

Thrombophilie: neue Laborparameter / neue Antikoagulantien

PD Dr. med. Michael Spannagl

Abt. für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie, Klinikum der Universität München

“Born to clot – the European burden.” Diese Schlagzeile aus England von 1999 ist eine von vielen Überschriften der Fach- und Laienpresse, in der sich die zunehmende Aufmerksamkeit für Thrombophilie in den letzten Jahren ausdrückt. Tatsächlich kommen laborchemisch fassbare Thrombophiliefaktoren bei den Kaukasiern, also der Bevölkerung Mitteleuropas und Nordamerikas, häufig vor.

In Deutschland sind 5-6 % der Menschen Träger der F V Leiden- und 2-3 % Träger der Prothrombinmutation in heterozygoter Form. Seltener und durch heterogene Veränderungen der Gene bzw. Proteine verursacht sind Defekte der Gerinnungsinhibitoren. Zusammen mit autoimmunologischen Befunden (meist Antiphospholipidantikörper) kann ein laborchemisch fassbarer Thromboserisikofaktor derzeit etwa bei jedem Zehnten in unserer Bevölkerung gefunden werden.

Übersicht Thrombophiliefaktoren

Thrombophiliefaktoren, die zu einer verminderten Hemmung der plasmatischen Hämostase führen, sind seltener und werden durch unterschiedliche genetische Defekte verursacht:

- Antithrombin -,
- Protein C -,
- Protein S-Mangel,
- u.a. sehr seltene Defekte (z.B. Dysfibrinogen, Dysplasminogen)

Thrombophiliefaktoren, die mit gesteigerter Funktion bzw. erhöhten Plasmaspiegeln gemessen werden, sind durch bei den jeweiligen Merkmalsträgern identische Punktmutationen bedingt, die in unserer Bevölkerung häufig sind:

- Faktor V- G1691A-Mutation (Typ Leiden)
- Prothrombin (Faktor II)- G20210A -Mutation

Akut-Phase Proteine wie die Gerinnungsfaktoren Fibrinogen und Faktor VIII sind bei jedem akuten oder chronischen Entzündungszustand erhöht. Außerdem sind einige Polymorphismen in den Genen dieser Gerinnungsfaktoren bekannt, die zur Erhöhung der Plasmaspiegel führen. Das Thrombophilierisiko korreliert mit erhöhten Plasmaspiegeln von:

- Fibrinogen
- Faktor VIII

Prävalenz Thrombophiliefaktoren Mitteleuropa

Gerinnungsstörung	Normalbevölkerung (%)	Thrombosekollektiv (%)
Faktor-V-Leiden-Mutation	5-7	23-35
Prothrombin-Mutation 20210	2-4	5-8
Antithrombin-Mangel	0,02-0,2	0,5-1,1
Protein C-Mangel	0,2-0,5	2-3
Protein S-Mangel	<1	1-2
Faktor VIII-Erhöhung*	5-10	>20
Fibrinogenerhöhung*	1-2	3-5

*als Akut-Phase-Protein bei jeder Entzündungsreaktion erhöht

Wenn man die hohe Prävalenz der laborchemisch fassbaren Thrombophiliefaktor berücksichtigt, wird klar, dass positive Befunde nicht zur Thrombose führen müssen. Im Gegenteil, die meisten Merkmalsträger werden nie eine Thrombose erleiden. Einen Teil möglicher Thrombosemanifestationen verhindert wohl auch die breite Anwendung der physikalisch und/oder medikamentös durchgeführten Primärprophylaxe für Thrombembolien. Andererseits entstammen die Patienten und Patientinnen mit venöser Thrombembolie zum großen Teil dem Kollektiv mit den oben vorgestellten Merkmalen.

Welche Thrombophilierisikofaktoren sollten wann untersucht werden?

	Charakterisierung	Thrombophilie marker	Methodische Probleme unspezifische Ergebnisse
I	Häufige Defekte eindeutiger Laborbefund	Faktor V Leiden-Mutation Prothrombin 20210-Mutation	- -
II	Häufige Defekte heterogene labor-chemische und klinische Konstellation	Lupus-Antikoagulanz Faktor VIII-Erhöhung Fibrinogen-Erhöhung	+ + + +
III	Seltene Defekte Genotyp und Phänotyp heterogen, häufige Thrombosemanifestation betroffenen Familien	Antithrombin-Defekt Protein C-Defekt Protein S-Defekt	- - + +

Bei der Anordnung der Labordiagnostik ist zu berücksichtigen, dass Vitamin K Antagonisten den Protein C- und S-Spiegel senken und dass in der Schwangerschaft und unter Hormoneinnahme Protein S abgesenkt ist. Die Gendiagnostik sowie die Messung von Protein C und Antithrombin können praktisch immer vernünftig durchgeführt werden. Die Bestimmungen von Lupus-Antikoagulantien und Protein S sind schwierig und sollten nur elektiv unter strenger Beachtung der präanalytischen Erfordernisse durchgeführt werden.

Beratung der Merkmalsträger und Patienten

Die vorliegenden Studien ermitteln (meist retrospektiv) eine statistische Einschätzung des Risikos Betroffener. Dabei werden relative Zahlen (z.B. relatives Risiko, Odds Ratio) angegeben, die für die konkrete Beratung im Einzelfall wenig hilfreich sind. Dafür sollte die Information in absolute Häufigkeiten übersetzt werden. Da das Alter einen wesentlichen Einfluss auf die Thromboseinzidenz hat, müssen die davon abhängig deutlich unterschiedlichen Risiken den Merkmalsträgern erklärt werden.

Thromboseinzidenz

pro Jahr

Kindesalter	1/100.000
Junges Alter	1/10.000
Mittleres Alter	1/1.000
Höheres Alter	1/100

Insbesondere junge Frauen mit den erworbenen Risiken Pille oder Schwangerschaft sollten über die „relative Größe“ Risikoerhöhung aufgeklärt werden. Beim Vorliegen einer genetischen Thrombosedisposition und Pilleneinnahme ist ein bis zu 30-faches Anwachsen des Risikos in epidemiologischen Studien beschrieben. Bei einer absoluten Inzidenz venöser Thrombembolien von 1 auf 10000 pro Jahr bedeutet eine 30-fache Erhöhung, dass „nur“ 30 von 10 000 Betroffenen (d.h. Vorliegen der Kombination eines genetischen (Thrombophiliefaktor) und erworbenen (Pille oder Schwangerschaft) Risikos) tatsächlich venöse Thrombembolien bekommen. Einschneidende Maßnahmen wie Verbot der Antibabypille oder prophylaktische Antikoagulation würden gegebenenfalls der weit überwiegenden Zahl Betroffener umsonst zugemutet.

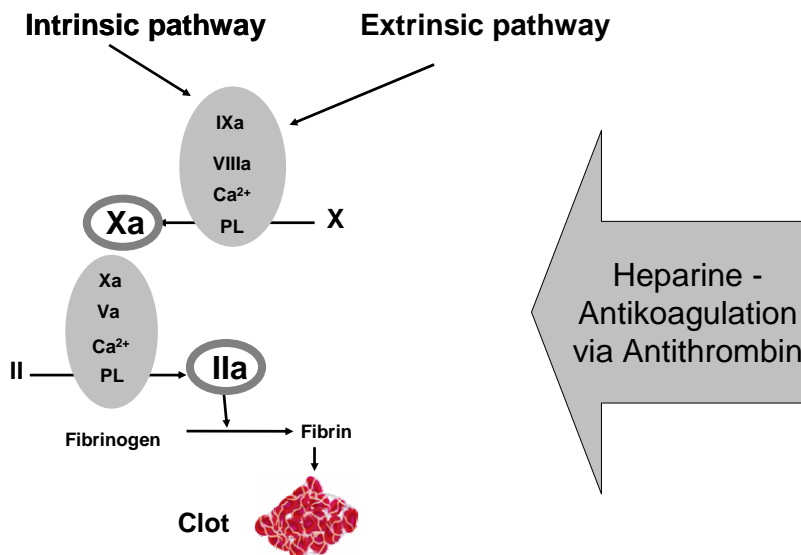
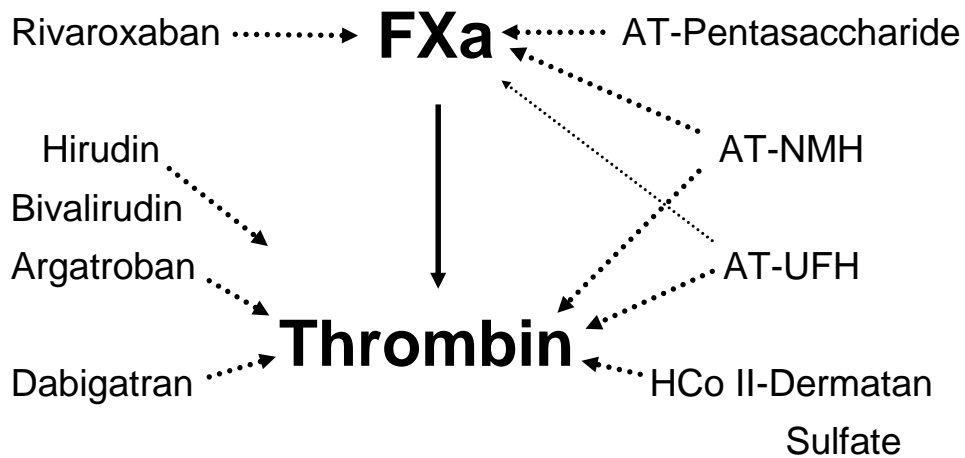
Weitere Indikationen zur Laboruntersuchung

- Thrombosemanifestation ohne auslösendes Ereignis oder prädisponierende Grundkrankheit
- familiäre Belastung
- Rezidiv trotz adäquater Sekundärprophylaxe

Für die Beratung Betroffener ist die Unterscheidung in permanente und kurzfristig erworbene Faktoren wichtig. Die meisten gerinnungsphysiologischen Thrombophiliefaktoren sind angeboren, d.h. Laborbefund und relatives Risiko gelten lebenslang. Derzeit sollte zur Abschätzung des individuellen Thrombose-risikos bei unauffälliger Eigenanamnese vor allen die familiäre Belastung berücksichtigt werden. Meist kommt es nur beim Vorliegen zusätzlicher kurzfristiger Risiken (z.B. nach Trauma, Operation, während Schwangerschaft, langen Auto- und Flugreisen) zur Thrombosemanifestation. Insbesondere nicht belastende prophylaktische Maßnahmen wie Bewegung der unteren Extremitäten (Wadenpumpe), Kompressionsstrümpfe und ausreichende Trinkmenge sollten jedem Merkmalsträger nahegebracht werden. Aufklärung über die Vermeidung oder gezielte Prophylaxe (physikalische Maßnahmen/intermittierende Heparin-gabe) dieser zusätzlichen Risiken ist in der Betreuung der Betroffenen wesentlich.

Antikoagulantien – neue Entwicklungen

direkt anticoagulants indirekt



Neue Gerinnungsinhibitoren

Zur Gruppe der synthetischen, direkten Thrombininhibitoren zählt Argatroban (Argatra[®]) und Bivalirudin (Angiox[®]), die beide als intravenös applizierte Substanzen in der interventionellen Kardiologie und in der Intensivmedizin angewendet werden. Es handelt sich um kleine Moleküle, die reversibel direkt am aktiven Zentrum des Thrombinmoleküls binden.

Argatroban wird hepatisch eliminiert, Bivalirudin wird überwiegend proteolytisch gespalten und zu einem kleineren Anteil renal ausgeschieden.

Zugelassen ist als neuer oraler Thrombininhibitor Dabigatran (Rendix[®]), zur postoperativen Thromboseprophylaxe nach Knie- und Hüftgelenksimplantation. Klinische Studien zeigen eine gleich gute Wirksamkeit und Sicherheit wie niedermolekulare Heparine.

Ein neues Wirkprinzip liegt dem in Deutschland derzeit noch nicht zugelassenen Rivaroxaban (Xarelto[®]) zugrunde. Es ist ein Oxazolidinonderivat, das spezifisch an FXa bindet und dadurch antikoagulatorisch wirkt. Für diese oral applizierte Substanz zeigen die Studien einen Wirksamkeitsvorteil im Vergleich zur Standardapplikation von niedermolekularem Heparin bei gleichem Blutungsrisiko.

Heparine – Ausscheidung in Abhängigkeit von der Nierenfunktion

Gegenwärtig verfügbare Präparate mit niedermolekularen Heparinen

Arzneimittel	Herstellungsmethode	Molekulargewicht (Da)	Anti-Xa/IIa-Verhältnis
Bemiparin-Natrium*	Alkalische Depolymerisation	3.000-4.200	6-9
Enoxaparin-Natrium	Benzylierung und alkalische Depolymerisation	3.500-5.500	3,6
Reviparin-Natrium	Depolymerisation mit salpetriger Säure	3.550-4.650	3,2
Nadroparin-Kalzium	Depolymerisation mit salpetriger Säure	4.200-4.800	3,2
Dalteparin-Natrium	Depolymerisation mit salpetriger Säure	5.000-5.950	2,5
Parnaparin-Natrium*	Peroxidative Depolymerisation	4.000-5.000	2,4
Ardeparin-Natrium*	Peroxidative Depolymerisation	5.500-6.500	2,0
Certoparin-Natrium	Aufspaltung durch Isoamylnitrat	6.000	2,0
Tinzaparin-Natrium	Digestion durch Heparinase	5.800-6.750	1,9

Review, Drug Safety 2005
* in Deutschland nicht zugelassen

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Creatininclearance unter 30ml/h) wird für Substanzen mit niedrigem Molekulargewicht (Clexane) eine halbierte Dosis empfohlen, für Arixtra eine Reduktion auf 1,5 mg (bei CrCl 20-50).

Für NM Heparine mit höherem Molekulargewicht (Tinzaparin) wurde bis zu einer Reduktion der Creatininclearance auf Werte von 20ml/min eine gute Wirksamkeit und Sicherheit mit den Standarddosierungen gezeigt.