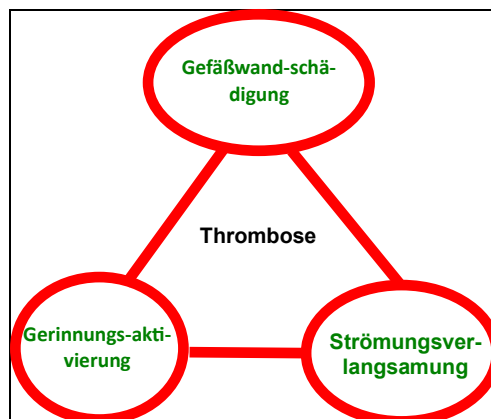


Thrombophilie-Diagnostik

Thrombophilie-Diagnostik

- Antithrombinmangel
- Antiphospholipid-Syndrom
- Faktor V-Leiden-Mutation
- Faktor II-Mutation
- Protein C-/S-Mangel
- Faktor VIII-Erhöhung
- MTHFR-Mutation



Virchowsche Trias

Thrombophilie ist als Zustand mit erhöhter Neigung zu venösen und/oder arteriellen Thrombosen definiert. Häufige Gründe sind erworbene oder angeborene Abnormalitäten im Hämostase- oder Fibrinolysesystem wie beispielsweise eine Verminderung von Gerinnungsinhibitoren. Für eine Thrombophilie kann nur eine Störung alleine verantwortlich sein, vielfach handelt es sich jedoch um eine Kombination aus mehreren Defekten. Etwa die Hälfte der Erstthrombosen tritt spontan, d.h. ohne erkennbar auslösende Ursache auf, die andere Hälfte im Zusammenhang mit Risikosituationen wie Operationen, Traumen, Schwangerschaft, Geburt und Einnahme oraler Kontrazeptiva.

Klinische Relevanz von Thromboserisikofaktoren:

Antithrombinmangel: häufig kommt es schon in frühem Lebensalter (10. – 35. Lebensjahr) zum Auftreten von Thrombosen der tiefen Bein- und Beckenvenen. Gegenüber der Normalbevölkerung ist das Risiko für eine Thrombose stark erhöht. Besonders hoch ist das Risiko bei Vorliegen eines kongenitalen Antithrombinmangels und Einnahme oraler Kontrazeptiva, Schwangerschaft oder Operationen. Bei angeborenem Antithrombinmangel sind zur Diagnose mehrere Bestimmungen in Abständen erforderlich, da beispielsweise in der akuten Phase thrombembolischer Erkrankungen Antithrombin mitunter vermindert bzw. unter einer oralen Antikoagulation deutlich erhöht sein kann.

Lupusantikoagulans und Antiphospholipid-Syndrom (=APLS): beim Nachweis eines Lupusantikoagulans und/oder eines erhöhten Titers von Anti-Cardiolipin-Antikörpern sowie einer verlängerten aPTT ohne Hinweise auf eine Blutungsneigung kann laborchemisch die Diagnose eines APLS gestellt werden. Klinisch imponieren Thrombosen im venösen und arteriellen Gefäßsystem. Ein APLS kann häufig bei Frauen mit rezidivierenden Aborten, bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen wie SLE oder bei Patienten mit Paraproteinämien diagnostiziert werden. Ein transientes Auftreten von Lupusantikoagulanzen kommt vor bei Infektionen oder Medikamentenwirkungen (Procainamid, Hydralazin, Methyldopa u.a.) und geht nicht mit einer erhöhten Thromboseneigung einher. Daher sollten sowohl ein positives Lupusantikoagulans wie auch erhöhte Cardiolipinantikörper im Abstand von 6 Wochen noch einmal bestätigt werden.

APC-Resistenz/Faktor-V-Leiden-Mutation: klinisch stehen venöse Thrombembolien im Vordergrund. Ca. 90% der Ereignisse betreffen die tiefen Bein- und Beckenvenen. Auch Mesenterialvenenthrombosen und Thrombosen des zentralen Sinus kommen vor. Bei einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation ist das Risiko für eine Thrombose gegenüber der Normalbevölkerung um das ca. 8-fache erhöht, bei einer homozygoten Mutation um ca. 80-fach.

Prothrombin-Mutation (=Faktor-II-Mutation): ähnlich wie bei der Faktor-V-Leiden-Mutation stehen hier Thrombosen der tiefen Bein- und Beckenvenen im Vordergrund. Patienten mit Prothrombinmutation haben ein ca. 3-fach höheres Thromboserisiko.

Der Protein-C und Protein-S-Mangel kann ein Grund für oberflächliche Thrombophlebitiden und Cumarinnekrosen nach Einleitung einer Therapie mit Vitamin K-Antagonisten (z.B. Markumar) sein. Homozygote Protein-C und S-Mängel sind praktisch mit dem Leben nicht vereinbar. Bei heterozygoten Defekten ist das Thromboserisiko ca. 5-10-fach erhöht.

Faktor VIII-Erhöhung: bei Spiegeln >250% steigt das Risiko für eine Thrombose deutlich an (ca. 5-fach erhöht). Cave: transiente Faktor VIII-Erhöhrungen kommen im Rahmen von Akute-Phase-Reaktionen vor.

Hyperhomocysteinämie / MTHFR-Mutation: die Hyper-homocysteinämie ist mit einem erhöhten Risiko für arterielle und venöse Thrombosen assoziiert. Ebenso ist das Langzeitrisiko eines Rezidivs nach Erstthrombose signifikant erhöht.

Wer kommt für eine Thrombophiliediagnostik in Frage?

- Alle Personen mit einer Thrombose in der Anamnese; insbesondere Patienten mit idiopathischen Thrombosen (d.h. ohne bekanntes auslösendes Ereignis wie Trauma, Operation, lange Immobilisation) und Patienten mit juvenilen Thrombosen (Erstereignis vor dem 50. Lebensjahr) sowie mit Thrombosen an ungewöhnlicher Lokalisation (z.B. Mesenterialvenenthrombose).
- Verwandte von Patienten mit symptomatischen thrombophilen Diathesen.
- Auch eine Testung von Frauen vor der Verschreibung von Kontrazeptiva ist empfehlenswert.
- Frauen mit rezidivierenden Aborten, Patienten mit unklar verlängerter aPTT und Patienten mit differentialdiagnostisch ungeklärter Thrombozytopenie. In diesen Fällen sollte vor allem an ein Antiphospholipid-Syndrom gedacht werden.

Konsequenzen der Diagnose einer thrombophilen Diathese:

- Bei asymptomatischen Patienten (keine Thrombose in der Anamnese) und Nachweis eines der oben beschriebenen Risikofaktoren sollte bei bestimmten Risikosituationen wie Operationen, Trauma der unteren Extremität, Schwangerschaft und Geburt eine frühzeitige Thromboseprophylaxe (in der Regel mit niedermolekularen Heparinen in körpertgewichtsadaptierter Dosierung) durchgeführt werden.
- Bei symptomatischen Patienten (Thrombose in der Anamnese) und Diagnose eines Antithrombinmangels oder eines APLS sollte der betreffende Patient dauerhaft antikoaguliert werden. Die medikamentöse Antikoagulation gliedert sich initiale Therapie und Erhaltungstherapie. Sowohl die Vitamin K-Antagonisten als auch die Direkte orale Antikoagulanzen (DOAKs) sind hierfür zugelassen (Präparatspezifische Zulassungssituation beachten wie z.B. bei Niereninsuffizienz). Bei einer Thrombose in der Anamnese sollte eine dauerhafte Antikoagulation auch dann durchgeführt werden, wenn mehr als ein Thrombophilie-Risikofaktor nachweisbar ist. [K.A. Bauer, J. of Thrombosis and Haemostasis, 2003;1:1429-1434]

Labordiagnostik:

Die Diagnostik sollte nicht gleich nach dem klinischen Ereignis durchgeführt werden, da die aktuelle Therapie, aber auch die Thrombose selbst die Risikomarker nachhaltig beeinflussen kann. Die Patienten sollten sich idealerweise 3-4 Wochen nach dem Absetzen der anti-koagulatorischen Therapie mit Vitamin K-Antagonisten zur Durchführung des Thrombophiliescreenings wieder vorstellen. Bei Therapie mit den direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) reicht i.d.R. eine Therapiepause von 2-3 Tagen um die Diagnostik durchführen zu können.

Zur Durchführung der verschiedenen Untersuchungen werden **folgende Materialien** benötigt:

- Quick, PTT, Fibrinogen, Antithrombin, Protein-C, Protein-S, Lupus Antikoagulanzen, APC-Resistenz: **2x Citratplasma gefroren**.
- Faktor-V-Leiden-Mutation, Faktor-II-Mutation: **1x EDTA-Blut + Einverständniserklärung**
- Anticardiolipinantikörper und β_2 -Glycoprotein-I-Antikörper: **1x Serum**.

Abrechnung:

Das Thrombophiliescreening kann budgetfrei erbracht werden. Ausnahmeziffer: 32011.

Literatur

1. Levine et.al The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med 2002;346:752-63.
2. Martinelli. Risk factors in venous thromboembolism. Thromb Haemost 2001;86:395-403.
3. K.A.Bauer; J. of Thrombosis and Haemostasis.
4. Thomas L. Labor und Diagnose. 8. Auflage Thomas-Books Frankfurt