



## Thrombophilie-Diagnostik

Während eine Blutungsneigung durch die Thrombozytenzahl, die Globalteste Quick (Thromboplastinzeit, TPZ) und partielle Thromboplastinzeit (PTT) sowie den von-Willebrand-Faktor (vWF) hinreichend erfasst wird, müssen bei **Thrombosen** angeborene oder erworbene Defekte von **Gerinnungsinhibitoren** wie **Antithrombin (AT)** oder des **Protein C-Systems** abgeklärt werden. Physiologischerweise inaktiviert AT im plasmatischen Gerinnungsablauf in Gegenwart von Heparin die Faktoren II (Thrombin) und Faktor X und wirkt so gerinnungshemmend, während **Protein C** und sein Cofaktor **Protein S** die aktivierten Faktoren V und VIII abbauen.

### Klinik:

Ursachen eines erworbenen Mangels von AT sowie von Protein C und S können Lebererkrankungen und Niereninsuffizienz sein. Der häufigste Risikofaktor für hereditäre Thrombosen ist jedoch die Resistenz des Faktors V gegen seinen Abbau durch **aktiviertes Protein C (APC)**. Diese **Resistenz** wird in ca. 95 % der Fälle durch eine **Punktmutation im Faktor V-Gen** verursacht, dem "**Faktor V-Leiden**" (nach dem Ort der Erstbeschreibung) mit autosomal dominantem Erbgang.

Während die angeborenen Defekte von AT sowie Protein C und S eher selten sind, liegt die Prävalenz von Faktor V-Leiden dagegen bei 5 - 7 % in der Gesamtbevölkerung. Bei Patienten mit Thrombosen findet sich die APC-Resistenz sogar in 20 - 35 % der Fälle. Das **Thromboserisiko** ist bei heterozygoten Faktoren V-Leiden-Träger 5-10fach und bei homozygoten Trägern sogar 50 - 100fach erhöht, wobei die ersten Thrombosen bereits im Kindes- und Jugendalter auftreten können.

### Labordiagnostik:

Zur Bewertung der **APC-Resistenz** im Screening-Test wird das Verhältnis der PTT mit und ohne Zusatz von aktiviertem Protein C gemessen. Wenn eine erhöhte Resistenz festgestellt wird, dann sollte die Punktmutation im **Faktor V-Leiden-Gen** mittels der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) aus EDTA-Blut nachgewiesen werden.

Zweithäufigste Ursache einer angeborenen Thrombophilie ist die **Prothrombin-Genmutation**. Diese Punktmutation im Gen des Gerinnungsfaktors II führt zu erhöhter Thrombinbildung und wird bei 5 - 8 % aller Patienten mit einer Thrombophilie gefunden.

Zusätzliche Defekte bei der Fibrinolyse wie **Plasminogenmangel**, erhöhte Aktivitäten des **Plasminogen-Aktivator-Inhibitors 1 (PAI-1)**, von **Fibrinogen** sowie des **Faktor VIII** (>150 %), ein Mangel an **Faktor XII** (trotz entsprechend verlängerter PTT!) und **Antikörper gegen Phospholipide (Lupus-Antikoagulans, Cardiolipin-Antikörper)** können das Thromboserisiko weiter erhöhen. Anti-Phospholipid-Antikörper finden sich gehäuft bei Patientinnen mit rezidivierenden Aborten und sind oft mit Autoimmunerkrankungen assoziiert. Fibrinogen, Faktor VIII und PAI I können als Akutphasenproteine jedoch auch bei Entzündungen und Infektionen erhöht sein.

Außerdem hat sich gezeigt, dass die **Hyperhomocysteinämie** nicht nur ein Risikofaktor für Arteriosklerose, sondern auch für rezidivierende venöse Thrombosen darstellt. Neben der durch einen Mangel an Folsäure, Vitamin B6 und B12 erworbenen Hyperhomocysteinämie ist eine Mutation im Gen der 5, 10-Methylentetrahydrofolatreduktase (**MTHFR**) dafür verantwortlich.

### Indikationen:

Abklärung einer angeborenen oder erworbenen Thrombophilie nach rezidivierenden Thrombosen, vor Operationen, vor der Verschreibung oraler Kontrazeptiva, bei Abortneigung, Verletzungen, Immobilität, Flugreise-Thrombose, Übergewicht und Nikotinabusus.

### Zu beachten:

1. Zur Bestimmung der APC-Resistenz, von Protein C und S, AT, Lupus-Antikoagulans sowie der Gerinnungsfaktoren und Plasminogen dient Citratblut oder bei langen Transportwegen gefrorenes, plättchenarmes (hochtourig abzentrifugiertes) Citratplasma. Die molekulargenetischen Untersuchungen werden mit EDTA-Vollblut durchgeführt.
2. Durch **orale Antikoagulation (Marcumar)** werden die Aktivitäten der Vitamin K-abhängigen Faktoren Protein C und S vermindert; eine Aussage über deren Mangelzustände ist in diesen Fällen nicht möglich. Ebenso kann die Messung der APC-Resistenz durch **Heparin** gestört werden. In diesen Fällen empfiehlt sich, gleich die Bestimmung der Faktor V-Genmutation mittels PCR durchzuführen, da dieses Verfahren durch Antikoagulantien oder unter einer Heparintherapie nicht beeinflusst wird.
3. Unter einer **Fibrinolysetherapie** kommt es zu einer erhöhten Bildung von Plasmin, das Protein C zerstört.
4. Nach Operationen, schweren Verletzungen, Verbrennungen und im Rahmen von Entzündungsreaktionen wie Infektionen finden sich vermehrt hohe Aktivitäten von Faktor V bzw. VIII oder von Lupus-Antikoagulans, die zu einer nicht ausreichenden Wirksamkeit des Protein C-Systems führen.
5. Zur **Homocysteinbestimmung** muss das Vollblut innerhalb einer Stunde abzentrifugiert und das Serum separiert werden, da der intraerythrozytäre Stoffwechsel auch in vitro Homocystein produziert.
6. Protein S kann auch bei hohem Östrogenspiegel in der Schwangerschaft oder unter Einnahme oraler Kontrazeptiva erniedrigt sein.

### Abrechnung:

**Laboruntersuchungen zur Diagnostik und Therapie der hereditären Thrombophilie sind gemäß Ausnahmезiffer 32011 im EBM budgetbefreit.**

Für die **molekulargenetischen Untersuchungen** verwenden Sie bitte bei Kassenpatienten den **Überweisungsschein Nr. 06-1**. Abrechenbar nach EBM sind hierbei die Faktor V-Leiden- und die Prothrombin-Genmutationen sowie ab einem Homocysteinwert >50 µmol/L die MTHFR-Mutation.

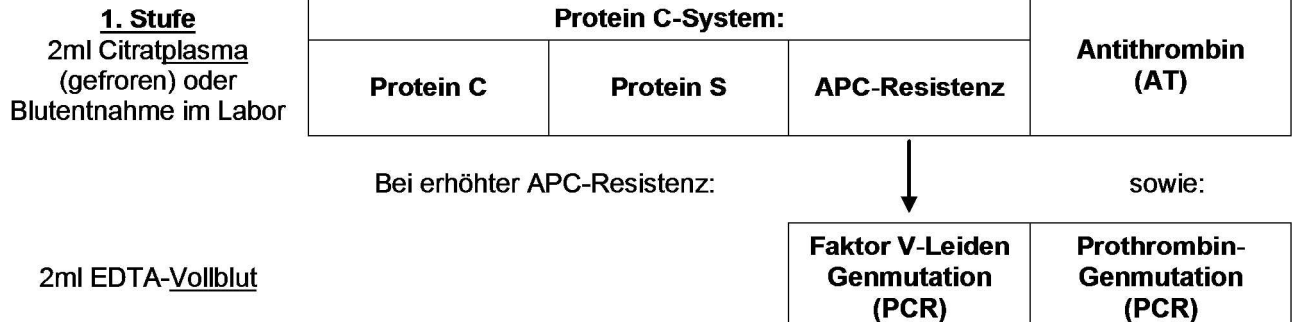
### Ansprechpartner:

Herr Dr. Schnaith  
Tel.: 0851 /95 93-00

**MVZ Dr. Schubach und Kollegen**  
**Wörth 15**  
**94034 Passau**



### Stufendiagnostik bei Verdacht auf ein erhöhtes Thromboserisiko:



### Bei unauffälligem Befund in der 1. Stufe und/oder zur Erfassung zusätzlicher Risikofaktoren:

