

## Thrombophiliediagnostik

Bei der Thrombophiliediagnostik werden angeborene und erworbene Defekte der Blutgerinnung oder Fibrinolyse untersucht, die das Thromboserisiko gegenüber der Normalbevölkerung erhöhen. Die Untersuchung auf Thrombophilie-Parameter ist nach den aktuellen Leitlinien (1) nur dann sinnvoll, wenn daraus therapeutische Konsequenzen bzw. optimierte Empfehlungsstrategien für Patienten abgeleitet werden können (z. B. Verhinderung eines Rezidivs einer thromboembolischen Ersterkrankung). Zudem konnten einige als gesichert angesehene Thrombophilieparameter in epidemiologischen Studien nicht als solche bestätigt werden. Daher wird der Umfang des Untersuchungsprogramms zum Thrombophilienachweis weiterhin kontrovers diskutiert. Im Folgenden bieten wir Ihnen einen aktuellen Überblick über die relevanten thrombophilen Risikofaktoren und eine Orientierungshilfe bei der Diagnostik, Beratung und Therapie.

### Definition

Als Thrombophilie wird ein Zustand bezeichnet, bei dem im Vergleich zur Normalbevölkerung eine erhöhte Thromboseneigung besteht. Ausgelöst wird dies durch angeborene thrombophile Risikofaktoren, die das Gerinnungssystem betreffen. Davon abzugrenzen sind alle äußeren Einflüsse und Lebensumstände, die ebenfalls das Thromboserisiko erhöhen (sogenannte erworbene Risikofaktoren). Hierzu gehören z. B. Operationen, Immobilisation, Alter, maligne Erkrankung, Adipositas, Schwangerschaft, Hormontherapie und andere.

### Inzidenz / Klinik

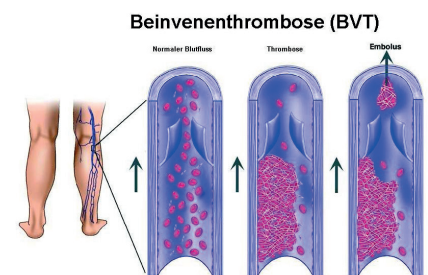
Tiefe Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sind die häufigsten Manifestationsformen der prinzipiell gleichen Erkrankungsentität - der venösen Thromboembolie (VTE), die nach Myokardinfarkt und Schlaganfall die dritthäufigste zum Tode führende Herz-Kreislauf-Erkrankung darstellt. Im klinischen Alltag manifestieren sich etwa zwei Drittel der VTE-Ereignisse als TVT und ein Drittel als LE mit oder ohne TVT. Exakte bundesdeutsche Daten zur Inzidenz der VTE fehlen. Anhand europäischer und amerikanischer Bevölkerungsdaten gehört die VTE mit einer über alle Altersgruppen gemittelten Inzidenz von ein bis zwei Fällen pro 1.000 Personen pro Jahr angegeben. Dabei zeigt sich eine starke Altersabhängigkeit: Nach einem Gipfel in der

Neugeborenenperiode (5:100.000 pro Jahr) sind VTE-Ereignisse im Kindesalter sehr selten. Die Inzidenz bleibt bis etwa zum 20. Lebensjahr niedrig und wird mit etwa 1:100.000 pro Jahr angegeben. Im Alter zwischen 20 und 40 Jahren beträgt die jährliche Inzidenz 1-4:10.000. Bei 50- bis 60-Jährigen liegt das Thromboserisiko bei 1 pro 1.000, bis zum 80. Lebensjahr 3:1.000 und über 80-Jährigen bei 1:100 (1). Bevölkerungsbasierte Daten zur Häufigkeit der Lungenembolie in Deutschland existieren nicht. Es wird geschätzt, dass in Deutschland jährlich etwa 40.000 Menschen an einer Lungenembolie sterben(2, 3). Da die Lungenembolie durch Prophylaxemaßnahmen in circa 60 % der Fälle vermeidbar ist (4) bedarf es der weiteren Optimierung und Implementierung medizinischer Präventions- und Therapie-Strategien.

Die klinische Symptomatik einer venösen Thrombose wird im Wesentlichen durch die Lokalisation des betroffenen Gefäßes und das Ausmaß der Thrombose bestimmt. Die klassische Symptome Spannungsgefühl, Schmerzen, Schwellung, Überwärmung, Rötung und Druckempfindlichkeit im Verlauf der Venen sind leider unspezifisch. In vielen Fällen, insbesondere bei bettlägerigen Patienten, kann eine venöse Thrombose auch völlig asymptomatisch sein. Die Lungenarterienembolie (LAE) ist eine gefürchtete Komplikation der tiefen Beinvenenthrombose. Ausgelöst wird sie durch einen Thrombus oder Thrombusanteile, die mit

dem Blutstrom vom Entstehungsort der Thrombose in die Lungenstrombahn verschleppt werden und das Lumen der Lungenarterien blockieren. Die klinische Ausprägung ist abhängig von Embolusgröße und Lokalisation und reicht von klinisch inapparent bis lebensbedrohlich.

Zur Sicherung der Diagnose sollten nach einer Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit (z. B. mit dem Wells Score) die D-Dimere gemessen werden und dann ggf. bildgebende Verfahren (Sonographie, Phlebographie, CT, MRT) eingesetzt werden.



**Abb. 1:** Stark vergrößerte Darstellung eines venösen Gefäßes bei normalem Blutfluss, bei Thrombose und Embolie

### Zielgruppen für Laboruntersuchungen

Das ungezielte Screening gesunder Personen auf eine Thrombophilie ist weder medizinisch noch ökonomisch sinnvoll, denn der anlassfreie Nachweis einer thrombophilen Störung ist von ungewis-

sem prädiktiven Wert. Auch sind die daraus abzuleitenden Konsequenzen völlig unklar. Nur ein kleiner Teil der Träger hereditärer Thrombophilien erleidet überhaupt eine thromboembolische Komplikation und eine Primärprophylaxe birgt ein nicht unwesentliches Blutungsrisiko. Zudem schützt ein negativer Befund nicht davor, dennoch eine Thrombose oder Lungenembolie zu erleiden. Vor allem junge Menschen sollten über die rechtlichen Konsequenzen der Diagnostik aufgeklärt werden und bedenken, dass bei Lebens-, Berufshaftpflicht- oder privaten Krankenversicherungen etwaige Befunde angegeben werden müssen, welche wiederum zu höheren Beiträgen oder gar Versicherungsausschluss führen können.

Die Thrombophilie-Diagnostik empfiehlt sich bei Patienten, wenn durch die Ergebnisse therapeutische Maßnahmen geändert (z. B. Verlängerung der Antikoagulationsdauer) und das Patientenmanagement beeinflusst werden kann. Bezüglich der hereditären und erworbenen Thrombophilien ist belegt, dass sie die Erstmanifestation einer venösen Thromboembolie begünstigen. Daher kann die Thrombophiliediagnostik Patienten bis zu einem Alter von 50 Jahren beim Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren empfohlen werden, z. B. jungen Frauen vor Einnahme oraler Kontrazeptiva. In späterem Lebensalter kommt einer Thrombophilie als Thromboseursache nahezu keine Bedeutung mehr zu.

Wie neuere Daten zeigen konnten, erhöht die am häufigsten vorliegende hereditäre Thrombophilie (heterozygote Ausprägung der Faktor V-Leiden-Mutation) das Rezidivrisiko nicht (5). Das gleiche gilt für die heterozygote Prothrombin-Mutation. Daher kann in den meisten Fällen die Durchführung der Thrombophilie-Diagnostik bei Patienten nach einem einmaligen thromboembolischen Ereignis nicht empfohlen werden. Bei den wesentlich seltener vorkommenden Inhibitoren-Mangelzuständen (6) (Antithrombin, Protein S und Protein C) und dem Antiphospholipid-Syndrom konnte ein Rezidivrisiko in Studien belegt werden. Daher profitieren Patienten mit Verdacht auf ein Antiphospholipid Syndrom oder mit auffälliger Häufung thromboem-

bolischer Komplikationen unter erstgradigen Verwandten von einer Thrombophilie-Diagnostik. Bei einem auffälligen Befund ergibt sich die Indikation zu einer verlängerten Antikoagulation.

Weitere Zielgruppen sind Patienten mit Thrombosen an ungewöhnlichen Lokalisationen, (Re)-Thrombosen unter einer effektiven Antikoagulation und Patienten mit einer spontanen Manifestation thromboembolischer Komplikationen, da auch hier unter Umständen eine längerfristige Antikoagulation nötig ist.

**Zeitpunkt der Untersuchung**

Eine indizierte Thrombophilie-Diagnostik sollte am besten gleich bei Diagnosesicherung einer Thrombose vorgenommen werden. Allerdings sind einige Gerinnungsparameter durch die Akutphase-Reaktion verändert und müssen dann zu einem späteren Zeitpunkt nachuntersucht werden. Da im weiteren Verlauf der Patient eine Antikoagulation erhält und diese ebenfalls Gerinnungsparameter beeinflusst, ist die Untersuchung einiger Gerinnungsparameter

Antagonisten (Cumarinen) 10 bis 21 Tage nach Absetzen der Medikation zu erwarten.

Ein weiterer günstiger Zeitpunkt zur Untersuchung der Thrombophilie-Parameter ist z. B. 3-4 Wochen nach dem Absetzen der Antikoagulation. Dann sind die Parameter nicht durch Therapien oder Akut-Phase-Situationen gestört. Die Entscheidung zum Absetzen kann rechtzeitig revidiert werden, wenn es neue Erkenntnisse aus einer solchen Diagnostik erfordern (z. B. bei Nachweis eines hämostaseologischen Risikofaktors mit hohem Risiko einer Rezidivthrombose). Eine Aussage zum Grad der Gerinnungsaktivität nach Absetzen der Therapie erreicht man auch durch die Untersuchung der D-Dimere (7). Bei negativen D-Dimeren zum Untersuchungszeitpunkt ist das Auftreten einer Rezidivthrombose nicht sehr wahrscheinlich, bei Positivität sollte eher eine Therapiefortführung erwogen werden. Einschränkend muss aber darauf hingewiesen werden, dass dieser Algorithmus bei Männern nach einem spontanen thromboembolischen Ereignis nicht aussagekräftig genug ist (8).

Antikoagulantien	Monitoring	Beeinflusster Laborparameter der Thrombophilie
Vitamin K Antagonisten	Quick / INR	Protein C- und Protein S-Aktivität (vermindert)
Rivaroxaban (Xarelto®) Apixaban (Eliquis®)  Edoxaban (Lixiana®)	Anti-Faktor Xa-Aktivität	Protein C- und Protein S-Aktivität (erhöht) Lupus Antikoagulantien (dRVVT) pathologisch (APC -Resistenz) (Antithrombin) (Faktor VIII-Aktivität)
Dabigatran (Pradaxa®)	Thrombinzeit Anti-Faktor IIa-Aktivität diluted thrombin time ECT	Protein C- und Protein S-Aktivität (erhöht) Lupus Antikoagulantien (dRVVT) pathologisch (APC -Resistenz)
Heparin Niedermolekulare Heparine	aPTT Anti-Faktor Xa-Aktivität	Protein C (erhöht)

Tab. 1: Einfluss von Antikoagulantien auf die Thrombophiliediagnostik

während einer Antikoagulation nicht sinnvoll (s. Tab. 1).

Unter Umständen muss daher die Antikoagulation unterbrochen werden. Bei der Therapie mit einem direkten oralen Antikoagulans und bei normaler Nierenfunktion ist eine normalisierte Blutgerinnung 2 Tage und bei einem Vitamin K

**Labordiagnostik der Thrombophilie**

Nach heutigen Empfehlungen sollten zur Labordiagnostik der Thrombophilie die genetischen Untersuchungen der Faktor V-Leiden-Mutation (oder zunächst über den funktionellen Test die APC-Resistenz) und die Prothrombin-G20210A-Mutation (Faktor II-Mutation) veranlasst

werden. Darüber hinaus sollten **Protein C, Protein S, Antithrombin, Lupus-Antikoagulantien** und **Phospholipid-Antikörper** (Cardiolipin- und Beta-2-Glykoprotein-I-Antikörper) bestimmt werden. Optional können auch **Faktor VIII** und **D-Dimere** untersucht werden. Weitere Marker (z. B. Mutationen im **MTHFR-Gen** oder des **PAI-1-** und **PAI-2-Gen**) sollten nicht bestimmt werden (9), da deren Relevanz nicht belegt ist und im Falle eines Nachweises eine Verunsicherung der getesteten Personen zur Folge hätte.

Zusammenhänge zwischen erhöhtem Homocystein und arterieller Plauebildung werden schon lange diskutiert. In den extremen Varianten sind prä-mature Infarkte pathognomonisch. Zahlreiche Studien zeigten, dass **Homocystein** konzentrationsabhängig thrombogen und atherogen wirkt. Eine Hyperhomocysteinämie kann durch Enzymdefekte im Methionin-Homocystein-Stoffwechsel, durch Nikotinabusus, Kaffeegenuss, Bewegungsmangel, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Methionin-reiche Ernährung, Vitamin-Mangel (Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure) sowie bei Schilddrüsen- und Nierenfunktionsstörungen entstehen. Jedoch zeigen Studiendaten, dass auch eine erfolgreiche Homocystein-Absenkung durch eine Vitamin-Substitution die Rezidivrate nicht vermindert. Zur Bestimmung wird eine Nüchtern-Blutuntersuchung empfohlen.

Homocystein wird nach der Blutentnahme kontinuierlich von den Erythrozyten in der Probe freigesetzt. Deshalb muss in-

1 x Serum-Röhrchen	Phospholipid-Antikörper
1 x Citrat Röhrchen	APC-Resistenz, Antithrombin, Protein C, Protein S, funktionelle Tests auf Lupus Antikoagulantien, (Faktor VIII, D-Dimere)
1 x EDTA-Röhrchen	Faktor V-Leiden- und Prothrombin-G20210A -Mutation (Faktor II-Mutation)

Tab. 3: Benötigtes Probenmaterial für die komplette Thrombophiliediagnostik

nerhalb von 30 Minuten nach Entnahme zentrifugiert und das Plasma abpipettiert werden. Diese selten zu erfüllenden präanalytischen Anforderungen führen häufig zu falsch hohen Homocysteinwerten. Daher kann die Untersuchung von Homocystein nur in besonderen Fällen empfohlen werden.

Bezüglich des Thromboserisikos bei Nachweis einer Thrombophilie und deren Prävalenz in der Bevölkerung (s. Tab. 2, abgeleitet aus Zotz (10), Pabinger (11) und McCallum (12)).

Hinweis: Zur Durchführung der genetischen Analysen muss dem Labor eine vom Patienten unterschriebene Einwilligungserklärung nach dem **Gendiagnostikgesetz** vorliegen. Siehe dazu bitte auch unsere Laborinformation „Gendiagnostikgesetz“.

**Proben**

Zur kompletten Thrombophiliediagnostik werden 1 Serum-Röhrchen, 2 Citrat-Röhrchen und 1 EDTA-Röhrchen benötigt. Diese sollten möglichst auch in dieser Reihenfolge am Patienten entnommen werden.

**Präanalytik**

Um präanalytische Störeinflüsse zu vermeiden, sind bereits bei der Blutentnahme einige wichtige Punkte zu beachten:

- Reihenfolge beachten: Zuerst Serum-Röhrchen, dann Citrat-Röhrchen und zuletzt das EDTA-Röhrchen
- Verwendung von ausreichend großen Punktionskanülen (≤ 21 Gauge)
- Blutentnahme möglichst am ruhenden, liegenden Patienten
- Lange venöse Stauung vermeiden (sonst Aktivierung des Fibrinolyse-systems)
- Möglichst ohne starken Sog abnehmen
- Vermeiden von Heparinkontamination (keine Blutentnahme aus Heparin-beschichteten Kathetern etc.)
- Probenröhrchen bis zur Markierung füllen (sonst falsches Mischungsverhältnis von Antikoagulantien und Patientenblut) und nach Entnahme 5x umschwenken
- Die Probe sollte so schnell wie möglich (innerhalb von 4 Stunden) analysiert werden. Ist dies nicht möglich, so sollte die Probe zentrifugiert, das Plasma abpipettiert und tiefgefroren verschickt werden
- Ein zu langes stehen lassen der Citrat-vollblutprobe kann eine Freisetzung von Plättchenfaktor 4 aus zerfallenden Thrombozyten bewirken und z. B. eine Heparinneutralisation oder die Neutralisation von evtl. vorhandenen Lupus-Inhibitoren zur Folge haben

Sofern erwünscht, kann sich der Patient auch gerne zur Blutentnahme in unserem Labor vorstellen. Unsere Öffnungszeiten für Blutentnahmen sind von Montag-Freitag von 8 - 12 Uhr. Eine vorherige Terminabsprache auch für ggf. spätere Blutentnahmen ist unter (0421) 2072-0 möglich.

Risikofaktor	Pävalenz Gesunde	Prävalenz Patienten	Relatives Risiko
Antithrombin-Mangel (Typ 1)	0,02	1,9-4,4	50 (10-100)
Protein C-Mangel	0,2-0,4	3-5	10-20
Protein S-Mangel	0,03-0,13	2,3-4,3	2-20
Faktor V-Leiden-Mutation			
Heterozygot	4,8	18,8-40	7
Homozygot	0,15	3,8	26
Prothrombin-G20210A-Mutation			
Heterozygot	2,7	7-16	3
Homozygot	0,01	0,2	28
Lupus Antikoagulantien	0,8	8,2	11,1
Phospholipid-Antikörper	11,4	18,2	3,2

Tab. 2: Prävalenz und Thromboserisiko der Thrombophilien

## Therapeutische Optionen

Die Thromboembolieprophylaxe dient dem Ziel, das Auftreten von venösen Thrombosen und Embolien in Risikosituationen auf ein Minimum zu reduzieren. Risiko und Gefährlichkeit potenzieller Nebenwirkungen einer Thromboembolieprophylaxe (insbesondere Blutungen und eine Heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II) dürfen dabei das Risiko, ein thromboembolisches Ereignis zu entwickeln, nicht übersteigen.

Es wird prinzipiell zwischen primärer und sekundärer Thromboembolieprophylaxe unterschieden. Bei der Primärprävention soll die Entstehung von thromboembolischen Komplikationen grundsätzlich, bei der Sekundärprävention das Auftreten von Rezidiven verhindert werden.

Zur medikamentösen Thromboembolieprophylaxe und Therapie werden Antikoagulantien eingesetzt. An erster Stelle stehen hier die Heparine, wobei inzwischen überwiegend niedermolekulares Heparin (NMH) eingesetzt wird. Darüber hinaus steht das synthetische Pentasaccharid-Präparat (Fondaparinux) zur Verfügung, welches dem Heparin vergleichbar die Gerinnung Antithrombinvermittelt hemmt. Für besondere Indikationen, vor allem bei Unverträglichkeiten von Heparinen (z. B. bei Heparin-induzierter Thrombozytopenie, HIT Typ II), sind derzeit zwei Medikamente zugelassen: ein direkter Thrombinhemmer: Argatroban (Argatra®) sowie ein Heparinoid: Danaparoid (Orgaran®). Der Anti-Faktor-Xa-Antagonist Fondaparinux (Arixtra®) steht als rationale Therapieoption ggf. zur Verfügung (13, 14).

Die zunächst in der perioperativen Thromboseprophylaxe zugelassenen nicht Vitamin K-abhängigen direkten oralen Antikoagulantien (NOAK) wie Rixaroxaban, Apixaban, Edoxaban und Dabigatran werden heute wie die lange bewährten Vitamin K-Antagonisten in der Langzeitprophylaxe eingesetzt. Die Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Acetylsalicylsäure (ASS)) sind für die Thromboembolieprophylaxe im arteriellen System, nicht aber im venösen System geeignet. Gelegentlich werden sie allerdings in Kombination mit Heparinen eingesetzt (z. B. bei Patientinnen mit Antiphospholipid-Syndrom bei Bekanntwerden einer Schwangerschaft).

Wir beraten Sie gerne sowohl telefonisch als auch persönlich bei der Auswahl der Parameter.

## Literatur

1. S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. Aktueller Stand: 14. Februar 2023
2. Partsch et al., im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie, Leitlinien zur Thromboembolie Prophylaxe, Phlebologie, 4/2000
3. Wilkens, H., Held, M. (2018). Lungenarterienembolie: Status 2018. Dtsch Arztebl att, 115(24):(8)
4. Dentali et al., Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med 2007; 146: 278-88.
5. Middeldorp et al., Evidence-based approach to thrombophilia testing. 2011 J. Thromb. Thrombolysis 31: 275-281
6. Lijfering et al., Selective testing for thrombophilia, Blood, 2009 May 21;113(21)
7. Palareti et al., N Engl J Med 2006;355:1780-9
8. Kearon et al., Annals of Internal Medicine 2015;162
9. Franchini et al., Thromb Haemost 2016;115
10. Zotz et al., Hämotherapie 2009;13
11. I. Pabinger, Hämostaseologie, 2004;24(4):234-41
12. McCallum et al., BMJ 2014;349
13. Thiele, T., Althaus K., Greinacher A. (2010). Heparininduzierte Thrombozytopenie. Der Internist, 9: 1127-1135
14. Greinacher, A., Selleng, K. (2018). Heparininduzierte Thrombozytopenie. CME Zertifizierte Fortbildung. Gefäßchirurgie, 23: 193-207. Stand 10/2023

Stand: 7/2024

