

Nachweis von biologischer Thrombophilie bei venöser Thromboembolie

P.Y. Lovey, V. Frossard, Zentralinstitut der Spitäler, Spital Wallis, Sitten

Der Begriff biologische Thrombophilie umfasst die Anomalien oder Besonderheiten der Koagulation mit einer Neigung zu einer venösen Thromboembolie (VTE), die durch Labortests nachweisbar sind. Sie können hereditär (genetisch) oder erworben sein.

Hereditäre Thrombophilien

Sie entstehen entweder durch eine verstärkte Funktion der Koagulationsfaktoren (Faktor V-Leiden [FVL], Mutation G20210A des Gens des Prothrombins [FII G20210A]) oder durch einen Funktionsverlust der physiologischen Hemmer der Koagulation (Mangel an Antithrombin [AT], an Protein C [PC] und an Protein S [PS]). Assoziationsstudien haben zusätzliche genetische Polymorphismen gezeigt, welche eine begrenzte oder schwache statistische Assoziation mit VTE aufweisen (Blutgruppe nicht-O, Faktoren VIII, XI und XII, MTHFR 677TT, PAI-1 4G/5G, usw.). Ihre klinische Beteiligung bleibt ungewiss und sie müssen gegenwärtig nicht nachgewiesen werden.

Die Tabelle zeigt die Prävalenz der nachgewiesenen Thrombophilien, das berechnete Risiko für ein erstes venöses thrombotisches Ereignis, für einen Rückfall sowie das Risiko in Zusammenhang mit einer kombinierten Empfängnisverhütung, einer Östrogen substitution und der Schwangerschaft.

Thrombophilie	Prävalenz	Risiko für 1. VTE	Risiko für Rückfall von VTE	Risiko für 1. VTE mit kombinierter Empfängnisverhütung	Risiko für 1. VTE mit oraler Hormonsubstitution	Risiko für 1. VTE während Schwangerschaft
FVL heterozygot	2-7 %	3.48-5.51	1.1-1.8	2.47-15.04	1.4-13.16	8.3
FVL homozygot	0.06-0.25 %	6.79-19.29	1.8	ungewiss	ungewiss	34.4
FII G20210A heterozygot	1-2 %	2.25-3.48	0.7-2.3	3.6-8.63		6.8
FII G20210A homozygot	Selten	2.19-20.72	ungewiss	ungewiss	ungewiss	26
Zusammengesetzt FVL & FII G20210A heterozygot	0.1 %	1.13-5.04	2.7	3.79-76.47	ungewiss	
Mangel an PC	0.2-0.5 %	10	1.8	1.7-23.9		4.8
Mangel an PS	0.1-0.7 %	9.6	1.0	1.4-17.1		3.2
Mangel an AT	0.02 %	10-30	2.6	1.4-115.8		4.7
APS	2 %	7	1.5-6.8	0.3-3.1		15.8

Tabelle : Thrombophilie : Prävalenz und Risiko betreffend VTE. Angepasst aus Scott M. Stevens et al. J. Thromb Thrombolysis 2016

Rund eine von zwölf Personen ist Trägerin einer biologischen Thrombophilie. FVL und FII G20210A sind bei den kaukasischen Bevölkerungsgruppen die häufigsten bekannten hereditären Thrombophilien, mit Prävalenzen von 2-7 %, beziehungsweise 1-2 %. Die übrigen hereditären Thrombophilien – Mangel an AT, an PC und an PS – sind viel seltener und betreffen nur 0,02 % bis 0,7 % der Bevölkerung. Das geringste Risiko im Verlauf des Lebens besteht bei FVL und FII G20210A und das höchste Risiko bilden Mangel an PC, an PS und vor allem an AT, sowie die Homozygotie für FVL oder FII G20210A und die doppelte Heterozygotie. Die hereditäre Thrombophilie erhöht das Risiko für eine erste venöse Thrombose, beeinflusst jedoch das Risiko für einen Rückfall nur marginal.

Die hereditäre Homozysteinurie, die zu einem Homozysteingehalt >100 µmol/L führt, stellt einen bekannten Risikofaktor für arterielle und venöse Thrombosen dar. Hingegen bleibt die Assoziation zwischen einer nicht schwerwiegenden Hyperhomozysteinaemie und dem Risiko für einen Thromboserückfall zweideutig. Die Studien haben nämlich weder ein erhöhtes Risiko für einen Thromboserückfall noch einen Nutzen in der Primär- und Sekundärprävention der Thrombose durch eine Reduktion des Homozysteingehalts mittels einer Vitaminbeigabe (Vitamine B6 und B12 und Folsäure) aufgezeigt. So ist bei Kindern und jungen Erwachsenen eine Bestimmung nur bei schweren Formen von VTE in Betracht zu ziehen, insbesondere wenn sie in Zusammenhang mit einem neurologischen Bild stehen.

Erworbene Thrombophilien

Gewisse Erkrankungen können mit einem erhöhten Thromboserisiko assoziiert werden. Sie müssen besonders bei jungen Patienten mit umfangreicher oder atypisch lokalisierter VTE nachgewiesen werden. Es handelt sich um myeloproliferative Neoplasien wie die Vaquez-Krankheit und/oder die essenzielle Thrombozythämie, welche durch das Hämogramm nachgewiesen werden können, um das Antiphospholipid-Syndrom (APS), das durch Bestimmung der Antiphospholipid-Antikörper (Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin IgG und Anti-β-2-Glykoprotein I IgG und IgM) nachgewiesen werden kann, sowie um die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, die bei Anzeichen von Hämolyse (sehr tiefes Haptoglobin, erhöhte LDH) und Zytopenie zu vermuten ist.

Indikationen für den Nachweis von biologischer Thrombophilie

Die Zweckmässigkeit von Screening-Tests der Thrombophilie zur Klärung des Vorgehens in Bezug auf die Prävention und die Behandlung von VTE ist umstritten. Die Ätiologie der Thrombose ist nämlich multifaktoriell und das Vorliegen einer thrombophilen Störung ist nur eines von zahlreichen Elementen, welche das Risiko bestimmen. Zudem besteht kein Unterschied in der Behandlung von Patienten mit oder ohne hereditären hyperkoagulablen Zustand, während der Entscheid zur Fortführung einer langfristigen Antikoagulation auf Umständen des Auftretens (nicht erzeugte venöse Thromboembolie, >1 Episode) sowie auf den hämorrhagischen Risiken in Verbindung mit der Antikoagulation, jedoch nicht auf dem Vorliegen einer hereditären Thrombophilie basiert.

Es wird empfohlen, eine Bilanz der Thrombophilie nicht zu realisieren:

- systematisch nach einer 1. Episode von VTE
- nach einer 1. Episode von proximaler TVP oder einer LE im Alter über 50 Jahren, unabhängig davon, ob die Thrombose erzeugt worden ist oder nicht

Es wird vorgeschlagen, sie zu realisieren:

- nach erster Episode von proximaler TVP oder einer LE, nicht erzeugt, vor dem 50. Altersjahr und mit einer Familiengeschichte im 1. Thrombosegrad
- nach einem rezidivierenden venösen thromboembolischen Ereignis, darunter mindestens eine Episode von TVP oder einer LE und mindestens eine nicht erzeugte Episode, vor 50 Jahren
- nach einer nicht erzeugten venösen Thrombose mit atypischer Lokalisierung (Splanchnikus, obere Gliedmasse, zerebral)
- bei den asymptomatischen Verwandten im Fall einer schweren konstitutionellen Thrombophilie (Mangel an AT, PC, PS, doppelt heterozygot und homozygot FV und FII) beim Probanden, mit Begrenzung in erster Wahl auf die gesicherte Anomalie. Wenn die Anomalie gefunden wird, ist eine vollständige Bilanz angezeigt.

Es wird vorgeschlagen ein Antiphospholipid-Syndrom (APS) nachzuweisen:

- bei Patienten unter 50 Jahren, nach einer ersten Episode von proximaler TVP oder einer LE, nicht erzeugt, oder bei Thrombosen mit unüblicher Lokalisierung (zerebrale Thrombose, Thrombose Verdauungstrakt und obere Gliedmassen)
- bei rezidivierender VTE
- im Fall einer Assoziation mit einer kutanen Nekrose oder bei einer Vorgeschichte mit plazerter vaskulärer Pathologie

Screening vor der Erstverschreibung einer kombinierten hormonellen Empfängnisverhütung

Sämtliche kombinierten hormonellen östrogenhaltigen Verhütungsmittel (CHC) führen zu einer zwei- bis sechsfachen Erhöhung des Risikos einer VTE. Das absolute Risiko einer VTE bleibt trotzdem gering. Je nach eingesetztem Verhütungsmittel betrifft es von 10 000 Frauen 5 bis 12 Frauen. Das Verhältnis zwischen Nutzen und Risiko der CHC bleibt also positiv.

Die festgelegten Bedingungen zur Verschreibung müssen eingehalten werden, insbesondere diejenigen, welche mit individuellen Risikofaktoren, mit der VTE und mit dem unterschiedlichen Risiko der verschiedenen CHC in Verbindung stehen. Die CHC sind insbesondere bei persönlichen Vorgeschichten von VTE und bei Vorgeschichten von Verwandten 1. Grades, welche vor dem Alter von 50-60 Jahren aufgetreten sind, kontraindiziert. Die erwiesenen, bereits diagnostizierten Thrombophilien bilden eine Kontraindikation für die Verschreibung von CHC.

Das Screening der Thrombophilie hat keinen Einfluss auf die Versorgung während der Schwangerschaft, auf die Unfruchtbarkeit, auf sich wiederholende Fehlgeburten und auf die Primärprävention bei den Eltern von Patientinnen mit venöser Thromboembolie, welche eine Hormonbehandlung, einschliesslich oraler Verhütungsmittel, in Betracht ziehen. Deshalb wird Folgendes empfohlen:

- bei familiären Vorgeschichten von VTE bei Verwandten 1. Grades (Eltern, Geschwister oder Kinder), welche vor dem Alter von 50-60 Jahren aufgetreten sind, kann vor dem Verschreiben von CHC von Fall zu Fall der Nachweis einer Thrombophilie in Betracht gezogen werden..

Literatur

- [1] Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thrombo-embolique chez l'adulte. Version courte. O. Sanchez et al. Revue des maladies respiratoires 2019;36:249-283
- [2] Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. Scott M. Stevens et al. J Thromb Thrombolysis 2016;41:154-164

Kontaktperson

Dr Pierre-Yves Lovey
Dr Valérie Frossard

pyves.lovey@hopitalvs.ch
valerie.frossard@hopitalvs.ch