

Thrombophilie Thrombose-Risiko

Definition und Krankheitsbilder

Bei Gesunden ist das Blutstillungssystem im Gleichgewicht von gerinnungsfördernden und -hemmenden Faktoren.

Thrombophilie ist das **Überwiegen gerinnungsfördernder Aktivität** im Blut, die zur Thrombose führen kann durch:

- verminderte Aktivität gerinnungshemmender Faktoren (Antithrombin, Protein S, -C, Plasminogen, PAI u. a.)
- verminderte Inaktivierung gerinnungsfördernder Aktivität (APC-Resistenz)
- erhöhte Aktivität (Fibrinogen, F. VIII)

Jede unklare Thrombose oder Embolie sollte labor diagnostisch abgeklärt werden. Kommt es insbesondere bei jungen, sonst gesunden Personen plötzlich oder durch geringen, nicht adäquaten Anlass zu einer Thrombose, sollte an einen genetischen Gerinnungsdefekt gedacht werden. Hereditäre Thrombophilien sind meist bis zum 60. Lj. manifest geworden.

Risikofaktoren exogen (erworben)

Antikonceptiva, Schwangerschaft, Wochenbett, Immobilität, langes Sitzen, Varizen, Phlebitiden, Herzinsuffizienz; Phospholipid-Ak bei Lupus erythematodes, Antiphospholipid-Ak Syndrom)

Heparin-PF4-Ak bei HIT2 unter Heparin-Therapie

Risikofaktoren endogen (genetisch)

Faktor V Leiden, Prothrombin-Dimorphismus

Hinweise zu Laborparametern

APC-Resistenz und Faktor V-Leiden-Mutation

Resistenz des Faktor V gegen Inaktivierung durch aktiviertes Protein C (APC).

Durch eine Mutation des F. V (Faktor V-Leiden) wird dieser durch APC vermindert abgebaut. Folge ist eine erhöhte F. V-Aktivität mit gesteigerter Thromboseneigung. In Deutschland sind ca. 5 % aller Personen Träger einer Faktor V-Leiden-Mutation. Heterozygoter Status ist mit ca. 10-fach, homozygoter Status mit ca. 100-fach erhöhtem Risiko assoziiert. Zum Nachweis gibt es 2 Laborparameter:

1. APC-Resistenz (Funktionsbestimmung wie oben beschrieben).

Test der Resistenz des F.V gegen Inaktivierung durch akt. Protein C. Erst PTT ohne, dann mit Zugabe von akt. Protein C. Bei Gesunden verlängert sich die PTT mit APC auf das 2-5-fache. Bei Patienten mit APC-Resistenz fällt die Verlängerung geringer aus.

2. Faktor-V-Leiden-Mutation im EDTA-Blut

Genetische Bestimmung der Punktmutation an der Position 506 (FV-R506Q;) mit Einverständniserklärung des Patienten.

Prothrombin-Mutation

Erfasst Prothrombin-Dimorphismus G20210A; mit Einverständniserklärung. Vorkommen in ca. 2%.

Faktor VIII

F. VIII ist ein Akute-Phase-Protein, Beurteilung zusammen mit CrP empfohlen. Persistierende F. VIII-Erhöhung, d. h. ohne Akute-Phase-Reaktion, ist mit erhöhtem Thrombose-Risiko assoziiert.

Cardiolipin-Ak, b2-Glycoprotein-1-Ak

Antikörper, die gegen körpereigene Phospholipide gerichtet sind und die zu Thrombosen und Embolien führen können (den Überbegriff Antiphospholipid-Ak bitte auf dem Anforderungsschein nicht verwenden, sondern einzeln anfordern).

Lupus Antikoagulans

Ebenfalls Antiphospholipid-Ak, die meist mit einer PTT-Verlängerung einhergehen. Werden beim Lupus erythematodes und beim Antiphospholipid-Syndrom gefunden und führen ebenfalls gehäuft zu venösen Thrombosen und bei Frauen zu Aborten.

MTHFR-Mutation

Fragliche Assoziation zur venösen Thrombose. Derzeit nur Kassenleistung bei nachgewiesener Hyperhomocysteinämie mit EV¹.

Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II)

Bei der HIT II kommt es durch Antikörperbildung gegen Heparin/Plättchenfaktor 4 zur Thrombozyten-Aktivierung und Thrombosen. Nachweis mittels HIPA-Test (Heparin-induced Platelet Activation). Bei erster Heparin-gabe sind die Antikörper nach 6-20 Tage messbar. Bei zweiter Heparin-gabe treten die Antikörper nach sehr kurzer Zeit auf. Auftreten der HIT II bei UFH häufiger als bei NMH.

HIPA-Test 2ml Serum

Labordiagnostik

Indikation

rezidivierende venöse Thrombose, atypische Lokalisation, z. B. Augen, Gehirn-, Mesenterialvenen, Pfortader Lungenembolie
Aborte, Frühgeburten wegen Plazentainsuffizienz

Parameter	möglich unter* ³		Material
	Heparin	Cumarin	
1. Stufe			
APC-Resistenz	+	-	Citratplasma gefroren
Protein C	+	-	Citratplasma gefroren
Protein S	+	-	Citratplasma gefroren
Lupus-Antikoagulans	-	-	Citratplasma gefroren
Cardiolipin-Ak	+	+	Serum
β2-Glykoprotein1-Ak	+	+	Serum
Antithrombin Aktivität	* ²	+	Citratplasma gefroren
F. VIII	-	+	Citratplasma gefroren

Gen-Untersuchungen

Prothrombin-Mutation	+	+	EDTA-Blut mit EV ^{*1}
Faktor V-(Leiden)-Mutation	+	+	EDTA-Blut mit EV ^{*1}

2. Stufe

Fibrinogen	* ²	+	Citratplasma gefroren
Plasminogen	* ²	+	Citratplasma gefroren
Homocystein	+	+	Na-Fluorid-Blut

Erkrankungen mit Gerinnungsinhibitor-Mangel

Lebererkrankung	Antithrombin, Protein S, Protein C
nephrot. Syndrom	Antithrombin
Tumor	D-Dimer
Heparin-ind. Thrombopenie	HIPA-Test im Serum

Achtung:

*1: Einverständniserklärung (EV) bei genetischen Untersuchungen

Seit 01.02.2010 muss nach Gendiagnostikgesetz bei Genuntersuchungen eine vom Patienten und Arzt unterschriebene Einverständniserklärung mit eingesandt werden.

*2 keine Beeinflussung durch Heparin (unfraktioniert oder niedermolekular) bis zu 1 U/ml.

*3 Zeichen Bedeutung

+	Parameter aussagekräftig
-	Parameter nicht aussagekräftig

Gerinnungsuntersuchung unter Antikoagulation

- a) Heparine oder Cumarine siehe Tabelle oben (*3)
- b) Thrombininhibitoren (z.B. Dabigatran), Ergebnisse der Gerinnungsuntersuchungen nicht oder sehr eingeschränkt verwertbar.

Bitte folgenden Hinweis zur Anforderung beachten:

Bei Thrombose-Risiko bitte „APC-Resistenz“ oder „Faktor V-Leiden-Mutation“ anfordern, nicht „Faktor V“.

„Faktor V“ ist die Bestimmung der F. V-Aktivität, z. B. bei der Fragestellung „F. V-Mangel“, welcher mit Blutungen assoziiert ist.

Bei Thrombose-Risiko bitte „Prothrombin-Dimorphismus“ anfordern, nicht „Prothrombin“. „Prothrombin“ ist die Bestimmung der F. II-Aktivität, z. B. bei Blutungsneigung.

Citrat-Plasma gefroren

Citrat-Plasma **sofort** nach Blutabnahme **20 Minuten zentrifugieren**, den Überstand abheben und in **neutralem Gefäß** (Art.Nr. 8844 auf Versandmaterial-Bestellschein) einfrieren (siehe Leistungsverzeichnis).

TIP: leeres neutrales Gefäß vorfrieren, dadurch weniger Gerinnselbildung. Nach Einfüllen des Plasmas das neutrale Gefäß separat einfrieren, nicht im Kühlelement einfrieren. Nach Durchfrieren in durchfrostenes Kühlelement geben und einschicken.

Laborbudget-Ausnahmekennziffer 32011

Diagnostik der hereditären Thrombophilie, des Antiphospholipid-Syndroms oder der Hämophilie.