



Thrombophilie –

angeborene und erworbene Risiken für Durchblutungsstörungen

Bedeutung für die Therapie bei

Thrombose | Embolie | Infarkt | Schwangerschaftskomplikationen



INHALT

1 	Vorwort	4
2 	Thromboseneigung (Thrombophilie)	6
2.1	Was bedeutet Thrombophilie?	7
2.2	Wie funktioniert die Blutgerinnung?	8
2.3	Was ist eine Thrombose/Embolie/ein Infarkt?	8
3 	Angeborene und erworbene Gerinnungsstörungen als Risikofaktor	10
3.1	Die APC-Resistenz bzw. die Faktor V-Leiden-Mutation G1691A	11
3.2	Die Prothrombin-Mutation G20210A	12
3.3	Der Mangel an körpereigenen Hemmstoffen der Gerinnung (Protein C, Protein S, Antithrombin)	12
3.4	Das Antiphospholipid-Syndrom	13
3.5	Der erhöhte Homocysteinspiegel/MTHFR-Mutationen	14
3.6	Der erhöhte Spiegel von Lipoprotein (a)	17
3.7	Thrombophile Störungen der Blutplättchen (Thrombozyten)	18
3.8	Der erhöhte Spiegel von Faktor VIII	19

Bildnachweis:

© Gerinnungszentrum Rhein-Ruhr (S. 4, 40), Fotograf: Arndt Oehmichen; © GZRR (S. 37); Illustrationen: Susanne Noll-Helget.

© pressmaster (Titelfoto, S. 6); © Angelika Bentin (S. 2); © Galina Barskaya (S. 10); © guillaume (S. 20); © vgstudio/© Jezper (Montage S. 24);
© Maren Winter/© dima_pics/© Dionisvera (Montage S. 27); © Kalle Kolodziej/© jan stopka (S. 28/29); © Kzenon (S. 30); © Yuri Arcurs (S. 32, 36);
© Marina Lohrbach (S. 38); © Peter Atkins/© Feng Yu/© Dmitri Stalnuhin (Montage S. 38/39); © Olivier (S. 41) – alle: fotolia.com.

4 Expositionelle und erworbene Risikofaktoren	20
4.1 Expositionelle Risiken	21
4.2 Erworbene Risiken	22
5 Therapeutische Möglichkeiten	24
5.1 Patienten mit Thrombophilie ohne Gefäßverschlüsse in der Vorgeschichte	25
5.2 Patienten, die schon eine Thrombose/Embolie hatten	25
5.3 Wer benötigt eine lebenslange gerinnungshemmende Therapie?	25
5.4 Ernährung bei Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA)	26
5.5 Patienten mit arteriellen Gefäßverschlüssen (Herzinfarkt, Schlaganfall u.a.)	26
5.6 Senkung des Homocysteinspiegels	27
5.7 Allgemeine Empfehlungen	28
6 Vererbung	30
7 Thrombophilie und Schwangerschaft	32
8 Thrombophilie und Empfängnisverhütung bzw. Hormontherapie in den Wechseljahren	36
8.1 Empfängnisverhütung bei Thrombophilie	37
8.2 Hormonersatztherapie in den Wechseljahren bei Thrombophilie	38
9 Diagnostik	40



7

VORWORT

Liebe Patienten, liebe Patientinnen!

Sie wurden zu uns überwiesen, weil bei Ihnen der Verdacht einer Thrombophilie besteht oder diese bereits nachgewiesen wurde. Unter Thrombophilie versteht man einen Zustand der Gefahr vermehrter Thrombusbildung im Gefäßsystem, d. h. die Bildung von Blutgerinnseln oder Blutpfropfen in den Blutgefäßen. Das Gerinnsel bezeichnet man als Thrombus. Deshalb spricht der Arzt auch von einer Thrombose.

Bei den meisten Patienten mit Gefäßverschlüssen liegt eine Veränderung im Blutgerinnungssystem vor, die angeboren ist und/oder erworben sein kann.

Heute können wir mit Hilfe der Labor Diagnostik zahlreiche genetische und erworbene Störungen identifizieren. Diese Störungen sind durchaus nicht selten, denn ca. 7-10 % der Bevölkerung Europas sind Träger einer oder mehrerer genetischer Thromboseneigungen. Da die verschiedenen Gerinnungsstörungen eine unterschiedlich starke Neigung zur Bildung von Thrombosen aufweisen, ist es wichtig, die häufigsten genetischen Störungen zu kennen, damit eine entsprechende Vorbeugung und wenn nötig eine optimal auf die jeweilige Thromboseneigung zugeschnittene Behandlung durchgeführt werden kann.



Thrombophilie:

ICH?

Meist ist die genetische Thrombophilie nicht die alleinige Ursache für die Thromboseentstehung. Durch zusätzlich vorhandene Risikofaktoren, wie z. B. eine Schwangerschaft, die Einnahme der „Pille“ oder auch operative Eingriffe, kommt es schließlich zu einem Verschluss eines Blutgefäßes.

Eine Thrombophilie kann auch die Ursache sein für Schwangerschaftskomplikationen wie z. B. wiederkehrende Fehl- oder Frühgeburten. In einem eigenen Kapitel werden wir Ihnen diese Problematik näher bringen.

In dieser Broschüre möchten wir Sie über die bekannten und häufigsten erblichen Gerinnungsstörungen informieren, über zusätzliche Risikosituationen als Auslöser für Thrombosen, aber auch über Behandlungsmöglichkeiten und über Vererbung.

Scheuen Sie sich nicht, uns oder Ihren Arzt zu fragen, wenn Sie etwas nicht verstehen. Gerne beantworten wir Ihre Fragen, denn wir möchten Sie vor Thrombosen bewahren.

Dr. med. Hannelore Rott
Dr. med. Susan Halimeh
Dr. med. Günther Kappert

Gerinnungszentrum Rhein-Ruhr
Ambulanz und Fachlaboratorium
für Gerinnungserkrankungen/Hämophilie



Thromboseneigung (Thrombophilie)

Griechisch:
„Neigung zum Blutgerinnsel“

ZUSAMMENFASSUNG:

Thrombophilie oder das Synonym Thromboseneigung bezeichnet die Neigung zur Bildung von Blutgerinnseln innerhalb von Blutgefäßen. Grundsätzlich führen ganz unterschiedliche Ursachen zu dieser Gerinnselbildung. Angeborene Störungen sind weit verbreitet und spielen als Risikofaktor eine große Rolle. Zusätzliche Faktoren wie Genussmittelkonsum oder einseitige Ernährung können das Risiko für eine Gerinnselbildung dann potenzieren.

Je nach Lokalisation des Gerinnsels spricht man von einer Thrombose, einem Infarkt oder einer Embolie.

2 Thromboseneigung (Thrombophilie)

● 2.1 Was bedeutet Thrombophilie?

Der Begriff „Thrombophilie“ kommt aus dem Griechischen und bedeutet so viel wie: „Neigung zur Thrombenbildung“. Der Begriff beschreibt einen angeborenen und/oder erworbenen Zustand mit vermehrter Neigung von Blutgerinnseln. Ein Thrombus ist ein Blutgerinnsel oder ein Blutpfropf, der ein Gefäß teilweise oder auch völlig verschließen kann. Hierdurch können starke Beschwerden entstehen.

Unterschiedliche Ursachen können zur Gerinnselbildung führen. Die häufigsten Thrombophilien stellt Tabelle 1 dar. Diese verschiedenen Ursachen werden auch als Risikofaktoren bezeichnet. Je mehr Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, um so größer ist die Gefahr für den Betroffenen, einen Blutgefäßverschluss zu erleiden. Da angeborene Störungen der Blutgerinnung weit verbreitet sind – mind. 7-10 % der

Bevölkerung Europas sind Träger einer oder gar mehrerer genetischer Thromboseneigungen – spielt die genetische Thrombophilie als Risikofaktor eine bedeutende Rolle. Mit Hilfe moderner Gerinnungsdiagnostik sind angeborene Störungen der Blutgerinnung schnell und zuverlässig erkennbar. Für Betroffene ist es wichtig, darüber Bescheid zu wissen, um beim Auftreten zusätzlicher Risikosituationen mit dem Arzt über vorbeugende Maßnahmen sprechen zu können. Dies ist z. B. bereits der Fall bei einem Langstreckenflug oder bei einer heftigen Grippe mit Bettlägerigkeit.

Meist beeinflusst die Diagnose einer Thrombophilie auch die Therapieentscheidung des Arztes, z. B. zur Frage der Dauer bzw. der Art der Therapie mit gerinnungshemmenden Medikamenten.

Die bekanntesten Thrombophilien stellt Tabelle 1 dar:

Thrombophilie oder das Synonym Thromboseneigung bezeichnet die Neigung zur Bildung von Blutgerinnseln innerhalb von Blutgefäßen.

Tabelle 1: Die bekanntesten Thrombophilien

Thrombophilie	Ursache	Häufigkeit in der EU	Häufigkeit bei Thrombosepatienten
Faktor V-Leiden-Mutation/ APC-Resistenz	Mutation im Faktor V, Chromosom 1	5 %	Bis 40 %
Prothrombin-Mutation G20210A	Mutation im Faktor II, Chromosom 11	2 %	10 %
Mangel an Protein C, Protein S, Antithrombin	Viele versch. Mutationen	0,1 %	Bis 5 %
Antiphospholipid-Syndrom	Unklar, Infekte und familiäre Veranlagung	0,1 %	5 %
Homocystein erhöht	Meist Ernährung, Rauchen und familiäre Neigung	5 - 7 %	Bis 15 %
Thrombophilie der Thrombozyten	Verschiedene Mutationen, → siehe Kapitel 3.7	14 - 20 %	Bis 40 %
Lipoprotein (a) erhöht	Vererbung der Anzahl der Apolipoprotein (a) Kringel-Mutationen	7 %	20 %

Die Blutgerinnung dient gewissermaßen als „Reparaturmechanismus“ bei Verletzungen und ist damit eine lebenswichtige Schutzfunktion des Körpers.

2.2 Wie funktioniert die Blutgerinnung?

Die **Blutgerinnung** dient gewissermaßen als „Reparaturmechanismus“ bei Verletzungen und ist damit eine lebenswichtige Schutzfunktion des Körpers. Im gesunden Zustand muss das Blut in den Gefäßen ungestört fließen können, um die Körperzellen mit lebensnotwendigen Nährstoffen und mit Sauerstoff zu versorgen. Verletzen wir uns, so sorgt die Blutgerinnung für den Verschluss der Wunde. Sie bewahrt uns somit vor dem Ausbluten, aber auch vor dem Eindringen von Krankheitskeimen durch die offene Wunde. Für diesen Gerinnungsvorgang werden zahlreiche „Gerinnungsmitarbeiter“ tätig. Ein kompliziertes Zusammenspiel verschiedener Gerinnungsfaktoren und Gerinnungsschritte ist für das reibungslose Funktionieren der „Wundreparatur“ notwendig. Zusammen mit den Blutplättchen, den sog. Thrombozyten, wird der „Klebstoff“ Fibrin für den Wundverschluss aktiviert.

2.3 Was ist eine Thrombose/ Embolie/ein Infarkt?

Das Blut kann auch spontan gerinnen, ohne dass eine Verletzung vorliegt. Die wichtigsten Ursachen hierfür sind:

- ein verlangsamer Blutfluss, z. B. durch Bettlägerigkeit oder einengende Verbände (z. B. Gips)
- eine Veränderung der Gefäßinnenwände, z. B. durch Ablagerungen oder mangelnde Versorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff
- eine direkte Veränderung der Zusammensetzung des Blutes, z. B. durch erbliche und/oder erworbene Veränderungen = Thrombophilie

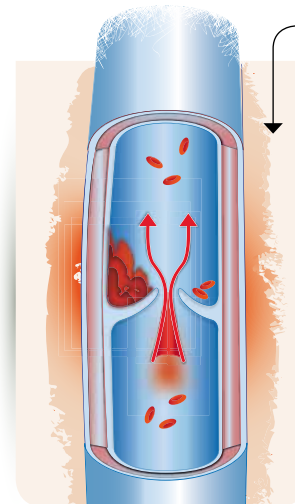
Der Mensch hat 2 verschiedene Sorten von Blutgefäßen:

- **Venen** = Blutgefäße, die das sauerstoffarme Blut aus den Organen zurück zum rechten Herzen bringen
- **Arterien** = Blutgefäße, die vom linken Herzen wegführen und die Organe mit sauerstoffreichem Blut versorgen

Wenn ein Blutgerinnsel ein Gefäß vollständig verschließt, dann kommt es zu unterschiedlichen Erkrankungen, je nachdem, welche Gefäßart betroffen ist.

a) Verschluss einer Vene = Thrombose

Vorrangig betroffen sind die tiefen Bein- und Beckenvenen, weil das Blut von „unten“ herzwärts hochgepumpt werden muss. Wenn das Blut nicht abfließen kann, kommt es zu einer unangenehmen, meist schmerzhaften Stausituation. Das Bein ist dann meist geschwollen.



Thrombose: Verschluss einer Vene



Thrombose: Verschluss einer Vene

Embolie: abgelöster und mit dem Blutstrom weitergeschwemmter Thrombus

Infarkt: Verschluss einer Arterie

Die gefährlichste Komplikation der Thrombose ist die Lungenembolie. Wenn z. B. aus der Beinvene ein losgelöster Thrombus (Embolus) in den Lungenkreislauf gelangt, dann kommt es zu einem akuten Verschluss der Lungengefäße = **Lungenembolie**.

Hierdurch kommt es zu einer akuten Stauung des Blutes im Herzen und zu Sauerstoffmangel. Eine Lungenembolie ist daher potenziell immer als lebensbedrohlich anzusehen.

Neuere Untersuchungen haben ergeben, dass tatsächlich etwa die Hälfte aller Patienten mit einer Thrombose des Beines gleichzeitig eine Lungenembolie haben, auch wenn diese vom Patienten selbst nicht immer bemerkt wird.

Thrombosen betreffen zwar weit überwiegend die Beine, können prinzipiell aber auch in anderen Venen vorkommen, hier die wichtigsten:

- **Darm** = Mesenterialvenenthrombose
- **Gehirn** = Sinusvenenthrombose
- **Arm** = Subclaviathrombose
- **Leber** = Budd-Chiari-Syndrom u. a.

Spätfolgen von Thrombosen können sein: anhaltende Beinschmerzen, Neigung zu Beinschwellungen und Wundheilungsstörungen der Beine.

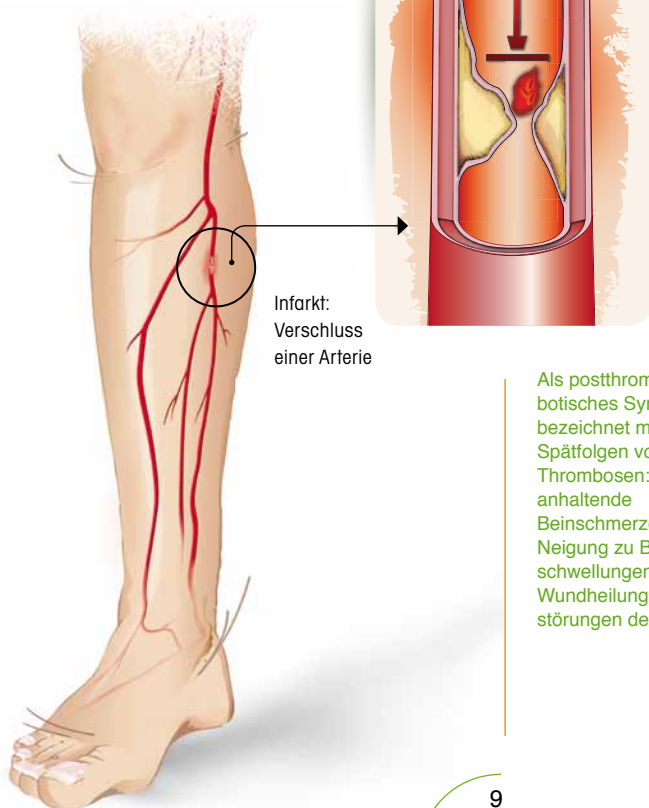
Man spricht dann von einem sog. **postthrombotischen Syndrom** (im Volksmund: „**offene Beine**“). Ein postthrombotisches Syndrom ist meist nur schwer zu behandeln, weswegen Thrombosen unbedingt vermieden werden müssen.

b) Verschluss einer Arterie = Infarkt

Hierbei wird die Sauerstoffversorgung des betroffenen Organes sehr schnell unterbrochen. Es kommt hierdurch leider oft zum schnellen Funktionsverlust des betroffenen Blutstromgebietes bzw. Organs.

Wird eine herzversorgende Arterie verschlossen, entsteht ein **Herzinfarkt**; verschließt ein solches Blutgerinnsel eine hirnersorgende Arterie, dann kommt es zu einem **Schlaganfall**.

Oft kommen auch Durchblutungsstörungen der Beine vor (im Volksmund sog. „**Raucherbein**“), das Bein ist dann kalt und schmerzt stark bei Belastung. ■



Infarkt:
Verschluss
einer Arterie

Als postthrombotisches Syndrom bezeichnet man Spätfolgen von Thrombosen: anhaltende Beinschmerzen, Neigung zu Beinschwellungen und Wundheilungsstörungen der Beine.



KAPITEL 3

Angeborene und erworbene Gerinnungsstörungen (Thrombophilie) als Risikofaktor

ZUSAMMENFASSUNG:

Thrombophile Gerinnungsstörungen sind angeboren oder erworben.

Die Ursachen der Störungen zur Gerinnungsbildung können dabei an verschiedenen Stellen des Körpers auftreten. Im Gerinnungssystem selbst sind hauptsächlich genetische Veränderungen der Gerinnungsfaktoren II (Prothrombin-Mutation) und V (Faktor V-Leiden-Mutation bzw. APC-Resistenz) relevant.

Aber auch der Mangel an körpereigenen Hemmstoffen der Blutgerinnung wie Protein C und S oder Antithrombin führen zur erhöhten Gerinnungsbildung. Antikörper, so genannte Antiphospholipidantikörper, die nach banalen Infekten erworben werden, stellen Risikofaktoren dar. Selbst körpereigene Bausteine wie das Eiweiß Homocystein oder das Blutfett Lipoprotein (a) können zu Thrombosen oder Infarkten führen, wenn sie erhöht sind. „Überaktivitäten“ der Blutplättchen sind mitverursachend für arterielle Gefäßverschlüsse.

3 Angeborene und erworbene Gerinnungsstörungen (Thrombophilie) als Risikofaktor

„Was bedeutet die Faktor V-Mutation?“

Bei ca. 70 % aller Thrombosepatienten liegt eine angeborene thrombophile Gerinnungsstörung vor, die als wichtiger Risikofaktor betrachtet werden muss. Jedoch ist die Risikobereitschaft für eine Thrombose bei den verschiedenen Gerinnungsstörungen unterschiedlich, denn sie ist abhängig von der jeweiligen zugrunde liegenden Störung für die Thrombophilie. Die thrombophile Gerinnungsstörung kann an verschiedenen Stellen auftreten, nicht nur im Gerinnungssystem selbst. Dementsprechend betrifft sie nicht nur die unterschiedlichen „Gerinnungsmitarbeiter“, wie z. B. Gerinnungsfaktoren, Hemmstoffe der Gerinnung und Blutplättchen (Thrombozyten), sondern z. B. auch Enzyme, Fette oder den Eiweißstoffwechsel.

Die folgenden Kapitel informieren Sie ausführlich über die häufigsten bekannten Gerinnungsstörungen.

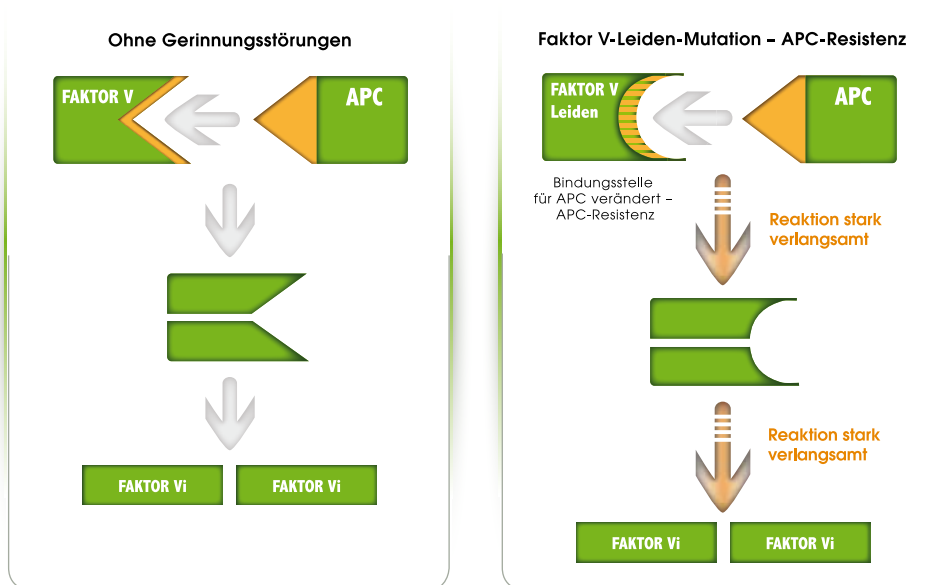
● 3.1 Faktor V-Leiden-Mutation (G1691A), auch APC-Resistenz genannt

Die **APC-Resistenz** (APC heisst: Aktiviertes Protein C) wurde erstmals 1994 an der Universität der holländischen Stadt Leiden beschrieben und wird deshalb auch nach dem Ort ihrer Entdeckung als Faktor V-Leiden-Mutation benannt.

? Was bedeutet die Faktor V-Leiden-Mutation bzw. APC-Resistenz?

Hierbei handelt es sich um die häufigsten Thromboseneigung in Europa und Nordamerika, ca. 5 % der Bevölkerung sind Träger dieser Mutation.

Bei der APC-Resistenz handelt es sich um die häufigste Thromboseneigung in Europa und Nordamerika, ca. 5% der Bevölkerung sind Träger der Mutation.



„Was sind genetisch bedingte Thromboseneigungen?“

Heterozygot bedeutet:
Die Genveränderung ist mischerbig, d. h. sie wurde nur von einem Elternteil weitergegeben.

Homozygot bedeutet:
Die Genveränderung ist reinerbig. Sie wurde von beiden Eltern weitergegeben.

Kennzeichen dieser Erkrankungen sind Thrombosen oberhalb der Leiste, insbesondere Darm und Gehirn.

Durch diese Mutation wird zu viel des wichtigen Gerinnungsfaktors II des Blutes produziert. Dies führt zur verstärkten Gerinnbarkeit des Blutes und somit zur Thromboseneigung.

Diese Mutation betrifft den Austausch eines Eiweißes indem wichtigen Gerinnungsfaktor V des Blutes (Faktor V). Dadurch kann ein körpereigener Hemmstoff der Gerinnung, nämlich das aktivierte Protein C, nicht mehr ausreichend am Faktor V binden. Es kommt zu einer verstärkten Gerinnbarkeit des Blutes. Die Störung liegt auf dem Chromosom (Teil der Erbanlage) Nr. 1. Da alle Chromosomen (bis auf die 2 Geschlechtschromosomen bei Männern) in doppelter Form vorliegen, kann entweder nur ein Chromosom betroffen sein oder beide Chromosomen.
→ *Siehe hierzu auch Kapitel 6 „Vererbung“.*

Was bedeutet das für Merkmalsträger?

Heterozygote Merkmalsträger weisen ein ca. 5- bis 10-fach erhöhtes Thromboserisiko auf, homozygote Merkmalsträger ein 80- bis 100-faches Risiko.

Die Thrombosewahrscheinlichkeit steigt aber noch einmal zusätzlich an, wenn weitere Risikosituationen hinzu kommen.

→ *Siehe Kapitel 4 „Expositionelle und erworbene Risikofaktoren“.*

→ *Zur Behandlung siehe Kapitel 5.*

→ *Zum Thema „Schwangerschaft“ siehe Kapitel 7.*

● 3.2 Prothrombin-Mutation G20210A

Wie der Name sagt, handelt es sich hierbei um eine **Mutation** im Gen des wichtigen Gerinnungsfaktors II des Blutes. Der Faktor II heißt in der Fachsprache Prothrombin. Durch diese Mutation wird zu viel dieses wichtigen Gerinnungsfaktors produziert. Dadurch finden sich bei Patienten mit dieser Mutation i. d. R. erhöhte Prothrombin-Spiegel im Blut. Diese führen zu einer verstärkten Gerinnbarkeit des Blutes mit Thromboseneigung. Die Störung liegt auf dem Chromosom (Teil der Erbanlage) Nr. 11. Da alle Chromosomen (bis auf die 2 Geschlechtschromosomen bei Männern) in doppelter Form vor-

liegen, kann entweder nur ein Chromosom betroffen sein oder beide Chromosomen.

→ *Siehe hierzu auch Kapitel 6 „Vererbung“.*

Was bedeutet das für Merkmalsträger?

Heterozygote Merkmalsträger weisen ein ca. 3- bis 5-fach erhöhtes Thromboembolierisiko auf, homozygote Merkmalsträger ein noch viel höheres Risiko. **Homozygote** Träger sind aber extrem selten, deswegen ist das Risiko in Zahlen nicht sicher bezifferbar.

Thrombosen oberhalb der Leiste, z. B. im Darm oder im Gehirn, sollen bei Patienten mit dieser Mutation häufiger sein. Dies betrifft insbesondere Frauen, die östrogenhaltige Medikamente einnehmen. Zusätzlich wird auch ein erhöhtes arterielles Gefäßrisiko (Herzinfarkt, Schlaganfall) bei diesen Patienten beobachtet.

● 3.3 Der Mangel an körpereigenen Hemmstoffen der Blutgerinnung/ Protein C, Protein S, Antithrombin

Antithrombin, Protein C und Protein S sind körpereigene Hemmstoffe der Gerinnung im Blut. Sie sorgen dafür, dass die Blutgerinnung auf den Ort des „Gefäßdefektes“, z. B. der Wunde, begrenzt bleibt. Ist die Gerinnungsaktivität ausreichend und eine Blutungsquelle verschlossen, helfen diese Hemmstoffe beim „Abschalten“ der Blutgerinnung.

Es gibt angeborene Mangelzustände dieser körpereigenen Gerinnungshemmstoffe. Meist ist die Aktivität des entsprechenden Hemmstoffes dabei auf die Hälfte des Normwertes (50 %) vermindert, d. h. die Patienten sind heterozygote Merkmalsträger einer Mutation. Dies bedeutet, dass die Störung nur auf einem der zwei für das Eiweiß zuständigen Chromosomen beschränkt ist. Ein völliges Fehlen (homozygote Mutation, beide zuständigen Chromosomen gleichzeitig

betroffen) eines dieser Hemmstoffe ist nicht mit dem Leben vereinbar. Betroffene Neugeborene mit einem vollständigen Mangel eines dieser Gerinnungshemmstoffe versterben i. d. R. leider sofort nach der Geburt an schwersten Gerinnungsstörungen. → *Siehe hierzu auch das Kapitel 6 „Vererbung“.*

Echte angeborene Mangelzustände von Protein C, Protein S und Antithrombin sind daher eher selten, nur etwa 5 % der Thrombosepatienten weisen einen solchen Mangel auf.

Was bedeutet das für Merkmalsträger?

Ein Mangel an körpereigenen Gerinnungshemmstoffen führt zu einer deutlich erhöhten Thromboseneigung. Im Allgemeinen treten Thrombosen bei diesen Mangelzuständen erst ab der Pubertät auf, selten jedoch auch bereits im Kindesalter. Mit zunehmendem Lebensalter steigt das Risiko dann drastisch an. Die Thrombosewahrscheinlichkeit steigt aber noch einmal zusätzlich an, wenn weitere Risikosituationen hinzutreten.

→ *Siehe Kapitel 4 „Expositionelle und erworbene Risikofaktoren“.*

Oft ist daher eine lebenslange gerinnungshemmende Therapie erforderlich.

→ *Siehe auch Kapitel 5 „Therapeutische Möglichkeiten“.*

Der Antithrombin-Mangel hat eine besondere Bedeutung in der Schwangerschaft. Patientinnen mit Antithrombinmangel erleiden extrem häufig Thrombosen und Embolien in Schwangerschaft und Wochenbett, aber auch bei Einnahme von Östrogenen.

→ *Siehe hierzu auch Kapitel 7 „Thrombophilie und Schwangerschaft“.*

Die Bestimmung von Protein S kann diagnostische Probleme bereiten, weswegen häufig fälschlich die Diagnose eines Protein-S-Mangels gestellt wird.

→ *Siehe hierzu Kapitel 9 „Diagnostik“.*

● 3.4 Das Antiphospholipid-Syndrom

Das Antiphospholipid-Syndrom ist im eigentlichen Sinne keine ererbte Gerinnungsstörung, sondern sie wird im Laufe des Lebens erworben. Die Ursache dafür ist unbekannt, jedoch scheinen bestimmte banale Infektionen eine Rolle zu spielen mit einer nachfolgenden Fehlregulation des Immunsystems. Frauen sind achtmal häufiger betroffen als Männer.

Interessant ist, dass erhöhte Spiegel von Antiphospholipid-AK familiär gehäuft auftreten, so dass doch eine genetische (vererbte) Komponente vermutet werden darf. Eine Familienuntersuchung ist daher sinnvoll.

? Was bedeutet Antiphospholipid-Syndrom?

Diese Erkrankung gehört zu den „Autoimmunerkrankungen“. Normalerweise bildet der Körper nur Abwehrstoffe (Antikörper) gegen Bestandteile, die nicht zum Körper gehören, d. h. die körperfremd sind, wie z. B. gegen Bakterien und Viren. Bei **Autoimmunerkrankungen** werden krankhafterweise Antikörper gegen körpereigene Bestandteile gebildet und diese führen dann zur Erkrankung des betreffenden Gewebes.

Beim Antiphospholipid-Syndrom werden aus unbekanntem Grund Antikörper gegen körpereigene Bestandteile der Zellmembran gebildet. Diese beeinflussen die Gerinnung erheblich und es kommt zu einer starken Neigung zu Thrombosen und Embolien, aber auch zu arteriellen Gefäßverschlüssen wie Herzinfarkten und Schlaganfällen.

Darüberhinaus kann es durch das Antiphospholipid-Syndrom zu **Fehlgeburten** und Schwangerschaftskomplikationen kommen wie Eklampsie, Präeklampsie, HELLP-Syndrom, Früh- und Mangelgeburten (→ *siehe auch Kapitel 7*). Selten können diese Antikörper in der Schwangerschaft von der Mutter über die Plazenta auf das Kind

Autoimmunerkrankungen: Viele Krankheitserreger sind körpereigenen Strukturen sehr ähnlich. Antikörper, die zur Bekämpfung der Erreger gebildet wurden, reagieren nach Abklingen der Infektion mit „ähnlich aussehendem“ körpereigenem Gewebe. Phospholipide sind Bestandteile der Zellhüllen. Es gibt unterschiedliche Phospholipidantikörper, die zu einer Gruppe zusammengefasst sind.

Fehlgeburten und Schwangerschaftskomplikationen können durch das Antiphospholipid-Syndrom entstehen.

Homocystein wirkt schädlich auf die Innenschicht der Gefäße und erleichtert die Anlagerung von „schlechtem“ Cholesterin (LDL). Dies führt zu einem deutlich erhöhten Risiko von Gefäßverschlüssen.

In 10 % der Fälle ist das APS mit weiteren Autoimmunerkrankungen vergesellschaftet.

übertragen werden und dabei bereits beim Ungeborenen zu Erkrankungen führen.

Das Antiphospholipid-Syndrom kann in etwa 10 % der Fälle auch mit schon bestehenden anderen **Autoimmunerkrankungen** vergesellschaftet sein, wie z. B. rheumatischen Erkrankungen und Schilddrüsenerkrankungen. Eine diesbezügliche Laboruntersuchung wird daher empfohlen. Oft ist bei anhaltend hohen Antiphospholipid-Antikörperspiegeln eine langfristige blutgerinnungshemmende Therapie erforderlich.

3.5 Der erhöhte Homocysteinspiegel/ MTHFR-Mutation

? Was ist Homocystein?

Homocystein entsteht im Blut beim Abbau bestimmter Eiweiße (der Aminosäure Methionin), die mit der Nahrung aufgenommen werden. Das Homocystein wirkt bei erhöhten Blutkonzentrationen schädlich auf die Innenschicht der Gefäße (Endothel), erleichtert die Anlagerung von „schlechtem“ Cholesterin (LDL) und führt so bei erhöhten Werten im Blut zu einem deutlich erhöhten Risiko von Gefäßverschlüssen sowohl der Arterien (Herzinfarkte, Schlaganfälle, Thrombosen, Embolien) als auch der Venen (Thrombosen, Lungenembolien).

Ein Zusammenhang mit einer erhöhten Rate von Schwangerschaftskomplikationen bei Frauen mit erhöhtem Homocysteinspiegel wie z. B. Fehlgeburten ist ebenfalls beschrieben worden → *siehe hierzu auch Kapitel 7*. Der Normalwert des Homocysteins liegt unter 13 µmol/l. Etwa 5 – 7 % der Bevölkerung haben einen erhöhten Homocysteinspiegel.

? Was sind die Ursachen für erhöhte Homocysteinspiegel?

Verhalten und Ernährung:

Die wesentlichen Ursachen für einen erhöhten Homocysteinspiegel sind nicht angeboren, sondern liegen im Verhalten des Patienten, und zwar v. a. in seiner Ernährung! Ein erhöhter Homocysteinspiegel gibt meist Hinweis auf eine „ungesunde“ Lebensweise mit ungenügender Vitaminversorgung. Meist essen die betroffenen Patienten zu wenig Salat und Gemüse. Insbesondere die Folsäure ist wichtig für den Homocysteinstoffwechsel, ein Folsäure-Mangel führt zu erhöhten Homocystein-Werten.

Tabelle 2: Diagnosekriterien für ein Antiphospholipid-Syndrom (aktualisiert 2006 Sydney)

Laborkriterien	Klinische Kriterien
Anti-Cardiolipin IgG- und/oder IgM-AK (und/oder andere Antiphospholipid-AK) mittlerer bis hoher Titer bei mind. 2 unabhängigen Untersuchungen im Abstand von 12 Wochen, gemessen mit einem β 2-Glykoprotein-I-abhängigen AK-ELISA-Test	Thrombose venös und/oder arteriell an beliebiger Stelle
Gesichertes positives Lupus-Antikoagulans	Mind. 3 ungeklärte Aborte vor der 10. SSW und/oder mind. eine Frühgeburt vor der 34. SSW wg. Eklampsie, Präeklampsie oder schlechter Plazentadurchblutung und/oder Tod mind. eines Fötus ab der 10. SSW

Die Diagnose-Voraussetzungen wurden 2006 in Sydney aktualisiert.

Die **Diagnose** eines Antiphospholipid-Syndroms wird gestellt, wenn mindestens ein Laborkriterium und mindestens ein klinisches Kriterium nachgewiesen wurde, wie in Tabelle 2 dargestellt.

Weitere unverzichtbare Vitamine im Homocystein-Stoffwechsel sind die Vitamine B6 und B12. Ein Mangel eines oder mehrerer dieser Vitamine ist daher die häufigste Ursache für einen erhöhten Homocysteinspiegel.

- Auch das **Rauchen** spielt eine wesentliche Rolle. Raucher haben i. d. R. deutlich höhere Homocysteinspiegel als Nichtraucher!
- **Genetische Ursachen:**

Ein Enzym, das für den Abbau des Homocystein verantwortlich ist, ist die sog. MTHFR (Methylentetrahydrofolatreduktase). Dieses Enzym kann in veränderter Form vorliegen (verschiedene MTHFR-Polymorphismen, z. B. C677T oder A1298C, ggf. noch weitere).

Ein „Polymorphismus“ bezeichnet eine Genveränderung, die in der Bevölkerung sehr häufig vorkommt. Diese Polymorphismen führen zu einer Funktionsminderung des Enzyms und können damit zu erhöhten Homocystein-Spiegeln führen.

Da alle Chromosomen (bis auf die 2 Geschlechtschromosomen bei Männern) in doppelter Form vorliegen, kann entweder nur ein Chromosom betroffen sein (heterozygoter Merkmals-Träger) oder beide Chromosomen (homozygoter Merkmals-Träger). Homozygote Merkmals-Träger haben höhere Homocysteinspiegel als heterozygote und diese wiederum höhere als Menschen ohne Polymorphismus der MTHFR. Insgesamt erhöht also das Vorliegen eines MTHFR-Polymorphismus die Wahrscheinlichkeit, einen erhöhten Homocysteinspiegel zu entwickeln. Die Polymorphismen im MTFHR-Gen sind recht häufig, ca. 45 % der Bevölkerung sind heterozygote Merkmalsträger,

ca. 15 % sind homozygote Merkmals-träger. Die Polymorphismen der MTHFR sind in der Bevölkerung deutlich häufiger als erhöhte Homocysteinspiegel. Hieraus folgt, dass die Genetik nicht die entscheidende Rolle spielt bei der Entwicklung eines erhöhten Homocysteinspiegels, sondern vielmehr die Lebensweise des Patienten.

Merke! Träger eines MTHFR-Polymorphismus, die einen normalen Homocysteinspiegel haben, tragen kein erhöhtes Risiko für Gefäßverschlüsse und bedürfen daher auch keinerlei Behandlung. Lediglich die Genveränderung stellt also sicher keine „Erkrankung“ dar, sondern ist immer in Zusammenhang mit dem Homocysteinspiegel und anderen Laborwerten sowie den ggf. vorliegenden Vorerkrankungen zu bewerten!

Tabelle 3:
Homocystein-Richtwerte zur Risikoabschätzung

Nüchternwert
< 8 µmol/l kein erhöhtes Homocystein-abhängiges Risiko.
8 - 10 µmol/l grenzwertiger Befund. Schädliche Auswirkungen, beispielsweise über Einfluss auf die Gerinnung, bereits möglich. Erhöhtes Risiko daher nicht auszuschließen, Behandlung empfohlen.
10 - 15 µmol/l erhöhter Homocysteinspiegel mit gefäßaggressiven Wirkungen: deutliche Risikosteigerung, z. B. für Gefäßeinengungen an der Karotis, durch Studien belegt. Behandlung erforderlich.
>15 µmol/l deutlich erhöhte Homocysteinkonzentration mit deutlich gesteigertem Arterioskleroserisiko in den Gefäßgebieten Herz, Gehirn, periphere Arterien, erhöhtes Risiko für Thromboembolien; Behandlung unbedingt erforderlich. Verdopplung des Risikos für Alzheimer und Parkinson.

• **Andere schwere angeborene Stoffwechseldefekte**

(Cystathionin-Beta-Synthase-Mangel, totales Fehlen der MTHFR u. a.) des Homocysteinkreislaufs können vorkommen, sind aber glücklicherweise extrem selten. Die Homocysteinerhöhung ist bei diesen Patienten so stark, dass oft schon betroffene Kinder an Gefäßverschlüssen und geistigen Störungen erkranken.

• **Lebensalter:**

Kinder haben fast nie erhöhte **Homocysteinspiegel** (außer bei den o.g. schweren Stoffwechseldefekten), ab der Pubertät steigt der Homocysteinspiegel aber an, und zwar i. d. R. je nach Lebensweise und genetischem Polymorphismus im Schnitt um ca. 1 – 2 $\mu\text{mol/l}$ pro 10 Lebensjahre. Bei Kindern ist also die Untersuchung des Homocysteinspiegels im Rahmen einer Familienuntersuchung meist wenig sinnvoll, weil unergiebig.

• **Perniziöse Anämie = Morbus Biermer.**

Bestimmte Patienten können Vitamin B12 nicht über den Magen-Darm-Trakt aufnehmen. Ihnen fehlt der sog. Intrinsic-Faktor. Vitamin B12 kann aber nur mit Intrinsic-Faktor zusammen im Darm aufgenommen werden.

Ursächlich ist hier eine bestimmte Erkrankung des Magens (sog. **Autoimmungastritis**, oft in Zusammenhang mit einer Infektion des Magens durch das Bakterium *Helicobacter pylori*). Diese Patienten haben schleichende neurologische Störungen (Vergesslichkeit, Wortfindungsstörungen, Schwäche und Taubheitsgefühle, selten Depressionen, Halluzinationen u. a.), oft (aber nicht immer) eine Blutarmut mit vergrößerten roten

Blutkörperchen (sog. MCV erhöht) und i. d. R. auch einen erhöhten Homocysteinspiegel mit einem entsprechend erhöhten Risiko für Gefäßerkrankungen. Die Homocysteinspiegel dieser Patienten sind bemerkenswerterweise oft außerordentlich hoch!

• **Nierenfunktionsstörungen:**

Patienten mit einer Schwäche der Nierenfunktion haben fast regelmäßig einen erhöhten **Homocysteinspiegel**. Ursache hierfür ist die Tatsache, dass Homocystein auch über die Niere ausgeschieden wird. Bei Patienten mit Nierenschwäche häuft sich das Homocystein an (Kumulation). Bei Patienten, die eine Nierentransplantation erhalten, korreliert z. B. die Überlebensrate des Transplantates mit der Höhe des Homocysteinspiegels.

• **Schilddrüsenunterfunktion**

• **Medikamente:**

Methotrexat (Folsäure-Antagonist!), Antiepileptika, Theophyllin u. a.

→ Zur „Vererbung“ lesen sie das entsprechende Kapitel 6.

→ Zur „Therapie“ siehe Kapitel 5.

Ab der Pubertät steigt der Homocysteinspiegel je nach Lebensweise und genetischem Polymorphismus im Schnitt um ca. 1 – 2 $\mu\text{mol/l}$ pro 10 Lebensjahre.

Auch Funktionsstörungen von Organen können zu einem Anstieg des Homocysteinspiegels im Blut führen.

Fehlt aufgrund einer Autoimmungastritis das Vitamin B12 zur „Entgiftung“ von Homocystein, führt dies nicht nur zu Gefäßverschlüssen sondern auch zu neurologischen Symptomen, wie Vergesslichkeit und Depressionen.

3.6 Der erhöhte Spiegel von Lipoprotein (a) = Lp(a)

Lp(a) gehört zu den Fettstoffwechselfaktoren. Lp(a) ist eine Verbindung aus einem LDL-Cholesterin-Partikel und einem Eiweiß (Apo A). Lp(a) dient dem Transport von Cholesterin im Blut und in seiner normalen Funktion auch dem Wundverschluss. Lp(a) ist strukturell einem Stoff sehr ähnlich, der in unserem Blut Thromben auflösen kann (Plasminogen). Durch die Ähnlichkeit von Lp(a) mit Plasminogen kann es zu einer Hemmung von Plasminogen

“Lp(a) – ein Cholesterin-Transporter mit gefährlicher Wirkung!”

und damit zu einer vermehrten Gerinnbarkeit des Blutes mit entsprechend erhöhtem Thromboserisiko kommen.

Lp(a) fördert auch die Ablagerung von Kalk und Fetten v. a. in den Arterien. Deshalb muss bei Patienten mit hohem Lp(a)-Spiegel auch sehr auf eine gute Einstellung des Cholesterins geachtet werden. Das LDL-Cholesterin sollte optimalerweise dann bei < 100 mg/dl liegen.

Der Normbereich für Lp(a) im Blut liegt bei < 30 mg/dl. Je nach Ausmaß der Lp(a)-Erhöhung ist das Risiko für Gefäßverschlüsse auf bis das 6-fache erhöht.

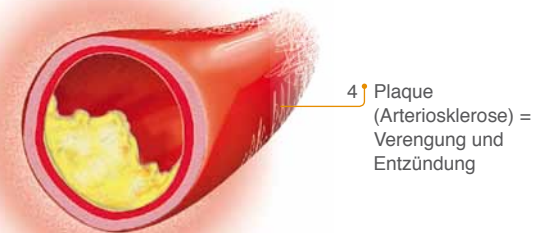
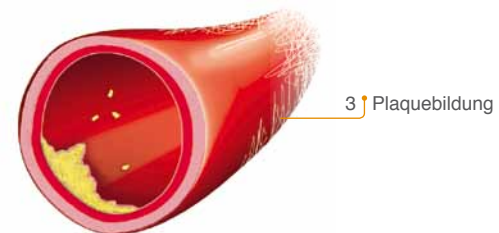
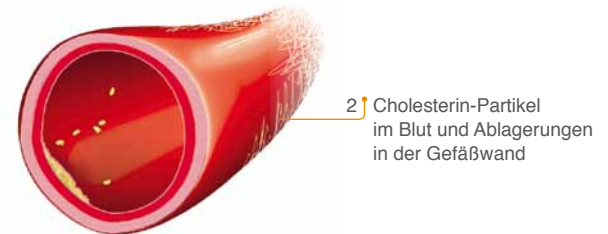
Erhöhte Werte führen damit zu

- einem deutlich erhöhten Risiko für arterielle und venöse Gefäßverschlüsse.
- einem erhöhten Risiko für Schwangerschaftskomplikationen, → siehe Kapitel 7.

Die Höhe des Lp(a)-Spiegels ist genetisch festgelegt und daher im Gegensatz zum Cholesterin nicht durch Verhalten oder Medikamente zu beeinflussen. Eine Familienuntersuchung ist daher oft sinnvoll. Erhöhte Lp(a)-Spiegel sind auch die häufigste Ursache für Blutgefäßverschlüsse im Kindesalter, allerdings gelten hier andere Normbereiche als für Erwachsene.



Transport von Cholesterin im Blut fördert die Ablagerung von Kalk und Fetten v. a. in den Arterien.



● 3.7 Thrombophilie der Blutplättchen (Thrombozyten)

Es sind mittlerweile verschiedene Formen der Überaktivität der Blutplättchen (Thrombozyten) beschrieben worden. Moderne laborchemische Methoden erlauben eine Funktionsbestimmung der Blutplättchen, die Molekularbiologie ermöglicht die Unterscheidung von verschiedenen genetischen Varianten der Blutplättchen. Hierdurch konnten neue Erkenntnisse gewonnen werden.

Die genetischen Unterschiede der **Blutplättchen** manifestieren sich vor allem in qualitativen Unterschieden von Rezeptoren an der Blutplättchenoberfläche. Diese Rezeptoren dienen der Kommunikation der Plättchen untereinander bzw. mit Gerinnungsfaktoren oder den Gefäßwänden.

Es lassen sich verschiedene genetische Varianten dieser Rezeptoren nachweisen, die mit unterschiedlichen Risiken für arterielle Gefäßverschlüsse einhergehen. Da diese Varianten sehr häufig sind, sprechen wir nicht von „Mutationen“, sondern von Plättchen-„**Polymorphismen**“.

Überfunktionen der Plättchen sind häufig mitverursachend für arterielle Gefäßverschlüsse, also Infarkte.

Die genetischen Unterschiede der Blutplättchen entstehen durch qualitativ unterschiedliche Rezeptoren an der Blutplättchenoberfläche mit jeweils unterschiedlichen Risiken für arterielle Gefäßverschlüsse, den Infarkten.

Polymorphismus des Kollagenrezeptors an der Plättchenoberfläche (807TT): Diese genetische Variante erhöht die Anzahl an Kollagenrezeptoren an der Plättchenoberfläche. Je mehr Rezeptoren auf dem Plättchen sind, desto stärker ist die Bindung an die Gefäßwand und damit das Risiko eines Gefäßverschlusses.

Das gleichzeitige Vorkommen beider o.g. Polymorphismen ist ein stärkerer Risikofaktor für arterielle Gefäßverschlüsse als die sog. klassischen Risikofaktoren (hohes LDL-Cholesterin, hoher Blutdruck etc.). Aspirin® zur Blutverdünnung in der Standarddosierung wirkt bei diesen Patienten oft schlechter.

Angeborene Ursachen für Überfunktion der Plättchen:

a) Polymorphismus des Kollagenrezeptors an der Plättchenoberfläche (807TT)

Diese genetische Variante führt zu einer vergrößerten Dichte des Kollagenrezeptors an der Plättchenoberfläche. Der Kollagenrezeptor dient der Bindung der Blutplättchen an die verletzte Gefäßwand. Je mehr Rezeptoren auf dem Plättchen sind, desto stärker ist die Bindung. Eine bestimmte Variante führt daher zu einer vermehrten Thrombozytenanhaftung und daher zu einer erhöhten Neigung von arteriellen Gefäßverschlüssen.

b) Polymorphismus des Fibrinogenrezeptors an der Plättchenoberfläche (HPA 1b)

Die Variante 1b des Fibrinogenrezeptors führt zu einer besonders starken Bindung der Thrombozyten an den Gerinnungsfaktor I (Fibrinogen). Hierdurch verkleben die Plättchen untereinander (sog. Aggregation). Die Aggregationsleistung von Plättchen mit der 1b-Variante ist stärker als die der Plättchen mit einer anderen Variante des Fibrinogenrezeptors (1a). Hierdurch kommt es ebenfalls zu einem erhöhten arteriellen Gefäßrisiko.

Besonders relevant ist es, wenn **beide Polymorphismen** gleichzeitig vorliegen. Diese Patienten haben z. B. auch erhöhte Komplikationsraten nach bestimmten Eingriffen an den Herzkranzgefäßen, z. B. nach Legen eines sog. Stents, nach einer Aufweitung der Herzkranzgefäße mit einem Ballon (Ballondilatation) oder nach einer Bypass-Operation am Herzen.

Das Vorliegen beider o. g. Polymorphismen gleichzeitig ist ein stärkerer Risikofaktor für arterielle Gefäßverschlüsse als die sog. klassischen Risikofaktoren (hohes LDL-Cholesterin, hoher Blutdruck etc.).

Bei diesen Patienten wirkt eine Medikation mit Aspirin® zur Blutverdünnung in der Standarddosierung oft schlechter.

Der Überreaktivität der Blutplättchen kommt auch besondere Bedeutung zu beim Vorliegen weiterer Risikofaktoren wie z. B. Diabetes, Bluthochdruck, Rauchen oder erhöhte Blutfettwerte. Es kann dann in bereits recht jungen Jahren zu Infarkten kommen.

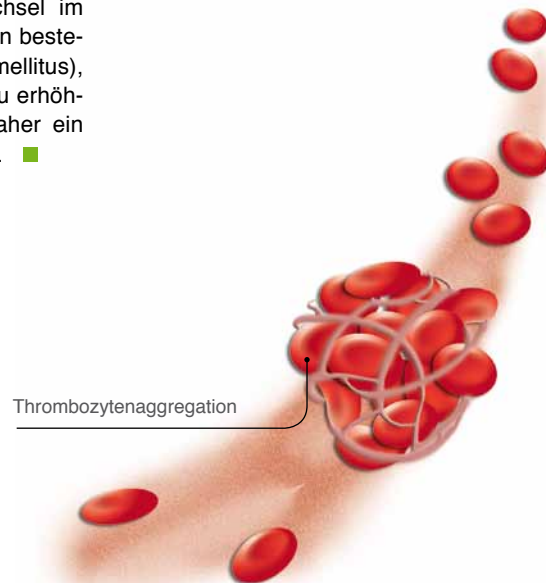
● 3.8 Der erhöhte Spiegel von Faktor VIII

Der Gerinnungsfaktor VIII kann bei vielen Thrombosepatienten dauerhaft erhöht gefunden werden. **Dauerhaft erhöhte Faktor VIII-Aktivitäten** gehen mit einem ca. 5-fach erhöhten Thromboembolierisiko einher, dies entspricht dem Risiko z. B. einer heterozygoten Faktor V-Leiden-Mutation. Erhöhte Faktor VIII-Aktivitäten können auch vorübergehend durch Entzündungen, Infektionen oder durch Operationen bedingt sein.

Auch ein gestörter Zuckerstoffwechsel im Sinne einer beginnenden oder schon bestehenden Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus), Übergewicht und Rauchen führen zu erhöhten Faktor VIII-Spiegeln. Oft ist daher ein Zuckerbelastungstest zu empfehlen. ■

Dauerhaft erhöhte Faktor VIII-Aktivitäten gehen mit einem ca. 5-fach erhöhten Thromboembolierisiko einher. Auch Stresssituationen wie Operation, Infektion oder Entzündungen bedingen eine Erhöhung des Faktor VIII.

Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes (Zuckerkrankheit) oder auch Herzklappendefekte können zu erworbenen Überfunktionen der Plättchen führen.





4

KAPITEL

Expositionelle und erworbene Risikofaktoren

ZUSAMMENFASSUNG:

Neben den genetischen Risikofaktoren einer Thrombophilie spielen expositionelle Risiken zum tatsächlichen Auslösen eines thromboembolischen Geschehens eine große Rolle. Zu den sog. expositionellen Risikofaktoren gehören z. B. bestimmte Medikamente, aber auch die Schwangerschaft oder eine Immobilisation.

4 Expositionelle Risiken / Erworbene Risiken

4.1 Expositionelle Risiken

Neben den oben beschriebenen Thrombophilien spielt eine Reihe weiterer „äußerer“ Risikofaktoren eine Rolle. Da diese Risikosituationen durch typische Situationen bzw. eine typische Medikation gekennzeichnet sind, sprechen wir auch von „**expositionellen Risiken**“.

In der Regel reicht ein einzelner Risikofaktor nicht aus, um Gefäßverschlüsse zu verursachen. Das Risiko für die Betroffenen steigt vielmehr, je mehr Einzelrisiken zusammenkommen.

Wenn bei Ihnen eine angeborene Gerinnungsstörung festgestellt wurde, sollten Sie die folgenden zusätzlichen Risikofaktoren

unbedingt beachten. Dabei können schon „Alltagssituationen“ zum Risiko werden. In der folgenden Tabelle 4 haben wir „klassische“ äußere Risikosituationen zusammengestellt, die dann häufig als Auslöser für das thromboembolische Geschehen verantwortlich sind.

Thrombophilie-Patienten sollten in den entsprechenden Situationen einen Thromboseschutz (sog. Prophylaxe), i. d. R. mit **Heparinspritzen** und Thrombosestrümpfen, ggf. neuerdings bei bestimmten Indikationen auch mit Tabletten (Xarelto®), erhalten. Östrogenhaltige Medikamente in Tablettenform sollten falls möglich vermieden werden.

→ *Siehe auch Kapitel 8.*

Unter Prophylaxe versteht man einen vorbeugenden Schutz. Meist geschieht dies mit Heparinspritzen.

Als expositionelle Risiken werden auslösende Situationen oder Medikamente bezeichnet, die Gefäßverschlüsse verursachen. Je höher die Anzahl der Einzelrisiken, desto größer die Wahrscheinlichkeit für ein thromboembolisches Geschehen.

Tabelle 4:
Klassische Risikosituationen für Thrombose

„Klassische Risikosituationen“
Langstreckenflüge > 4 Stunden bzw. andere Reisen ohne ausreichende Bewegungsmöglichkeiten (langes Sitzen mit angewinkelten Beinen)
Längere Immobilisation (ab 3. Tag), z. B. durch Bettlägerigkeit
Operationen, insbesondere Eingriffe an den Gelenken, z. B. Arthroskopie, künstliches Gelenk etc.
Immobilisation der Beine durch Beinverbände, Gipsbehandlung, Schienen
Östrogenhaltige Medikamente, v. a. in Tablettenform, z. B. zur Verhütung oder als Hormonersatz in den Wechseljahren
Therapie mit hochdosiertem Kortison (z. B. Decortin®)
Erkrankungen mit Flüssigkeitsverlust, z. B. chronischer Durchfall; starkes, lang anhaltendes Fieber
Schwangerschaft und Wochenbett, vermehrtes Risiko von Schwangerschaftskomplikationen und Fehlgeburten
Rauchen
Krebserkrankungen
Chronische Darmentzündungen, z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
Allgemeine schwere Erkrankungen wie Zuckerkrankheit, Nierenerkrankungen, Herzerkrankungen

● 4.2 Erworbene Risiken

Neben den genetischen und expositionellen Risiken spielen bei einer Thrombose **erworbene Risikofaktoren** eine erhebliche, wenn nicht sogar oft entscheidende Rolle. Zu den erworbenen Risikofaktoren, welche wir selbst beeinflussen können, gehören insbesondere:

- **Rauchen**
- **Übergewicht** (BMI über 25) bzw. Adipositas (BMI über 30)
- **ungenügende körperliche Aktivität** (Bürotätigkeit, kein Ausgleichssport etc.)
- **Fehlernährung** (zu viele schnell verdaulich Kohlenhydrate und tierische Fette, Alkohol), zu wenig Frischkost (Obst, Gemüse, Vollkorn und damit Vitamine)

So führen z.B. Rauchen und auch Übergewicht zu einem massiven Anstieg diverser Gerinnungsfaktoren (z.B. Fibrinogen, von Willebrand-Faktor, Faktor VIII u.v.m.). Dieser

Anstieg führt zu einer beschleunigten Gerinnbarkeit des Blutes und damit zu einer erhöhten Neigung zur Thrombenbildung, eine genetische Thrombophilie ist hier oft nur ein Risikofaktor von vielen.

Es ist daher jedem Patienten mit Gefäßverschlüssen dringend zu empfehlen, das Gewicht zu normalisieren, mit dem Rauchen aufzuhören und tgl. mindestens 30 Min. körperliche Aktivitäten einzuplanen. Allein

durch diese Maßnahmen ist das Risiko für Gefäßverschlüsse erheblich zu senken, selbst wenn eine genetische Thrombophilie vorliegt.

Eine Thrombose zu erleiden ist also im Hinblick auf diese Risikofaktoren sehr oft vermeidbar und kein unabwendbares Schicksal. ■

„Was kann ich tun, um Gefäßverschlüssen vorzubeugen?“







5

KAPITEL

Therapeutische Möglichkeiten

ZUSAMMENFASSUNG:

Eine allgemeingültige Richtlinie zur Therapie bei Thrombophilie gibt es nicht. So bedürfen z. B. Patienten mit nachgewiesener Thrombophilie ohne Gefäßverschluss in der Vorgeschichte keiner regelmäßigen Medikation.

5 Therapeutische Möglichkeiten

5.1 Patienten mit Thrombophilie ohne Gefäßverschluss in der Vorgeschichte

Bei vielen Patienten wird z. B. im Rahmen einer Familienuntersuchung eine Thrombophilie festgestellt, ohne dass jemals eine Erkrankung im Sinne eines Gefäßverschlusses in der Vorgeschichte vorlag. Diese Patienten bedürfen keiner dauerhaften **Therapie!** Nach Möglichkeit sollten Sie die in Kapitel 4 beschriebenen Risikosituationen vermeiden. Wenn das nicht möglich ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Ihr persönliches Risiko. Die Risiken aus Tabelle 4 sollten berücksichtigt werden und in den entsprechenden Situationen eine Thromboseprophylaxe durchgeführt werden.

5.2 Patienten, die schon Thrombosen/Embolien hatten

Jede akute, tiefe **Venen-Thrombose** muss unverzüglich mit einer effektiven Blutgerinnungshemmung behandelt werden. Je nach Schwere und Lokalisation der Thrombose wird zwischen 3 und 12 Monaten lang behandelt. Für die Behandlung der akuten Thrombose/Embolie stehen aktuell mehrere Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Entweder die Behandlung wird mit Heparinspritzen begonnen, um dann auf eine Therapie in Tablettenform umzusteigen (z.B. bei Phenprocoumon wie z.B. Marcumar®, Warfarin = Coumadin®, Dabigatran = Pradaxa® oder Edoxaban = Lixiana®). Eine andere Möglichkeit besteht darin, gleich mit Tabletten zu beginnen ohne vorherige Heparinspritzen (z.B. Rivaroxaban = Xarelto® oder Apixaban = Eliquis®). Welche Behandlungsform gewählt wird, wird von den behandelnden Ärzten je nach individueller Situation des Patienten entschieden. Auch eine durchgehende Behandlung mit Heparin ist möglich, wenn die anderen Medikamente nicht vertragen

werden oder aus anderen Gründen nicht angewendet werden können.

Die längere Therapie mit gerinnungshemmenden Medikamenten ist deshalb sehr wichtig, weil nach abgelaufenen thromboembolischen Ereignissen ohne Gerinnungshemmung ein relativ hohes Risiko für das schnelle Wiederauftreten einer Thrombose oder ein Thrombuswachstum besteht. Eine Therapie der akuten Thrombose/Embolie mit Aspirin® ist keinesfalls ausreichend wirksam!

5.3 Wer benötigt eine lebenslange gerinnungshemmende Therapie?

Wenn bereits häufiger Thrombosen aufgetreten sind oder eine sehr schwere Vorerkrankung besteht (Lungenembolie, Hirnvenenthrombose, Darmvenenthrombose), sollte je nach Thrombophilie ggf. eine dauerhafte Gerinnungshemmung durchgeführt werden. Folgende Thrombophilien müssen oft mit einer langfristigen gerinnungshemmenden Therapie behandelt werden → *siehe Tabelle 5.*

Eine Thrombophilie ohne Gefäßverschluss bedarf keiner medikamentösen Therapie!

Jede tiefe Venenthrombose muss sofort mit einer effektiven Blutgerinnungshemmung behandelt werden. Je nach Schwere und Lokalisation der Thrombose beträgt die Dauer der Therapie zwischen 3 und 12 Monaten aufgrund des hohen Rückfallrisikos.

Tabelle 5: Schwere Thrombophilien mit der Notwendigkeit einer langfristigen Blutgerinnungshemmung

Thrombophilien, die i. d. R. eine langfristige gerinnungshemmende Therapie notwendig machen können:
Antiphospholipid-Syndrom
Homozygote Faktor V-Leiden-Mutation bzw. homozygote Prothrombin-Mutation G20210A
Antithrombin-Mangel
Kombinierte Thrombophilien (z.B. Faktor V-Leiden-Mutation + Prothrombin-Mutation)
Protein-C- und Protein-S-Mangel, abhängig von der Anamnese
Sehr hohe Spiegel von Lp(a) > 100 mg/dl mit Z. n. Thrombosen
Bei heterozygoten Mutationen und mehrfachen Thrombosen in der Vorgeschichte, insbesondere wenn diese spontan im Alltag aufgetreten sind ohne auslösenden Risikofaktor

Zur Verbesserung der Lebensqualität besteht für manche Menschen mit lebenslanger Marcumar®-Therapie die Möglichkeit der Heimselbstbestimmung des INR-Wertes.

Grundsätzlich gilt: Eine Therapie wird an das Leben des Patienten angepasst, nicht das Leben an die Therapie!

Bei Patienten mit arteriellen Gefäßverschlüssen wird nach einem Infarkt üblicherweise eine zweite sog. Sekundärprophylaxe mit einem Blutplättchenfunktionshemmer durchgeführt. Bekanntester Vertreter dieser Medikamentengruppe ist das Aspirin®.

Für Patienten, die lebenslang Marcumar®/Coumadin®/Falthrom® einnehmen müssen, besteht in bestimmten Fällen die Möglichkeit einer Selbstmessung des Quick-/INR-Wertes aus dem Finger mittels Teststreifen zu Hause (z. B. Coagu-Chek®). Sprechen Sie bei Interesse Ihren behandelnden Arzt hierauf an!

5.4 Ernährung bei Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA), z. B. Phenprocoumon (z. B. Marcumar®, Falithrom®, Phenpro®) oder Warfarin (Coumadin®)

Noch ein Wort zum Thema Ernährung bei Patienten unter Therapie mit VKA: Es soll keine spezielle Diät eingehalten werden, auch diese Patienten sollen sich gesund mit reichlich Obst und Gemüse ernähren. Es konnte gezeigt werden, dass eine gute Versorgung mit der notwendigen Tagesdosis Vitamin K einen stabilen INR-/Quick-Wert fördert und die Medikamenteneinstellung damit deutlich erleichtert! Der Arzt stellt dann die VKA-Therapie auf das Leben des Patienten ein und nicht das Leben des Pa-

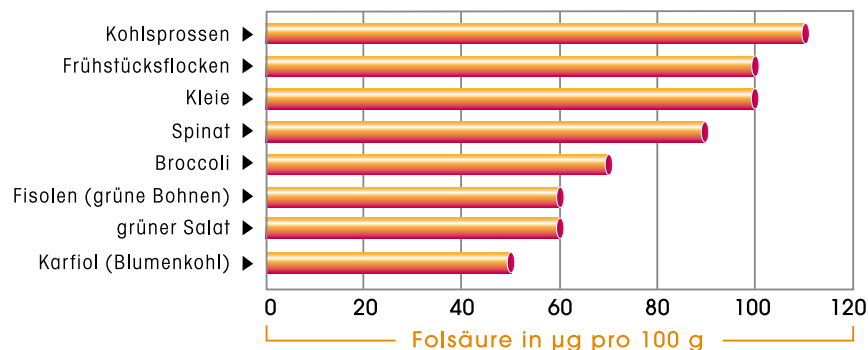
tienten auf die VKA-Therapie. Bei Patienten mit schwierigen Venenverhältnissen bzw. mit Schwierigkeiten, den Arzt für die notwendigen Quick/INR-Kontrollen aufzusuchen, besteht die Möglichkeit, den Quick/INR-Wert selbst zu Hause aus dem Finger zu messen (z.B. Coagu-Chek-Gerät)! Fragen Sie ggf. Ihren Arzt nach Informationen hierzu.

5.5 Patienten mit arteriellen Gefäßverschlüssen

Bei diesen Patienten wird nach einem Infarkt üblicherweise eine sog. Sekundärprophylaxe mit einem Blutplättchenfunktionshemmer durchgeführt. Bekanntester Vertreter dieser Medikamentengruppe ist das Aspirin® (Acetylsalicylsäure, kurz „ASS“), weitere wichtige Medikamente sind Clopidogrel (Plavix® oder Iscover®), Prasugrel (Efient® oder Ticagrelor [Brilique®]).

In seltenen Fällen kann die Wirksamkeit dieser Plättchenfunktionshemmer eingeschränkt sein, z.T. aus genetischen Gründen bei Clopidogrel, z.T. aus anderen Gründen (z.B. Diabetes, Arzneinwechselwirkungen). Eine Messung der Wirkung ist daher nach

Folsäuregehalt einiger Nahrungsmittel:



Beginn der Therapie zumindest bei V. a. verminderter Wirksamkeit anzuraten.

Bei Unwirksamkeit erfolgt eine Dosiserhöhung oder eine Therapieumstellung auf eine andere Substanz.

Bei schwerer Herzschwäche oder bestimmten Herzrhythmusstörungen (z.B. Vorhofflimmern) können auch wg. des hiermit erhöhten Schlaganfallrisikos Gerinnungshemmer wie z.B. Phenprocoumon, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban oder Dabigatran) notwendig sein, ggf. werden auch Kombinationstherapien durchgeführt.

5.6 Senkung des Homocysteinspiegels

Der Zusammenhang mit erhöhtem Homocysteinspiegel und Gefäßverschlüssen und auch Schwangerschaftskomplikationen ist klar beschrieben. Ob und bei welchen Patientengruppen eine Behandlung mit bestimmten Vitaminen sinnvoll ist, ist aktuell Gegenstand intensiver medizinischer Diskussion. Wenn man sich für eine Behandlung entscheidet, ist eine Behandlung mit einer **Vitamin-Kombination** aus Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure zu empfehlen. In

der Regel reicht hier ein normales, auch im Super- oder Drogeriemarkt erhältliches,

Multivitaminpräparat aus. Es sollte darauf geachtet werden, dass tgl. mind. 0,4 mg Folsäure und hochdosiertes Vitamin B12 (mind. 500 µg/Tag) enthalten sind (Empfehlungen der sog. DACH-Liga).

Eine weitere Möglichkeit sind Frühstückscerealien (Müsli etc.), die mittlerweile häufig mit diesen Vitaminen angereichert sind oder alternativ entsprechend dosierte Multivitamin-säfte.

Frühstücks-Cerealien oder hoch dosierte Multivitamin-säfte

Eine halbjährliche Kontrolle des Homocysteins ist dann ebenfalls empfehlenswert.

Folsäure ist im Wesentlichen in folgenden Nahrungsmitteln enthalten:

- **Leber**
- **Vollkornprodukte**
- **Hülsenfrüchte**
- **Kartoffeln**
- **Grünes Blattgemüse**
- **Nüsse**



Falls Sie rauchen, sollten Sie dies möglichst einstellen, da auch Rauchen den Homocysteinspiegel erhöht.

ANMERKUNG:

Seit Anfang 2004 sind Vitaminpräparate für gesetzlich Versicherte nicht mehr grundsätzlich verschreibungs- bzw. erstattungsfähig. Dies gilt leider auch für Patienten mit erhöhtem Homocysteinspiegel. Die Kosten der Therapie müssen also von diesen Patienten komplett selbst getragen werden. Lassen Sie sich aber ggf. von Ihrem Arzt oder Apotheker ein passendes Vitaminpräparat empfehlen oder lassen Sie sich von Ihrem Arzt ein sog. „grünes Rezept“ hierüber ausstellen.

Eine Therapie zur Senkung des Homocysteinspiegels wird kontrovers diskutiert. Mit B-Vitaminen und Folsäure angereicherte Frühstückscerealien, wie Müsli etc. sind gute Alternativen zu einer Substitution in Tablettenform. Rauchen erhöht ebenfalls den Homocysteinspiegel!

Bei Übergewicht sollte mit Hilfe einer vollwertigen, vitaminreichen Kost eine Gewichtsreduktion angestrebt werden. Regelmäßige Bewegung z. B. Schwimmen, Radfahren oder Laufen halten Ihren Kreislauf in Schwung! Auf das Rauchen verzichten! So können Sie wirkungsvoll zur Verhinderung einer Thrombose beitragen.

● 5.7 Allgemeine Empfehlungen

Es gibt keine Ernährungsempfehlung, wodurch die Gerinnung positiv beeinflusst werden kann. Allerdings sollte bei **Übergewicht** mit Hilfe einer vollwertigen, vitaminreichen Kost eine Gewichtsreduktion angestrebt werden.

Bewegen Sie sich regelmäßig und halten Sie durch sportliche Aktivitäten Ihren Kreislauf in Schwung, treiben sie Sport (v.a. Schwimmen, Radfahren, Laufen). Nur in den ersten 3 Monaten nach frischer Thrombose sollten Sie mit Sport zurückhaltend sein. So können Sie wirkungsvoll zur Verhinderung einer Thrombose beitragen. Auch abendliches Hochlegen der Beine ist sinnvoll. Hitze auf die Beine, vor allem dauerhafte Sonneneinstrahlung, sollte vermieden werden. Saunabesuche werden dagegen – wegen des Wärme-/Kältewechsels – von einigen Patienten als angenehm empfunden. Hier gilt also: einfach ausprobieren!

Wenn Sie schon einmal eine Thrombose hatten, sollten Sie sich zur Vermeidung ei-

ner erneuten Thrombose sorgfältig an die Anweisungen Ihres Arztes halten. Er wird Ihnen sicher geeignete Maßnahmen zur Vorbeugung vorschlagen, wie z. B. die Notwendigkeit einer „Anti-Thrombose-Spritze“ mit Heparin oder das Tragen von „Anti-Thrombose-Strümpfen“. Wichtig ist nämlich, unangenehme Komplikationen der Thrombose zu vermeiden und Sie vor Spätschäden zu bewahren (→ *siehe auch Kapitel 2.3 „postthrombotisches Syndrom“*).

Komplikationen und Spätschäden vermeiden.

Das Rauchen sollte strikt aufgegeben werden, da es einen erheblichen zusätzlichen Risikofaktor darstellt.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen zusätzliche äußere Risiken auftreten (z. B. Fernreisen, Bettlägerigkeit, geplante Schwangerschaft etc.) → *siehe Kapitel 4.* ■





Sie können mit einer gesunden Lebensweise viel zur Vermeidung erneuter Gefäßverschlüsse beitragen.

**ZUSAMMENFASSUNG:**

Die meisten bekannten Thromboseneigungen sind angeboren. Sie werden in jeder Generation weitergegeben, man spricht von einem dominanten Erbgang. Wenn die Information für die Störung im Erbgut dabei nur von einem Elternteil auf die Kinder weitervererbt wird, spricht man von einem mischerbigen oder heterozygoten Merkmal, geben beide Elternteile die Information weiter, resultiert daraus ein reinerbiges oder homozygotes Merkmal.

Da nie die Geschlechtschromosomen betroffen sind, können Männer wie Frauen zu gleichen Anteilen Thrombophilien erben. Tritt innerhalb einer Familie eine Thrombophilie auf, sollten sich alle Familienmitglieder untersuchen lassen.

6 Vererbung

Die Vererbungslehre nennt man auch „Genetik“. Die meisten bekannten **Thrombosen** sind angeboren oder werden zumindest von angeborenen Faktoren stark beeinflusst. Die Störung liegt dann auf einem Teil der Erbanlage, dem sog. Chromosom. Da wir alle Informationen für unseren Körper doppelt besitzen (eine Hälfte der genetischen Information kommt von der Mutter, die andere vom Vater), liegt auch jedes Chromosom (außer den Geschlechtschromosomen bei Männern) doppelt vor. Wenn nur ein Chromosom von einer Störung befallen ist, sprechen wir von einem heterozygoten Merkmalsträger. Sind beide Chromosomen betroffen, nennen wir den Patienten einen homozygoten Merkmalsträger. Homozygote Merkmalsträger sind i. d. R. schwerer betroffen (s. u.). Diese Unterscheidung ist außerdem sehr wichtig für die Beurteilung des zukünftigen Thrombose-Risikos und damit auch für die Therapieentscheidung.

Da die thrombophilen Defekte nicht auf den Geschlechtschromosomen liegen, sind bei den thrombophilen Gendefekten Männer und Frauen gleichermaßen häufig betroffen. Die thrombophilen Störungen werden in **dominanter Weise vererbt**, d. h. immer direkt von einer Generation auf die nächste. Es wird keine Generation dazwischen übersprungen.

Für Kinder, Eltern und Geschwister besteht daher eine 50%ige Wahrscheinlichkeit, ebenfalls Merkmalsträger zu sein. Wenn ein Patient eine heterozygote Thrombophilie hat, muss auf jeden Fall einer der Eltern ebenfalls Träger der Thrombophilie sein. Bei homozygoten Defekten sind beide Eltern mindestens heterozygot betroffen und sollten demzufolge beide untersucht werden.

Deshalb ist eine Familienuntersuchung oft sehr sinnvoll, insbesondere eine Untersuchung der **weiblichen Familienmitglieder**. Dies ist besonders dann wichtig, wenn eine hormonelle Schwangerschaftsverhütung oder auch eine Schwangerschaft geplant ist.

Familienmitglieder, die schon einmal an einer Thrombose erkrankt sind, sollten ebenfalls untersucht werden, um ggf. eine adäquate Behandlung einleiten zu können.

Kinder können frühzeitig untersucht werden, eine sofortige Diagnostik nach Geburt ist aber i. d. R. nicht notwendig. Meist genügt eine Abklärung ab der Pubertätsentwicklung, da sich erst hier das Thromboserisiko manifestiert. Lassen Sie sich zur Frage des geeigneten Untersuchungszeitpunktes für Ihr Kind vom Kinderarzt und von Ihrem zuständigen Hämostaseologen (Spezialist für Blutgerinnung) beraten. Falls bei dem Kind eine größere Operation geplant ist, sollte die Untersuchung in bestimmten Fällen vor der OP stattfinden. Auch bei unklaren Erkrankungen in früher Kindheit sollte die Untersuchung frühzeitig erfolgen. ■

Die meisten bekannten Thrombosen sind angeboren oder werden zumindest von angeborenen Faktoren stark beeinflusst. Die Störung liegt dann auf einem Teil der Erbanlage, dem sog. Chromosom.

Insbesondere weibliche Familienmitglieder mit positiver Familiengeschichte sollten vor Beginn einer hormonellen Schwangerschaftsverhütung („Pille“) oder einer Schwangerschaft untersucht werden.

Untersuchungszeitpunkt bei Kindern mit familiärem Risiko einer Thrombophilie: Bei unklaren Erkrankungen zeitnah, sonst vor einer geplanten Operation.

Alle thrombophilen Störungen werden von einer Generation zur nächsten Generation vererbt. Man spricht von einem dominanten Erbgang.

Heterozygot bedeutet:

Die Genveränderung ist mischerbig, d. h. sie wurde nur von einem Elternteil weitergegeben.

Homozygot bedeutet:

Die Genveränderung ist reinerbig. Sie wurde von beiden Eltern weitergegeben.



Thrombophilie und Schwangerschaft

ZUSAMMENFASSUNG:

Schwangerschaftskomplikationen wie Früh- oder Fehlgeburtlichkeit, geringes Wachstum des Fötus aufgrund schlechter Durchblutungsverhältnisse des Mutterkuchens, aber auch Sterilität und vergebliche künstliche Befruchtungen stehen oft in Zusammenhang mit Thrombophilien. Durch die Möglichkeit einer kontinuierlichen hämostaseologischen Betreuung während der Schwangerschaft und einer sicheren und effektiven Heparinprophylaxe bis ins Spätwochenbett können Komplikationen heute vermieden werden.

Alle Thrombophilien stehen im Verdacht, für **Schwangerschaftskomplikationen** verantwortlich zu sein. Für die meisten ist dies mittlerweile auch in der medizinischen Literatur belegt.

Es treten vermehrt auf:

- **Fehlgeburtnlichkeit**
- **Wachstumsretardierungen durch schlechte Plazentadurchblutung**
- **Frühgeburten**
- **Präeklampsie und Eklampsie**
- **HELLP-Syndrom**
- **Primäre Sterilität, vergebliche künstliche Befruchtungen (Inseminationen, IVF, ICSI)**

Ein früher **Prophylaxe-Beginn mit Heparinspritzen**, meist ab Feststellung der Schwangerschaft in der ca. 6. SSW, hat sich bewährt bei Frauen mit Thrombophilie und Schwangerschaftskomplikationen und bei den meisten Frauen mit Thrombosen/Embolien in der Vorgeschichte. Bei geplanter künstlicher Befruchtung sollte die Heparin-gabe wg. des Thromboserisikos ab Beginn einer Hormonstimulation begonnen werden.

Niedermolekulare Heparine erwiesen sich als ideales, gerinnungshemmendes Medikament für Schwangerschaft und Wochenbett aus folgenden Gründen:

- **Effektivität: wirksame Unterdrückung von Schwangerschaftskomplikationen und Thromboembolien.**
- **Gute Verträglichkeit und einfache Anwendung durch Fertigspritzen 1 x tgl., nur in Ausnahmen 2 x tgl.**
- **Diese Heparine sind nicht plazentagängig und schaden daher einem Embryo bzw. Fötus nicht.**
- **Kein erhöhtes Blutungsrisiko in Schwangerschaft und unter der Geburt, daher keine besondere Geburtsplanung erforderlich. Ausnahme: bei gewünschten rückenmarksnahen Narkosen (sog. PDA) muss zwischen der letzten Heparinspritze und dem Legen des Periduralkatheters ein Zeitintervall von 10 - 12 Stunden eingehalten werden!**
- **keine wirksame Ausscheidung in die Muttermilch, so dass ohne Probleme gestillt werden kann.**

Die Heparin-gabe muss bis 6 Wochen nach Entbindung (Wochenbett) fortgeführt werden, da auch die Zeit direkt nach Entbindung eine hohe Thrombosegefährdung darstellt. 2/3 aller Thrombosen in Zusammenhang mit Schwangerschaft treten im **Wochenbett** auf, 1/3 während der Schwangerschaft.

Durch die Möglichkeit einer Heparinprophylaxe in der Schwangerschaft muss heute keiner Frau mit Kinderwunsch und einer Thrombophilie und/oder einer Thrombose/

Niedermolekulare Heparine eignen sich in der Schwangerschaft besonders dadurch, dass sie nicht plazentagängig sind und kein erhöhtes Blutungsrisiko in Bezug auf eine Spontangeburt darstellen. Weiterhin gehen sie nicht in die Muttermilch über, so dass problemlos gestillt werden kann.

Schwangerschaftskomplikationen sind häufig vergesellschaftet mit Thrombophilien.

Eine frühzeitige Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin wird empfohlen, bei künstlicher Befruchtung bereits zu Beginn der Hormonstimulation.

Die Prophylaxe sollte bis ins Spätwochenbett durchgeführt werden.

Frauen mit Thrombophilie sollten die Gerinnung in der Schwangerschaft regelmäßig zu den Vorsorgeterminen kontrollieren lassen.

Ein Folsäuremangel und ein daraus entstehender erhöhter Homocysteinspiegel in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft stellt ein erhöhtes Risiko für bestimmte Missbildungen des Nervensystems des ungeborenen Kindes dar.

Durch die Gabe einer Folsäureprophylaxe bei Kinderwunsch oder in der Frühschwangerschaft können erhöhte Homocysteinspiegel gesenkt werden.

Embolie in der Vorgeschichte mehr von einer Schwangerschaft abgeraten werden. Die Heparinprophylaxe ist sicher und effektiv. Während einer Schwangerschaft sollte die Gerinnung regelmäßig alle **4 – 6 Wochen kontrolliert werden**.

Bei Frauen mit Thrombophilie ohne Thrombosen oder Schwangerschaftskomplikationen in der Vorgeschichte reicht meist eine Überwachung der Gerinnung während der Schwangerschaft und eine Heparinprophylaxe im Wochenbett (6 Wochen nach Entbindung) aus.

Ein **Folsäuremangel** und damit ein erhöhter Homocysteinspiegel in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft bedeutet ein erhöhtes Risiko für bestimmte Missbildungen des Nervensystems des ungeborenen Kindes. Dies dürfte eine wesentliche Ursache für die erhöhte Fehlgeburtenrate bei Frauen mit erhöhtem Homocysteinspiegel sein. Ein erhöhter Homocysteinspiegel sollte daher vor einer geplanten Schwangerschaft gesenkt werden → *siehe Kapitel 5 „Therapie“*. Die meisten Frauen erhalten heutzutage von ihren Gynäkologen bei Kinderwunsch oder Frühschwangerschaft glücklicherweise ohnehin eine **Folsäureprophylaxe** (z. B. mit Folsan®, Femibion® o.ä.). Somit tritt die Problematik des erhöhten Homocysteinspiegels in der Schwangerschaft glücklicherweise mehr und mehr in den Hintergrund, ist aber in Einzelfällen immer noch relevant! Daher sollte der Homocysteinspiegel bei Frauen mit unklaren Fehlgeburten und/oder anderen Schwangerschaftskomplikationen (sog. Gestose, z.B. Präeklampsie, Eklampsie, Wachstumsstörungen beim Ungeborenen, Thrombosen in der Schwangerschaft etc.) überprüft und ggf. behandelt werden.

Das Rauchen sollte in der Schwangerschaft selbstverständlich unterlassen werden, dies

gilt natürlich in besonderem Maße für Frauen mit Thrombophilie!

In der Schwangerschaft und im Wochenbett sind Veränderungen im Gerinnungssystem von großer Bedeutung. Zur Vorbereitung auf eine blutungsarme Entbindung bei gleichzeitig hohem Blutfluss zwischen Gebärmutter (Uterus) und Mutterkuchen (Plazenta) zur optimalen Versorgung des Kindes, wird die normale Gerinnung des Körpers durch

„Gegenüber einer nicht schwangeren gesunden Frau ist die Neigung einer schwangeren gesunden Frau eine Thrombose zu bekommen um das 5-fache erhöht!“

hormonellen Einfluss hin zu einer vermehrten Thrombosebereitschaft (thrombophile Situation) verändert. Hierdurch schützt sich der Körper selbst vor einem Blutungsrisiko während der Geburt und des Wochenbettes. Gegenüber einer nicht schwangeren gesunden Frau ist die Neigung einer schwangeren gesunden Frau eine Thrombose zu bekommen um das 5-fache erhöht!

Insbesondere sind hierbei die Aktivitäten der Faktoren VII, VIII, IX, X und XII erhöht, bei gleichzeitiger Aktivitätsminderung der Faktoren XI, XIII und des Protein S. Typischerweise sind diese Veränderungen durch Erhöhung des D-Dimers und von Einzelfaktoren im Blut messbar.

Zusätzlich zu dieser physiologischen Thromboseneigung, die sich hauptsächlich im letzten Drittel der Schwangerschaft entwickelt und über die Geburt bis ins Wochenbett besteht, können genetisch bedingte oder erworbene Störungen eine erhöhte Morbidität und Mortalität für Mutter und Kind bedeuten.

In den letzten Jahren haben sich durch den Einsatz von niedermolekularen Heparinen zur Therapie unterschiedliche Behandlungs-

möglichkeiten eröffnet. Der Einsatz dieser Substanzen sollte individuell entsprechend des jeweiligen Risikos der zugrundeliegenden Hämostasestörung erwogen werden. Die enge fachübergreifende Zusammenarbeit verschiedener Fachdisziplinen ist hierbei unbedingt notwendig.

Eine Heparinprophylaxe in der Schwangerschaft stellt für sich genommen keinen Grund für eine Kaiserschnittentbindung dar.

Nur wenn weitere geburtshilfliche Gründe vorliegen, sollte dieser Entbindungsmodus gewählt werden. Eine Schmerzbehandlung unter der Geburt mit „PDA“ ist nur dann möglich, wenn zwischen der letzten Heparinspritze und dem Legen des PDA-Katheters ein Zeitintervall von mind. 12 Stunden eingehalten werden kann. Es kann ohne Probleme während der Heparinprophylaxe gestellt werden, da das Mittel nicht in die Muttermilch übergeht. ■

Tabelle 6: Übersicht über die risikoadaptierte Thromboseprophylaxe während der Schwangerschaft und des Wochenbettes

Thrombose- risiko	niedrig	mittel	hoch
Befund ▶	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Nachweis einer Thrombophilie ohne Thrombose <i>oder</i> Schwangerschaftskomplikationen in der eigenen Vorgeschichte ▶ eine getriggerte Thrombose/Embolie (durch OP, Trauma, Immobilisation) in der Vorgeschichte ohne Nachweis einer genetischen Thrombophilie 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ eine Thrombose/Embolie in der Vorgeschichte und Nachweis einer genetischen Thrombophilie ▶ mehrere Thrombosen/Embolien in der Vorgeschichte unabhängig vom Thrombophiliestatus ▶ Thrombose/Embolie in der Schwangerschaft/Wochenbett in der Vorgeschichte ▶ eine Thrombose/Embolie in der Vorgeschichte, die nur durch Östrogene ausgelöst wurde unabhängig vom Thrombophiliestatus ▶ schwere Thrombophilie (z. B. homozygote Faktor V-Leiden-Mutation) auch ohne Thrombose/Embolie ▶ Aborte und/oder Schwangerschaftskomplikationen in der Vorgeschichte und Thrombophilie 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ akute Thrombose/Embolie in der aktuellen Schwangerschaft ▶ künstlicher Herzklappenersatz ▶ besonders schwere Thrombophilien (z. B. Antithrombinmangel, hochtrigres 3-fach pos. Antiphospholipid-Syndrom u.a.) ▶ Patientinnen unter dauerhafter Therapie mit gerinnungshemmenden Substanzen
Therapie/ Prophylaxe ▶	<ul style="list-style-type: none"> ▶ kein Heparin in der Schwangerschaft ▶ Kompressionsstrümpfe Klasse 2 tagsüber ab Feststellung der Schwangerschaft ▶ für 6 Wochen nach Entbindung NM-Heparinprophylaxe ▶ ggf. Gerinnungskontrollen alle 4 - 6 Wochen in der Schwangerschaft 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ prophylaktische Dosis NM-Heparin sofort ab Feststellung der Schwangerschaft ▶ NM-Heparin fortsetzen bis 6 Wochen nach Entbindung ▶ zusätzlich Kompressionsstrümpfe Klasse 2 tagsüber für die komplette Zeit 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ halbe oder volle therapeutische Dosis NM-Heparin körperrgewichtsadaptiert, ggf. mit Kontrolle des Heparinspiegels (Anti-Xa-Spiegel) 1 - 2 x tgl. ▶ Fortsetzen bis mind. 6 Wochen nach Entbindung ▶ je nach Dauer der Stillzeit dann Rückumstellung auf andere Gerinnungshemmer

NM-Heparin: niedermolekulares Heparin



KAPITEL 08

Thrombophilie und Empfängnisverhütung bzw. Hormontherapie in den Wechseljahren

ZUSAMMENFASSUNG:

Frauen mit Thrombophilie sollten bestimmte östrogenhaltige Medikamente zur hormonellen Verhütung oder zur Hormonersatztherapie in den Wechseljahren vermeiden.

Sichere und komplikationslose Alternativen ohne Gerinnungsaktivierung und ohne in den Leberstoffwechsel einzugreifen sind die Kupferspirale oder neuere Hormonpräparate, die in Pflasterform oder als Gel verwendet werden. Auch pflanzliche Präparate auf Sojabasis sind möglich.

8 Thrombophilie und Empfängnisverhütung bzw. Hormontherapie

Östrogenhaltige Medikamente in Tablettenform sollten bei thrombophilen Frauen grundsätzlich abgesetzt werden.

8.1 Empfängnisverhütung bei Thrombophilie

Häufig treten Thrombosen und Embolien bei Einnahme der „klassischen“ Antibabypille auf. Diese Pillen nennt man auch Ovulationshemmer, weil sie Östrogen enthalten und auf diesem Wege den Eisprung verhindern. Diese **Ovulationshemmer sollten nicht genommen** werden von Frauen mit Thrombophilie.

Östrogenhaltige
Medikamente
vermeiden

Es gibt aber eine Fülle von Alternativen zur Empfängnisverhütung für thrombophile Frauen:

- Antibabypillen ohne Östrogene, z. B. Cerazette® und andere
- Klassische Kupferspirale (sog. IUP)
- Hormonspirale (Mirena®, Jaydess®)
- 3-Monatsspritze niedrig dosiert (Sayana®)
- Implanon®
- Bei abgeschlossener Familienplanung sollte eine Sterilisation, ggf. auch die des Partners (!), diskutiert werden



Hormonspirale

Zwei weitere Präparate zur Empfängnisverhütung können leider nicht empfohlen werden. Es handelt sich um ein Verhütungspflaster (Evra®) und um den sog. NuvaRing®. Bei beiden Methoden gehen relevante Mengen von Östrogen auch in das Blut über mit entsprechender Gerinnungsaktivierung. Daher kam es bereits in vielen Fällen zu Thrombosen unter Anwendung dieser Mittel.

Zwei neue Antibabypillen (Qlaira®, Zoely®) enthalten nun statt des künstlichen Östrogens „Ethinylestradiol“ nur das natürliche „Estradiol“. Erste Untersuchungsergebnisse lassen vermuten, dass diese Pillen trotz Östrogengehalt ein deutlich geringeres Thromboserisiko aufweisen. Daten aus großen Beobachtungsstudien fehlen aber noch, so dass diese Pillen bei Frauen mit erhöhtem Thromboserisiko erst einmal nicht empfohlen werden können.

Im Verlauf einer Therapie mit Gerinnungshemmern wie z.B. Marcumar®, Xarelto® und anderen muss auf eine sichere Empfängnisverhütung geachtet werden, da diese Medikamente einen Embryo schädigen können. Die gefährlichste Zeit hierfür ist die 6. - 9. Schwangerschaftswoche, ein Zeitraum also, in dem viele Frauen ihre Schwangerschaft oft gerade erst bemerken. Da diese Medikamente sicher vor Thrombosen und Embolien schützen, kann bei Therapie mit Gerinnungshemmern auch ein Ovulationshemmer eingenommen werden. Natürlich können auch die anderen o.g. Alternativen angewendet werden.

Unter der Therapie mit Marcumar®/ Coumadin®/ Falithrom® muss auf eine sichere Empfängnisverhütung geachtet werden, da diese Medikamente einen Embryo schädigen können.

Östrogenhaltige Medikamente in Tablettenform sollten bei thrombophilen Frauen grundsätzlich vermieden werden.

Bei Frauen, die ihre Gebärmutter noch haben, kann bei Bedarf ein kombiniertes Hormonpflaster (Östrogen + Gestagen) verwendet oder ein Gestagenpräparat in Tablettenform dazugegeben werden. Pflanzliche Mittel, z. B. Sojapräparate und andere, sind unproblematisch.

ACHTUNG! Auch von Verhütungspflastern oder Vaginalringen können relevante Mengen an Östrogen ins Blut abgegeben werden, die dann die Gerinnung aktivieren, siehe Präparatenamen.

Die „Pille danach“ kann ebenfalls angewendet werden, da kein Östrogen enthalten ist.

● 8.2 Hormonersatztherapie in den Wechseljahren bei Thrombophilie

Eine Hormonersatztherapie in den Wechseljahren sollte immer nur so kurz wie möglich angewendet werden. **Östrogenhaltige Tabletten** dürfen Frauen mit Thrombophilie nicht gegeben werden bzw. sollten bei Auftreten eines Gefäßverschlusses unter der Einnahme eines solchen Präparates sofort abgesetzt werden!

Eine Alternative zu den üblichen Kombinationspräparaten aus Östrogen und Gestagen in Tablettenform sind Hormonpräparate, die ihren Wirkstoff über die Haut abgeben (transdermal), z. B. als Pflaster oder Gel. Die transdermale Gabe (über die Haut) von Östrogen vermeidet den Leberstoffwechsel und erhöht das Thromboserisiko nicht und kann daher gefahrlos angewendet werden.

Bei Frauen, die ihre Gebärmutter noch haben, muss als Schutz vor einem Gebärmutterkrebs noch ein Gelbkörperhormon dazu gegeben werden, dies ist möglich in Tablettenform oder auch in Form einer Hormonspirale, z. B. Mirena®. ■

**Alternative:
Hormonpräparate,
die ihren Wirkstoff über
die Haut abgeben.**

Transdermale Östrogenpräparate aktivieren die Gerinnung nicht. Sie können gefahrlos angewendet werden.







ZUSAMMENFASSUNG:

Die Diagnostik einer angeborenen oder erworbenen Thromboseneigung wird in vielen Fachlaboren durchgeführt. Die Patienten sollten auf jeden Fall über die Befunde intensiv aufgeklärt werden, am besten von einem Facharzt für Gerinnungsstörungen (sog. Hämostaseologe). Es sollte immer eine komplette Thrombophiliediagnostik mit den beschriebenen Parametern untersucht werden, da häufig verschiedene Thromboseneigungen in Kombination vorliegen.

Auch spezifische Fragestellungen der Gerinnung unter medikamentöser Therapie und die Interpretation einzelner Faktoren erfolgt dort. Für die Betroffenen kann eine Risikoabwägung erst nach sorgfältiger Auswertung aller Befunde getroffen werden, die die Voraussetzung für eine optimale Behandlung bzw. Vorbeugung ermöglicht.

9 Diagnostik

Die Diagnostik zur Frage des Vorliegens einer genetischen oder erworbenen Thromboseneigung wird heute in Fachlabors problemlos durchgeführt. Die einzige „kleine Belastung“ für den Patienten ist die Blutentnahme. Es sollte immer eine komplette Thrombophiliediagnostik durchgeführt werden, die alle im Heft beschriebenen Parameter beinhaltet. Leider liegen häufig verschiedene **Thromboseneigungen in Kombination** vor. Deshalb müssen alle Störungen ausgeschlossen oder nachgewiesen werden, um so für die Betroffenen eine optimale Behandlung bzw. Vorbeugung zu ermöglichen.

Die Aufklärung über die Thrombophiliebefunde muss bei einem Arzt erfolgen, vorzugsweise bei einem Spezialisten für Störungen der Blutgerinnung (sog. Hämostaseologe). Nach dem neuen Gendiagnostikgesetz ist zudem eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten für genetische Untersuchungen notwendig.

Auch wenn Sie bereits Medikamente einnehmen, welche die **Blutgerinnung hemmen**, ist eine problemlose Diagnostik jederzeit möglich.

Bei Patienten, die Marcumar®/Coumadin®/Falithrom® einnehmen, sind die Parameter Protein C und Protein S natürlicherweise vermindert, können vom erfahrenen Untersucher aber meist trotzdem gut beurteilt werden. In Zweifelsfällen wird eine zusätzliche genetische Untersuchung durchgeführt. Bitte geben Sie daher dem untersuchenden Labor immer Ihre aktuelle Medikation an! Ggf. kann es notwendig sein, die gerinnungshemmende Tablette vor der Untersuchung zu pausieren, bitte klären Sie dies mit dem behandelnden Arzt.

Mögliche Fehlerquellen bei der Thrombophilie-Diagnostik

Die meisten Gerinnungshemmer können diverse Thrombophilie-Werte (v.a. Protein C, Protein S, Antithrombin, Lupus-Antikoagulans) beeinflussen. Ggf. kann daher das vorherige Pausieren der Medikation im Einzelfall notwendig werden (z.B. 24 - 48 stündige Einnahmepause je nach Präparat).

Der Parameter **Protein S** wird durch weitere Faktoren stark beeinflusst. Dies sind v. a. akute und chronische Entzündungen, Östrogeneinnahme (die „Pille“ oder Hormonersatztherapie in den Wechseljahren) und die Schwangerschaft.

Auch bis zu 3 Monate nach Schwangerschaft oder nach Absetzen einer Östrogen-therapie kann der Protein-S-Spiegel noch verringert sein. Leider kommt es hierdurch immer wieder zu der falschen Diagnose eines Protein-S-Mangels! Die Diagnose eines angeborenen Protein-S-Mangels sollte daher nur von einem erfahrenen Untersucher gestellt werden und idealerweise sollte diese Diagnose durch einen genetischen Befund gesichert werden.

Sollte bei Ihnen die Diagnose eines Protein-S-Mangels gestellt worden sein, lassen Sie diese bitte kritisch überprüfen! ■



Vorsicht bei der Diagnostik des Protein-S-Mangels! Bei Entzündungen, unter Östrogen-therapie und während oder nach der Schwangerschaft lassen sich verringerte Spiegel messen. Diese sind vorübergehend! Ein echter Mangel sollte durch eine genetische Untersuchung gesichert werden.

Häufig liegen verschiedene Thromboseneigungen in Kombination vor. Aus diesem Grund sollte immer eine komplette Thrombophiliediagnostik durchgeführt werden, die alle im Heft beschriebenen Parameter beinhaltet.

Auch unter einer Therapie mit gerinnungshemmenden Medikamenten kann eine Gerinnungsdiagnostik erfolgen.



gerinnungszentrum rhein-ruhr

Ambulanz und Fachlaboratorium für Gerinnungserkrankungen/Hämophilie

Dr. med. Hannelore Rott

FÄ für Transfusionsmedizin,
Hämostaseologie

Dr. med. Susan Halimeh

FÄ für Transfusionsmedizin,
Hämostaseologie
FÄ für Kinder- und Jugendmedizin

Dr. med. Günther Kappert

FA für Laboratoriumsmedizin,
Hämostaseologie

Königstraße 13 | D-47051 Duisburg-Altstadt

Tel.: +49 (0)2 03/348 336 0 | Fax: +49 (0)2 03/348 336 36 | E-Mail: ambulanz@gzrr.de | www.gzrr.de
