

Venöse Thrombophilie Bedeutung und Diagnostik hereditärer Gerinnungsstörungen

RI

Dr. med. Burkhard Just* DRK-Blutspendedienst West, Institut für Transfusionsmedizin, Hagen
Dr. med. Joachim Sternberger, DRK-Blutspendedienst West, Institut für Transfusionsmedizin, Hagen

Vergleich aktueller Kompendien

In den letzten zwei Jahren sind im Thieme-Verlag zwei Gerinnungskompandien (Pötzsch B., Madlener K., „Gerinnungskonsil“, 2002, ISBN 3-13-132231-4 (1); Barthels M., von Depka M., „Gerinnungskompandium“, 2003, ISBN 3-13-131751-5 (2)) erschienen, wobei in diesem Artikel der Versuch unternommen wird, diese in ihrer Bedeutung für die tägliche Routine zu beurteilen. Die Hämostaseologie ist allerdings so umfassend, dass es in diesem Rahmen vermessen wäre, die Kompandien anhand des gesamten Gebietes darstellen zu wollen. Es wurde daher stellvertretend der Teilbereich „Thrombophilie“ – und insbesondere daraus die Bedeutung sowie die Diagnostik hereditärer und erworbener Störungen – ausgewählt, da dieses Kapitel einen, im Vergleich zu anderen, eher neueren Aspekt des hämostaseologischen Tätigkeitsbereiches und der Forschung darstellt, gleichwohl aber im klinischen Alltag von Bedeutung ist.

In diesem Zusammenhang darf nicht unerwähnt bleiben, dass anlässlich des 106. Ärztetages die Zusatzbezeichnung „Hämostaseolo-

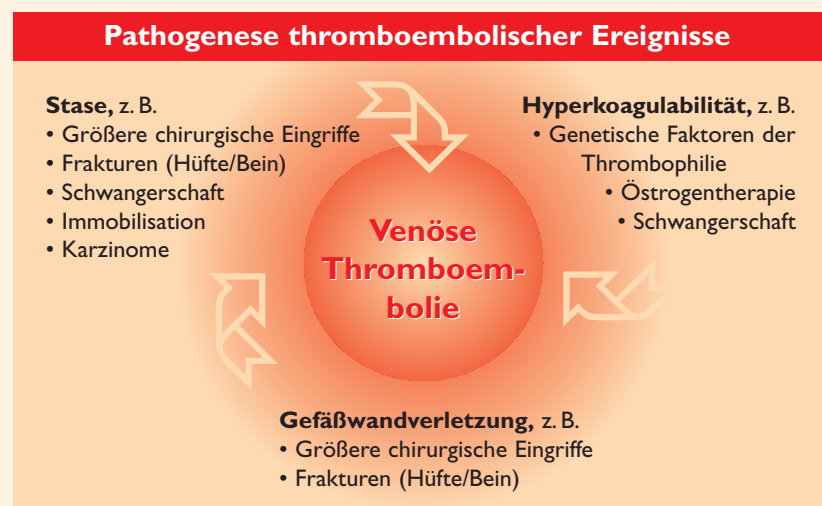
gie“ in die (Muster-) Weiterbildungsordnung aufgenommen wurde, was die Bedeutung dieses Bereiches unterstreicht. Es bleibt zu wünschen, dass sich auch weitere transfusionsmedizinische Einrichtungen des Bereiches „Hämostaseologie“ annehmen und damit die transfusionsmedizinische Kompetenz um die gerinnungsphysiologische ergänzen, wodurch die fachliche Unterstützung der angebundenen Kliniken qualitativ verbessert werden könnte.

Pathogenese venöser thromboembolischer Ereignisse, thrombophile Risikofaktoren

Bis heute gilt für die Entwicklung von Thrombosen die bereits 1856

von Virchow formulierte Trias „Veränderung der Gefäßwand, Veränderung der Strömungsverhältnisse des Blutes sowie die Veränderung der Blutbeschaffenheit“ (*Abbildung 1*). Daraus ist unschwer abzuleiten, dass viele pathogenetische Faktoren an der Entwicklung von Thrombosen beteiligt sind und sich gegenseitig beeinflussen – die verschiedenen venösen thromboembolischen Geschehen sind daher multifaktorieller Genese.

Insbesondere ist die Entwicklung einer Lungenembolie eine gefürchtete Komplikation der venösen Thrombose, die leider nicht selten einen fatalen Ausgang nimmt. Bei tiefen Beinvenenthrombosen wird die Inzidenz von Lungenembolien – in Abhängigkeit von der Sensitivität



Ausgabe 3
2004

hämotherapie



R2

Ausgabe 3
2004
hämotherapie

der eingesetzten Diagnostik – in einer Größenordnung von ca. 50-70 % angenommen (1,6). Auch deswegen sind venöse Thrombosen Krankheitsbilder, die es im klinischen Alltag zu beachten und frühzeitig zu erkennen gilt. Zur adäquaten, risikoadaptierten Thromboembolieprophylaxe sind daher die verschiedenen Risikofaktoren individuell zu erkennen, so auch ggf. Kombinationen derselben. Faktoren, die aufgrund äußerer Einflüsse zu Thrombosen führen, werden als exogene Risikofaktoren bezeichnet und sind häufig (operative Eingriffe, Schwangerschaft) transienter Natur. Demgegenüber sind die endogenen thrombophilen Risikofaktoren diejenigen, die unabhängig von äußeren Einflüssen eine Thrombose begünstigen. Darüber hinaus sind bei verschiedenen Erkrankungen (z. B. Malignomen) Risikofaktoren gegeben, die weder eindeutig den exogenen noch den endogenen Faktoren zugeordnet werden können (1).

Das Risiko der Entwicklung eines venösen thromboembolischen Ereignisses steigt unabhängig von anderen Risikofaktoren exponentiell mit dem Lebensalter. So sind diese im Kindesalter sehr selten (1:100.000), jedoch steigt das Risiko im Greisenalter auf etwa 1:100 (1). White (4) sieht in seinem Übersichtsartikel eine vergleichbare Größenordnung und berichtet über eine Inzidenz von < 5:100.000 bei Kindern unter

15 Jahren, ca. 1:10.000 bei unter 40-Jährigen und eine dramatisch ansteigende auf ca. 5:1.000 bei über 80-Jährigen, wobei das Geschlecht eine eher untergeordnete Rolle spielt. Allerdings scheint das Rethrombosierungsrisiko bei Männern höher als bei Frauen zu sein (5).

Bei Pötzsch findet sich zur schnellen Orientierung des relativen Risikos verschiedener exogener Risikofaktoren eine kurze tabellarische Auflistung, wobei diese im Text erläutert wird (1). Die Angaben entsprechen den Daten aus aktuellen Publikationen (Tabelle 1). An dieser Stelle soll nicht weiter im Detail auf die einzelnen Risikofaktoren eingegangen werden. Allerdings kann es im Kontext zur Einschätzung endogener und damit nicht transienter Risikofaktoren hilfreich sein, die Odd's Ratio verschiedener exogener Risikofaktoren zu kennen.

Endogene und erworbene thrombophile Risikofaktoren

Im Folgenden wird – dem Zweck dieses Artikels folgend – ein Überblick über die hämostaseologisch bedeutsamen Risikofaktoren gegeben, den nach heutigem Sprachgebrauch eigentlichen thrombophilen Risikofaktoren. In etwa 50-60 % ist bei spontanen Thrombosen einer dieser Faktoren nachweisbar (1,2). Allerdings sind diese in Ihrer Wer-

Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse

(Angaben in alphabetischer Reihenfolge, modifiziert nach Anderson et al (3))

> hohes Risiko (Odd's Ratio > 10)

- Hüft- oder Beinfraktur
- Hüft- oder Kniegelenkersatz
- großer allgemein chirurgischer Eingriff (Abdomen, Becken)
- Schweres Trauma
- Unfall mit spinaler Beteiligung/ Parese
- Thrombophilie (je nach Art und Ausprägung)

> mittleres Risiko (Odd's Ratio 2-9)

- Apoplektischer Insult mit Paresen
- arthroskopischer Eingriff am Knie
- Einnahme oraler Kontrazeptiva
- Hormonersatztherapie
- Malignom/Chemotherapie
- Schwangerschaft/postpartal
- Thromboembolisches Geschehen in der Anamnese
- Thrombophilie (je nach Art und Ausprägung)
- Zentralvenöse Katheter

> moderates Risiko (Odd's Ratio < 2)

- Adipositas
- Immobilisation/Bettlägerigkeit > 3 Tage
- längere Flug- oder Autoreisen
- Schwangerschaft/anteipartal
- Laparoskopischer Eingriff (z. B. Cholezystektomie)

(Abbildung 2). Das Protein C gehört zu den Vitamin-K-abhängigen Serinproteasen, wird zum größten Teil in der Leber gebildet (ein geringer Teil wohl auch im Endothel) und hat als Glycoprotein ein Molekulargewicht von etwa 62.000 Da. Die biologische Halbwertszeit beträgt ca. 10 h (2).

Der angeborene Protein C-Mangel wird autosomal dominant vererbt. Der homozygote Mangel ist sehr selten und geht mit schweren Krankheitsbildern einher (klinische Symptomatik bereits in der Neugeborenenphase), oft allerdings kaum mit dem Leben vereinbar. In der Literatur sind zahlreiche genetische Störungen beschrieben, die in ihrer klinischen Ausprägung ausgesprochen heterogen sind – insbesondere auch in der doppelt heterozygoten Form. Wie auch beim Antithrombinmangel lässt sich der Protein C-Mangel ebenso in 2 Typen einteilen. Zum einen kann bei den verschiedenen Defekten die Antigenkonzentration als auch die Aktivität gleichermaßen vermindert sein (häufigere Form – Typ I), zum anderen bei deutlich höheren Antigenkonzentrationen die Aktivität (Typ II). Beim Typ II ist von einem Synthesedefekt auszugehen; es wird ein funktionell beeinträchtigtes Protein C gebildet (1,2).

Für die Klinik ist die Verminderung der Aktivität bedeutsam. Zur Bestätigung eines Protein C-Mangels ist nach derzeitiger Definition die zwei-

malige bei unterschiedlichen Blutentnahmen wiederholt vermindert bestimmte Aktivität von Protein C unter 60% erforderlich (1). Zu beachten gilt, dass ein erworbener Mangel möglichst vorher ausgeschlossen werden sollte. So kann für eine reduzierte Aktivität/Antigenkonzentration von Protein C eine verminderte Syntheseleistung der Leber, ein Vitamin-K-Mangel/Therapie mit Coumarinen aber auch ein erhöhter Verbrauch (z. B. DIC) verantwortlich sein. Daraus folgt u. a., dass während einer Therapie mit Marcumar® eine Untersuchung nur orientierend möglich und zur Bestätigung eines hereditären Protein C-Mangels eine Kontrolle ca. 6-8 Wochen

nach Absetzen der oralen Antikoagulation notwendig ist (1,2). Auf der anderen Seite kann ein erhöhter Protein C-Spiegel (z. B. in der Schwangerschaft, bei Einnahme von Kontrazeptiva in Abhängigkeit vom Östrogengehalt) einen hereditären Protein C-Mangel maskieren (2). Auch in diesen Fällen bedarf es einer Kontrolluntersuchung nach Beendigung der Schwangerschaft. Die Prävalenz in der Normalbevölkerung ist im Vergleich zur Prävalenz in der Patientengruppe mit thromboembolischen Ereignissen sehr gering (Tabelle 2). Das in der Literatur angegebene relative Risiko (Odd's Ratio) liegt bei maximal 13. Klinisch werden die Merkmalsträger

Epidemiologie und Risiko angeborener und erworbener Thrombophilien in der kaukasischen Bevölkerung			
<i>(modifiziert nach 1,2,9,10,11,12,13 (Angabe des jeweils niedrigsten bzw. höchsten angegebenen Wertes))</i>			
	Prävalenz (%) Normalbevölkerung	Prävalenz (%) Patientengruppe mit venösen Thromboembolien	Odd's Ratio
Antithrombinmangel, heterozygot	0,02-0,16	1-6	25
Antithrombinmangel, homozygot	nicht lebensfähig		
Protein C-Mangel, heterozygot	0,2-0,4	1-8	6,5-10
Protein S-Mangel, heterozygot	~ 0,3	1-13	1,7-10
Protein C-IS-Mangel, homozygot			> 100
Faktor V-LEIDEN, heterozygot	3-7	7 - 40	4-10
Faktor V-LEIDEN, homozygot	0,05		30-100
Prothrombin G20210A-Mutation, het.	1-7	6,2-18	2-6
Prothrombin G20210A-Mutation, homo.			50-100
Faktor V-LEIDEN und Prothrombin G20210A-Mutation, heterozygot	~ 0,01	2,2	20
Hyperhomocysteinämie	5	13-27	2-10
persist. Faktor VIII-Aktivität > 150 %			5-6
Anti-Phospholipid-Antikörper	2-15	30	2-3
Lupus-Antikoagulantien			5-10

Tabelle 2 ▲