

Thrombophilie-Diagnostik

Thrombophilie bezeichnet angeborene oder erworbene Störungen der Blutgerinnung, die mit einem erhöhten Risiko einhergehen, thromboembolische Ereignisse zu entwickeln.

Es wird zwischen schweren (high-risk) und milden (low-risk) Thrombophilien unterschieden, die sich bezüglich des Rezidivrisikos unterscheiden. Milde Thrombophilien haben in der Regel einen geringen Einfluss auf das VTE-Rezidivrisiko.

Thrombophilie-Häufigkeit und relatives Risiko bei VTE und Rezidiv-VTE

Thrombophilie	Prävalenz (%)		Relatives Risiko	
	Normalbevölkerung	VTE-Patienten	Erst-VTE	Rezidiv-VTE (ohne AK)
Schwere Thrombophilie (high-risk)				
APS	1-5	2-7	5-33	1,8-4,5
AT-Mangel	0,02-0,2	1	4-50	2,5 ?
Protein C-Mangel	0,2-0,4	3	15	2,5 ?
Protein S-Mangel	0,03-0,1	2	5-10	2,5 ?
FVL-Mutation, homozygot	0,02	1,5	40-80	?
PT-G20210A-Mutation, homozygot	0,02	<1	20-30	?
Milde Thrombophilie (low-risk)				
FVL-Mutation, heterozygot	5	20	5-7	1,5
PT-G20210A-Mutation, heterozygot	2	6	3-4	1,5
Persistierende Faktor-VIII-Erhöhung	-	-	5	1,5 ?
Blutgruppe „non-0“	55-57	75	2	2

Ein **Thrombophilie-Screening** ist nur **sinnvoll**, wenn sich aus dem Ergebnis auch **therapeutische Konsequenzen für die Patientin/den Patienten** ergeben und ist somit eine **Einzelfallentscheidung**.

Im klinischen Alltag werden meistens Patient:innen, die in jungen Jahren eine VTE haben, solche mit spontanen Ereignissen, Rezidiv-VTE oder atypischer Thromboselokalisation, sowie Patient:innen mit positiver Familienanamnese, einem Thrombophilie-Screening zugeführt.

Patientenalter, die Familienanamnese, klinische Umstände und Patientenwille entscheiden, ob ein Thrombophilie-Screening durchgeführt wird.

Labordiagnostik bei V. a. eine hereditäre Thrombophilie:

- Genanalytik Faktor-V-Leiden-Mutation und Prothrombin-G20210A-Mutation
- Antithrombin-Aktivität
- Protein S- und Protein-C-Aktivität

Labordiagnostik bei zusätzlichem V. a. ein APS (erworbene Thrombophilie):

- Lupusantikoagulans
- Anti-Cardiolipin-Antikörper vom IgG- und IgM-Typ
- Anti-beta-2-Glykoprotein-I-Antikörper vom IgG- und IgM-Typ

In Einzelfällen können weitere Parameter (z. B. **Faktor VIII, Fibrinogen, D-Dimer, Blutgruppe**) angefordert werden, um das Rezidivrisiko einzuschätzen.

Bei Vorliegen von Thrombosen ungewöhnlicher Lokalisation (z. B. hepatische Thrombosen, Portal-, Mesenterial- und Milzvenenthrombosen) kann ferner eine erweiterte Diagnostik mit Untersuchung der **JAK2-V617F-Mutation** der Tyrosinkinase JAK2 sinnvoll sein. Diese Mutation wird bei myeloproliferativen Erkrankungen (wie z. B. PV oder ET) detektiert, auch wenn noch keine klinischen Zeichen darauf hindeuten.

Einflussfaktoren und Zeitpunkt der Diagnostik:

- Mindestens drei Monate nach dem Akutereignis.
- Bei V. a. ein APS zeitnahe Diagnostik, da sich hier therapeutische Konsequenzen ergeben können.
- Idealerweise nicht unter Antikoagulanzeinfluss, wenn kein Absetzen möglich, dann kurzfristige Pause (NMH und DOAK zumindest für 48-72 h) gegen Ende der Erhaltungstherapie.
- Möglichst vor Beginn einer Schwangerschaft (in der SS z. B. erhöhte Werte für Fibrinogen, Faktor VIII und Protein C sowie physiologische Protein S-Verminderung).
- Mindestens 4 Wochen nach Beendigung einer Cumarintherapie, sonst falsch niedrige Werte für Protein C und S (herabgesetzte Syntheserate) bzw. falsch hohe AT-Ergebnisse.

Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, soll die Diagnose eine APS bzw. eines hereditären Antithrombin-, Protein C- oder Protein-S-Mangels durch eine Ärztin/ einen Arzt mit spezieller hämostaseologischer Expertise bestätigt werden.

Material zur Abklärung der o. g. Thrombophilie-Parameter:

Citrat-Plasma	(Faktor VIII, Lupusantikoagulans, Antithrombin, Protein C, Protein S)
EDTA-Blut	(Faktor V- und Faktor II-Mutation*, JAK2-Mutation*)
Serum	(Anti-Cardiolipin-AK, Anti-Beta2-Glykoprotein-I-AK)

*** Untersuchung nach Gendiagnostikgesetz - GenDG (Aufklärung und Einwilligungserklärung der Patientin/des Patienten erforderlich).****Literatur:**

1. B. Linnemann, W. Blank, T. Doenst, C. Erbel, P. Isfort, U. Janssens, C. Kalka, R. Klamroth, J. Kotzerke, S. Ley, J. Meyer, K. Mühlberg, O. J. Müller, T. Noppene, C. Opitz, H. Riess, E.-F. Solomayer, T. Volk, J. Beyer-Westendorf: Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie – AWMF-S2k-Leitlinie. Stand: 11.01.2023. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-002>. Zugriff am: 12.09.2023
2. Michael Metze et al., Gerinnungsdiagnostik im klinischen Alltag – Tag 2, Internist 2022, Springer Medizin Verlag GmbH

Thrombophilie-Screening:

- Faktor-V-Leiden-Mutation
- Prothrombin-G20210A-Mutation
- AT-Aktivität
- Protein S- und C-Aktivität
- Lupusantikoagulans
- Anti-Cardiolipin-AK
- Anti-Beta-2-GP-I-AK

Eventuell zusätzlich:

- FVIII
- Fibrinogen
- D-Dimer
- Blutgruppe

Thrombosen an ungewöhnlichen Lokalisationen:
JAK2-V617F-Mutation.