

# Thrombophilietestung 2018 – Was, wann und bei wem?

*Verena Limperger*

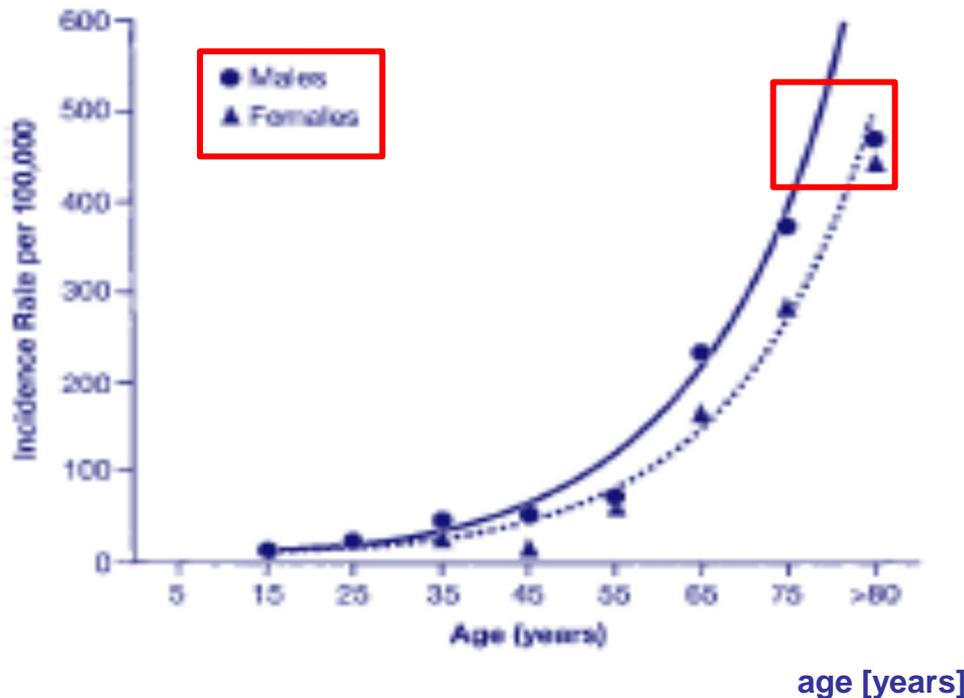
*verena.limperger@uksh.de*

# Hereditäre Thrombophilie bei Kindern & Erwachsenen

---

- Inzidenz
- Risikofaktoren
  - erworben, angeboren
- Komplikationen
  - Tod, Rezidiv, Postthrombotisches Syndrom
- Screening und Labordiagnostik
- Behandlung und Thromboseprophylaxe

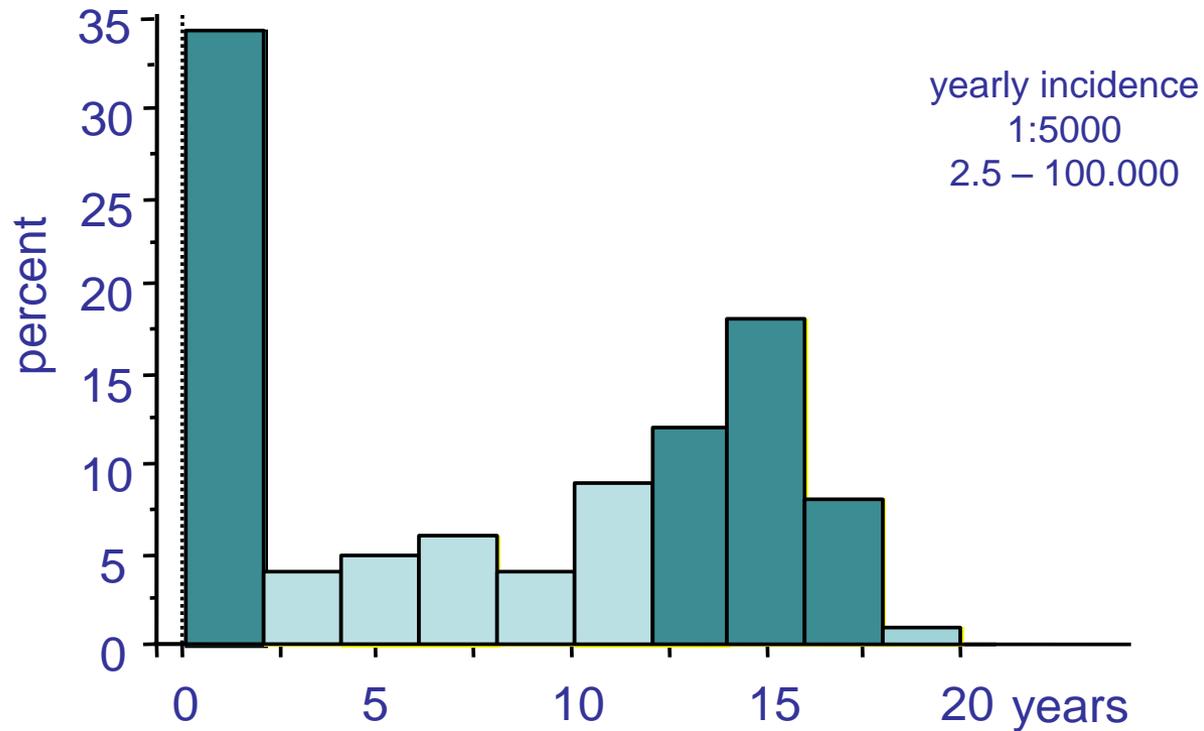
# Jährliche Thrombose-Inzidenz [%] Normalbevölkerung: White HR [Circulation 2003; 107: I<sub>4</sub>-I<sub>8</sub>]



**~0.2** Neugeborene  
**0.001** Kinder  
**0.03** 15-35 Jahre  
**0.4** > 70 Jahre

Anderson FA et al. Arch Intern Med. 1991  
151; 933-938

# Altersverteilung thromboembolischer Ereignisse bis zum 18. LJ



Quelle: unbekannt

# Venöse Thromboembolien

---

Tiefe VT

thromboembolischer Stroke

Nieren VT

Pfortader

Leber

Mesenterialvenen

V. Cava

Sinusvenen

intrakardial

Lungenembolie

# Manifestation im ersten Lebensjahr

---

**Thromboembolische  
Schlaganfälle  
59%**

**NVT  
11%**

**Katheter  
~20%**

# Purpura fulminans: Homozygoter Protein C-Mangel 4h

---

# Hereditäre Thrombophilie bei Kindern & Erwachsenen

---

- Inzidenz
- Risikofaktoren
  - erworben, angeboren
- Komplikationen
  - Tod, Rezidiv, Postthrombotisches Syndrom
- Screening und Labordiagnostik
- Behandlung und Thromboseprophylaxe

# Hereditäre Thrombophilie bei Kindern & Erwachsenen

---

**bis zu 90%** der Patienten mit TE  
haben mehr als einen Risikofaktor  
[erworben & genetisch]

Parasuraman S & Goldhaber Z  
Circulation 2006; 113; e12-e16

# Erworbene Risikofaktoren

---

- lokal-systemische Erkrankungen
  - Niere, Herz, Knochen, ZNS, Haut
- Medizinische Interventionen
  - OP, ZVK, Immobilisierung....
- Medikamente
  - Asparaginase, Steroide, Gerinnungsfaktorkonzentrate, Östrogenhaltige Pille...

# Hereditäre Thrombophilie bei Kindern & Erwachsenen

---

**angeboren: Erstereignis & Rezidiv**

- Thrombophilie

# **Impact of Inherited Thrombophilia on Venous Thromboembolism in Children**

## **A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies**

Guy Young, MD; Manuela Albisetti, MD; Mariana Bonduel, MD; Leonardo Brandao, MD; Anthony Chan, MD; Frauke Friedrichs, PhD; Neil A. Goldenberg, MD; Eric Grabowski, MD; Christine Heller, MD; Janna Journeycake, MD; Gili Kenet, MD; Anne Krtmpel, MD; Karin Kurnik, MD; Aaron Lubetsky, MD; Christoph Male, MD; Marilyn Manco-Johnson, MD; Prasad Mathew, MD; Paul Monagle, MD; Heleen van Ommen, MD; Paolo Simioni, MD; Pavel Svirin, MD; Daniela Tormene, MD; Ulrike Nowak-Göttl, MD

**Circulation 2008; 118: 1373-1382**

## **Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: A systematic review & meta-analysis of observational studies**

Gili Kenet\*, MD, Lisa K Lütkhoff\*, Manuela Albisetti, MD, Timothy Bernard, MD, Mariana Bonduel, MD, Leonardo Brandao, MD, Stephane Chabrier, MD, Anthony Chan, MD, Gabrielle deVeber, MD, MAS, Barbara Fiedler, MD, Heather J Fullerton, MD, MAS, Neil A. Goldenberg, MD, PhD, Eric Grabowski, MD, Gudrun Günther, MD, Christine Heller, MD, Susanne Holzhauser, MD, Alfonso Iorio, MD, Janna Journeycake, MD, Ralf Junker, MD, Fenella J Kirkham, MD, Karin Kurnik, MD, John K Lynch, MD, Christoph Male, MD, Marilyn Manco-Johnson, MD, Rolf Mesters, MD, Paul Monagle, MD, C. Heleen van Ommen, MD, Leslie Raffini, MD, Kevin Rostásy, MD, Paolo Simioni, MD, Ronald D Sträter, MD, Guy Young, MD, Ulrike Nowak-Göttl, MD.

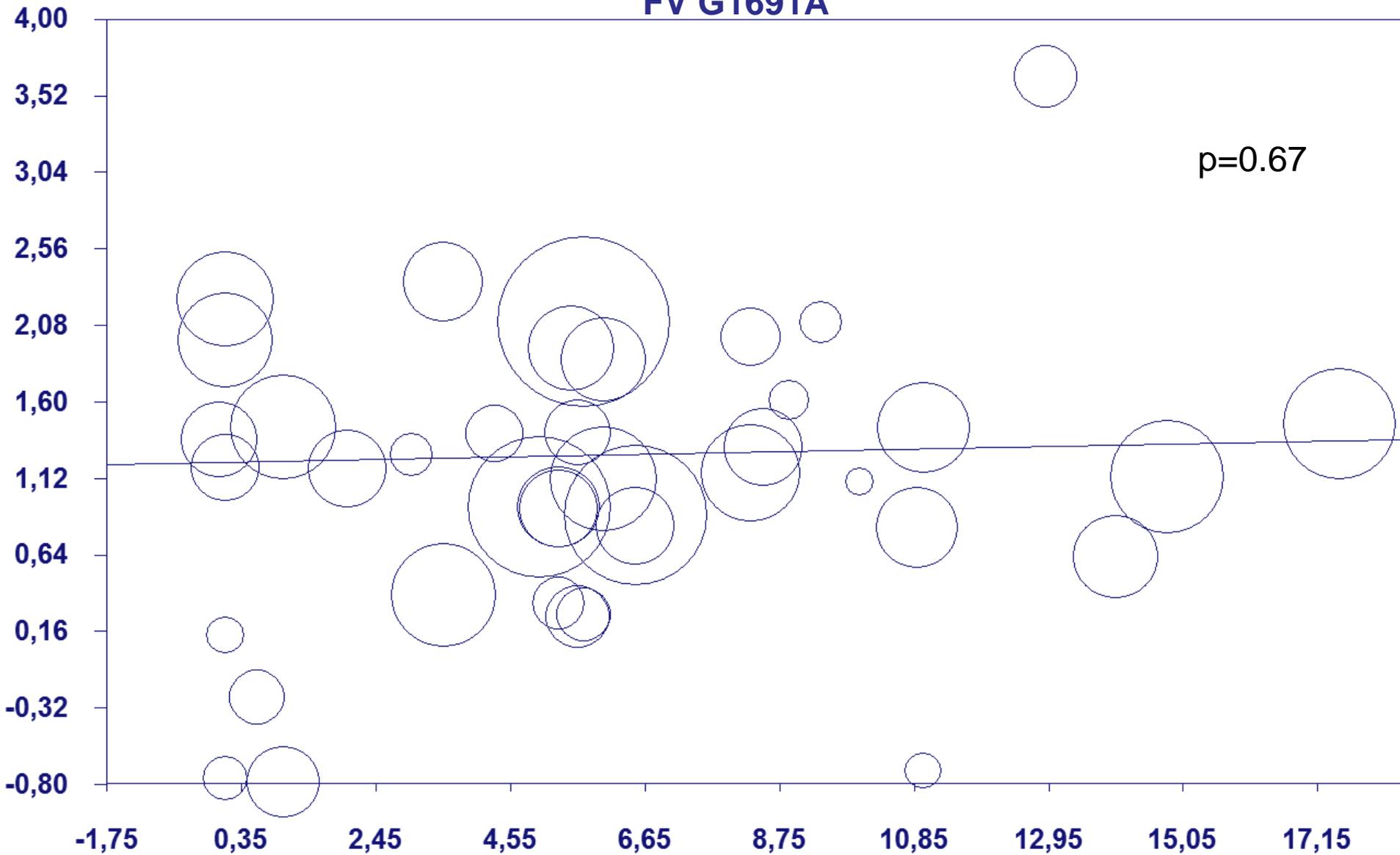
**Circulation 2010;121: 1828-1847**

**...die untersuchten Merkmale waren signifikant mit der Krankheitsentstehung assoziiert...**

# Regression of Age at DVT on Log odds ratio

FV G1691A

$p=0.67$



# Risikofaktoren: APS & Thrombophilie

| Thrombophilie                          | Normalbevölkerung % | Relatives Risiko | Pat. mit venöser Thrombose % |
|--|---------------------|------------------|------------------------------|
| Faktor V G1691A/<br>heterozygot        | 5                   | 7                | 19-40                        |
| Prothrombin G20210A<br>/heterozygot    | 3                   | 3                | 7-16                         |
| Faktor V G1691A u.<br>Prothrombin      | <0,005              | 20               | 7-16                         |
| Persistierende Faktor VIII<br>Erhöhung | 11                  | 5                | 25                           |
| Protein C Mangel                       | 0,4                 | 7-10             | 2-5                          |
| Protein S Mangel                       | 0,7-2,3             | 5-11             | 1-7                          |
| Antithrombin Mangel                    | 0,1                 | 4-50             | 1-3                          |
| Antiphospholipid Syndrom               | 1-5                 | 5-10             | 2-10                         |

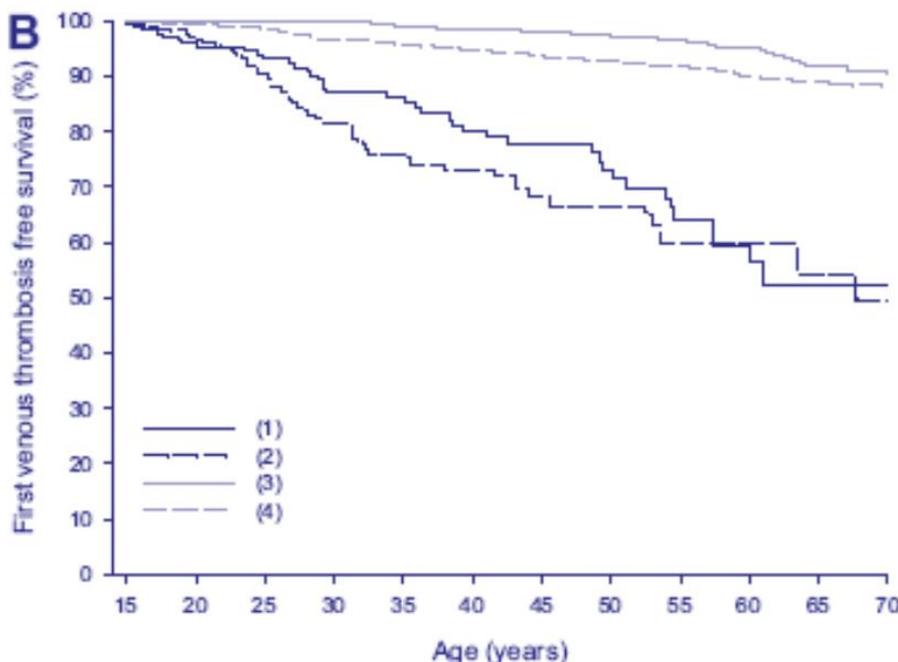
# Bedeutung von APS & Thrombophilie für Ersterkrankung\* [Odds ratio]

| Risikofaktor         | Zerebrale    | TVT         |
|----------------------|--------------|-------------|
| <b>APS</b>           | <b>6.58</b>  | <b>4.87</b> |
| FV G1691A            | 3.26         | 3.55        |
| FII G20210A          | 2.43         | 2.64        |
| PC Mangel            | 9.31         | 7.72        |
| PS Mangel            | 3.20         | 5.77        |
| AT Mangel            | 7.06         | 9.44        |
| <b>Kombinationen</b> | <b>11.86</b> | <b>9.5</b>  |
|                      |              |             |

Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives

Willem M. Lijfering,<sup>1</sup> Jan-Leendert P. Brouwer,<sup>1</sup> Nic J. G. M. Veeger,<sup>1</sup> Ivan Bank,<sup>2</sup> Michiel Coppens,<sup>2</sup> Saskia Middeldorp,<sup>2</sup> Karly Hamulyák,<sup>3</sup> Martin H. Prins,<sup>4</sup> Harry R. Büller,<sup>2</sup> and Jan van der Meer<sup>1</sup>

\* Lijfering WM et al. *Blood* 2009; 113: 5314-5322



**FVGA, FIIGA, FVIII**

**AT, PC, PS**

| No. at risk* |      |     |     |     |     |  |
|--------------|------|-----|-----|-----|-----|--|
| 231          | 165  | 109 | 69  | 36  | 16  | Idiopathic first venous thrombosis and antithrombin, protein C or protein S deficiency (1) |
| 231          | 165  | 109 | 69  | 36  | 16  | Provoked first venous thrombosis and antithrombin, protein C, or protein S deficiency (2)  |
| 1261         | 1054 | 860 | 680 | 393 | 203 | Idiopathic first venous thrombosis and FV Leiden, prothrombin G20210A, or high FVIII (3)   |
| 1261         | 1054 | 860 | 680 | 393 | 203 | Provoked first venous thrombosis and FV Leiden, prothrombin G20210A, or high FVIII (4)     |

# Hereditäre Thrombophilie



| Thrombophilie                             | Prävalenz (%)     |               | Relatives Risiko (%) |             |
|---|-------------------|---------------|----------------------|-------------|
|   | Normalbevölkerung | VTE-Patienten | Erst-VTE             | Rezidiv-VTE |
| <b>FVL-Mutation</b><br>heterozygot        | 5-11              | 20-25         | 5 – 7                | 1,5         |
| <b>FVL-Mutation</b><br>homozygot          | 0,02              | 1,5           | 40 – 80              | -           |
| <b>PT-G20210A-Mutation</b><br>heterozygot | 2                 | 6             | 3 – 4                | 1,5         |
| <b>PT-G20210A-Mutation</b><br>homozygot   | 0,02              | < 1           | 20 – 30              | -           |
| <b>Antithrombin-Mangel</b>                | 0,02 – 0,2        | 1             | 4 – 50               | 2,5 (?)     |
| <b>Protein C-Mangel</b>                   | 0,2 – 0,4         | 3             | 15                   | 2,5 (?)     |
| <b>Protein S-Mangel</b>                   | 0,03 – 0,1        | 2             | 5 – 10               | 2,5 (?)     |

VTE Venöse Thromboembolie  
 FVL Faktor V Leiden  
 PT Prothrombin

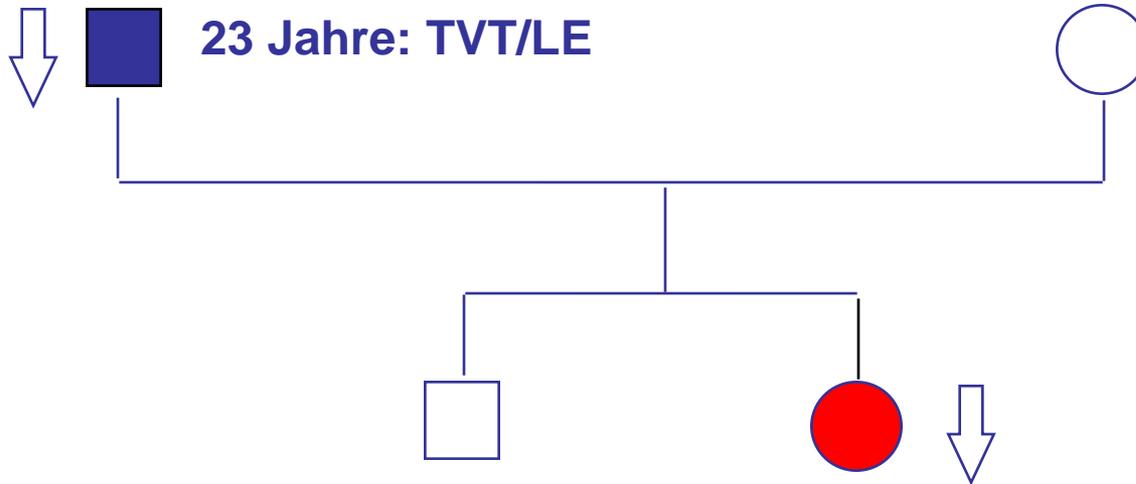
Mannucci & Fanchini. Thromb Haemost 2015; 114: 885-9  
 Linnemann. Dtsch Med Wochenschr 2016; 141: 1432-5

# Bedeutung thrombophiler Risikofaktoren für Rezidive\* [Odds Ratio]

|                      | <b>DVT</b>  |
|----------------------|-------------|
| FV G1691A            | 1.35 [n.s.] |
| FII G20210A          | 2.12        |
| PC Mangel            | 2.39        |
| PS Mangel            | 3.12        |
| AT Mangel            | 3.01        |
| <b>Kombinationen</b> | <b>4.46</b> |

# Bein-/Becken TVT: weibl, 9 Jahre – Rezidiv: 13 & 17 Jahre

Antithrombin



Antithrombin

# Hereditäre Thrombophilie bei Kindern & Erwachsenen

---

- Inzidenz
- Risikofaktoren
  - erworben, angeboren
- **Komplikationen**
  - Tod, Rezidiv, Postthrombotisches Syndrom
- Screening und Labordiagnostik
- Behandlung und Thromboseprophylaxe

# Komplikationen von Thrombosen...

---

|                            |        |
|----------------------------|--------|
| Tod                        | 2%     |
| Rezidiv [LE oder TVT]      | 2-21%  |
| Postthrombotisches Syndrom | 10-70% |

Monagle et al. Ped Res 2000; 47: 763

Van Ommen et al. JTH 2003; 1: 2516

Goldenberg et al. N Engl J Med 351 2004: 1051

# Hereditäre Thrombophilie bei Kindern & Erwachsenen

---

- Inzidenz
- Risikofaktoren
  - erworben, angeboren
- Komplikationen
  - Tod, Rezidiv, Postthrombotisches Syndrom
- Screening und Labordiagnostik
- Behandlung und Thromboseprophylaxe

# Was sagen die Leitlinien?

AWMF

Interdisziplinäre S2k – Leitlinie

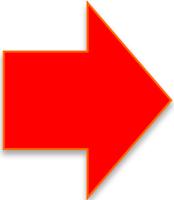
Diagnostik und Therapie  
der Venenthrombose  
und der Lungenembolie

Registernummer 065 - 002

Konsultationsfassung vom 1. September 2015

Federführende Fachgesellschaft:

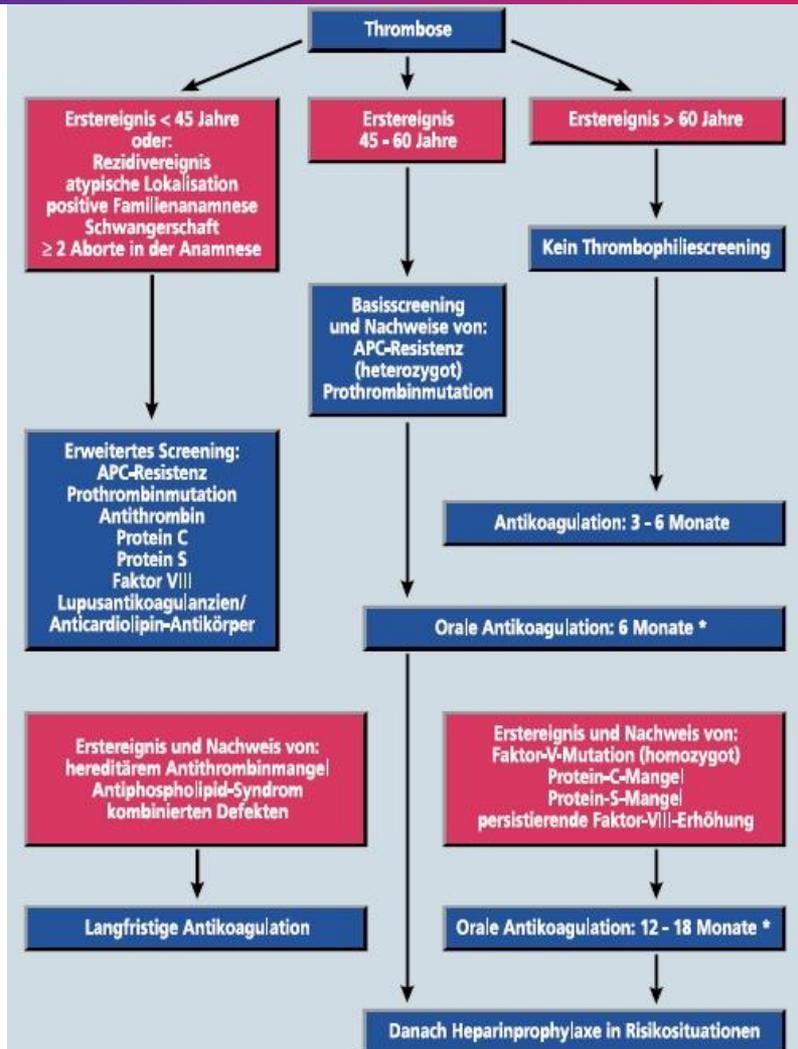
Dt. Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin



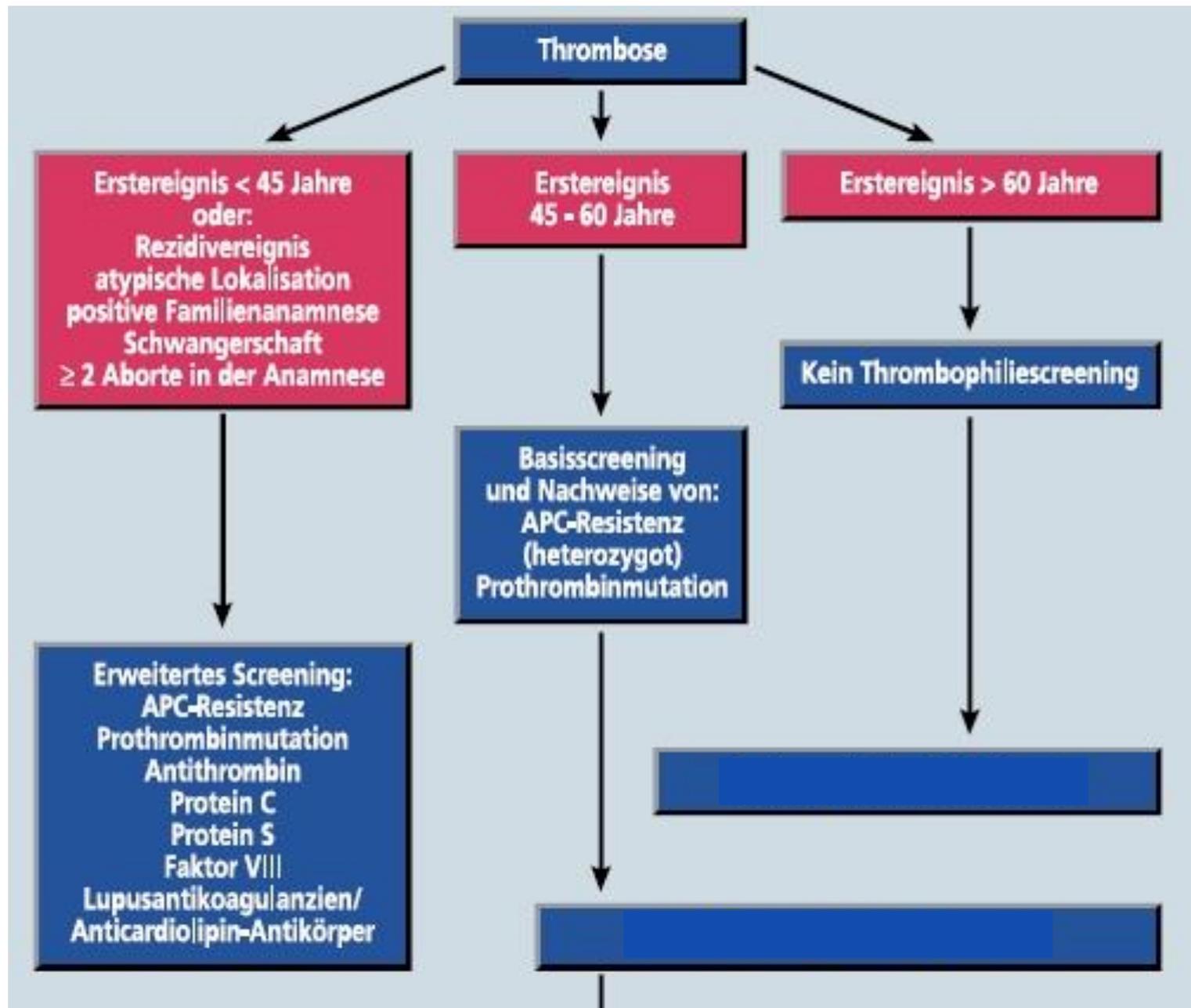
**Die Abklärung bezüglich Thrombophilie hat keine Bedeutung für die Diagnostik und die initiale Therapie der akuten Venenthrombose.**

**Nur in wenigen Fällen kann sie die Entscheidung über die Dauer der Antikoagulation beeinflussen.**

# Möglicher Algorithmus einer rationellen Thrombophiliediagnostik im **Erwachsenenalter** (mit und ohne VTE)



\* bei rezidivierenden Thrombosen langfristige Antikoagulation



# Untersuchung von **asymptomatischen** Patienten

---

## Gehäuftes Vorkommen von Thromboembolien bei Verwandten 1. Grades

und bei folgenden Situation:

- Vor Operationen
- Absehbare Immobilisation
- Frauen: Pille, Hormonbehandlung oder Schwangerschaft

# Anamnese (Thromboseneigung)

---

- wann
- wo
- zusätzliche Organerkrankungen
  - Niere, Herz, Knochen, ZNS, Haut
- Familienanamnese (Eltern, Großeltern; ethnischer Hintergrund)
- Geschlechtsabhängigkeit
- Medikamente

# Labordiagnostik

## Plasmatische Teste\*

APC-Resistenz

Protein C

Protein S

Antithrombin

FVIIIc

Fibrinogen

Lipoprotein (a)...

Antiphospholipid-AK+  
Lupusantikoagulanzen

Homocystein...

## Genetische Teste\*

FV G1691A

FII G20210A

ggf. FII A19911G

“factors of interest”  
(im Rahmen von Studien)

**\*abhängig von der Population**

# Zeitpunkt Thrombophilie-Diagnostik

---

hat in der Regel keinen Einfluss auf die initiale Therapie

- (CAVE: Antithrombin-Mangel Typ II)

## → Empfehlung:

- akut: Antithrombin, Antiphospholipid-Antikörper+ Lupusantikoagulanzen, Quick, PTT, Blutbild, D-Dimere
- > 3 Monaten: genetische Risikofaktoren und weitere Risikofaktoren, Kontrolle Antiphospholipid-Antikörper + Lupusantikoagulanzen etc.

# Cave: Antithrombin-Mangel

---

- Hauptinhibitor des Thrombins und der Faktoren Xa ,XIa und XIIa
- Erbgang ist autosomal dominant
- Ein homozygoter Antithrombin Mangel Typ I ist nicht mit dem Leben vereinbar
- Das TE-Risiko ist gegenüber einem Nichtmerkmalsträger ca. 7–10-fach erhöht.
- Wichtig: Unterscheidung zwischen AT-Mangel mit Beeinflussung der „Heparinbindungsfähigkeit“ (AT-Mangel Typ II) und AT-Varianten, bei denen Heparin und seine Abkömmlinge normal gebunden werden können.

# Thrombophiliediagnostik/ Cave:

- (In der Regel) keine Indikation in der Akutsituation
- Faktor VIII ist ein Akute-Phase-Protein
- Protein S ist in Schwangerschaft und östrogenabhängig sowie bei akuter VTE erniedrigt
- Protein C und S sind Vitamin K-abhängig (Marcumar!)
- Effekte der oralen direkten Thrombin- und Xa-Inhibitoren
- **Wenn Thrombophiliediagnostik, dann vollständig**
- **MPN und PNH nicht übersehen!**

# VTE-Risiko bei primär gesunden Familienmitglieder (genetic traits)

---

Sicht: Erwachsene Indexpatient:

➔ Rezidiv Kinder  $< 0.001^*$

Sicht: kindlicher Indexpatient:

➔ Rezidiv Rate 2%<sup>#</sup>

---

\*Tormene et al. Blood 100:2403

<sup>#</sup>Nowak-Göttl et al. Environ Health Perspect 2008; 116:834

# Pro und Kontra der Thrombophilie-Testung

---

## Pro:

- Die VTE ist endlich verstanden
- Individualisierte Prophylaxe und Therapie möglich

## Kontra:

- Häufig ohne Relevanz für Prophylaxe und Therapie
- Hohe Kosten und große Verunsicherung

# Indikation für Screening: Kinder?

---

**Ja:** **symptomatische Kinder**

**Ja:** **gesunde Geschwister**

**Nein:** **gesunde Kinder von  
erkrankten Eltern  $\geq 18$  LJ**

---

**Nein:** **Generelles Screening**

# Indikation für Screening bei Erwachsenen?

---

**Ja:** spontane Thrombose < 60 Jahre  
ausgedehnte VTE/Lungenembolie  
positive Eigen-/Familienanamnese

**Nein:** getriggerte Thrombose > 60 Jahre  
Thrombose “nur” Unterschenkel  
negative Eigen-/Familienanamnese

---

**Nein:** Generelles Screening

# Hereditäre Thrombophilie bei Kindern & Erwachsenen

---

## Identifizierung von Risikopatienten

- Probleme erkennen
- Relevante Information zusammentragen

# Hereditäre Thrombophilie bei Kindern & Erwachsenen

---

- Inzidenz
- Risikofaktoren
  - erworben, angeboren
- Komplikationen
  - Tod, Rezidiv, Postthrombotisches Syndrom
- Screening und Labordiagnostik
- **Behandlung und Thromboseprophylaxe**

# Therapie der akuten TE/Schlaganfall: Ziele

---

- Revaskularisierung betroffener Gefäße
- Verhinderung Thromboseausdehnung
- Verhinderung des Postthrombotischen Syndroms

# Therapie der akuten TE/Schlaganfall bei Kindern

---

- Unfraktioniertes Heparin,  
niedermolekulares Heparin,
- Thrombolytika/  
Thrombozytenaggregationshemmer
- [Thrombektomie]

# Initiale Antikoagulation bei VTE/ LAE bei Erwachsenen

S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie  
Aktueller Stand: 10. Oktober 2015

**Tab. 2: Initiale Antikoagulation und Erhaltungstherapie bei Venenthrombose / Lungenembolie (= 3 - 6 Mon. nach Ereignis)** Stand: September 2015

| Wirkstoff/-gruppe                    | Präparat                            | Hersteller                                 | Initiale Dosis / Startmedikation                                       | Erhaltungsdosis  | Anwendung  | Laborkontrolle /Test                                |
|--------------------------------------|-------------------------------------|--|--|--|--|---|
| <b>NM- Heparine</b>                  |                                     |  |  |  |  |   |
| Certoparin                           | Mono-Embolex®<br>8000 I.E. Therapie | Aspen Germany                              | 8000 IE  | * 8000 IE  | 2x sc / d  | i.d.R. nicht erforderlich,<br>ggf. Anti-Xa-Test     |
| Dalteparin                           | Fragmin®                            | Pfizer                                     | 100 IE/kg KG   | * 100 IE/kg KG   | 2x sc / d  |   |
|                                      | Fragmin®                            | Pfizer                                     | 200 IE/kg KG   | * 200 IE/kg KG   | 1x sc / d  |   |
| Enoxaparin**                         | Clexane®                            | Sanofi                                     | 1,0 mg/kg KG   | * 1,0 mg/kg KG   | 2x sc / d  |   |
| Nadroparin                           | Fraxiparine®                        | Aspen Germany                              | 0,1 ml/10kg KG   | * 0,1 ml/10kg KG   | 2x sc / d  |   |
|                                      | Fraxodi®                            | Aspen Germany                              | 0,1 ml/10kg KG   | * 0,1 ml/10kg KG   | 1x sc / d  |   |
| Reviparin                            | Clivarin®                           | Mylan Healthcare GmbH                      | 0,6 ml bei KG 45-60 kg   | * 0,6 ml bei KG 45-60 kg                                 | 2x sc / d  |   |
|                                      | Clivarodi®                          | Mylan Healthcare GmbH                      | 0,6 ml bei KG > 60 kg  | * 0,6 ml bei KG > 60 kg                                  | 1x sc / d  |   |
| Tinzaparin                           | innohep®                            | LEO Pharma GmbH                            | 175 IE/kg KG   | * 175 IE/kg KG   | 1x sc / d  |   |
| <b>Pentasaccharid</b>                |                                     |  |  |  |  |   |
| Fondaparinux                         | Arixtra®                            | Aspen Germany                              | 7,5 mg<br>5 mg bei KG < 50 kg<br>10 mg bei KG > 100 kg                 | * 7,5 mg<br>5 mg bei KG < 50 kg<br>10 mg bei KG > 100 kg | 1x sc / d  | i.d.R. nicht erforderlich,<br>ggf. Anti-Xa-Test     |
| <b>UF-Heparine</b>                   |                                     |  |  |  |  |   |
| Heparin-Calcium                      | Heparin-Calcium®                    | ratiopharm                                 | Bolus 5000IE,<br>dann 15-20 IE/kg KG/h                                 | * ca. 15-20 IE/kg KG/h                                   | Bolus iv,<br>dann iv- Infusion<br>oder 2x sc / d | immer erforderlich<br>mit aPTT                      |
| Heparin-Natrium                      | Heparin-Natrium®                    | B.Braun Melsungen,<br>ratiopharm           |  |  |  |   |
| <b>Direkte orale Antikoagulanzen</b> |                                     |  |  |  |  |   |
| Dabigatranetexilat                   | Pradaxa®                            | Boehringer Ingelheim<br>International GmbH | NMH, UFH oder FDX mind. 5 Tage.  | 150 mg   | 2x oral / d                                      | i.d.R nicht erforderlich,<br>ggf. Spiegel bestimmen |
| Rivaroxaban                          | Xarelto®                            | Bayer Healthcare                           | 15 mg 2x/d oral 3 Wo.  | 20 mg  | 1x oral / d                                      |   |
| Apixaban                             | Eliquis®                            | Bristol-Myers Squibb                       | 10 mg 2x/d oral 1 Wo.  | 5 mg   | 2x oral / d                                      |   |
| Edoxaban                             | Lixiana®                            | Daiichi-Sankyo                             | NMH, UFH oder FDX mind. 5 Tage.  | 60 mg  | 1x oral / d                                      |   |
| <b>Vitamin K-Antagonisten***</b>     |                                     |  |  |  |  |   |
| Phenprocoumon                        | Marcumar®<br>Falithrom®             | Meda Pharma GmbH & Co<br>Hexal AG          | 6 mg/d am 1. und 2. Tag;<br>NMH, UFH od. FDX parallel bis INR ≥2,0     | ca. 1,5 - 4,5 mg<br>allein weiter bei INR ≥ 2,0          | 1x oral / d                                      | immer erforderlich,<br>INR-Zielbereich 2,0-3,0      |
| Warfarin-Natrium                     | Coumadin® 5 mg                      | Bristol-Myers Squibb                       | 2,5-5 mg/d am 1. und 2. Tag;<br>NMH, UFH od. FDX parallel bis INR ≥2,0 | ca. 2,5 - 10,0 mg<br>allein weiter bei INR ≥ 2,0         | 1x oral / d                                      |   |

NMH = Niedermolekulare Heparine; UFH = Unfraktionierte Heparine; FDX = Fondaparinux; IE = Internationale Einheiten; KG = Körpergewicht;

\* **Präparatespezifische Zulassungssituation** beachten, s. auch Fließtext; \*\* Enoxaparin mit 1,5 mg/kg KG/d und \*\*\*Acenocoumarol (Sintrom®) zugelassen in A / CH  
Vor Therapiebeginn sind die **Fachinformationen der Hersteller** zu beachten, insbesondere wg. der vorgegebenen **Dosisreduktionen in Risikogruppen**

# Therapiedauer der Antikoagulation bei venösen und arteriellen Thromboembolien

| Initial  | Erhaltungstherapie         | Verlängerte Erhaltungstherapie         |
|--|----------------------------|--|
| 0 – 10 Tage                                    | bis $\approx$ 3 - 6 Monate | $\approx$ 3 – 6 Monate bis unbefristet |
| <b>V i t a m i n - K   A n t a g o n i s t</b> |                            |  |
| <b>Parenteral</b>                              |                            |  |
| <b>D a b i g a t r a n , E d o x a b a n</b>   |                            |  |
| <b>A p i x a b a n , R i v a r o x a b a n</b> |                            |  |

Kearon et al., Chest 2016; 149:315-52;  
 Hach-Wunderle et al., VASA 2016; 45:1-48

# Risikofaktoren für Rezidiv-VTEs

| <b>Risikofaktor</b>                   | <b>relatives Risiko (95 %-KI)</b> |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| spontane proximale Thrombose          | 2,3 (1,8 – 2,9)                   |
| Adipositas                            | 1,6 (1,1 – 2,4)                   |
| männliches Geschlecht                 | 2,8 (1,4 – 5,7)                   |
| positiver D-Dimer-Test                | 2,6 (1,9 – 3,5)                   |
| hohe Restthrombuslast                 | 1,5 (1,1 – 2,0)                   |
| hereditäre Thrombophilie              | 1,5 (1,1 – 1,9)                   |
| Antiphospholipid-Antikörper           | 2,4 (1,3 – 4,1)                   |
| chronisch entzündliche Darmerkrankung | 2,5 (1,4 – 5,2)                   |

# Kriterien für bzw. gegen eine verlängerte Erhaltungstherapie mit Antikoagulanzen

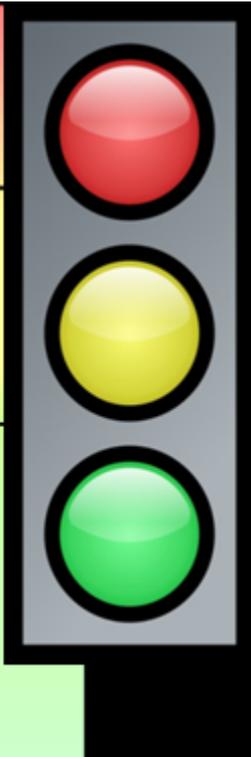
| Kriterium                          | Für fortgesetzte Therapie | Gegen fortgesetzte Therapie |
|------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Risikofaktor                       | fortbestehend             | passager                    |
| Genese                             | unklar                    | getriggert                  |
| Rezidiv                            | ja                        | nein                        |
| Blutungsrisiko                     | gering                    | hoch                        |
| Bisherige Antikoagulationsqualität | gut                       | schlecht                    |
| D-Dimere (nach Therapieende)       | erhöht                    | normal                      |
| Residualthrombus                   | vorhanden                 | fehlend                     |
| Geschlecht                         | männlich                  | weiblich                    |
| 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 Prothrombin-Mutation

Quelle: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/065-002k\\_S2k\\_VTE\\_Venenthrombose-Lungenembolie\\_2017-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002k_S2k_VTE_Venenthrombose-Lungenembolie_2017-04.pdf)

# Ampelprinzip zur Abschätzung des Rezidivrisikos

|  |  |  |
|--|--|--|
| Langfristige Antikoagulation, sofern keine Kontraindikation            | Aktiver Tumor, persistierender Risikofaktor<br>Schwere Thrombophilie <sup>1</sup>  |  |
| Verlängerte Sekundärprophylaxe?<br>=> ggf. Abklärung beim Spezialisten | Rezidiv-VTE<br>Unprovoked Ereignis<br>Weicher, unsicherer und transienter Risikofaktor, z.B. Reise   |  |
| Absetzen (3-6 Monate)  | Eindeutiger, harter Risikofaktor<br>(z.B. OP, Beinverletzung mit reduzierter Mobilität, Bettlägerigkeit)<br>Pille oder Hormontherapie (jetzt abgesetzt)<br>Schwangerschaft, Wochenbett |  |
| (3 Monate)   | Unterschenkel-TVT  |  |

## Hohes Rezidivrisiko (rote Ampel):

Antikoagulation sollte nicht beendet werden, sofern keine Kontraindikation vorliegt.

**Niedriges Rezidivrisiko (grüne Ampel):** Antikoagulation kann nach 3-6 Monaten beendet werden (bei Unterschenkelvenenthrombosen nach 3 Monaten).

**Intermediäres Risiko (gelbe Ampel):** bei diesen etwa 20 % der Patienten sollen weitere Gesichtspunkte und Befunde berücksichtigt werden; bei Unsicherheit bezüglich des weiteren Vorgehens ggf. Vorstellung beim Spezialisten. <sup>1</sup>Schwere Thrombophilie: z. B. AT-Mangel, APS, homozygote Störungen.

# Langzeit-Behandlungsoptionen [Chest 2016]

- Thrombosen/Lungenembolie
  - z.B. Enoxaparin
  - Warfarin/Phenprocoumon nach INR
  - **Erwachsene:** Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban, Edoxaban...
- Neue/direkte orale Antikoagulanzen  
(Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban, Edoxaban)
  - Haben noch keine Zulassung im Kindes- und Jugendalter
  - Anwendung sollte nur in den Studien erfolgen
- Schlaganfall
  - ASS (Bei Kindern 3-5 mg/kg Körpergewicht)

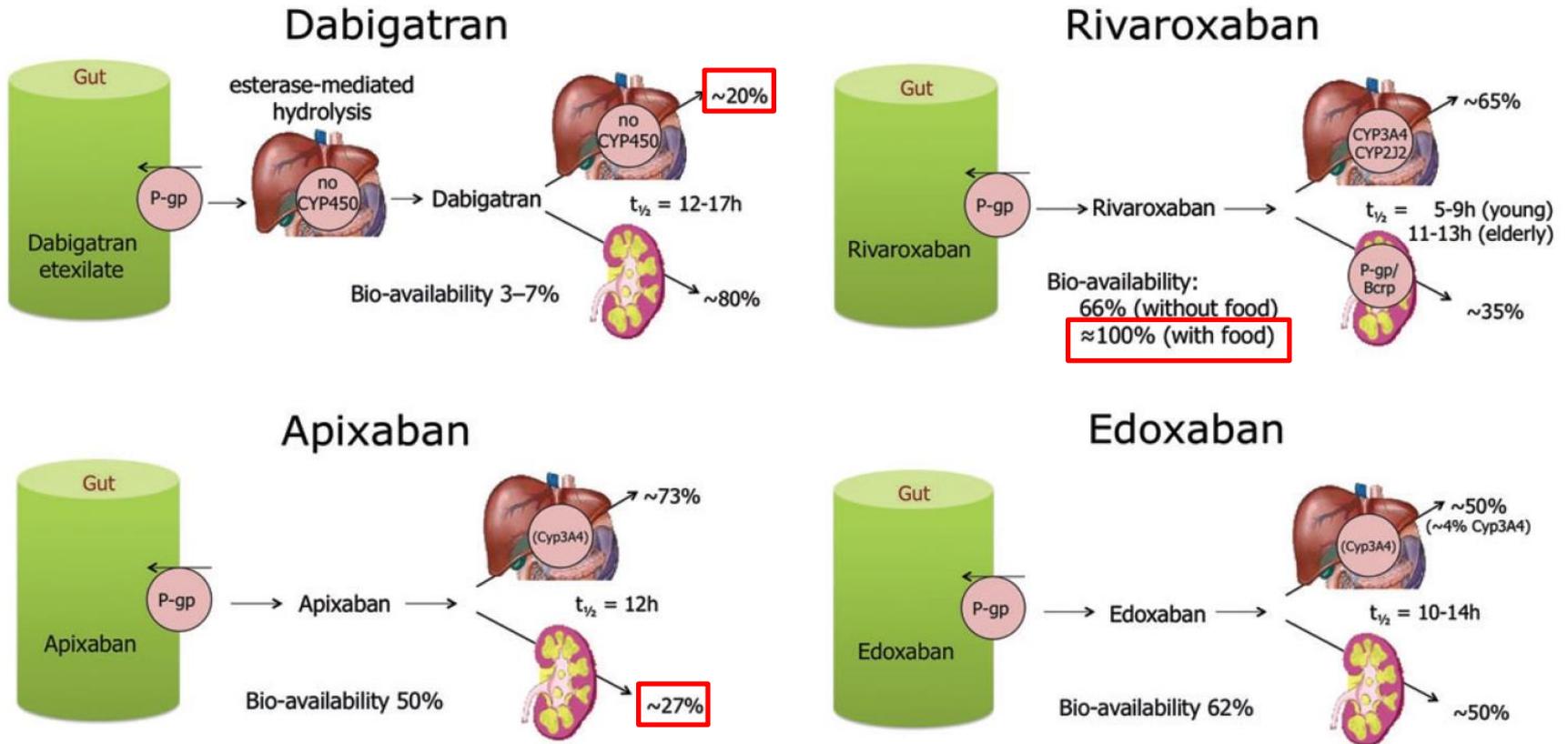
# Antikoagulantien

| Substanz   | Mittlere HWZ  | Zielenzym                        | Antidot  |
|--|---|----------------------------------|--|
| <b>VKA:</b><br>-Phenprocoumon<br>-Warfarin<br>-Acenocoumarol | 6 Tage (144 Std.)<br>35-45 Std.<br>6,6 Std.                   | VK-abhängige<br>γ-Carboxylierung | - Vitamin K1 oral/i.v.<br>- PPSB                     |
| <b>Heparine:</b><br>-UFH<br>-NMH<br>-Fondaparinux            | 30-60 min.<br>3-7 Std.<br>17-21 Std.                          | AT-abhängige Serinproteinasen    | Protamin<br><br>-*                                   |
| Dabigatran   | 12-14 Std.  | Thrombin                         | Idarucizumab/ Praxbind®                              |
| Rivaroxaban  | 5-9 Std. (jüngere Patienten)<br>11-13 Std. (ältere Patienten) | Faktor Xa                        | -*<br>(Andexanet alfa & Ciraparantag in der Prüfung) |
| Apixaban   | ~12 Std.  | Faktor Xa                        | -*<br>(Andexanet alfa & Ciraparantag in der Prüfung) |
| Edoxaban   | 10-14 Std.  | Faktor Xa                        | -*<br>(Andexanet alfa & Ciraparantag in der Prüfung) |

Abkürzungen: AT: Antithrombin; HWZ: Halbwertszeit; NMH: niedermolekulares Heparin; UFH: unfraktioniertes Heparin; VK: Vitamin K; VKA: Vitamin-K-Antagonisten; PPSB: Prothrombinkomplex-Konzentrat [4-Faktoren-Konzentrat]

\*Allgemeine Maßnahmen zur Blutstillung: mechanische Kompression/Verschluss der Blutungsquelle, Volumenersatz, ggf. Gabe von Erythrozyten, Thrombozyten, Frischplasma, PPSB oder rFVIIa

# Stoffwechsel NOAKs/ DOAKs



# Besonderheit der **AWMF** S3-Leitlinie VTE-Prophylaxe VASA 2015

- 27 vertretene Fachgesellschaften und Berufsverbände
- Die Leitlinie umfasst alle Fachgebiete, in denen VTE-Prophylaxe eine Rolle spielt.
- **Kinder > Tanner 2 sollten entsprechend den Erwachsenen-Leitlinien behandelt werden**

[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/003-001I\\_S3\\_VTE-Prophylaxe\\_2015-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001I_S3_VTE-Prophylaxe_2015-12.pdf)

(Version von 2015, gültig bis 14.10.2020)

**Vielen Dank  
für Ihre  
Aufmerksamkeit!**