

# WIR SCHAFFEN WERTE

Ärztliche Information  
Rationelle Thrombophiliediagnostik

## Rationelle Thrombophiliediagnostik

### 5. Sonstige Parameter

Viele Gerinnungsparameter sind transportstabil und können dank **verbesserter Methoden** auch aus eingesandtem Material zuverlässig bestimmt werden. Somit kann vielen Patienten der z. T. weite Weg in die wenigen Spezialambulanzen erspart werden.

Auch wurde nachgewiesen, dass einige Gerinnungsparameter **im Citratblut stabiler** als im zellfreien Plasma sind. Daher kann auf das Abzentrifugieren von Gerinnungsproben in der Praxis zumeist verzichtet werden. Optimal ist der tagesgleiche Transport der Probe ins Labor.

Die **Bestimmung des Homozysteins** sollte möglichst nur morgens nüchtern erfolgen. Hierfür ist ein **Spezialprobengefäß** einzusetzen, um falsch hohe Werte zu vermeiden. Im Rahmen eines Thrombophiliescreenings, z. B. vor Pillenerstverschreibung, kann auf diesen Parameter verzichtet werden.

Generell wird empfohlen, dass jede plasmatische Gerinnungsstörung immer über eine **2., unabhängige Blutentnahme** zu bestätigen ist, um Artefakte auszuschließen. Physiologische und unphysiologische Einflussgrößen müssen bekannt sein bzw. berücksichtigt werden.

Je mehr klinische Angaben zu einer Patientenprobe vorliegen, desto besser können wir Sie beraten!

#### Material:

Thrombophilie-Screening (z. B. vor Pillenerstverschreibung): 1 x Citratblut, 1x EDTA-Blut\*

Thrombophilie-Diagnostik bei symptomatischen Patienten: 3 x Citratblut, 1 x EDTA-Blut\*, 1



**Eine Idee.  
Ein Unternehmen.  
Gemeinsam mehr bewirken.**



**Labor vor Ort.**  
Schnelle Diagnostik und Befundung.

**Fachärzte bundesweit.**  
Interdisziplinäre Kompetenz.

[www.amedes-group.com](http://www.amedes-group.com) | [info@amedes-group.com](mailto:info@amedes-group.com)

### 1 Allgemeines

### 2 Wer sollte untersucht werden?

### 1 Allgemeines

Die Abklärung einer angeborenen oder erworbenen Thrombophilie ist heute für viele klinische Fragestellungen relevant und kommt in nahezu jedem Fachgebiet vor. Für die Risikoeinschätzung eines betroffenen Individuums sind eine detaillierte Eigen- und Familienanamnese von großer Bedeutung. Ist die Thrombose spontan aufgetreten oder gab es einen Auslöser (Trigger), welche Risikokonstellation lag vor? Desweiteren müssen **Korisikofaktoren** berücksichtigt werden, hierzu zählen u. a. zunehmendes Alter, Hormonpräparate, Adipositas, Nikotinabusus, Immobilisation, Trauma/ Operation, Tumorerkrankung, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Kollagenosen etc.

Für die Gesamtbeurteilung des Patienten hat die **Familienanamnese** in Bezug auf Gefäßverschlüsse in jungen Jahren (vor dem 50. Lebensjahr) eine zunehmend größere Bedeutung.

Die Prävalenz genetischer Thromboserisikofaktoren wird für die **kaukasische Population** mit 10 – 15 % angegeben. Überwiegend handelt es sich nur um milde Risikofaktoren. Die schweren Defekte sind selten mit einer Prävalenz von ca. 2 – 3 %. Die Prävalenz der Risikofaktoren ist in symptomatischen Patientenkollektiven selbstverständlich höher.

### 2 Wer sollte untersucht werden?

(s. Interdisziplinäre S2-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie (AWMF-Leitlinienregister); Budgetausnahmeziffer 32011)

Die Fachgesellschaften empfehlen eine Thrombophilie-Diagnostik u.a. für die folgenden Konstellationen bzw. Fragestellungen:

### 3 Wann sollte untersucht werden?

### 8 Was sollte analysiert werden?

- Thrombose in Schwangerschaft/Wochenbett sowie bei vaskulären Schwangerschaftskomplikationen wie Spätabort, vorzeitige Plazentalösung, Totgeburt oder schwerer Präeklampsie <34. SSWo
- Schwestern/Töchter von Frauen mit Thrombosen in hormonabhängiger Situation
- Thrombose an ungewöhnlicher Lokalisation (z. B. Sinusvenen-, Pfortader-, Subclaviavenenthrombose)
- Patienten mit Rezidivthrombosen
- Patienten mit positiver Familienanamnese (erstgradige Verwandte mit Thrombosen < 50. Lj oder gehäufte Thrombosen in der Familie)
- Patienten mit TIA-Symptomatik/Insult oder arterielle Gefäßverschlüsse in jungen Jahren

Das Basisrisiko einer jungen Frau liegt bei nur 0,01 % pro Jahr eine Thrombose zu erleiden, nach der Menopause ist es mit 0,1 % deutlich höher.

Ein ungezieltes Screening der Bevölkerung wird nicht empfohlen, da es weder medizinisch sinnvoll noch kosteneffektiv ist.

Beispiel: 10.000 Frauen müssen getestet werden und das orale Kontrazeptivum bei 500 gesunden Frauen mit heterozygoter Faktor V-Leiden-Mutation abgesetzt werden, um 1 Thrombose zu verhindern.

\* Unterschrift entsprechend GenDG

### 3 Wann sollte untersucht werden?

Zu empfehlen sind folgende Zeitpunkte:

- 2 Monate nach Beendigung der oralen Antikoagulation – 2 Monate nach dem letzten Abort – 2 Monate post partum (bei Frauen mit vaskulären Schwangerschaftskomplikationen)h
- vor der Schwangerschaft
- nicht unter Heparintherapie initial bzw. in der
- unter stabiler oraler Antikoagulation mit einer Ziel-INR 2 – 3
- bei Einnahme direkter oraler Antikoagulantien (DOAK) sollte die **Blutentnahme unbedingt nur im sog. Talspiegel erfolgen**
- Umstellen von DOAK auf niedermolekulares Heparin für die Thrombophiliediagnostik nur nach Rücksprache mit einem Hämostaseologen und nur in sehr seltenen Fällen indiziert!

### 4 Was sollte analysiert werden?

Bei der Labordiagnostik werden angeborene sowie erworbene Veränderungen des Gerinnungssystems unterschieden, die mit einer Hyperkoagulabilität assoziiert sind.

Die Fachgesellschaften empfehlen eine Thrombophilie-Diagnostik u. a. für die folgenden Konstellationen bzw. Fragestellungen:

#### 1. Angeborene, hereditäre Thrombophilie-Risikofaktoren

Hier sind zu unterscheiden die milden Risikofaktoren, sog. Polymorphismen, da sie in der Bevölkerung mit einer hohen Prävalenz vorkommen: die **Faktor V-Leiden-Genmutation\* (FVL)** sowie die **Prothrombin-(FII)-Genmutation (PTGM)**. Ursächlich ist jeweils eine Punktmutation: FV 1691G > A bzw. FII 20210G > A. Die Prävalenz in der Bevölkerung beträgt für die FVL-Genmutation 5 – 8 %, für die PTGM 2 – 3 %.

Es ist zu unterscheiden zwischen den heterozygoten Merkmalsträgern (geringes Risiko) und den homozygoten Merkmalsträgern (hohes Risiko).

Beide Analysen unterliegen dem Gendiagnostikgesetz (GenDG) und bedürfen daher einer schriftlichen Einwilligung des Patienten (und sofern sich auffällige Untersuchungsergebnisse ergeben, muss eine genetische Beratung angeboten werden).

Die Faktor-V-Leiden-Genmutation fällt im plasmatischen Gerinnungstest bereits über die pathologische aPC-Resistenz auf (der Begriff „aktivierte Protein C-Resistenz“ beschreibt den Pathomechanismus, der mutierte FV wird durch aktiviertes Protein C langsamer im Blut inaktiviert). Für diese Analyse ist keine Unterschrift gemäß GenDG notwendig und wird daher auch als Screeningtest, z. B. im Rahmen der Familienuntersuchung, zuerst empfohlen. Die PTGM führt zur vermehrten Biosynthese des Gerinnungsfaktors II, die Aktivitätsmessung wird für das Individuum nicht empfohlen, da das Ergebnis nicht sicher zwischen dem sog. Wildtyp und einem Merkmalsträger differenziert.

Zu den schwereren Thromboserisikofaktoren zählen Defekte der Gerinnungsinhibitoren: **der Antithrombin-, Protein C- und Protein-S-Mangel**. Hier müssen zusätzlich sog. Dysproteine (verminderte Funktion bei (fast) normaler Konzentration) differenziert werden. Zunächst wird immer die Aktivität bestimmt und nur bei verminderten Werten erfolgt zusätzlich die Konzentrationsbestimmung. Für diese seltenen Mangelzustände ist eine molekulargenetische Bestätigung und Klassifikation insbesondere bei grenzwertigen Befunden bzw. beim Index-Patienten zu empfehlen.

Ältere Testsysteme produzierten häufiger falschpathologische Ergebnisse bei der Protein C- bzw. Protein-S-Analytik. Als die aPC-Resistenz als eigenständiger Risikofaktor noch nicht bekannt war, konnten die Testsysteme diese nicht differenzieren. Patienten, die vor 1995 mit einem Protein C- oder Protein-S-Mangel diagnostiziert wurden, sind daher nachzuuntersuchen bzw. die Befunde kritisch zu überprüfen.

Nur für das Protein S gibt es geschlechtsspezifische Referenzbereiche, wobei Männer höhere Werte aufweisen. Das Protein S fällt bereits in der Frühphase der Schwangerschaft wie auch unter der Einnahme eines oralen, kombinierten Kontrazeptivums ab – subnormale Werte dürfen bei diesen Frauen folglich nicht als pathologisch bewertet werden. **Daher sind diese klinischen Angaben zwingend erforderlich, um Fehldiagnosen zu vermeiden!**

Auch die persistierend **erhöhte Faktor VIII-Aktivität** ist mit einem erhöhten Thrombose-(Rezidiv-) Risiko assoziiert und findet sich bei ca. 25 % der Patienten mit einer venösen Thrombose. Ähnliches gilt für den Faktor IX. Ein genetisches Korrelat für diese Form der Hyperkoagulabilität konnte bisher nicht sicher nachgewiesen werden. Eine familiäre

Häufung erhöhter FVIII-Werte ist aber in der Literatur beschrieben. Der Faktor VIII gehört zu den Akutphase-Proteinen (wie auch Fibrinogen) und steigt in der Schwangerschaft physiologisch an. Eine Assoziation erhöhter Faktor VIII-Werte mit Aborten/vaskulären Schwangerschaftskomplikationen ist nicht gesichert. Aufgrund der vielfältigen Einflussgrößen empfehlen wir diesen Parameter nicht für das Thrombophilie-Screening bei asymptomatischen jungen Frauen z. B. vor Pillenerstverschreibung.

#### 2. Erworbene Thrombophilie-Risikofaktoren

Hier ist an oberster Stelle die Diagnostik zum Ausschluss eines **Antiphospholipid-Syndroms (APS)** zu nennen. Die Tests umfassen die Analyse des Lupus-Antikoagulanz und Anti-Cardiolipin- und Anti-β<sub>2</sub>GPI IgG/IgM-Ak. Das APS gilt als schwerste Thrombophilie und katastrophale Verläufe sind beschrieben. Es können arterielle oder venöse Gefäßverschlüsse auch an atypischer Lokalisation oder Mikrozirkulationsstörungen auftreten. Frauen können z. B. über habituelle Aborte, Spätaborte oder eine schwere Präeklampsie vor der 34. SSWo auffallen.

Da das APS ist mit einem hohen Risiko für spontane Thrombosen assoziiert ist, ergibt sich die Indikation zur längerfristigen oralen Antikoagulation bereits symptomatischer Patienten.

Das Lupusantikoagulanz ist stärker thrombogen als Antiphospholipid Ak der Gruppe IgG. Die Bedeutung isoliert auftretener Antiphospholipid IgM-Ak ist umstritten.

Pathologische Laborbefunde müssen entsprechend den Empfehlungen der Fachgesellschaft immer durch eine **Kontrolle nach frühestens 12 Wochen** bestätigt werden. Antiphospholipid-Ak können auch passager, zumeist Infekt-assoziiert oder durch bestimmte Medikamente induziert bei 2 – 4 % der gerinnungsgesunden Normalbevölkerung nachgewiesen werden und stellen bei asymptomatischen Personen keinen Risikofaktor dar. (Ausnahme: Personen mit einem starken Lupus-Antikoagulanz als Zufallsbefund zumeist in der präoperativen Diagnostik zur Abklärung einer aPTT-Verlängerung nachgewiesen, hier wurde man zur Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin in Risikosituationen raten. Trotz verlängerter aPTT (Phospholipid-abhängiger Test, die AK-Interferieren) liegt keine Blutungsneigung vor!).

#### 3. Bedeutung von Korisikofaktoren

Im Verlauf der Schwangerschaft entwickelt sich durch die Veränderung einiger Gerinnungsfaktoren eine physiologische Hyperkoagulabilität mit dem Ziel eine effektive Hämostase unter der Geburt zu gewährleisten. Frauen mit einer zusätzlichen, kongenitalen Thrombophilie können dann erstmals symptomatisch werden. Gleiches gilt für die Phase der Erstverschreibung eines oralen, kombinierten Kontrazeptivums (d. h. für die ersten sechs Monate der Einnahme bzw. jeder Wiederbeginn nach jeder Pillenpause).

Auch Tumorerkrankungen gehen mit einem erworbenen Thrombophilie-Risiko einher. Im Rahmen der Umfeld-Diagnostik nach spontaner Thromboembolie wird auch die Abklärung häufiger Tumorerkrankungen empfohlen.

Desweiteren sind hämatologische Erkrankungen, insbesondere die myeloproliferativen Syndrome (MPS) infolge einer erworbenen, somatischen Mutation der Jak2-Kinase, mit einem erhöhten Risiko für arterielle oder venöse Gefäßverschlüssen assoziiert.

Die Einnahme bestimmter Medikamente kann vorübergehend das Thromboserisiko erheblich gesteigert sein (z. B. Steroide, Tamoxifen, Ciclosporin, Thalidomid-Derivate).

Die Adipositas erhöhte das relative Risiko für venöse Thrombosen um den Faktor 2 – 3, für den Nikotinabusus ergibt sich ein Faktor 1.5; ähnliches gilt für Langstreckenflüge, eine schwere Infektion oder Diabetes mellitus.

#### 4. Stoffwechselformparameter: Hyperhomozysteinämie und Hyperlipoproteinämie (a)

Die milde **Hyperhomocysteinämie** gilt als Korisikofaktor für arterielle und venöse Thrombosen, die Risikoerhöhung ist jedoch gering ausgeprägt und liegt in den unterschiedlichen Studien bei Faktor 1.5 – 2.0. Der MTHFR-677C > T-Genotyp hingegen ist nicht signifikant mit venösen Thromboembolien assoziiert. Die homozygote Form findet sich bei 10 % der Bevölkerung und je nach Region bei ca. 30 – 40 % die heterozygote Variante. Aufgrund der fehlenden Korrelation wird diese Analyse seit Jahren nicht mehr empfohlen und ist seit 2006 nicht mehr im Leistungskatalog der GKV enthalten.

Bei der Untersuchung des Homocysteins sind die **Besonderheiten der Präanalytik** strikt zu berücksichtigen, um falsch pathologische Befunde zu vermeiden: Die Blutentnahme sollte morgens nüchtern und unter Verwendung einer Spezialmonovette erfolgen, um die weitere Freisetzung von Homocystein aus den Erythrozyten zu vermeiden.

Durch die generelle Empfehlung zur Folsäuresubstitution in der Schwangerschaft wird dieser Parameter günstig beeinflusst. Eine Assoziation der Hyperhomocysteinämie mit Aborten oder vaskulären Schwangerschaftskomplikationen ist nicht sicher belegt.

Eine Vielzahl von Einflussgrößen, auch Folsäure-/Vitamin B-arme Ernährung, können zu ansteigenden Homocystein-Werten führen. So weisen starke Raucher und Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung erhöhte Werte auf. Die schwere Hyperhomocysteinämie (> 50 µmol/l) ist z. T. durch seltene Stoffwechseldefekte bedingt und kann bereits im Kindesalter zu arteriellen oder venösen Thrombosen führen.

Die **Hyperlipoproteinämie (a)** ist bei jungen Menschen als Risikofaktor auf dem arteriellen Schenkel akzeptiert und gilt auch als unabhängiger Risikofaktor für venöse Thrombosen. Der Lipoprotein (a)-Wert ist überwiegend genetisch determiniert. Lp(a) weist eine strukturelle Homologie mit Plasminogen auf. Daher nimmt man an, dass Lp(a) Plasminogen aus seiner Bindung an Fibrinogen verdrängen kann und somit eine verminderte fibrinolytische Aktivität vorliegen könnte. Eine medikamentöse Beeinflussung bzw. Reduktion des Parameters ist derzeit nicht möglich. Beeinflussbar wäre der Korisikofaktor Hypercholesterinämie.

Erhöhte Lp(a)-Werte finden sich bei ca. 7 % der Normalbevölkerung (gilt für Kaukasier), der Anteil in Thrombosekollektiven und auch bei Frauen mit Aborten und vaskulären Schwangerschaftskomplikationen liegt um das 2 – 3fache, deutlich höher.

#### 5. Sonstige Parameter

Nicht mehr empfohlen wird die Analyse der MTHFR-Genmutation (keine Leistung der GKV seit 2006, außer bei Patienten mit einem Homocystein-Wert >50µmol/l). Für den PAI1-4G/5G Polymorphismus zeigt sich ebenfalls keine Genotyp-Phänotyp Korrelation bei der Fragestellung Thrombose-Neigung. Statistisch liegt ein Trend für die Assoziation mit der Präeklampsie vor. Für das Thrombophilie-Screening werden diese Parameter **nicht empfohlen**; gleiches gilt für eine Vielzahl weiterer Polymorphismen und die Parameter des Fibrinolysestystems.

\* benannt nach dem Ort der Entdeckung, Universität Leiden in Holland