

# THROMBOPHILIEABKLÄRUNG IM UMBRUCH

Swiss MedLab 2012

Lukas Graf

Diagnostische Hämatologie

Universitätsspital Basel

# Erwartungen

- **Erklärung** für das abgelaufene venöse thromboembolische Ereignis
- Abschätzen des **Rezidivrisikos**
  - Einfluss auf den Therapieentscheid
- Vermeiden von weiteren Thrombosen in der Familie
- Vermeidung geburtshilflicher Komplikationen

NICHT KOMPLETT ERFÜLLT

# Ein Problem...

- 7. ACCP Guidelines\* 2004<sup>1</sup>
  - Dauer der Antikoagulation nach VTE durch Nachweis einer Thrombophilie beeinflusst
- 8. + 9. ACCP Guidelines\* 2008<sup>2</sup>+2012<sup>3</sup>
  - Dauer der Antikoagulation nach VTE unbeeinflusst durch Thrombophilie

<sup>1</sup>Büller et al. Chest 2004, <sup>2</sup>Kearon et. al Chest 2008, <sup>3</sup>Kearon et al. Chest 2012

VTE: venöse Thromboembolie

\*Antithrombotic Therapie and Prevention of Thrombosis

# Nicht ganz verschwunden....

- ACCP Guidelines 2012 (VTE, Thrombophilie, antithrombotische Therapie und Schwangerschaft):
  - 9.2.1.: Schwanger, keine Anamnese für VTE, **Homozygotie für FVLeiden oder FIIG20212A** und positive Familienanamnese: LMWH-Prophylaxe ante- und postpartum
  - 9.2.2.: Schwanger, keine Anamnese für VTE, **Nicht-Hochrisiko-Thrombophilie**, positive Familienanamnese: Überwachung antepartum, Prophylaxe postpartum
  - 9.2.3. Schwanger, keine Anamnese für VTE, **Homozygotie für FVLeiden oder FIIG20212A**, negative Familienanamnese: Überwachung antepartum, Prophylaxe postpartum
  - 9.2.4. Schwanger, keine Anamnese für VTE, **Nicht-Hochrisiko-Thrombophilie**, negative Familienanamnese: Überwachung antepartum und postpartum
  - 10.2.3. Schwanger, **Antiphospholipid-Syndrom**,  $\geq 3$  Aborte: antepartum LMWH-Prophylaxe und ASS

# Risikofaktoren VTE

- Eine VTE ist multifaktoriell bedingt!

<b>Acquired</b>	<b>Inherited</b>	<b>Mixed/Unknown</b>
Bed rest	Antithrombin deficiency	High levels of factor VIII
Plaster cast	Protein C deficiency	High levels of factor IX
Trauma	Protein S deficiency	High levels of factor XI
Major surgery	Factor V Leiden (FVL)	High levels of fibrinogen
Orthopedic surgery	Prothrombin 20210A	High levels of TAFI
Malignancy	Dysfibrinogenemia	Low levels of TFPI
Oral contraceptives	Factor XIII 34val	APC-resistance in the absence of FVL
Hormonal replacement therapy		Hyperhomocysteinemia
Antiphospholipid syndrome		High levels of PCI (PAI-3)
Myeloproliferative disorders		
Polycythemia vera		
Central venous catheters		
Age		
obesity		

# Rezidivrisiko

## Provoziert oder unprovoziert?

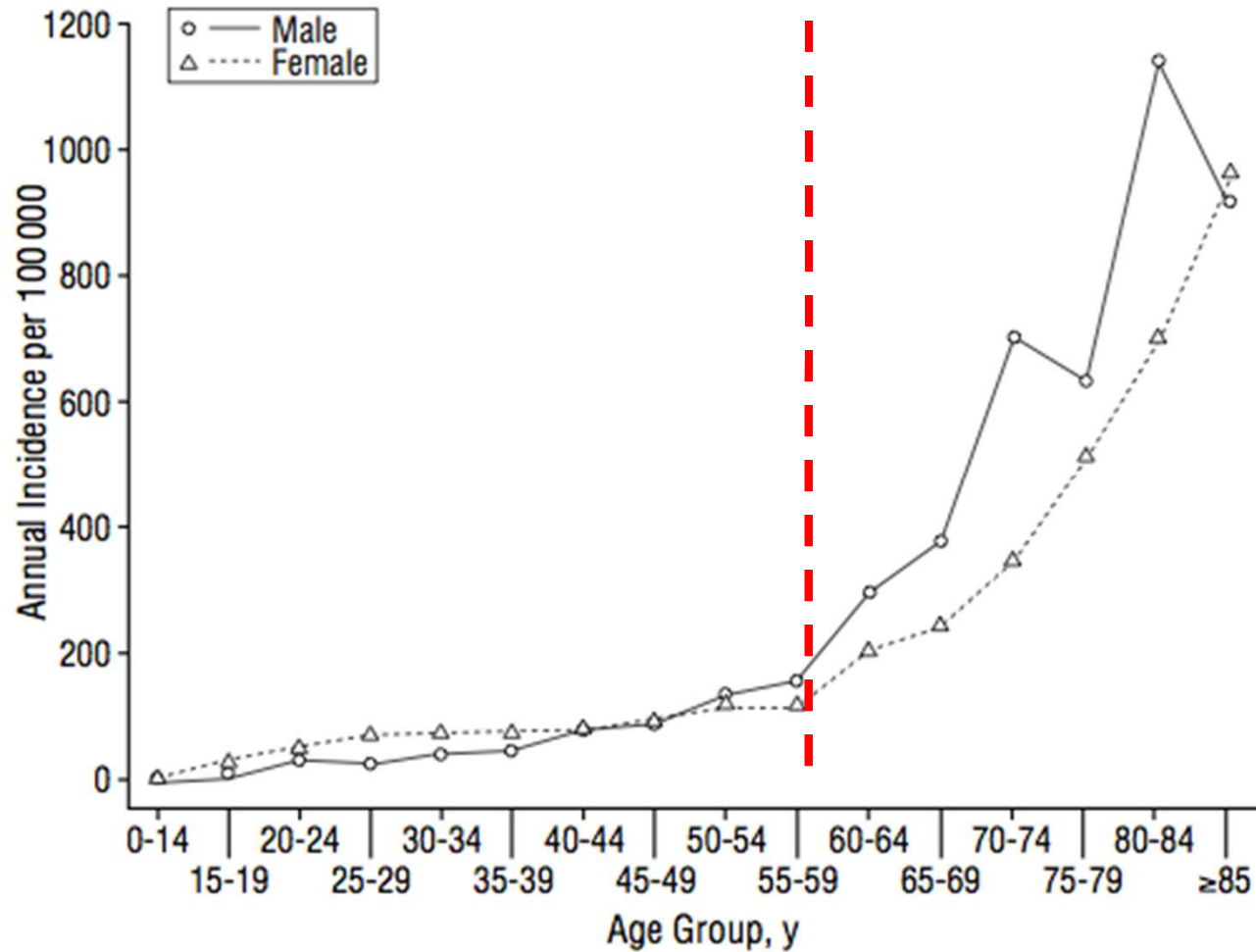
- Prospektive Studie: 570 Patienten mit VTE<sup>1</sup>
  - 11% Rezidiv innerhalb von 2 Jahren nach Stopp Antikoagulation
  - Rezidivrisiko am geringsten nach postoperativen Thrombosen (0%), am höchsten nach unprovozierten Thrombosen (19.4%)
  - Kein Unterschied der Rezidivraten bei Patienten mit oder ohne Thrombophilie ( $p=0.351$ ), 85% getestet

# Provozierende Faktoren

- Starke provozierende Faktoren
  - Gipsimmobilisation und/oder Frakturen einer unteren Extremität, Chirurgischer Eingriff >30min in Vollnarkose, Bettlägrigkeit >3Tage, aktive Krebserkrankung
- Moderate und schwache provozierende Faktoren
  - Schwangerschaft, Wochenbett, östrogenhaltige Kontrazeption oder HRT, immobilisierende Reise über 6h

Die Tatsache ob eine VTE provoziert ist oder nicht  
ist fundamental  
für das Abschätzen des Rezdivrisikos!

# VTE und Alter





# VTE und Alter

- Risiko bei unter 50 Jährigen ca. 1:1000
- Exponentieller Anstieg bei über 60 Jährigen -> Risiko bei 75 Jährigen 1:100<sup>1</sup>

Eine hereditäre Thrombophilie erhöht das Risiko bei über 60 Jährigen nicht mehr zusätzlich<sup>2</sup>

# VTE und Familienanamnese

- Positive Familienanamnese nicht einheitlich definiert
- Der Zusammenhang einer positiven Familienanamnese und des VTE-Rezidivrisikos ist unklar<sup>1</sup>

Familienanamnese positiv wenn **erstgradige Verwandte** betroffen; stark positiv nur falls  $\geq 2$  erstgradige Verwandte mit bestätigter **VTE<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Hron et al. Am J Med 2006; <sup>2</sup>Pernoud et al. French consensus guideline. J Mal Vasc 2009

# Hereditäre Thrombophilie

- Klinisch relevant, wenn relatives Risiko mindestens 2x erhöht<sup>1,2</sup>
  - **Mangel natürlicher Inhibitoren**
    - Antithrombin
    - Protein C
    - Protein S
  - F5G1691A = FV R506Q = **Faktor V Leiden**
  - F2G20210A = **Prothrombingenmutation**

<sup>1</sup>Baglin et al. BJH 2010; <sup>2</sup>Pernoud et al. French consensus guideline. J Mal Vasc 2009

# Hereditäre Thrombophilie

	Antithrombin deficiency	Protein C deficiency	Protein S deficiency	F5 R506Q mutation	F2 G20210A mutation
Prevalence in the general population	0.02%	0.2%	0.03–0.13%	3–7%	0.7–4%
Relative risk for a first venous thrombosis	5–10	4–6.5	1–10	3–5	2–3
Relative risk for recurrent venous thrombosis	1.9–2.6	1.4–1.8	1.0–1.4	1.4	1.4
Relative risk for arterial thrombosis	No association	No consistent association	No consistent association	1.3	0.9
Relative risk for pregnancy complications	1.3–3.6	1.3–3.6	1.3–3.6	1.0–2.6	0.9–1.3

# AT-, PC-, PS - Mangel

- Prospektive Kohortenstudie<sup>1</sup>: 130 Patienten mit Mangel eines natürlichen Inhibitors und erster VTE, 8 Kontrollen mit erster VTE
  - Mediane Beobachtungszeit 4.6 Jahre, 81 Patienten mit Rezidiv
  - Jährliche Inzidenz Rezidivthrombose:
    - Protein S-Mangel: **8.4%** (5.8-11.7)
    - Protein C-Mangel: **6.0%** (3.9-8.7)
    - Antithrombin-Mangel: **10.0%** (6.1-15.4)
    - Ohne Thrombophilie: 1.0% (0.03-5.5)
- Patienten mit einem hereditären Mangel eines natürlichen Inhibitors haben ein relevant erhöhtes VTE-Rezidivrisiko<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Brouwer et al. Thromb Haemost 2009, <sup>2</sup>Baglin et al. BJH 2010, <sup>3</sup>Pernoud et al. French consensus guideline. J Mal Vasc 2009

# FVL und F2G20210A

- Falls alleine und in heterozygoter Form vorliegend kein erhöhtes VTE-Rezidivrisiko bewiesen (Daten inkonsistent)
- Falls **homozygot**, oder **compound-heterozygot** oder in Kombination mit einem Mangel eines natürlichen Inhibitors **Rezidivrisiko** erhöht

# Und der Rest...?

- **Persistierend erhöhter Faktor VIII**
  - Verschiedene Studien zeigen erhöhtes Rezidivrisiko, dieses wird jedoch sehr unterschiedlich bewertet, unterschiedliche cut-off Werte, Akutphaseprotein
  - Wert bezüglich Management der Patienten unklar
- **Homocystein**
  - Homocystinurie mit Homocystein im Exzess (>100µmol/l) zeigt eine erhöhtes VTE-Risiko
  - Prospektive Studien: sehr moderates VTE-Risiko für erhöhtes Homocystein >95. Perzentile, OR 1.5<sup>1</sup>, Daten bezüglich Rezidivrisiko inkonsistent
  - Wert bezüglich Management der Patienten unklar
- Weitere genetische Polymorphismen
  - **MTHFR-Mutation C677T**: Kein unabhängiger Risikofaktor für VTE<sup>2</sup>
  - PAI-4G/4G, Thrombozyten-Glycoproteine etc.: Datenlage kontrovers oder unklar

<sup>1</sup>Naess et al. BJH 2008, <sup>2</sup>Varga et al. Semin Thromb Hemost 2008

Baglin et al. BJH 2010; Pernoud et al. French consensus guideline. J Mal Vasc 2009

# Erworbene Thrombophilien

- Antiphospholipid Syndrom
  - Persistenz eines Lupus Antikoagulans oder von Antiphospholipid-Antikörpern: VTE-Rezidivrisiko nach Absetzen Antikoagulation mindestens 2x erhöht<sup>1</sup>
  - OAK vermindert Rezidivrisiko<sup>1</sup>

Der Nachweis eines APS kann die Dauer der OAK nach erster VTE beeinflussen<sup>2</sup>



# Erarbeitung von Guidelines

- Prospektive randomisierte Studien fehlen oft
- Die vorliegenden, oft retrospektiven Resultate sind gelegentlich widersprüchlich
- Ein gewisser Kostendruck kann die Erstellung von Guidelines beeinflussen

Die vorliegenden Empfehlungen basieren vorwiegend auf tiefen (Grad C) oder moderaten (Grad B) Evidenz-Leveln.

# Guidelines

- **Französische Guidelines<sup>1</sup>**
  - Wer: Relativ liberales Screening bei unter 60 Jährigen, Familienscreening bei AT, PC, PS, Rest im Einzelfall
  - Was: **PC, PS, AT, FVLeiden, FIIG20210A, APS**
- **Britische Guidelines<sup>2</sup>**
  - Wer: Familienscreening nur bei PS, PC, AT, Schwangere mit VTE-Anamnese oder positiver Familienanamnese, allenfalls Patienten mit VTE und stark positiver Familienanamnese, Neugeborene mit Purpura fulminans
  - Was: **PC, PS, AT, FVLeiden, FIIG20210A**
- **Andere<sup>3</sup>**
  - z.B. Middeltorp und Vlieg: Kein Routinemässiges Thrombophiliescreening

<sup>1</sup>Pernoud et al. French consensus guideline. J Mal Vasc 2009, <sup>2</sup>Baglin et al. BJH 2010,

<sup>3</sup>Middeldorp und Vlieg BJH 2008

# Patienten mit symptomatischer VTE

- Empfohlen falls
  - Grundsätzlich: nur durchführen falls potentiell klinische Konsequenzen oder mögliche Familienabklärung
    - Patient jünger als 60 jährig
    - Erstmalige oder rezidierte unprovoked proximale TVT oder LE
    - Frauen im gebärfähigen Alter, egal ob VTE provoziert oder nicht
- Nicht empfohlen falls
  - Distale Thrombose
  - Zentralvenenthrombose Auge
  - Oberflächliche Thrombophlebitis

# Familienabklärung

- Nur empfohlen falls:
  - Jünger als 60 jährig
  - Indexpatient mit schwerer Thrombophilie
    - Antithrombin- , Protein C-, Protein S-Mangel
    - Homozygote FVLeiden oder FII G202010A
    - Compound-Heterozygote FVLeiden / FII G202010A
  - Frauen vor östrogenhaltiger Kontrazeption und positiver Familienanamnese (erstgradige Verwandte) und/oder bekannter hereditärer Thrombophilie in der Familie

## Was muss weiter beachtet werden?

- Immer Quick mitmessen um Protein C und Protein S beurteilen zu können
- Bei Nachweis einer APC-Resistenz soll molekulargenetisch nach F5G1691A gesucht werden; falls ein F5G1691A bekannt ist, muss nicht zusätzlich eine APC-Resistenz gesucht werden
- Nachgewiesene Mängel von Protein S, Protein C oder Antithrombin müssen in mindestens einer weiteren Probe bestätigt werden

Die Resultate müssen von einem erfahrenen Kliniker interpretiert und mit dem Patienten besprochen werden

# Konklusion

- Eine VTE ist **multifaktoriell** bedingt und durch den Nachweis einer Thrombophilie nicht genügend erklärt
- Ein Thrombophiliescreening soll nur durchgeführt werden, wenn sich daraus potentiell **klinische Konsequenzen** ergeben
- Es soll nur für thrombophile Faktoren gescreent werden, die für den Patienten ein **relevantes Risiko** bedeuten

VIELEN DANK FÜR DIE  
AUFMERKSAMKEIT!