

ANGIO UPDATE 2023

10. und 11. März

Hot Topic: Angeborene und erworbene Thrombophilie

Bettina Kemkes-Matthes, Gießen

Interessenkonflikte

Vortragstätigkeit:

Bayer, Bayer vital, Biotest, BMS - Pfizer, Sanofi-Aventis, Takeda

Beratertätigkeit:

Bayer vital, Biomarin, sobi, Takeda

THROMBOPHILIE

Einleitung

AT, PC und PS

Faktor VIII:c

APA-Syndrom

Covid-19

Hormone und Schwangerschaft

Fazit für Klinik und Praxis

THROMBOPHILIE – Risikofaktoren

tragen dazu bei, das individuelle Thrombose Risiko zu erhöhen.

Foto: Kemkes-Matthes



Das gilt für

- das Auftreten spontaner Thrombosen
- das Auftreten von Thrombosen in Risikosituationen
- das Rezidivrisiko

Thrombophilie – Risikofaktoren haben damit

- Einfluss auf evtl. nötige Primär - Prophylaxe
- Einfluss auf die Dauer / Intensität der Antikoagulation nach Thrombose

THROMBOPHILIE – Risikofaktoren

- **gegeben / Umfeld**
 - Alter, Geschlecht, Körpergröße, ethnische Zugehörigkeit, körperliche Aktivität, sozioökonomisches Umfeld,....
- **erworben**
 - Immobilisation, OPs, Malignome, Schwangerschaft, Hormone (Östrogen !), BMI, erworbene Mutationen, Antikörper, ...
- **hereditär**
 - Gerinnungsdefekte, Blutgruppe, Homocystein, Lipoprotein (a),...
- **„mixed“**
 - Faktor VIII:c, vWF, Fibrinogen

THROMBOPHILIE – Diagnostik

- **gegeben / Umfeld**
 - Alter, Geschlecht, Körpergröße, ethnische Zugehörigkeit, körperliche Aktivität, sozioökonomisches Umfeld,....
- **erworben**
 - Immobilisation, OPs, Malignome, Schwangerschaft, Hormone, BMI, **erworbene Mutationen, Antikörper, ...**
- **hereditär**
 - **Gerinnungsdefekte, Blutgruppe, Homocystein, Lipoprotein (a),...**
- „mixed“
 - **Faktor VIII:c, vWF, Fibrinogen**

**Anamnese
+ Labor**

THROMBOPHILIE

Einleitung

AT, PC und PS

Faktor VIII:c

APA-Syndrom

Covid-19

Hormone und Schwangerschaft

Fazit für Klinik und Praxis

M.E. de la Morena-Barrio et al., Blood 2022; 140 (2): 140-151
Two SERPINC1 variants affecting N-glycosylation of Asn224 cause severe thrombophilia not detected by functional assays.

2 „neue“ Antithrombin Defekte

- zu entdecken lediglich über
 - gestörte anti Faktor VIIa Aktivität
 - gesteigerte Thrombin-Generierung
 - Sequenzierung

C. Bravo-Peréz et al., Am J Hematol. 2022; 97(2): 216-255
Molecular and clinical characterization of transient antithrombin deficiency: A new concept in congenital thrombophilia.

Antithrombin-Mangel

- alle Proben verminderte AT Aktivität (< 80 % d.N.)
- 305 Patienten
 - 260 Patienten (85,2 %) genetischer Defekt

Transienter Antithrombin-Mangel

- mindestens 1 Probe mit normaler AT Aktivität (> 80 % d.N.)
- 139 Patienten
 - 61 Patienten (43,9 %) genetischer Defekt

C. Bravo-Peréz et al., Am J Hematol. 2022; 97(2): 216-255

Molecular and clinical characterization of transient antithrombin deficiency: A new concept in congenital thrombophilia.

	AT-Mangel	Transienter AT-Mangel
Antithrombin Akt. (minimum) (% d.N.)	48,1 ± 12,9	64,4 ± 8,9
Venöse Thrombosen (%)	73,5	59,0
Arterielle Thrombosen (%)	6,9	18,0

C. Bravo-Peréz et al., Am J Hematol. 2022; 97(2): 216-255

Molecular and clinical characterization of transient antithrombin deficiency: A new concept in congenital thrombophilia.

Antithrombin-Mangel

- wird zu selten diagnostiziert.**
- Pathogenetischer Mechanismus einiger Mutationen (insbesondere beim transienten Defizit) könnte von äußeren Einflussfaktoren abhängen oder nur zeitweise vorliegen.**

Hart et al., Hämostaseologie 2022; 42:320-329

Management of Antithrombin Deficiency in Pregnancy

Frauen mit VTE in der Vorgeschichte wird eine Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin (NMH) in therapeutischer Dosierung während der Schwangerschaft und im Wochenbett durchgeführt. Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte mit jedoch positiver Familienanamnese und / oder weiteren Risikofaktoren erhalten eine prophylaktische Antikoagulation entsprechend des Hochrisiko-Bereichs. Ein Monitoring der anti-Xa Aktivität unter Behandlung mit NMH kann in speziellen Situationen erwogen werden. Die Substitution von Antithrombin-Konzentraten wird im Rahmen einer akuten VTE, die unter therapeutischer Antikoagulation aufgetreten ist, sowie zur Geburt empfohlen. Die Geburtsplanung sollte in enger Zusammenarbeit mit den Fachbereichen Hämostaseologie / Gefäßmedizin, Anästhesie und Geburtshilfe erfolgen. Daten aus prospektiven klinischen Studien sind notwendig, um das hämostaseolo-

G.W. Moore et al., JTH 2023;21:164-174

**Factor V Leiden-independent activated protein C resistance:
Communication from the plasma coagulation inhibitors
subcommittee of the ISTH Scientific and Standardisation Committee**

Faktor V Leiden Mutation

verantwortlich über > 90 % aPC Resistenz.

aPC Ratio-Teste

abgestimmt auf Diskriminierung FVL + / - .

Andere Ursachen

der aPC Resistenz dadurch meist übersehen.

Andere Ursachen von aPC Resistenz

- andere Faktor V Varianten.
- Elevation von Gerinnungsfaktoren
(II, V, VIII, IX, X).
- Verminderung von Protein C und S.
- Schwangerschaft.
- Einnahme von Östrogen.

Andere Ursachen von aPC Resistenz

Zur **Erfassung spezielle aPC Tests nötig, wie**

- Klassische CAPC Ratio**
- ETP-basierte APC-Ratio**

Keine Vorverdünnung!

M. Baroni et al.

Bleeding, Thrombosis and Vascular Biology 2022; 1:45-49

Protein S on the surface of plasma lipoproteins: a potential mechanism for protein S delivery to the atherosclerotic plaques?

Patienten:

10 männliche Patienten – Thrombendarteriektomie

10 gesunde männliche Personen

Messung:

Plasma Protein S

LDL und HDL Cholesterin

Untersuchung der atherosklerotischen Plaques

M. Baroni et al.

Bleeding, Thrombosis and Vascular Biology 2022; 1:45-49

Protein S on the surface of plasma lipoproteins: a potential mechanism for protein S delivery to the atherosclerotic plaques?

**10 männliche Patienten – Thrombendarteriektomie
10 gesunde männliche Personen**

	Patienten	Gesunde	Signifikanz
Plasma Protein S (mg/l)	55,2 ±10,0	52,5 ±15,9	n.s.
HDL (mg/dl)	57,2 + 13,4	49,4 + 14,5	p = 0,228
LDL (mg/dl)	134,9 + 90,5	81,0 + 33,2	p = 0,104

M. Baroni et al.

Bleeding, Thrombosis and Vascular Biology 2022; 1:45-49

Protein S on the surface of plasma lipoproteins: a potential mechanism for protein S delivery to the atherosclerotic plaques?

10 männliche Patienten – Thrombendarteriektomie

10 gesunde männliche Personen

Nachweis von Protein S

- **im nekrotischen Zentrum atherosklerotischer Plaques.**
- **auf der Oberfläche von Lipoproteinen, hauptsächlich LDL.**

Protein S kann

- **Rezeptoren aktivieren (TAM)**
- **Darüber Inflammation und Thrombocyten Adhäsion beeinflussen.**

M. Baroni et al.

Bleeding, Thrombosis and Vascular Biology 2022; 1:45 – 49

Protein S on the surface of plasma lipoproteins: a potential mechanism for protein S delivery to the atherosclerotic plaques?

Nachweis von Protein S

- im nekrotischen Zentrum atherosklerotischer Plaques.
- auf der Oberfläche von Lipoproteinen, hauptsächlich LDL.

Protein S kann

- Rezeptoren aktivieren (TAM)
- Darüber Inflammation und Thrombocyten Adhäsion beeinflussen.

**Rolle von Protein S,
um Plaque-abhängige thromboembolische
Events zu beeinflussen / zu limitieren ??**

THROMBOPHILIE

Einleitung

AT, PC und PS

Faktor VIII:c

APA-Syndrom

Covid-19

Hormone und Schwangerschaft

Fazit für Klinik und Praxis

Rietveld IM, et al. JTH 2019; 17: 99-109

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 17: 99–109

DOI: 10.1111/jth.14343

ORIGINAL ARTICLE

High levels of coagulation factors and venous thrombosis risk: strongest association for factor VIII and von Willebrand factor

I. M. RIETVELD,^{*†} W. M. LIJFERING,^{*†‡} S. LE CESSIE,^{‡§} M. H. A. BOS,^{*†} F. R. ROSENDAAL,^{†‡}
P. H. REITSMA^{*†} and S. C. CANNEGIETER^{†‡}

**Department of Thrombosis and Hemostasis, Leiden University Medical Center; †Eindhoven Laboratory for Experimental Vascular Medicine, Leiden University Medical Center; ‡Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center; and §Department of Medical Statistics and Bioinformatics, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands*

P. Simoni et al., Blood 2021;137(17):2383-2393

Partial F8 gene duplication (factor VIII Padua**) associated with high factor VIII levels and familial thrombophilia**

KEY POINTS

- We report a partial *F8* duplication associated with markedly elevated FVIII levels and venous thrombosis in 2 Italian families.
- This duplication contains transcriptional activators that may be involved in the upregulation of *F8* messenger RNA and protein expression.

High coagulation factor VIII (FVIII) levels comprise a common risk factor for venous thromboembolism (VTE), but the underlying genetic determinants are largely unknown. We investigated the molecular bases of high FVIII levels in 2 Italian families with severe thrombophilia. The proband of the first family had a history of recurrent VTE before age 50 years, with extremely and persistently elevated FVIII antigen and activity levels (>400%) as the only thrombophilic defects. Genetic analysis revealed a 23.4-kb tandem duplication of the proximal portion of the *F8* gene (promoter, exon 1, and a large part of intron 1), which cosegregated with high FVIII levels in the family and was absent in 103 normal controls. Targeted screening of 50 unrelated VTE patients with FVIII levels $\geq 250\%$ identified a second thrombophilic family with the same *F8* rearrangement on the same genetic background, suggesting a founder effect. Carriers of the duplication from both families showed a twofold or greater upregulation of *F8* messenger RNA, consistent with the presence of open chromatin signatures and enhancer elements within the duplicated region. Testing of these sequences in a luciferase reporter assay pinpointed a 927-bp region

of *F8* intron 1 associated with >45-fold increased reporter activity in endothelial cells, potentially mediating the *F8* transcriptional enhancement observed in carriers of the duplication. In summary, we report the first thrombophilic defect in the *F8* gene (designated FVIII Padua) associated with markedly elevated FVIII levels and severe thrombophilia in 2 Italian families. (*Blood*. 2021;137(17):2383-2393)

***Y. Nakayima et al., blood advances November 2022,
Tracking no: ADV-2022-008187R1 und ISTH Meeting 2022***
**Factor VIII mutated with Lys1813Ala within the factor IX-binding
region enhances intrinsic coagulation potential.**

**Die 1811-1818 Region in der Faktor VIII A3 Domäne trägt zur
Faktor IXa-Bindung bei.**

**Die beschriebene K1813A/K1818A Variante erhöht die Bindungs
- Affinität zum Faktor IXa.**

**Damit wird das gesamte gerinnbare Potential erhöht durch
Verstärkung der Faktor VIII / Faktor VIIIa Stabilität.**

THROMBOPHILIE

Einleitung

AT, PC und PS

Faktor VIII:c

APA-Syndrom

Covid-19

Hormone und Schwangerschaft

Fazit für Klinik und Praxis

Antiphospholipid-Syndrom

- **Erworbene Erkrankung**
gehäuft bei Autoimmunerkrankungen
- **Venöse und / oder arterielle Thrombosen**
Schwangerschaftskomplikationen / **Aborte**
- Heterogene, polyklonale **Autoantikörper** gegen
Plasmaproteine mit Affinität zu anionischen
Phospholipiden

De Groot et al.: Lupus anticoagulants and the risk of a first episode of DVT. JTH 2005, 3(9):1993-7

Giannakopoulos et al.: Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. Blood 2007; 109 2:422-430

Antiphospholipid-Syndrom

Gerinnungsteste	ELISA - Teste
Screeningteste - aPTT basiert - mit niedriger Phospholipid Konzentration	Cardiolipin – Antikörper - Typ IgM und IgG
Bestätigungsteste - aPTT basiert - mit hoher Phospholipid Konzentration	β2-Glycoprotein – Antikörper - Typ IgM und IgG

**Antiphospholipid-Syndrom ist gesichert (Sydney Kriterien),
wenn positive Teste im Abstand von 3 Monaten plus „Klinik“:**

- arterielle oder venöse Thrombosen
 - Präeklampsie, Eklampsie, Placentainsuffizienz
 - 3 Aborte < 10. SSW
 - > 1 Abort > 10. SSW
- Frühgeburt

Miyakis et al.: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)
JTH Vol. 4, No. 2 (2006), p. 295-306
Pengo et al.: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection
JTH Vol. 7, No. 10 (2009), p. 1737-1741

A. Anunciación et al., Int.J.Mol.Sci. 2022 (23):12819

Differences in Antiphospholipid Antibody Profile between Patients with Obstetric and Thrombotic Antiphospholipid Syndrome

	Schwangerschaft	Thrombose	p-Wert
Anzahl (n)	33	41	
Alter (Jahre) median	39,96	53,44	<0,0001
Geschlecht m / w	0 / 33	25 / 16	

Differences in Antiphospholipid Antibody Profile between Patients with Obstetric and Thrombotic Antiphospholipid Syndrome

Table 3. Percentage of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and thrombotic antiphospholipid syndrome (TAPS) patients who tested positive for the indicated antiphospholipid antibody (aPL).

aPL	OAPS	TAPS	p-Value *
aPA IgM	28.26	6.25	0.010
aPS IgM	23.91	6.25	0.034
aβ2GPI IgM	19.57	0	0.004
aPT IgM	17.39	4.17	0.081
aCL IgG	0	14.58	0.021
aPI IgG	0	6.25	0.256
aA5 IgG	0	16.57	0.012

aPA, anti-phosphatidic acid; aPS, anti-phosphatidylserine; aβ2GPI, anti-β2 Glycoprotein I; aPT, anti-prothrombin; aCL, anti-cardiolipin; aA5, anti-annexin 5. * Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction.

A. Anunciación et al., Int.J.Mol.Sci. 2022 (23):12819

Differences in Antiphospholipid Antibody Profile between Patients with Obstetric and Thrombotic Antiphospholipid Syndrome

Unterschiedliche Ak-Profile bei Patienten mit APA-Syndrom und Thromboembolien oder Schwangerschaftskomplikationen.

Hinweis,
dass **unterschiedliche molekulare Signalwege** die zugrunde liegenden Mechanismen sind für unterschiedliche APS Phänotypen.

Patienten mit APA-Syndrom

Bei Hochrisiko Antikörper Nachweis ohne TVT

- Primärprophylaxe mit ASS
- in Risikosituationen zusätzlich NMH

Patienten mit Thromboembolie

- Heparin, dann VKA

Patienten mit Thromboembolie Rezidiv unter VKA

- VKA + ASS
- VKA mit INR 2,5 – 3,5 oder 3,0 – 4,0
- Dabigatran ?

M. Capecchi et al., J. Clin. Med. 2022 (11) : 6984

Anticoagulant Therapy in Patients with Antiphospholipid Syndrome - Review

Patienten mit APA-Syndrom

Arterielle Thrombosen (nicht-cerebral)

- Heparin, dann VKA

Ischämischer Insult

- Niedriges APA Risikoprofil: ASS
- Hohes APA Risikoprofil: VKA + ASS

Aborte

- NMH + ASS bei erneuter Schwangerschaft

Frühgeburtlichkeit durch Eklampsie, Placenta-Insuffizienz

- ASS oder ASS + NMH

M. Capecchi et al., J. Clin. Med. 2022 (11) : 6984
Anticoagulant Therapy in Patients with Antiphospholipid Syndrome
- Review

Bei Hochrisiko Antikörper Nachweis

- Primärprophylaxe mit ASS
- in Risikosituationen zusätzlich NMH

Patienten mit Thromboembolie

- Heparin, dann VKA

Patienten mit Thromboembolie Rezidiv unter VKA

- VKA + ASS
- VKA mit INR 2,5 – 3,5 oder 3,0 – 4,0
- Dabigatran ?



2019 Rote-Hand-Brief zum Einsatz von DOAKs bei Patienten mit APS

Therapie des Antiphospholipid-Syndroms (APS) mit DOAKs

Stellungnahme der wissenschaftlichen Fachgesellschaften GTH, DGA, DGP sowie von BDDH und Deutscher Gefäßliga und des Aktionsbündnis Thrombose zum Rote Hand Brief vom 23.05.2019

R. Bauersachs^{1,2} S. Schellong³ M. Stücker⁴ J. Oldenburg⁵ C. Kalka⁶ U. Scholz⁷
E. Lindhoff-Last⁸

¹Klinik für Gefäßmedizin - Angiologie, Klinikum Darmstadt GmbH

²Center of Thrombosis and Hemostasis, Universitätsmedizin Mainz, Mainz

³Städtisches Klinikum Dresden, Medizinische Klinik 2

⁴Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Ruhr-Universität Bochum

⁵Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Bonn

⁶Marienhospital Brühl GmbH, Innere Medizin 1

⁷Zentrum für Blutgerinnungsstörungen Leipzig

⁸CardioAngiologisches Centrum Bethanien (CCB), CCB-Gefäßzentrum und CCB-Gerinnungszentrum, Frankfurt

Hämostaseologie 2019;39:298–300.

[Address for correspondence](#) Prof. Dr. Rupert Bauersachs, Klinik für Gefäßmedizin - Angiologie, Klinikum Darmstadt GmbH, Grafenstraße 9, 64283 Darmstadt (e-mail: bauersachs@em.uni-frankfurt.de).

**„Antwort“ der
Fachgesellschaften**

APS mit arteriellen Verschlüssen: kein DOAK.

Triple-positives APS: kein DOAK.

**Moderates oder mildes APS mit 2 Testen positiv, LA negativ:
DOAK möglich.**

THROMBOPHILIE

Einleitung

AT, PC und PS

Faktor VIII:c

APA-Syndrom

Covid-19

Hormone und Schwangerschaft

Fazit für Klinik und Praxis

Covid-19 ...

M. Serrano et al., Autoimmunity Reviews 2022, 21:103206. Covid-19 and the antiphospholipid syndrome.

Das Vorliegen von APA braucht 2. „hit“, damit es zu Thromboembolie kommt. Dies kann Covid-19-Infektion sein.

M.L. Elbadry et al., BJH 2022;196:902-922.

Unusual pattern of thrombotic events in young adult non-critically ill patients with COVID-19 may result from an undiagnosed inherited form of thrombophilia.

E.D.Hottz et al., blood advances 2022; 6(17):5085-5099.

Platelet-monocyte interaction amplifies thromboinflammation through tissue factor signaling in COVID-19.

THROMBOPHILIE

Einleitung

AT, PC und PS

Faktor VIII:c

APA-Syndrom

Covid-19

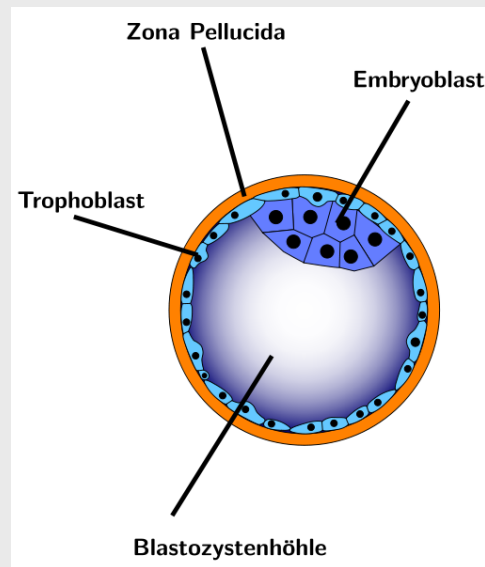
Hormone und Schwangerschaft

Fazit für Klinik und Praxis

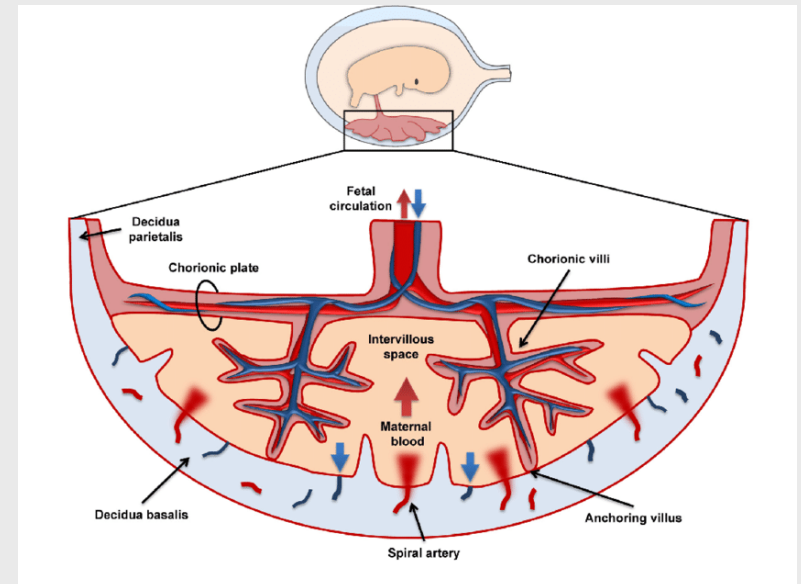
P.L. Meroni et al., Explor Immunol 2022; 2: 510-517

Pathogenesis of the obstetric antiphospholipid syndrome: the key role of beta 2 glycoprotein I

β 2GPI ist präsent im Endothel der Decidua und in Trophoblasten.



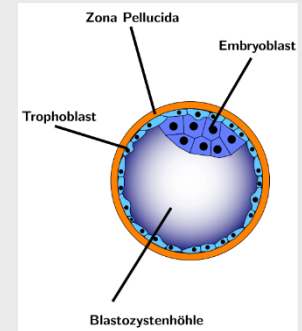
<https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Blastozyste.svg>
(Letzter Zugriff: 08.02.2023)



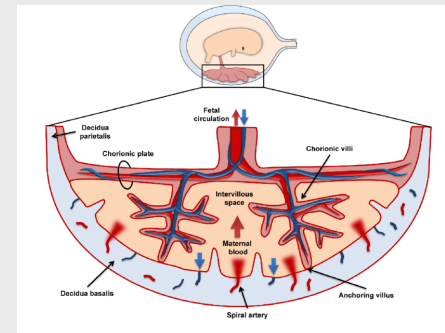
https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-the-fully-developed-human-placenta_fig2_275538707
(Letzter Zugriff: 08.03.2023)

Pathogenesis of the obstetric antiphospholipid syndrome: the key role of beta 2 glycoprotein I

- **Antikörper gegen β 2GPI beeinflussen Trophoblasten-Proliferation und -Differenzierung**, sie induzieren damit Apoptose.
- Dieselben Ak interferieren mit **Angiogenese** und der **Spiralarterienentwicklung**, sie induzieren darüber hinaus lokale Entzündungsprozesse.
- **So können sowohl frühe als auch späte Schwangerschaftskomplikationen erklärt werden.**



<https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Blastozyste.svg> (Letzter Zugriff: 08.02.2023)



https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-the-fully-developed-human-placenta_fig2_275538707 (Letzter Zugriff: 08.03.2023)

Transgender Frauen

- **2- bis 4-fach höheres TVT Risiko als cisgender Frauen oder cisgender Männer.**
- **TVT Risiko relevant, wenn zusätzliche RF dazu kommen.**
- **Thrombophilie Testung vor Beginn Hormonbehandlung veranlassen, wenn auffällige FA.**
- **Bei sehr hohem Risiko evtl. Thrombose Prophylaxe verordnen.**
- **Art der Hormon-Applikation und Art des Östrogens beachten!**

Schwangerschafts-assoziierte TVT

- **LE verursacht 14 % der mütterlichen Todesfälle.**
- **1 – 2 TVTs / 1.000 Schwangerschaften.**
- **TVT Risiko steigt mit Dauer der Schwangerschaft, ist am höchsten zum Zeitpunkt Entbindung und direkt danach.**

Kontrazeption bei Frauen mit Akuter TVT

- **Sofortiges Absetzen kann zu heftigen Menstruationsblutungen führen – insbesondere unter DOAK.**
- **Schwangerschaften unter Antikoagulation sollten vermieden werden.**
- **Möglichst Gabe eines Östrogen-freien Kontrazeptivums unter Antikoagulation.**
- **Falls doch Östrogen-haltig: 6 Wochen vor Beenden der Antikoagulation wechseln.**

THROMBOPHILIE

Einleitung

AT, PC und PS

Faktor VIII:c

APA-Syndrom

Covid-19

Hormone und Schwangerschaft

Fazit für Klinik und Praxis

Fazit für Klinik und Praxis

Foto: Kemkes-Matthes



Thrombophilie

- Antithrombin Defekte häufiger als bisher vermutet.
- aPC Ratio – in Zukunft evtl. verschiedene Testsysteme.
- Protein S offenbar wichtig auch bei arteriellen Problemen.
- Antiphospholipid-Syndrom – klinisches Bild abhängig von Art der Antikörper.
- Östrogene – Vorsicht!