

Update Thrombophiliediagnostik

Verschiedene angeborene und erworbene Defekte prädisponieren für das Auftreten von Thrombosen. Hinsichtlich der Prävalenz dominieren die Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (**APC-Resistenz**), die in der Regel durch eine **Faktor-V-Leiden-Mutation** hervorgerufen wird, die **Faktor II-Mutation** (Prothrombin-Mutation G20210A) und ein **persistierend erhöhter Faktor VIII**.

Deutlich seltener, aber dafür mit zum Teil erheblich höherem Risiko einer Thrombose verbunden sind die Mangelzustände der Gerinnungsinhibitoren **Protein C, Protein S** und **Antithrombin**.

Das **Antiphospholipidsyndrom (APS)**, das in etwa 90 % der Fälle erworben ist, hat nicht nur aufgrund seiner Häufigkeit (Prävalenz 1-5 % d. Bev.) sondern auch wegen seines hohen Thromboserezidivrisikos (ca. 50 % in zwei Jahren²) eine wesentliche Bedeutung. Die Diagnose des APS basiert auf der Kombination von funktionellen Tests (Nachweis von **Lupus-Antikoagulans**) und serologischen Bestimmungen (**Cardiolipin-AK, Beta 2-Glykoprotein-AK und Phosphatidylserin-AK**), wobei nur der wiederholte Nachweis nach mindestens 12 Wochen beweisend ist.

Weitere, hinsichtlich Evidenzgrad bzw. Risikoerhöhung nachgeordnet zu nennende Parameter sind **Homocystein** und der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-1).

Bei Vorliegen von Thrombosen ungewöhnlicher Lokalisation (z. B. hepatische Thrombosen, Portal-, Mesenterial- und Milzvenenthrombosen) kann ferner eine erweiterte Diagnostik mit Untersuchung der **JAK2-V617F-Mutation** der Tyrosinkinase JAK2 sinnvoll sein. Diese Mutation wird bei myeloproliferativen Erkrankungen detektiert, auch wenn noch keine klinischen Zeichen darauf hindeuten.

Eine am Patientenalter, an Anamnese und Prävalenz der Thrombophiliefaktoren orientierte Diagnostik unter Berücksichtigung des sinnvollen Untersuchungszeitpunkts erlaubt eine ausreichende Einschätzung des Thrombosereisikos (siehe auch Diagnostischen Pfad Nr. 19 – Thrombose-Erstereignis).

Prävalenzen angeborener und erworbener thrombophiler Diathesen¹

Thrombophilie		Normalbevölkerung (%)	relatives Risiko	Patienten mit venösen Thrombosen (%)
Faktor V-Leiden	heterozygot	5	7	19-40
Faktor II-Mutation		3	3	7-16
Faktor V-Leiden + Faktor II-Mutation		< 0,05	20	2
Faktor V-Leiden	homozygot	0,02	40	3
persistierend erhöhter Faktor VIII		11	5	25
milde Hyperhomocysteinämie		5	1,5-2	7
Protein C-Mangel		0,4	7-10	2-5
Protein S-Mangel		0,7-2,3	5-11	1-7
Antithrombin-Mangel		0,1	4-50	1-3
Antiphospholipid-AK	erworben	1-5	5-10	2-10

Indikationen für ein Thrombophiliescreening:

- (idiopathische) venöse Thrombosen vor dem 45. Lebensjahr
- wiederholte venöse Thrombosen, insbesondere bei Auftreten unter Antikoagulation
- bei klinisch vermutetem APS (habituelle Aborte, Thrombopenie, Thrombosen) zur Festlegung der Antikoagulationsdauer (hohes Rezidivrisiko)
- vor oraler Kontrazeption oder geplanter Schwangerschaft bei Z. n. venöser Thromboembolie oder habituellen Aborten oder positiver Familienanamnese
- asymptotische Verwandte von Patienten mit symptomatischen thrombophilen Diathesen mit hohem Risiko (angeborener Antithrombin-, Protein C- oder Protein S-Mangel)
- vor geplanter postmenopausaler Hormonsubstitution bei positiver Eigen- oder Familienanamnese
- atypische Thrombosen (ungewöhnliche Lokalisation)

Zeitpunkt einer sinnvollen Thrombophiliediagnostik:

- mindestens 4 Wochen nach Beendigung einer Cumarintherapie, sonst falsch niedrige Werte für Protein C und S (herabgesetzte Syntheserate) bzw. falsch hohe AT-Ergebnisse
- Untersuchung auf Faktor V- und II-Mutation allerdings jederzeit möglich
- möglichst vor Beginn einer Schwangerschaft (in der SS z. B. erhöhte Werte für Fibrinogen, Faktor VIII, Protein C und PAI sowie physiologische Protein S-Verminderung)
- nicht während einer Akut-Phase-Reaktion (diese bedingt eine Erhöhung von Gerinnungsfaktoren, wie z. B. Fibrinogen, Faktor VIII und von PAI-1)
- nicht in der Akutphase einer Thrombose (durch Verbrauch kann z. B. ein Mangel an Antithrombin, Protein C und Protein S vorgetäuscht werden)
- mindestens 1 Woche nach Beendigung einer Heparintherapie (sonst ggf. falsch niedriges Antithrombin)
- Bei Therapie mit NOAK im Talspiegel bzw. sofern möglich im therapiefreien Intervall wegen der potentiellen Beeinflussung diverser Gerinnungsanalysen.

Eine umfassende Thrombophiliediagnostik beinhaltet die folgenden Parameter, wobei **sich das Untersuchungsspektrum am Patientenalter, an der Anamnese und Prävalenz der einzelnen Thrombophiliefaktoren orientieren sollte:**

- **APC-Resistenz (ggf. Faktor V-Mutation*), Faktor II-Mutation*, Faktor VIII**
- **Cardiolipin-AK, Beta 2-Glykoprotein-AK, Phosphatidylserin-AK, Lupus Antikoagulans, Antithrombin, Protein C, Protein S, Homocystein (ggf. MTHFR-Mutation*), ggf. PAI-1 (ggf. mit Geno-typisierung) in Ausnahmefällen: JAK2-Mutation***

Material zur Abklärung der o. g. Thrombophilie-Parameter:

3 x Citrat-Plasma	(APC-Resistenz, Faktor VIII, Lupus-Antikoagulans, Antithrombin, Protein C, Protein S, PAI-1)
2 x EDTA-Blut	(Faktor V- und Faktor II-Mutation*, MTHFR-Mutation*, PAI-1-PCR*, JAK2-Mutation*)
1 x NaF-Blut	(Homocystein)
1 x Serum	(Cardiolipin-AK, Beta2-Glykoprotein-AK)

*** Untersuchung nach Gendiagnostikgesetz - GenDG (Aufklärung und Einwilligungserklärung des Patienten erforderlich)**

Literatur:

1. Lindhoff-Last E, Luxembourg B, Pabinger I: Update Thrombophilie, in: Hämostaseologie 5/2008, Schattauer Verlag Stuttgart, S. 365-375
2. Schambeck CM: Hereditäre hämostaseologische Ursachen venöser Thrombosen, in Bruhn, Schambeck, Hach-Wunderle: Hämostaseologie für die Praxis; Schattauer-Verlag Stuttgart 2007, S. 416-435