

u^b

b
UNIVERSITÄT
BERN



Venöse Thromboembolien Thrombophilie Antikoagulation

Prof. Dr. med Dr. phil. W. A. Wuillemin
Senior Consultant
Abteilung Hämatologie
Hämatologisches Labor
Luzerner Kantonsspital

Zentrum für Hämatologie



u^b

b
UNIVERSITÄT
BERN



Venöse Thromboembolien

Thrombophilie

Antikoagulation

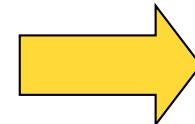
Prof. Dr. med Dr. phil. W. A. Wuillemin
Senior Consultant
Abteilung Hämatologie
Hämatologisches Labor
Luzerner Kantonsspital

Zentrum für Hämatologie



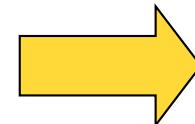
Thromboembolische Erkrankungen (TE)

- Blutgerinnsel können die Blutgefäße am Entstehungsort verstopfen:



Thrombose

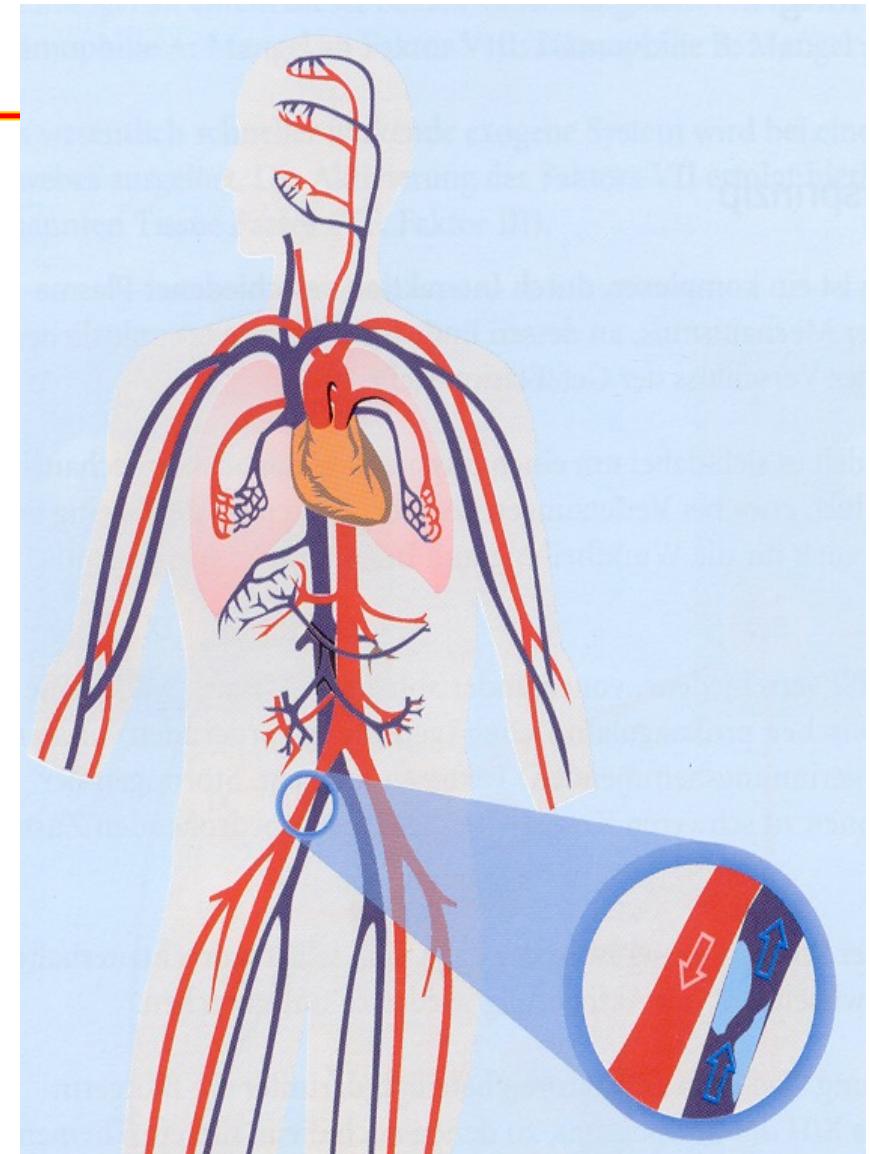
- Blutgerinnsel werden vom Blutstrom fortgeschleppt und bleiben stecken:



Embolie

Thromboembolien

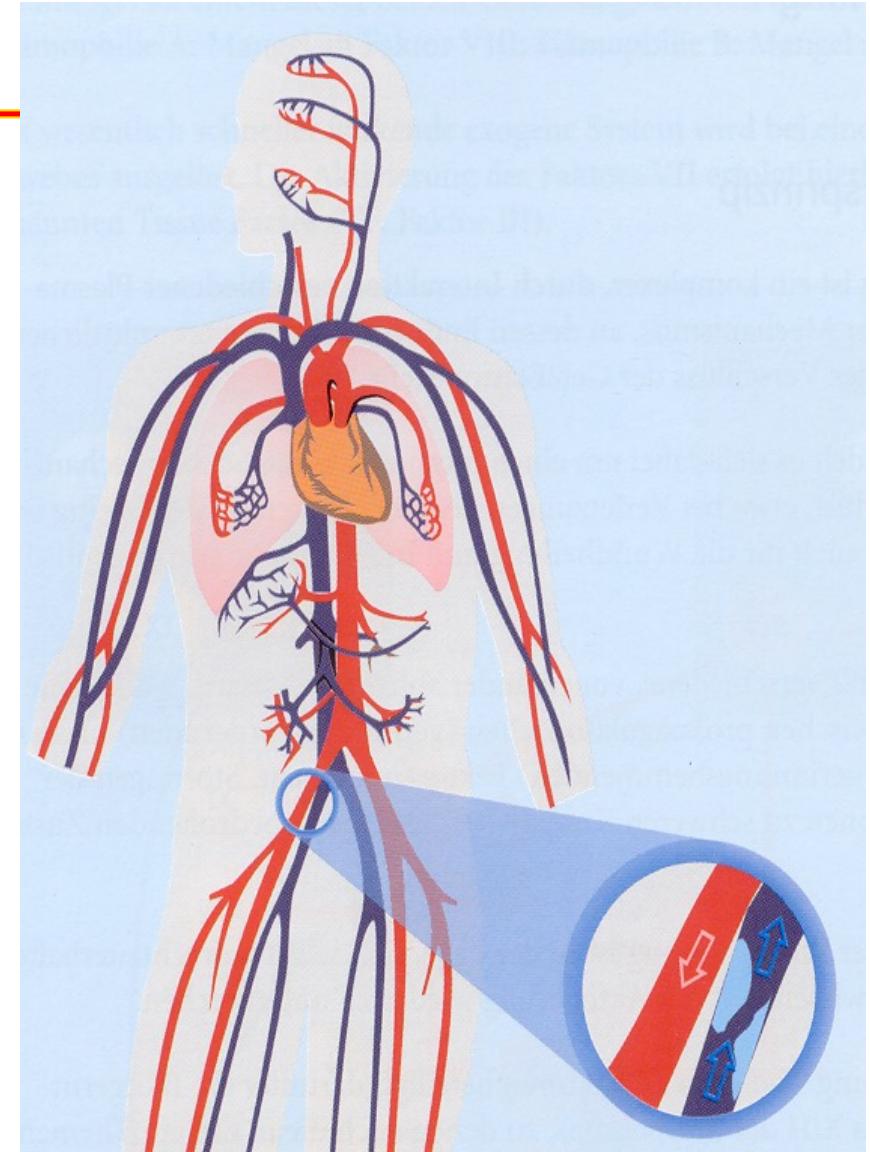
- Arterien
 - Herzkratzgefäß:
Herzinfarkt
 - Hirngefäß:
Hirninfarkt
 - Bein-Arterie:
PAVK
 - etc.



Thromboembolien

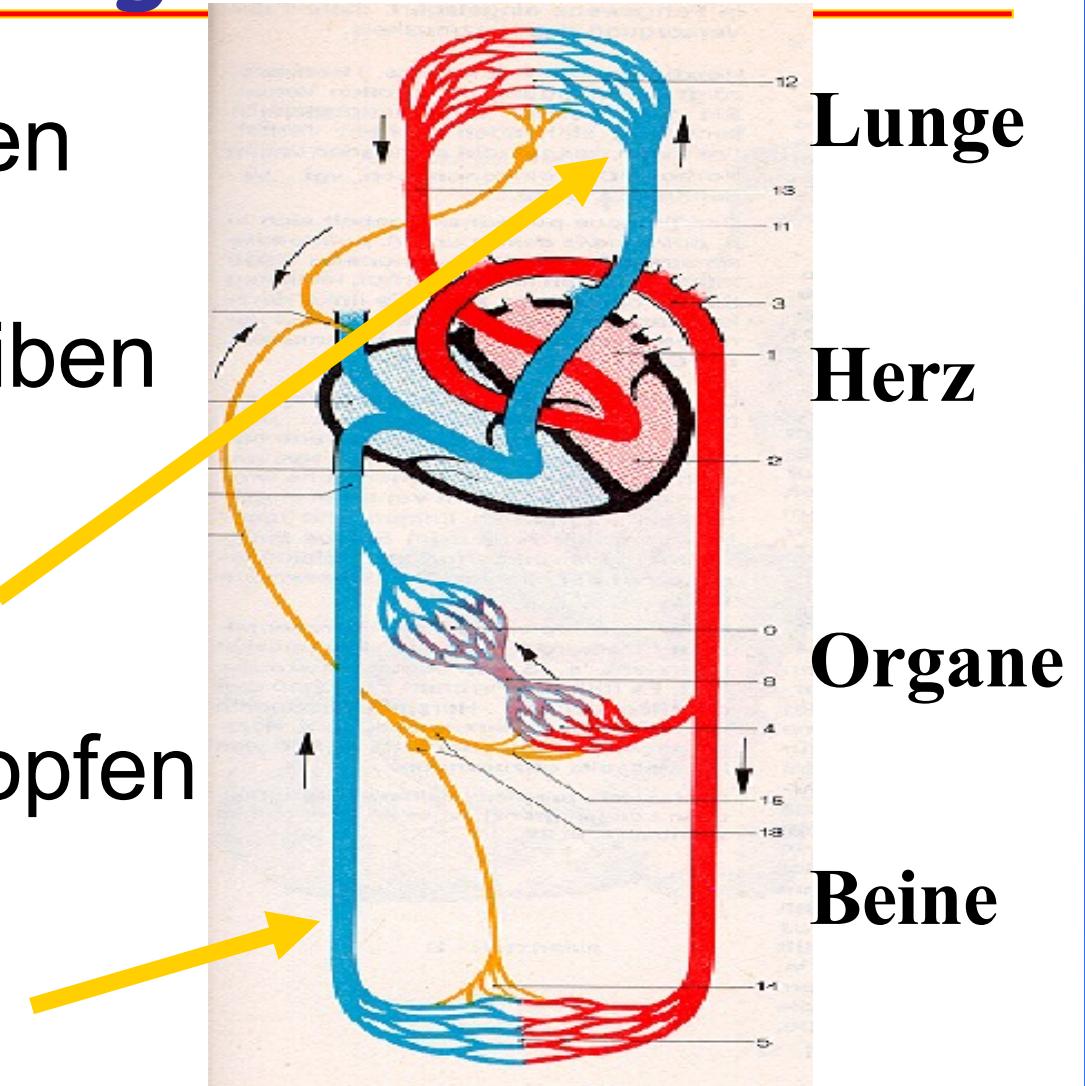
■ Venen

- Beinvenenthrombose
- Lungenembolie
- Hirnvenenthrombose
- Bauchvenenthrombose
- etc.



Was ist eine Venenthrombose oder eine Lungenembolie ?

- Blutgerinnsel werden vom Blutstrom fortgeschleppt und bleiben stecken:
Lungenembolie
- Blutgerinnsel verstopfen die Blutgefäße :
Venenthrombose



Symptome TVT / LE

Beinvenenthrombose

- Schwellung
- Schmerzen
- Rötung
- Überwärmung
- eingeschränkte Beweglichkeit

Lungenembolie

- Atemnot
- Schmerzen
- schnelles Atmen
- blaue Lippen
- Ohnmacht
- Kreislaufstillstand

Symptome TVT / LE

Beinvenenthrombose

- Schwellung
- Schmerzen
- Rötung
- Überwärmung
- eingeschränkte Beweglichkeit

Lungenembolie

- Atemnot
- Schmerzen
- schnelles Atmen
- blaue Lippen
- Ohnmacht
- Kreislaufstillstand

u^b

^b
UNIVERSITÄT
BERN



Venöse Thromboembolien **Thrombophilie** Antikoagulation

Prof. Dr. med Dr. phil. W. A. Wuillemin
Senior Consultant
Abteilung Hämatologie
Hämatologisches Labor
Luzerner Kantonsspital

Zentrum für Hämatologie



Thrombophilie

Thrombophilie

Wikipedia

Die **Thrombophilie** (altgriechisch *thrombos* ‚Klumpen‘ und *phileein* ‚lieben‘) oder **Thromboseneigung** bezeichnet die genetisch bedingte oder erworbene Neigung zur Bildung von **Blutgerinnseln** innerhalb von Blutgefäßen (**Thrombose**) oder von **Embolien** infolge veränderter Eigenschaften von Blutzellen, Blutplasma, Blutströmung und/oder Gefäßwänden.



Normaler Schutz vor Thrombosen

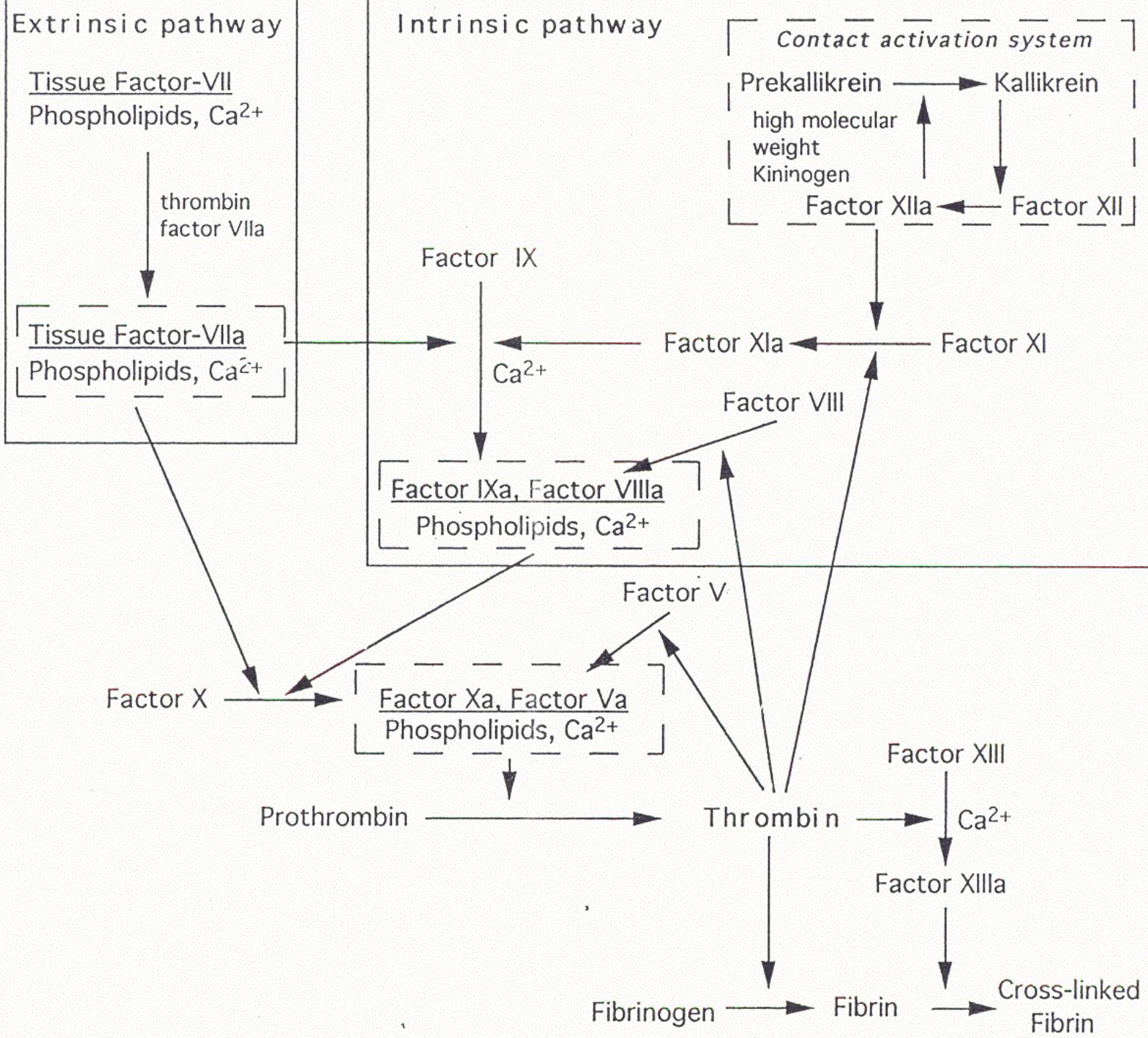
- Endothel
 - Die Blutgefäße sind mit Zellen (Endothel) ausgekleidet, welche verhindern, dass es zu einer Gerinnungsaktivierung kommt
- Hemmer der Gerinnung:
 - Antithrombin
 - Protein C/S System
- Fibrinolyse System
 - Wird doch ein Gerinnsel gebildet, kommt es zur Aktivierung der Fibrinolyse mit in der Folge Auflösung des Gerinnsels

u^b

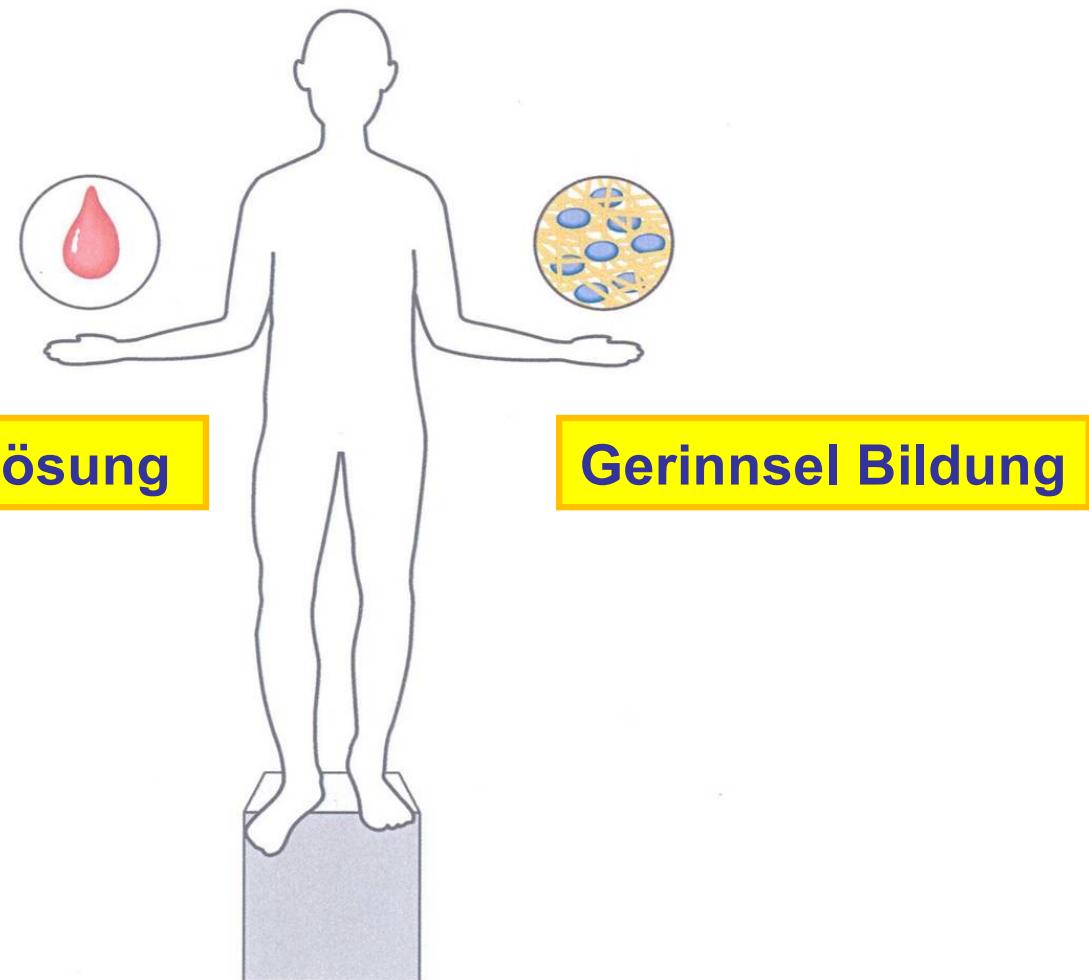
b
UNIVERSITÄT
BERN



Gerinnung Wasserfall- artige Aktivierung

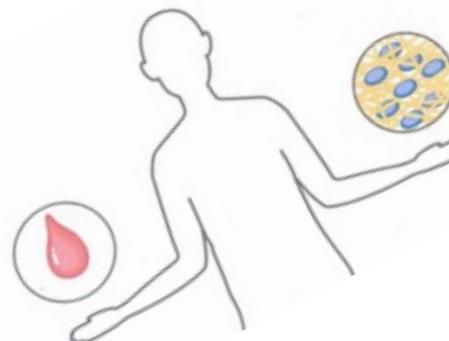


Blutstillung normalerweise im Gleichgewicht

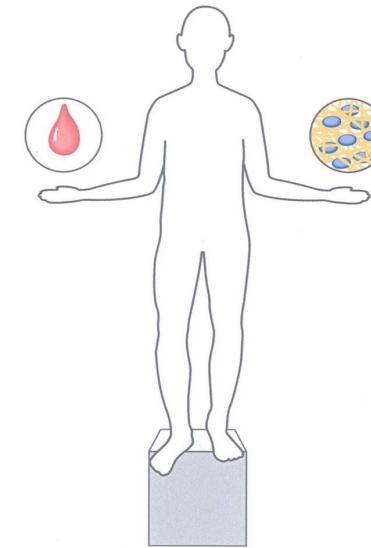


Ungleichgewicht Thrombose / Blutung

Blutungsneigung



Thromboseneigung



venöse Thrombophilie

Risikofaktoren

- **Erworbene
Risikofaktoren**
- **Hereditäre
Risikofaktoren**

Erworbbene Risikofaktoren

Erworbbene Risikofaktoren

- Alter
- Schon einmal gehabte Thrombose/Lungenembolie
- Immobilisation, lange Reise
- Chirurgischer Eingriff
- Tumorerkrankung
- Hormone
- Schwangerschaft / Wochenbett
- Knochenmark Krankheiten
- Antiphospholipidantikörper Syndrom

Relatives Risiko bei erworbenen Risikofaktoren

- Kein Risikofaktor Referenzgruppe
- Frühere venöse Thromboembolie 10
- Chirurgie 6
- Hospitalisation 11
- Immobilisation 9
- Schwangerschaft 5-10
- Wochenbett 10-30
- Hormone 2-4

Hereditäre Risikofaktoren

Hereditäre Risikofaktoren

- **Mangel an:**
zu wenig Funktion

- Antithrombin
- Protein C
- Protein S

- **Mutationen:**
zu viel Funktion

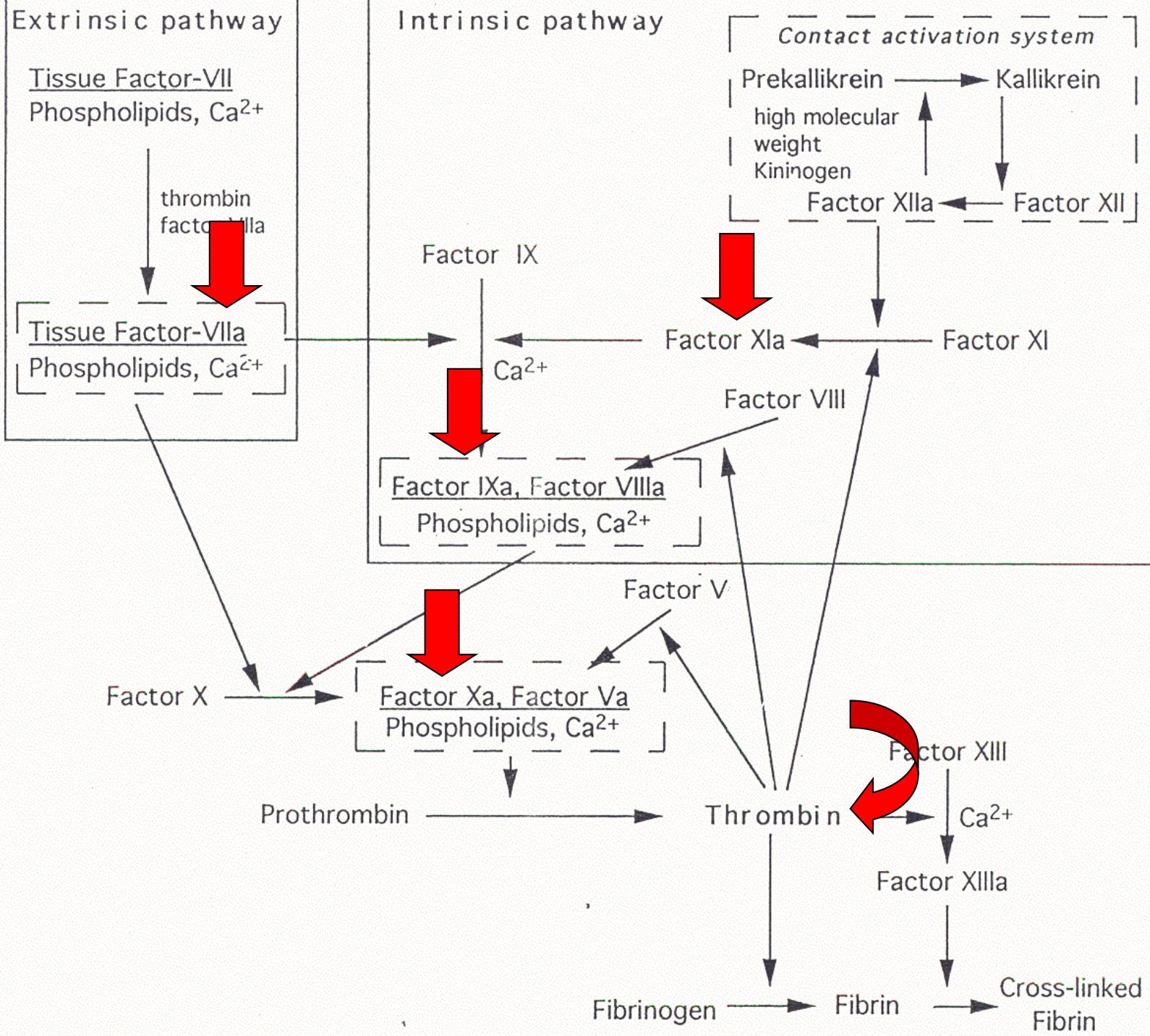
- FV Leiden
- APC Resistenz
- F II Mutation

Antithrombin

- AT: 2000-fache Potenzierung durch Heparin
hemmt aktivierte Gerinnungsfaktoren (**IIa, Xa, VIIa, IXa, XIa, etc**)

Antithrombin Mangel:

- Prävalenz: 0.02 %
- Relatives Risiko (RR) venöse TE: 20

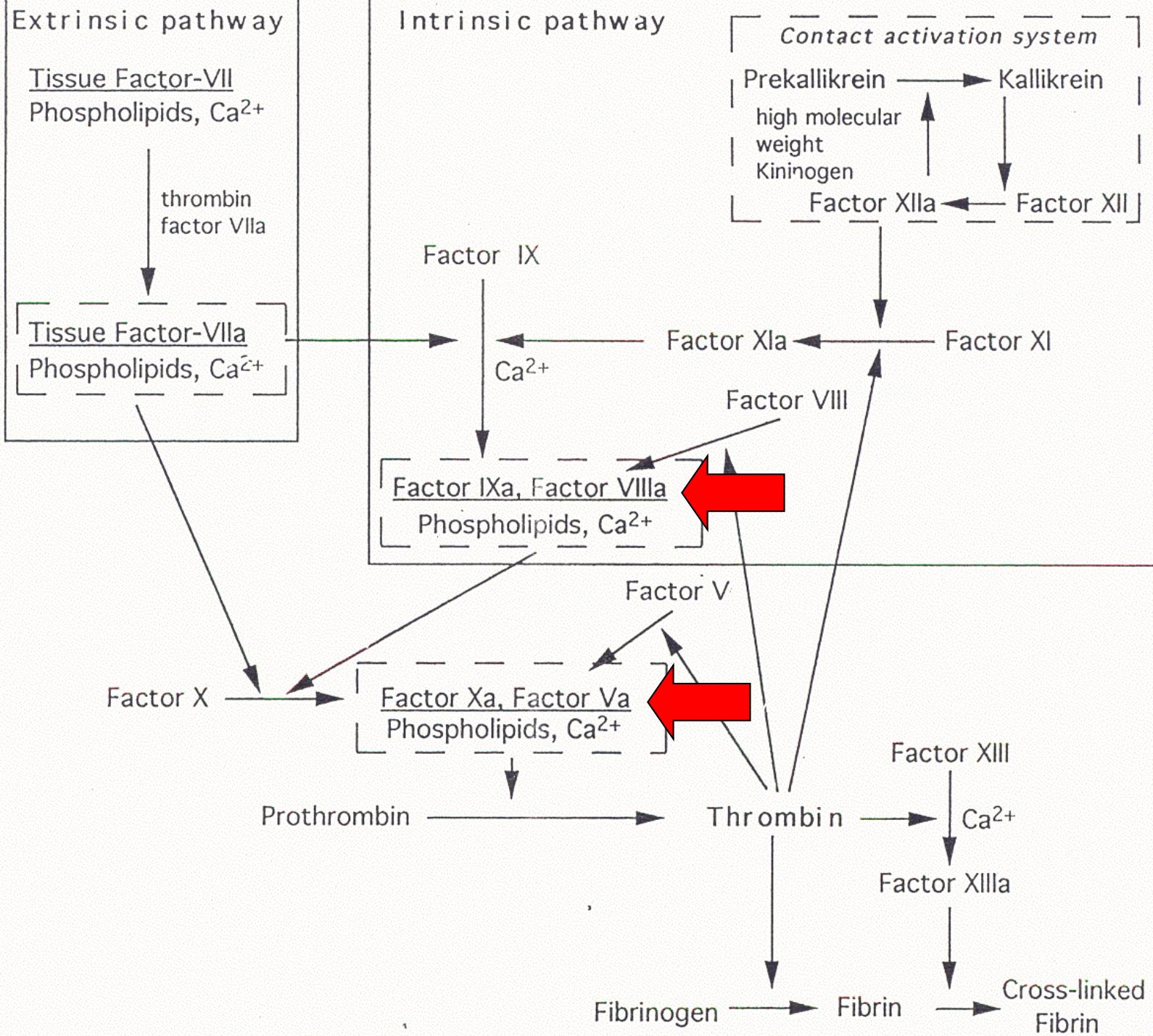


Protein C

Vitamin-K abhängig, braucht Kofaktor Protein S
Halbwertszeit: 5-7 h, Inaktivierung von FVa / FVIIIa

Protein C Mangel:

- Prävalenz: 0.2 %
- Relatives Risiko (RR) venöse TE: 10

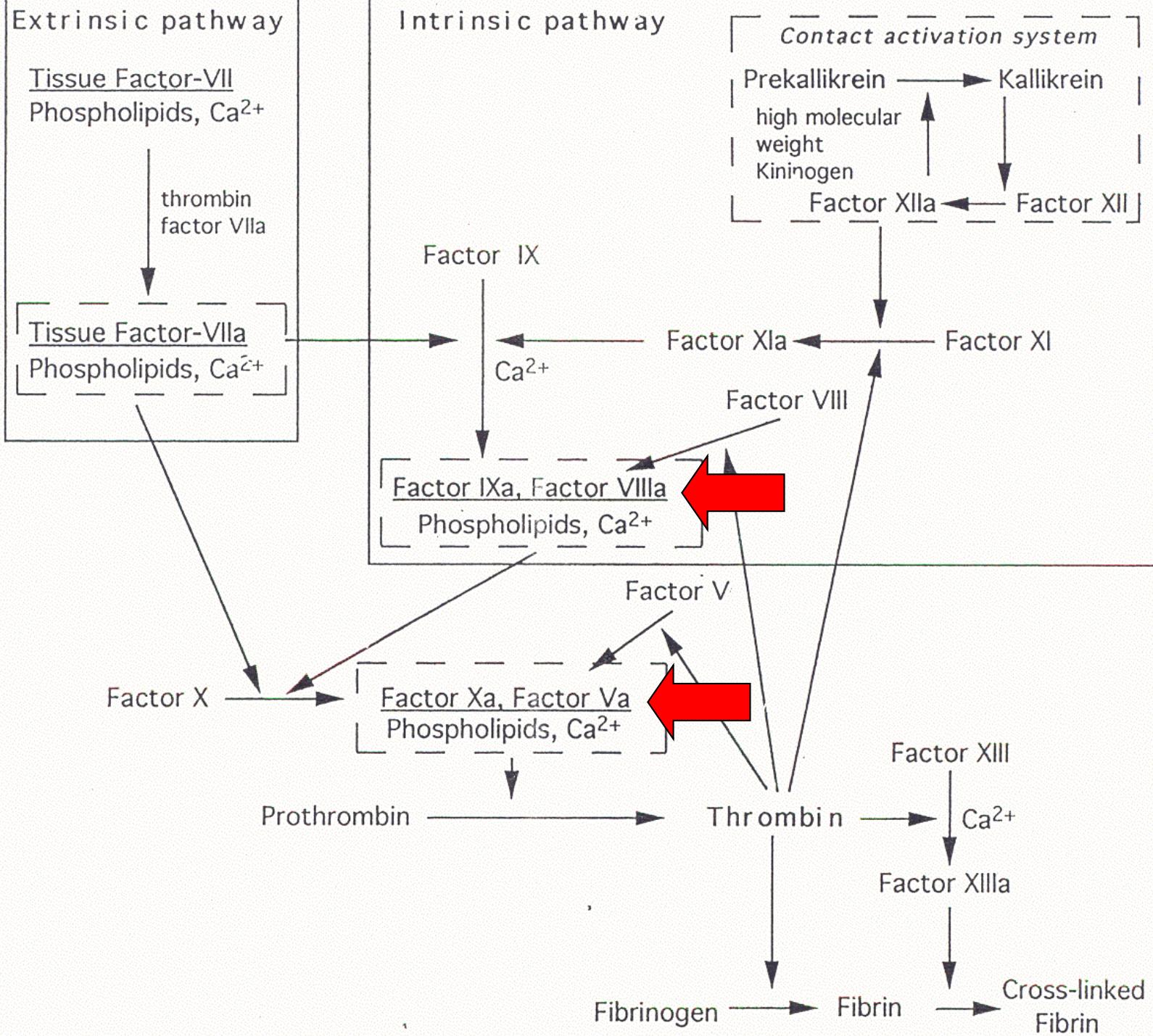


Protein S

Vitamin-K abhängig, Kofaktor von Protein C
Inaktivierung von FVa / FVIIIa

Protein S Mangel:

- Prävalenz: < 1 %
- Relatives Risiko (RR) venöse TE: 10

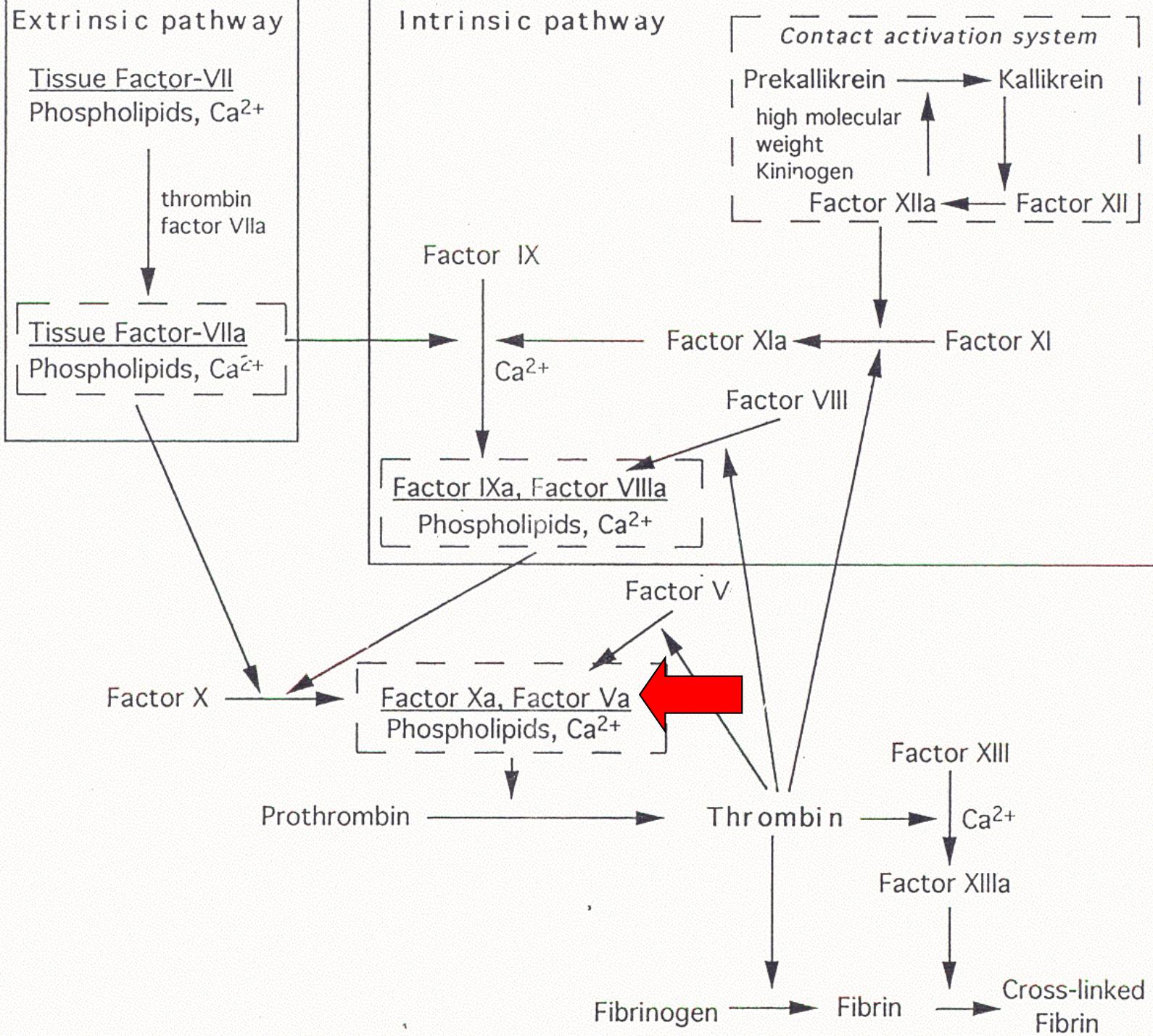


APC-Resistenz/F V Leiden

- Faktor V ist resistent auf Inaktivierung durch APC
- Ursache: Mutation im Faktor V
 - **genannt Faktor V Leiden**
- Prävalenz: 5-10 %
- Risikoerhöhung für venöse Thromboembolien:

FV Leiden	4-8 fach
Pille	2-4 fach
Beides	30-fach
FVL Homozygot	100-fach

(Interaktion!)



F II Mutation

- Mutation im Prothrombin-Gen mit in der Folge höherem Faktor II

- Prävalenz: 2 - 5 %
- Relatives Risiko (RR) venöse TE: 2 - 6

Risiko bei hereditären Risikofaktoren

	<u>RR</u>	<u>PAR</u>
■ Kein Risikofaktor	1	
■ Antithrombin Mangel	10-20	1-2%
■ Protein C Mangel	10	1-2%
■ Protein S Mangel	10	1-2%
■ FV Leiden	5-10	25%
■ FII Mutation	2-6	10%

u^b

^b
UNIVERSITÄT
BERN



Venöse Thromboembolien Thrombophilie Antikoagulation

Prof. Dr. med Dr. phil. W. A. Wuillemin
Senior Consultant
Abteilung Hämatologie
Hämatologisches Labor
Luzerner Kantonsspital

Zentrum für Hämatologie



Antikoagulation

Patienten mit:

- Venöse Thromboembolie
 - Tiefe Venenthrombose
 - Lungenembolie
- Arterielle Thromboembolie
 - Vorhofflimmern
 - Herzkrankheiten
 - Künstliche Herzklappen

Therapie und Prophylaxe

Antikoagulantien - welche?

- Vitamin K Antagonisten (VKA)
 - Marcoumar, Sintrom
- Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)
- Heparine
 - Standard Heparin
 - Nieder Molekulare Heparine



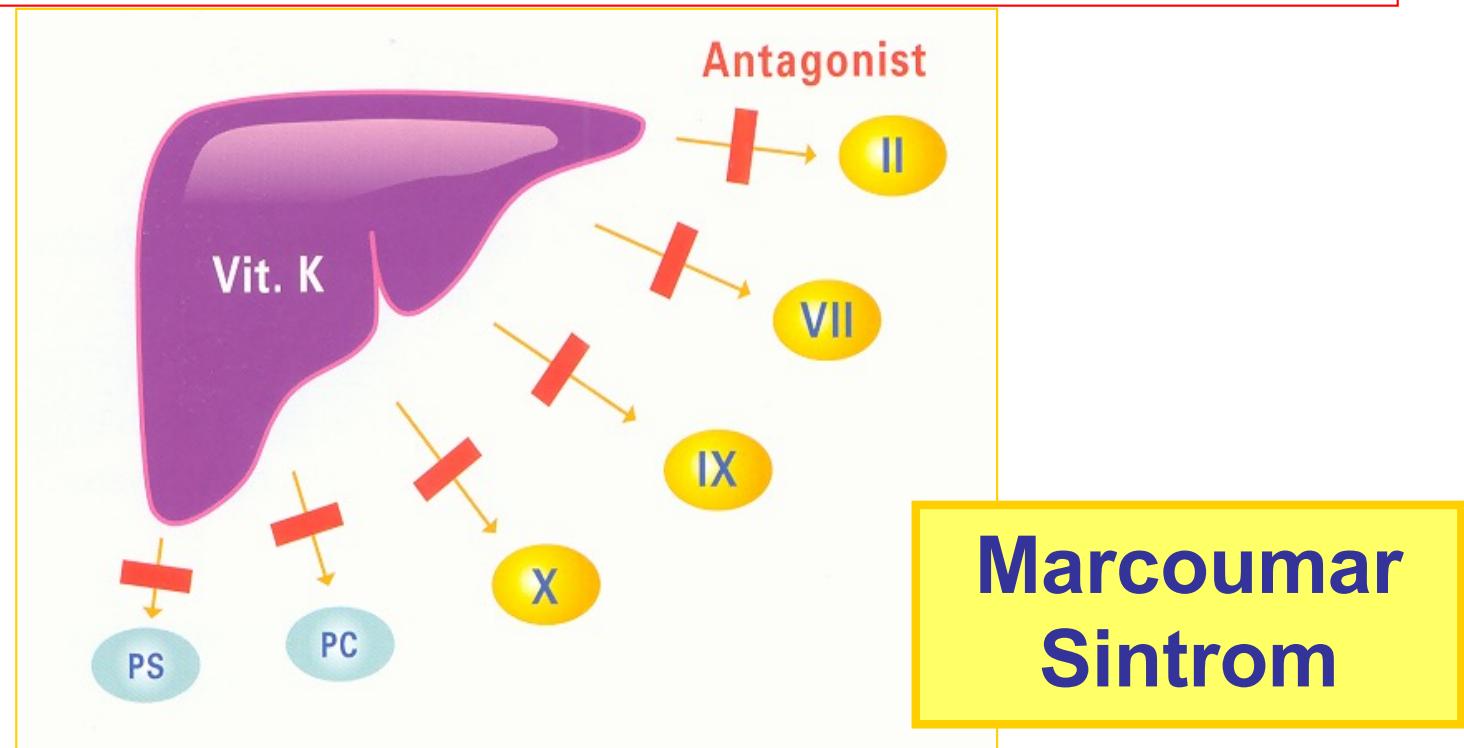
Antikoagulantien - welche?

- Vitamin K Antagonisten (VKA)
 - Marcoumar, Sintrom
- Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)
- Heparine
 - Standard Heparin
 - Nieder Molekulare Heparine



Vitamin K Antagonisten

Vitamin K Antagonisten verhindern die Bildung normaler Vitamin K abhängiger Gerinnungsfaktoren



Extrinsic pathway
Tissue Factor-VII
Phospholipids, Ca^{2+}

thrombin
factor VIIa

Intrinsic

Factor IX
Phospholipids, Ca^{2+}

Factor Xa
Factor XIIa
Factor XII

**Verminderte
Produktion von
Gerinnungsfaktoren**

Factor V
Factor XIII
 Ca^{2+}
Factor XIIIa

Prothrombin

↑

Factor X

↑

Factor Xa, Factor Va
Phospholipids, Ca^{2+}

Thrombin

Fibrinogen

Fibrin

Cross-linked
Fibrin

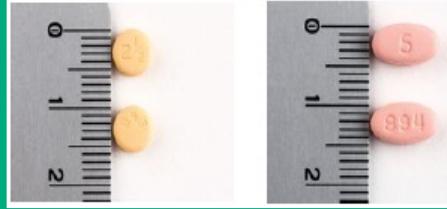
Marcoumar

Antikoagulantien - welche?

- Vitamin K Antagonisten (VKA)
 - Marcoumar, Sintrom
- Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)
- Heparine
 - Standard Heparin
 - Nieder Molekulare Heparine

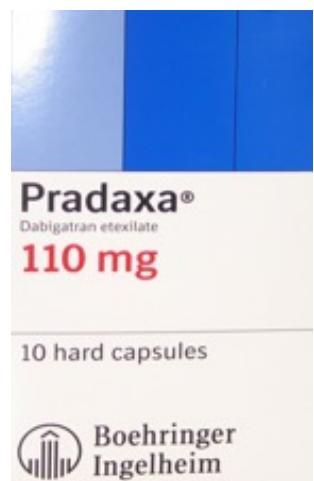


DOAK

Apixaban Eliquis®	Edoxaban Lixiana®	Rivaroxaban Xarelto®	Dabigatran Pradaxa®
Tablette 5/10 mm	Tablette 11 mm	Tablette 6 mm	Kapseln 18 mm
			

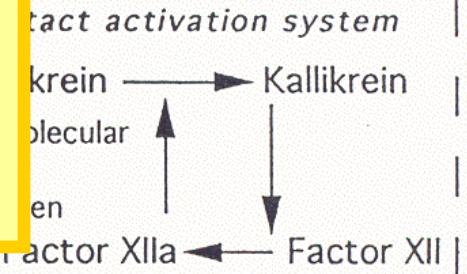


28 Filmtabletten



Hämatologie LUKS

Wirkungsort Wirk-Mechanismus

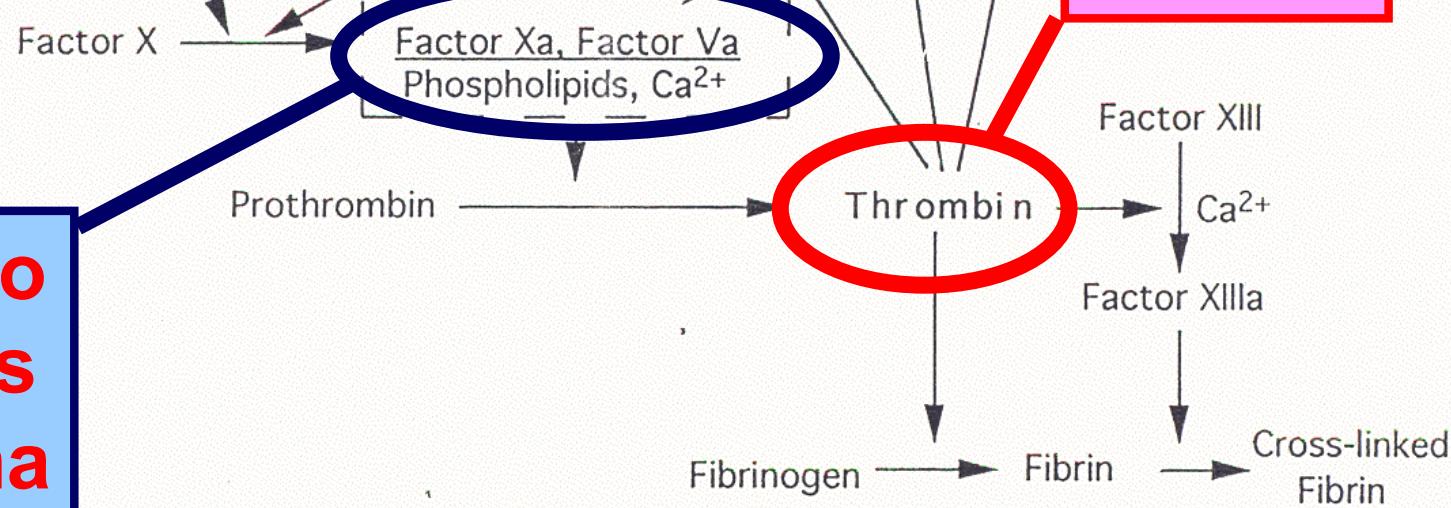


**Hemmt nur
aktivierte
Faktoren**

direkt !

Pradaxa

**Xarelto
Eliquis
Lixiana**



DOAK

Zugelassene Indikationen 2025

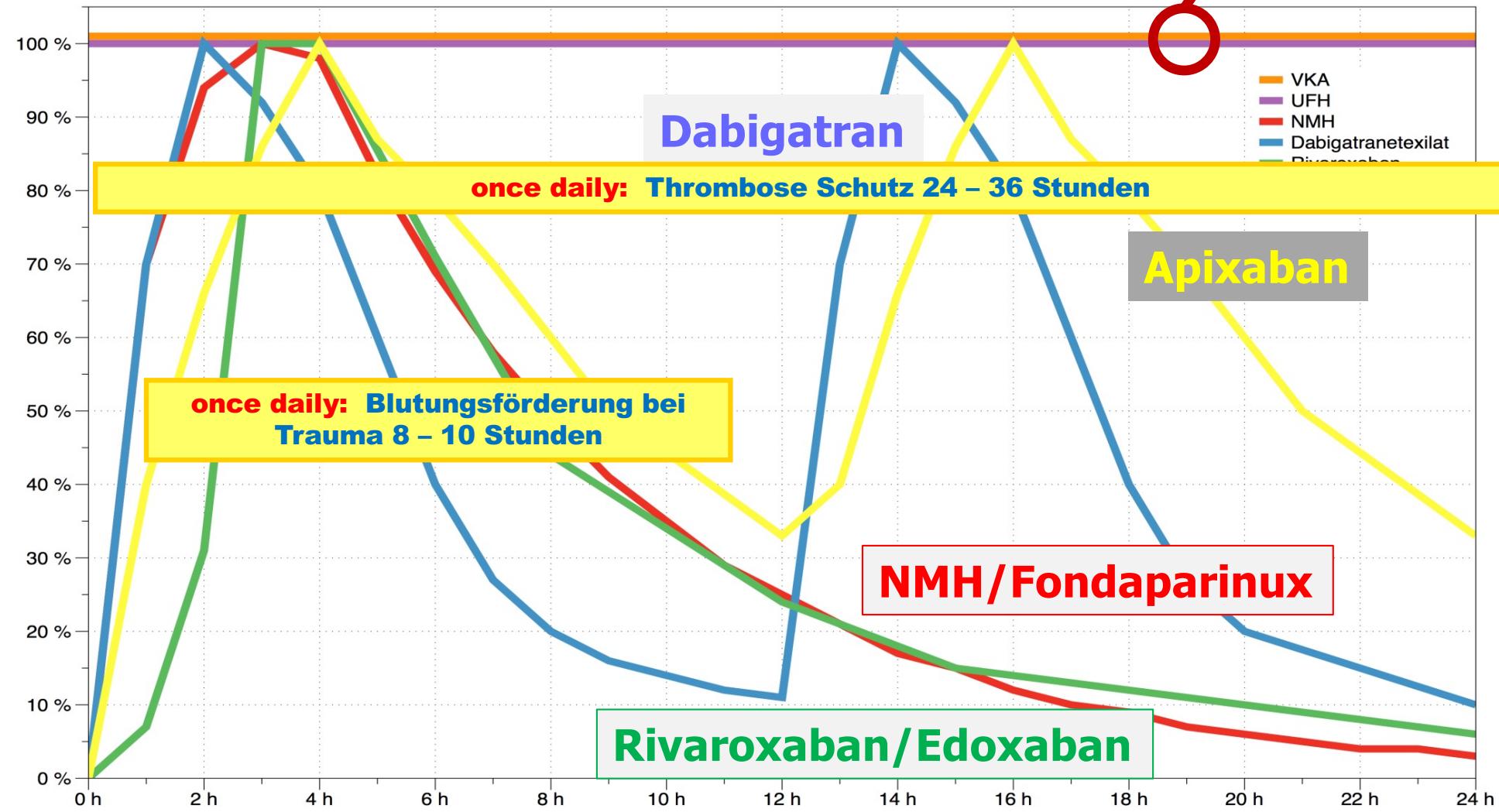
- Prophylaxe: Orthopädie
 - Apixaban - Rivaroxaban
- Prophylaxe: Medizin/Allgemeine Chirurgie
 - keines
- Venöse Thromboembolien Therapie
 - Apixaban - Dabigatran – Edoxaban- Rivaroxaban
- Vorhofflimmern
 - Apixaban - Dabigatran – Edoxaban- Rivaroxaban
- Mechanische Herzklappe: keines!

**Nicht
Schwangerschaft
Stillen**

Medikamentenspiegel 24 h

Nagler, Wuillemin. Therapeutische Umschau 2012; 69 (11)

VKA - UFH



Antikoagulantien - welche?

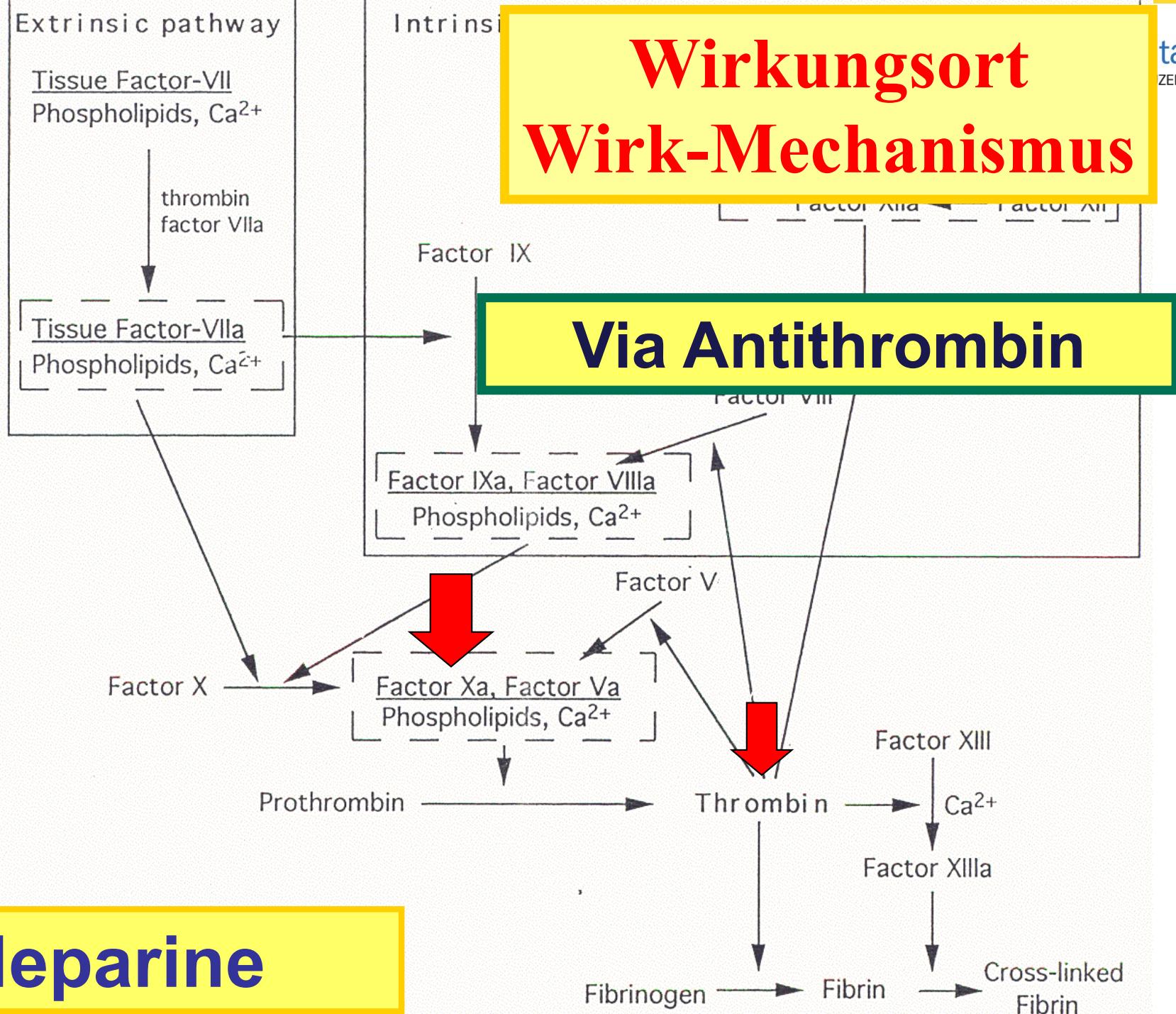
- Vitamin K Antagonisten (VKA)
 - Marcoumar, Sintrom
- Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)
- Heparine
 - Standard Heparin: **Infusion**
 - Nieder Molekulare Heparine
 - **(Arixtra)**



Niedermolekulare Heparine (NMH)



Wirkungsort Wirk-Mechanismus



Heparine