

# Thrombophile Diathesen

**Autoren:** V. Hach-Wunderle (DGA), M. M. Müller (DGTI), J. Pabir  
 E. Seifried

## 1. Definition und Basisinformation

Als Thrombophilie wird ein Zustand bezeichnet, bei dem im Vergleich zur Normalbevölkerung eine erhöhte Thromboseneigung infolge einer Störung des Hämostasesystems besteht. Davon abzugrenzen sind Erkrankungen, welche mit einem erhöhten Thromboserisiko ohne primäre Veränderungen des Hämostasesystems einhergehen, wie z.B. eine Unterschenkelfraktur mit konsekutiver Immobilisierung.

Die Störungen des Hämostasesystems können entweder hereditär sein oder im Zusammenhang mit anderen Krankheiten erworben werden. Die Diagnose einer hereditären Störung erfolgt meist erst nach der ersten manifesten Thrombose oder im Rahmen von Familienuntersuchungen. Die hämostaseologische Charakterisierung des Defekts kann für eine adäquate Betreuung von erheblicher Bedeutung sein. Nicht aus dem Messwert eines Parameters allein ist eine thrombophile Diathese abzuleiten, sondern erst aus der Relation von pro- zu antikoagulatorischen Faktoren resultiert die klinische Bedeutung.

Die Tabellen 1 und 2 geben einen Überblick über die wichtigsten hereditären und erworbenen Formen.

**Tab. 1a** Hereditäre thrombophile Diathesen (he = heterozygot, ho = homozygot).

Defekt	APC-Resistenz	Prothrombinmutation (G20210A)	Protein C-Mangel
Leitbefund	fehlende APTT-Verlängerung nach Zugabe von aktiviertem Protein C APC  APC-Ratio: $\frac{\text{APTT mit aPC}}{\text{APTT ohne aPC}} < 1,7-2,0$	(Prothrombin erhöht)	PC-Aktivität erniedrigt  < 65–70%
Labortests	APC-Resistenztest  DNA Analyse FV (PCR)	Prothrombin-Konzentration DNA Analyse (PCR) Methionin-Einnahme)	funktionseller PC-Test (clotting oder chromogen) immunologischer Test (Gensequenzanalyse)
genetische Ursache	Punktmutation FV	Punktmutation	unterschiedliche Mutationen
Prävalenz Normalbevölkerung	he: 5% ho: 0,02–0,1%	2–3%	0,14–0,50%
Thrombosepatienten	he: 20–30% ho: 3%	4–10%	3–9%
Risikoerhöhung für Thrombosen	he: 3–7fach ho: 80fach	he: 2,8fach	he: 7fach ho: nicht lebensfähig

**Tab. 1b** Hereditäre thrombophile Diathesen (he = heterozygot, ho = homozygot).

Defekt	Protein S-Mangel	Antithrombin-Mangel	Hyperhomocysteinämie
Leitbefund	PS-Aktivität oder freies PS erniedrigt < 55–60%	AT-Aktivität erniedrigt < 70–80%	Homocystein erhöht
Labortests	funktioneller PS-Test (clotting) freies PS-Antigen-Assay gesamtes PS-Antigen-Assay (Gensequenzanalyse)	funktioneller AT-Test (chromogen), Antigen-Test Heparin-Bindungs-Test (Gensequenzanalyse)	Gaschromatographie-Massenspektroskopie, HPLC, Immunoassay (höhere Sensitivität nach Methionineinnahme)
genetische Ursache	unterschiedliche Mutationen	unterschiedliche Mutationen	Mutation des Methylentetrahydro-folsäure-Reductase-Gens und andere, meist in Verbindung mit niedrigem Folatspiegel
Prävalenz Normalbevölkerung	0,7%	he: 0,17% (Typ I: 0,02%, Typ II: 0,15%)	5–10%
Thrombosepatienten	2–7%	1,1–5%	10–25%
Risikoerhöhung für Thrombosen	he: erhöht ho: nicht lebensfähig	he: 5fach ho: nicht lebensfähig (außer Heparin-Bindungsvariante)	2–3fach

**Tab. 2** Erworbene thrombophile Diathesen.

**Erhöhung prokoagulatorischer Aktivitäten**

Antiphospholipid-antikörper (APA)	erworbene Autoantikörper gegen Phospholipidproteinkomplexe, APTT kann verlängert sein, Lupus-Antikoagulans (LA) und/oder Anti-Cardiolipin-Antikörpertest (ACA) positiv, Vorkommen ACA bei 3–5% und LA bei < 1% der Normalbevölkerung
Gerinnungsaktivierung durch Thromboplastineinschwemmung	perioperativ, Neoplasien und Hyperkoagulabilität nach Zytostase, Hämolyse, disseminierte - intravasale Gerinnung (Fibrinogen- und F-VIII-Erhöhung bei Akute-Phase-Reaktion)
Chronische Thrombozytosen	chronische myeloproliferative Erkrankungen

**Störung des Inhibitorsystems der Blutgerinnung**

Protein-C-Mangel	L-Asparaginasetherapie, Autoantikörper gegen Protein C bei Paraproteinämie
Protein-S-Mangel	L-Asparaginasetherapie, nephrotisches Syndrom, Antikörper-mediiert nach Varizellen
Antithrombin-Mangel	L-Asparaginasetherapie, nephrotisches Syndrom

## 2. Diagnostik

Die Unterscheidung zwischen hereditären und erworbenen Störungen ist für die diagnostische und therapeutische Strategie entscheidend. Oft führt die Eigen- und Familienanamnese weiter. Bevor die Diagnose eines hereditären Defekts gestellt wird, sind thrombogene Grunderkrankungen wie Tumoren oder entzündliche Erkrankungen und ein erworbener Hämostasedefekt auszuschließen.

### 2.1 Basisdiagnostik bei Verdacht auf thrombophile Diathese:

- Globaltests der Gerinnung: Thromboplastinzeit (TPZ nach Quick), APTT, Thrombinzeit (TZ), Fibrinogen. Cave: Normalwerte der Globaltests schliessen eine Thrombophilie nicht aus!
- Blutbild zum Ausschluß einer hämatologischen Erkrankung, Leberenzyme und Kreatinin zum Ausschluss von Leber- und Nierenfunktionsstörungen

### 2.2 Spezielle Diagnostik

- APC-Resistenz (Faktor V-Leiden-PCR), Prothrombin-G20210A-Mutation (PCR), Protein C, Protein S, Antithrombin, Antiphospholipid-Antikörper (Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin-Antikörper), F VIII:C, Homocystein; in seltenen Fällen zusätzlich: Ausschluss einer Dysfibrinogenämie mittels Thrombinzeit, Reptilasezeit und Fibrinogen immunologisch/funktionell.
- **bei Verdacht auf hereditäre Thrombophilie:** Faktor V-Leiden, Prothrombin-G20210A-Mutation, Protein C, Protein S, Antithrombin, eventuell zusätzlich Homocystein oder Ausschluss einer Dysfibrinogenämie (Thrombinzeit, Reptilasezeit, Fibrinogen immunologisch/ funktionell)
- **bei Verdacht auf einen erworbenen Defekt:** Antiphospholipid-Antikörper (Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin-Antikörper), Antithrombin bei nephrotischem Syndrom; internistisch ggf. Suche nach Tumoren und entzündlichen Erkrankungen.
- bei Thromboembolie unter Heparin: HIT Typ II-Diagnostik (s. Leitlinien Thrombozytopenien)

Nach Sicherung einer hereditären thrombophilen Diathese:

- Subtypbestimmung durch immunologische oder molekularbiologische Methoden
- gezielte Familienuntersuchung (z.B. bei AT-Mangel, o.a.)
- bei Substitutionsbedarf: HIV-, Hepatitisserologie (s. Leitlinien erworbene hämorrhagische Diathesen)

**Tab. 3:** Differentialdiagnostische Überlegungen zu thrombophilen Diathesen:

- systemische und lokale Stase
- Gefäßwandveränderungen
- Hyperviskosität
- Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT Typ II) mit Thrombose

### 2.3 Indikationen zur Thrombophiliediagnostik

Derzeit besteht weltweit kein Konsens, wann eine Thrombophiliediagnostik durchgeführt werden soll. Dies ist darauf zurückzuführen, dass nur wenige Parameter das therapeutische Procedere beeinflussen. Für die meisten Thromboserisikofaktoren gibt es keine Interventionsstudien. Therapieempfehlungen leiten sich aus retro-

spektiven Beobachtungsstudien, prospektiven Kohortenstudien und Fallberichten ab. In den meisten Therapiestudien, welche die Wirksamkeit von Antikoagulantien untersuchen, wird nicht zwischen Patienten mit und ohne Thrombophilie unterschieden. Unter diesen Einschränkungen werden die folgenden Indikationen vorgeschlagen:

- Erstmanifestation einer Venenthrombose oder Lungenembolie vor dem 50. Lebensjahr
- Familiäre Häufung thromboembolischer Ereignisse
- rezidivierende venöse Thromboembolien und Thrombophlebitiden
- zerebrale venöse Thrombosen oder Apoplexie ohne sonstige Risikofaktoren bei jungen Menschen
- Mesenterialvenen- oder Pfortader-Thrombosen ohne sonstige Risikofaktoren
- arterielle Thrombosen vor dem 30. Lebensjahr
- nach dem 50. Lebensjahr in Einzelfällen bei rezidivierenden oder spontanen Thrombosen oder bei auffälliger familiärer Disposition.

## 2.4 Bewertung der Befunde

In *der Akutphase einer Thromboembolie* können Einflüsse der Erkrankung oder der Therapie die Parameter der Thrombophiliediagnostik verändern. Normalbefunde schließen einen hereditären Defekt aus, erniedrigte Werte in dieser Phase sind dagegen nicht beweisend. Die endgültige Diagnose darf erst nach mindestens einmaliger Bestätigung in ausreichendem zeitlichen Abstand in einem speziellen Gerinnungslabor gestellt werden.

Eine Thrombophiliediagnostik ist in der Akutphase nur bei Verdacht auf eine heparininduzierte Thrombozytopenie mit thromboembolischer Komplikation oder auf einen Antithrombin-Mangel angezeigt, da sich hier unmittelbar therapeutische Konsequenzen ergeben: (Antikoagulation mit Orgaran® oder Hirudin bzw. Substitution mit AT-Konzentrat).

Während **oraler Antikoagulation** ist ein hereditärer Protein C- oder -S-Mangel nur in spezialisierten Labors feststellbar. Sollte aus klinischer Indikation eine Diagnose erforderlich sein, ist diese durch einen hämostaseologischen Experten zu stellen. Drei Wochen nach Absetzen - oder besser noch später - läßt sich eine Diagnostik wesentlich sicherer durchführen. Dies gilt auch für die Bestimmung des Lupus-Antikoagulans.

### 3. Klinische Bedeutung und Therapie einzelner Defekte

Patienten mit unterschiedlichen Defekten benötigen unterschiedliche therapeutische Maßnahmen. Dennoch ist die Betreuung in Standardsituationen wie z.B. akuter Thrombose in der Regel einheitlich (s. Leitlinien Angiologisch relevante Hämostaseologie). Eine orale Antikoagulantientherapie ist vor einem elektiven Eingriff abzusetzen und eine Antikoagulation mit Heparin einzuleiten, ggf. mit Substitution fehlender Faktoren. Alle Patienten mit hereditärer Thrombophilie sollten von hämostaseologisch geschulten Ärzten mitbetreut werden.

#### 3.1 APC-Resistenz

Die APC (Aktivierte Protein-C)-Resistenz ist die bisher häufigste hereditäre Prädisposition für venöse Thrombosen (1, 10). Eine Differenzierung zwischen hetero- und homozygoten Trägern der Punktmutation im Faktor V-Gen (in 95% G1691A-Mutation) ist durch molekulargenetische Untersuchung möglich (2). Werden andere Ursachen einer Thrombose ausgeschlossen, ist sie in bis zu 60% ursächlich mitbeteiligt (11,12,13,18). Die seltene **erworbene** APC-Resistenz kommt durch Veränderungen der Faktoren VIII, Protein C und Protein S, z.B. im Rahmen einer Schwangerschaft, unter der Einnahme von oralen Kontrazeptiva, intra- und postoperativ sowie bei immunologischen Erkrankungen vor. Orale Kontrazeptiva erhöhen bei Trägerinnen der Faktor V-Leiden-Mutation das Risiko für Venenthrombosen (**Empfehlungsgrad C**; 18).

##### *Therapie:*

- asymptomatisch: keine spezifische Therapie, in Risikophasen Thromboseprophylaxe (s. Leitlinien Thromboseprophylaxe)
- akute Thrombose: Standardtherapie (s. Leitlinien Angiologisch relevante Hämostaseologie)
- Nachbehandlung: orale Antikoagulation bei Erstthrombose für 3 – 12 Monate, ohne Begrenzung bei Rezidiv(en) nach individueller Entscheidung und jährlicher Überprüfung von Kontraindikationen. Bei homozygoter Faktor V-Leiden-Mutation wird von einzelnen Autoren bereits nach einem einmaligen Thrombose-Ereignis eine Dauerantikoagulation empfohlen. Derzeit liegen hierzu keine gesicherten Studienergebnisse vor (**Empfehlungsgrad C**; 3,12).

#### 3.2 Prothrombin-Genmutation (G20210A)

Eine Mutation in der nicht translatierten 3'-Region des Prothrombin-Gens (G/A-Austausch an Nukleotidposition 20210) führt zu einem erhöhten Plasmaspiegel von Prothrombin und erhöht das Thromboserisiko. Die Mutation kann mit der PCR nachgewiesen werden.

Klinische Manifestation und Therapie: wie bei APC-Resistenz. Eventuell hat die selten auftretende Kombination der Prothrombin-Mutation bei heterozygoten Trägern der F V Leiden-Mutation ein erhöhtes Thrombose-Rezidivrisiko, weshalb die langfristige Antikoagulation diskutiert wird (**Empfehlungsgrad C**, 21).

#### 3.3 Protein C-Mangel

Der hereditäre PC-Mangel wird autosomal dominant vererbt und ist mit einem erhöhten Thromboserisiko verbunden (6). Die Einnahme oraler Kontrazeptiva (20) oder die Kombination mit einer APC-Resistenz (9) erhöht dieses Risiko zusätzlich. Der homozygote Defekt mit stark erniedrigten Protein C-Spiegeln führt bereits im

Neugeborenenalter zu einer Purpura fulminans und einer Verbrauchskoagulopathie und erfordert lebenslange regelmäßige Substitutionstherapie und/oder intensive orale Antikoagulation (**Empfehlungsgrad C**, 4,5).

Bei Heterozygoten werden zwei Formen mit identischer klinischer Ausprägung unterschieden:

Typ I: Funktionelles PC erniedrigt, PC-Antigen erniedrigt

Typ II: Funktionelles PC erniedrigt, PC-Antigen normal

Interferenzen mit den Testsystemen bei der Aktivitätsbestimmung können durch hohe Heparinkonzentrationen, Lupus-Antikoagulanzen oder erhöhte Faktor-VIII-Aktivitäten entstehen. Manche Typ-II-Protein C-Varianten können mit dem chromogenen Assay nicht erfasst werden.

Vor der Diagnose eines hereditären Mangels müssen erworbene Defekte, z.B. durch Vitamin-K-Mangel, Behandlung mit oralen Antikoagulanzen, Lebererkrankung, L-Asparaginasetherapie, Antikörper gegen Protein C oder entzündliche Erkrankungen als Ursache des erniedrigten Protein C-Spiegels ausgeschlossen sein. Klinische Manifestation und Therapie wie bei APC-Resistenz; CAVE: Risiko einer Kumarinnekrose! Deshalb orale Antikoagulation in einschleichender Dosierung unter überlappender Heparintherapie.

### 3.4 Protein S-Mangel

Der Protein S-Mangel ist mit einem erhöhten Thromboserisiko verbunden; das bei Einnahme von oralen Kontrazeptiva (20) und in Kombination mit einer APC-Resistenz (19) weiter ansteigt. Wegen der Vitamin-K-Abhängigkeit kann - wie beim Protein-C-Mangel- eine sichere Diagnose nur nach mindestens dreiwöchiger Therapiepause einer oralen Antikoagulation gestellt werden. Interferenzen mit funktionellen Testsystemen können durch erhöhte Faktor-VIII-Aktivitäten und bei Patienten mit APC-Resistenz entstehen. Entsprechend den Laborbefunden werden drei Typen unterschieden:

Typ I: funktionelles Protein S, freies Protein S-Antigen, Gesamt-Protein S-Antigen erniedrigt

Typ II: funktionelles Protein S erniedrigt, freies Protein S-Antigen und Gesamt-Protein S-Antigen normal

Typ III: funktionelles Protein S, freies Protein S-Antigen erniedrigt und Gesamt-Protein S-Antigen normal

Vor Diagnose eines hereditären Defektes müssen erworbene Protein S-Mangelzustände, bedingt durch orale Antikoagulanzen, Vitamin-K-Mangel, Östrogen-therapie, Schwangerschaft, Autoantikörper oder nephrotisches Syndrom, ausgeschlossen sein.

Klinische Manifestation und Therapie: wie bei APC-Resistenz.

### 3.5 Antithrombin-Mangel

Das Thromboserisiko ist höher als bei den anderen hereditären Defekten. Die Labordiagnostik ergibt verschiedene Typen:

Typ I: funktionelles und immunologisches Antithrombin erniedrigt

Typ II: funktionelles Antithrombin erniedrigt, immunologisches Antithrombin normal

Bei Typ II lassen sich drei Subtypen unterscheiden:

A Defekt am aktiven Zentrum. B Pleotroper Effekt. C Heparinbindungsstörung

Die heterozygote Form der Heparinbindungsvariante ist nicht mit einem sicheren Thromboserisiko vergesellschaftet, die homozygote Form als einzige homozygote Form eines Antithrombin-Mangels mit dem Leben vereinbar.

Bevor die Diagnose eines hereditären Antithrombin-Mangels gestellt wird, müssen erworbene Mangelzustände infolge von Lebererkrankungen, akuter Thrombose, nach operativen Eingriffen, bei Verbrauchskoagulopathie (DIC), L-Asparaginase-Therapie, langdauernder Heparintherapie oder nephrotischem Syndrom ausgeschlossen sein.

*Klinische Manifestation und Therapie:*

- **asymptomatisch:** keine spezifische Therapie, keine orale Kontrazeptiva (**Empfehlungsgrad C**; 20). In Risikophasen ist eine besondere Sorgfalt der Thromboseprophylaxe geboten, eventuell hierbei orale Antikoagulation INR 2–3; in speziellen Risiko-Situationen (z.B. unter der Geburt) Substitution mit Antithrombin (AT)-Konzentrat.
- **akute Thrombose:** Standardtherapie (s. Leitlinien Thromboseprophylaxe). Bei Gabe von niedermolekularem Heparin Monitoring der Anti-Xa-Wirkung und ggf. AT-Substitution; hierzu liegen jedoch noch keine Ergebnisse von Interventionsstudien vor. Bei ungenügender APTT-Verlängerung unter Therapie mit unfraktioniertem Heparin (Indikation bei Niereninsuffizienz) Gabe von AT-Konzentrat.
- **Nachbehandlung:** orale Antikoagulation, bei hohem Rezidivrisiko oder bei Rezidiv auf Dauer (INR 2–3).
- **bei Operationen:** orale Antikoagulanzen absetzen; AT-Konzentrat, Heparin.
- **Schwangerschaft:** Risikoschwangerschaft!; Betreuung durch Spezialisten während der gesamten Schwangerschaft; Heparin s.c., peripartal AT-Konzentrat.
- **Antithrombin-Substitution** bei nachgewiesenem AT-Mangel bei akuter Thrombose, Operation, unter der Geburt oder bei sonstigen, sehr schweren Erkrankungen zusätzlich zur Antikoagulation je nach klinischem Zustand und Ergebnissen der Laboruntersuchungen.

Erworbene Verminderung (AT-Aktivität < 60%):

- **akute Thrombose:** Steigerung der Heparindosis (unfraktioniertes Heparin) nach APTT bis 60000 E/Tag; falls keine ausreichende Verlängerung, AT-Bestimmung und gegebenenfalls Substitution. Frühzeitige orale Antikoagulation (CAVE!: überschießende Antikoagulation!).
- **nephrotisches Syndrom:** beim Auftreten von akuten Thrombosen Substitution mit AT-Konzentrat zusätzlich zu Heparin; längerfristig orale Antikoagulation.

### 3.6 Hyperhomocysteinämie

Homocystein ist eine Aminosäure, die dem Methionin entstammt, das in Cystein umgewandelt werden kann. Durch Mutation eines Gens für die hierfür erforderlichen Enzyme, am häufigsten der Methylentetrahydrofolat-Reduktase, kann eine Hyperhomocysteinämie entstehen (7). Sie ist ein Risikofaktor für venöse Thrombosen (8).

Die erworbene Hyperhomocysteinämie ist die Folge eines Vitamin B<sub>6</sub>-, Vitamin-B<sub>12</sub>-, oder Folsäuremangels. Bei Patienten mit Thrombosen, koronarer Herzerkrankung oder Schlaganfall werden häufig erhöhte Homocysteinwerte gemessen.

Klinische Manifestation und Therapie: wie bei APC-Resistenz.

### 3.7 Dysfibrinogenämie

Ursache der seltenen Dysfibrinogenämien sind Punktmutationen an unterschiedlichen Stellen des Fibrinogenmoleküls. Sie können mit Thrombosen oder Blutungen einhergehen, aber auch klinisch asymptomatisch bleiben.

### 3.8 Faktor VIII-Erhöhung

Sehr stark erhöhte Faktor VIII-Aktivitäten führen zu einem deutlich erhöhten Thromboserisiko. Bei fehlendem Nachweis anderer Risikofaktoren sollte eine Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität erfolgen. CAVE: Fehlerhafte Entnahme, Transport oder Lagerung können eine erhöhte Faktor VIII-Aktivität vortäuschen!

Die Annahme einer hereditären Form ist nur gerechtfertigt nach Ausschluß von Erkrankungen, die zu einem reaktiven Anstieg führen, z.B. Akutphase einer tiefen Beinvenenthrombose, Schwangerschaft oder nephrotisches Syndrom. Ein erhöhter F VIII-Spiegel bedeutet möglicherweise ein erhöhtes Rezidivrisiko nach Erstthrombose. Eine spezifische Behandlungsstrategie hat sich aus den bisher publizierten Daten noch nicht ergeben.

### 3.9 Antiphospholipid-Antikörper

Antiphospholipid-Antikörper sind erworbene Autoantikörper gegen Phospholipid-Proteinkomplexe. Sie sind mit einem erhöhten Risiko für venöse oder arterielle Thrombosen, Thrombozytopenie und Abort oder spätem intrauterinem Kindstod assoziiert. Die Diagnose eines Antiphospholipid-Antikörpersyndroms erfordert die Testung mit einem Panel von Tests unter Einschluß des Lupus-Antikoagulans und/oder von Antikardiolipin-Antikörpern sowie Berücksichtigung der klinischen Symptomatik. Die Bestätigung muß mindestens einmal vor der endgültigen Diagnose erfolgen (**Empfehlungsgrad B**, 17).

Während der akuten Thromboembolie Standardtherapie mit Heparin in therapeutischer Dosierung (s. Leitlinien Thromboseprophylaxe), anschließend orale Antikoagulation. Die Dauer der Antikoagulation ist unklar: bis zum Verschwinden der Antiphospholipid-Antikörper bzw. bei persistierendem Befund Dauerantikoagulation (bei venösen Thrombosen INR 2–3, bei arteriellen Thrombosen wahrscheinlich INR 3–4 von klinischem Vorteil (**Empfehlungsgrad B** 15). Zur Prophylaxe von Fehlgeburten Therapie mit niedrigdosierter Acetylsalicylsäure (Aspirin<sup>®</sup>) und Heparin (14,16). Bei Frauen mit rezidivierendem intrauterinem Fruchttod oder Abort kann die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Schwangerschaft durch Gabe von Heparin und niedrigdosierter Acetylsalicylsäure gegenüber einer Behandlung mit niedrigdosierter Acetylsalicylsäure allein verbessert werden (**Empfehlungsgrad A**, 14).

## 4. Literatur

- 1 Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:1004

- 2 Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64
- 3 Eichinger S, Pabinger I, Stümpflen A, Hirschl M, Bialonczyk C, Schneider B, Mannhalter C, Minar E, Lechner K, Kyrle PA. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1997;77:624
- 4 Sanz-Rodriguez C, Gil-Fernandez JJ, Zapater P, Pinilla I, Granados E, Gomez-G de Soria V, Cano J, Sala N, Fernandez-Ranada JM, Gomez-Gomez N. Long-term management of homozygous protein C deficiency: replacement therapy with subcutaneous purified protein C concentrate. *Thromb Haemost* 1999;81:887
- 5 Dreyfus M, Masterson M, David M, Rivard GE, Muller FM, Kreuz W, Beeg T, Minford A, Allgrove J, Cohen JD. Replacement therapy with a monoclonal antibody purified protein C concentrate in newborns with severe congenital protein C deficiency. *Semin Thromb Hemost* 1995;21:371
- 6 Conard J, Bauer KA, Gruber A, Griffin JH, Schwarz HP, Horellou MH, Samama MM, Rosenberg RD. Normalization of markers of coagulation activation with a purified protein C concentrate in adults with homozygous protein C deficiency. *Blood* 1993;82:1159
- 7 Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJH, den Heijer M, Kluijtmans LAJ, van den Heuvel LP, Rozen R. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genetics* 1995;10:111-3
- 8 Eichinger S, Stümpflen A, Hirschl M, Bialonczyk C, Herkner K, Stain M, Schneider B, Pabinger I, Lechner K, Kyrle PA. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998;80:566
- 9 Koeleman BPC, Reitsma PH, Allaart CF, Bertina RM. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient patients. *Blood* 1994;84:1031
- 10 Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995;346:1133
- 11 Ridker PM, Miletich JP, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Lindpaintner K, Hennekens CH. Factor V Leiden and risks of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation* 1995; 92:2800
- 12 Rintelen C, Pabinger I, Knöbl P, Lechner K, Mannhalter Ch. Probability of recurrence of thrombosis in patients with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1996;75:229

- 13 Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85:1504
- 14 Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomized controlled trial of aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriages associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *Br Med J* 1997;314:253
- 15 Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993
- 16 Galli M, Barbui T. Antiphospholipid Syndrome: Definition and Treatment. *Sem Thromb Hemost* 2003;29:195
- 17 Triplett DA. Antiphospholipid-protein antibodies: laboratory detection and clinical relevance. *Thromb Res* 1995;78:1
- 18 Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453
- 19 Zöller B, Bernsdotter A, Garcia de Frutos P, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as an additional genetic risk factor in hereditary deficiency of protein S. *Blood* 1995; 85:3518
- 20 Pabinger I, Schneider B, and the GTH Group on Natural Inhibitors. Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin III-, protein C- and protein S-deficiency taking oral contraceptive medication. *Thromb Haemost* 1994;71:548
- 21 DeStefano V, Martinelli I, Mannucci PM, Paciaroni K, Chiusolo P, Casorelli I, Rossi E, Leone G. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med* 1999;341:801

## 5. Anschriften der Verfasser

Frau  
Prof. Dr. med. Viola Hach-Wunderle  
Gefäßzentrum am Krankenhaus Nordwest  
Steinbacher Hohl 2-26  
D-60488 Frankfurt am Main  
Email: [Hach-Wunderle@t-online.de](mailto:Hach-Wunderle@t-online.de)

Frau  
Prof. Dr. med. Ingrid. Pabinger  
Universitätsklinik für Innere Medizin I  
Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie  
Währinger Gürtel 18-20

A- 1090 Wien  
Email: [ingrid.pabinger@akh-wien.ac.at](mailto:ingrid.pabinger@akh-wien.ac.at)

Herr  
Dr. med. Markus M. Müller (Korr.)  
Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main  
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen gGmbH  
Sandhofstrasse 1  
D-60528 Frankfurt am Main  
Email: [mmueller@bsdhessen.de](mailto:mmueller@bsdhessen.de)

Herr  
Prof. Dr. med. Erhard Seifried  
Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie  
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main  
DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen gGmbH  
Sandhofstrasse 1  
D-60528 Frankfurt am Main  
Email: [eseifried@bsdhessen.de](mailto:eseifried@bsdhessen.de)