



BIOSCIENTIA
MEDIZIN. LABOR. SERVICE.

RATIONELLE DIAGNOSTIK DER THROMBOPHILIE

ERWORBENE UND GENETISCHE RISIKOFAKTOREN





ERHÖHTE THROMBOSENEIGUNG – LABOR KLÄRT URSACHEN UND ERMÖGLICHT GEZIELTE THERAPIE.

DARUM GEHT'S

- Sinnvoll ist das Screening bei einer tiefen Beinvenenthrombose oder Lungenembolie ohne erkennbaren Auslöser bei jüngeren Patienten (< 45 Jahren). Weitere Indikationen sind z. B. Thrombosen in untypischer Lokalisation, familiäre Thrombosebelastung und habituelle Aborte.
- Neben einer Vielzahl erworbenen Ursachen an kann auch eine familiäre Veranlagung der Grund für eine Thrombophilie sein. Dabei ist die Mutation im Faktor V (Faktor V-Leiden) die häufigste. Relativ häufig ist auch die Prothrombin-Genmutation.
- Ist eine angeborene Thrombophilie nachgewiesen, sollte auch bei erstgradigen Verwandten eine Thrombose-neigung abgeklärt werden.

EINLEITUNG

Der Begriff Thrombophilie beschreibt eine gesteigerte Tendenz zu venösen thromboembolischen Ereignissen.

Mit einer Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung von 1–6 : 1000/Jahr ist sie die zweithäufigste akute Erkrankung des Gefäßsystems nach dem Myokardinfarkt.

Die Indikation zur Bestimmung von Thrombophilie-Parametern ist gegeben bei einer spontanen, rezidivierenden oder in jungem Alter oder an ungewöhnlicher Lokalisation (z. B. Mesenterialvenenthrombose) auftretenden Thrombose/Embolie.

Weitere Indikationen sind die familiäre Thrombose-neigung und habituelle Aborte. Dabei stellt die Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APC-Resistenz), in 95 % der Fälle verursacht durch eine Mutation im Faktor V (Faktor V-Leiden), die häufigste Ursache dar.

Es gibt darüber hinaus eine Vielzahl von angeborenen und erworbenen Ursachen für ein erhöhtes Thrombose-Risiko, z. B. die Prothrombin-Genmutation, Antithrombin-, Protein C- und Protein S-Mangelzustände und die Hyperhomocysteinämie.

Auch die Erhöhung des Faktor VIII ist mit einem gesteigerten Risiko für Thrombosen assoziiert. Bislang wurde allerdings kein genetisches Korrelat für diese Form der Hyperkoagulabilität gefunden. Diese treten mit unterschiedlicher Häufigkeit auf. So ist z. B. ein Antithrombin-Mangel selten, während die Prothrombin-Genmutation öfter gefunden wird. Häufig findet man bei Thrombose-Fällen eine Kombination verschiedener Ursachen (multifaktorielle Genese einer Thrombose).

So kommt z. B. in 20–30 % der Thrombose-Fälle die APC-Resistenz zusammen mit einem Protein C-Mangel vor. Zusätzlich potenzieren erworbene Risikofaktoren wie Lebensalter, Operation/Trauma und orale Kontrazeption die Thrombose-Neigung.

URSACHEN

Eine thrombophile Disposition kann unterschiedliche Ursachen haben. Tabelle 1 zeigt die angeborenen und erworbenen Ursachen einer Thrombophilie sowie deren Häufigkeit. Im Folgenden werden diese detaillierter dargestellt.

APC-RESISTENZ/FAKTOR V-LEIDEN-GENMUTATION

Dem Phänotyp einer APC-Resistenz liegt eine Punktmutation im Faktor V-Gen zugrunde (autosomal dominante Vererbung). Durch diese Veränderung kann das aktivierte Protein C (APC) den Faktor V, einen wichtigen Kofaktor der Gerinnungskaskade, nicht mehr proteolytisch deaktivieren. Er ist somit resistent gegenüber APC (APC-Resistenz).

Die Folge ist eine ständig erhöhte Gerinnungsaktivität und folglich ein deutlich erhöhtes Risiko für Thromboembolien (5- bis 10-fach oder sogar 30-fach (je nach Literatur) bei Heterozygoten und 50- bis 100-fach bei Homozygoten).

Das Vorkommen der Faktor V-Mutation/APC-Resistenz in der gesunden Bevölkerung in Deutschland wird im Mittel wie folgt angegeben:

- heterozygot: 7 %
- homozygot: 0–0,1 %

TAB. 1 // PRÄVALENZ EINER THROMBOPHILIE IN DER KAUKASISCHEN NORMALBEVÖLKERUNG UND BEI PATIENTEN MIT THROMBOSE

KOAGULOPATHIE	NORMAL- BEVÖLKERUNG %	VENÖSE THROMBOSE %	RELATIVES RISIKO*
FAKTOR-V-LEIDEN (HETEROZYGOT) G1691A	7	10-64	5-10
PROTHROMBINMUTATION (HETEROZYGOT) G20210A	2	6-18	3
FAKTOR V L + PROTHROMBINMUTATION (HETEROZYGOT)	< 0,05	2,3	20
FAKTOR V-LEIDEN (HOMOZYGOT)	0,02	3	50-100
PERSISTIEREND ERHÖHTER FAKTOR VIII	11	20-30	5
PROTEIN C-MANGEL	0,4	2-5	7-10
PROTEIN S-MANGEL	0,7-2,3	1-7	5-11,5
ANTITHROMBIN-MANGEL	0,16	1	20-50
ERWORBEN: ANTIPHOSPHOLIPID-ANTIKÖRPER	1-2	5-15	9

Im Vergleich zu Patientenkollektiven mit venösen Thrombosen mit Angabe des jeweiligen relativen Risikos für eine venöse Thromboseneigung. Bei etwa 40 % der Patienten kann eine Thrombophilie mit den bisher verfügbaren Testmethoden nicht nachgewiesen werden.

* Aufgrund der Herkunft der Daten aus verschiedenen Studien ergeben sich Inkonsistenzen zwischen den Häufigkeitsangaben für das Auftreten venöser Thrombosen und den Angaben für das relative Risiko.

Bei Thrombophiliepatienten steht die APC-Resistenz in der Prävalenz an erster Stelle und hat somit eine besondere klinische Bedeutung. In entsprechenden Kollektiven thrombophiler Patienten wurde die Prävalenz der APC-Resistenz für heterozygote Träger von bis zu 64 % beschrieben. Homozygote Träger haben in diesen Kollektiven eine Prävalenz zwischen 1 und 5 %.

Bei anamnestisch bekannten oder aktuell vorliegenden venösen Thromboembolien dient die gerinnungsphysiologische Untersuchung der APC-Resistenz als Screeningtest für das Vorliegen einer thrombophilen Disposition. Zusätzlich sollten eine Antithrombin-, Protein C- und Protein S-, sowie eine Prothrombinmutation-, Faktor VIII- und APS-Ak-Bestimmung durchgeführt werden.

HÄUFIGKEIT KOMBINierter DEFekte BEI THROMBOPHILEN PATIENTEN:

- APC-Resistenz + Protein C-Mangel: ca. 20–30 %
- APC-Resistenz + Protein S-Mangel: ca. 30–40 %
- APC-Resistenz + Antithrombin-Mangel: ca. 9–25 %

TAB. 2 // THROMBOSE-RISIKOS BEI FRAUEN MIT FAKTOR V-MUTATION UND GLEICHZEITIGER EINNAHME VON OVULATIONSHemmERN

DEFEKT	VORLIEGEN EINER FAKTOR V-MUTATION KEINE EINNAHME VON OVULATIONSHemmERN	VORLIEGEN EINER FAKTOR V-MUTATION EINNAHME VON OVULATIONSHemmERN
FAKTOR V-MUTATION (HETEROZYGOT)	5- bis 10-fach erhöhtes Risiko (bis 30-fach)	30- bis 34-fach erhöhtes Risiko
FAKTOR V-MUTATION (HOMOZYGOT)	50- bis 100-fach erhöhtes Risiko	> 200-fach erhöhtes Risiko

Gezeigt wird ein Vergleich der Daten Faktor V-Mutation mit und ohne Einnahme von Ovulationshemmern im Vergleich zu Frauen ohne Faktor V-Mutation bzw. ohne Einnahme von Ovulationshemmern.

PROTHROMBIN-GENMUTATION G20210A

Falls die APC-Resistenz auffällig ist, sollte zur Bestätigung die molekulargenetische Faktor V-Leiden-Untersuchung veranlasst werden.

Bei Einnahme von Ovulationshemmern haben Frauen ein erhöhtes Thrombose-Risiko, das sich bei Vorliegen eines heterozygoten oder homozygoten Defektes des Faktor V-Proteins vervielfacht (Tab. 2).

Dieses Risiko wird durch Rauchen zusätzlich erhöht. Bei der Beurteilung des individuellen Thrombose-Risikos sollte folglich auf die Interaktion zwischen genetischen und erworbenen Risikofaktoren geachtet werden. Im Rahmen spezieller Familienuntersuchungen kann auch die direkte molekulargenetische Testung auf eine Faktor V-Mutation bei den einzelnen Familienmitgliedern sinnvoll sein, um betroffene Träger der Mutation zu erkennen und gegebenenfalls eine angemessene Prophylaxe bei Risikosituationen (Operationen, Bettlägerigkeit etc.) zu veranlassen.

Prothrombin (Faktor II) ist die Vorstufe des aktiven prokoagulatorischen Gerinnungsfaktors Thrombin, das eine zentrale Position in der Regulation der Gerinnung einnimmt. Die Mutation G20210A ist mit erhöhten Prothrombin-Konzentrationen im Plasma assoziiert. Heterozygote Träger dieser Mutation sind in der gesunden Bevölkerung mit einer Prävalenz von ca. 2 % nachweisbar. Im Patientengut mit thromboembolischen Ereignissen findet sie sich in etwa 4–6 %. Das Thrombose-Risiko von Mutationsträgern ist gegenüber Personen ohne Mutation etwa 2- bis 3-fach erhöht.

Erste Publikationen zeigen, dass bei homozygoten Mutationsformen eine ausgeprägte thromboembolische Prädisposition besteht - ohne bezifferbares Risiko.

Eine Bestimmung der Prothrombin-Aktivität im Plasma erlaubt keine Erkennung von Trägern der Mutation. Damit ist der molekulargenetische Nachweis der Prothrombin-Mutation 20210 als wichtiger und obligater Parameter in der Thrombophilie-Diagnostik anzusehen.

ANTITHROMBIN-MANGEL

Antithrombin (AT, früher AT III) ist der natürliche, im Plasma vorkommende Inhibitor der Serinproteasen Thrombin und Faktor Xa. Antithrombin wird in der Leber synthetisiert und hat eine biologische Halbwertszeit von 2,8 Tagen.

Beim familiären Antithrombin-Mangel liegen die Aktivitäten meist um 50 % der Norm. Bis zum 50. Lebensjahr haben ca. 80 % der betroffenen Patienten zumindest ein thromboembolisches Ereignis erlitten, wobei 40 % aller Thromboembolien spontan auftreten. Bei einer Schwangerschaft entwickeln 70 % der betroffenen Frauen eine Thromboembolie. Der erworbene Antithrombin-Mangel hat dagegen typischerweise einen weniger dramatischen Stellenwert. Er kommt vor bei Lebererkrankungen, beim nephrotischen Syndrom, bei Heparin- und Asparaginase-Therapie oder auch im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie (= Disseminated Intravascular Coagulation „DIC“) (Tab. 3). Auch massiver Blutverlust, Proteinurie, Sepsis etc. führen zu einer Abnahme der Antithrombin-Aktivität in der Zirkulation.

TAB. 3 // GERINNUNGSINHIBITOREN: TYPISCHE URSACHEN FÜR EINEN ERWORBENEN MANGEL

INHIBITOR	URSACHEN DES INHIBITOR-MANGELS	
ANTITHROMBIN-MANGEL	<ul style="list-style-type: none"> akute Thrombose/Embolie Heparin-Therapie verminderte Lebersynthese Sepsis, disseminierte intravasale Gerinnung große Operation, Trauma 	<ul style="list-style-type: none"> starke Blutungen (Verlustkoagulopathie) Präeklampsie Therapie mit Asparaginase nephrotisches Syndrom exsudative Enteropathie
PROTEIN C-MANGEL	<ul style="list-style-type: none"> akute Thrombose/Embolie Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Phenprocoumon)/Vitamin-K-Mangel verminderte Lebersynthese 	<ul style="list-style-type: none"> Sepsis, disseminierte intravasale Gerinnung HIV Chemotherapie
PROTEIN S-MANGEL	<ul style="list-style-type: none"> akute Thrombose/Embolie Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Phenprocoumon)/Vitamin-K-Mangel orale Kontrazeptiva Gravidität verminderte Lebersynthese disseminierte intravasale Gerinnung 	<ul style="list-style-type: none"> Malignome Therapie mit Asparaginase M. Crohn/Colitis ulcerosa HIV Lupus erythematodes nephrotisches Syndrom

PROTEIN C-MANGEL

Protein C ist ein Vitamin K-abhängiges antikoagulatorisch wirkendes Protein, das in der Leber gebildet wird. Es wird durch Thrombin in Anwesenheit von Thrombomodulin aktiviert.

Das aktivierte Protein C (APC) wirkt zusammen mit seinem Kofaktor Protein S antikoagulatorisch durch proteolytische Spaltung der aktivierten Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa. Zudem steigert Protein C die Fibrinolyse durch Inaktivierung des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI-I).

Es gibt beim Protein C neben hereditären Defekten auch erworbene Mangelzustände (Tab. 3). Hier sind maligne Erkrankungen, Lupus-Antikörper, eine Asparaginase-Therapie und entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, M. Crohn) zu nennen.

Die klinische Bedeutung erhöhter Protein C-Konzentrationen (Ovulationshemmer, Anabolika, Gravidität) ist unbekannt.

Heterozygote Protein C-Mangelzustände begünstigen thrombotische Ereignisse, hauptsächlich venöse Thromboembolien. Arterielle Thrombosen (Apoplex, Myokardinfarkt etc.) treten ebenfalls auf. Ein erworbener Protein C-Mangel ist hauptsächlich assoziiert mit Vitamin K-Mangel, Lebererkrankungen, Verbrauchskoagulopathie und oraler Antikoagulationstherapie (Tab. 3). Bei einem heterozygoten Protein C-Mangel werden Protein C-Aktivitäten von ca. 60 % gemessen.

Die Protein C-Aktivität beim homozygoten Protein C-Mangel ist dagegen sehr niedrig oder nicht nachzuweisen.

Bei den seltenen Fällen eines homozygoten Protein C-Defekts kommt es oft bereits im Säuglingsalter zu tödlichen Thromboembolien. 80 % der Patienten mit einem heterozygoten Protein C-Defekt haben bis zum 40. Lebensjahr zumindest ein thromboembolisches Ereignis.

PROTEIN S-MANGEL

Protein S ist, wie Protein C, ein Vitamin K-abhängiges antikoagulatorisch wirkendes Protein, das in Leber, Endothelzellen, Megakaryozyten und Thrombozyten synthetisiert wird. Es ist Kofaktor des aktivierten Protein C und kommt im Plasma sowohl in freier Form (ca. 40 %) als auch gebunden an das „C4b-bindende Protein“ (C4bBP) vor. Das C4bBP ist ein Akute-Phase-Protein und bei entzündlichen Prozessen erhöht, was folglich Ursache für einen erworbenen Protein S-Mangel sein kann. Protein S führt als Kofaktor des APC zur Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa.

Nur freies Protein S weist antikoagulatorische Aktivität auf und wirkt somit als Inhibitor des Gerinnungssystems. Patienten mit hereditär erniedrigtem freien Protein S haben ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien, aber auch für arterielle Verschlüsse und Thrombophlebitiden. Es kommen neben hereditären Protein S-Defekten auch erworbene Mangelzustände vor. Diese sind häufiger und können verschiedenste Ursachen aufweisen (siehe auch Tab. 3).

TAB. 4 // HÄUFIGE THROMBOPHILIE-UNTERSUCHUNGEN: OPTIMALER ZEITPUNKT ZUR DURCHFÜHRUNG EINER ANALYTIK DER EINZELNEN THROMBOPHILIE-PARAMETER

LABORDIAGNOSTIK	FRISCHE THROMBOSE	UNTER MARCUMAR-THERAPIE	UNTER DOAK-THERAPIE	NACH ABSETZEN DER MEDIKATION*	SCHWANGERSCHAFT / PILLE
APC-RESISTENZ	-	-	-	+	+
PROTHROMBIN- / FAKTOR V-LEIDEN-MUTATION	+	+	+	+	+
PROTEIN C	-	-	+	+	-
PROTEIN S	-	-	+	+	+
ANTITHROMBIN	-	+	+	+	+
LUPUS ANTIKOAGULANS (GERINNINGSTEST)	-	-	-	+	+
LUPUS ANTIKOAGULANS (ANTI-KÖRPERTESTS)	+	+	+	+	+
ERHÖHTER FAKTOR VIII	-	-	-	+	-

*Bei DOAK eine Woche nach Absetzen, bei Marcumar sobald INR stabil normwertig ist (mindestens zwei Wochen).

+ Zeitpunkt geeignet

- Zeitpunkt nicht geeignet

MÖGLICHE URSACHEN FÜR EINEN ERWORBENEN PROTEIN S-MANGEL SIND:

- Vitamin K-Mangel
- orale Antikoagulanzen-Therapie
- Lebererkrankungen
- akute Entzündungsprozesse
- Schwangerschaft
- Östrogen-Therapie
- nephrotisches Syndrom
- chronisch entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa)
- Sichelzellanämie
- thrombozytisch-thrombozytopenische Purpura
- Diabetes mellitus Typ I
- DIC
- Protein S-Antikörper

Die Bedeutung erhöhter Protein S-Aktivitäten ist unbekannt. Eine Erhöhung der Protein S-Aktivität (nicht der Antigenkonzentration) wird bei Auftreten von Lupus-Inhibitoren beobachtet.

Die Untersuchung eines Protein C- oder eines Protein S-Mangels sollte frühestens 4 Wochen nach Beendigung einer oralen Antikoagulanzen-Therapie (z. B. Cumarin) erfolgen (siehe auch Tab. 4).

LUPUSANTIKOAGULANZIEN/ ANTI-PHOSPHOLIPID- SYNDROM (APS)

Das Antiphospholipid-Syndrom (APS) ist eine Autoimmunerkrankung, die durch eine Vielzahl von möglichen klinischen, hämatologischen und serologischen Manifestationen gekennzeichnet ist. Hierzu gehören venöse (außer oberflächlich venös) und/oder arterielle Thrombosen, (rezidivierende) Aborte, Früh- bzw. Mangelgeburten auf Grund von (Prä)Eklampsie oder einer Plazentainsuffizienz.

Bei den meisten Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom können bestimmte sogenannte Antiphospholipid-Antikörper (z. B. Lupus Antikoagulanzen, Anti-Cardiolipin-Antikörper, Antikörper gegen β_2 -Glykoprotein-I oder auch Antikörper gegen Phosphatidylserin) nachgewiesen werden.

Wie Antiphospholipid-Antikörper Thrombosen auslösen, ist noch nicht bis ins Detail erforscht. Denkbar wären eine Gerinnungsaktivierung und/oder eine Hemmung der Gerinnungsinhibitoren.

Antiphospholipid-Antikörper (APA) werden in der Regel (90 % der Fälle) erworben, 10 % treten familiär gehäuft auf. In 80 % sind Frauen betroffen. Sie treten häufig passager im Verlauf von Infektionen auf. Das Thromboserisiko ist in diesen Fällen gering.

Das Antiphospholipid-Syndrom (APS) wird in ein primäres und sekundäres Syndrom unterteilt. Das primäre APS tritt ohne Begleiterkrankung familiär gehäuft auf, das sekundäre manifestiert sich im Rahmen von Grunderkrankungen, meist begleitend zu typischen Autoimmunerkrankungen wie dem systemischem Lupus erythematodes. Antiphospholipid-Antikörper kommen bei 1 bis 2 % der Normalbevölkerung und bei 5 bis 15 % der Patienten mit venösen Thrombembolien vor. Es besteht ein 9-fach erhöhtes Thromboserisiko.

Zudem treten, in Abgrenzung zu allen anderen Thrombophilien, auch arterielle Thrombosen auf.

Leitbefund ist die verlängerte APTT. Daneben findet man nicht selten eine leichte Thrombozytopenie mit Werten zwischen 50.000 und 150.000/ μ l. Trotz eindeutiger Verlängerung der APTT bedeutet die Diagnose „Lupus Antikoagulans“ keine Blutungsneigung, sofern nicht gleichzeitig eine Thrombozytopenie oder ein Faktor II-Mangel vorliegen.

Wir empfehlen für die Abklärung bei Verdacht auf Lupus Antikoagulans sowohl die Durchführung des LA-Tests in der Gerinnung (mittels DRVVT) als auch die Testung der Antikörper gegen β_2 -Glykoprotein I- und Cardiolipin-Antikörper. Es sollte dabei sowohl auf IgG- als auch IgM-Antikörper untersucht werden.

Das Antiphospholipid-Syndrom ist zudem eine klinisch-pathologische Diagnose, d.h. der alleinige Labornachweis ist für eine Diagnose nicht ausreichend. Es gelten aktuell die überarbeiteten Sapporo-Kriterien:

KRITERIEN ZUR KLASSIFIKATION EINES APS (ÜBERARBEITETE SAPPORO-KRITERIEN)

Ein APS liegt dann vor, wenn mindestens ein laborchemischer Nachweis von APA und mindestens eine klinische Manifestation vorliegen:

Klinische Kriterien

1. Vaskuläre Thrombose
2. Schwangerschaftsmorbidität

- a) Drei oder mehrere unerklärbare aufeinander folgende Spontanaborte vor der 10. SSW ohne anatomische oder hormonelle Auffälligkeiten seitens der Mutter oder ohne väterliche bzw. mütterliche Chromosomenveränderungen
- b) Ein oder mehrere unerklärbare Aborte eines morphologisch unauffälligen Fetus ab der 10. SSW
- c) Ein oder mehrere Frühgeburten eines morphologisch unauffälligen Fetus vor der 34. SSW wegen Eklampsie oder schwerer Präeklampsie oder einer Plazentainsuffizienz

Laborkriterien

1. Zweifacher oder mehrfacher positiver Lupus Antikoagulans-Nachweis in einem Abstand von mindestens 12 Wochen
2. Zweifacher oder mehrfacher positiver Anti-Cardiolipin-IgG- und/oder IgM-Nachweis in einem Abstand von mindestens 12 Wochen
3. Zweifacher oder mehrfacher positiver β_2 -Glykoprotein-I-IgG und/oder IgM-Nachweis in einem Abstand von mindestens 12 Wochen

Eine Klassifizierung sollte nicht vorgenommen werden, wenn zwischen positiven APA und Klinik weniger als 12 Wochen bzw. mehr als 5 Jahre liegen. Gleichzeitig vorliegende hereditäre oder erworbene Thrombophilie-Ursachen schließen ein APS nicht aus.

LABORDIAGNOSTIK

Bei klinischem Verdacht auf ein APS sollte stufendiagnostisch vorgegangen werden:

1. Zunächst empfiehlt sich die Bestimmung von Lupus Antikoagulans, Anti-Cardiolipin-IgG und -IgM sowie β_2 -Glykoprotein-I-IgG und -IgM. Wenn ein oder mehrere dieser APA positiv ist, sollte(n) diese(r) nach 12 Wochen bestätigt werden. Bestätigt sich die Positivität, kann die Diagnose APS gestellt werden.
2. Ist das Ergebnis des LA grenzwertig oder sind die Cardiolipin-IgG und/oder -IgM und/oder β_2 -Glykoprotein-I-IgG und -IgM nur schwach positiv, sollte ebenfalls eine Wiederholung in 12 Wochen erfolgen.
 - Bestätigen sich die Ergebnisse mit positiv, kann ein APS diagnostiziert werden.
 - Sind die Ergebnisse aber negativ, ist ein APS unwahrscheinlich.

- Sind die Resultate aber wieder nicht eindeutig bzw. besteht trotz Negativität weiterhin der dringende klinische Verdacht auf ein APS, sollten die selteneren APA (Antikörper gegen Phosphatidylserin, Phosphatidylinositol, Phosphatidylethanolamin) untersucht werden. Hier wird in erster Linie die Untersuchung des Phosphatidylserin-Ak empfohlen.
- Ist dann mindestens 1 Parameter positiv, kann ebenso ein APS diagnostiziert werden.

IgM-Antikörper sind bei der Diagnostik des Antiphospholipid-Syndroms von geringerer klinischer Bedeutung als IgG-Antikörper, da sie oft passager nach bestimmten Infekten (z. B. Mykoplasmen) und besonders auch bei Kindern vorkommen können.

Auch aus diesem Grund ist die Überprüfung eines positiven Befundes nach 12 Wochen, wie von der ISTH gefordert, unbedingt einzuhalten.

ERHÖHTE FAKTOR VIII-AKTIVITÄT

Neue Studien haben belegt, dass eine dauerhaft erhöhte Faktor VIII-Aktivität (> 150 %) als Risikofaktor für venöse Thrombosen zu werten ist.

In der Leiden-Thrombophilie-Studie hatten z. B. Frauen mit einer erhöhten Faktor VIII-Aktivität ein 4-fach erhöhtes Risiko einer venösen Thrombose. Mit gleichzeitiger Einnahme von oralen Kontrazeptiva steigt das Risiko sogar auf das 10-fache.

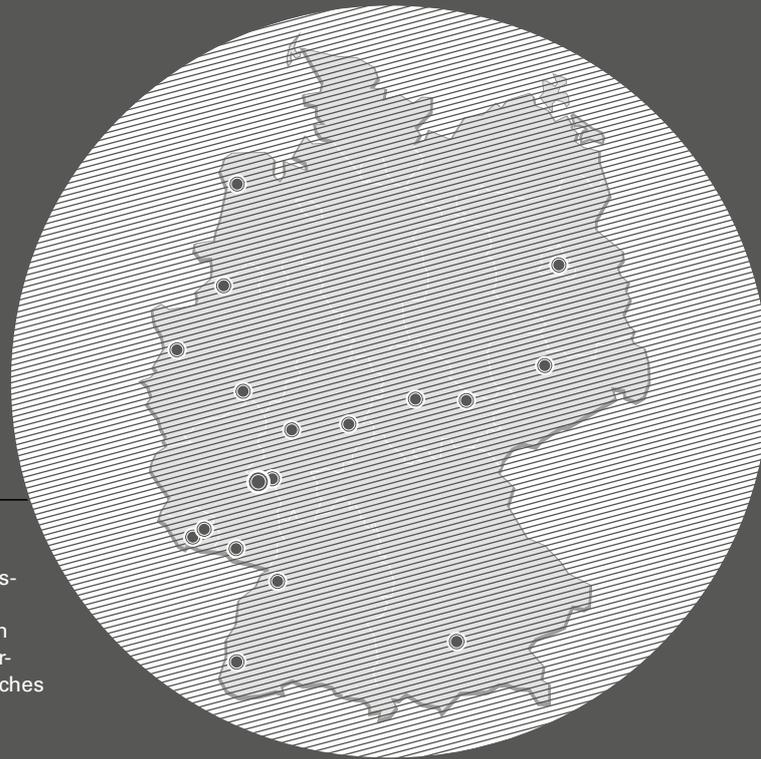
Die molekulare Ursache der persistierenden Faktor VIII-Erhöhung ist derzeit noch nicht bekannt. Da Faktor VIII in der Akutphase einer Entzündung häufig erhöht ist, ist die Interpretation der Faktor VIII-Aktivität während eines entzündlichen Geschehens nur eingeschränkt möglich und sollte erst 2–6 Monate nach dem Ereignis bestimmt werden. Des Weiteren darf der CRP-Wert nicht erhöht sein, damit eine Akute-Phase-Reaktion ausgeschlossen werden kann.

PROBENMATERIAL

- APC-Resistenz, Antithrombin (AT), Protein C, Protein S, Lupus Antikoagulans, Cardiolipin-Ak, β_2 -Glykoprotein I-Ak Faktor VIII:
ca. 5 ml gefrorenes Citratplasma in 2 Aliquots
(Cardiolipin-Ak und β_2 -Glykoprotein I-Ak alternativ 1 ml Serum)
- Faktor V-Leiden-, Prothrombin 20210-Genmutation:
ca. 5 ml EDTA-Blut steril

LITERATUR

1. Bauer KA. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann. Intern. Med.* 135 :367–373 (2001)
2. Bertina RM., Koeleman C., Koster T., Rosendaal F. R., Dirven R. J., van der Velden P. A., Reitsma P. A.: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369, 64–67 (1994)
3. Dahlbäck B.: Resistance to activated protein C, the Arg506 to Gln mutation in the factor V gene, and venous thrombosis. Functional tests and DNA-based assays, pros and cons. *Thromb. Haemost.* 73 (5), 739–742 (1995)
4. Lackner, K. J. und Peetz, D.: Pathophysiologie der Hämostase und Fibrinolyse. In: Renz H. (Hrsg.) *Integrative Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin*, de Gruyter (2003)
5. Poort S. R., Rosendaal F. R., Reitsma P. H., Bertina R. M.: A common genetic variation in the 3' untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 88, 3698–3703 (1996)
6. Rabes J. P., Trossaert M., Conard J., Samama M., Giraudet P., Boileau C.: Single point mutation at Arg506 of factor V associated with APC resistance and venous thromboembolism: improved detection by PCR-mediated site-directed mutagenesis. *Thromb. Haemost.* 74 (5), 1379–80 (1995)
7. Svensson P. J., Dahlbäck B.: Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *New Engl. J. Med.* 330 (8), 517–522 (1994)
8. Witt I., Seydewitz H. H., Asbeck D., Beck S., Nabel C.: Prevalence of the factor V Leiden variant in individuals with symptomatic protein C deficiency with and without identified gene defect. *Ann. Hemat.* 70, Suppl 1, A 29 (1995)
9. Scheidhauer R., Guesseggen B., Hohl A., Arndt T.: Effects of prolonged ambient storage of sodium fluoride/heparin specimen on homocysteine. *Clin. Chem.* 51 (8), 1564–1565
10. Barthels M. *Das Gerinnungskompodium*. Thieme, 2013, 2. Auflage.
11. Muscal, E, Brey, RL. Neurological manifestations of the antiphospholipid syndrome: risk assessments and evidence-based medicine. *Int J Clin Pract* 2007, S. 1561–1568.12.
12. Swadzba, J, Iwaniec, T, Szczeklik A, Musial, J. Revises criteria for antiphospholipid syndrome and the thrombotic risk in patients with autoimmune disease. *International Society on Thrombosis and Haemostasis* 2007, S. 1883–1889.
13. Díppolito, S, Di Somine N et al. Antiphospholipid antibodies: effects on trophoblast and endothelial cells. *American Journal of Reproductive Immunology* 2007, S. 150–158.14.
14. Bobba, RS, Johnson SR, Davis Am. A review of the Sapporo and revised Sapporo Criteria for the classification of antiphospholipid syndrome. Where do the revised Sapporo Criteria add value. *The Journal of Rheumatology* 2007, S. 1522–1527.
15. Brandt, JT, Triplett, DA, Alving, B, Scharrer, I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thrombosis and Haemostasis* 1995, S. 1185–1189.



LABOR | NETZWERK

Akkreditierte Diagnostik aus den Bereichen Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Humangenetik steht Ihnen an 19 Standorten ebenso zur Verfügung wie unser umfangreiches Servicepaket.

REGIONALLABORE

BERLIN

Lützowstraße 89/ 90
10785 Berlin
T +49 30 48526100
F +49 30 48526275

FREIBURG

Berliner Allee 2
79110 Freiburg
T +49 761 4000650
F +49 761 40006510

GIESSEN

Rudolf-Diesel-Straße 4
35394 Gießen
T +49 641 300210
F +49 641 30021100

INGELHEIM

Konrad-Adenauer-Straße 17
55218 Ingelheim
T +49 6132 7810
F +49 6132 781214

JENA

Orlaweg 2
07743 Jena
T +49 3641 40130
F +49 3641 401338

KARLSFELD

Liebigstraße 14
85757 Karlsfeld
T +49 8131 5940
F +49 8131 594109

KARLSRUHE

Am Rüppurrer Schloß 1
76199 Karlsruhe
T +49 721 6277500
F +49 721 6277900

MAINZ

Wallstraße 3-5
55122 Mainz
T +49 6131 576080
F +49 6131 5760844

MOERS

Zum Schürmannsgraben 30
47441 Moers
T +49 2841 1060
F +49 2841 10618

SAARBRÜCKEN

Winterberg 1
66119 Saarbrücken
T +49 681 88379133
F +49 681 88379142

ST. INGBERT

Otto-Kaiser-Straße 8a
66386 St. Ingbert
T +49 6894 9550100
F +49 6894 9550109

WEHNRATH

Albert-Einstein-Straße 13
51580 Wehnrath
T +49 2265 9929-0
F +49 2265 9929-99