

Rationelle Diagnostik der Thrombophilie

1. Einleitung

2. Ursachen

2.1 APC-Resistenz/Faktor V-Leiden-Genmutation

2.2 Prothrombin-Genmutation

2.3 Antithrombin-Mangel

2.4 Protein C-Mangel

2.5 Protein S-Mangel

2.6 Lupusantikoagulanzen/ Antiphospholipid-Syndrom (APS)

2.7 Erhöhte Faktor VIII-Aktivität

2.8 Hyperhomocysteinämie

3. Vorgehensweise bei Abklärung einer Thrombose

4. Praktische Hinweise zur Untersuchung

5. Literatur

1. Einleitung

Der Begriff Thrombophilie beschreibt eine gesteigerte Tendenz zu venösen thromboembolischen Ereignissen. Mit einer Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung von 1-3:1000/Jahr ist sie die zweithäufigste akute Erkrankung des Gefäßsystems nach dem Myokardinfarkt. Die Inzidenz ist stark abhängig vom Lebensalter (<45 Jahre: 1:10.000/Jahr, >60 Jahre: 1:100/Jahr). Klinisch macht sich die Thrombophilie durch „unerklärte“ Thrombosen im Alter unter 45 Jahren bemerkbar. Auch rezidivierende Thrombosen, Thrombosen mit atypischen Lokalisationen (Zerebralvenen, Mesenterialvenen, Pfortader, Leber, Milz, Niere), eine positive Familienanamnese und/oder wiederholte Aborte deuten auf eine Thrombose-Neigung hin. Bei etwa der Hälfte der Patienten mit Thrombose lässt sich eine hereditäre Prädisposition nachweisen. Dabei stellt die Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APC-

Resistenz), in 95 % der Fälle verursacht durch eine Mutation im Faktor V (Faktor V-Leiden), die häufigste Ursache dar. Es gibt darüber hinaus eine Vielzahl von angeborenen und erworbenen Ursachen für ein erhöhtes Thrombose-Risiko, z. B. die Prothrombin-Genmutation, Antithrombin-, Protein C- und Protein S-Mangelzustände und die Hyperhomocysteinämie. Diese treten mit unterschiedlicher Häufigkeit auf. So ist z. B. ein Antithrombin-Mangel selten, während die Prothrombin-Genmutation öfter gefunden wird. Häufig findet man bei Thrombose-Fällen eine Kombination verschiedener Ursachen (multifaktorielle Genese einer Thrombose). So kommt z. B. in 20-30 % der Thrombose-Fälle die APC-Resistenz zusammen mit einem Protein C-Mangel vor. Zusätzlich potenzieren erworbene Risikofaktoren wie Lebensalter, Operation/Trauma und orale Kontrazeption die Thrombose-Neigung.

Defekt	Relatives Risiko	Häufigkeit
Angeboren		
Faktor V-Mutation (heterozygot)	2 - 4 : 1	häufig
Faktor V-Mutation (homozygot)	> 10 : 1	selten
Prothrombin (Faktor II)-Genmutation	2 - 3 : 1	häufig
Antithrombin-Mangel	> 10 : 1	selten
Protein C-Mangel	ca. 10 : 1	selten
Protein S-Mangel	ca. 5 : 1	selten
Erworben		
Lupusantikoagulans / Antiphospholipid-Antikörper	ca. 2 - 5 : 1	häufig
Hyperhomocysteinämie	ca. 2 - 3 : 1	häufig
Erhöhte Faktor VIII-Aktivität	ca. 7 : 1	häufig

Tab. 1
Angeborene und erworbene Ursachen einer Thrombophilie
 Modifiziert nach Lackner und Peetz; Pathophysiologie der Hämostase und Fibrinolyse, de Gruyter 2003.

2. Ursachen

Eine thrombophile Disposition kann unterschiedliche Ursachen haben. Tabelle 1 zeigt die angeborenen und erworbenen Ursachen einer Thrombophilie sowie deren Häufigkeit. Im Folgenden werden diese detaillierter dargestellt.

2.1 APC-Resistenz / Faktor V-Leiden-Genmutation

Im Jahre 1993 entdeckten Bertina et. al., dass die APC-Resistenz überwiegend (in weit über 90 % der Fälle) mit einer Mutation des Faktors V assoziiert ist. Von den holländischen Entdeckern wurde der Defekt als „Faktor V-Leiden“ bezeichnet. Dem Phänotyp einer APC-Resistenz liegt eine Punktmutation im Faktor V-Gen zugrunde (autosomal dominante Vererbung), wobei Guanin an der Nukleotidposition 1691 durch Adenin ersetzt ist. Bei dem durch das Gen kodierte Protein erfolgt dadurch der Austausch von Arginin durch Glutamin an Position 506 (siehe Abb. 1).

Durch diese Veränderung kann das aktivierte Protein C (APC) den Faktor V, einen wichtigen Kofaktor der Gerinnungskaskade, nicht mehr proteolytisch deaktivieren (siehe Abb.2). Er ist somit resistent gegenüber APC (APC-Resistenz). Die Folge ist eine ständig erhöhte Gerinnungsaktivität und folglich ein deutlich erhöhtes Risiko für Thromboembolien (2- bis 4-fach bei Heterozygoten und 50- bis 100-fach bei Homozygoten).

Das Vorkommen der Faktor V-Mutation/APC-Resistenz in der gesunden Bevölkerung in Deutschland wird im Mittel wie folgt angegeben:

- heterozygot: 3-7 %
- homozygot: 0-0,5 %

Bei Thrombophiliepatienten steht die APC-Resistenz in der Prävalenz an erster Stelle und hat somit eine besondere klinische Bedeutung. In entsprechenden Kollektiven thrombophiler Patienten wurde die Prävalenz der APC-Resistenz für heterozygote Träger von bis zu 64 % beschrieben. Homozygote Mutanten haben in diesen Kollektiven eine Prävalenz zwischen 1-5 %.

Bei anamnestisch bekannten oder aktuell vorliegenden venösen Thromboembolien dient die gerinnungsphysiologische Untersuchung der APC-Resistenz als Screeningtest für das Vorliegen einer thrombophilen Disposition. Zusätzlich sollten in der Regel eine Antithrombin-, Protein C- und Protein S-Bestimmung durchgeführt werden, da ein Mangel dieser antikoagulatorischen Faktoren häufig in Verbindung mit der APC-Resistenz auftritt.

Häufigkeit kombinierter Defekte bei thrombophilen Patienten:

- APC-Resistenz + Protein C-Mangel: ca. 20-30 %
- APC-Resistenz + Protein S-Mangel: ca. 30-40 %
- APC-Resistenz + Antithrombin-Mangel: ca. 9-25 %

Falls die APC-Resistenz auffällig ist, sollte zur Bestätigung die molekulargenetische Faktor V-Leiden-Untersuchung veranlasst werden. Auch bei „grenz-

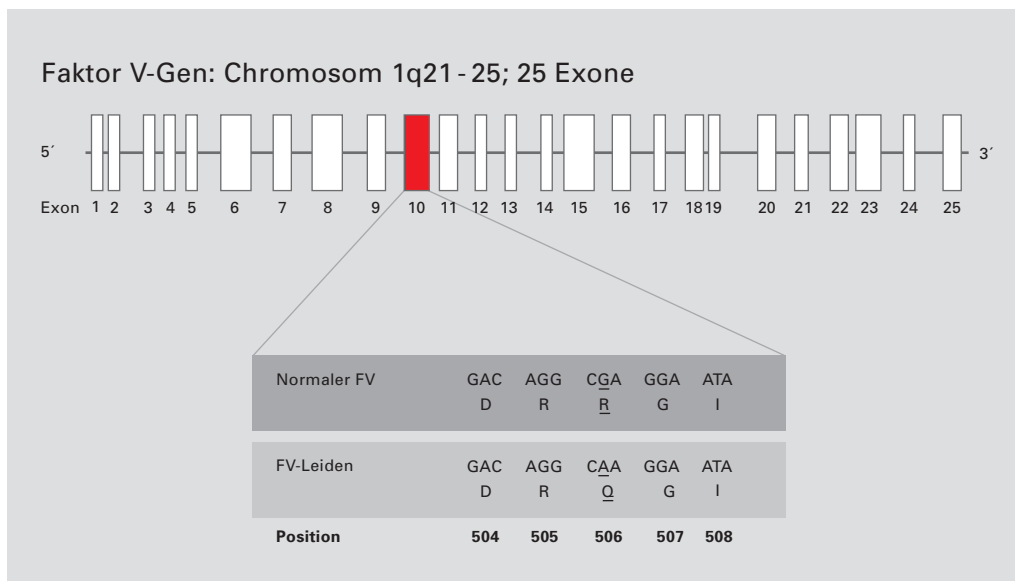


Abb. 1

Faktor V-Leiden

Die APC-Resistenz wird verursacht durch eine Mutation im Faktor V-Gen (G1691A), dadurch erfolgt der Austausch von Arginin (R) durch Glutamin (Q) an Position 506.
 Bertina RM et al. Nature 1994; 369: 64-7.

wertigen“ Messergebnissen der funktionellen APC-Resistenztestung ist diese Untersuchung zu empfehlen, um zwischen heterozygoten Trägern und Gesunden sicher zu unterscheiden.

Bei Einnahme von Ovulationshemmern haben Frauen ein erhöhtes Thrombose-Risiko, das sich bei Vorliegen eines heterozygoten oder homozygoten Defektes des Faktor V-Proteins vervielfacht (Tab.2). Dieses Risiko wird durch Rauchen zusätzlich erhöht. Bei der Beurteilung des individuellen Thrombose-Risikos sollte folglich auf die Interaktion zwischen genetischen und erworbenen Risikofaktoren geachtet werden.

Im Rahmen spezieller Familienuntersuchungen kann auch die direkte molekulargenetische Testung auf eine Faktor V-Mutation bei den einzelnen Familienmitgliedern sinnvoll sein, um betroffene Träger der Mutation zu erkennen und gegebenenfalls eine angemessene Prophylaxe bei Risikosituationen (Operationen, Bettlägerigkeit etc.) zu veranlassen.

2.2 Prothrombin-Genmutation

Prothrombin (Faktor II) ist die Vorstufe des aktiven prokoagulatorischen Gerinnungsfaktors Thrombin, das eine zentrale Position in der Regulation der Gerinnung einnimmt (siehe Abb.2). Die 1996 von Poort beschriebene Mutation zeigt einen Austausch der Nukleotide von G zu A in Position 20210

im 3'untranslatierten Teil des Prothrombin-Gens. Diese genetische Variante ist mit erhöhten Prothrombin-Konzentrationen im Plasma assoziiert.

Heterozygote Träger dieser Mutation sind in der gesunden Bevölkerung mit einer Prävalenz von ca. 1,2 % nachweisbar.

Im Patientengut mit thromboembolischen Ereignissen findet sie sich in etwa 4-6 %. Das Thrombose-Risiko von Mutationsträgern ist gegenüber Personen ohne Mutation etwa 2- bis 3-fach erhöht. Erste Publikationen zeigen, dass bei homozygoten Mutationsformen eine ausgeprägte thromboembolische Prädisposition besteht. Auch gibt es häufig Kombinationen der Prothrombin-Mutation 20210 mit anderen genetischen Risikofaktoren (Faktor V-Mutation, Protein S- und Protein C-Gendefekte). Allerdings lässt sich diese Prothrombinvariante nur auf der DNA-Ebene zuverlässig nachweisen. Eine Bestimmung der Prothrombin-Aktivität im Plasma erlaubt keine sichere Erkennung von Trägern der Mutation (wie es z. B. die APC-Resistenz bei Vorliegen der Faktor V-Mutation in bis zu 92 % der Fälle kann).

Damit ist der molekulargenetische Nachweis der Prothrombin-Mutation 20210 als wichtiger und obligater Parameter in der Thrombophilie-Diagnostik anzusehen.

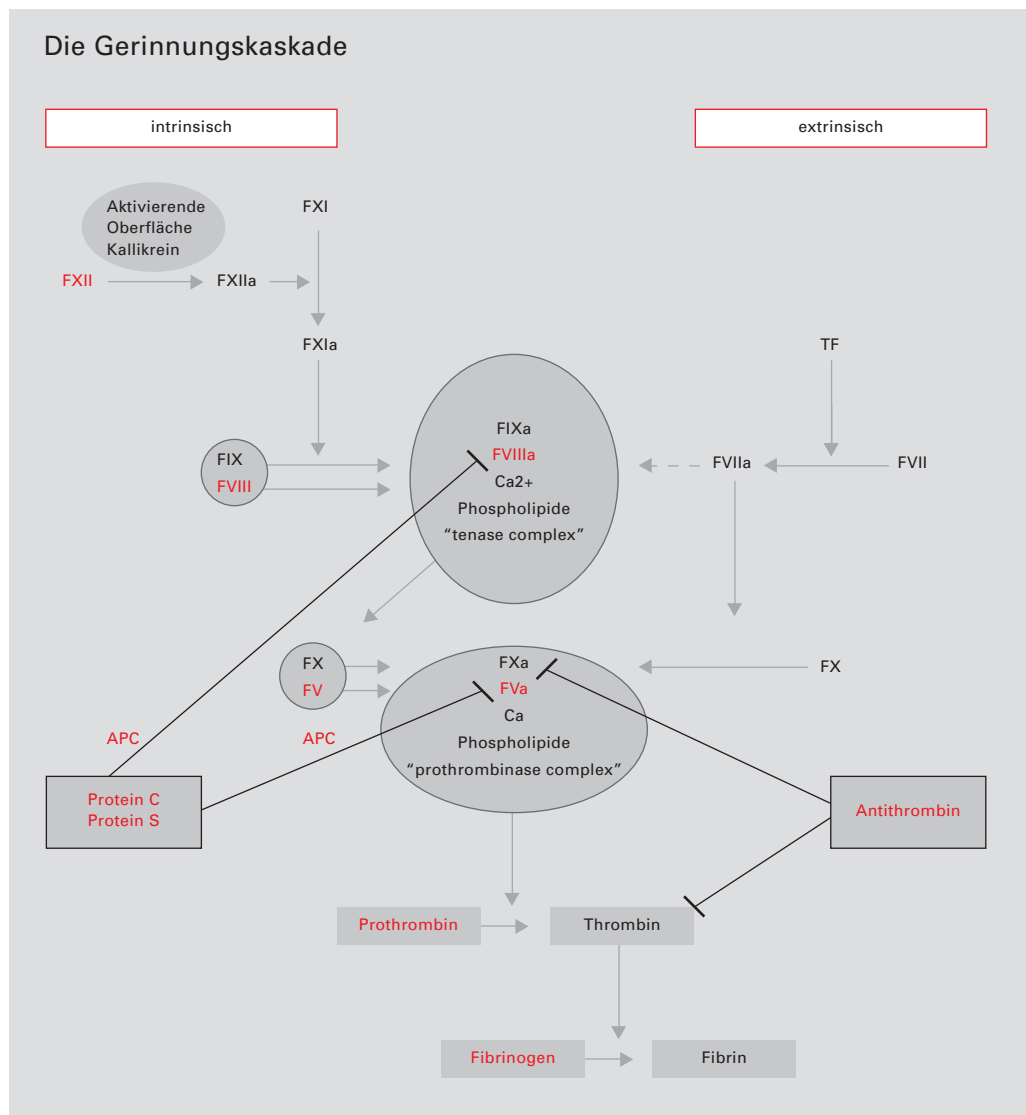


Abb. 2

Das Gerinnungssystem

Das Gerinnungssystem wird klassischerweise in einen intrinsischen und extrinsischen Weg unterteilt, wobei bei einem in vivo Geschehen beide Systeme gleichzeitig aktiviert werden.

Bei einer Gefäßverletzung werden negativ geladene, subendotheliale Strukturen freigelegt, die die Faktoren XII und XI aktivieren (intrinsisches System). Diese setzen die komplexe Gerinnungskaskade unter Beteiligung verschiedener Faktoren in Gang. Dies führt in einer gemeinsamen Endstrecke des intrinsischen und extrinsischen Systems zur Aktivierung von Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, deren Zusammenlagerung zur Bildung eines Thrombus führt. Aktivierter Faktor IX (Faktor IXa) kann auch Faktor VII aktivieren und stellt dadurch die Verbindung zwischen intrinsischem und extrinsischem System her. Eine Gefäßverletzung führt auch zur Freisetzung von Gewebefaktor (Tissue Faktor = TF), der zusammen mit Phospholipiden zur Aktivierung des Faktors VII führt (extrinsisch). Aktivierter Faktor VII (Faktor VIIa) führt ebenfalls zur Aktivierung des Thrombins. Faktor VIIa ist auch in der Lage, Faktor IX zu aktivieren (extrinsisch -> intrinsisch).

Abgebildet ist auch das antikoagulatorische System und dessen Angriffspunkt an der Gerinnungskaskade. Dies wird während eines physiologischen Gerinnungsgeschehens aktiviert und dient als regulatorischer Mechanismus, um eine ausgedehnte und unkontrollierte Gerinnung zu verhindern. Defekte in diesem System oder dessen Zielmolekülen führen zu einer gesteigerten Thromboseneigung. Hervorgehoben sind die für die Thrombophilie-Diagnostik relevanten Faktoren bzw. Inhibitoren.

Defekt	Vorliegen einer Faktor V-Mutation keine Einnahme von Ovulationshemmern	Vorliegen einer Faktor V-Mutation Einnahme von Ovulationshemmern
Faktor V-Mutation (heterozygot)	5- bis 10-fach erhöhtes Risiko	30- bis 34-fach erhöhtes Risiko
Faktor V-Mutation (homozygot)	50- bis 100-fach erhöhtes Risiko	> 200-fach erhöhtes Risiko

Tab. 2

Erhöhung des Thrombose-Risikos bei Frauen mit Faktor V-Mutation und gleichzeitiger Einnahme von Ovulationshemmern (die „Pille“)

Gezeigt wird ein Vergleich der Daten Faktor V-Mutation mit und ohne Einnahme von Ovulationshemmern im Vergleich zu Frauen ohne Faktor V-Mutation bzw. ohne Einnahme von Ovulationshemmern.

2.3 Antithrombin-Mangel

Antithrombin (AT, früher AT III) ist der natürliche, im Plasma vorkommende Inhibitor der Serinproteasen Thrombin und Faktor Xa. Antithrombin wird in der Leber synthetisiert und hat eine biologische Halbwertszeit von 2,8 Tagen.

Beim familiären Antithrombin-Mangel liegen die Aktivitäten meist um 50 % der Norm. Bis zum 50. Lebensjahr haben ca. 80 % der betroffenen Patienten zumindest ein thromboembolisches Ereignis erlitten, wobei 40 % aller Thromboembolien spontan auftreten. Bei einer Schwangerschaft entwickeln 70 % der betroffenen Frauen eine Thromboembolie.

Der erworbene Antithrombin-Mangel hat dagegen typischerweise einen weniger dramatischen Stellenwert. Er kommt vor bei Lebererkrankungen, beim nephrotischen Syndrom, bei Heparin- und Asparaginase-Therapie oder auch im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie (= Disseminated Intravascular Coagulation „DIC“) (Tab.3). Auch massiver Blutverlust, Proteinurie, Sepsis etc. führen zu einer Abnahme der Antithrombin-Aktivität in der Zirkulation.

2.4 Protein C-Mangel

Protein C ist ein Vitamin K-abhängiges antikoagulatorisch wirkendes Protein, das in der Leber gebildet wird. Es wird durch Thrombin in Anwesenheit von Thrombomodulin aktiviert. Das aktivierte Protein C (APC) wirkt zusammen mit seinem Kofaktor Protein S antikoagulatorisch durch proteolytische Spaltung der aktivierten Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa.

Zudem steigert Protein C die Fibrinolyse durch Inaktivierung des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI-I). Die biologische Halbwertszeit des Protein C beträgt ca. 6-10 Stunden (ähnlich der relativ kurzen HWZ des Gerinnungsfaktors VII).

Es gibt beim Protein C neben hereditären Defekten auch erworbene Mangelzustände (Tab.3). Hier sind maligne Erkrankungen, Lupus-Antikörper, eine Asparaginase-Therapie und entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, M. Crohn) zu nennen. Auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II werden erniedrigte Protein C-Konzentrationen gefunden. Bei Neugeborenen liegen physiologischerweise erniedrigte Protein C-Aktivitäten (15-50 %) vor.

Die klinische Bedeutung erhöhter Protein C-Konzentrationen (Ovulationshemmer, Anabolika, Gravidität) ist unbekannt.

Heterozygote Protein C-Mangelzustände begünstigen thrombotische Ereignisse, hauptsächlich venöse Thromboembolien. Arterielle Thrombosen (Apo-plex, Myokardinfarkt etc.) treten ebenfalls auf. Ein erworbener Protein C-Mangel ist hauptsächlich assoziiert mit Vitamin K-Mangel, Lebererkrankungen, Verbrauchskoagulopathie und oraler Antikoagulationstherapie (Tab.3).

Bei einem heterozygoten Protein C-Mangel werden Protein C-Aktivitäten von ca. 60 % gemessen. Die Protein C-Aktivität beim homozygoten Protein C-Mangel ist dagegen sehr niedrig oder nicht nachzuweisen. Bei den seltenen Fällen eines homozygoten Protein C-Defekts kommt es oft bereits im Säuglingsalter zu tödlichen Thromboembolien.

80 % der Patienten mit einem heterozygoten Protein C-Defekt haben bis zum 40. Lebensjahr zumindest ein thromboembolisches Ereignis.

2.5 Protein S-Mangel

Protein S ist, wie Protein C, ein Vitamin K-abhängiges antikoagulatorisch wirkendes Protein, das in Leber, Endothelzellen, Megakaryozyten und Thrombozyten synthetisiert wird.

Faktor	Prävalenz (%)	Relatives Risiko	Erworbener Mangel
Antithrombin	0,02	10- bis 25-fach Homozygotie letal, junges Manifestationsalter	Heparin-Therapie Asparaginase-Therapie Lebererkrankungen Nephrotisches Syndrom DIC
Protein C	0,2	5- bis 10-fach	Vitamin K-Antagonisten Vitamin K-Mangel Lebererkrankungen DIC
Protein S	1,0	2- bis 5-fach	akute Thrombose Vitamin K-Antagonisten Östrogene Schwangerschaft Nephrotisches Syndrom DIC chronisch entzündl. Darmerkrankungen Sichelzellanämie

Tab. 3

Angeborener und erworbener Mangel der anti-koagulatorischen Faktoren Antithrombin, Protein C, Protein S

Es ist Kofaktor des aktivierten Protein C (APC, siehe Abb.2) und kommt im Plasma sowohl in freier Form (ca. 40 %) als auch gebunden an das „C4b-bindende Protein“ (C4bBP) vor. Das C4bBP ist ein Akute-Phase-Protein und bei entzündlichen Prozessen erhöht, was folglich Ursache für einen erworbenen Protein S-Mangel sein kann.

Protein S führt als Kofaktor des APC zur Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa. Die biologische Halbwertszeit des Protein S beträgt 2-3 Tage.

Nur freies Protein S weist antikoagulatorische Aktivität auf und wirkt somit als Inhibitor des Gerinnungssystems. Patienten mit hereditär erniedrigtem freien Protein S haben ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien, aber auch für arterielle Verschlüsse und Thrombophlebitiden.

Es kommen neben hereditären Protein S-Defekten auch erworbene Mangelzustände vor. Diese sind häufiger und können verschiedenste Ursachen aufweisen (siehe auch Tab.3).

Mögliche Ursachen für einen erworbenen Protein S-Mangel sind:

- Vitamin K-Mangel
- orale Antikoagulanzen-Therapie
- Lebererkrankungen
- akute Entzündungsprozesse
- Schwangerschaft

- Östrogen-Therapie
- nephrotisches Syndrom
- chronisch entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa)
- Sichelzellanämie
- thrombozytisch-thrombozytopenische Purpura
- Diabetes mellitus Typ I
- DIC
- Protein S-Antikörper

Neugeborene haben erniedrigte Gesamt-Protein S-Konzentrationen (15-50 %), jedoch normale Aktivitäten des freien Protein S (> 50 %), denn bei Neugeborenen zirkuliert Protein S ausschließlich in freier Form. Falsch-niedrige Protein S-Aktivitäten werden bei Vorliegen einer Faktor V-Leiden-Genmutation ermittelt.

Die Bedeutung erhöhter Protein S-Aktivitäten ist unbekannt. Eine Erhöhung der Protein S-Aktivität (nicht der Antigenkonzentration) wird bei Auftreten von Lupus-Inhibitoren beobachtet.

Die Untersuchung eines Protein C- oder eines Protein S-Mangels sollte frühestens 6 bis 8 Wochen nach Beendigung einer oralen Antikoagulanzen-Therapie (z. B. Coumadin) erfolgen (siehe auch Tab.4).

2.6 Lupusantikoagulanzien / Antiphospholipid-Syndrom (APS)

Das APS ist klinisch charakterisiert durch häufig sich an ungewöhnlicher Lokalisation manifestierende, venöse und arterielle Thrombosen, aber auch rezidivierende Aborte und Thrombozytopenien. Ursache sind erworbene Antikörper (meist IgG, aber auch IgM), die gegen negativ geladene Phospholipide oder Proteine (z. B. Cardiolipin, β 2-Glykoprotein I, Phosphatidyl-Serin) gerichtet sind. Die Antiphospholipid-Antikörper (APA) sind mit einer Inzidenz von 24-36 % der Thrombosefälle die häufigsten erworbenen Gerinnungsinhibitoren. Sie bilden eine Gruppe von heterogenen Auto-Antikörpern ohne allgemein anerkannte Klassifikation, deren Wirkungsmechanismus teilweise noch unbekannt ist. Zwei Gruppen der APA werden unterschieden:

- Cardiolipin-Ak/Anti- β 2-Glykoprotein-I-Antikörper
- Lupusantikoagulans bzw. Antiprothrombin-Antikörper

Bei Lupusantikoagulans (LA) beobachtet man eine paradoxe Thromboseneigung in vivo trotz pathologisch verlängerter gerinnungsphysiologischer Tests in vitro (verlängerte APTT). Dieses paradoxe Phänomen tritt nicht bei den Cardiolipin-Antikörpern auf. 2-5 % der Normalbevölkerung haben leicht erhöhte Spiegel von APA, die jedoch keine klinische Bedeutung haben.

Das APS kann primär ohne weitere Erkrankungen vorkommen. Zusätzlich tritt das sekundäre APS im Rahmen von Autoimmunerkrankungen (z. B. Systemischer Lupus Erythematodes, Rheumatoide Arthritis), oder auch das transitorische APS im Rahmen von Infektionen auf. So sind z. B. nach banalen Infekten bei Kindern in 30 % der Fälle erhöhte APA-Spiegel nachweisbar.

Lupusantikoagulans (LA) wird üblicherweise mit phospholipidempfindlichen Gerinnungstests – (APTT), verdünnte Variante der Prothrombinzeit (dPT), Kaolin Clotting Time (KCT) und diluted Russell's Viper Venom Time (dRVVT) – nachgewiesen, bei denen der gerinnungshemmende Einfluss des LA erfasst wird. Leitbefund ist die verlängerte APTT. Daneben findet man nicht selten eine leichte Thrombozytopenie mit Werten zwischen 50.000 und 150.000/ μ l. Trotz eindeutiger Verlängerung der APTT bedeutet die Diagnose „Lupusantikoagulans“ keine Blutungsneigung, sofern nicht gleichzeitig eine Thrombozytopenie oder ein Faktor II-Mangel vorliegen.

2.7 Erhöhte Faktor VIII-Aktivität

Neue Studien haben belegt, dass eine dauerhaft erhöhte Faktor VIII-Aktivität (> 150 %) als Risikofaktor für venöse Thrombosen zu werten ist. In der Leiden-Thrombophilie-Studie hatten z. B. Frauen mit einer erhöhten Faktor VIII-Aktivität ein 4-fach erhöhtes Risiko einer venösen Thrombose. Mit gleichzeitiger Einnahme von oralen Kontrazeptiva steigt das Risiko sogar auf das 10-fache. Die molekulare Ursache der persistierenden Faktor VIII-Erhöhung ist derzeit noch nicht bekannt. Da Faktor VIII in der Akutphase einer Entzündung häufig erhöht ist, ist die Interpretation der Faktor VIII-Aktivität während eines entzündlichen Geschehens nur eingeschränkt möglich und sollte erst 2-6 Monate nach dem Ereignis bestimmt werden. Des Weiteren darf der CRP-Wert nicht erhöht sein damit eine Akute-Phase-Reaktion ausgeschlossen werden kann.

2.8 Hyperhomocysteinämie

Die Hyperhomocysteinämie (Plasma Homocystein > 18,5 μ mol/l) stellt einen wichtigen Risikofaktor für arterielle und venöse Gefäßverschlüsse dar. Sie ist bei 10-25 % aller Patienten mit Thrombose nachweisbar. Dabei geht man davon aus, dass Homocystein eine toxische Wirkung auf das Endothel entfaltet und somit ein prokoagulatorisches Milieu an der Gefäßwand induziert. Häufigste erworbene Ursache einer Hyperhomocysteinämie ist ein Mangel an Vitamin B12 und Folsäure, der kostengünstig und nebenwirkungsarm mit Folsäure und Vitamin B-Präparaten therapiert werden kann. Im Vergleich dazu sind die genetischen Ursachen sehr selten. Die häufigste genetische Veränderung ist die thermolabile Mutante der 5,10-Methylen-Tetrahydrofolatreduktase (5,10-MTHFR). 5-12 % der Normalbevölkerung sind homozygot für diesen Defekt und bis zu 40 % sind heterozygot. Der MTHFR-Polymorphismus ist allerdings per se kein genetischer Risikofaktor für venöse Thrombosen. Bedeutung erlangt er lediglich in Kombination mit weiteren prädisponierenden Faktoren, wie dem Vorliegen eines Vitamin B12- und/oder Folsäure-Mangels. Weitere genetische Ursachen (z. B. Cystathionin- β -Synthase-Mutation) sind hingegen sehr selten.

Nach der Blutentnahme muss die Produktion von Homocystein in den Erythrozyten unterbunden werden, um die Homocysteinkonzentration in der Probe unverändert zu halten. Bereits eine 1-stündige Lagerung der Probe bei Raumtemperatur führt zu falsch hohen Homocysteinwerten. Aus diesem Grund muss die intraerythrozytäre Homocysteinsynthese nach Blutentnahme, z. B. durch Natriumfluorid, gehemmt werden. Medikamente wie Methotrexat, Carbamazepin, Phenytoin, Distickstoffmonoxid oder 6-Azauridin-Triacetat können die Homocystein-Plasmakonzentrationen beeinflussen.

Labor-diagnostik	Frische Thrombose	2 Mo. nach Thrombose	1 Mo. nach Absetzen der Antikoagulation	Schwangerschaft/Pille	Heparin-Therapie	Cumarin-Therapie
APC-Resistenz	++	++	++	++	+ (bis 1 U/ml)	++
Faktor V-Leiden-Genmutation	++	++	++	++	++	++
Prothrombin Genmutation	++	++	++	++	++	++
Antithrombin	(+)	++	++	++	--	++
Protein C	+	--	++	++	++	--
Protein S	+	--	++	--	++	--
Erhöhter Faktor VIII- Spiegel	--	++	++	--	--	++
Lupus-antikoagulanzen	+	+	++	++	--	+
Cardiolipin-Ak (IgG, IgM)	++	++	++	++	++	++
Homocystein	++	++	++	++	++	++

++ sinnvoll
+ relativ sinnvoll
(+) ausnahmsweise sinnvoll
-- nicht sinnvoll

Tab. 4
Optimaler Zeitpunkt zur Durchführung der Thrombophiliediagnostik
Sinnvolle Untersuchungen im Rahmen eines akuten Geschehens, während einer Schwangerschaft, während der Einnahme oraler Kontrazeptiva (Pille) oder unter Antikoagulationstherapie. Gelistet sind die relevanten Parameter, die nach einem thromboembolischen Ereignis sinnvollerweise untersucht werden können. Unter Antikoagulationstherapie ist jedoch der optimale Zeitpunkt zur Durchführung eines kompletten Thrombophiliescreens 4 - 8 Wochen nach Beendigung der Cumarin-Therapie bzw. 2 - 3 Wochen nach Beendigung der Heparin-Therapie.

3. Vorgehensweise bei Abklärung einer Thrombose

Eine Thrombose ist ein multifaktorielles Geschehen und tritt in mehr als 50 % der Fälle nicht spontan, sondern in Kombination mit einem zusätzlichen Auslöser, z. B. Operation, Immobilisation oder Einnahme oraler Kontrazeptiva auf. Aufbauend auf den klinischen Erfahrungen und im Sinne eines kosteneffektiven Vorgehens wird empfohlen, die diagnostischen Maßnahmen in Abhängigkeit vom Alter des Patienten beim thromboembolischen Erstereignis zu differenzieren. Bei Patienten mit einer unerklärten Thrombose im Alter unter 50 Jahren ist ein erweitertes Screening sinnvoll. Bei Patienten über 50 Jahren erfolgt ein Basisscreening ohne die antikoagulatorischen Faktoren (Antithrombin, Protein C und Protein S), da sich ein Mangel eines dieser Faktoren typischerweise bereits in einem früheren Lebensalter manifestiert (Abb. 3). Anhand der Untersuchungsergebnisse können das

Rezidivrisiko sowie das Risiko für Angehörige ermittelt und entsprechende therapeutische oder präventive Maßnahmen eingeleitet werden. Thrombosepatienten, bei denen die Thrombose durch erworbene Faktoren wie Operation, schweres Trauma oder bekanntes Malignom erklärbar sind, stellen eine relative Indikation zur Thrombophilie-Diagnostik dar. Inwieweit eine weitgehende Diagnostik bei solchen Patienten durchgeführt werden sollte, ist für den Einzelfall zu entscheiden. In solchen Fällen empfehlen wir, Rücksprache mit dem Labor zu halten.

Zeitpunkt und Umfang der labordiagnostischen Untersuchungen richten sich auch nach den möglichen Einflussfaktoren auf die Bestimmungsmethoden, z. B. bedingt durch eine Heparin- oder Cumarin-Therapie (Tab.4).

Diagnostisches Vorgehen bei idiopathischer Thrombose

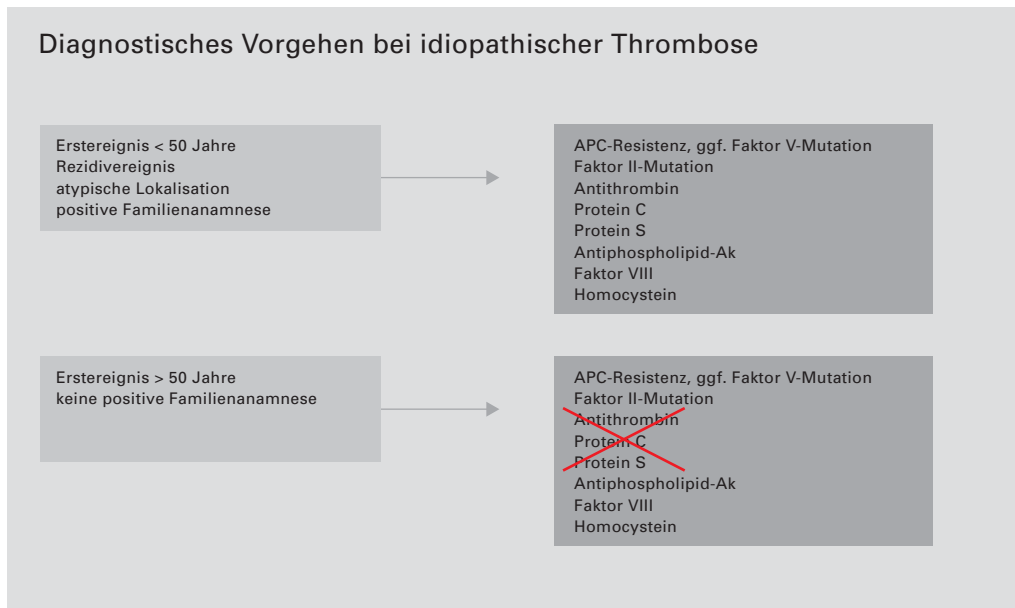


Abb. 3

Diagnosealgorithmus für eine rationelle Thrombophiliediagnostik

Entscheidend für die durchzuführende Diagnostik ist das Alter des Patienten beim thromboembolischen Erstereignis

4. Praktische Hinweise zur Untersuchung

Für diese Diagnostik ist eine Nüchtern-Blutentnahme notwendig.

Probenmaterial

APC-Resistenz, Antithrombin (AT), Protein C, Protein S, Lupusantikoagulans, Cardiolipin-Ak, Faktor VIII:

ca. 5 ml gefrorenes Citratplasma in 2 Aliquots (Cardiolipin-Ak alternativ 1 ml Serum)

Faktor V-Leiden-, Prothrombin 20210-Genmutation:
ca. 5 ml EDTA-Blut

Homocystein:

5 ml Heparin-NaF-Plasma

Besonderheit für die Abrechnung

Beachten Sie bitte bei der Thrombophilie-Diagnostik die Ausnahmekennziffer 32011:

Therapiepflichtige hämolytische Anämie, Diagnostik und Therapie der hereditären Thrombophilie, des Antiphospholipid-Syndroms oder der Hämophilie.

Bei Verwendung dieser Ausnahmekennziffer wird das individuelle Laborbudget durch diese Untersuchung nicht belastet.

5. Literatur

- Bauer KA. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann. Intern. Med.* 135:367-373 (2001)
- Bertina R. M., Koeleman C., Koster T., Rosendaal F. R., Dirven R. J., van der Velden P. A., Reitsma P. A.: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369, 64-67 (1994)
- Dahlbäck B.: Resistance to activated protein C, the Arg506 to Gln mutation in the factor V gene, and venous thrombosis. Functional tests and DNA-based assays, pros and cons. *Thromb. Haemost.* 73 (5), 739-742 (1995)
- Lackner, K. J. und Peetz, D.: Pathophysiologie der Hämostase und Fibrinolyse. In: Renz H. (Hrsg.) *Integrative Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin*, de Gruyter (2003)
- Poort S. R., Rosendaal F. R., Reitsma P. H., Bertina R. M.: 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* 88, 3698-3703 (1996)
- Rabes J. P., Trossaert M., Conard J., Samama M., Giraudet P., Boileau C.: Single point mutation at Arg506 of factor V associated with APC resistance and venous thromboembolism: improved detection by PCR-mediated site-directed mutagenesis. *Thromb. Haemost.* 74 (5), 1379-80 (1995)
- Svensson P. J., Dahlbäck B.: Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *New Engl. J. Med.* 330 (8), 517-522 (1994)
- Witt I., Seydewitz H. H., Asbeck D., Beck S., Nabel C.: Prevalence of the factor V Leiden variant in individuals with symptomatic protein C deficiency with and without identified gene defect. *Ann. Hemat.* 70, Suppl 1, A 29 (1995)
- Scheidhauer R., Guesstregen B., Hohl A., Arndt T.: Effects of prolonged ambient storage of sodium fluoride/heparin specimen on homocysteine. *Clin. Chem.* 51 (8), 1564-1565



bioscientia

...das Labor in Ihrer Nähe

**Bioscientia
Institut für Medizinische Diagnostik GmbH**

Regionallabors:

Labor Berlin
Alt-Moabit 91a
10559 Berlin
Telefon (030) 485260
Telefax (030) 48526111

Labor Hamburg
Papenreye 63
22543 Hamburg
Telefon (040) 557810
Telefax (040) 5578126

Labor Ingelheim
Konrad-Adenauer-Straße 17
55218 Ingelheim
Telefon (06132) 7810
Telefax (06132) 781214

Labor Jena
Orlaweg 2
07743 Jena
Telefon (03641) 40130
Telefax (03641) 401338

Labor Karlsfeld
Liebigstraße 14
85757 Karlsfeld
Telefon (08131) 5940
Telefax (08131) 594109

Labor Mainz
Bahnhofplatz 2
55116 Mainz
Telefon (06131) 5760810
Telefax (06131) 211503

Labor Moers
Zum Schürmannsgraben 30
47441 Moers
Telefon (02841) 1060
Telefax (02841) 10618/35

Herausgeber: Bioscientia
Institut für Medizinische Diagnostik GmbH
Konrad-Adenauer-Straße 17
55218 Ingelheim

Verantwortlich: PD Dr. med. Markus Nauck

Autoren: Dr. med. El Moeiz L. A. Ahmed Saad
PD Dr. med. Markus Nauck

Redaktion: Dr. rer. nat. Hans-Georg Lambrecht

Redaktionsassistentz: Birgit Mützel
Bioscientia Ingelheim