

Thrombophilie-Diagnostik: Welche und für welche Patienten?

CHRISTOPH SUCKER, GERINNUNGSZENTRUM BERLIN DR. SUCKER

Genetisch-determinierte und erworbene thrombophile Risikofaktoren gehen mit einem erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse einher und können teilweise auch indikativ für ein erhöhtes Thromboserezidivrisiko nach bereits abgelaufenen thrombotischen Ereignissen sein. Der Nachweis thrombophiler Risikofaktoren bei Patienten, bei denen bislang keine thrombotischen Ereignisse aufgetreten sind, ermöglicht unter Berücksichtigung sonstiger dispositioneller und expositioneller Risikofaktoren eine Abschätzung des Thromboserisikos; das Vorliegen einer Thrombophilie kann sich auf die Thromboseprophylaxe in Risikosituationen, etwa im Rahmen einer Schwangerschaft, sowie die Durchführung einer hormonellen Kontrazeption oder Hormon(ersatz)therapie (HRT) auswirken. Bei Patienten mit abgelaufenen thrombotischen Ereignissen kann eine Thrombophilie-Diagnostik zur Abschätzung des Rezidivrisikos und somit zur Abschätzung der optimalen Antikoagulationsdauer bzw. der Indikationsstellung für eine langfristige Antikoagulation beitragen. Schließlich sind thrombophile Risikofaktoren auch mit habitueller Abortneigung und Schwangerschaftskomplikationen assoziiert; bei Nachweis entsprechender Risikofaktoren kann dann bei Frauen mit habitueller Abortneigung gegebenenfalls ein Therapieversuch mittels antithrombotischer Medikation zur Steigerung der Erfolgsrate künftiger Schwangerschaften angeboten werden.

Einleitung

Als Thrombophilie oder thrombophile Risikofaktoren bezeichnet man angeborene oder erworbene Störungen der Blutgerinnung, die mit einem gesteigerten Risiko für thrombotische Ereignisse assoziiert sind. In erster Linie erhöhen dabei die thrombophilen Faktoren die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten venöser thrombotischer Ereignisse, insbesondere tiefe Venenthrombose und Lungenembolie. Schwere genetisch-determinierte Risikofaktoren, etwa der schwere Antithrombinmangel, können auch das Risiko für arterielle Ereignisse steigern. Das Antiphospholipidsyndrom (APLS) als erworbene thrombophile Hämostasestörung geht mit einem vermehrten Risiko sowohl für venöse und arterielle thrombotische Ereignisse einher und ist auch durch das Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen und Abortneigung charakterisiert.

Angeborene thrombophile Risikofaktoren sind genetisch-determiniert und haben einen autosomalen Erbgang. Hingegen sind erworbene thrombophile Risikofaktoren nicht genetisch determiniert, sondern entwickeln sich im Laufe des Lebens. Aufgrund einer möglichen genetischen Disposition kann insbesondere das APLS gehäuft in einer Familie auftreten. Zu unterscheiden sind idiopathische Formen des APLS, die als eigenständiges Krankheitsbild auftreten, und sekundäre Formen des APLS, die mit einer Grunderkrankung – insbesondere Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und hier insbesondere dem systemischen Lupus erythematoses (SLE) – assoziiert sind.

Genetisch-determinierte Thrombophilie

Grundlagen

Das Gerinnungssystem dient bei einer Gefäßverletzung der Blutstillung und stellt die Grundlage für die nachfolgende Wundheilung dar [16]. Hierbei kommt es durch komplexe Vorgänge zu einer Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten sowie zur Fibrinbildung, was zu einer Gerinnselbildung mit Verschluss des entstandenen Endotheldefektes führt. Der Ablauf des Gerinnungsprozesses ist – neben zahlreichen anderen Faktoren – auch abhängig von der Aktivität der plasmatischen Gerinnungsfaktoren. Vermehrte Faktorenaktivitäten können somit sowohl das Thromboserisiko als auch das Wiederholungsrisiko nach bereits abgelaufenen thrombotischen Ereignissen erhöhen. Unter den thrombophilen Risikofaktoren ist an dieser Stelle die Prothrombinmutation (Faktor II G20210A) zu nennen, die zu einer vermehrten Bildung von Prothrombin und konsekutiv zu einer Steigerung des

Thromboserisikos führt. Erhöhte Faktorenaktivitäten, insbesondere erhöhte Faktor-VIII-Aktivität, sind anerkannte Marker für ein gesteigertes Thromboserezidivrisiko, insbesondere nach bereits abgelaufenen spontanen thrombotischen Ereignissen.

Antithrombotische Mechanismen dienen dazu, den einmal in Gang gesetzten Gerinnungsprozess wieder zu inaktivieren, ihn auf die Region der Gefäßläsion zu begrenzen und gegebenenfalls überschüssig gebildete Blutgerinnsel abzubauen [16]. Die bedeutsamsten antithrombotischen Mechanismen sind das Protein-C-/Protein-S-System, Antithrombin sowie die Fibrinolyse. Defekte in diesen Systemen, insbesondere im Protein-C-/Protein-S-System sowie von Antithrombin, stellen die wichtigsten thrombophilen Risikofaktoren, die mit einer Thromboseneigung im venösen System assoziiert sind, dar.

Das *Protein-C- und Protein-S-System* inaktiviert einen angestoßenen Gerinnungsprozess, um eine verstärkte und verlän-

gerte Gerinnung mit dem Risiko einer Thrombose zu verhindern [16]. Hierbei bindet im Rahmen des Gerinnungsprozesses gebildetes Thrombin an den Rezeptor Thrombomodulin (TM), was zur Bildung von aktiviertem Protein C (APC) führt. Gemeinsam mit seinem Kofaktor, Protein S, hemmt APC die aktivierten Gerinnungsfaktoren V (Va) und VIII (VIIIa); dies führt zum Zusammenbruch der Thrombinbildung und somit zum Sistieren des Gerinnungsprozesses. Die Faktor-V-Leiden-Mutation sowie Protein-C- und Protein-S-Mangel sind wichtige thrombophile Risikofaktoren, die die Funktion des Protein-C/S-Systems beeinträchtigen und somit eine Thromboseneigung hervorrufen.

Antithrombin ist ein Serinprotease-Inhibitor, der Thrombin (Faktor IIa) und sonstige aktivierte Gerinnungsfaktoren inaktiviert. Hierdurch wird verhindert, dass an dem Ort der Gefäßläsion gebildete und mit dem Blutstrom abgeschwemmte aktivierte Gerinnungsfaktoren stromabwärts einen Gerinnungsprozess auslösen, der dort in der Folge ein thrombotisches Er-

eignis verursacht. Somit dient Antithrombin der Lokalisierung des Gerinnungsprozesses auf den Bereich einer Gefäßläsion und verhindert eine unphysiologische Ausbreitung des Gerinnungsprozesses auf andere Gefäßregionen. Bei einem Antithrombinmangel kann der Prozess der Blutgerinnung nicht exakt auf den Ort der Gefäßläsion begrenzt werden, woraus ein erhöhtes Risiko für eine übermäßige Gerinnungsbildung und somit das Auftreten einer Thrombose resultiert [16].

Etablierte genetisch-determinierte thrombophile Risikofaktoren

Faktor-V-Leiden-Mutation (Faktor V G1691A), Prothrombinmutation (Faktor II G20210A) sowie Protein-C-, Protein-S- und Antithrombinmangel stellen die relevantesten genetisch-determinierten thrombophilen Risikofaktoren dar [14]. Träger dieser Risikofaktoren weisen im Vergleich zu Nichtträgern ein erhöhtes Erstthromboserisiko auf. Hierbei steht die Risikosteigerung im Zusammenhang mit der

Ausprägung der genannten Faktoren; das Ausmaß der Risikosteigerung bei der Faktor-V-Leiden- und der Prothrombinmutation hängt von Hetero- bzw. Homozygotie der Defekte und beim Protein-C-, Protein-S- und Antithrombinmangel von der vorliegenden Restaktivität sowie dem zugrundeliegenden genetischen Defekt ab und ist somit hochvariabel [21]. Zu berücksichtigen ist ferner, dass verschiedene thrombophile Risikofaktoren vorliegen können, wobei sich die Einzelrisiken etwa multiplikativ zu einem Gesamtrisiko hochrechnen lassen. Hierdurch kann sich bei Patienten mit einer Kombination milder thrombophiler Risikofaktoren ein beträchtlich gesteigertes Gesamtrisiko für thrombotische Ereignisse ergeben. Ferner ist zu berücksichtigen, dass sich das Thromboserisiko bei Trägern der genannten Defekte durch weitere dispositionelle (z.B. familiäre Belastung bzgl. thrombotischer Ereignisse, hohes Lebensalter, Übergewicht, prädisponierende Begleiterkrankungen für thrombotische Ereignisse, Schwangerschaft, usw.) und expositionelle Risikofak-

toren (z.B. operative Eingriffe, Traumata, thrombogene medikamentöse Therapien [hormonelle Kontrazeption, Hormon(ersatz)therapie (HRT)], u.a.) weiter erhöht.

Neben dem Erstthromboserisiko können einzelne schwere thrombophile Risikofaktoren oder Kombinationen milder thrombophiler Risikofaktoren auch die Wahrscheinlichkeit für Thromboserezidive erhöhen; so ist z.B. bei Trägern der homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation sowie bei Vorliegen eines Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombinmangels nicht nur das Erst-, sondern auch das Rezidivthromboserisiko erhöht [3,9].

Hingegen wirken sich milde thrombophile Parameter, etwa die heterozygote Faktor-V-Leiden- und die heterozygote Prothrombinmutation G20210A, lediglich auf das Erstthromboserisiko aus, sind aber nicht mit einem gesteigerten Thromboserezidivrisiko assoziiert [21]. Eine Übersicht über die genannten Risikofaktoren in Zusammenhang mit thrombotischen Erstereignissen ist nachfolgend tabellarisch dargestellt

(Tab.). Zu beachten ist, dass das absolute Risiko mit dem Lebensalter ansteigt: Das basale Thromboserisiko beträgt im Le-

bensalter von 20 Jahren nur 1: 10.000 pro Jahr, im Alter von 60 Jahren dagegen ca. 1: 1.000 pro Jahr [21].

Thrombophiler Risikofaktor		Prävalenz bei Gesunden	relative Risikoerhöhung für thrombotisches Erstereignis	absolutes Thromboserisiko (%/Jahr)	
				Lebensalter 20 Jahre	Lebensalter 60 Jahre
Faktor-V-Leiden-Mutation (Faktor V G1691A)	heterozygot	ca. 5-7 %	7	0,07	0,7
	homozygot	ca. 0.2 %	26	0,25	2,5
Prothrombinmutation (Faktor II G20210A)	heterozygot	ca. 2-4 %	3	0,03	0,3
	homozygot	< 0.1 %	28	0,28	2,8
Protein-C-Mangel	variable Ausprägung	ca. 0.3 %	10-20	0,1-0,2	1-2
Protein-S-Mangel		?	2-20	0,02-0,2	0,2-2
Antithrombinmangel		< 0.1 %	10-100	0,5	5

Tabelle: Relative und absolute Erstthromboserisiken bei Vorliegen häufiger genetisch-determinierter thrombophiler Risikofaktoren (modifiziert nach Zotz RB, Sucker C, et al., 2009 [21]).

Stellenwert sonstiger potenzieller genetisch-determinierter Risikofaktoren

Neben den genannten etablierten und allgemein akzeptierten thrombophilen Risiken wirken sich zahlreiche andere genetisch-determinierte Faktoren auf das Thromboserisiko aus. Diese haben allerdings vergleichsweise eine nur geringe bis fehlende klinische Relevanz und werden kontrovers diskutiert.

Wenngleich die Bedeutung bei der Abschätzung des Erstthromboserisikos allenfalls gering ist, kommt dem Nachweis einer Hyperkoaguabilität eine gewisse Relevanz für die Abschätzung des Thromboserezidivrisikos zu. Erhöhte Aktivitäten verschiedener Gerinnungsfaktoren, insbesondere Faktor VIII, sind mit einem gesteigerten Rezidivrisiko – zumindest nach spontanen thrombotischen Ereignissen – assoziiert [5]. Ebenso wurde gezeigt, dass eine vermehrte Aktivierung der Gerinnung, etwa persistent gesteigerte D-Dimere-Level unter Antikoagulation oder ein Anstieg nach Beendigung der Antikoagulation,

die Rezidivrate nach spontanen thrombotischen Ereignissen erhöht [7,12]. Eine persistierende oder nach Absetzen der Antikoagulation auftretende gesteigerte Aktivität von Gerinnungsfaktoren sowie von Aktivierungsmarkern der Hämostase nach spontanen thrombotischen Ereignissen kann somit eine Indikation für eine längerfristige oder dauerhafte Antikoagulation darstellen. Daher sollte eine entsprechende Abklärung nach spontanen thrombotischen Ereignissen erfolgen. Der Stellenwert nach getriggerten thrombotischen Ereignissen ist dagegen nicht gesichert, so dass sich unter Umständen bei den betroffenen Patienten trotz Erhöhung der „Rezidivmarker“ keine therapeutischen Konsequenzen ableiten lassen.

Umstritten ist die Relevanz der häufig bei Thrombosepatienten nachweisbaren milden Hyperhomocysteinämie sowie leichten bis moderaten Konzentrationssteigerung von Lipoprotein(a). Starke Ausprägungen sind mit einem erhöhten vaskulären bzw. thrombotischen Risiko assoziiert, während

der Stellenwert leichter und moderater Veränderungen der genannten Faktoren umstritten ist und kontrovers diskutiert wird. Lediglich bei deutlichem Anstieg der Level von Homocystein und/oder Lipoprotein(a) kann diesen Befunden somit eine Bedeutung hinsichtlich Erst- oder Rezidivthromboserisiko beigemessen werden.

Das noch vor wenigen Jahren intensiv als Marker eines erhöhten Thrombose(rezidiv)risikos diskutierte endogene Thrombinpotenzial (ETP) spielt derzeit keine Rolle in der Routinediagnostik bei Patienten mit Thromboseneigung. Problematisch ist hier auch die Bestimmung valider Werte, da das ETP von zahlreichen Faktoren abhängig und anfällig für analytische Störfaktoren ist. Hier bleibt die zukünftige Entwicklung abzuwarten [19].

Auch der Protein-Z-Mangel wurde in verschiedenen Studien als Risikofaktor für das Auftreten thrombotischer Ereignisse beschrieben. Die Datenlage ist allerdings teilweise inkonsistent und die klinische Relevanz dieses Defektes wird sehr kont-

rovers diskutiert [1]. Aus Sicht des Autors sollte eine Diagnostik in Bezug auf einen Protein-Z-Mangel derzeit – abgesehen im Rahmen von Studien – nicht durchgeführt werden, da bisher keine allgemein akzeptierten therapeutischen Empfehlungen aus den Resultaten abzuleiten sind.

Auch der früher als thrombophiler Risikofaktor bewertete Faktor-XII-Mangel hat sich inzwischen als irrelevant erwiesen. Selbst ein schwerer Faktor-XII-Mangel geht nach aktuellem Kenntnisstand nicht mit einem gesteigerten Thrombose(rezidiv)risiko einher. Allerdings könnten Pharmaka, die die Faktor-XII-Aktivität modulieren, gegebenenfalls antithrombotisch wirken und künftig als Antikoagulanzen eingesetzt werden [6].

Betont werden muss schließlich insbesondere, dass zahlreiche noch vor Jahren intensiv bestimmte genetische Polymorphismen von Hämostasekomponenten heute weitgehend als irrelevant angesehen werden; hierzu zählen etwa der 4G/5G-Polymorphismus des Plasminogen-

Aktivator-Inhibitors Typ 1 (PAI-1), der Faktor-XIII-Val34Leu-Polymorphismus, der Faktor-V-HR2-Haplotyp, der t-PA-Alu-Insertions-/Deletions-Polymorphismus, der Marburg-I-Polymorphismus der Faktor-VII-spaltenden Protease (FSAP) sowie Polymorphismen der thrombozytären Glykoprotein-Rezeptoren (z.B. HPA-1-Polymorphismus oder Glykoprotein (GP) Ia 807 C/T-Polymorphismus). Auch Varianten der Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR), insbesondere der 677-C/T-Polymorphismus, sind für die Abschätzung des Thrombose- bzw. Thromboserezidivrisikos klinisch unerheblich und nur zur Abklärung einer relevanten Hyperhomocysteinämie (z.B. Homocysteinspiegel > 50 µmol/l) einzusetzen.

Grundsätzlich sollte eine Bestimmung dieser Polymorphismen bei der Abklärung einer (venösen) Thromboseneigung nur zurückhaltend und in begründeten Einzelfällen erfolgen. Eine routinemäßige Erfassung ist nicht erforderlich, zumal sich auch bei diesbezüglich positivem Befund kaum

je therapeutische Konsequenzen für den betroffenen Patienten ableiten lassen.

Erworbene Thrombophilie

Neben den angeborenen bzw. genetisch-determinierten thrombophilen Risikofaktoren sind auch erworbene Risikofaktoren für das Erst- und Rezidivthromboserisiko von Bedeutung. Dazu zählen vor allem das Antiphospholipidsyndrom (APLS) und die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). Diese Risikofaktoren werden nachfolgend dargestellt.

Zudem können auch bei myeloproliferativen Erkrankungen bzw. Syndromen (MPS), insbesondere bei essenzieller Thrombozythämie, thrombotische Ereignisse auftreten; daher sollte bei atypischen thrombotischen Ereignissen differenzialdiagnostisch an das Vorliegen eines MPS gedacht und gegebenenfalls diesbezüglich eine weiterführende Diagnostik einschließlich Bestimmung hiermit assoziierter Mutationen (insbesondere: V617F-Mutation der

Januskinase 2 [„JAK2-Mutation“]) veranlasst werden.

Antiphospholipidsyndrom

Das Antiphospholipidsyndrom (APLS; Synonym: Hughes-Syndrom, Hughes-Stovin-Syndrom) stellt die wichtigste erworbene thrombophile Hämostasestörung dar. Neben einer Neigung zu venösen thrombotischen Ereignissen lassen sich bei Betroffenen auch vermehrt arterielle thrombotische Ereignisse (Myokardinfarkte, zerebrale Ischämien, u.a.) sowie Schwangerschaftskomplikationen und Abortneigung nachweisen. Voneinander abzugrenzen sind das primäre Antiphospholipidsyndrom (PAPS), welches ein eigenständiges Krankheitsbild darstellt, und das sekundäre Antiphospholipidsyndrom (SAPS), das assoziiert mit Autoimmunerkrankungen wie insbesondere dem systemischen Lupus erythematodes (SLE) und anderen Erkrankungen (z.B. paraneoplastisch, infektassoziiert) auftritt [4].

Pathophysiologisch ist das APLS durch das Vorhandensein von Antiphospholipidantikörpern gekennzeichnet, das sind Autoantikörper gegen Komplexe aus Phospholipiden und anderen Zielproteinen. Das entscheidende immunologische Target stellt β_2 -Glykoprotein I dar. Die Bindung der Antiphospholipidantikörper führt über die Aktivierung von Signalkaskaden zu komplexen Vorgängen, die letztendlich in eine Aktivierung des Gerinnungssystems münden und damit das Auftreten thrombotischer Ereignisse fördern [13].

Die Diagnose eines Antiphospholipidsyndroms ist neben dem Nachweis von Antiphospholipidantikörpern zwingend an das Vorliegen spezifischer klinischer Kriterien geknüpft. Zu diesen gehören ätiologisch unklare venöse und arterielle thrombotische Ereignisse, das Auftreten von Spontanaborten, intrauteriner Fruchttod oder Frühgeburt infolge einer (Prä)eklampsie oder einer schweren Plazentainsuffizienz. In der Labordiagnostik müssen Lupusantikoagulanzen, Cardiolipin-Antikörper (IgG

und/oder IgM) und/oder β_2 -Glykoprotein-I-Antikörper nachweisbar sein. Dabei darf die Diagnose nicht übereilt bei einmalig positivem Antikörperbefund gestellt werden. Vielmehr muss ein positiver Antikörperbefund mindestens 12 Wochen später im Labor bestätigt werden, um eine passagere von einer persistierenden Erhöhung der Antikörperkonzentrationen abzugrenzen und die Diagnose eines Antiphospholipidsyndroms eindeutig stellen zu können [4]. Zu betonen ist nochmals, dass die Diagnose eines Antiphospholipidsyndroms alleine aufgrund von Laborbefunden nicht statthaft ist; ein positiver Antikörperbefund ohne Vorliegen der entsprechenden klinischen Kriterien ist nicht hinreichend für dessen Diagnose.

Auch ohne Diagnose eines Antiphospholipidsyndroms weisen Patienten mit erhöhten Antiphospholipidantikörper-Spiegeln ein vermehrtes Risiko für thrombotische Erstereignisse auf; bei erhöhten Konzentrationen von Lupusantikoagulans ist das Erstthromboserisiko ca. zehnfach, bei er-

höhten Werten von Cardiolipin-Antikörpern ca. drei- bis vierfach gesteigert.

Bei Patienten mit Antiphospholipidsyndrom ergibt sich nach spontaner Erstthrombose ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko mit 10 bis 15% pro Jahr [21]. Folglich kann bei Patienten mit Antiphospholipidsyndrom bereits nach einem ersten spontanen thrombotischen Ereignis die Indikation für eine langfristige Antikoagulation bestehen.

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine sehr seltene erworbene thrombophile Hämostasestörung. Pathophysiologisch ist hier eine Dysinhibition des Komplementsystems durch Störung regulatorischer Faktoren entscheidend, was zu einer Hämolyse und konsekutiv zu einer Aktivierung von Endothelzellen und Thrombozyten sowie einer Vasokonstriktion führt. Hierdurch wird das Auftreten

thrombotischer Komplikationen gefördert, die sich sowohl im venösen System (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, atypische Ereignisse (z.B. viszerale Thrombosen, Augenvenenenthrombosen) als auch im arteriellen System manifestieren können. Bei Betroffenen ist eine alleinige Antikoagulation als Therapieprinzip nicht ausreichend, 30 bis 40% der Patienten versterben dann innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosestellung infolge thrombotischer Komplikationen. Hinweisend auf das mögliche Vorliegen einer PNH kann das Auftreten thrombotischer Ereignisse sein, insbesondere wenn diese atypisch lokalisiert und spontan aufgetreten sind sowie zudem eine Hämolyse und/oder eine Zytopenie vorliegen. Goldstandard zur Diagnosestellung ist die Durchflusszytometrie, mittels der sich bei PNH-Patienten eine Verminderung bzw. ein Verlust komplementregulierender Proteine (z.B. CD55, CD59) auf den Zellen des peripheren Blutes nachweisen lässt. Wird die Diagnose einer PNH gestellt, so kann durch Kombination der Antikoagulation mit dem Kom-

plementinhibitor Eculizumab das thrombotische Risiko um ca. 90% reduziert und bei den Patienten das Langzeitüberleben deutlich gebessert bzw. die Lebenszeit normalisiert werden. Daher ist dieses Krankheitsbild trotz seiner Seltenheit differenzialdiagnostisch bei entsprechenden Patienten mit thrombotischen Ereignissen zu berücksichtigen und gegebenenfalls weiter abzuklären [10, 11].

Thrombophilie-Diagnostik

Grundsätzliche Bemerkungen

In der Regel sollte eine Thrombophilie-Diagnostik nur dann durchgeführt werden, wenn eine definierte Fragestellung besteht, zu deren Klärung die erhobenen Befunde beitragen können. Untersuchungen, aus deren Ergebnissen ohnehin keine Konsequenzen abgeleitet werden können, sollten unterbleiben. Grundsätzlich ist nicht nur die Frage, ob überhaupt eine Thrombophilie-Diagnostik durchgeführt

werden soll, sondern auch der Umfang der Diagnostik vorab individuell zu klären. Hierbei kann das Untersuchungsspektrum nicht unabhängig von der vorliegenden klinischen Fragestellung festgelegt werden, da sich die Thrombophilie-Diagnostik in unterschiedlichen Konstellationen unterscheiden kann. Beispielsweise weichen die erforderlichen Untersuchungsmaßnahmen bei Auftreten von venösen thrombotischen Ereignissen von denen bei arteriellen thrombotischen Ereignissen oder bei Schwangerschaftskomplikationen und Abortneigung erheblich voneinander ab.

Grundsätzlich muss auch betont werden, dass aus den erhobenen Gerinnungsbefunden alleine in der Regel keine Empfehlungen oder therapeutischen Konsequenzen abgeleitet werden können. Vielmehr leistet die Thrombophilie-Diagnostik einen Beitrag zur Risikostratifikation und Entscheidungsfindung bei Patienten mit thrombotischen Ereignissen oder Schwangerschaftskomplikationen bzw. Abortneigung; die Befunde müssen aber stets unter Berücksichtigung des klini-

schen Kontextes, anamnestischer Angaben und weiteren relevanten Informationen interpretiert werden.

Thrombophilie-Diagnostik bei venöser Thromboseneigung

Da thrombophile Risikofaktoren mit einem erhöhten Erst- und gegebenenfalls auch Rezidivthromboserisiko assoziiert sind [21], kann eine Thrombophilie-Diagnostik zur Risikostratifikation bei entsprechender Fragestellung beitragen.

Für diesbezüglich asymptomatische Patienten, bei denen also bislang keine thrombotischen Ereignisse aufgetreten sind, dient die Thrombophilie-Diagnostik der Abschätzung des Erstthromboserisikos. Mögliche Indikationen sind insbesondere eine familiäre Belastung hinsichtlich thrombotischer und thromboembolischer Ereignisse oder einer genetisch-determinierten Thrombophilie.

Des Weiteren kann bei Patienten, die aufgrund dispositioneller (z.B. Adipositas, prädisponierende Erkrankungen für thrombotische Ereignisse [z.B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, usw.]) bzw. sonstiger Risikofaktoren ein annehmbar erhöhtes Thromboserisiko aufweisen, die zusätzliche Durchführung einer Thrombophilie-Diagnostik zur weiteren Risikostratifikation herangezogen werden. Aus den Befunden lassen sich Konsequenzen insbesondere für Frauen hinsichtlich der Durchführung einer hormonellen Kontrazeption, einer Hormon(ersatz)therapie (HRT) [18] sowie des Vorgehens in einer Schwangerschaft [17] ableiten. Beispielsweise kann das Vorliegen einer Thrombophilie eine Kontraindikation für den Einsatz einer hormonellen Kontrazeption oder HRT darstellen; diese Kontraindikation bezieht sich dann nicht nur, wie allgemein bekannt, auf den Einsatz östrogenhaltiger Kontrazeptiva, sondern ist gemäß arzneimittelrechtlicher Bedeutung – trotz medizinisch weitgehender Unbedenklichkeit – auch für reine Gestagen-

präparate gültig. Im Rahmen einer Schwangerschaft kann eine Thrombophilie bei annehmbar hohem Ereignisrisiko (z.B. bei homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation oder Inhibitorenmangel [Protein-C-, Protein-S- und Antithrombinmangel]) eine Indikation für eine Primärprophylaxe in der Regel mit niedermolekularem Heparin (NMH) oder aber – zumindest bei Vorliegen anderer dispositioneller Risikofaktoren wie insbesondere familiärer Thrombosebelastung – eine Indikation zur postpartalen medikamentösen Thromboseprophylaxe im Wochenbett über ca. sechs Wochen darstellen [8,17].

Nur sehr selten ergibt sich bei asymptomatischen Patienten aufgrund der Befunde aus der Thrombophilie-Diagnostik die Indikation zur Einleitung einer antithrombotischen Medikation; diese kann in Einzelfällen mit schwerem Antithrombinmangel und sehr hohem spontanem Thromboserisiko erforderlich sein.

Bei Personen, bei denen bereits venöse thrombotische oder thromboembolische

Ereignisse aufgetreten sind, trägt die Thrombophilie-Diagnostik neben der Ursachenforschung insbesondere zur Abschätzung des Rezidivrisikos bei; die Resultate können somit bei der Festlegung der optimalen Antikoagulationsdauer bzw. bei der Indikationsstellung für eine dauerhafte Antikoagulation hilfreich sein. Hierbei ist zu betonen, dass nicht alle thrombophilen Risikofaktoren mit einem gesteigerten Rezidivrisiko assoziiert sind und die Indikation für eine langfristige Antikoagulation stützen. Gerade die häufigen milden thrombophilen Risikofaktoren (z.B. heterozygote Faktor-V-Leiden- und heterozygote Prothrombinmutation G20210A) gehen nicht mit einem erhöhten Rezidivrisiko nach venösen thrombotischen Ereignissen einher. Eine schwere Thrombophilie (z.B. homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation, relevanter Protein C-, Protein S- oder Antithrombinmangel, Antiphospholipidsyndrom [APLS]) steigert dagegen das Rezidivrisiko erheblich; somit kann bei Betroffenen bereits nach einem ersten spontanen Ereignis

ein Indikation für eine langfristige Antikoagulation bestehen [21].

Außerdem kann eine Thrombophilie-Diagnostik differenzialtherapeutisch von Bedeutung sein, weil gerade bei Patienten mit schweren Thrombophilien oder Antiphospholipidsyndrom (APLS) die Wirksamkeit der innovativen Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen (NO-AK) bis dato nicht exakt geklärt ist und diese Patienten daher bevorzugt mit den „klassischen“ Antikoagulanzen, den Vitamin-K-Antagonisten (VKA), behandelt werden sollten.

Indikationen für eine Thrombophilie-Diagnostik bei Patienten mit thrombotischen Ereignissen sind spontanes Auftreten oder Auftreten ohne adäquaten Auslöser (Trigger), rezidivierende Ereignisse, Ereignisse in jungem Lebensalter, familiäre Belastung bzgl. thrombotischer Ereignisse, atypisch lokalisierte Ereignisse und unzureichendes Ansprechen auf die Standardtherapie, insbesondere Progression

und/oder Thromboserezidive unter Antikoagulation.

Thrombophilie-Diagnostik bei arterieller Thromboseneigung

Verglichen mit der hohen Relevanz in Bezug auf venöse thrombotische Ereignissen ist der Einfluss thrombophiler Risikofaktoren auf das Auftreten arteriell-thrombotischer Ereignisse gering [2]. Arterielle Risikofaktoren sind vielmehr hochgradig assoziiert mit einer arteriosklerotischen Gefäßschädigung, so dass betroffene Patienten in der Regel „klassische“ kardiovaskuläre Risikofaktoren (z.B. arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Adipositas, Nikotinabusus, männliches Geschlecht) aufweisen. Treten allerdings arteriell-thrombotische Ereignisse auf, ohne dass entsprechende Risikofaktoren vorliegen, so muss differenzialdiagnostisch auch eine zugrundeliegende hereditäre oder erworbene Thrombophilie berücksichtigt werden. Somit ist eine Thrombophilie-Diagnostik zu erwägen,

wenn bei Patienten ohne klassische Risikofaktoren oder bei Patienten im jungen Lebensalter arteriell-thrombotische Ereignisse auftreten oder es trotz vermeintlich adäquater antithrombotischer Medikation zu Rezidivereignissen kommt.

Berücksichtigt werden muss allerdings, dass milde thrombophile Risikofaktoren, die mit dem Auftreten venöser Ereignisse assoziiert sind, keine relevante Risikosteigerung für arterielle Ereignisse bewirken; so sind heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation und heterozygote Prothrombinmutation keine Risikofaktoren für arteriell-thrombotische Ereignisse. Schwere thrombophile Risikofaktoren, etwa schwere Inhibitorenmangelzustände (z.B. Antithrombinmangel) können jedoch neben venösen thrombotischen Ereignissen auch zur Manifestation arteriell-thrombotischer Ereignisse beitragen. Des Weiteren sind erworbene Hämostasesstörungen bzw. thrombophile Zustände, insbesondere Antiphospholipidsyndrom, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) sowie myeloproliferative Erkrankungen wie die

essenzielle Thrombozythämie, als Risikofaktoren für arteriell-thrombotische Ereignisse von Bedeutung.

In diesen Fällen trägt die Thrombophilie-Diagnostik gegebenenfalls zur Optimierung der antithrombotischen Medikation bei; beispielsweise kann bei einer schweren Thrombophilie die Indikation für eine orale Antikoagulation bei arteriellen Ereignissen bestehen, während diese Patienten ansonsten in der Regel einen Plättchenfunktionshemmer erhalten. Bei Patienten mit Antiphospholipidsyndrom, das mit venösen und arteriellen Ereignissen einhergeht, kann eine Kombination aus oraler Antikoagulation, bevorzugt mit einem Vitamin-K-Antagonist (VKA), und einem Plättchenfunktionshemmer indiziert sein. Im seltenen Fall einer paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) kann neben der Antikoagulation eine Inhibition des Komplementsystems mit dem Eculizumab durchgeführt und somit das Auftreten thrombotischer Ereignisse drastisch reduziert werden. Wird eine myeloproliferative Erkrankung, insbesondere eine es-

senzielle Thrombozythämie (ET), nachgewiesen, so kann durch eine zytoreduktive Therapie das Risiko für das Auftreten thrombotischer Komplikationen gesenkt werden.

Somit können sich auch bei Patienten mit arteriell-thrombotischen Ereignissen durchaus therapeutische Konsequenzen aus der Thrombophilie-Diagnostik ergeben. Des Weiteren kann sich das Vorliegen einer genetisch-determinierten Thrombophilie möglicherweise auch auf Nachkommen auswirken, wenn diese ebenfalls von arteriell-thrombotischen Ereignissen betroffen sind.

Thrombophilie-Diagnostik bei Abortneigung und Schwangerschaftskomplikationen

Das Vorliegen thrombophiler Risikofaktoren kann die Ursache für eine Abortneigung und für Schwangerschaftskomplikationen sein, so dass bei betroffenen Patientinnen eine entsprechende Diagnostik

möglicherweise sinnvoll ist [20]. Hierbei muss unbedingt berücksichtigt werden, dass diesbezüglich durchgeführte Studien im Wesentlichen Patientinnen mit habitueller Abortneigung erfassten, nicht Patientinnen mit singulären Aborten oder Aborten, für die eine alternative Erklärung konstatiert wurde. Von besonderer Bedeutung bei habitueller Abortneigung sind die „klassischen“ thrombophilen Risiken Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombinmutation sowie der Protein-C-, Protein-S- und Antithrombinmangel. Ferner sollte bei den betroffenen Frauen ein Antiphospholipidsyndrom ausgeschlossen werden, welches mit Aborten, intrauterinem Fruchttod sowie placentovaskulären Komplikationen in der Schwangerschaft assoziiert ist. Aufgrund der besonderen Bedeutung einer adäquaten Hämostase für den Verlauf der Schwangerschaft, könnten in diesem Kontext auch milde thrombophile Risikofaktoren, die hinsichtlich einer Thromboseneigung ohne klinische Relevanz sind, beim Auftreten von Aborten eine Rolle spielen. Beispielhaft sei hier die homozygote Vari-

ante des 4G/5G-Polymorphismus des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI-1) genannt, für die eine Assoziation mit der Abortneigung beschrieben wurde. Viele andere Risikofaktoren, die mit einer Abortneigung in Zusammenhang gebracht wurden, wie etwa der Protein-Z-Mangel, stellen keine anerkannte Ursache der Abortneigung dar, so dass aus deren Vorliegen keine therapeutischen Konsequenzen abgeleitet werden können [15].

Wird bei Patientinnen mit habitueller Abortneigung ein risikoassoziierter thrombophiler Risikofaktor nachgewiesen, so kann ein Therapieversuch – in der Regel mit niedermolekularem Heparin - zur Steigerung der Erfolgsrate in einer künftigen Schwangerschaft durchgeführt werden. Bei Vorliegen eines Antiphospholipidsyndroms (APLS) ist eine alleinige Heparinisierung in diesem Kontext nicht ausreichend, es wird dann eine Heparinisierung in Kombination mit Acetylsalicylsäure, welche nach der 32. Schwangerschaftswoche üblicherweise beendet wird, durchgeführt.

Insgesamt ist die Assoziation einer Thrombophilie mit Abortneigung ein stets kontrovers diskutiertes Thema, so dass betroffene Patientinnen in einem Gerinnungszentrum mit betreut werden sollten. Aus hämostaseologischer Sicht stellt die

Abortneigung ohne Nachweis einer risikoassoziierten Thrombophilie keine Indikation für einen Therapieversuch mittels antithrombotischer Medikation in künftigen Schwangerschaften dar [15].

Literatur

1. Bafunno V, Santacroce R, Margaglione M. The risk of occurrence of venous thrombosis: focus on protein Z. *Thromb Res* 2011; 128: 508-15.
2. Boekholdt SM, Kramer MH. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost* 2007; 33: 588-96.
3. Brouwer JL, Lijfering WM, Ten Kate MK, Kluin-Nelemans HC, Veeger NJ, van der Meer J. High long-term absolute risk of recurrent venous thromboembolism in patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *Thromb Haemost* 2009; 101: 93-9.
4. Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev* 2017; 31: 406-417.
5. Cristina L, Benilde C, Michela C, Mirella F, Giuliana G, Gualtiero P. High plasma levels of factor VIII and risk of recurrence of venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2004; 124: 504-10.
6. Danese E, Montagnana M, Lippi G. Factor XII in Hemostasis and Thrombosis: Active Player or (Innocent) Bystander? *Semin Thromb Hemost* 2016; 42: 682-8.
7. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003; 290: 1071-4.
8. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000; 342: 374-80.
9. González-Porras JR, García-Sanz R, Alberca I, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in patients with G20210A mutation in the prothrombin gene or factor V Leiden mutation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; 17: 23-8.

10. Griffin M, Munir T. Management of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician's guide. *Ther Adv Hematol* 2017; 8:119-126.
11. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17028. doi: 10.1038/nrdp.2017.28. Review.
12. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *Int J Lab Hematol* 2017; 39 (Suppl 1): 98-103.
13. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 330-9.
14. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1222-31.
15. Sucker C. Abortneigung und Schwangerschaftskomplikationen. In: C. Sucker: *Klinische Hämostaseologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe*. De Gruyter Verlag 2017.
16. Sucker C. Grundlagen der Blutgerinnung. In: C. Sucker: *Klinische Hämostaseologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe*. De Gruyter Verlag 2017.
17. Sucker C. Thromboseneigung in der Schwangerschaft. In: C. Sucker: *Klinische Hämostaseologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe*. De Gruyter Verlag 2017.
18. Sucker C. Thromboseneigung unter hormoneller Kontrazeption und Hormonersatztherapie. In: C. Sucker: *Klinische Hämostaseologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe*. De Gruyter Verlag 2017.
19. Tripodi A. Thrombin generation assay and its application in the clinical laboratory. *Clin Chem* 2016; 62: 699-707.
20. Zotz RB, Sucker C, Gerhardt A. Thrombophilia in pregnancy: venous thromboembolism, fetal loss, preeclampsia, intrauterine growth restriction. *Hämostaseologie* 2008; 28:455-464.
21. Zotz RB, Sucker C, Gerhardt A. Bedeutung thrombophiler Risikofaktoren für das Erst- und Rezidivthromboserisiko. *Hämotherapie* 2009;13: 16ff.

Wir danken dem Autor!

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Christoph Sucker
Gerinnungszentrum Berlin Dr. Sucker
Tauentzienstrasse 7 b/c
10789 Berlin

E-Mail: sucker@gerinnungszentrum-berlin.de