

Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

Extended Abstracts: Grazer

Gerinnungstage. 14. Sailersymposium

für Innere Medizin und

Laboratoriumsmedizin, 27. und 28.

Juni 2019, Graz

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2019;

16 (2), 23-26

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Phlebologie und
dermatologische Angiologie**



**Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin**



**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)**



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files der Zeitschrift für Gefäßmedizin und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe der Zeitschrift für Gefäßmedizin. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Zeitschrift für Gefäßmedizin

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Grazer Gerinnungstage

14. Sailersymposium für Innere Medizin und Laboratoriumsmedizin

27. und 28. Juni 2019

Seminarzentrum des LKH Universitätsklinikums Graz

Seltene Thrombophilien

P. Gressenberger

Unter Thrombophilien versteht man eine erblich bedingte oder erworbene Thromboseneigung infolge einer Störung der Blutgerinnung. Man unterscheidet nach Entstehungsort der Gerinnsel zwischen venösen und arteriellen Thrombosen bzw. zwischen primären Formen (angeboren) und sekundären Formen (erworben).

Dieser Artikel beleuchtet die seltenen Formen der Thrombophilien, die ihre Endpunkte überwiegend in der venösen Strohmbahn finden. Dazu zählen ein Mangel an Protein S und Protein C, sowie ein Antithrombinmangel. Eine weitere, eher selten vorkommende Thrombophilie stellt das Antiphospholipid-Antikörpersyndrom dar.

Bei einem Großteil der Patienten mit Thrombophilien tritt die Thrombose nicht spontan auf. Die venöse Thromboembolie stellt eine multifaktorielle Erkrankung dar. Oft kommen zusätzliche Risikofaktoren als Auslöser hinzu. Zu den typischen erworbenen Risikofaktoren zählen Immobilität, große Operationen, Traumen, Rauchen, Tumore, Herzinsuffizienz, gewisse orale Kontrazeptiva, Schwangerschaft oder Adipositas. Auch das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (APAS) kann primär oder sekundär auftreten, ist aber in den meisten Fällen eine erworbene Autoimmunerkrankung, bei der Autoantikörper gegen Gerinnungsfaktoren (Lupus-Antikoagulans, Cardiolipin-Antikörper) gebildet werden. Sie sind mit einem erhöhten Risiko für venöse oder arterielle Thrombosen sowie Aborte assoziiert und treten meist als sekundäre Form im Rahmen von Autoimmun- und lymphoproliferativen Erkrankungen auf.

Antithrombin inhibiert die aktivierten Faktoren II, V, VIII, IX, X und XI und ist somit der wichtigste Inhibitor der Blutgerinnung. Das Thromboserisiko bei Antithrombin-Mangel ist daher höher als bei anderen Gerinnungsdefekten.

Patienten mit Thrombophilie haben zwar ein deutlich höheres Risiko für eine erste Thrombose, das Rezidivrisiko ist aber bei der Mehrzahl der nachgewiesenen Thrombophilien relativ gering, da nach der Erstdiagnose in Absprache mit dem behandelnden Arzt vorbeugende Maßnahmen zur Prävention einer Thrombose getroffen werden können.

Nicht jede Thrombose ist als Hinweis auf eine Thrombophilie zu deuten. Von einem routinemäßigen Screening auf Thrombophilie wird grundsätzlich abgeraten.

■ Indikationen für eine Thrombophilie-Abklärung

- Idiopathische Thrombosen in jungem Lebensalter (< 45 Jahre),
- unklare rezidivierende Thromboembolien,
- Thrombosen an ungewöhnlichen Lokalisationen (zerebral, mesenterial),
- positive Familienanamnese,
- vor oraler Kontrazeption bei positiver Familienanamnese,
- Thrombose in der Schwangerschaft,
- Spontanaborte.

Für die Diagnose einer VTE hat die Thrombophilie-Abklärung keine relevante Bedeutung. In einigen Fällen kann sie aber die Entscheidung über die Dauer der Antikoagulation beeinflussen. Bei Patienten mit einem APAS wird eine Langzeitantikoagulation empfohlen, da Lupus-Antikoagulans und Antiphospholipid-AK oft persistieren und mit einem erhöhten VTE-Rezidivrisiko assoziiert sind. Die Antikoagulation bei APAS erfolgt zum Großteil noch mit Vitamin-K-Antagonisten, da zu DOAKs nur wenige Daten existieren.

Nachgewiesene Mängel von Protein S, Protein C oder Antithrombin und Nachweis von Antiphospholipid-AK müssen in mindestens einer weiteren Probe (nach 12 Wochen) bestätigt werden, da sie auch passager auftreten können.

■ Zeitpunkt der Abklärung

In der Akutsituation ist eine Sofortdiagnostik aufgrund der Beeinflussung gewisser Marker durch die Akute-Phase-Reaktion oder durch Faktorenverbrauch nicht aussagekräftig, da die Therapie mit VKA und DOAKs die funktionelle Diagnostik beeinflusst und so falsch positive Befunde entstehen können. Eine Abklärung ist deshalb erst 3 Monate nach einem Ereignis empfehlenswert. Falls die Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten abgesetzt werden kann, wird eine Abklärung erst

≥ 4 Wochen nach Sistieren der OAK durchgeführt. Bei der Behandlung mit einem niedermolekularen Heparin oder einem direkten oralen Antikoagulantium kann die Abklärung in der Regel einige Tage (48–72 Stunden) nach Absetzen der Therapie durchgeführt werden. Weiters sollten vor der Diagnosestellung auch erworbene Mangelzustände ausgeschlossen werden, die zum Beispiel infolge von Leber- und Nierenerkrankungen oder im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie (DIC) auftreten können.

Das individuelle Risiko, tatsächlich ein Blutgerinnsel zu erleiden, ist bei an Thrombophilie erkrankten Patienten unterschiedlich hoch. Ausprägungen können asymptomatisch oder

leicht sein (z. B. Unterschenkelvenenthrombose), aber oft bis hin zu schweren, wiederkehrenden Lungenembolien reichen. Deshalb empfiehlt es sich, bei Verdacht auf eine vorliegende Gerinnungsstörung Kontakt mit einer angiologischen Gerinnungsambulanz aufzunehmen und den Patienten gegebenenfalls zuzuweisen.

Korrespondenzadresse:

Ass. Dr. Paul Gressenberger
Klinische Abteilung für Angiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-Mail: paul.gressenberger@medunigraz.at

Häufige Thrombophilien – Relevanz und Management im klinischen Alltag

K. Gütl

Die Testung auf das Vorliegen genetischer Thrombophilien findet häufigen Gebrauch in der alltäglichen Routine. Epidemiologischen Daten zufolge weisen bis zu 10 % der Gesamtbevölkerung hereditäre Veranlagungen auf, welche mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) assoziiert sind. Betrachtet man isoliert jenes Patientengut mit bereits stattgehabten VTE-Ereignissen, so können bei über 40 % genetische Thrombophilien detektiert werden. Die heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation und die heterozygote Prothrombin-20210A-Variante stellen die häufigsten genetischen Polymorphismen im Spektrum der thrombophilen Gerinnungsstörungen dar. Es handelt sich hierbei um milde Thrombophilien, welche mit einem nur moderat erhöhten Risiko für das Auftreten von VTE-Ereignissen vergesellschaftet sind, jedoch bei etwa einem Drittel aller Patienten mit VTE-Events nachgewiesen werden können [1].

Die Indikationen zur Durchführung eines Screenings für angeborene Thrombophilien im klinischen Alltag sind vielseitig. Als Grund für die Testung wird mehrheitlich ein stattgehabtes VTE-Ereignis angegeben, gefolgt von thrombotischen Ereignissen in der arteriellen Strombahn und nach Auftreten von geburtshilflichen Komplikationen. Etwa ein Sechstel aller Screenings entfällt jedoch auf asymptomatische Patienten, häufig wird in diesem Kollektiv eine positive Familienanamnese – entweder für das Vorliegen einer genetischen Thrombophilie oder für ein durchgemachtes Ereignis – als Grund für die Exploration angegeben [2, 3].

Entgegen der oft leichtfertig gestellten Indikation zur Durchführung einer Thrombophilieabklärung sind die allgemeinen Empfehlungen führender Gesellschaften diesbezüglich jedoch als restriktiv einzustufen. Der Zusammenhang zwischen einem erhöhten Risiko für VTE-Ereignisse und dem Vorhandensein von angeborenen sowie erworbenen Thrombophilien ist erwiesen, Expertenmeinungen zufolge ist der Benefit eines Thrombophiliescreenings für das weitere Management betroffener Patienten dennoch als limitiert anzusehen. Die Testung auf angeborene Thrombophilien soll insbesondere bei Auf-

treten einer VTE in jungem Lebensalter, bei rezidivierenden Ereignissen, bei Auftreten thromboembolischer Ereignisse an ungewöhnlichen Lokalisationen sowie bei ausgeprägter familiärer Belastung erfolgen [4]. Die Empfehlung zur Thrombophiliediagnostik bei asymptomatischen Angehörigen beruht auf der Überlegung, eine Hochrisikopopulation zu detektieren und durch prophylaktische Maßnahmen das Auftreten von VTE-Ereignissen reduzieren zu können [1].

Die Antikoagulation nach einem VTE-Event wird heutzutage gemäß führender Guidelines mehrheitlich mittels Präparaten aus der Gruppe der direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) bewerkstelligt [5, 6]. In die Festlegung der Antikoagulationsdauer nach einer stattgehabten VTE fließen zahlreiche Einflussfaktoren mit ein. In diesem Zusammenhang sollte das Vorliegen einer milden Thrombophilie jedoch nicht als wegweisend für die Entscheidungsfindung angesehen werden, da dem damit einhergehenden Effekt auf das Rezidivrisiko nur eine untergeordnete Rolle zugesprochen werden kann. Das kumulative Risiko für das Auftreten eines Rezidivereignisses über einen Zeitraum von 10 Jahren nach einem Erstereignis wird mit bis zu 40 % angegeben. Das niedrigste Risiko wird jenen Patienten zugesprochen, welche ein Erstereignis in eindeutig zuordenbarer Risikosituation erlitten haben, ein hohes Risiko wird hingegen in einem Patientengut mit idiopathisch stattgehabten Erstereignissen beobachtet [7]. Den Ergebnissen einiger Meta-Analysen zufolge wird das Rezidivrisiko nach einem VTE-Erstereignis bei Nachweis einer Faktor-V-Leiden-Mutation als bis zu 1,6-fach erhöht angegeben, bei Vorliegen einer heterozygoten Prothrombin-20210A-Variante scheint das Rezidivrisiko in einem vergleichbaren Bereich angesiedelt [8–10].

■ Resümee

Die Indikation zur Thrombophiliediagnostik soll bedacht gestellt und die sich daraus ergebende Konsequenz bereits bei dieser Entscheidungsfindung berücksichtigt werden. Die heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation und die heterozygote Prothrombin-20210A-Variante präsentieren die häufigsten he-

reditären Thrombophilien, in vielen Fällen wird das klinische Management durch Vorliegen dieser Gerinnungsstörungen aufgrund des nachweislich nur moderaten Effekts auf das Rezidivrisiko jedoch nicht relevant beeinflusst. Die Entscheidung über die Antikoagulationsdauer sollte in jedem Fall im Rahmen einer umfangreichen Nutzen-Risiko-Evaluierung unter Berücksichtigung des individuellen Rezidivrisikos sowie auch des individuellen Blutungsrisikos getroffen werden.

Literatur:

1. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the guidelines from scientific societies and working groups. *Thromb Haemost* 2013; 110: 697–705.
2. Coppens M, van Mourik JA, Eckmann CM, Buller HR, Middeldorp S. Current practise of testing for inherited thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1979–81.
3. Laberge AM, Psaty BM, Hindorf LA, Burke W. Use of Factor V Leiden genetic testing in practice and impact on management. *Genet Med* 2009; 11: 750–6.
4. Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2017; 377: 2298.
5. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149: 315–52.
6. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033–69.
7. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al.

The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007; 92: 199–205.

8. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006; 166: 729–36.

9. Marchiori A, Mosena L, Prins MH, Prandoni P. The risk of recurrent venous

thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica* 2007; 92: 1107–14.

10. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, Emadi A, Samal L, Wilson LM, et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *JAMA* 2009; 301: 2472–85.

Korrespondenzadresse:

Ass. Dr. Katharina Gütl

Klinische Abteilung für Angiologie

Universitätsklinik für Innere Medizin

Medizinische Universität Graz

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

E-Mail: katharina.guetl@medunigraz.at

Wann gebe ich noch einen Vitamin-K-Antagonisten?

V. Muster

Obwohl viele Patienten, die bei non-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHFA) oder venösen Thromboembolien (VTE) eine langfristige Antikoagulation benötigen, bereits mit einem NOAK (Non-Vitamin-K-oral-anticoagulation) behandelt werden, bleiben Vitamin-K-Antagonisten (VKA), wie Marcoumar, bei wenigen Indikationen weiterhin als Mittel der Wahl bestehen.

Allen voran gilt es, die mechanischen Herzklappen zu nennen, bei denen die einzige Therapieoption weiterhin ein Vitamin-K-Antagonist darstellt. In Zukunft muss man davon ausgehen, dass auch diese Patientengruppe weiter abnehmen wird. Grund dafür ist, dass immer weniger Patienten eine mechanische Herzklappe benötigen werden, da die chirurgische Sanierung der Mitralklappe meist möglich ist und bei älteren Patienten eine Bioprothese zum Einsatz kommt. Jedoch wird vor allem bei jüngeren Patienten, die von einer längeren Haltbarkeit einer mechanischen Herzklappe profitieren, das Risiko einer Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten weiterhin in Kauf genommen werden.

Hintergrund zu dieser Indikation ist die Re-Align-Studie, in der Dabigatran versus VKA zur Antikoagulation bei mechanischen Herzklappen untersucht wurde. Diese Studie musste vorzeitig beendet werden, da es unter Dabigatran vermehrt zu Insulten wie auch Blutungen gekommen ist. Andere Substanzen aus der Gruppe der NOAKs wurden weiterführend bei dieser Indikation nicht untersucht.

Eine weitere derzeit bestehende Indikation für VKA beziehungsweise eine Kontraindikation für ein NOAK sind Patienten mit einem chronischem Nierenversagen oder einer glomerulären

ren Filtrationsrate < 15 ml/min. Für dieses Patientenkollektiv sind die NOAKs nicht zugelassen und zum derzeitigen Stand der Dinge wird daher weiterhin ein Vitamin-K-Antagonist verschrieben. Eine rezent publizierte Meta-Analyse von 12 Observationsstudien bei chronischen Dialysepatienten zeigte jedoch, dass VKA im Vergleich zu NOAKs eine nicht signifikante Reduktion von ischämischen Insulten zulasten von signifikant erhöhten Blutungskomplikationen gesamt und einer Verdoppelung von intrakraniellen Blutungen bewirken.

Derzeit werden mehrere randomisierte Studien durchgeführt, in denen Apixaban im Vergleich zu VKA bei Dialysepatienten untersucht wird. Je nach Ausgang dieser Studien könnte dann Apixaban auf diesem Gebiet die VKA ablösen.

Bei Patienten mit einem thromboembolischen Ereignis, dem ein triple-positives Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom zugrunde liegt, haben VKA derzeit ebenfalls einen Stellenwert. In einer Studie von Pengo et al. zeigte sich bei Patienten mit einem triple-positiven Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, dass es unter Rivaroxaban im Vergleich zu VKA vermehrt zu thromboembolischen Ereignissen und Blutungen kam, weshalb diese Studie vorzeitig beendet wurde. In den Phase-III-Studien EINSTEIN und Hokusai sowie in der RAPS-Studie zeigten die Daten jedoch keine erhöhten Raten an thromboembolischen Ereignissen bei Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom unter NOAK-Therapie, wobei der Anteil an triple-positiven Antiphospholipid-Antikörper-Syndromen nicht bekannt ist. Somit stellen die triple-positiven Antiphospholipid-Antikörper-Syndrome weiterhin eine Indikation für VKA dar – solange, bis weitere Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien vorliegen.

Eine weitere Patientengruppe, bei der derzeit nur VKAs indiziert sind, sind Patienten mit einem Thrombus im linken Ventrikel, der vor allem nach einem ST-Hebungsinfarkt und resultierender reduzierter LV-Ejektionsfraktion und ausgeprägten Wandbewegungsstörungen auftreten kann. Aufgrund fehlender Datenlage hinsichtlich NOAKs bei diesem Patientenkollektiv werden auch hier weiterhin VKAs empfohlen. Jedoch wird auch auf diesem Gebiet eine Studie durchgeführt, in der die Effektivität und Sicherheit eines NOAK untersucht wird und bei entsprechender Datenlage dann die VKAs noch weiter in den Hintergrund rücken.

Abgesehen von diesen speziellen Indikationen für VKAs sollten jedoch NOAKs, wann immer möglich, zur Antikoagulation in der täglichen Routine präferiert werden. Auch wenn VKAs effektiv sind, ist die Therapie mit diesen Substanzen, aufgrund individueller Metabolismus-Variationen, Medikamenteninteraktionen und Interaktionen mit Vitamin-K-Aufnahme über die Nahrung, komplex. Daher ist ein Therapie-Monitoring unabdingbar, jedoch zeigt sich in der täglichen Routine klar, dass lediglich eine „Zeit im therapeutischen Bereich“ von 50–60 % erreicht werden kann, was klar zum Ausdruck bringt, wie schwierig eine individuelle Dosisfindung ist.

Im Vergleich dazu werden NOAKs in fixen Dosierungen eingenommen, in denen sie konsequent einen therapeutischen Wirkspiegel entfalten, wenige Medikamenteninteraktionen auftreten, in wenigen Fällen die Wirksamkeit mit der Nahrungsaufnahme in Zusammenhang steht – jedoch substanzunabhängig –, und kein Therapie-Monitoring notwendig ist.

Die Datenlage, die aus großen, internationalen, randomisiert-kontrollierten Studien hervorgegangen ist, zeigt eindeutig, dass NOAKs hinsichtlich ihrer Effektivität und Sicherheit gegenüber den VKAs bei nvVHFA wie auch bei VTE definitiv nicht unterlegen sind. Vor allem zu nennen ist die signifikante Reduktion von intrakraniellen Blutungen unter NOAKs im Vergleich zu VKAs. Somit sollten im Regelfall bei nvVHFA zur Prophylaxe von ischämischen Insulten sowie bei VTE die NOAKs gegenüber VKA präferiert werden.

Literatur: bei der Verfasserin

Korrespondenzadresse:

Ass. Dr. Viktoria Muster

Klinische Abteilung für Angiologie

Universitätsklinik für Innere Medizin Graz

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

E-Mail: Viktoria.muster@medunigraz.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)