

- - - Rubrik Fortbildungsartikel - - -

Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Hereditäre Thrombophilien



Gerinnungssystem
Hereditäre Thrombophilien
Symptome und Manifestationen

Diagnostik
Prävention und Therapie
Patientenberatung

Hereditäre Thrombophilien

Antonia Stoltefuß
Fachbereich Pharmazie
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

***Korrespondenzadresse:**

Antonia Stoltefuß
Fachbereich Pharmazie
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
ansto127@hhu.de

Lektorat:

Prof. Dr. med. Thomas Hohlfeld
Facharzt für Klinische Pharmakologie
Institut für Pharmakologie
Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Prof. Dr. Georg Kojda
Institut für Pharmakologie
Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

N.N.

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum
Fortbildungstelegramm Pharmazie finden Sie hier:

<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html>

Abstract

Hereditary thrombophilia is defined as a genetic predisposition to venous thromboembolism resulting from an imbalance of hemostasis in favor of procoagulant mechanisms. Key genetic variants include factor V Leiden, prothrombin G20210A mutation, protein C and protein S deficiencies, and antithrombin deficiency. Clinically, hereditary thrombophilia primarily manifests as deep vein thrombosis and pulmonary embolism, whereas arterial events are less consistently associated. Severe genetic defects often cause recurrent or atypical thromboses at an early age. Diagnosis relies on a comprehensive personal and family history, complemented by genetic and functional laboratory testing. A rational testing strategy is essential to avoid overdiagnosis and ensure clinical relevance. Acute management does not differ substantially from standard therapy of venous thromboembolism (VTE), with direct oral anticoagulants as first-line agents in most cases. In specific settings such as pregnancy, low-molecular-weight heparin remains the treatment of choice. Targeted prophylaxis is indicated in high-risk situations, including surgery, prolonged immobilization, or estrogen exposure. Preventive strategies extend beyond pharmacological measures and include lifestyle modifications such as regular exercise, smoking cessation, and weight control. Genetic counseling plays a central role in educating affected individuals and their families about inheritance patterns, individual risk, and appropriate preventive strategies. Overall, hereditary thrombophilia represents a multifactorial condition requiring an individualized management approach that integrates molecular, clinical, and environmental risk factors to effectively reduce morbidity and mortality associated with thromboembolic disease.

Abstrakt

Die hereditäre Thrombophilie beschreibt eine genetisch bedingte Prädisposition zur Ausbildung thromboembolischer Ereignisse. Sie beruht auf einer Störung des Gleichgewichts der Hämostase zugunsten prokoagulatorischer Mechanismen, bedingt durch Mutationen wie Faktor-V-Lei-

den, Prothrombin-G20210A, Protein-C- oder Protein-S-Mangel sowie Antithrombin-Defizite. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung überwiegend durch tiefe Venenthrombosen und/oder Lungenembolien (venöse Thromboembolien, VTE), während arterielle Ereignisse weniger konsistent assoziiert sind. Schwere Defekte führen häufig bereits im jungen Alter zu rezidivierenden und/oder atypischen Thrombosen. Die Diagnostik basiert auf einer sorgfältigen Familien- und Eigenanamnese, ergänzt durch genetische und funktionelle Testungen. Dabei ist eine rationale Indikationsstellung wesentlich, um klinisch relevante Ergebnisse zu erzielen und eine Überdiagnostik zu vermeiden. Therapeutisch unterscheidet sich die Akutbehandlung nicht wesentlich von der Standardtherapie der VTE. Direkte orale Antikoagulanzen stellen hierbei die bevorzugte Substanzgruppe dar, während in speziellen Situationen wie Schwangerschaft niedermolekulares Heparin indiziert ist. In Risikosituationen (z.B. Operationen, Immobilisation, hormonelle Exposition) ist eine gezielte Prophylaxe erforderlich. Präventiv spielen neben pharmakologischen Maßnahmen auch Lebensstilmodifikationen wie Bewegung, Rauchverzicht und Gewichtskontrolle eine zentrale Rolle. Darüber hinaus ist die genetische Beratung essenziell, um betroffene Familien über Erbgang, Risikoprofil und präventive Strategien aufzuklären. Insgesamt erfordert die hereditäre Thrombophilie ein individualisiertes Vorgehen, das molekulargenetische, klinische und umweltbedingte Faktoren integriert, um Komplikationen effektiv vorzubeugen.

Einleitung

Unter Thrombophilie versteht man eine gesteigerte Gerinnungsbereitschaft des Blutes, die zu einer vermehrten Bildung von Thromben führen kann. Sie stellt somit eine Form der Hyperkoagulabilität dar. Charakteristisch hierfür ist, dass das Blut schneller oder in stärkerem Ausmaß gerinnt als unter physiologischen Bedingungen. Diese Störung der Balance der Hämostase kann sowohl durch genetische Prädispositionen, als auch durch erworbene Faktoren bedingt sein und kann auf Veränderungen der Bluteigenschaften,

der Gefäßwände oder der Strömungsverhältnisse im Gefäßsystem beruhen. Thrombophilie lässt sich grundlegend in eine hereditäre, eine erworbene Form und eine sogenannte Mischform einteilen (**Tab. 1**). Die hereditäre Form beruht dabei auf einer genetischen Prädisposition zu venösen thromboembolischen Ereignissen, welche durch eindeutig identifizierbare funktionelle oder genetische Defekte (Faktor-V-Leiden, Prothrombin G20210A, Antithrombin-, Protein C- oder Protein S-Mangel) verursacht wird. Nicht jede genetische Assoziation mit erhöhter Thromboseneigung fällt unter diesen Begriff. Hierfür sind zusätzliche klinische bzw. laborchemische Nachweise erforderlich. Dabei ist zu berücksichtigen, dass hereditäre Thrombophilien typischerweise auf klar definierten Mutationen der Gerinnungsfaktoren beruhen, welche direkt in die Hämostase eingreifen. Demgegenüber können erworbene Thrombophilien zwar ebenfalls genetische Assoziationen aufweisen (z.B. genetische HLA-Assoziationen beim Antiphospholipid-Syndrom) beruhen jedoch nicht auf Mutationen der Gerinnungsfaktoren selbst, sondern entstehen durch sekundäre, meist extrinsische Mechanismen. Diese Form der Thrombophilie entwickelt sich erst im Laufe des Lebens und wird durch verschiedene Erkrankungen, sowie Umwelt- und Lebensstilfaktoren begünstigt. Zu den wichtigsten Ursachen zählen das Antiphospholipid-Syndrom, das bei etwa 0,05 % (1) der Allgemeinbevölkerung und bei 5-15 % der Patienten mit venösen Thromboembolien (VTE, tiefe Bein-

venenthrombose und/oder Lungenembolie) nachweisbar ist (**Weblink 1**). Auch maligne Tumorerkrankungen, Atherosklerose, Hyperhomocysteinämie, schwere Infektionen (z.B. Sepsis), hormonelle Faktoren (wie orale Kontrazeptiva oder Schwangerschaft), sowie operative Eingriffe, Traumata, venöse Stase und unprovizierte venöse Thromboembolie VTE (VTE ohne erkennbare Ursache, auch oft als idiopathische VTE bezeichnet) (2) zählen zu den erworbenen Formen. Diese Risikofaktoren führen über unterschiedliche Mechanismen zu einer Hyperkoagulabilität und erhöhen somit die Wahrscheinlichkeit von VTEs und arteriellen Thrombosen. Im Hinblick auf hereditäre Formen der Thromboembolie ist es in den letzten Jahrzehnten gelungen mehrere molekulargenetische Veränderungen zu identifizieren, die mit einer signifikanten Zunahme des Thromboserisikos einhergehen. An erster Stelle sind hier die Faktor-V-Leiden-Mutation sowie die Prothrombin-G20210A-Mutation (Faktor-II-Mutation) zu nennen. Diese genetischen Varianten wirken sich nicht nur auf die Wahrscheinlichkeit aus, im Verlauf des Lebens eine Thrombose zu entwickeln, sondern beeinflussen auch das Manifestationsalter sowie die Schwere und den klinischen Verlauf thromboembolischer Ereignisse. Das Zusammenspiel beider Risikogruppen verdeutlicht, dass Thrombophilie als multifaktorielles Geschehen zu verstehen ist, bei dem sowohl genetische Prädispositionen als auch exogene Einflüsse in unterschiedlichem Ausmaß zusammenwirken und sich gegenseitig verstärken können.

Form	Definition/Ursache	Typische Beispiele
Hereditäre Thrombophilie	Genetisch bedingte Störung der Hämostase durch Mutationen in Genen für Gerinnungsfaktoren	Faktor-V-Leiden, Prothrombin-G20210A-Mutation, Protein-C/S-Mangel, Antithrombin-Mangel
Erworbene Thrombophilie	Durch externe Faktoren oder Erkrankungen bedingt	Antiphospholipid-Syndrom, Tumore, Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva
Mischformen (kombiniert)	Synergismus von genetischer Prädisposition und externer Risikofaktoren	Faktor-V-Leiden + orale Kontrazeption oder Schwangerschaft oder Langstreckenflüge ($\geq 4-6$ Stunden)

Tab. 1: Übersicht über die ätiologische Einteilung der Thrombophilie in hereditäre, erworbene und kombinierte Formen. Dargestellt sind die zugrundeliegenden Ursachen sowie exemplarische Krankheitsbilder (3, 4).

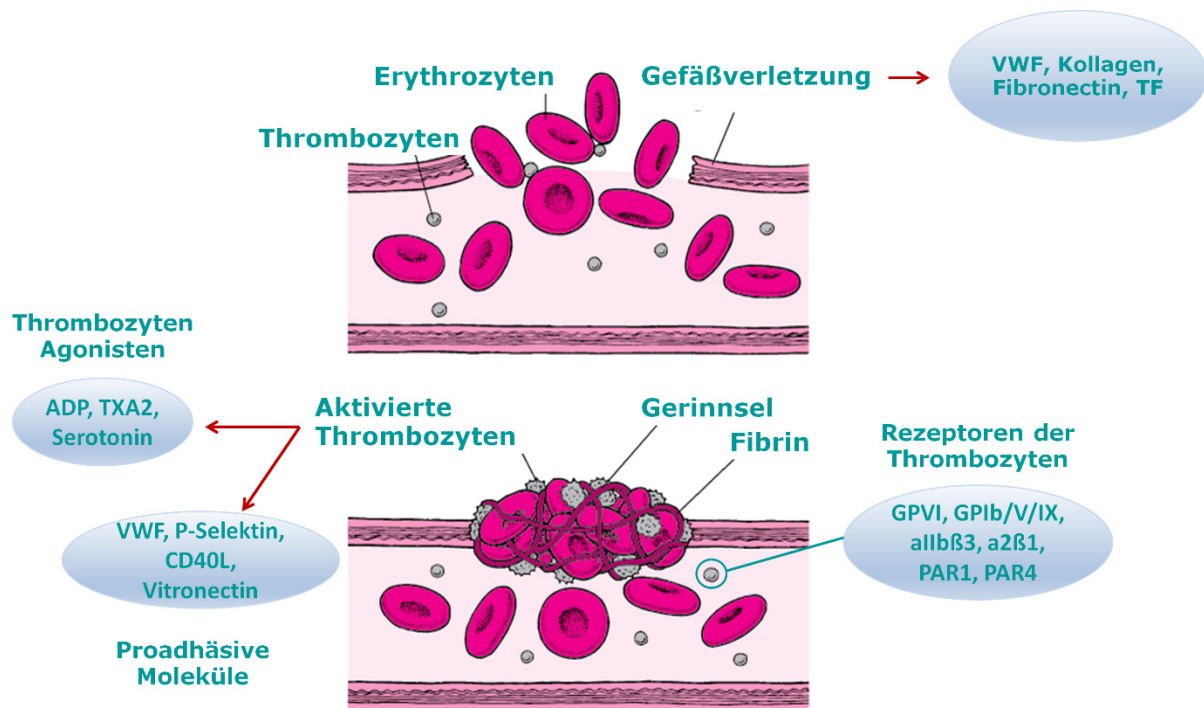


Abb. 2: Schematische Darstellung der primären Hämostase (mit Einbezug der sekundären Hämostase). **Oben:** Freilegung subendothelialer Komponenten (Von-Willebrandt-Faktor (VWF), Kollagen, Fibronectin und Tissue Faktor (TF)) nach Gefäßschädigung. Zirkulierende Thrombozyten adhären initial über spezifische Glykoproteinrezeptoren: der GPIIb/V/IX-Komplex bindet an vWF, während das Glykoprotein VI (GPVI) Kollagen erkennt. Dies führt zur Aktivierung der Thrombozyten und zur Konformationsänderung des Integrins Glykoprotein(GP)IIb/IIIa, wodurch eine stabile Verankerung an der Gefäßwand und eine Vernetzung der Thrombozyten untereinander möglich wird. Aktivierte Thrombozyten sezernieren proadhäsive Moleküle wie P-Selektin, CD40-Ligand (CD40L) und Vitronectin sowie lösliche Agonisten wie Adenosindiphosphat (ADP), Thromboxan A₂ (TXA₂) und Serotonin, welche weitere Thrombozyten rekrutieren. Wichtige Rezeptoren in diesem Prozess sind GPVI, GPIIb/V/IX, GPIIb/IIIa sowie die Protease-aktivierten-Rezeptoren PAR1 und PAR4, die Proteasen wie Thrombin binden. So entsteht der primäre Thrombozytenpfropf, welcher die Läsion zunächst abdichtet. **Unten:** In dieser Abbildungsebene ist zusätzlich die sekundäre Hämostase eingebunden (siehe auch **Abb. 3**). Hier wird der Thrombozytenpfropf durch die Bildung von Fibrin verstärkt und stabilisiert. Das Fibrinnetz verankert die Thrombozyten dauerhaft und bildet zusammen mit den eingeschlossenen Erythrozyten das stabile Gerinnsel (6) (modifiziert nach **Weblink 6**).

Primäre Hämostase Kommt es infolge einer Gefäßverletzung zu einer Blutung, adhären zunächst Thrombozyten unter Mitwirkung des von Willebrand-Faktors an die freigelegten subendothelialen Bindegewebsfasern der Wundränder und initiieren so den vorübergehenden Verschluss des Defekts (**Abb. 2**). Im weiteren Verlauf werden die Thrombozyten durch die proteolytische Wirkung von Thrombin (Faktor IIa) aktiviert. Dies führt zu einer Änderung der Thrombozytenmembran, zur Ausbildung dynamischer Pseudopodien sowie zur Generierung einer proadhäsiven Zelloberfläche. Die aktivierten Thrombozyten aggregieren über Fibrinogenbrücken, welche durch Glykoprotein-

IIb/IIIa-Rezeptoren vermittelt werden, zu einem dichten viskoelastischen Thrombozytenaggregat. Im Rahmen der Degranulation werden eine Vielzahl vasoaktiver und prothrombotischer Mediatoren freigesetzt, darunter Adenosindiphosphat (ADP), Serotonin, Thromboxan A₂ sowie verschiedene Gerinnungsfaktoren. Diese Substanzen induzieren eine lokal ausgeprägte Vasokonstriktion, fördern eine Retraktion der Wundränder und stabilisieren durch Interaktion den Thrombozytenpfropf (**Weblinks 4, 5**) (6,7). Das Ergebnis ist ein primärer noch nicht dauerhaft stabiler Verschluss des verletzten Gefäßes (**Abb. 2**, oberer Teil). In dieser frühen Phase der Hämostase setzt parallel

die sekundäre Hämostase ein, damit ein stabiler Thrombus entstehen kann.

Sekundäre Hämostase In dieser Phase kommt es durch die Aktivierung der plasmatischen Gerinnungskaskade zur Bildung eines stabilen Gerinnungsthrombus. Die sekundäre Hämostase lässt sich dabei weiter in das extrinsische und intrinsische System unterteilen, welche über unterschiedliche Startpunkte die Fibrinbildung verstärken (**Abb. 3**). Hierbei ist zu unterscheiden, dass der extrinsische Weg vor allem bei der primären Hämostase beteiligt ist, da er durch die Freisetzung des Gewebefaktors (TF) aus dem verletzten Endothel ausgelöst wird. Der Gewebefaktor bildet mit Faktor VIIa einen Komplex, welcher Faktor X zu Xa aktiviert und dadurch die Thrombinbildung einleitet. Das gebildete Thrombin wandelt Fibrinogen in Fibrin um und stabilisiert so den primären, durch Thrombozyten vermittelten Pfropf zu einem festen Thrombus. Der intrinsische Weg hingegen spielt eine verstärkende und stabilisierende Rolle im weiteren Verlauf der Gerinnung. Er wird durch Kontaktaktivierung (z.B. durch negativ geladene Oberflächen wie Kollagen oder Phospholipide) eingeleitet und verläuft über die Faktoren XII, XI, IX und VIII, bis schließlich ebenfalls Faktor X aktiviert wird. Dadurch entsteht eine Rückkopplungsschleife, welche die Thrombinbildung weiter verstärkt und den Thrombus zusätzlich stabilisiert (Propagation). Beide Systeme greifen ineinander.

Der extrinsische Weg sorgt für eine schnelle initiale Aktivierung der Gerinnung, während der intrinsische Weg die Amplifikation und Dauerhaftigkeit der Fibrinbildung gewährleistet. Zusätzlich zu klassischen Mechanismen tragen NETs, extrazelluläre DNA/Histon-Komplexe und negativ geladene Phospholipide zur Aktivierung von Faktor XII und zur Thrombuspropagation bei. Von klinischer Bedeutung ist, dass der intrinsische Weg insbesondere bei der Bildung venöser Thromben eine zentrale Rolle spielt. Ein hereditärer Faktor-XII-Mangel verlängert zwar Laborparameter (aPTT), ist jedoch klinisch nicht mit einer erhöhten Blutungsneigung assoziiert (8). Diese Thromben entstehen häufig unter Bedingungen verlangsamten Blutflusses (Stase) und werden daher hauptsächlich über den intrinsischen Weg ausgelöst. Entsprechend

werden venöse Thromben therapeutisch mit Antikoagulanzen behandelt, welche die Aktivität von Thrombin oder anderen Faktoren des intrinsischen Weges hemmen.

Prokoagulatorische Gerinnungsfaktoren Der Körper stellt zahlreiche endogene prokoagulatorische Gerinnungsfaktoren bereit, die die Ausbildung eines stabilen Hämostase-Thrombus ermöglichen (**Tab. 2**). Hierzu zählen einerseits die plasmatischen Gerinnungsfaktoren, welche die sekundäre Hämostase orchestrieren (9), andererseits zelluläre Mediatoren, die lokal die Thrombozytenaktivierung und die Bildung von Phospholipidoberflächen unterstützen. Diese Systeme wirken synergistisch, um eine adäquate Gerinnungsbildung an verletzten Gefäßstellen zu gewährleisten, ohne dass es zu einer systemischen Thrombose kommt.

„Hämostase ist ein dynamisches Gleichgewicht zwischen pro- und antikoagulatorischen Kräften.“

Antikoagulatorische Faktoren Um eine übermäßige Gerinnungsaktivität und damit das Risiko thromboembolischer Komplikationen zu vermeiden, verfügt das System der Hämostase über mehrere zentrale endogene Antikoagulanzen (10, 11), sowie die fibrinolytischen Mechanismen. Zu den wichtigsten endogenen Antikoagulanzen zählen Antithrombin, Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI), Protein C, Protein S und die Heparansulfate. (**Weblink 8**).

Antithrombin Ein serinproteasehemmendes Protein, welches die aktivierten Gerinnungsfaktoren IIa (Thrombin), IXa, Xa, XIa und XIIa inaktiviert und somit die Bildung von Fibrin begrenzt (10). Dessen Hemmung aktivierter Serinproteasen wird v. a. durch Heparin potenziert. Ein Antithrombin-Mangel erhöht das Risiko für venöse Thrombosen deutlich.

Tissue Factor Pathway Inhibitor TFPI Ein Inhibitor, der den Gewebefaktor-VIIa-Komplex, sowie Faktor Xa hemmt, wodurch die initiale Aktivierung der Gerinnungskaskade kontrolliert wird (10). TFPI spielt besonders nach Gefäßverletzungen eine entscheidende Rolle bei der Begrenzung der Gerinnungsreaktion.

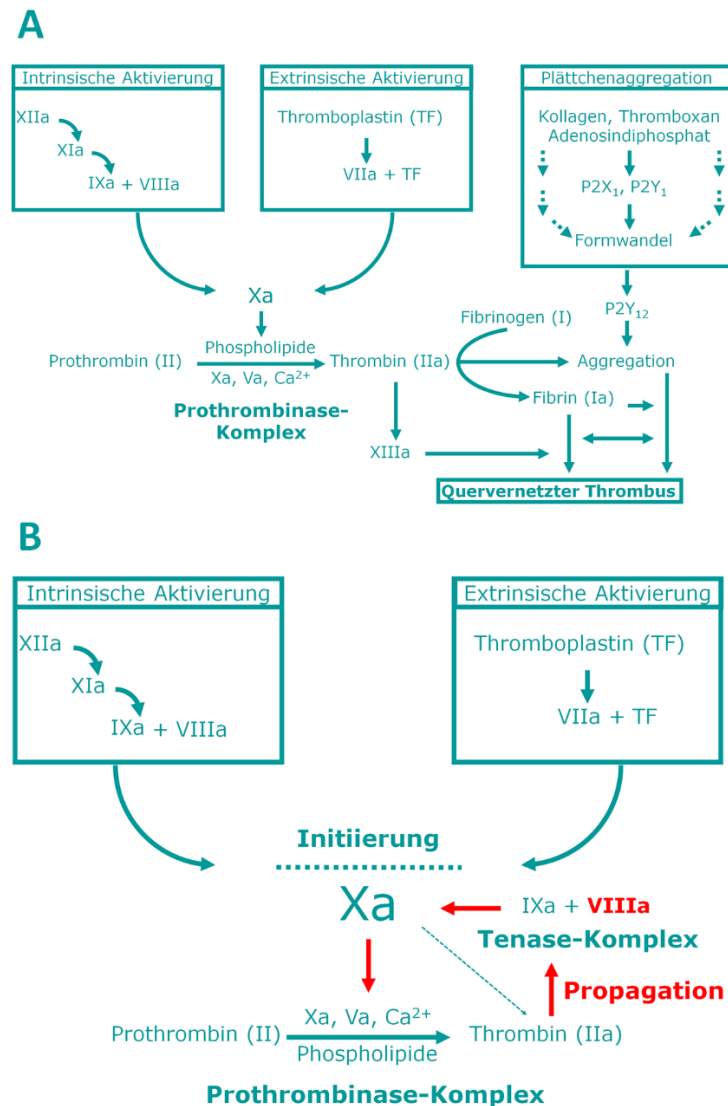


Abb. 3: Schematische Darstellung der sekundären Hämostase mit den intrinsischen und extrinsischen Aktivierungswegen, der Bildung des Prothrombinase-Komplexes und der anschließenden Thrombusbildung. Im oberen Teil **(A)** ist die klassische Gerinnungskaskade dargestellt, welche über den intrinsischen Weg (Kontaktaktivierung, ausgelöst durch negativ geladene Oberflächen z.B. Kollagen oder Phospholipiden) und den extrinsischen Weg (Aktivierung durch Gewebefaktor/Thromboplastin, Faktor III) verläuft. Beide Systeme konvergieren in der Aktivierung von Faktor Xa, welcher gemeinsam mit Faktor Va, Calcium und Phospholipiden den Prothrombinase-Komplex bildet. Dieser katalysiert die Umwandlung von Prothrombin (Faktor II) zu Thrombin (Faktor IIa). Thrombin spaltet Fibrinogen (Faktor I) zu Fibrin (Faktor Ia), welches durch Faktor XIIIa quervernetzt und so zu einem stabilen Thrombus ausgebaut wird. Parallel dazu wird die Thrombozytenaggregation über verschiedene Rezeptoren (P2Y₁, P2X₁) und Signalmoleküle (ADP, Thromboxan A₂) vermittelt und trägt zur Stabilisierung des Gerinnsels bei. Die untere Abbildung **(B)** zeigt eine erweiterte Darstellung der Gerinnung mit besonderem Fokus auf die Initiierung und Propagation der Thrombinbildung. Während die extrinsische Aktivierung über den Tissue Faktor (TF) und Faktor VIIa eine initiale, jedoch begrenzte Bildung von Faktor Xa bewirkt, erfolgt die eigentliche Verstärkung der Gerinnung über den intrinsischen Weg. Dabei bildet sich der Tenase-Komplex (IXa + VIIIa), welcher als „Booster“ fungiert und die Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa massiv verstärkt. Die resultierende Propagation führt zu einer exponentiellen Thrombinbildung, welche schließlich die Fibrinbildung und Quervernetzung antreibt. So genannte NETs (Neutrophile Extrazelluläre Fallen) und Polyphosphate können ebenfalls die Thrombinbildung fördern, indem sie als Gerüst und als Aktivatoren der Kontaktaktivierung dienen. (Abbildung zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. Kojda, (6)).

Faktor	Bezeichnung (Synonym)	Bildungsort	Funktion
I	Fibrinogen	Leber	Bildung von Fibrin (Gerinnungsbildung)
II	Prothrombin	Leber	Vorstufe von Thrombin
III	Gewebethromboplastin (Tissue Faktor)	Gewebezellen	Start Extrinsischer Weg
IV	Calciumionen	-	Kofaktor
V (V/1)	Proaccelerin (Accelerator-Globulin)	vorwiegend Leber	Kofaktor für Prothrombinase-Komplex
VII	Proconvertin	Leber	Aktiviert Faktor X (extrinsisch)
VIII	Antihämophiles Globulin A (Faktor-VIII-Komplex)	Leber, Milz, RES	Kofaktor für Faktor IX (intrinsisch)
IX	Antihämophiles Globulin B (Christmas-Faktor)	Leber	Aktiviert Faktor X (intrinsisch)
X	Stuart-Power-Faktor	Leber	Aktiviert Prothrombin
XI	Plasma-Thromboplastin-Antecedent-Faktor (PTA-Faktor, Rosenthal-Faktor)	Leber	Aktiviert Faktor IX
XII	Hageman-Faktor	Leber	Start intrinsischer Weg
XIII	Fibrinstabilisierender Faktor (FSF, Laki-Lorand-Faktor)	Leber	Vernetzt Fibrin, stabilisiert Gerinnsel
XIV	Hochmolekulares Kininogen (Fitzgerald-Faktor)	Leber	Kofaktor für Kontaktaktivierung
XV	Präkallikrein (Fletcher-Faktor)	Verschiedene Organe	Verstärkt Kontaktaktivierung, Bradykinin-Bildung

Tab. 2: Übersicht der bisher bekannten Subtypen des Long-QT-Syndroms mit den jeweils assoziierten Genen, ihre Häufigkeit und dem pathophysiologisch relevanten Wirkmechanismus. Die Klassifikation erfolgt in Romano-Ward-Syndrom und Jervell- und Lange-Nielsen-Syndrom. Die Richtung der Funktionsänderung der betroffenen Ionenkanäle oder Proteine ist durch Pfeile gekennzeichnet (↓: verminderte Funktion, ↑: gesteigerte Funktion) (5).

Dementsprechend ist der gerade in Deutschland verfügbare Anti-TFPI-Antikörper Concizumab (Alhemo®) zur Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab zwölf Jahren mit Hämophilie A oder B und Hemmkörpern indiziert. Concizumab hemmt TFPI und verstärkt dadurch den Tissue-Faktor-vermittelten Weg der Gerinnung, was bei Patienten mit Faktor-VIII-Mangel die Thrombinbildung unterstützt und Blutungsereignisse reduzieren kann. (12).

Protein C Ein Vitamin-K-abhängiges Serinprotease-Protein, welches zusammen

mit seinem Kofaktor Protein S, die Kofaktoren Va und VIIIa inaktiviert (10) und dadurch die Verstärkungsstufen der Gerinnung moduliert. Ein Mangel an Protein C kann zu schwerer Thrombophilie führen.

Protein S Kofaktor von Protein C, der dessen antikoagulatorische Wirkung verstärkt. Protein S stabilisiert das Protein C-System und ist essenziell für die „feine“ Regulation der Gerinnung.

Heparansulfate An der Oberfläche des Blutgefäß-Endothels lokalisiert, potenziell

ren sie die Wirkung von Antithrombin und tragen so wesentlich zur Aufrechterhaltung eines antikoagulatorischen Milieus bei (11). Sie bilden einen wichtigen Bestandteil der endothelialen Schutzbarriere gegen Thrombosen. Neben diesen antikoagulatorischen Faktoren stellt die Fibrinolyse einen weiteren zentralen Regulationsmechanismus dar, um ein Gleichgewicht zwischen Thrombose und Blutung sicherzustellen (s.o.).

Fibrinolyse Die Fibrinolyse ist der physiologische Prozess der Thrombusauflösung (13), bei dem Fibrin durch Plasmin proteolytisch abgebaut wird (**Abb. 4**). Plasmin entsteht aus Plasminogen durch Aktivierung von tPA (tissue Plasminogen Aktivator) und uPA (urokinase Plasminogen Aktivator). Bereits während der Thrombusbildung wird parallel die Fibrinolyse in Gang gesetzt, so dass der Fibrinabbau das Gleichgewicht im Gerinnungssystem mitbestimmt und dazu beitragen kann, ein exzessives Wachstum der Gerinnsel zu begrenzen (14). Die Fibrinolyse wird streng reguliert, um eine kontrollierte Proteolyse von Fibrin zu vermindern. Zu den wichtigsten Inhibitoren von Plasmin, die eine strenge Kontrolle der Fibrinolyse gewährleisten, zählen PAI-1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor-1) und α_2 -An-

tiplasmin. Erhöhte Spiegel dieser Inhibitoren gehen, ebenso wie des Thrombin-aktivierbarer Fibrinolyse-Inhibitor (TAFI), mit einem gesteigerten Risiko für venöse Thromboembolien einher (15). In chirurgischen oder traumatischen Situationen kann eine verstärkte Fibrinolyse (Hyperfibrinolyse) zur Störung Gerinnung und damit einer verstärkten Blutungsneigung beitragen, während eine ausgeprägte Inhibition der Fibrinolyse (Hypofibrinolyse) die Thrombosebildung begünstigen kann (14).

Ein klinisch bedeutsamer Marker, welcher das Ausmaß der Fibrinolyse reflektiert, sind die D-Dimere. Diese entstehen, wenn Plasmin quervernetztes Fibrin spaltet. Sofern das Fibrin durch Faktor XIII quervernetzt wurde, bleiben Fragmente zurück, welche die zwei D-Domänen verbunden enthalten (D-Dimere) (16). D-Dimere gelten als Marker, welche sowohl Gerinnungsaktivierung als auch sekundäre Fibrinolyse widerspiegeln und werden häufig im klinischen Alltag zum Ausschluss eines möglichen Thrombosesgeschehens eingesetzt (16). Allerdings sind erhöhte D-Dimer-Werte unspezifisch und können auch bei anderen Zuständen (z.B. Entzündungen, Operationen, Tumoren) auftreten (16).

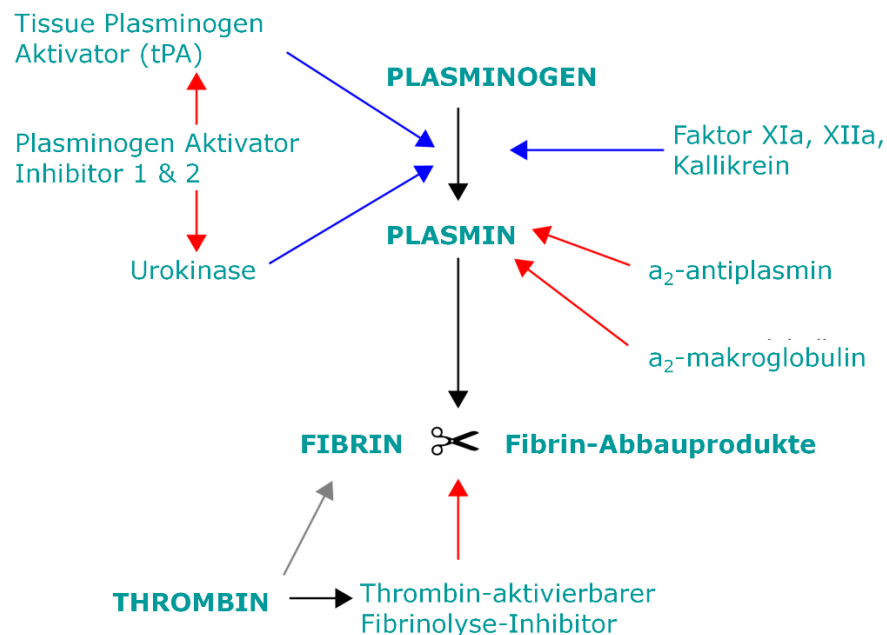


Abb. 4: Schematische Darstellung der sekundären Fibrinolyse. Durch t-PA (tissue Plasminogen Aktivator, Gewebe-Plasminogen-Aktivator) und Urokinase vermittelte Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin erfolgt der proteolytische Abbau des Fibringerinnsels mit Bildung von Fibrin-Degradationsprodukten, einschließlich D-Dimeren, während Inhibitoren wie α_2 -Antiplasmin die Aktivität von Plasmin regulieren (Abb. modifiziert nach **Weblink 8**).

Zusammenschau der Gerinnung Das entstandene dichte Fibrinnetz verknüpft die Thrombozyten miteinander und stabilisiert den Thrombus mechanisch. Im weiteren Verlauf kontrahieren die Fibrinfäden, wodurch die Wundränder adaptieren und das Gerinnsel zusätzlich verdichtet wird. Auf diese Weise entsteht bei einer Gewebsverletzung ein stabiler, irreversibler Gefäßverschluss. Andererseits wirken diesem prothrombotischen Geschehen durch die antikoagulatorischen Faktoren und die Fibrinolyse auch endogene

antithrombotische Effekte entgegen, so dass durch jede Erkrankungs-bedingte Gerinnungsstörung und jede therapeutische Intervention auch immer der Gerinnungsstatus verändert wird. Dementsprechend geht eine antithrombotische Therapie bei Thrombosen immer auch mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher, während eine prothrombotische Therapie bei Blutungen oder vermehrter Blutungsneigung, wie bei Hämophilie A, das Thromboserisiko erhöhen kann (**Abb. 5**).

Balance des Gerinnungsstatus



Abb. 5: Schematische Darstellung therapeutischer und Erkrankungs-bedingter Veränderungen des Gerinnungsstatus. Der Gerinnungsstatus stellt das Resultat des komplexen Zusammenspiels prokoagulatorischer und antikoagulatorischer Mechanismen dar und kann sowohl durch pathophysiologische Zustände als auch durch therapeutische Interventionen beeinflusst werden. Auf der linken Seite sind therapeutische Maßnahmen dargestellt, welche zu einer Verstärkung der Gerinnung und damit zu einem erhöhten Thromboserisiko führen können. Hierzu zählen unter anderem die Gabe von Protaminsulfat, Antifibrinolytika, Vitamin K, Frischplasma oder Gerinnungsfaktor-Konzentrate. Entsprechende klinische Konstellationen sind etwa Vitamin-B-Mangel, Leberzirrhose oder Hämophilie. Die rechte Seite zeigt demgegenüber therapeutische Eingriffe, welche eine Hemmung der Gerinnung bewirken und somit das Blutungsrisiko erhöhen können. Zu diesen zählen Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulanzen sowie Fibrinolytika. Klinische Ursachen für eine erhöhte Thrombosegefahr sind beispielsweise Atherosklerose, Thrombophilien, Herzklappenersatz, Vorhofflimmern oder chirurgische Eingriffe. Das Gleichgewicht zwischen beiden Extremen ist entscheidend für die Hämostase. Eine Verschiebung in Richtung Hyperkoagulabilität begünstigt thromboembolische Ereignisse wie Herzinfarkt oder Schlaganfall, während eine zu schwache Gerinnung zu Blutungsereignissen wie Mikrohämaturie führen kann (Abb. aus **Weblink 3**).

Hereditäre Thrombophilien

Die erbliche Thrombophilie beschreibt eine genetisch bedingte Prädisposition zur Entwicklung thromboembolischer Ereignisse infolge einer gesteigerten plasmatischen Gerinnungsneigung. Venöse Thrombosen treten in der Allgemeinbevölkerung mit einer jährlichen Inzidenz von weniger als 1,5:1.000 auf. In der pädiatrischen Altersgruppe sind sie ausgesprochen selten, etwa 1:100.000 Kinder und Jugendliche sind betroffen (4, 17). Ursächlich liegt eine Störung des Gleichgewichts der Hämostase zugunsten prokoagulatorischer Mechanismen vor, entweder durch eine gesteigerte Aktivität von prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren oder durch eine reduzierte Funktion von antikoagulatorischen Faktoren. Klinisch manifestiert sich die erbliche Thrombophilie vor allem durch ein erhöhtes Risiko für VTE (**Tab. 3**), die mit erheblichen Komplikationen und erhöhter Sterblichkeit verbunden sein können (4).

Arterielle Thrombosen sind dagegen deutlich seltener. Während schwerwiegende Defekte, etwa homozygote Mutationen oder die Kombination mehrerer Risikovarianten, bereits in jungen Jahren zu rezidivierenden Thrombosen führen können, bleiben heterozygote Formen

oft-mals lange asymptomatisch und werden häufig nur im Rahmen einer Thromboseabklärung diagnostiziert. Hinzu kommt, dass nicht alle genetischen Prädispositionen bekannt sind, so dass Vergleiche zur VTE-Prävalenz mit Kontrollgruppen einem entsprechenden Studienbias unterliegen.

Faktor-V-Leiden Die Faktor-V-Leiden-Mutation stellt die häufigste hereditäre Thrombophilie in der kaukasischen Bevölkerung dar (**Tab. 3**). Das klinische Risiko wird stark durch zusätzliche erworbene oder genetische Risikofaktoren moduliert (z. B. Östrogenexposition, Immobilisation, Operationen, Adipositas, Rauchen, gleichzeitige Prothrombin-Mutation). Bei heterozygoten Trägern ist das relative VTE-Risiko moderat erhöht. Bei homozygoten Trägern deutlich stärker. Therapie und Prävention folgen allgemeinen VTE-Leitlinien: DOAKs sind in der Akuttherapie und Erhaltung meist erste Wahl. Bei Schwangerschaft ist LMWH indiziert. Primärprävention bei isoliertem, asymptomatischem Träger ohne weitere Risikofaktoren wird in der Regel nicht empfohlen. Die individualisierte Beratung und risikobasierte Prophylaxe in Risikosituationen (Operation, Schwangerschaft, hormonelle Therapie) sind dabei entscheidend.

	erstmalige VTE (%)	rezidivierende VTE (%)	ohne nachweisbare definierende Mutation (%)	relatives Thrombose-Risiko (Faktor)
Faktor-V-Leiden	20	40 – 50	3 – 7	3–7 (heterozygot) 50–100 (homozygot)
Prothrombin G20210A-Mutation	3 – 8	15 – 20	1 – 3	2 – 8
Protein-C-Mangel	2 – 5	5 – 10	0,2 – 0,5	6 – 10
Protein-S-Mangel	1 – 3	5 – 10	0,1 – 1	2
Antithrombin-Mangel	1 – 2	2 – 5	0,02 – 0,04	5

Tab. 3: Prävalenz einer VTE bei nachweisbaren hetero- und homozygoten genetischen Defekten in der kaukasischen Bevölkerung im Vergleich zur VTE-Prävalenz ohne genetisch nachweisbare Effekte, VTE=venöse Thromboembolie (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie), modifiziert nach (4).

Faktor-V-Leiden führt zu einer Resistenz des Gerinnungsfaktors V gegenüber der proteolytischen Inaktivierung durch aktiviertes Protein C (APC-Resistenz). Pathophysiologisch resultiert hieraus eine persistierende Aktivität des Faktors Va im Prothrombinase-Komplex mit konsekutiver gesteigerter Thrombinbildung und erhöhter Gerinnungsneigung (18). Die Prävalenz heterozygoter Träger beträgt in Europa etwa 3-8 %, homozygote Träger sind mit ca. 0,02 % selten ([Weblink 9](#)), (4, 18). Heterozygote Träger haben ein 3- bis 8-fach erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien, wobei die jährliche Inzidenz einer unerwarteten VTE bei Heterozygoten etwa 0,5 % beträgt. Homozygote Träger zeigen deutlich höhere Risiken, in Meta-Analysen teilweise bis 80-fach (7, 18). Epidemiologische Daten zeigen, dass etwa 20-25 % der Patienten mit Erstmanifestation einer VTE heterozygote Träger der Faktor-V-Leiden-Mutation sind. Die Mutation tritt nahezu ausschließlich bei Personen europäischer Abstammung auf und ist in afrikanischen und ostasiatischen Populationen praktisch nicht nachweisbar ([Weblink 9](#)).

Prothrombin G20210A-Mutation Die Prothrombin G20210A-Mutation betrifft die untranslatierte 3'-Region des Prothrombin-Gens (Faktor II) und führt zu erhöhten Plasmaspiegeln von Prothrombin. Als Vorstufe von Thrombin spielt Prothrombin eine zentrale Rolle in der Koagulationskaskade ([Abb. 3](#)), sowohl bei der Fibrinbildung als auch bei der Regulation antikoagulatorischer und antifibrinolytischer Mechanismen ([Weblink 9](#)), (4). Eine gesteigerte Prothrombin-Konzentration erhöht folglich die Hyperkoagulabilität und das Risiko von VTE. Heterozygote Träger der G20210A-Mutation machen in westeuropäischen Populationen etwa 2-6 % aus, homozygote Träger sind sehr selten. Epidemiologische Studien, darunter die damalige Fallkontrollstudie (LETS) aus den Niederlanden, zeigen eine Prävalenz von 6,2 % bei VTE-Patienten im Vergleich zu 2,3 % bei gesunden Kontrollpersonen (19). Heterozygote Träger weisen häufig erhöhte Prothrombin-Aktivitätswerte ($> 1,15$ U/ml) auf, die bei 87 % der Patienten mit VTE im Vergleich zu 23 % gesunder Träger nachweisbar waren ([Weblink 10](#)). In einer Kohortenanalyse von 28 niederländischen Familien wurde eine Erhöhung der relativen

Chance (Odds-Ratio) von 2,8 für Thrombose bei Trägern des G20210A-Allels ermittelt (20). Geografisch zeigt die Mutation eine west- und südeuropäische Häufung (Prävalenz 0,7-6,5 %), während sie in afrikanischen oder ostasiatischen Populationen praktisch nicht vorkommt ([Weblink 9](#)) (4). Die Prothrombin-G20210A-Mutation stellt nach Faktor-V-Leiden die zweithäufigste genetische Risikovariante für VTE dar und kann in Kombination mit anderen genetischen Thrombophilien das individuelle Thromboserisiko weiter steigern. So wurde beschrieben, dass heterozygote Träger sowohl von sowohl Faktor-V-Leiden als auch der G20210A-Prothrombin-Mutation ein erhöhtes Risiko haben, nach einer ersten Episode erneut eine tiefe Venenthrombose zu erleiden (21).

Protein C-Mangel Protein C (PC) ist ein Vitamin-K-abhängiges Plasmaprotein, das in der Leber synthetisiert wird und die Hämostase reguliert. Durch die Aktivierung an der Oberfläche des vaskulären Endothels über Thrombomodulin und endotheliales PC-Rezeptor wird es zu aktiviertem Protein C (APC), welches die Faktoren Va und VIIIa proteolytisch inaktiviert und so die Thrombinbildung begrenzt ([Abb. 6](#)). APC vermittelt zudem über die Aktivierung des Protease-aktivierten Rezeptors (PAR1) auf Endothelzellen zytoprotektive und entzündungshemmende Effekte (22). Erblischer PC-Mangel resultiert aus Mutationen im Protein C (PROC)-Gen auf Chromosom 2 an Position 2q13-14 (4). Homozygote Formen sind mit einer Prävalenz von 1:500.000-1:750.000 Geburten äußerst selten (24). Heterozygote Defizite hingegen sind deutlich häufiger mit einer Prävalenz von 1:200-1:500 und können asymptomatisch bleiben oder sich klinisch als VTE, Warfarin-induzierte Hautnekrosen oder Schwangerschafts-komplikationen manifestieren (4). Epidemiologische Daten zeigen, dass die Inzidenz thrombotischer Ereignisse im Vergleich zu Wildtyp-Patienten um das 5- bis 10-fache erhöht ist (25). Prospektive Studien berichten für asymptomatische heterozygote Träger ein jährliches VTE-Risiko von 2,5 %, während bei Patienten mit vorheriger VTE die kumulative Rezidivrate nach 10 Jahren 38 % beträgt. Familiäre Analysen weisen auf eine ausgeprägte Variabilität des Risikos hin. In einigen Familien

erleiden bis zu 75 % der Träger ein thrombotisches Ereignis, insbesondere, wenn zusätzlich andere Risikofaktoren wie Faktor-V-Leiden vorhanden sind (22).

Protein S-Mangel Protein S ist ein Vitamin-K-abhängiges Glykoprotein, welches als Kofaktor von aktiviertem Protein C (APC) die Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa verstärkt und somit die Hämostase reguliert (**Abb. 6**). Etwa 40 % des zirkulierenden Proteins liegen in freier aktiver Form vor, während der Rest an C4b-Bindungsprotein gebunden ist. Angeborener Mangel, verursacht durch Mutationen im PROS1-Gen, tritt hauptsächlich als Protein S Mangel (quantitativ, Typ I) oder als Protein 2 Dysfunktion ohne Mangel (qualitativ, Typ II) auf (4). Heterozygote Formen finden sich mit einer Prävalenz von etwa 1:500 bis 1:3.000 in der Allgemeinbevölkerung, während homozygote oder compound-heterozygote (das Vorliegen von zwei verschiedenen pathogenen Varianten im selben Genlocus auf beiden Allelen) Formen selten und mit schweren thrombotischen Komplikationen bereits bei Neugeborenen assoziiert sind (26-27). Protein S-Mangel erhöht das VTE-Risiko deutlich. Verwandte ersten Grades zeigen ein 5- 10-fach erhöhtes Risiko und bis zu 80 % der heterozygoten Träger erleiden bis zum 40. Lebensjahr ein thrombotisches Ereignis. Europäische Studien bestätigen eine

Prävalenz symptomatischer Thrombosen von 30-60 % bei Mutationsträgern (4).

Antithrombin-Mangel Antithrombin (AT) ist ein zentraler Gerinnungsinhibitor, welcher vor allem Thrombin und Faktor Xa inaktiviert, seine Wirkung wird durch Heparin (endogen und therapeutisch) massiv verstärkt (4). Ein hereditärer AT-Mangel entsteht durch Mutationen im SERPINC1-Gen und wird autosomal-dominant vererbt. Dabei unterscheidet man Typ I (quantitativer Defekt mit reduzierter Konzentration und Aktivität) und Typ II (qualitativer Defekt mit normalem Spiegel, aber verminderter Funktion, häufig durch Störungen an der Heparin-Bindestelle) (28). Die Prävalenz liegt in der Allgemeinbevölkerung bei etwa 1:500 bis 1:5.000 (28), während bei Patienten mit VTE etwa 1-5 % betroffen sind. Rund die Hälfte der Träger entwickeln bis zum 50. Lebensjahr eine Thrombose, wobei Typ I ein deutlich höheres Risiko birgt (**Weblink 11**). Bei Kindern und Jugendlichen mit homozygotem oder schwerem Defekt wurden bereits früh lebensbedrohliche Thrombosen wie zerebrale Venenthrombosen (Sinusvenenthrombosen) beschrieben (29). Neben der genetischen Form kann ein AT-Mangel auch erworben sein, etwa bei Lebererkrankungen, nephrotischem Syndrom oder disseminierter intravasaler Gerinnung. Ein klinischer Hinweis ist eine verminderte Wirksamkeit

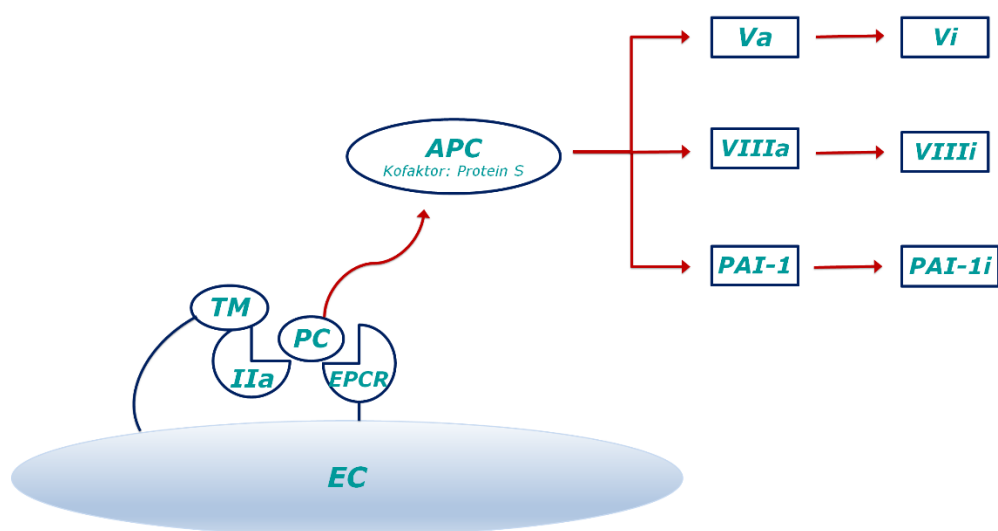


Abb. 6: Protein C (PC) wird in der Leber gebildet und an der Oberfläche von Endothelzellen (EC) durch Thrombomodulin (TM) und den endothelialen Protein C-Rezeptor (EPCR) zu aktiviertem Protein C (APC) umgewandelt. APC hemmt die Blutgerinnung durch Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa und fördert über die Hemmung des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors-1 (PAI-1) die Fibrinolyse (modifiziert nach **Weblink 9**).

von Heparin. Neue SERPINC1-Mutationen wurden 2024/2025 beschrieben, darunter Frameshift-, Punkt- und Missense-Mutationen, ebenso seltene homozygote Varianten mit frühen zerebralen Venenthrombosen (30-32).

Genetische Veränderungen im Fibrinolyse-System Genetische Veränderungen in diesem System (**Abb. 4**) können die Fibrinolyse negativ beeinflussen und das Risiko für Thrombosen erhöhen.

PAI-1 Polymorphismen Der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) gilt als Hauptinhibitor der Plasminogen-Aktivatoren und kann daher die Bildung von aktivem Plasmin unterdrücken, welches den Abbau von Fibrin katalysiert. Es wurde ein spezifischer Insertions-/Deletions-Polymorphismus in der Promotorregion des PAI-1-Gens beschrieben, bei welchem ein Allel vier Guanosin-Nukleotide (4G) und das andere fünf (5G) aufweist (33, 34). Dabei ist das 4G-Allel transkriptionell etwas aktiver als das 5G-Allel, da letzteres eine zusätzliche Bindungsstelle für einen Repressor besitzt (35). Dementsprechend sind bei Trägern der 4G/4G-Variante die PAI-1-Spiegel erhöht und die Fibrinolyse gehemmt, wodurch das Thromboserisiko steigt. So haben homozygote Trägerinnen beispielsweise ein etwa 2,5-fach erhöhtes Risiko für wiederholte Fehlgeburten (36). Auch das VTE-Risiko scheint nach einer Metaanalyse geringfügig (1,32-fach) erhöht zu sein (37), während sich für arterielle Thrombosen kein direkter Zusammenhang fand (37). In europäischen Populationen liegt die Häufigkeit des 4G/4G-Genotyps bei 10-15 % (38).

Alpha-2-Antiplasmin A2-Antiplasmin ist der Hauptinhibitor von Plasmin und reguliert die Fibrinolyse. Erhöhte Spiegel von a2-Antiplasmin wurden in einer tierexperimentellen Studie mit einem erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse wie ischämische Schlaganfälle in Verbindung gebracht (39). Hierfür existieren bislang keine klinischen Daten.

Symptome und klinische Manifestationen

Hereditäre Thrombophilien führen nicht zu spezifischen Symptomen per se, jedoch erhöhen sie die Wahrscheinlichkeit

für thromboembolische Ereignisse. Die klinische Symptomatik ergibt sich somit aus den jeweiligen Manifestationen der Thrombose.

Venöse Thrombosen (VTE) Die VTE stellt die häufigste Manifestation hereditärer Thrombophilien dar, wobei die tiefe Venenthrombose (DVT) der unteren Extremität im Vordergrund steht (**Abb. 7**). Klinisch präsentiert sie sich meist mit einer einseitigen Beinschwellung, dumpfen Schmerzen, Spannungsgefühl, Überwärmung und gelegentlich einer lividen Verfärbung oder verstärkten Venenzeichnung. Während die jährliche Inzidenz von VTE in der Allgemeinbevölkerung etwa 1 pro 1.000 Personen beträgt, steigt sie bei heterozygotem Faktor-V-Leiden auf 4-8 pro 1.000 und bei homozygotem Defekt auf bis zu 80 pro 1.000 an (**Weblink 12**). Schwere Defekte wie Antithrombin-, Protein C- oder Protein S-Mangel gehen häufiger mit Thrombosen in atypischen Lokalisationen einher, darunter Mesenterial-, Pfortader-, Sinus- oder Vena Cava-Thrombosen.

Pulmonale Embolien (PE) Die pulmonale Embolie ist eine häufige Erstmanifestation der hereditären Thrombophilie und geht oft mit einer DVT einher. Klinische Leitsymptome sind akute Dyspnoe, pleuritische Thoraxschmerz, Tachykardie und Tachypnoe, in schweren Fällen treten Synkope oder Schockzustände auf (**Abb. 8**). Etwa 30-40 % aller Patienten mit venösen Thrombosen entwickeln im Verlauf eine Lungenembolie (**Weblink 14**). Interessanterweise ist das relative Risiko für PE bei Faktor-V-Leiden Trägern geringer ausgeprägt als bei DVT ohne Faktor-V-Leiden (RR \approx 1,0 versus 2,1), ein Phänomen, welches als „Faktor-V-Leiden-Paradox“ beschrieben wird (41). Nach einer akuten PE können längerfristige Komplikationen auftreten, darunter rezidivierende VTE, chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), anhaltende respiratorische/leistungsbezogene Einschränkungen, psychische Belastungen sowie therapiebedingte Blutungen. Nach aktuellen Daten, darunter auch dem NEJM-Review, liegt die kurzfristige Mortalitätsrate innerhalb der ersten 90 Tage nach einer Lungenembolie zwar bei bis zu 20 %, doch wird nur ein deutlich kleinerer Teil der Todesfälle direkt der Embolie selbst zugeschrieben (< 5 %). Für den längerfristigen Verlauf

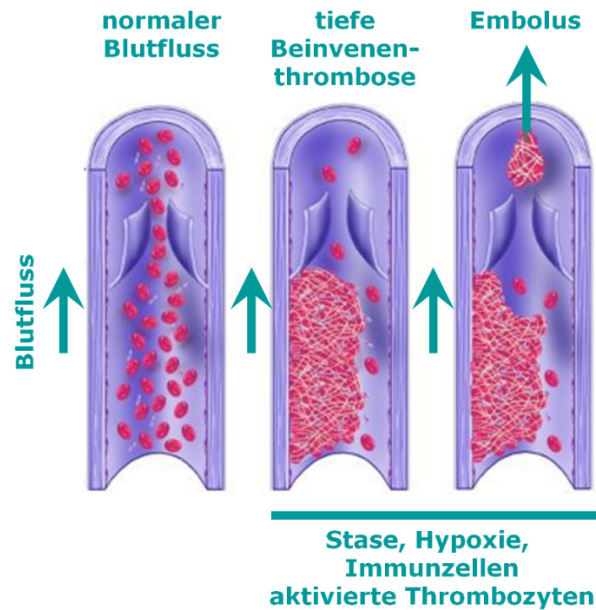


Abb. 7: Darstellung der Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose durch verlangsamten Blutfluss, Stase und Thrombozytenaktivierung. Ein abgelöster Thrombus kann als Embolus in die Lungenarterien verschleppt werden und dort eine Lungenembolie verursachen. Bisherige Hypothesen gingen davon aus, dass eine Stase, also eine starke Verlangsamung oder ein Stillstand des normalen Blutflusses, das initiale Ereignis darstellt. In deren Verlauf sistiert auch die Sauerstoffversorgung des umgebenden Gewebes und führt zur Entstehung einer Hypoxie. Neutrophile Granulozyten sezernieren Netzwerke extrazellulärer Fasern aus DNA, Histonen und antimikrobiellen Proteinen und aktivieren Faktor XII. Beispielsweise können durch Thrombin aktivierte Thrombozyten durch negative geladene Phospholipide oder Polyphosphate (40) zur Entstehung eines venösen Thrombus beitragen (Abb. aus **Weblink 13**).

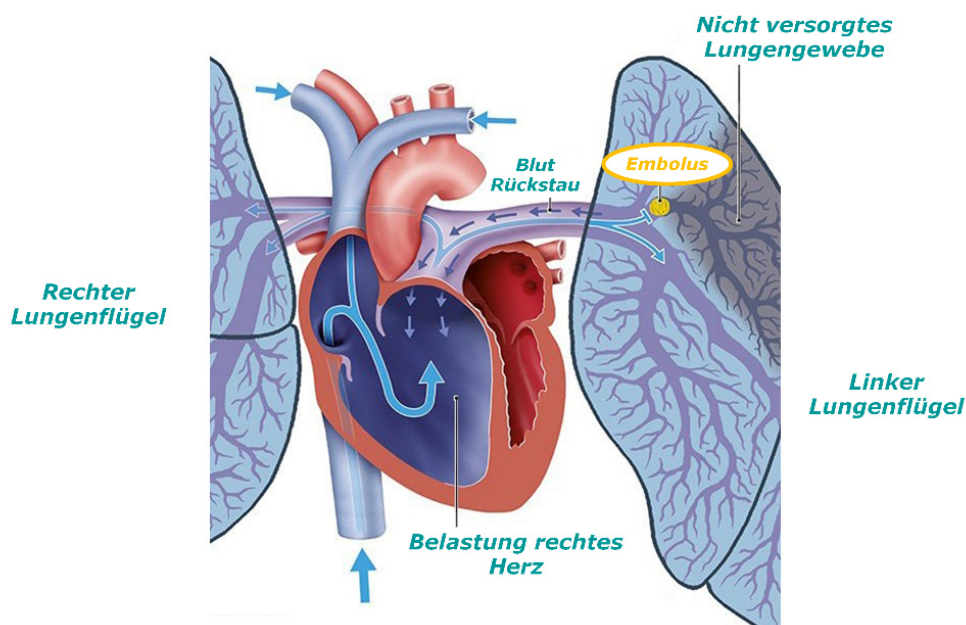


Abb. 8: Darstellung der Entstehung einer Lungenembolie. Ein Embolus aus den tiefen Venen gelangt über das rechte Herz in die Lungenarterie, verursacht dort eine Gefäßverlegung und führt zum Blutstau, sowie einer Belastung des rechten Herzens. Das betroffene Lungengewebe wird dadurch nicht mehr ausreichend mit Blut versorgt (modifiziert nach **Weblink 16**).

existieren hingegen keine verlässlichen und generalisierbaren Mortalitätsangaben, was die Unsicherheit widerspiegelt (42).

Schwangerschaftskomplikationen

Während der Schwangerschaft und im Wochenbett steigt das Risiko für venöse Thrombosen, denn die Konzentrationen der Gerinnungsfaktoren V, VII, VIII, IX, X, XII und des von-Willebrand-Faktors steigen deutlich an (43). Dabei spielen vor allem hormonell vermittelte und schwangerschaftsspezifische Veränderungen der Blutgerinnung, die eine Thrombose begünstigen, eine wichtige Rolle. Hinzu kommen weitere wichtigste pathophysiologische Mechanismen wie immunmodulatorische Veränderungen, hämodynamische Veränderungen und venöse Stauung (44). Bei Frauen mit hereditärer Thrombophilie ist das Thrombose-risiko zusätzlich um ein Vielfaches erhöht, insbesondere bei homozygotem Faktor-V-Leiden oder kombinierter Thrombophilie. Klinisch präsentieren sich venöse Ereignisse analog zur VTE. Darüber hinaus wird eine Assoziation mit plazentavermittelten Komplikationen diskutiert, zu denen rezidivierende Fehlgeburten, Präeklampsie, intrauterine Wachstumsretardierung und vorzeitige Plazentalösung zählen (45). Die Evidenz hierzu ist heterogen, weshalb aktuelle Leitlinien ein individualisiertes Vorgehen bei Screening und Prophylaxe empfehlen (**Weblink 15**).

Ungewöhnliche Lokalisationen Bei schwereren hereditären Defekten können Thrombosen auch in atypischen venösen Lokalisationen auftreten. Eine zerebrale bzw. Sinusvenenthrombose manifestiert sich meist durch Kopfschmerzen, fokale-neurologische Defizite oder epileptische Anfälle. Eine Mesenterialvenenthrombose äußert sich in akuten abdominalen Schmerzen, Übelkeit oder Ileus-Symptomatik, während Thrombosen der Pfortader oder Lebervenen (Budd-Chiari-Syndrom) mit Oberbauchschmerzen, Hepatomegalie und Aszites einhergehen. Das Budd-Chiari-syndrom stellt eine seltene Erkrankung dar, welche mit einem Verschluss der Lebervenen einhergeht, wodurch das Blut nicht mehr richtig abfließen kann und somit die oben genannten Symptome entstehen können. (46). Besonders bei Kindern oder Jugendlichen mit Antithrombin-, Protein C- oder

Protein S-Mangel können bereits früh Thrombosen auftreten, teils neonatal mit fulminanter Purpura (47).

Arterielle Ereignisse Ein Zusammenhang hereditärer Thrombophilien mit arteriellen thromboembolischen Ereignissen ist weniger klar. Frühere Kohortenstudien (34) fanden eine Assoziation von Faktor-V-Leiden mit VTE, nicht jedoch mit arteriellen Ereignissen. Diskutiert wird ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle im jungen Erwachsenenalter sowie für Myokardinfarkte ohne klassische Risikofaktoren. Klinisch äußern sich diese wie andere arterielle Verschlüsse, etwa durch plötzliche Hemiparese, Aphasie oder thorakale Schmerzen. Allerdings ist die Evidenzlage inkonsistent, sodass vererbte Thrombophilien kein starker Risikofaktor für arterielle Manifestationen sind und daher nicht als typische Folge hereditärer Thrombophilie gelten (48).

Diagnostik

Die Diagnostik bei Verdacht auf eine Thrombophilie verfolgt das Ziel, hereditäre oder erworbene Ursachen für VTE zu identifizieren und deren klinische Relevanz für Prävention, Therapie und Beratung abzuschätzen. Sie umfasst drei wesentliche Säulen: die Familien- und Eigenanamnese, die Labordiagnostik sowie die Abklärung erworbener Risikokonstellationen (z.B. Antiphospholipid-Syndrom). Eine rationale Teststrategie ist dabei entscheidend, um klinisch verwertbare Ergebnisse zu erhalten und eine Überdiagnostik zu vermeiden (**Tab. 4**).

Familienanamnese Eine gezielte Familienanamnese stellt bei der Abklärung einer hereditären Thrombophilie das Fundament dar. Besonders relevant sind frühe VTE-Ereignisse (< 40–50 Jahre), multiple oder ungewöhnliche thrombotische Lokalisationen sowie eine auffällige Familienanamnese bei Verwandten ersten Grades (z.B. Eltern, Geschwister), idealerweise mit VTE vor dem 50. Lebensjahr.

Labordiagnostik Im Anschluss an die Anamnese erfolgt die Labordiagnostik, welche in genetische und funktionelle Untersuchungen unterteilt wird und damit die zentralen Methoden zur Abklärung hereditärer Thrombophilien darstellt.

Empfehlung	Erläuterung
Kein Test unter laufender Antikoagulation	Test nur nach Absetzen der Antikoagulation
Kein Test bei starken Risikofaktoren	Wenn eindeutige Ursachen wie Operation, Trauma oder schwere Krankheit vorliegt, nicht testen
Test erwägen	Bei jungen Patienten, schwachen Risikofaktoren, familiärer Häufung oder wiederholten VTE
Ziele klären	Testung nur, wenn es klare Konsequenzen für Therapie oder Familie hat

Tab. 4: Zusammenfassung der Empfehlungen zum Testen auf Thrombophilie (modifiziert nach (49)).

Negative Labortests schließen eine genetische Prädisposition allerdings nicht aus, daher ist die Anamnese weiterhin entscheidend für Risikoeinschätzung und Beratung betroffener Angehöriger (49-50).

Genetische Tests Zur genetischen Diagnostik der Thrombophilie gehören vor allem der Nachweis der Faktor-V-Leiden-Mutation und der Prothrombin-Mutation. Die Faktor-V-Leiden-Mutation kann zunächst durch einen funktionellen APC-Resistenz-Test erfasst und bei auffälligem Befund molekulargenetisch bestätigt werden, während die Prothrombin-Mutation direkt mittels PCR analysiert wird. Andere genetische Varianten, etwa Polymorphismen des Methylenetetrahydrofolat-Reduktase(MTHFR)-Gens, des PAI-1-Gens oder Veränderungen der Gerinnungsfaktoren VIII, IX und XI haben sich hingegen nicht als klinisch relevant in Bezug auf das VTE-Risiko erwiesen und werden daher in aktuellen Leitlinien nicht zur Routinediagnostik empfohlen (49).

Funktionelle Tests Die funktionelle Diagnostik umfasst vor allem die Bestimmung von Antithrombin, Protein C und Protein S. Hierbei erfolgt die Messung der Aktivität, gegebenenfalls ergänzt durch die Bestimmung der Antigenkonzentration. Da die Ergebnisse stark von äußeren Einflüssen wie akuter Thrombose, Entzündung, Schwangerschaft, Lebererkrankung oder laufender Antikoagulation abhängig sind, muss die Testung in einer stabilen klinischen Situation und außerhalb einer Antikoagulation durchgeführt werden. Nur unter diesen Voraussetzun-

gen lassen sich valide und klinisch verwertbare Resultate erzielen, welche anschließend in Zusammenhang mit der Anamnese und dem Gesamtrisiko des Patienten interpretiert werden müssen (49-50).

Präventions- und Therapiestrategien

Präventions- und Therapiestrategien bei hereditärer Thrombophilie orientieren sich am klinischen Kontext. Während in der Akutphase eine leitliniengerechte Antikoagulation im Vordergrund steht, bestimmen individuelle Risikokonstellationen (z.B. Schwangerschaft, Operationen) und modifizierbare Lebensstilfaktoren das Vorgehen in der Langzeitprävention.

Akuttherapie Die Behandlung der akuten VTE bei hereditärer Thrombophilie unterscheidet sich grundsätzlich nicht von der Standardtherapie. Bevorzugt eingesetzt werden die DOAKs (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban), sofern keine Kontraindikationen bestehen (z.B. Schwangerschaft, mechanische Klappen, schweres Antiphospholipid-Syndrom). Initial- und Erhaltungstherapie richten sich nach Klinik (DVT/LE), Blutungsrisiko und Triggerstatus. Die Dauer der Therapie beträgt in der Regel 3–6 Monate, mit Erwägung einer verlängerten Sekundärprophylaxe bei unprovoked VTE, starker Thrombophilie (z.B. Antithrombin-Mangel) oder persistierendem Risiko. Nach aktueller Leitlinienlage unterscheidet sich die Behandlung von Patienten mit vererbter Thrombophilie unter DOAKs nicht

wesentlich von der Behandlung anderer Patientengruppen ohne diese Vorerkrankung (51).

Prophylaxe bei Risikokonstellationen

In besonderen Risikosituationen wie Schwangerschaft, Operationen oder längerer Immobilisation ist eine gezielte pharmakologische und unterstützende Prophylaxe erforderlich, um das durch hereditäre Thrombophilie erhöhte Thromboserisiko effektiv zu reduzieren.

Schwangerschaft Nach der aktuellen AWMF-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie soll bei Schwangeren mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) eine individuelle Risikoabschätzung erfolgen. Bei Vorliegen signifikanter Risikofaktoren, insbesondere hereditäre Thrombophilien, VTE in der Anamnese oder zusätzlichen Risikofaktoren wie Immobilisation oder Adipositas, wird eine pharmakologische Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin (LMWH) empfohlen. Eine generelle Antikoagulation allein aufgrund einer isolierten Thrombophilie ohne weitere Risikofaktoren wird mangels Evidenz nicht empfohlen (**Weblink 15**). Auch die ASH-Leitlinie empfiehlt LMWH (Niedermolekulares Heparin) als Mittel der Wahl zur Primär- und Sekundärprävention schwangerschaftsassoziierter VTE. Entscheidungen orientieren sich an vordefinierten Risikoschwellen ($\approx \geq 2\%$ antepartum, $\geq 1\%$ postpartum) (52) sowie Thrombophilie-Typ, Eigen-/Familienanamnese und zusätzlichen Risikofaktoren.

Operationen Bei größeren Operationen oder Phasen eingeschränkter Mobilität wird zur Thromboseprävention in der Regel eine Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin (LMWH) durchgeführt, welche meist nur für die Dauer der Immobilisation fortgeführt wird. Bei bestimmten Hochrisikosituationen, wie abdominopelvinen Tumoroperationen oder orthopädischem Gelenkersatz, kann eine verlängerte Prophylaxe erforderlich sein. Die hereditäre Thrombophilie stellt hierbei einen zusätzlichen Risikofaktor dar (2).

Lebensstilfaktoren Modifizierbare Lebensstilfaktoren wie Gewichtsreduktion, regelmäßige körperliche Aktivität und Rauchverzicht tragen zur Risikosenkung venöser Thromboembolien bei.

Bei längerer Immobilisation (z.B. Langstreckenreisen) empfiehlt es sich durch Mobilisation oder Beinübungen gegenzusteuern. Zusätzlich sollte bei erhöhtem Risiko eine Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin angewendet werden. Hormonelle Kontrazeption sollte bei hereditärer Thrombophilie möglichst auf nicht-östrogenhaltige Methoden beschränkt werden, idealerweise auf übliche Gestagen-Mono-Präparate, da kombinierte östrogenhaltige Methoden das Thromboserisiko deutlich steigern. Eine Hormonersatztherapie mit transdermale (statt orale) Estrogen wird bevorzugt, da es einen großen Teil der first-pass-Metabolisierung in der Leber umgeht und somit mit einem geringeren VTE-Risiko assoziiert wird als orale Estrogene. (53).

„Bei Entscheidung über Therapiedauer und die Art der Prophylaxe sollten Thrombophilie-Schwere, Auslöserstatus, Blutungsrisiko, Patientenpräferenz und konkurrierende Risiken gemeinsam berücksichtigt werden.“

Patientenberatung und Ausblick

Die Patientenberatung bei hereditärer Thrombophilie verbindet genetische Aspekte mit praktischen Präventionsempfehlungen für den Alltag.

Genetische Beratung Eine genetische Testung wird selektiv empfohlen, etwa bei einem Erstereignis in jungem Alter, Rezidiv oder belasteter Familienanamnese. Die Beratung umfasst Risikoauklärung, Erbgang und praktische Konsequenzen (z.B. Vermeidung östrogenhaltiger Kontrazeptiva, gezielte Prophylaxe in der Schwangerschaft oder bei und nach Operationen). Wichtig ist die gemeinsame Abwägung von Nutzen und Grenzen der Testung sowie die genaue Einhaltung der verordneten Therapie.

Prävention im Alltag Alltagsstrategien konzentrieren sich auf modifizierbare Faktoren wie Gewichtsreduktion, Bewegung, Rauchstopp, Vermeidung von Dehydratation und Mobilisation bei Immobilisation. Zudem sollten östrogenhaltige Kontrazeptiva vermieden und in der postmenopausalen Hormonersatztherapie

transdermale Präparate bevorzugt werden. In Risikosituationen (z.B. Schwangerschaft, Operation) sind leitliniengerechte prophylaktische Maßnahmen essenziell.

Fazit

Die hereditäre Thrombophilie stellt ein komplexes Zusammenspiel genetischer Prädispositionen und exogener Risikofaktoren dar. Sie führt zu einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit venöser

thromboembolischer Ereignisse, insbesondere tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien. Die Diagnostik erfordert eine differenzierte Abwägung um Überdiagnostik zu vermeiden, während Prävention und Therapie individuell an Risikokonstellationen angepasst werden müssen. Eine leitliniengerechte Antikoagulation, gezielte Prophylaxe in Risikosituationen, sowie die Berücksichtigung modifizierbarer Lebensstilfaktoren bilden die Basis einer effektiven Betreuung. Patientenaufklärung und genetische Beratung sind entscheidend für ein optimiertes Management.

Antonia Stoltefuß

Antonia Stoltefuß wurde am 31.12.2000 in Bochum geboren. Am Hildegardis-Gymnasium in Bochum schloss sie 2019 ihr Abitur erfolgreich ab. Seit dem Sommersemester 2021 studiert sie Pharmazie an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf.

**Erklärung zu Interessenkonflikten**

Die Autorin hat keinen Interessenkonflikt.

Weblinks

- 1) Wikipedia [Internet]. 2025 [zitiert 11. Oktober 2025]. Antiphospholipid-Syndrom. <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Antiphospholipid-Syndrom&oldid=259513158>
- 2) MSD Manual Profi-Ausgabe [Internet]. [zitiert 2. September 2025]. Hämostase im Überblick - Hämatologie und Onkologie. <https://www.msdmanuals.com/de/profi/hämatologie-und-onkologie/hämostase/hämostase-im-überblick>
- 3) Kojda G. Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2011;5(4):128-148 <https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2011>
- 4) Chaudhry R, Killeen RB, Babiker HM. StatPearls. 2025 [zitiert 2. September 2025]. Physiology, Coagulation Pathways. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482253/>
- 5) Larsen R. Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege. 2016 [zitiert 2. September 2025]. Blutgerinnung. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7531410/>
- 6) MSD Manual Ausgabe für Patienten [Internet]. [zitiert 21. Oktober 2025]. Wie gerinnt Blut? - Bluterkrankungen. <https://www.msdmanuals.com/de/heim/bluterkrankungen/der-blutgerinnungsprozess/wie-gerinnt-blut>
- 7) Wikipedia [Internet]. 2025 [zitiert 6. Oktober 2025]. Hämostase. <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=H%C3%A4mostase&oldid=255078683>
- 8) Wikipedia [Internet]. 2024 [zitiert 6. Oktober 2025]. Fibrinolysis. <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Fibrinolysis&oldid=1266059188>
- 9) Pastori D, Menichelli D, Valeriani E, Pignatelli P. GeneReviews®. 1993 [zitiert 11. Oktober 2025]. Factor V Leiden Thrombophilia. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1368/>
- 10) Prothrombin G20210A - UpToDate [Internet]. [zitiert 11. Oktober 2025]. https://www.uptodate.com/contents/prothrombin-g20210a?utm_source=chatgpt.com#H551899469
- 11) Wikipedia [Internet]. 2025 [zitiert 11. Oktober 2025]. Antithrombin III deficiency. https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Antithrombin_III_deficiency&oldid=1275899070

- 12) Deep vein thrombosis - Wikipedia [Internet]. [zitiert 11. Oktober 2025].
https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Deep_vein_thrombosis&oldid=1303550977
- 13) Hohlfeld T, Kojda G. Venöse Thromboembolien. Fortbildungstelegramm Pharmazie 2014;8(3):77-91
<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html#2014>
- 14) Kujovich JL. GeneReviews®. 1993 [zitiert 2. September 2025]. Prothrombin Thrombophilia.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1148/>
- 15) S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie [Internet]. [zitiert 11. Oktober 2025]. AWMF Leitlinienregister.
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-002>
- 16) gesundheitsinformation.de [Internet]. [zitiert 2. September 2025]. Lungenembolie.
<https://www.gesundheitsinformation.de/lungenembolie.html>

Literatur

1. Miranda S et al., Prevalence of confirmed antiphospholipid syndrome in 18-50 years unselected patients with first unprovoked venous thromboembolism. J Thromb Haemost. 2020;18(4):926–30.
2. Campello E, Spiezia L, Adamo A, Simioni P. Thrombophilia, risk factors and prevention. Expert Rev Hematol. 2019;12(3):147–58.
3. Emmerich J, Zuily S, Gouin-Thibault I, Morange PE, Couturaud F, Huisman M. Impact of thrombophilia on venous thromboembolism management. Presse Med. 2024;53(4):104247.
4. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. Thromb J. 2006;4:15.
5. Yunoki K et al., Thrombus aspiration therapy and coronary thrombus components in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. J Atheroscler Thromb. 2013;20(6):524–37.
6. Gale AJ. Current Understanding of Hemostasis. Toxicol Pathol. 2011;39(1):273–80.
7. Badulescu OV et al., The Role of Platelet Dysfunctions in the Pathogenesis of the Hemostatic-Coagulant System Imbalances. Int J Mol Sci. 19. 2025;26(6):2756.
8. Lämmle B et. al., Thromboembolism and bleeding tendency in congenital factor XII deficiency--a study on 74 subjects from 14 Swiss families. Thromb Haemost. 1991;65(2):117–21.
9. Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. Int J Mol Sci. 2019;20(18):4411.
10. Kubier A, O'Brien M. Endogenous Anticoagulants. Top Companion Anim Med. 2012;27(2):81–7.
11. Grover SP, Mackman N. Anticoagulant SERPINs: Endogenous Regulators of Hemostasis and Thrombosis. Front Cardiovasc Med. 2022;9.
12. Matsushita T et al., Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. N Engl J Med. 2023;389(9):783–94.
13. Ferraresso F, Leung J, Kastrup CJ. RNA therapeutics to control fibrinolysis: review on applications in biology and medicine. J Thromb Haemost. 2024;22(8):2103–14.
14. Levy JH, Koster A, Quinones QJ, Milling TJ, Key NS. Antifibrinolytic Therapy and Perioperative Considerations. Anesthesiology. 2018;128(3):657–70.
15. Singh S, Kumar P, Padwad YS, Jaffer FA, Reed GL. Targeting Fibrinolytic Inhibition for Venous Thromboembolism Treatment: Overview of an Emerging Therapeutic Approach. Circulation. 2024;150(11):884–98.

16. Franchini M, Focosi D, Pezzo MP, Mannucci PM. How we manage a high D-dimer. *Haematologica*. 2024;109(4):1035–45.
17. van Ommen CH, Nowak-Göttl U. Inherited Thrombophilia in Pediatric Venous Thromboembolic Disease: Why and Who to Test. *Front Pediatr*. 2017;5:50.
18. Martin KA, Cushman M. Factor V Leiden. *JAMA*. 2025;333(22):2013–4.
19. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briët E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet*. 1993;342(8886–8887):1503–6.
20. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996;88(10):3698–703.
21. De Stefano V et al., 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(11):801–6.
22. Shiba M et al., Protein C deficiency with recurrent systemic thrombosis associated with compound heterozygous PROC missense variants. *Am Heart J Plus*. 2024;50:100496.
23. Knoebl PN. Severe congenital protein C deficiency: the use of protein C concentrates (human) as replacement therapy for life-threatening blood-clotting complications. *Biologics*. 2008;2(2):285–96.
24. Ruf M et al., SERPINC1 c.1247dupC: a novel SERPINC1 gene mutation associated with familial thrombosis results in a secretion defect and quantitative antithrombin deficiency. *Thromb J*. 2024;22(1):19.
25. Cooper PC, Pavlova A, Moore GW, Hickey KP, Marlar RA. Recommendations for clinical laboratory testing for protein C deficiency, for the subcommittee on plasma coagulation inhibitors of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2020;18(2):271–7.
26. Majumder R, Nguyen T. Protein S: function, regulation, and clinical perspectives. *Curr Opin Hematol*. 2021;28(5):339–44.
27. Chaudhry SA et al., Population-Scale Studies of Protein S Abnormalities and Thrombosis. *JAMA*. 2025;333(16):1423–32.
28. Lai SW, Chang CY, Lee HJ, Chen YC. Identification of two point mutations associated with inherited antithrombin deficiency. *Thromb J*. 2024;22(1):107.
29. Morena-Barrio B de la, Orlando C, Morena-Barrio ME de la, Vicente V, Jochmans K, Corral J. Incidence and features of thrombosis in children with inherited antithrombin deficiency. *Haematologica*. 2019;104(12):2512–8.
30. Lai SW, Chang CY, Lee HJ, Chen YC. Identification of two point mutations associated with inherited antithrombin deficiency. *Thromb J*. 2024;22(1):107.
31. Mulder R, Croles FN, Mulder AB, Huntington JA, Meijer K, Lukens MV. SERPINC1 gene mutations in antithrombin deficiency. *Br J Haematol*. 2017;178(2):279–85.
32. He F, Wang Y, Ning W, Liu C, Guan X, Yao Y. The novel SERPINC1 missense mutation c.1148 T > A (p.L383H) causes hereditary antithrombin deficiency and thromboembolism in a Chinese family: a case report. *J Med Case Rep*. 2025;19(1):102.
33. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Miletich JP. Arterial and venous thrombosis is not associated with the 4G/5G polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor gene in a large cohort of US men. *Circulation*. 1997;95(1):59–62.
34. Francis CW. Plasminogen activator inhibitor-1 levels and polymorphisms. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126(11):1401–4.
35. Eriksson P, Kallin B, van 't Hooft FM, Båvenholm P, Hamsten A. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(6):1851–5.

36. Maghsudlu M, Noroozi Z, Zokaei E, Motevaseli E. Systematic review and meta-analysis of association between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and recurrent pregnancy loss: an update. *Thromb J*. 2024;22(1):44.
37. Wang J et al., Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thromb Res*. 2014;134(6):1241–8.
38. Balta G, Altay C, Gurgey A. Prevalence of PAI-1 gene 4G/5G genotype in Azerbaijan and Kyrgyzstan populations: literature review. *J Thromb Haemost* 2003;1(4):858–9.
39. Su EJ, Lawrence DA. α 2 Antiplasmin and Microvascular Thrombosis in Ischemic Stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(12):2522–3.
40. Müller F et al., Platelet polyphosphates are proinflammatory and procoagulant mediators in vivo. *Cell*. 11. 2009;139(6):1143–56.
41. Mäkelburg ABU, Veeger NJGM, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR. Different risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in carriers with factor V Leiden compared with non-carriers, but not in other thrombophilic defects. Results from a large retrospective family cohort study. *Haematologica*. 2010;95(6):1030–3.
42. Kahn SR, de Wit K. Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2022;387(1):45–57.
43. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003;16(2):153–68.
44. Bukhari S, Fatima S, Barakat AF, Fogerty AE, Weinberg I, Elgendy IY. Venous thromboembolism during pregnancy and postpartum period. *Eur J Intern Med*. 2022;97:8–17.
45. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins–Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):e18–34.
46. Aydinli M, Bayraktar Y. Budd-Chiari syndrome: Etiology, pathogenesis and diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2007;13(19):2693–6.
47. Abbattista M, Capecchi M, Martinelli I. Treatment of unusual thrombotic manifestations. *Blood*. 2020;135(5):326–34.
48. de Moerloose P, Boehlen F. Inherited thrombophilia in arterial disease: a selective review. *Semin Hematol*. 2007;44(2):106–13.
49. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1177–87.
50. Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. 2022;198(3):443–58.
51. Tang LV et al., Practical guideline for major hereditary thrombophilia. *Innovation (Camb)*. 2025;6(6):100890.
52. Ortel TL et al., American Society of Hematology 2020 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Blood Adv*. 2020;4(19):4693–738.
53. Evans C et al., Lifestyle moderates genetic risk of venous thromboembolism: the Atherosclerotic Risk in Communities study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(11):2756–63.

Impressum:

<https://kojda-pharmalehrbuch.hhu-hosting.de/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html>