

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

## GTH Akademie - Highlights 2019

# Case Reports

**Bettina Kemkes-Matthes**  
Interdisziplinärer Schwerpunkt für Hämostaseologie





UNIVERSITÄTSKLINIKUM  
GIESSEN UND MARBURG GMBH

## Urheberrecht, Copyright und Produkthaftung

Veranstalter und Herausgeber:  
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V.  
Geschäftsstelle  
Hansring 41  
50070 Köln / Germany  
Telefon +49 221 3632-335  
Telefax +49 221 3632-330  
mail@gth-online.org  
www.gth-online.org

© Dieses Dokument ist urheberrechtlich geschützt. Die Weitergabe der Inhalte, Texte, Grafiken, Zeichnungen, Tabellen, Bilder o.ä., im Ganzen oder in Teilen ist grundsätzlich untersagt. Es dürfen keinerlei Kopien oder Abschriften – auch in digitaler Form – gefertigt werden. Ausnahmen bedürfen der schriftlichen Genehmigung der GTH.

Produkthaftung:  
Die Informationen der einzelnen Beiträge sind von den Autoren mit der beruflichen Sorgfalt erbracht und auf der Grundlage des jeweils neuesten Standes der Wissenschaft entstanden. Die Autoren sind der Veranstalter übernehme(n) keinerlei Haftung für etwaige Personen- oder Sachschäden, die durch den Rückgriff auf die wissenschaftlichen Beiträge entstanden sind.

Wissenschaftliche Leitung / Steering Committee:  
Prof. Dr. Andreas Tiede, Hannover  
PD Dr. van Regen-Moensdorf, Dresden  
Prof. Dr. Andreas Grottel, Gießen  
Prof. Dr. Ingrid Falzger, Jülich  
Prof. Dr. Barbara Zeiger, Freiburg

## Adel, geboren 1991

### Probe im Gerinnungslabor zur Abklärung pathologischer Globalteste Quick / aPTT.

Bei Anforderung Vorbefunde über 2 Jahre vermerkt:

**Quick 40 – 46 % der Norm**  
**aPTT 60 – 74 Sekunden**

## Adel, geboren 1991

	Messwert
<b>Quick</b>	<b>53 % der Norm</b>
<b>aPTT</b>	<b>37 % der Norm</b>

## Adel, geboren 1991

	Messwert
<b>Quick</b>	<b>53 % der Norm</b>
<b>aPTT</b>	<b>37 % der Norm</b>
<b>Antithrombin</b>	<b>65 % der Norm</b>
<b>Faktor V</b>	<b>48 % der Norm</b>
<b>Faktor VII</b>	<b>30 % der Norm</b>
<b>Faktor VIII:c</b>	<b>99 % der Norm</b>

## Adel, geboren 1991

	Messwert
<b>Quick</b>	<b>53 % der Norm</b>
<b>aPTT</b>	<b>37 % der Norm</b>
<b>Antithrombin</b>	<b>65 % der Norm</b>
<b>Faktor V</b>	<b>48 % der Norm</b>
<b>Faktor VII</b>	<b>30 % der Norm</b>
<b>Faktor VIII:c</b>	<b>99 % der Norm</b>

**Erneute BE / Kontrollmessung: alles normal**

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

**Adel, geboren 1991**

**Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt**  
 1992 Aorto-Pulmonaler Shunt li. (Dubai)  
 1997 Aorto-Pulmonaler Shunt re. (Teheran)

**Polyglobulie:** Hb 24 g/dl  
 Hk 73 %  
 Leukos 6.600  
 Thromboc. 76.000

**Adel, geboren 1991**

**Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt**  
 1992 Aorto-Pulmonaler Shunt li. (Dubai)  
 1997 Aorto-Pulmonaler Shunt re. (Teheran)

**Polyglobulie:** Hb 24 g/dl  
 Hk 73 %  
 Leukos 6.600  
 Thromboc. 76.000

**Hämatokrit**

- Hk stark erhöht (> 75 %)
  - Wenig Plasma im Röhrchen
  - Relativ viel Citrat
  - Gerinnungszeiten verlängert
- Hk stark vermindert (< 25 %)
  - Viel Plasma im Röhrchen
  - Relativ wenig Citrat
  - Gerinnungszeiten verkürzt

**Citratkorrektur**

Mischungsverhältnis Citrat / Plasma muss korrigiert werden, wenn Hämatokrit stark vom Normwert abweicht: unter 25 % oder über 75 %.

Benötigtes Volumen Citratlösung, Formel:  
**GV\*\* (100 - Hk) : (640 - Hk) = CV\***

**5 (100 - 73) : (640 - 73) = 0,23 ml (statt 0,5 ml)**

\* Citratvolumen    \*\* Gesamtvolumen

**1. Message**

**Präanalytik muss stimmen.**  
**Patient - BE - Transport - Verarbeitung**

**GTH**  
 Ständige Kommission Labor  
 Leitung: Prof. Dr. U. Sachs

**Bernd, geboren 1932**

**Stationäre Aufnahme zur Knie-TEP**  
**Bisher keine Blutungen oder**

**Einnahme von Xarelto<sup>®</sup> 10 mg ca. 3 Stunden vorher**

**BB unauffällig**

	9:00 Uhr
<b>Quick (% d.N.)</b>	<b>60</b>
<b>aPTT (Sek.)</b>	<b>42</b>

**Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>)**

**Pharmakokinetik:**  
 Max. Plasmakonzentration 2 – 4 Stunden nach oraler Gabe.  
 Eliminationshalbwertszeit 5 – 9 Stunden bei Gesunden.  
 11 – 13 Stunden bei älteren Menschen.

Time (Stunden)	Aktivität (%)
0	0
3	100
8	50
12	20
24	0

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

## 2. Message

Gerinnungs-Laborwerte ohne klinische Information oft nicht zu interpretieren.



## Hanna, geboren 1936

- Stationäre Aufnahme wegen intracerebraler Blutung.
- Bisher wohl keine Blutungs- oder Thrombose-Ereignisse.

### Bei Aufnahme

- Quick Wert 85 % der Norm
- aPTT > 120 Sekunden

## Hanna, geboren 1936

- Quick Wert 85 % d.N.
- aPTT > 120 Sekunden
- TZ 17 Sekunden

Doch Einzelfaktorendefizit ?

## Hanna, geboren 1936

Fibrinogen	5,97 g/l
Faktor VIII:c	152 % d.N.
Von Willebrand Faktor	200 % d.N.
Faktor IX	
Faktor X	
Faktor XI	89 % d.N.
Faktor XII	< 4 % d.N.
Faktor XIII	101 % d.N.

Faktor XII Mangel als Ursache für Blutungsneigung ???

## Hanna, geboren 1936

Quick Wert 85 % d.N.  
 PTT > 120 Sekunden  
 TZ 17 Sekunden  
 Faktor XII < 4 % d.N.

## Hanna, geboren 1936

Quick Wert 85 % d.N.  
 PTT > 120 Sekunden  
 TZ 17 Sekunden  
 Faktor XII < 4 % d.N.

anti Faktor Xa Spiegel 0,55 U/ml  
 - ca. 24 Stunden nach letzter Gabe von NMH

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

## Hanna, geboren 1936

Quick Wert 85 % d.N.  
 PTT > 120 Sekunden  
 TZ 17 Sekunden  
 Faktor XII < 4 % d.N.

anti Faktor Xa Spiegel 0,55 U/ml  
 - ca. 24 Stunden nach letzter Gabe von NMH

### Diagnose

NMH Überdosierung bei Faktor XII Mangel.  
 - Bridging Situation wegen VHF.

## 3. Message

Gerinnungs-Laborwerte ohne Information zu Anamnese / Medikation / Klinik nicht eindeutig zu interpretieren.



3 patients - very different  
 medical histories - 1 diagnosis

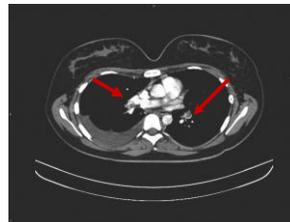


### 1. Jessica, 16 years

BW 68 kg, 174 cm, has never been ill.

Admission to hospital because of thoracic pain for 2 days.

**Diagnosis:** Pulmonary embolism and pelvic vein thrombosis.



### 1. Jessica

PT (Quick)	105 % of normal
aPTT	28 sec
Fibrinogen	3.99 g/l
D-Dimer	normal
Factor VIII:c	115 % of normal
Antithrombin	79 % of normal
Protein C	120 % of normal
Protein S	85 % of normal
aPC Resistance (Ratio)	2.5
Factor V Leiden Mutation	wildtype
Prothrombin (G20210A) Mutation	wildtype
Homocysteine	normal
<b>Lipoprotein (a)</b>	<b>116 mg/dl</b>

### 1. Jessica, 16 years

- Why does she experience severe thromboembolism without any risk situation ?

## 2. Renate, 70 years

**Family history: bleeding**

**Renate: Severe haemorrhages,  
especially during / after surgery**

- **caused by severe Factor VII deficiency:**

Quick      12 % of normal  
aPTT        28 sec  
Factor VII    3 % of normal

## 2. Renate

1978 Hysterectomy, severe bleeding, blood and PCC transfusion

- Arm vein thrombosis after PCC infusion
- Femoral vein thrombosis, Hepatitis B

1981 Tooth extractions, bleeding, PCC transfusion

- Pelvic vein thrombosis, PE

1985 Minimal trauma left calve, severe haematoma

- PCC transfusion (?)
- DVT and PE

### 1. Jessica, 16 years

- Why does she experience severe thromboembolism without any risk situation ?

### 2. Renate, 70 years, severe Factor VII deficiency

- Why does she suffer in spite of clinically relevant bleeding disorder from severe thromboembolic complications after PCC substitution ?

### 3. 2 sisters with von Willebrand Syndrome type III

	Lena	Lara
Medical history	severe bleeding	no bleeds
vWF	< 10 %	< 10 %
Factor VIII:c	4 %	4%
Treatment	prophylaxis	none

### 1. Jessica, 16 years

- Why does she experience severe thromboembolism without any risk situation ?

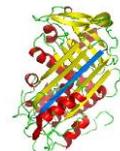
### 2. Renate, 70 years, severe Factor VII deficiency

- Why does she suffer in spite of clinically relevant bleeding disorder from severe thromboembolic complications after PCC substitution ?

### 3. 2 sisters with vW Syndrome type III

- Why does one of them bleed, the other doesn't ?

3 patients - very different  
medical histories - 1 diagnosis :  
**Antithrombin deficiency**



<http://chemistry.umeche.maine.edu>

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

**1. Jessica**

PT (Quick)	105 % of normal
aPTT	28 sec
Fibrinogen	3.99 g/l
D-Dimer	normal
Factor VIII:c	115 % of normal
<b>Antithrombin (Factor IIa-based)</b>	<b>79 % of normal</b>
Protein C	120 % of normal
Protein S	85 % of normal
aPC Resistance (Ratio)	2.5
Factor V Leiden Mutation	wildtype
Prothrombin (G20210A) Mutation	wildtype
Homocysteine	normal
Lipoprotein (a)	116 mg/dl

**1. Jessica**

**Antithrombin Gen-Sequencing\***



Heterocycous Missense Mutation in Exon 4  
(g.6566A>G p.Lys222Arg)

- unknown so far
- should be causative for Antithrombin deficiency

\*Prof. Oldenburg, Bonn

**2. Renate**

Quick-Wert	12 % of normal
aPTT	28 sec
Fibrinogen	5,7 g/l
D-Dimer	normal
Antithrombin	normal
Plasminogen	normal
aPC Ratio	2,8
Protein C	149 %
Protein S	149 %
No Lupus Anticoagulant	
Factor VIII:c	163 % of normal
Factor V Leiden Mutation	wildtype
Prothrombin (G20210A) Polymorphism	wildtype
Lipoprotein (a)	normal
Homocysteine	normal

*Faktor VII - deficiency*  
*Antithrombin - deficiency*

**3. 2 sisters with von Willebrand Syndrome type III**

	Lena	Lara
Medical history	severe bleeding	no bleeds
vWF	< 10 %	< 10 %
Factor VIII:c	4 %	4 %
Treatment	prophylaxis	none
<b>Antithrombin</b>	<b>95 %</b>	<b>62 %</b>

**4. Message**

- Antithrombin deficiency may be masked – it might be necessary to use a combination of different tests.
- Your patient might have an additional coagulation defect.
- Insist on anamnestic and clinical information in addition to your lab results.



**Antithrombin Mangel**

Haemophilia 2016, 14, 1225-1231 DOI: 10.1016/j.haem.2016.08.001

ORIGINAL ARTICLE

Inherited antithrombin deficiency: a review

Dr. M. FOSTER<sup>1</sup> and Dr. MOULT<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Department of Haematology, University of Birmingham School of Medicine, Edgbaston, B15 2TT and <sup>2</sup>Division of Haematology, Department of Medicine, University of South Carolina School of Medicine, 1642B, 1601, USA

**Prevalence of hereditary antithrombin mutations is higher than estimated in patients with thrombotic events**  
Ronald Fischer<sup>1</sup>, Ulrich J. Sachs<sup>2</sup>, Kallan S. Hwang<sup>3</sup>, Christian Eisenberger<sup>4</sup> and Stefan Kerber-Mattler<sup>5</sup>

Antithrombin is the major inhibitor of blood coagulation, primarily via its ability to inactivate the FIIa subunit of thrombin. Deficiency is associated with an increased risk of thrombotic events. The prevalence is estimated to be about 1:10,000 in the general population, whereas 1:500 is reported in a study of thrombotics. The prevalence of antithrombin deficiency among patients with thrombotic events is not known. We report on the prevalence of antithrombin deficiency among patients with thrombotic events. In these patients, mutation in the gene SERPINC1 was identified. The prevalence of antithrombin deficiency among patients with thrombotic events is higher than estimated in patients with thrombotic events.

**Impact of the type of SERPINC1 mutation and subtype of antithrombin deficiency on the thrombotic phenotype in hereditary antithrombin deficiency**  
Stephane Lecomte<sup>1</sup>, Anne-Pascale Chénier<sup>1</sup>, Michel Lapierre<sup>2</sup>, Françoise Bergeron<sup>3</sup>, Marianne Brochu<sup>4</sup>, Janyk Rivest<sup>5</sup>, David Lefebvre<sup>6</sup>, David Lefebvre<sup>6</sup>

Background: Antithrombin (AT) deficiency is a rare inherited condition. The prevalence of AT deficiency among patients with thrombotic events is not known. We report on the prevalence of AT deficiency among patients with thrombotic events. In these patients, mutation in the gene SERPINC1 was identified. The prevalence of AT deficiency among patients with thrombotic events is higher than estimated in patients with thrombotic events.

Received 10 July 2016  
Accepted 10 July 2016  
Published online 10 July 2016  
© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.  
This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 International license.

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

### Markus, geboren 1989

2010 OP Kreuzband  
 2011 OP Meniskus  
 Diskret verstärkte Blutung nach Zahneingriffen.

#### Aktuell: Arthroskopie geplant

**Prä - OP:** Quick Wert 92 % der Norm  
**aPTT > 120 Sekunden**  
 Blutungszeit normiert 5 Minuten

### Markus, geboren 1989

Quick Wert 92 % der Norm  
**aPTT > 120 Sekunden**  
 Blutungszeit normiert 5 Minuten

**Fibrinogen** 2,1 g/l  
**Faktor VIII:c** 91 % d.N.  
**Faktor IX** 76 % d.N.  
**vWF:Ag** 60 % d.N.  
**Ris:CoF** 58 % d.N.

**Lupus Antikoagulans ausgeschlossen**  
**Keine Antiphospholipid Antikörper**

**vWJ Syndrom Typ I durch MM-Analyse bestätigt.**

### Markus, geboren 1989

Quick Wert 92 % der Norm  
**aPTT > 120 Sekunden**  
 Blutungszeit normiert 5 Minuten

**vWF:Ag** 60 % d.N.  
**Ris:CoF** 58 % d.N.

### Markus, geboren 1989

Quick Wert 92 % der Norm  
**aPTT > 120 Sekunden**  
 Blutungszeit normiert 5 Minuten

**vWF:Ag** 60 % d.N.  
**Ris:CoF** 58 % d.N.  
**Faktor XI** 105 % d.N.  
**Faktor XII** 110 % d.N.  
**HMWK** 83 % d.N.  
**Präkallikrein** 10 % d.N.

**Grenzwertiges vWJ Syndrom Typ I und  
 Präkallikrein-Mangel.**

## 5. Message

**Der auffälligste Wert ist nicht unbedingt  
 klinisch der entscheidende.**

**Präkallikrein Deficiency**  
 H. Thomas Quill, MS Ed, RN, LNC, EMT-B

**Journal of Thrombosis and Haemostasis**, 14, 2015

**ABSTRACT**  
 The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiological and physiologic activities

**Coagulation factor and protease pathways in thrombosis and cardiovascular disease**  
 Hugo ten Cate<sup>1,2</sup>, Marjolijn W. Peeters<sup>1</sup>, Fabian Garcia de Frutos<sup>1</sup>

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 14, 2015

### Klaus, 47 Jahre

**Keine Vorerkrankungen.**  
**Seit 4 Wochen zunehmende Hämatomneigung.**



© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

## Klaus, 47 Jahre

Hb	5,6 g/dl
Quick	< 5% der Norm
PTT	> 120 Sekunden
Fibrinogen	5,6 g/l
Antithrombin	86 % der Norm
Faktor II	< 1% der Norm
Faktor VIII:c	90 % der Norm
Faktor X	< 1% der Norm

## Klaus, 47 Jahre

Kein Nachweis von Cumarinderivaten

Vitamin K unter der Nachweisgrenze

Vitamin E vermindert

Vitamin A grenzwertig

Vitamin B12 im Normbereich



**Malabsorptionssyndrom**

## 6. Message

„Gerinnung“ kann viel mehr sein als „nur Gerinnung“.

DMW 1995, 220, Sp. Nr. 45

Konrad 1943

**Einheimische Sprue: Erstdiagnose aufgrund von Blutungskomplikationen**

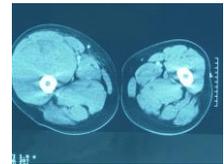
K. Haidinger, B. Kinsler-Muller, K. J. Maibohm, F. Franke, H. Voss, H. Stocker  
Institut für Innere Medizin und Neurologisches Institut für Pathologie der Universität Gießen

## James, geboren 1976

Bisher gesund, keine Blutungsanamnese.

Aufnahme mit massivem Oberschenkelhämatom li.

Drohendes Kompartment-Syndrom.



## James, geboren 1976

Keine Blutungsanamnese, bisher gesund.

Aufnahme mit massiven Oberschenkelhämatom li.

Drohendes Kompartment-Syndrom.

### Labor bei Aufnahme:

Quick < 5 % der Norm

aPTT >120 Sekunden

## James, geboren 1976

Quick Wert < 5 % d.N.

aPTT > 120 Sekunden

Fibrinogen 4,6 g/l

**Therapie:** 3.500 IE PPSB + 1 Ampulle Konaktion i.v.

**Labor danach:** Quick Wert 90 % der Norm

aPTT 36 Sekunden

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

## James, geboren 1976

### 1 Tag später

Quick Wert 10 % der Norm

aPTT 46 Sekunden

Alle Vitamin K-abhängigen Faktoren deutlich vermindert.

Konaktion-Gabe i.v.

## James, geboren 1976

### Tage 2 - 8 nach Aufnahme

Quick Wert um 20 % der Norm

aPTT diskret verlängert

Täglich Konaktion-Gabe i.v.

### Toxikologisches Ergebnis:

**Nachweis von Brodifacoum**

**- Rattengift, T 1/2 mehrere Wochen**

## James, geboren 1976

Toxikologisches Ergebnis:

Nachweis von **Brodifacoum (VKA)**

**- Rattengift** mit Halbwertszeit von mehreren Wochen

**Therapie:** weitere 10 Tage Konaktion i.v.  
danach noch 14 Tage Kanavit p.o.

**Rattengift in Müslidose im Keller der Großmutter.**

## Rattengift in Müslidose im Keller der Großmutter.

### Brodifacoum (VKA)



Frunol Delicia Ratron Brodifacoum-Flocken ist ein anwendungsfertiger, hochwirksamer **Haferflockenköder mit hoher Attraktivität** zur Bekämpfung von Ratten und Mäusen in Hygienebereichen (Tierhaltungen, Räume, Kanalisation, Mülldeponien). Hohe Wirksamkeit auch bei resistenten Stämmen.

## 7. Message

**Beim extremen Vitamin K-Mangel (Ursache-DD: VKA, toxisch, Resorptionsstörung) werden Quick und auch aPTT hochpathologisch.**

**On rat poison and human medicines: personalizing warfarin therapy**

Falla W. Fruith  
Molina Research Institute, LLC, 7919 Wilkesboro Avenue, Bethesda, MD 20814, United States

Transl J Integrat Med 2012;15(4):233-239



Warfarin: from rat poison to clinical use

Litt: Nat Rev Clin Oncol 2017; 14: 549-561



Quick < 5 %  
aPTT > 120 Sek.  
Fibrinogen < 0,5 g/l  
D-Dimer extrem erhöht  
Antithrombin 70 %  
Thrombocyten 150.000

### **Hyperfibrinolyse**

#### **Patient:**

W.R., 70 Jahre  
Prostatakarzinom

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

## 8. Message

**Hyperfibrinolyse klassisch bei metastasierten Karzinomen, besonders Prostata.**

**Klinisch Blutungen aus Einstichstellen und Wunden, die bereits „trocken“ waren.**

WTA 2014 Pilsner, Peter

Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: The spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy

Hasser R, Moore SB, Evans J, Moore SB, Edwards Gonzalez SB, Michael F, Chapman SB, Thomas S, Kim SB, Chappard C, Wilson SB, PFA, Swales Research PFA, and Angeli Sankh, MD PhD, University Colorado

J Trauma Acute Care Surg 2014;77(5):811-817

## Andrea, geboren 1971

1984 Appendektomie  
1985 Adenotomie und TE  
2008 OP Kreuzband / Meniskus re.  
2010 Sterilisatio  
Geburten: 1996, 2000, 2003

2005 kleine ischämische Insulte, keine Therapie  
2008 US-TVT post OP (RF: „Pille“ + Nikotin)  
- 3 Monate Marcumar  
2011 kurzzeitig Hemiparese  
- ASS 100 seitdem  
2012 Ischämie linke Hand

## Andrea, geboren 1971

<b>Thrombophilie-“Screening“</b>	<b>opB.</b>
<b>Kardiovaskuläre RF</b>	<b>keine</b>
<b>Lupus Antikoagulans</b>	<b>ausgeschlossen</b>
<b>Lipoprotein (a), Homocystein</b>	<b>normal</b>

### ASS - Resistenz

- PFA, Aggregationsuntersuchungen

## Andrea, geboren 1971

2005 kleine ischämische Insulte, keine Therapie  
2008 US-TVT post OP (RF: „Pille“ + Nikotin)  
- 3 Monate Marcumar  
2011 kurzzeitig Hemiparese  
- ASS 100 seitdem  
2012 Ischämie linke Hand

### ASS-Resistenz

- Therapieumstellung auf Clopidogrel

### TEE: Nachweis eines PFO

- Zusätzlich NMH ¾ - therapeutisch  
- PFO-Verschluss geplant

## 9. Message

Manchmal ist „die Gerinnung“ nicht schuld ...



Quelle: www.smileyhuette.de

## 10. Message

Empfehlen Sie uns weiter ...



© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

