

Angeborene Thromboseneigungen = Thrombophilie (I)

Faktor-V-Mutation Leiden G1691A = APC-Resistenz

Nicht nur Patienten mit Herzerkrankungen (z. B. bei künstlichem Herzklappenersatz, Herzfehlbildungen, Herzrhythmusstörungen) sind auf eine langfristige Therapie mit Gerinnungshemmern angewiesen, sondern auch viele Patienten mit Thrombosen und Lungenembolien.

Zunehmend wird empfohlen, bei diesen Patienten eine so genannte „Thrombophilie-Diagnostik“ durchzuführen. Hierbei wird mit einer Blutuntersuchung nachgesehen, ob angeborene und/oder erworbene Gründe vorliegen, die zu einer verstärkten Gerinnbarkeit des Blutes und damit auch zu einem gehäuften Auftreten von Thrombosen und Lungenembolien führen.

Gemäß der nationalen ärztlichen Leitlinie für die Diagnostik und Therapie bei Thrombosen und Lungenembolien wird eine Thrombophilie-Diagnostik für folgende Patientengruppen empfohlen:

- Patienten mit häufigeren Thrombosen/Lungenembolien;
- Patienten mit Thrombosen und Lungenembolien ohne auslösende Ursache (wie z. B. OP, Bettlägerigkeit, Beinverletzung etc.);
- Patienten mit Thrombosen in untypischer Lokalisation (z. B. Darm, Gehirn);
- besonders junge Patienten mit Thrombosen und Embolien, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen;
- bei Frauen, die unter Einnahme einer Antibabypille oder in der Schwangerschaft/Wochenbett eine Thrombose oder Embolie bekommen haben;
- bei Frauen mit unklaren Schwangerschaftskomplikationen wie häufige Fehlgeburten, Mangelgeburten, Spätabort, HELLP-Syndrom etc.

Die häufigsten *angeborenen Thrombophilien* sind folgende:

- Faktor V-Mutation Leiden G1691A = APC-Resistenz;
- Prothrombin-Mutation G20210A;
- Protein-C-Mangel;
- Protein-S-Mangel;
- Antithrombin-Mangel;
- erhöhter Lipoprotein (a)-Spiegel.

Erworbene Thrombophilien sind z. B.:

- Antiphospholipid-Syndrom;
- erhöhter Homocystein-Spiegel;

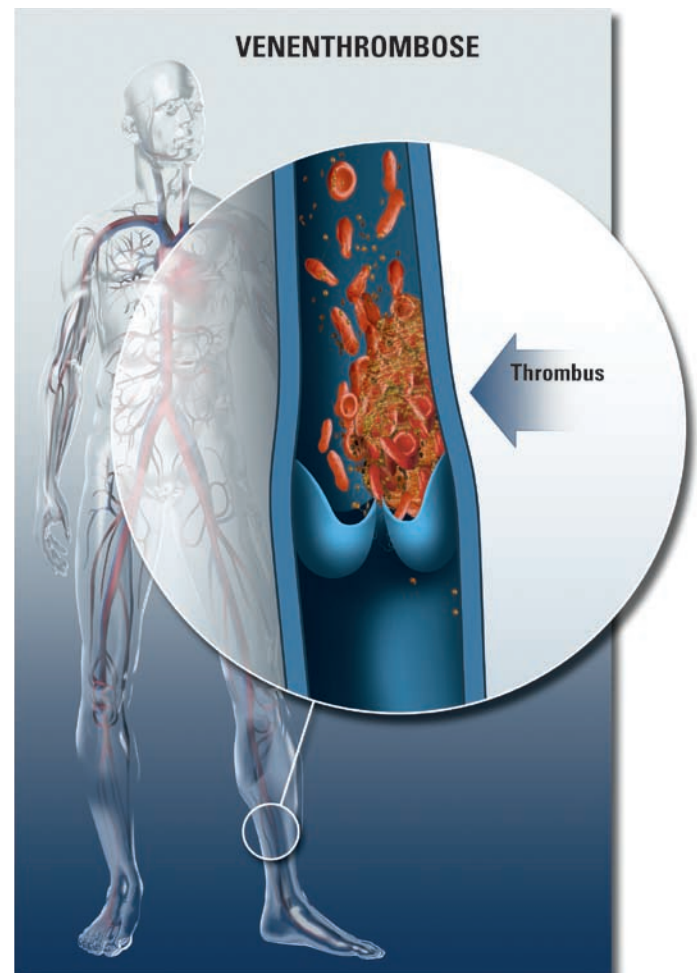
- dauerhaft erhöhte Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren durch:

- Medikamente (z. B. Kortison in Tabletten-Form);
- Östrogene (z. B. Antibabypille, Hormonersatz in den Wechseljahren);
- Entzündungen (z. B. Rheuma, entzündliche Darmerkrankungen, Infektionen, bösartige Tumoren)
- Rauchen
- Übergewicht
- Diabetes mellitus, meist Typ 2 (sog. „Altersdiabetes“).

Jede Kombination aus *angeborenen und erworbenen* Thrombophilien ist denkbar und kann vorkom-



Dr. med. Hannelore Rott



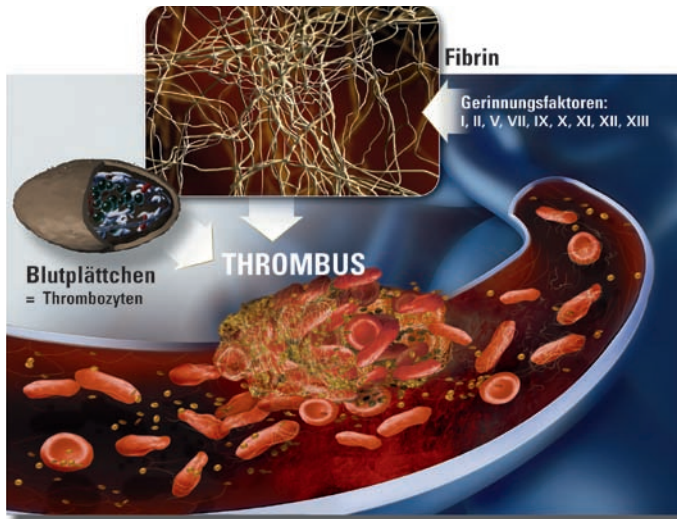


Abb. 1: Thrombusbildung

men. Je mehr Risikofaktoren zusammenkommen, desto eher treten Gefäßverschlüsse auf und desto schwerer sind die Verschlüsse („multifaktorielles Geschehen“).

Deswegen müssen Therapie-Entscheidungen immer unter Kenntnis aller Befunde individuell getroffen werden.

Nun erklären wir Ihnen die häufigste *angeborene Thromboseneigung* näher:

Faktor-V-Mutation Leiden G1691A = APC-Resistenz

Hierbei handelt es sich um die häufigste angeborene Thromboseneigung in Europa.

Als Einführung möchten wir Ihnen zunächst das Gerinnungssystem des Menschen grob vorstellen.

Das Gerinnungssystem

Unser Gerinnungssystem setzt sich aus verschiedenen Komponenten zusammen:

- In unserem Blut befinden sich Eiweißstoffe, die in der Leber gebildet werden und für die Gerinnung zuständig sind. Wir nennen Sie Gerinnungsfaktoren. Diese Faktoren sind bei Verletzungen in der Lage, das so genannte Fibrin zu bilden.
- Fibrin bildet im Zusammenspiel mit unseren Blutplättchen einen sog. Thrombus, also einen Blutpfropf (siehe Abb. 1).
- Allerdings bedarf das Gerinnungssystem eines Regelung-

systems, denn sonst würde permanent zu viele kleine Thromben gebildet werden. Zu den entsprechenden Gerinnungsfaktoren gibt es also Gegenspieler, sog. Antikoagulatoren, die bestimmte Gerinnungsfaktoren spalten können. Werden Gerinnungsfaktoren von den Antikoagulatoren gespalten, kann keine Fibrinbildung mehr erfolgen.

- Das System der Gerinnungsfaktoren und ihrer Hemmstoffe steht in einem empfindlichen Gleichgewicht. Überwiegen die Gerinnungsfaktoren oder besteht ein Mangel an Hemmstoffen, verschiebt sich das Gleichgewicht in Richtung erhöhter Thrombenbildung mit entsprechendem Risiko für den Patienten.
- Auch können Gerinnungsfaktoren in ihrem Aufbau so verändert sein, dass sie von ihren Gegenspielern nicht mehr oder nur noch verlangsamt spaltbar sind. Dies ist z. B. der Fall bei der Faktor-V-Mutation Leiden.

Warum hat diese Thrombophilie den Beinamen „Leiden“?

Die Störung wurde erstmals 1994 an der Universität der holländischen Stadt Leiden beschrieben.

Was ist verändert?

Zugrunde liegt eine Mutation (ein Austausch eines Eiweißes) in einem wichtigen Gerinnungsfaktor des Blutes (Faktor V = Faktor 5). Durch diese Mutation kann ein körpereigener Hemmstoff der Gerinnung (das aktivierte Protein C = APC) den Faktor V nur noch verlangsamt spalten, da die Spaltungsstelle von Faktor V verändert ist. Es erfolgt

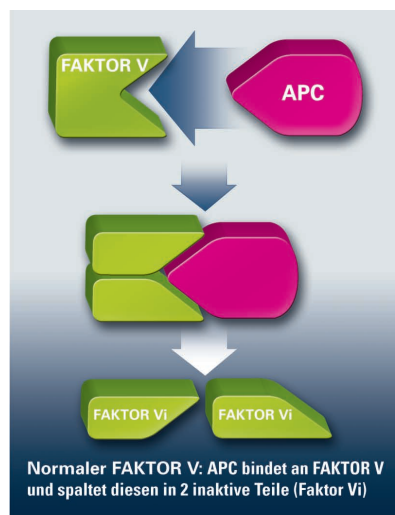


Abb. 2: Normaler Faktor V

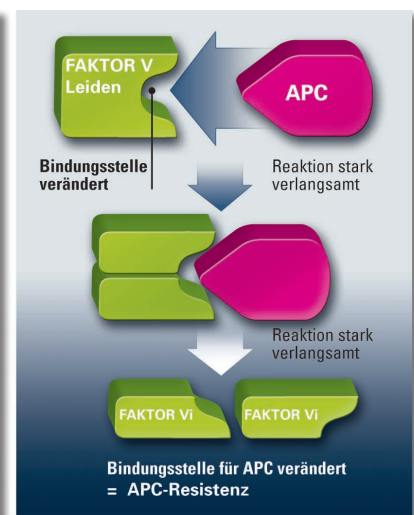


Abb. 3: Faktor-V-Leiden

eine Verschiebung des Gerinnungsgleichgewicht in Richtung einer deutlich vermehrten Gerinnung, wir nennen dies auch „Hyperkoagulabilität“.

Der Faktor V ist als resistent gegen die Spaltung durch APC. Deshalb sprechen wir auch von der sog. „APC-Resistenz“. Der APC-Resistenz liegt also fast ausschließlich diese ganz bestimmte qualitative Veränderung im Faktor V zu Grunde, die genetisch festgelegt ist. Bei einem zu niedrigem Wert im APC-Resistenztest muss daher immer die Mutationsanalyse im Faktor-V-Gen mittels molekularbiologischer Methoden erfolgen (Abb. 2, 3).

Wie ist das mit der Vererbung?

- Der Mensch hat 46 Chromosomen (Träger der Erbinformation in jedem Zellkern) als so genannten doppelten Chromosomensatz. 22 Chromosomen liegen doppelt vor, eine Hälfte von der Mutter, die andere vom Vater.
- Dazu kommen 2 Geschlechtschromosomen, die unser Geschlecht festlegen (Männer: 1 X-Chromosom + 1 Y-Chromosom, Frauen: 2 X-Chromosomen)(Abb. 4).
- Die Störung liegt auf dem Chromosom (Teil der Erbanlage) Nr. 1. Da alle Chromosomen beim Menschen in doppelter Form vorliegen, kann entweder nur ein Chromosom Nr. 1 betroffen sein (heterozygoter Merkmalsträger, (Abb. 5) oder beide Chromosomen Nr. 1 (homozygoter Träger (Abb. 6).



Abb. 4: Keine Faktor-V-Mutations-Leiden, sog. Wildtyp



Abb. 5: Heterozygoter Merkmalsträger



Abb. 6: Homozygoter Merkmalsträger

- Es handelt sich um einen erblichen Gendefekt, der Männer und Frauen gleichermaßen betrifft (Erbgang autosomal, d.h. geschlechtsunabhängig, dominant). Für Blutsverwandte 1. Grades

(Kinder, Eltern, Geschwister) besteht daher eine 50%ige Wahrscheinlichkeit, ebenfalls Merkmalsträger zu sein.

- Eine *Familienuntersuchung* ist daher häufig sinnvoll, insbesondere eine Untersuchung der weiblichen Familienmitglieder vor geplanter Hormoneinnahme bzw. Schwangerschaft bzw. von evtl. an Thrombosen erkrankter Familienmitglieder zur Einleitung einer adäquaten Therapie.
- Eine Untersuchung bei Kindern ist ebenfalls jederzeit möglich, da nur ein kleine Menge Blut benötigt wird. Wir führen diese Untersuchung in der Regel ab dem 1. Lebensjahr durch.

Was bedeutet das für mich?

- Heterozygote Merkmalsträger weisen ein ca. 5 – 10fach erhöhtes Thromboembolierisiko auf, homozygote Merkmalsträger ein ca. 60 – 80faches Risiko.
- In Risikosituationen, hier sind insbesondere die Einnahme von Östrogenen in Tablettenform („Pille“, best. Wechseljahrspräparate) und die Schwangerschaft zu nennen, steigt die Thrombosewahrscheinlichkeit aber noch einmal zu-

Tab. 1: Klassische Risikosituationen

- Operationen;
- Eingriffe an den Gelenken, z.B. Arthroskopie, künstliche Gelenke etc.;
- Beinverbände, Gipsbehandlung;
- längere Immobilisation (ab 3. Tag) z.B. durch Bettlägerigkeit;
- Erkrankungen mit Flüssigkeitsverlust, z.B. chronischer Durchfall, starkes lang anhaltendes Fieber;
- allgemeine Erkrankungen wie Zuckerkrankheit, Nierenerkrankung, Herzerkrankungen;
- Krebserkrankungen;
- Schwangerschaft und Wochenbett, vermehrtes Risiko von Schwangerschaftskomplikationen und Fehlgeburten;
- Östrogenhaltige Medikamente, vor allen in Tablettenform, z.B. zur Verhütung oder als Hormonersatz in den Wechseljahren;
- Langstreckenflüge mehr als vier Stunden bzw. andere Reisen ohne ausreichende Bewegungsmöglichkeiten (langes Sitzen mit angewinkelten Beinen);
- Rauchen.

sätzlich an. So haben heterozygote Merkmals-trägerinnen unter östrogenhaltiger „Pille“ ein 35-fach erhöhtes Risiko. Weitere Risikosituationen sind Operationen, längere Bettlägerigkeit (Immobilisation), Beinverbände (z. B. Gips, Zinkleim, Schienen etc.), längere Flüge u. Reisen ohne Bewegungsmöglichkeiten, bösartige Erkrankungen, Erkrankungen, die mit Flüssigkeitsverlust einhergehen (Durchfälle etc.) (siehe Tabelle 1).

- Außerdem ist eine erhöhte Rate von Schwangerschaftskomplikationen beschrieben, so dass eine Schwangerschaft immer der besonderen Überwachung und evtl. einer Medikation mit Heparinspritzen bedarf.
- Auch bestimmte Medikamente können die Thrombosegefahr erhöhen, so z. B. Kortison in Tablettenform, bestimmte Antihormone (z. B. Tamoxifen) und viele mehr.

Wie wird das behandelt?

Die genetische Veränderung selbst kann man nicht behandeln.

- Symptomlose Merkmalsträger ohne Thrombosen in der Vorgeschichte brauchen keine dauerhafte Medikation, sie sollten lediglich auf die oben genannte Risikosituationen aufmerksam gemacht werden und dann ausreichend mit Heparinspritzen versorgt werden. Dies sind z. B. Patienten, bei denen der Befund zufällig im Rahmen einer Routineuntersuchung festgestellt wurde oder auch ggf. im Rahmen einer Familienuntersuchung. So lässt sich eine Thrombose mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit verhindern, da Thrombosen außerhalb oben genannten Risikosituationen eine Rarität sind.
- Nach Thrombosen ist eine Medikation mit einem die Blutgerinnung herabsetzenden Medikament zu empfehlen, in der Regel Phenprocoumon (oder Acenocoumarol). Die Dauer der Behandlung sollte je nach Schwere der Erkrankung 6 – 12 Monate betragen.

- Gründe für eine langfristige Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten:
 - wiederholt auftretende, d.h. rezidivierende thromboembolische Ereignisse
 - Thromboembolie völlig spontan ohne Auslöser wie z.B. OP, Schwangerschaft, Östrogene, Immobilisation
 - Kombinierte Thrombophilie, z. B. Faktor V-Mutation Leiden + Prothrombin-Mutation oder andere Kombinationen
 - Schwere Thrombophilien, z.B. Antithrombinmangel
- Es handelt sich aber immer um eine *Einzelfallsentscheidung*, in die viele Aspekte einfließen sollten.

Eine Therapie mit z. B. Acetylsalizylsäure ist in der Akutphase nach Thrombose oder als Prophylaxe in Risikosituationen nicht ausreichend.

Antibabypille, Wechseljahrspräparate?

Die „Pille“ und andere Östrogenpräparate in Tablettenform sollten abgesetzt werden.

- Ausnahme: Wenn aufgrund der Erkrankung ohnehin eine Behandlung mit Gerinnungshemmern nötig ist, kann unter Marcumar das Hormonpräparat weiter eingenommen werden. (Für Alternativen siehe Tabelle 2)

Was ist bei Kinderwunsch?

Heutzutage ist das Vorliegen einer Faktor-V-Mutation Leiden kein Hindernis mehr für eine angestrebte Schwangerschaft.

- Frauen, die bereits selbst eine Thrombose hatten, werden sofort ab Feststellung der Schwangerschaft mit einem niedermolekularen Heparin einmal tgl. behandelt. Die Frauen erlernen, sich das Heparin selbst in die Bauchfalte zu injizieren (subkutan/ flach unter die Haut), dies ist nicht schwierig. Die Heparingabe muss auch im Wochenbett bis sechs Wochen nach Entbindung fortgesetzt werden, da im Wochen-

Tab.2: Empfängnisverhütung	Wechseljahresbeschwerden
<input type="checkbox"/> Östrogenfreie Pillen, z. B. Desogestrel	<input type="checkbox"/> Östrogen-Pflaster
<input type="checkbox"/> Spirale, auch „Hormonspirale“	<input type="checkbox"/> Kombiniertes Östrogen-Gestagen-Pflaster
<input type="checkbox"/> 3-Monatspritze	<input type="checkbox"/> Pflanzliche Präparate, z. B. Soja etc.
<input type="checkbox"/> Nur bei abgeschlossener Familienplanung: Sterilisation, ggf. auch des Partners.	

bett sonst oft Thrombosen auftreten.

- Das Heparin schadet dem Kind nicht, da es nicht plazentagängig ist, d.h. es geht nicht durch den Mutterkuchen.
- Ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Entbindung besteht nicht.
- Stillen ist ohne Probleme möglich, da Heparin nicht in die Muttermilch übergeht.
- Frauen mit Faktor-V-Mutation ohne Thrombose in der Vorgeschichte bedürfen nur einer Gerinnungskontrolle während der Schwangerschaft und einer Heparinprophylaxe im Wochenbett. Diese Frauen sollten vorsichtshalber Kompressionsstrümpfe mind. des Unterschenkels tagsüber tragen.

Ist diese Störung selten?

Nein! In Europa sind ca. 6 – 8% der Bevölkerung Träger dieser Mutation. Dies erklärt die relativ hohe Rate an Gefäßerkrankung im kaukasischen Völkernstamm. In anderen Bevölkerungen (Asien, Afrika) kommt diese Mutation nicht vor. Wenn eine Genveränderung häufiger als 2% der Bevölkerung betrifft, spricht man auch von „Polymorphismus“. Richtiger wäre daher eigentlich die Bezeichnung „Faktor-V-Polymorphismus“.

Bringt diese Mutation nur Nachteile?

Laut einiger Studien wohl nicht. Es zeigte sich, dass Träger dieser Mutation einen geringeren Blutverlust bei Verletzungen, OP's und Geburten erleiden. Dies ist möglicherweise in der Entwicklungsgeschichte ein Evolutionsvorteil gewesen, so dass dieses Merkmal relativ häufig zu finden ist. Es gibt also auch eine positive Seite dieser Mutation!

Was kann ich tun?

- Es gibt leider keine Ernährungsempfehlung, die die Gerinnung positiv beeinflussen kann. Bei Übergewicht sollte allerdings mittels vollwertiger, vitaminreicher, kohlenhydratarmer Ernährung eine Gewichtsreduktion angestrebt werden (z. B. LOGI-Ernährung)
- Rauchen ist extrem schädlich für die Gefäße, dies sollten Träger einer Thrombophilie unbedingt vermeiden
- Regelmäßige Bewegung und sportliche Aktivitäten sind als Thromboseschutz sehr zu empfehlen (3 x wöchentlich 30 Min. Ausdauersport), auch bei bereits stattgehabter Thrombose. Nur

bei frischen Thrombosen sollte eine Pause etwa von etwa 3 Monaten eingelegt werden.

- Sind bereits Thrombosen aufgetreten, sollten sie sich zur Vermeidung eines Rezidivs, d.h. des Wiederauftretens einer Thrombose, sorgfältig an die vorgeschriebene Medikation halten, wenn diese notwendig ist.
- In den klassischen Risikosituationen für Thrombosen (OP, Bettlägerigkeit ab 3 Tagen Dauer, Immobilisation der Beine, lange Flug- und Autoreisen > 4 Std. bei abgeknickten Beinen) ist auf eine ausreichend hoch dosierte Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin zu achten (in der Regel mind. 4000 – 5000 Einheiten 1 x tgl. subkutan in die Bauchfalte gespritzt), (siehe Tabelle 1). Patienten die Gerinnungshemmer einnehmen benötigen keine zusätzliche Heparingabe.
- Auch das Tragen von Stützstrümpfen (Kompressionstherapie) ist unbedingt zu empfehlen, da hiermit das Risiko einer häufigen, unangenehmen Spätkomplikation, des sog. postthrombotischen Syndroms (Schwellungen, Hautveränderungen, „offene Beine“), minimiert werden kann. Die Strümpfe sollten also optimalerweise bis zwei Jahre nach Thrombose regelmäßig getragen werden.
- Auch abendliches Hochlegen der Beine ist sinnvoll. Hitzeeinwirkung auf die Beine, insbesondere durch dauerhafte Sonneneinstrahlung, sollte vermieden werden. Saunabesuche werden dagegen, wegen des Wechsels Kälte/Wärme, von einigen Patienten als angenehm empfunden. Hier gilt also: Einfach ausprobieren!

Verfasserin Dr. Dr. med. Hannelore Rott, Fachärztin für Transfusionsmedizin, MVZ Labor Duisburg, Königstr. 53, D-47051 Duisburg; E-Mail: ambulanz@mvz-labor-duisburg.de

17. Jahrestagung der GSB'ler

am Samstag den 1. Mai 2010 in der Klinik Höhenried von 09:30 bis 16:00 Uhr

Themen u.a.:

„Die Herzinsuffizienz“ – Problem vor und nach Herzklappen-Operation

„Schlafmedizin in der Kardiologie“ – zunehmende Bedeutung auch für Herzklappen-Operierte?

Der Bericht aus dem Gerinnungslabor

Teilnahmegebühr Euro 20,-- hierin sind Mittagessen und Abschlusskaffee enthalten.

Anmeldung in Info: Dr. Dirk Michel, Klinik Höhenried, Tel.: 08158-7244, Fax: 08158-997747, E-Mail: dirk.michel@hoehenried.de