

Engadiner Fortbildungstage 4.9.2011

# Workshop VI: Prophylaxe und Therapie von Thrombosen

Brigit Brand, Klinik für Hämatologie



UniversitätsSpital  
Zürich

# 1. Fallbeispiel: 1987 geborener Mann

- April 2010 Beckenvenenthrombose bis V. iliaca links
- Diagnostik mittels CT
- Einleitung einer Antikoagulation mit LMW, dann Marcoumar
- Vorgeschichte (Risikofaktoren): während ca. 6 Monaten rez. Schmerzhaftes Schwellungen des rechten Fusses  
Ultraschall: ohne Nachweis einer Thrombose.
- Im Feb. 2010 Flug nach Kosovo ca. 2 h
- FA: keine Thromboembolien

## Mann 1987, Beurteilung: welche Faktoren wichtig ?

Ereignis provoziert oder idiopathisch ?

- **idiopathisch**
- Provoziert:
- Immobilisation in letzten 8 Wochen (ja)
- Flüge > 4 h (nein)

## Mann 1987, Behandlung

23j. Mann mit 1. idiopathischen Ereignis

Antikoagulationsdauer ?

- 3 Monate
- 6 Monate
- 1 Jahr
- lebenslang

## Mann 1987, Behandlung

23j. Mann mit 1. idiopathischen Ereignis

Antikoagulationsdauer ?

- 3 Monate
- 6 Monate
- 1 Jahr
- lebenslang

# Management: Was sagen die Guidelines

**Table 2. Proposed durations of anticoagulant treatment following venous thromboembolism (VTE) according to widely used guidelines.\***

Indication	7th ACCP guidelines <sup>14</sup>	8th ACCP guidelines <sup>15</sup>	BTS guidelines <sup>8</sup>
<b>First episode of VTE secondary to a transient risk factor†</b>	At least 3 months (Grade 1A).	3 months (Grade 1A).	4-6 weeks (Grade A).
<b>First episode of idiopathic (unprovoked) VTE</b>	At least 6-12 months (Grade 1A). Consider indefinite (Grade 2A).	At least 3 months (Grade 1A). After 3 months, evaluate risk-benefit ratio of long-term treatment (Grade 1C). In case of favorable risk-benefit ratio, long-term treatment (Grade 1A).	3 months (Grade A).
<b>Other (recurrent, active cancer, ...)‡</b>	12 months to lifetime (Grade 2A).	Long term (Grade 1A).	At least 6 months (Grade C).



## Soll man ihn abklären ?

„Thrombophiliescreening“

was ?

Wann ?

sofort ?

nach Absetzen der OAK ?

unter OAK ?

## Mann 1987: Abklärungsergebnisse USZ

Antithrombin	109%
Protein C	128%
Protein S fkt.	82%
Freies Protein S ag	103%
Totales Protein S ag	92%
APC-Resistenz	2.7 ratio
Prothrombin G201210A	heterozygot
D-Dimere	0.17µg/ml



## Mann 1987: Abklärungsergebnisse USZ

Antithrombin	109%
Protein C	128%
Protein S fkt.	82%
Freies Protein S ag	103%
Totales Protein S ag	92%
APC-Resistenz	2.7 ratio
Prothrombin G201210A	heterozygot
D-Dimere	0.17µg/ml

## Mann 1987: Diagnose

heterozygote Prothrombin G201210A- Mutation

nach 6 Monate OAK

ändert das etwas an Behandlungsstrategie ?

Welche Risikofaktoren ?

D-Dimere negativ

BMI 28.1kg/m<sup>2</sup>



## Prävalenz bei Personen mit VTE

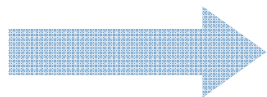
	Pravalenz %	Mutation (n)	RR	1.VTE
Faktor V Leiden	20	1	3.1	8.1
Prothrombin G Mutation	6	1	2.8	1.9
Antithrombinmangel	<5	>79	?	5.0
Protein C Mangel	<5	>160	3.1	3.4
Protein S Mangel	<5	> 79	?	2-8
Rezidiv Männer >> Frauen, OR 1.6				

# Bewertung Thrombophilie marker

- Multifaktorielles Geschehen
- Zusatzfaktoren (Alter, BMI, etc)
- Nur AT, PC, PS Mangel gesicherter Einfluss auf 1. VTE
- wichtig positive Familienanamnese
- ACCP Guidelines gehen kaum auf Thrombophilie ein
- Erworbene Faktoren mehr Risikoerhöhung:
- Krebs, myeloproliferative Erkrankungen, Anti-Phospholipid-AK-Syndrom, Residuelle Thrombose, D-Dimere

## Mann 1987: weitere Ergebnisse

Lupus Antikoagulans:	2.6 ratio (Norm: < 1.30)
Anti-Cardiolipin AK (IgG)	102 IU/ml (<25)
Anti-Cardiolipin AK (IgM)	22 IU/ml (<15)
Anti-Beta-2-GPI (IgG)	132 IU/ml (<15)
Anti-Beta-2-GPI (IgM)	3 IU/ml (<15)



Verdacht auf Anti-Phospholipid-AK-Syndrom

## Mann 1987: Diagnose gestellt ?

Kriterien für APS:

1. thrombotisches Ereignis (venös oder arteriell); Abort
2. zweimal positives LA oder APA im Abstand von 12 Wochen

Verlauf:

Telephon an HA nach LA/APA Resultat und sofortiger

Wiederbeginn der OAK

Kontrolle am 06/2011: LA 1.67, ACL IgG 86, IgM 20, AB-2GPI

IgG 130, IgM 8

# Patient 1987: „Langzeit“ OAK

Optionen ?

OAK-Selbst-Kontrolle

[www.coagulationcare.ch](http://www.coagulationcare.ch)



# Bridging für Operation

Wie vorgehen ?





## Beispiel Bridging

Tag -7	Stop Marcoumar	
Tag -6, -5		
Tag-4	INR Messung	INR <2.0: Fragmin 200IE/kg KG sc. bis Tag-1 INR 2.1-3.0: kein Fragmin und INR Tag -3 INR > 3.0: kein Fragmin, 1mg Konaktion po
Tag- 3	INR wenn noch kein Fragmin	INR <2.0: Fragmin 200IE/kg KG sc. bis Tag-1 INR 2.1-3.0: kein Fragmin und INR Tag -2 INR > 3.0: kein Fragmin, 1mg Konaktion po
Tag -2		
Tag -1		Letzte Dosis Fragmin > 24h vor OP
OP Tag		Frühestens 6h postop, Niedriges Blutungsrisiko: 5000 IE Fragmin Hohes Blutungsrisiko 10-15'000 UFH/24h
Tag + 1		Niedriges Blutungsrisiko: 100 IE/kg KG 2xtägl Fragmin, hohes Risiko: 5000 IE Fragmin sc.

## Umstellung Warfarin- Marcoumar

- Touristen mit Langzeit OAK und ungenügender Reserve Warfarin ?
- Halbwertszeit berechnen und „direkt“ umstellen ?
- Warfarin absetzen, INR  $< 2.0$  LMW 200IE/kg KG und „sanfter“ Start Marcoumar, bei INR 2x Zielbereich LMW stop.

## 2. Fall: 36j. Frau mit blander Thromboseanamnese

als Kleinkind Schädelhirntrauma, mit 9 J. Tonsillektomie

2007 Hemithyroidektomie

FA: 1979 geborener Bruder (Leistungssportler) TVT und  
Lungenembolien, „komplexe“ Thrombophilie

JL: 25. SSW

Abklärung angezeigt ?

## Wen würden Sie abklären ?

- Idiopathische Thrombose
- Patienten <45-50 J
- Rezidivierende Thrombosen
- Atypische Thrombosen (abdominal)
- Rezidivierende Aborte
- Thromboseneigung in der Familie (?)
- (Heparin und Thrombose -> HIT !)

## 36j Schwangere: Befunde

- heterozygote FV Leiden **und** heterozygote PT 20- Mutation

Hat das nun Konsequenzen ? und was ?

Wieviel beträgt das Risiko einer VTE in Schwangerschaft ?

- 1/10'000 Geburten
- 0.5-1/1000 Geburten
- 1%

## 36j Schwangere: Befunde

- heterozygote FV Leiden **und** heterozygote PT 20- Mutation

Hat das nun Konsequenzen ? und was ?

Wieviel beträgt das Risiko einer VTE in Schwangerschaft ?

- 1/10'000 Geburten
- **0.5-1/1000 Geburten**
- 1%

Wie sind die Risiken bei dieser kombinierten Thrombophilie?

- Risiken: 1. TE Ereignis erhöht
- in SS: bis 50 fach (absolut 2-4%)
- Prophylaxe während SS: individueller Ermessensentscheid, keine klaren Guidelines

### 3. Fall: 30j Frau 30.3.2011

- Notfalleintritt bei schockierender GI Blutung, nicht ansprechbar
- Am Eintrittstag Abdominalschmerzen, einmal Haematemesis, bei HA Hb von 70g/l, anamn. Fe-Anämie, im übrigen bis Vortag „fit“.
- Blutungsquelle: Oesophagusvarizen
- Ursache: chron. obliterierte Pfortaderthrombose, teilthrombosierte kavernöse Transformation der Leber, Splenomegalie von 20x 14.7 cm
- Akutbehandlung: keine interventionelle Rekanalisierung möglich, mesocavalen Bypass mit Shuntanlage über V. ovarica,
- Massivtransfusion

## 30j. Frau Pfortaderthrombose

<b>Blutstatus</b>				
<u>Hämoglobin</u>	±	<u>9.2</u>	<u>g/dl</u>	<u>11.7-15.3</u>
<u>Hämatokrit</u>	±	<u>27.1</u>	<u>%</u>	<u>35-46</u>
Erythrozyten	*	3.24	10 <sup>6</sup> /μl	3.9-5.2
MCV		83.6	f1	80-100
MCH		28.4	pg	26-34
MCHC		34.0	g/dl	31-36
Mikrozyten	*	3.1	%	0-2.0
Makrozyten		0.3	%	0-2.0
Hypochrome Ec	*	6.9	%	0-2.0
Hyperchrone Ec	*	5.4	%	0-2.0
Retikulozyten (nik.)	*	55	‰	4-25
Retikulozyten (nik.)	*	178	10 <sup>3</sup> /μl	17-125
Retikulozyten (automatisch)		19	‰	4.0-25.0
Retikulozyten (automatisch)		62	10 <sup>3</sup> /μl	27.0-132.0
Reti.-MFR (automatisch)	*	17	%	1-11
Reti.-HFR (automatisch)	*	17	%	0-2
CH Reti.		29	pg	25 - 30
<u>Thrombozyten (automatisch)</u>	±	<u>106</u>	<u>10<sup>3</sup>/μl</u>	<u>143-400</u>
Vd. L-SHIFT (automatisch)		+	+	Keine (0)
<u>Leukozyten</u>	±	<u>13.63</u>	<u>10<sup>3</sup>/μl</u>	<u>3.0-9.6</u>
<b>Blutbild</b>				
<u>Neutrophile (automatisch)</u>	±	<u>12.22</u>	<u>10<sup>3</sup>/μl</u>	<u>1.40-8.00</u>
Monozyten (automatisch)		0.62	10 <sup>3</sup> /μl	0.16-0.95
Eosinophile (automatisch)		0.05	10 <sup>3</sup> /μl	0.00-0.70
Basophile (automatisch)		0.01	10 <sup>3</sup> /μl	0.00-0.15
Lymphozyten (automatisch)	*	0.64	10 <sup>3</sup> /μl	1.50-4.00
LUC (automatisch)		0.7	%	0.0-4.0



## 30j. Frau Pfortaderthrombose

### Globaltests

Quick (automat) #	*	41	%	70-120
INR #	*	1.6		<1.2
aPTT #	*	40	sek.	26-36
Thrombinzeit I #		16	sek.	<18

### Gerinnungsfaktoren

Fibrinogen (fkt.) #	*	1.4	g/l	1.5-4.0
Faktor 5 (V, fkt.) #	*	19	%	50-150
Faktor 13 (XIII, fkt.) #	*	46	%	70-140

### Aktivierungsparameter

Fibrin D-Dimere #	*	2.94	µg/ml	<0.50
-------------------	---	------	-------	-------



# 30j Frau Pfortaderthrombose

Untersuchungen      Resultat

## Blutstatus

<u>Hämoglobin</u>	* 9.3
<u>Hämatokrit</u>	* 28.2
Erythrozyten	* 3.32
MCV	85.2
MCH	28.1
MCHC	32.9
Mikrozyten	* 2.7
Makrozyten	0.8
Hypochrome Ec	* 11.4
Hyperchrome Ec	* 2.9
<u>Thrombozyten</u> (automatisch)	<u>196</u>
Vd. L-SHIFT (automatisch)	+
<u>Leukozyten</u>	* <u>15.50</u>

## Blutbild

<u>Neutrophile</u> (automatisch)	* <u>13.16</u>
Monozyten (automatisch)	0.42
Eosinophile (automatisch)	0.25
Basophile (automatisch)	0.07
Lymphozyten (automatisch)	* 1.46
LUC (automatisch)	0.8

## Molekulargenetik

Material      EDTA-Blut  
 Mutationsstatus JAK-2 V617F      positiv  
 Kommentar Molekulargenetik:      (1)

## Inhibitoren

Antithrombin (fkt.) #	% 75-120			* 73
Protein C (fkt.) #	% 60-120			61
Protein S (fkt.) #	% 50-120			68
Freies Protein S (ag.)	% 50-120			77
Totales Protein S (ag.)	% 60-120			81
APC-Resistenz #	ratio >2.0			2.7
<b>Molekulargenetische Tests</b>				
Faktor V R506Q Leiden		Wildtyp		Wildtyp
Prothrombin G20210A		Wildtyp		Wildtyp



## 30j. Frau Pfortaderthrombose: Verlauf

KM Biopsie am 18.5.2011

### *Kommentar*

Die morphologischen Befunde, insbesondere die Megakaryopoese betreffend, sind sehr diskret, so dass nur in Zusammenschau mit der mitgeteilten JAK 2-V617F-Mutation die Diagnose einer myeloproliferativen Neoplasie gestellt werden kann. Eine genaue Einteilung ist zurzeit schwierig, in Frage kommen allenfalls eine Polyzytaemia vera. Eine Osteomyelofibrose ist eher weniger wahrscheinlich bei fehlender Myelofibrose. Weiter diskutiert werden muss eine MPN nicht klassifiziert (MPN-U).

Juli 2011: INR gut eingestellt, Blutbild nicht voll erholt, mit Lowdose Hydroxyurea (500 mg/jeden 2.Tag) gestartet

## Wann testen ?



- Normalfall: Nicht unter OAK (Vit. K Faktoren, LA)
- Idealerweise 1 Monat nach OAK
- Unter OAK bei lebensbedrohlichen Ereignissen oder lokalen Faktoren
- Nicht unter Heparin (AT III vermindert)
- Nicht im Akutereignis (unspezifische APA)
- 3 Monate nach OH Absetzen oder SS



## Welche Abklärungen (Beispiel USZ)

- kongenitale Thrombophilie (FV, PT20, PC, PS, AT III)
- Mikroskopisches Blutbild, CRP, Gerinnungsstatus,
- D-Dimere, Lupus Antikoagulans, Anti-Phospho-AK, FVIII
  
- Arterielle Thrombosen: ANA, ANCA, Rheumafaktor, Anti-native DNS, Eiweisselektrophorese
- Abdominale Thrombosen: JAK-2, FLAER (Hämolyse)
- 2. Schritt: Knochenmarkuntersuchung

## Abklärungen Begründung

- FVIII "inkonsequent", da Standardisierung und Cutoff-werte fehlen
- kein** Homocystein oder MTHFR Mutation
- D-Dimere in vielen auch prospektiven Studien Evidenz gezeigt, dass Rezidivrisiko beeinflusst (nach 17 Mo bei negativen D-Di 6.2%, pos D-Di 15%, pos D-Di und OAK 2.9%)
- Bei 10% Patienten > 50 J. innerhalb 2J. Malignom, aber keine Evidenz für aggressive Suche

J Thromb Haemost 2009;7: 611

# Kosten



- Komplettes Thrombophiliescreening SFr. ca. 1300.-
- "Gesunde" Träger keine Pflichtleistung der Krankenkasse
- Screening aller Frauen vor Pille nicht kosteneffizient
- Genlex fordert Einverständniserklärung (<18 J.!)
- Patientenpräferenzen sind wichtig

## Risikofaktor: Flugreisen

- Schwacher Risikofaktor:
- >4h Risiko 1: 4656, >8h 0.5% in intermediate group
- > 12h Lungenembolie 5 per 1 Mio
- Zusammenhang mit Flug bis 8 Wochen nach Flug
- Wichtig(er) sind vorbestehende Risikofaktoren
- Gute Hydratierung (2B), Bewegung (>3h) 2B
- **Keine** Empfehlung für generell Stützstrümpfe und AC (1C)
- Nur bei individuellen Risikofaktoren Prophylaxe 1C:  
Stützstrümpfe (2B), medikamentös (2C)