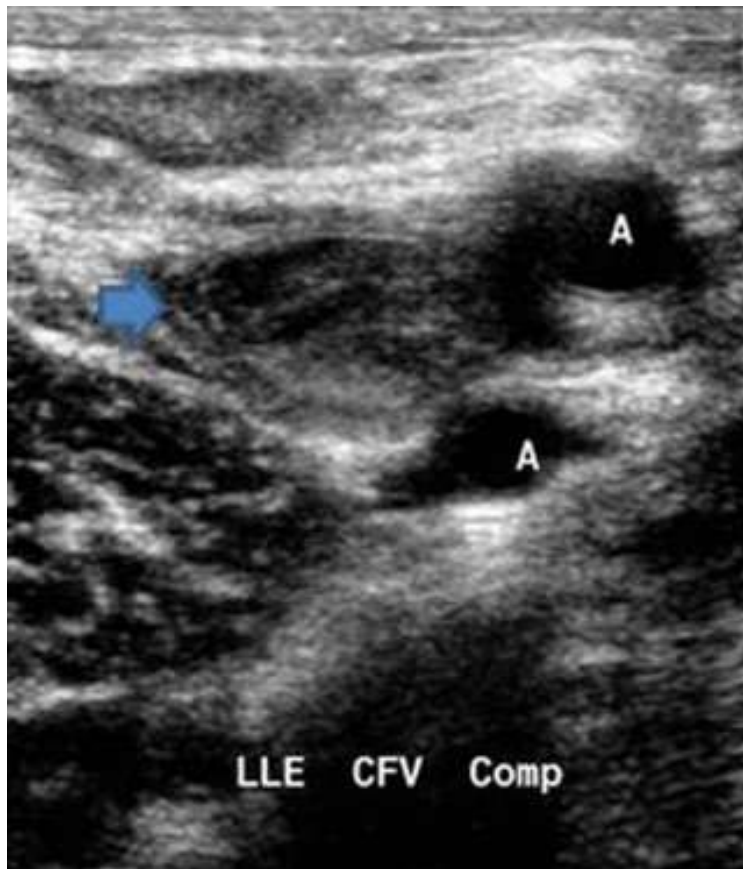
Thrombophilieabklärung

Siemens Healthineers Hämostase-Workshop

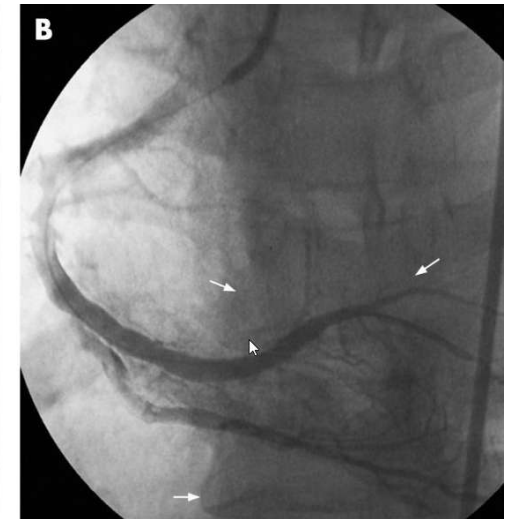
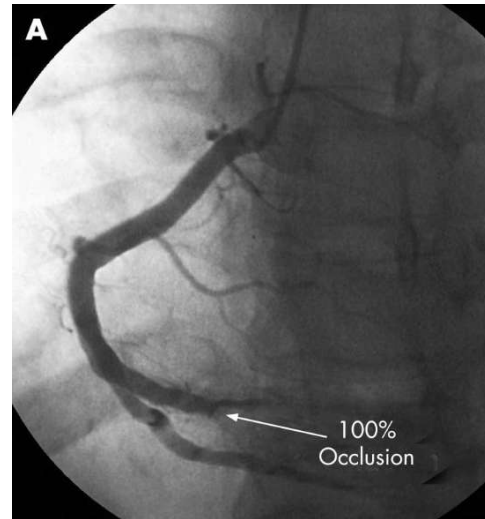
Zürich, 16.1.2026

J.-D. Studt, Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie

jan-dirk.studt@usz.ch



- Links: kompressionsultrasonographische Darstellung einer Thrombose der V. femoralis com.
(blauer Pfeil = nicht komprimierbare Struktur; aus: Galanis T. Curr Ther Res Clin Exp 2014; 76: 76)
- Rechts: CT-angiographische Darstellung von Lungenarterienembolien (Pfeile = Füllungsdefekte;
* = dilatierte Pulmonalarterie; aus: Okechukwu N. BMJ Case Rep 2014; bcr2014205986)



- Links: MR-tomographische Darstellung eines ausgedehnten CVI. Aus: Messé SR. Circulation 2014; 129: 2253
- Rechts: akuter Myokardinfarkt, (A) verschlossene (B) wiedereröffnete Koronararterie. Aus: Eeckhout E. Heart 2007; 93: 632.

Venöse Thromboembolien häufig assoziiert mit

Risiko- und Provokationsfaktoren

- Immobilisation
- Operationen
- Schwangerschaft /Wochenbett
- Trauma
- Tumorleiden und myeloproliferative Neoplasie
- Östrogene (OH, HRT)
- ZVK
- Adipositas

Manifestationen schwerwiegender Thrombophilien oder

Kombination weniger schwerwiegender können sein

- frühes Alter der Erstmanifestation
- häufige Rezidive
- familiäre Belastung
- ungewöhnliche, wechselnde oder ausgedehnte Lokalisation
- im Verhältnis zum Auslöser übermässige Ausprägung

Thrombophilieabklärung

- Wen untersuchen?
- Was suchen?
- Wann suchen?
- Was sagt uns das Ergebnis?

Keine unselektive Untersuchung nach Thromboembolien

- Nicht nach provozierter VTE (*major transient risk factor*)

Mögliche Indikationen

- Idiopathische Thromboembolien bei "jungen" Patienten
- Rezidivierende Thromboembolien
- Familiäre Thrombosebelastung → familiär bekannter Marker
- Atypische Lokalisation (viszeral) → erworbene Thrombophilien
- Rezidivierende Aborte +/- VTE → Antiphospholipid-Antikörper
- Thrombosen unter Antikoagulation → erworbene Thrombophilien

Baglin T. Br J Haematol 2010; 149: 209; Lindhoff-Last E. Vasa 2008; 37: 19; Merriman L.

Postgrad Med J 2006; 82: 699; Olsen Arch Pathol Lab Med 2002; 126: 1277

Thrombophilieabklärung

- Wen untersuchen?
- Was suchen?
- Wann suchen?
- Was sagt uns das Ergebnis?

Thrombophilie = hereditäre oder erworbene Thromboseneigung

Hereditäre Thrombophilien

- Häufige Punktmutationen von Gerinnungsfaktoren (Faktor V *Leiden* [FV G1691A], Prothrombin-Mutation [FII G20210A])
- Seltene Inhibitor-Mangelzustände (Antithrombin, Protein C, Protein S)
- Sonstige (kongenitale Dys- und Afibrinogenämien, konstitutiv erhöhte Gerinnungsfaktoren-Aktivität [FIX *Padua*])
- zahlreiche weitere Labormarker ohne ausreichende Evidenz

Coppola A. Semin Thromb Hemost 2009; 35: 683; Linnemann B. Hämostaseologie 2019; 39: 49

	Prävalenz (%)		Jährliches Thromboserisiko (%)			
	Normal-bevölk.	Pat. mit erster VTE	Insgesamt	Schwangerschaft	OH	HT
Kein Defekt	85	50	0.01	0.1	0.02	0.32 **
FVL heteroz.	3-7	10-20	0.05 ** 0.1-0.2 *	0.2 ** 2.1 *	0.1 ** 0.48 **	1.6 **
PT heteroz.	1-3	5-6	0.13 *	0.5 **	0.07	n.b.
PC-Mangel	0.2-0.5	2-3	0.7 *	1.7 *	n.b.	n.b.
PS-Mangel	0.2-0.5	2-3	0.8 *	6.6 *	n. b.	n. b.
AT-Mangel	0.1-0.3	1-2	1.7 *	3 *, 40 **	n. b.	n. b.
FVL homoz.	0.1	1.5	0.8	8-16	n. b.	n. b.
FVL + PT	0.1	2	0.42 *	4 *	0.17 **	n. b.

* Familienscreening; ** Case-Control-Studien

Keine ausreichende Evidenz für diverse weitere Marker

- Protein Z-Mangel
- Thermolabile Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR C677T)
- FV HR2-Haplotyp
- FXIII A Untereinheit Val34Leu
- Verminderter TFPI
- Vermindertes fibrinolytisches Potential (Plasminogenmangel oder -dysfunktion, Erhöhung von PAI-1 oder TAFI)
- Polymorphismen von Thrombomodulin oder endotheliale Protein C-Rezeptor
- Lipoprotein A
- Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) A1298C
- FVII-Polymorphismen (Arg353Gln, G73A, H7H7)
- PAI-1 4G/5G-Polymorphismus
- Plattchenglykoprotein-Polymorphismen
- Apolipoprotein B- und E-Polymorphismen
- Angiotensin- und ACE-Polymorphismen

Erworbene Thrombophilien

- Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom → Lupus anticoagulans, anti-Cardiolipin- und anti-beta2 Glykoprotein IgG/IgM
- MPN/CHIP → Blutbild, JAK2 V617F u. a. Mutationen
- PNH → Flowzytometrie (FLAER) auf GPI-defiziente Blutzellen
- PF4-assoziierte Störungen (HIT und Autoimmun-HIT, VITT)
- Assoziation mit **atypisch lokalisierten** (viszeral) und **arteriellen** Thrombosen
- Höheres Rezidivrisiko (z. B. Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom je nach serologischer Konstellation >25% auf 5 J. bzw. HR 4.5)

Pengo V. J Thromb Haemost 2010; 8: 237; Kearon C. Blood 2018; 131: 2151; Landolfi R. Leukemia 2008; 22: 2020; De Stefano V. Leukemia 2016; 30: 2032; De Stefano V. Thromb Haemost 2016; 115: 240; Hill A. Blood 2013; 121: 4985

Thrombophilieabklärung

- Wen untersuchen?
- Was suchen?
- Wann suchen?
- Was sagt uns das Ergebnis?

Zeitpunkt, präanalytische Einflüsse und klinische Umstände

- Antithrombin: akute VTE, Hepatopathie, DIC, Sepsis, Neonate, Asparaginasetherapie, Proteinverlustsyndrom u. a.
- Protein C/S: akute VTE, Hepatopathie, DIC, Sepsis, Neonate, Vitamin K-Mangel, OAK mit VKA, Schwangerschaft (PS) u. a.
- Lupus anticoagulans: **DOAK** (FIIa- und FXa-Antagonisten)

→ Bestätigung unter geeigneten Umständen vor Diagnosestellung

Favoloro EJ. Semin Thromb Hemost 2009; 35: 695; Baglin T. J Thromb Haemost 2013; 11 (Suppl. 1): 122; Gosselin RC. J Thromb Haemost 2016; 14: 886; Favoloro EJ. Pathology 2019; 51: 292

Patient

- 44-jähriger Mann
- Rezidivierende Thrombophlebitiden
- Einsendung einer Blutprobe in unser Labor
zur Thrombophilieabklärung

HÄMOSTASE UNTERSUCHUNGEN

Globaltests

Quick (automat) %	%	>70	84
INR %		<1.2	1.2
aPTT %	sek.	24-36	* 37
Thrombinzeit %	sek.	<22	16 (1)

Gerinnungsfaktoren

Fibrinogen (fkt.) %	g/l	1.5-4.0	2.9
---------------------	-----	---------	-----

Inhibitoren

Antithrombin (fkt.) %	%	75-120	104
Protein C (fkt.) %	%	60-120	120
Protein S (fkt.) %	%	60-120	* 191 (2)
Freies Protein S (ag.)	%	60-120	105
Totales Protein S (ag.)	%	60-120	118
APC-Resistenz %	ratio	>1.7	* 0.7 (3)

Molekulare Diagnostik

Faktor V R506Q Leiden		Wildtyp	(4)
Prothrombin G20210A		Wildtyp	Wildtyp

Antiphospholipid-Antikörper

Lupus Antikoagulans %	ratio	<1.3	* 1.42 (3)
LA1 (DRVVT)	s	31-44	* 63.20
LA2 (DRVVT+PL)	s	30-38	* 44.39
LA1 1:2 verd.	s	31-44	* 60.79
LA2 1:2 verd.	s	30-38	* 47.03
Kommentar			(5)

Lupus Antikoagulans-positives APS?

HÄMOSTASE UNTERSUCHUNGEN

Globaltests

Quick (automat) %	%	>70	84
INR %		<1.2	1.2
aPTT %	sek.	24-36	* 37
Thrombinzeit %	sek.	<22	16 (1)

Gerinnungsfaktoren

Fibrinogen (fkt.) %	g/l	1.5-4.0	2.9
---------------------	-----	---------	-----

Inhibitoren

Antithrombin (fkt.) %	%	75-120	104
Protein C (fkt.) %	%	60-120	120
Protein S (fkt.) %	%	60-120	* 191 (2)
Freies Protein S (ag.)	%	60-120	105
Totales Protein S (ag.)	%	60-120	118
APC-Resistenz %	ratio	>1.7	* 0.7 (3)

Molekulare Diagnostik

Faktor V R506Q Leiden		Wildtyp	(4)
Prothrombin G20210A		Wildtyp	Wildtyp

Antiphospholipid-Antikörper

Lupus Antikoagulans %	ratio	<1.3	* 1.42 (3)
LA1 (DRVVT)	s	31-44	* 63.20
LA2 (DRVVT+PL)	s	30-38	* 44.39
LA1 1:2 verd.	s	31-44	* 60.79
LA2 1:2 verd.	s	30-38	* 47.03

Kommentar			(5)
-----------	--	--	-----



(5)

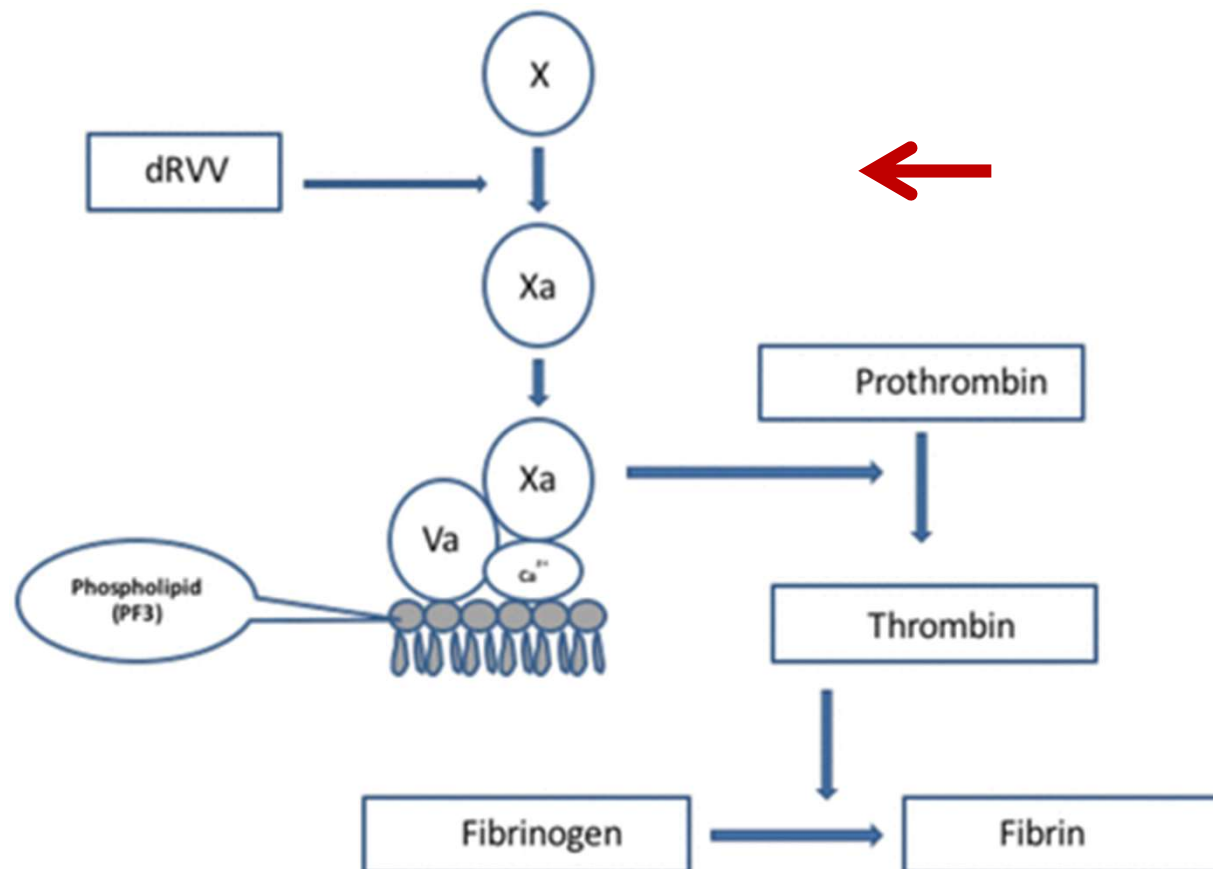
In der untersuchten Probe lässt sich eine sehr hohe Anti-Xa-Aktivität nachweisen (Xarelto?). Somit sind folgende Resultate Protein S funkt. / APC und Lupus A. mit Vorbehalt, da eine Interferenz wahrscheinlich ist, zu interpretieren. 24.01.2014/SP

- Blutentnahme unter Einnahme von Rivaroxaban (Xarelto®)
- Hoher Rivaroxaban-Plasmaspiegel
- Rivaroxaban = direkter und selektiver Xa-Antagonist

Rivaroxaban = direkter und selektiver Xa-Antagonist

Lupus Antikoagulans

- Testprinzip DRVVT (*dilute Russel viper venom time*)
- RVV → direkte Aktivierung X zu Xa in Gegenwart von Ca^{2+} und gerinnungsaktiven Phospholipiden
- Rivaroxaban → Verlängerung der Gerinnungszeit, falsch-pathologischer Befund
- Ausprägung meist diskreter als echtes Lupus Antikoagulans
- Lösung: Wiederholung ohne Rivaroxaban oder im Talspiegel



Aufbau des DRVVT-Tests

- Konversion von $X \rightarrow Xa$
- $Xa (+ V + Ca^{2+} + PL)$ konvertiert Prothrombin $\rightarrow$ Thrombin
- Thrombin konvertiert Fibrinogen $\rightarrow$ Fibrin

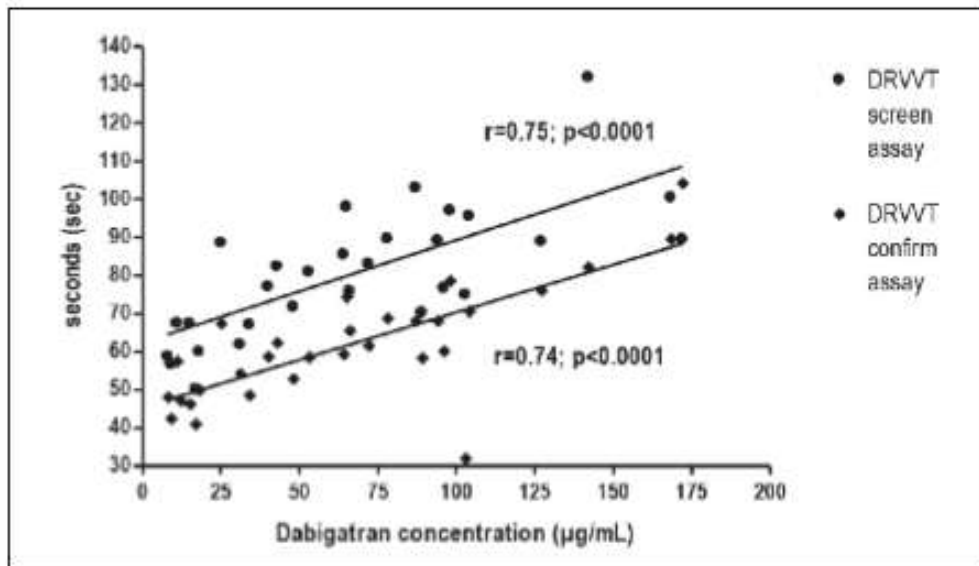


Figure 1: Correlation of dabigatran concentrations with dRVVT-screen and dRVVT-confirm assays.

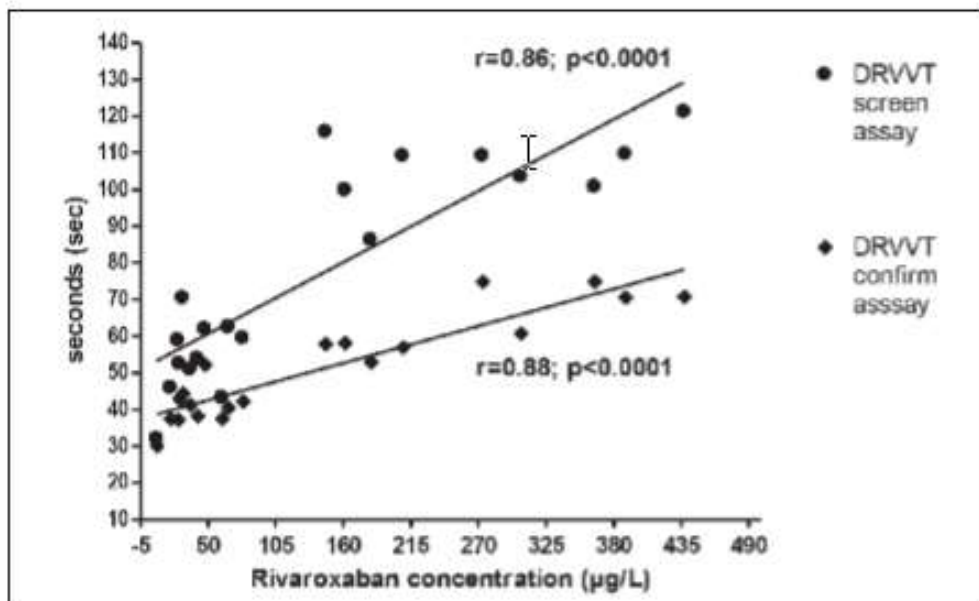
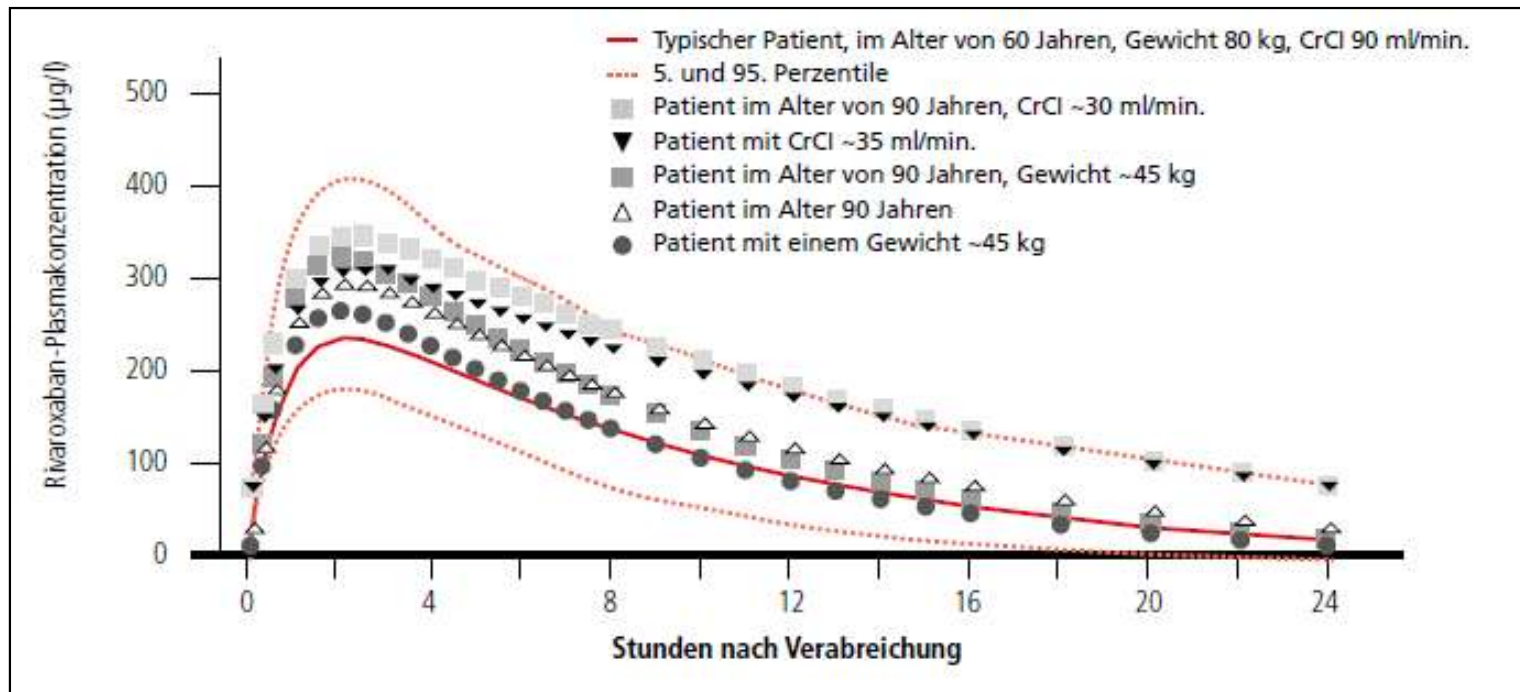


Figure 2: Correlation of rivaroxaban concentrations with dRVVT-screen and dRVVT-confirm assays.



Rivaroxaban-Pharmakokinetik (abh. von Alter, Nierenfunktion, Gewicht;
aus: SGAR Leitlinie 2018 zur Anwendung von Rivaroxaban)

Antiphospholipid-Antikörper				
Lupus Antikoagulans #	ratio	<1.3	* 1.42 (3)	1.03
LA1 (DRVVT)	s	31-44	* 63.20	* 30.08
LA2 (DRVVT+PL)	s	30-38	* 44.39	* 29.18
LA1 1:2 verd.	s	31-44	* 60.79	
LA2 1:2 verd.	s	30-38	* 47.03	

Wiederholungsuntersuchung aus neuer Blutprobe →

kein Lupus Antikoagulans

DOAC-Remove 20 - Removal of Direct Oral Anticoagulant in Plasma Samples

Artikelnummer:
5D-82410-A

Menge
20 Proben



Aktivkohle zur *in vitro*-Diagnostik (abgerufen 26.8.22 unter www.endotell.ch)

Magdalena Kopytek, Michał Ząbczyk, Krzysztof P. Malinowski, Anetta Undas
and Joanna Natarska*

**DOAC-Remove abolishes the effect of direct oral anticoagulants
on activated protein C resistance testing in real-life venous
thromboembolism patients**

Thrombophilieabklärung

- Wen untersuchen?
- Was suchen?
- Wann suchen?
- Was sagt uns das Ergebnis?

Thrombophilieabklärung und Rezidivrisiko venöser Thromboembolien

Hereditäre Thrombophilien

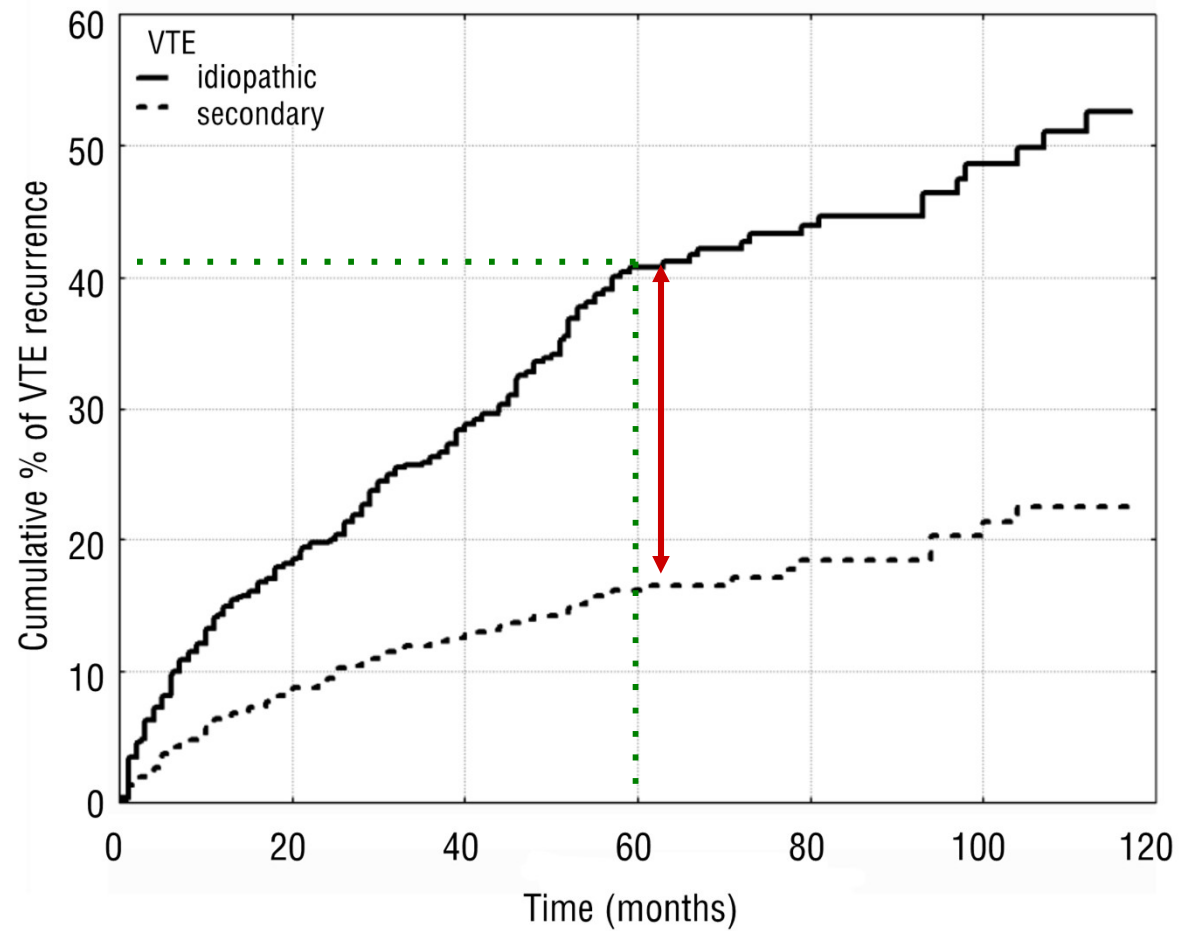
- Faktor V *Leiden* RR 1.3 (0.8-2.1)
- Faktor II G20210A RR 0.7 (0.3-2.0)
- Inhibitor-Mangel RR 1.8 (0.9-3.8)

Klinische Faktoren sind relevanter!

- Provoziertes vs. unprovoziertes Auftreten
- Lokalisation (distale TVT < proximale TVT < Lungenembolie)
- Geschlecht (m > w)

Prandoni P. Haematologica 2007; 92: 199; Kyrle PA. Lancet 2010; 376: 2032; Douketis J. Ann Int Med 2007; 147: 766; Baglin T. Lancet 2003; 362: 523; Baglin T. JTH 2010; 8: 2436; Kyrle PA. NEJM 2004; 350: 2558; Christiansen SC. JAMA 2005; 293: 2352; Christiansen SC. JTH 2010; 8: 2195; Cohn DM. Cochrane Database Syst Rev 2012; 12: CD007069

- Geringer Stellenwert hereditärer Thrombilien für die
Einschätzung des Rezidivrisikos venöser Thromboembolien
- Relevanz klinischer Faktoren
 - provoziert vs. unprovziert
 - Lokalisation
 - distale TVT
 - proximale TVT
 - Lungenembolie
 - Geschlecht (m > w)



Kumulative Inzidenz von Rezidiv-VTE (864 Pat. mit idiopath. Erstereignis
vgl. mit 762 Pat. mit provoziertem)

AUREC-Studie → Vienna Prediction Model

Variable zur Abschätzung des Rezidivrisikos

- Geschlecht (m > w)
- Lokalisation (Lungenembolie > proximal > distal)
- D-Dimere nach Beendigung der Antikoagulation
(erhöht > normwertig)

(Eichinger S. Circulation 2010; 121: 1630;

Kyrle PA. Lancet 2010; 376: 2032)

Verfügbar auch als Rechner auf der Seite der Univ. Wien

- Kein Stellenwert hereditärer Thrombophilien für arterielle Thromboembolien
- Relevanz erworbener Thrombophilien
 - Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom
 - MPN/CHIP
 - PNH
 - HIT, falls im Zusammenhang mit Heparinexposition

Zusammenfassung

- Venöse Thromboembolien häufig assoziiert mit Provokationsfaktoren
- Patientenselektion vor Thrombophilieabklärung
- Wenige Thrombophilien mit gesicherter Evidenz
- Aussagekraft der Labortests erheblich beeinflusst durch Zeitpunkt, präanalytische Bedingungen und klinische Umstände
- Geringer Stellenwert hereditärer Thrombophilien als Rezidivmarker und zur Festlegung der Antikoagulationsdauer → klinische Faktoren