

## CHARAKTERISTIKA DER EINZELNEN THROMBOPHILIE-RISIKOFAKTOREN

### Faktor VIII – Persistierende Erhöhung

Akutphaseprotein, vorübergehende Erhöhung bei Entzündung und auch bei akuter Thrombose

- Sinnvoll frühestens 3 Monate nach akuter Thrombose
- Persistierende Erhöhung → 5-fach erhöhtes Thromboserisiko

### Faktor V Leiden-Mutation (Wichtigste Ursache der APC-Resistenz)

Resistenz des Gerinnungsfaktors V gegenüber dem aktivierten Protein C (= APC-Resistenz)

- Physiologischer Abbau von Faktor V inhibiert
- Gerinnungsaktivierung
- 7-fach (heterozygot) bis 40-fach (homozygot) erhöhtes Thromboserisiko, Potenzierung durch orale Kontrazeptiva (Pille)

Faktor V-Leiden-Mutation	Orale Kontrazeption	Thrombose-risiko
nein	Nein	1-fach
nein	Ja	4-fach
heterozygot	Nein	7-fach
heterozygot	Ja	30-fach
homozygot	Nein	40-fach
homozygot	Ja	> 200-fach

**APC-Resistenz:** Einige seltenere Punktmutationen im Faktor V-Gen, welche auch mit Thrombophilie assoziiert sind, werden vom molekulargenetischen Test für die Faktor V Leiden-Mutation nicht nachgewiesen, daher sollte zusätzlich die APC-Resistenz bestimmt werden

### Prothrombin G20210A – Mutation

Prothrombin ist die inaktive Vorstufe von Thrombin. Prothrombin wird gespalten und damit in die aktive Form Thrombin überführt, welches Fibrinogen in Fibrin umwandelt. Dies stellt den letzten Schritt der Gerinnungskaskade dar. Mehrere Mutationen des Prothrombin-Gens wurden beschrieben. Die bedeutendste Mutation ist ein Austausch der Base Guanin durch Adenin an **Nukleotidposition 20210 (G20210A – Mutation)**. Diese Mutation ist mit erhöhten Prothrombin-Spiegeln und einer verstärkten Prothrombin-Aktivität assoziiert. Im Vergleich zur Normalbevölkerung haben **heterozygote** Träger dieser Mutation ein etwa **3-fach erhöhtes** Thromboserisiko. Bei einem Zusammenwirken mehrerer Risikofaktoren (z. B. Rauchen und Einnahme oraler Kontrazeptiva) bzw. einer Kombination dieser Mutation mit der Faktor V-Leiden-Mutation in heterozygoter oder homozygoter Form erhöht sich das Risiko für Venenthrombosen um ein **Vielfaches**. So geht die kombinierte Heterozygotie Faktor V Leiden und Prothrombin G20210A mit einer etwa 20-fachen Erhöhung des Thromboserisikos einher.

### Anti-Phospholipid-Syndrom (APS)

Multifaktorielles Geschehen, gehäuftes Auftreten bei Autoimmunerkrankungen (z.B. systemischer Lupus erythematodes, SLE). Die Autoantikörper sind gegen Plasmaproteine gerichtet. Die Patienten entwickeln venöse und/oder arterielle Thrombosen/Embolien sowie nicht selten Schwangerschaftskomplikationen. Diese sind Antiphospholipid-Antikörper-assoziiert. Das APS ist meist erworben, tritt aber gelegentlich auch familiär gehäuft auf; Frauen/Männer = 5/1; mittleres Erkrankungsalter: 34 Jahre.

Das Anti-Phospholipid-Syndrom (APS) ist nach den Diagnosekriterien definiert durch das Vorliegen von **mindestens einem klinischen** und **einem labormedizinischen** Kriterium, die **mindestens zweimal in drei Monaten** positiv sind:

### Klinische Kriterien:

1. wenigstens eine Thrombosen (venös oder arteriell)
2. Schwangerschaftskomplikationen: > 2 Frühaborte vor der 10. SSW oder wenigstens ein Abort nach der 10. SSW oder wenigstens eine Frühgeburt vor der 34. SSW aufgrund von (Prä)-Eklampsie oder Plazentainsuffizienz, ohne dass chromosomale, anatomische oder hormonelle Ursachen vorliegen.

### Labormedizinische Kriterien:

**Wenigstens ein** positiver Test aus den folgenden Gruppen:

- Anti-Cardiolipin- IgG- oder IgM
- Anti-Beta2-Glykoprotein- IgG- oder IgM
- positiver Lupus-Antikoagulans-Test.

Das Antiphospholipid-Syndrom ist ein **schwerwiegender** erworbener Thrombophilie – Risikofaktor und muss **konsequent**, oft dauerhaft mit Antikoagulanzen therapiert werden.

Patientinnen mit rezidivierenden Aborten leiden häufig an einem unerkannten Anti-Phospholipid-Syndrom. Werden Frauen mit positivem Lupus-Antikoagulans oder erhöhten Anti-Cardiolipin-Antikörpern nicht therapiert, mündet die nächste Schwangerschaft häufig in einen Abort oder in eine schwere Schwangerschaftskomplikation.

### Angeborener Antithrombin-, Protein S- oder Protein C-Mangel

Diese Defekte sind seltene, aber schwerwiegende Risikofaktoren. Sie gehen mit einem 5- bis 50-fachen Risiko für Thromboembolien einher. Sie sind primär familiär bedingt (angeboren), können aber auch bei Lebererkrankungen bzw. Vitamin K-Mangel (erworben) auftreten.

## PRÄANALYTIK

### Probenmaterial:

- 2 Gerinnungsröhrchen für Gerinnungstests (bitte nicht als erstes abnehmen!)
- 2 EDTA-Vollblut-Röhrchen für kleines Blutbild und genetische Tests
- 1 Serumröhrchen für Lupus-Antikoagulanz

### Probenversand:

- Gerinnung möglichst schnell ins Labor; übrige Parameter unkritisch

### Wichtig:

- Einverständniserklärung nach Gendiagnostikgesetz (FVL/Prothrombin-Mut.)

## KONTAKT

### CTK-Poliklinik GmbH (MVZ)

Laboratoriumsmedizin

PD Dr. med. habil. Karl H. Reuner

TELEFON: (03 55) 46-24 80

E-MAIL: k.reuner@ctk.de

Dr. med. Elke Heinrich-Boehlke

TELEFON: (03 55) 46-3141

E-MAIL: E.Heinrich-Boehlke@ctk.de




### Carl-Thiem-Klinikum Cottbus gGmbH

AKADEMISCHES LEHRKRANKENHAUS DER CHARITÉ

ANSCHRIFT: Thiemstraße 111, 03048 Cottbus

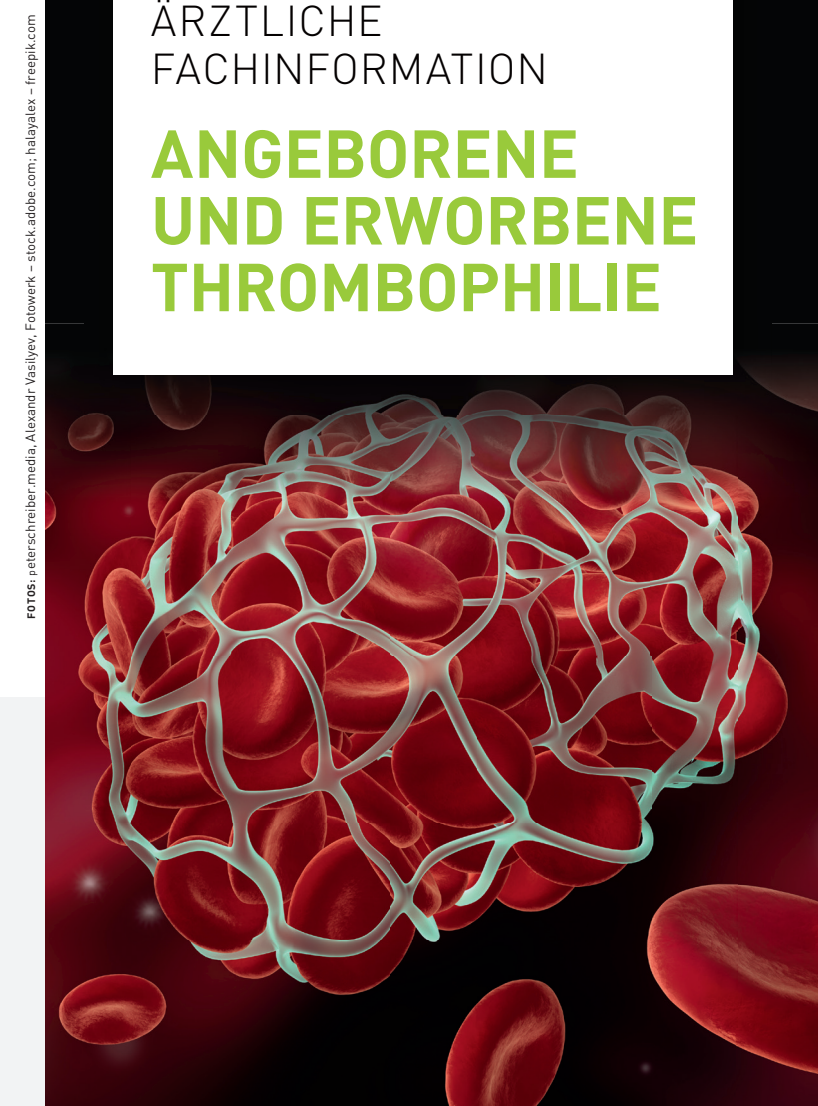
TELEFON: (03 55) 46-0 | FAX: (03 55) 46-23 86

E-MAIL: ctk@ctk.de | WWW: ctk.de

Folgen Sie uns auch auf   

## ÄRZTLICHE FACHINFORMATION

# ANGEBORENE UND ERWORBENE THROMBOPHILIE



FOTOS: peterschreiber.media, Alexandr Vasilyev, Fotowork – stock.adobe.com; halayalex – freepik.com

# ANGEBORENE UND ERWORBENE THROMBOPHILIE

## EINLEITUNG

Eine regelrechte Blutgerinnung ist für den menschlichen Organismus von größter Bedeutung, da sie einerseits vor Blutverlusten schützt, z. B. nach einer Verletzung, andererseits aber eine überschießende Gerinnung mit Gefahr der Entstehung von Thrombosen und Embolien verhindert.

Die Blutgerinnung lässt sich unterteilen in die primäre Blutstillung mittels Thrombozyten (Blutplättchen) und in die plasmatische Gerinnung, der eine komplexe gerinnungsphysiologische Kettenreaktion zugrunde liegt, an deren Ende die Bildung eines Fibringerinnsels steht. Die verletzte Stelle wird durch den entstehenden Thrombus abgedichtet, so dass das Gewebe ausheilen kann. Schon während des Heilungsprozesses wird der Thrombus durch einen gegenläufigen Prozess, die Fibrinolyse, abgebaut, so dass der verletzte Körperteil seine frühere Funktion später wieder wahrnehmen kann. Diese beiden Seiten des Gerinnungssystems, Thrombenbildung und -abbau befinden sich bei einem gesunden Menschen im Gleichgewicht. Wird dieses Gleichgewicht hin zur Thrombenbildung verschoben, kann es zu Thrombosen und Embolien kommen.

## PATHOGENESE ARTERIELLER UND VENÖSER THROMBOSEN



R. Virchow

Als ausschlaggebend für die Entstehung von Thrombosen werden auch heute noch, mehr als 150 Jahre nach der Erstbeschreibung durch den Berliner Pathologen Rudolf Virchow, die sog.

**Virchowschen Trias** angesehen:

- Veränderung der Blutströmung (Stase)
- Veränderung der Gefäßwand (Endothelschädigung)
- Veränderung der Blutzusammensetzung (erhöhte Gerinnbarkeit)



### Arterieller Thrombus:

- Veränderung der Gefäßwand
- Thrombozytentrombus

Thrombophilie meist nicht relevant, da Thrombozytenaggregation wesentlicher Pathomechanismus



### Venöser Thrombus:

- Veränderung von Blutströmung und -zusammensetzung
- Fibrinreicher Thrombus

Thrombophilie relevant, da Verstärkung der Fibrinbildung

## EPIDEMIOLOGIE UND PATHOGENESE VENÖSER THROMBOSEN

### Inzidenz in den westlichen Industrienationen:

- Thrombosen sind häufig:
  - Ca. 1,6 Fälle pro 1000 Einwohner pro Jahr
- Ca. 2/3 sind tiefe Venenthrombosen, ca. 1/3 Lungenembolien
- Frauen und Männer sind etwa gleich häufig betroffen
- Nur ca. 30% der venösen Thrombosen treten bei jüngeren Menschen auf
- Ca. 70% der venösen Thrombosen treten nach dem 60. Lebensjahr auf
  - Höheres Lebensalter ist wichtiger Risikofaktor für venöse Thrombosen
  - Bei venösen Thrombosen junger Menschen sind meist zusätzliche Thrombophilie-Risikofaktoren vorhanden



Thromboserisiko:  
1 : 100.000 / Jahr

Thromboserisiko:  
1 : 1000 / Jahr

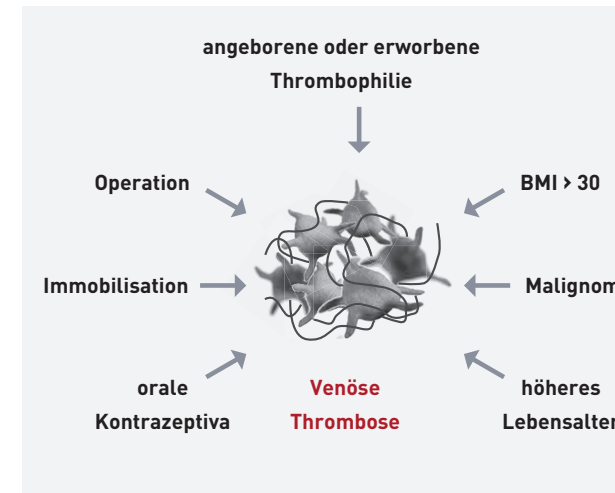
Thromboserisiko:  
1 : 100 / Jahr

### Die venöse Thrombose ist ein multifaktorielles Geschehen. Prädisponierende Faktoren sind:

- Angeborene oder erworbene Thrombophilie
- Frühere tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie in der Anamnese
- Maligne Tumoren
- Polyzythaemia vera
- Essentielle Thrombozythämie
- Immobilisierung (Bettlägerigkeit, langes Sitzen, z. B. bei Reisen mit Flugzeug, Auto, Bahn)
- Operationen
- Orale Kontrazeptiva/Östrogentherapie (Risiko wird

potenziert durch gleichzeitiges Rauchen sowie durch Thrombophilie-Risikofaktoren wie z. B. Faktor V Leiden)

- Lebensalter > 60 Jahre
- Adipositas mit Body-Mass-Index (BMI) > 30
- Systemische Infektionen
- Schwangerschaft und 6 Wochen post partum



## LABORMEDIZINISCHE THROMBOPHILIEDIAGNOSTIK

### WER sollte getestet werden?

- Jüngere Patienten mit Thrombose (< 60 Jahren)
- Patienten mit rezidivierenden Thrombosen
- Thrombosen mit atypischer Lokalisation (außerhalb Ober- und Unterschenkel)
- Frauen nach Aborten
- Ggf. Familienangehörige von Thrombophilie-Patienten
- Ggf. vor Anwendung oraler Kontrazeptiva/Östrogentherapie, wenn weitere Risikofaktoren vorhanden sind (z. B. Rauchen, Adipositas etc.)

### WANN sollte getestet werden?

- Frühestens 3 Monate nach einer akuten Thrombose, möglichst nicht akut (Akutphasereaktion beeinflusst funktionelle Gerinnungstests)

- Am besten nach Absetzen der Antikoagulantien, falls vertretbar.
  - Ggf. übergangsweise LMW-Heparin subcutan
- Genetisches Thrombophiliescreening ist jederzeit möglich, da keine Beeinflussung durch Antikoagulantien
- Cave: Sowohl Coumarine (MarcumarR) als auch die neuen, direkten oralen Antikoagulantien (DOAK; Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban etc.) stören die genannten Gerinnungstests

### WAS sollte getestet werden?

#### Übersichtstests:

- Kleines Blutbild
- Partielle Thromboplastinzeit (PTT), Thromboplastinzeit (Quick-Test),
- Fibrinogen
- D-Dimer (als Marker einer Gerinnungsaktivierung)

#### Tests für angeborene bzw. erworbene Thrombophilie:

- Antithrombin
- Protein C
- Protein S
- APC-Resistenz
- Faktor VIII
- Faktor V Leiden-Mutation
- Prothrombin G20210A-Mutation
- (Ggf. Blutgruppe: Blutgruppe A, B und AB sind Thrombose-Risikofaktoren [2-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Blutgruppe 0])

#### Tests für Antiphospholipidsyndrom (z. B. bei habituellen Aborten):

- Lupus-Antikoagulans:
  - 2 unterschiedliche Screening-Tests
- Anti-Phospholipid-Antikörper:
  - Anti-Cardiolipin (IgG/M),
  - Anti-β2-Glycoprotein (IgG/M)

Bei positivem Ausfall Kontrolle nach 3 Monaten notwendig.