

Thrombophilie

Bei rezidivierenden venösen und arteriellen Thromboembolien ist die Diagnostik angeborener und erworbener Dispositionen wichtig im Hinblick auf individuelle Beratung z.B. zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie in operativer und nicht operativer Medizin, in der Schwangerschaft und Postpartalperiode sowie zur hormonellen Kontrazeptionsberatung.

Eine rationelle Thrombophilieuntersuchung sollte abhängig von der klinischen Symptomatik dispositionelle Risikofaktoren berücksichtigen, hier aufgeführt nach relativer Bedeutung: vorausgegangene Thrombosen/Lungenembolien, maligne Erkrankungen, höheres Lebensalter, Übergewicht, akute Erkrankungen mit Immobilisation, Therapie mit Sexualhormonen sowie nephrotische Syndrome und stark ausgeprägte Varicosis. Zu den dispositionellen Risiken gehören auch die thrombophilen Hämostasedefekte:

- **Faktor V Leiden- und Prothrombin-Mutation**
- **Antithrombin-, Protein C-, freies Protein S-Aktivität- Mangel**
- **(Faktor VIII - Erhöhung)**
- **Lupus-Antikoagulanz, Cardiolipin- und β 2GPI-Ak**

Die Disposition zu venösen thromboembolischen Erkrankungen ist bei den genetischen Defekten unterschiedlich stark ausgeprägt und erhöht sich bei Kombinationsdefekten :

Risikofaktor	Prävalenz	Häufigkeit bei Thrombosepatienten (Erstereignis)	Relatives Risiko	Thrombose-Risiko-Kategorie
Heterozygote APC-Resistenz (Faktor V Leiden)	3-7%	20%	ca. 3-5-fach	Gering-mäßig!
Heterozygote Prothrombin-Mutation	2%	6%	ca. 2-3-fach	
Heterozygoter Protein C-Defekt	0,2%	3%	ca. 10-fach	
Heterozygoter Protein S-Defekt	-	1-2%	ca. 10-fach	
Heterozygoter Antithrombin-Defekt	0,02%	1%	ca. 20-fach	
Heterozygote Faktor V Leiden- und Prothrombinmutation (Compound-Defekt)	-	-	ca. 10-50-fach	Mäßig!
Homozygote APC-Resistenz (Faktor V Leiden)	0,02%	3%	ca. 40-80-fach	Hoch!
Homozygote Prothrombin-Mutation	0,01%	-	ca. 50-fach	
Kombination heterozygoter Protein C- oder S-Mangel und heterozygoter Faktor V Leiden	-	-	35-fach	
Homozygoter Protein C-Mangel	-	-	Neonatale Purpura fulminans, Cerebrale Venenthrombose	Extrem erhöht!
Homozygoter Protein S-Mangel	-	-	In der Regel nicht lebensfähig	
Homozygoter Antithrombin-Mangel	-	-	-	

Aufgrund dieser dispositionellen Faktoren erfolgt unter Berücksichtigung der durchzuführenden Operationen in der chirurgischen Medizin sowie bei weiteren internistischer Erkrankungen in der nicht operativen Medizin die Einstufung in **3 Risikogruppen** mit niedrigem, mittlerem und hohem VTE-Risiko. Für Patienten mit niedrigem VTE-Risiko sollten Basismaßnahmen (Frühmobilisation, Bewegungsübungen, evtl. Thromboseprophylaxestrümpfe) angewendet werden. Bei Patienten mit mittlerem und hohem Thromboserisiko sollte zusätzlich eine medikamentöse Thromboseprophylaxe erfolgen. Die genauen Empfehlungen sind der zitierten AWMF-Leitlinie zu entnehmen (Internet oder ggfs. Anforderung im Labor in Auszügen)

Die Bestimmung der **D-Dimere** dient teilweise als diagnostisches Ausschlusskriterium einer Thrombose gemeinsam mit Beurteilung der klinischen Wahrscheinlichkeit (z.B. Wells-Score) sowie den bildgebenden Verfahren und wird außerdem häufig eingesetzt zur Einschätzung der Dauer einer Sekundärprophylaxe nach Thrombolyse.

Die Therapieoptionen für Frauen mit thrombophilen Risikofaktoren und Abortneigung, Präeklampsie und intrauteriner Wachstumsretardierung werden kontrovers diskutiert, detaillierte Empfehlungen sind in den aktuellen ACCP (American College of Chest Physicians) - Guidelines 2012 enthalten. In der Verhütungsberatung thrombophiler Frauen sollten die Unterschiede hormoneller Kontrazeptiva berücksichtigt werden.

In der Thrombophiliediagnostik sind der richtige Zeitpunkt und die richtige Probenentnahme entscheidend für eine valide Gerinnungsdiagnostik :

Risikofaktor	Test-Interferenz	Diagnose-Zeitpunkt	Probenmaterial
APC-Resistenz		Auch bei frischer Thrombose! Einmaliger Nachweis ausreichend!	Tiefgefrorenes Citratplasma oder Frisches Citratblut
Faktor V Leiden		Auch bei frischer Thrombose! Einmaliger Nachweis ausreichend!	EDTA-Blut
Prothrombin-Mutation		Auch bei frischer Thrombose! Einmaliger Nachweis ausreichend!	EDTA-Blut
Protein C-Mangel	Antikoagulation, Leberfunktionsstörung	1 Monat nach Absetzen der Antikoagulation 1-2 maliger Nachweis	Tiefgefrorenes Citratplasma oder Frisches Citratblut
Protein S-Mangel	Schwangerschaft, Pille, Antikoagulation	1 Monat nach Absetzen der Antikoagulation 2-3 maliger Nachweis	Tiefgefrorenes Citratplasma oder Frisches Citratblut
Antithrombin-Mangel	Heparinisierung, Leberfunktionsstörung	1 Monat nach Absetzen der Antikoagulation 2-3 maliger Nachweis	Tiefgefrorenes Citratplasma oder Frisches Citratblut
Faktor VIII		1 Monat nach Absetzen der Antikoagulation 2-3 maliger Nachweis	Tiefgefrorenes Citratplasma oder Frisches Citratblut
Lupusantikoagulanz Cardiolipin- und β2GPI-AK	(Antikoagulation)	Bei frischer Thrombose, nach Gefäßverschluss 1-2 maliger Nachweis, Kontrolle nach mind. 12 Wochen	Frisches Citratblut oder tiefgefrorenes Citratplasma und Serum

Für die vollständige **Thrombophilie**-Untersuchung senden Sie uns bitte 2 vollständig gefüllte Citrat-, 1 EDTA und 1 Vollblut-Röhrchen. Gültig ist die Indikationsbezogene Ausnahmeziffer 32011 nach EBM 2000 plus vom 01.04.2005. Für die genetischen Analysen ist eine Einwilligungserklärung des Patienten nach **Gendiagnostikgesetz** erforderlich. Das entsprechende Formular finden Sie auf unserer Homepage. Die Patienten können auch zur Blutentnahme in unsere Sprechstunde kommen.

Literatur:

1. S2k-AWMF-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie 10/2015 ((065/002)
2. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie 10/2015 (003/001)
3. Zotz RB, Thrombophile Hämostasestörung in der Schwangerschaft, Hämostaseologie 5/2008
4. Rott H, Contraception and thrombophilia, Hämostaseologie 2/2009
5. Willeke A. Rationelle Thrombophiliediagnostik. Dtsch. Ärztebl. 2002;99:A 2111-2118 (Heft 31-32)
6. International consensus statement on an update of the classification criteria for antiphospholipid syndrome, ISTH 2006
7. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 9th Edition (Chest 2012)
8. Rosendaal FR, Genetics and epidemiology of thrombophilia, IFCC-WorldLab-EuroMedLab Berlin2011