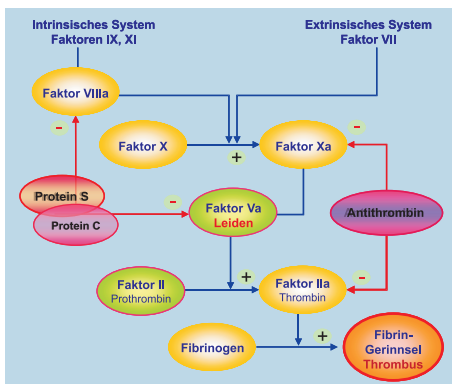


Angeborene und erworbene Thrombophilie

Ihr Thrombose-Risiko

Prof. Dr. med. H.-P. Seelig



Medizinisches Versorgungszentrum
Labor Prof. Seelig

Kriegsstraße 99 · 76133 Karlsruhe
Telefon: 07 21 850000 · www.laborseelig.de

Sehr verehrte Patientin,
Sehr geehrter Patient,

Ihr Berufsleben zwingt Sie täglich zu stundenlanger Bewegungsarmut (Auto-, Bahn-, Busfahrten, Langstreckenflüge, aber auch Computerfreaks), Sie rauchen, Sie nehmen die Pille, Sie sind übergewichtig, Sie haben Kinderwunsch und Mitglieder Ihrer Familie erkrankten auch noch an einer Thrombose. Sind Sie ein Risikopatient? Diese Information soll Ihnen zeigen, welche Möglichkeiten für Sie bestehen, herauszufinden, ob Sie ein erhöhtes Thrombose-Risiko besitzen.

Die Abbildung auf der Titelseite zeigt eine vereinfachte Darstellung eines Teils der Gerinnungskaskade. Die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren IX und XI des intrinsischen Systems (Kontaktaktivierung) und des Gerinnungsfaktors VII des extrinsischen Systems münden in eine Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa. Dies führt zu einer Spaltung von Prothrombin zu Thrombin, welches wiederum Fibrinogen spaltet, sodass das gerinnselbildende Fibrin entsteht. Bei dieser Reaktion wirken Faktor VIIIa und Faktor Va als Verstärker. Die Wirkungen von Protein S und C führen zu einer Inaktivierung von Faktor Va (und Faktor VIIIa). Fehlt diese Wirkung, besteht eine vermehrte Gerinnungsbereitschaft. Durch die Bindung von Antithrombin an Thrombin wird die Thrombinwirkung gehemmt. Fehlt die Antithrombinwirkung, besteht ebenfalls eine vermehrte Gerinnungsbereitschaft. Der Faktor Va kann aufgrund eines genetischen Defektes auch so verändert sein, dass er nicht mehr durch den Protein S/C-Komplex gespalten werden kann. Der Faktor II (Pro-thrombin) kann genetisch so verändert sein, dass er vermehrt gebildet wird. In beiden Fällen erhöht sich ebenfalls die Gerinnungsbereitschaft.

Thrombophilie bedeutet die krankhafte Neigung zur Entwicklung von Thrombosen. Thrombosen sind Gefäßverschlüsse durch Thromben, d.h. durch Blutgerinnsel, die nicht wie bei der normalen Blutgerinnung erst nach der Verletzung eines Gefäßes entstehen, sondern schon bei anscheinend gesunden Personen durch eine bloße Verlangsamung des Blutstroms in erweiterten Venen (Krampfadern) oder bei langem Sitzen mit angewinkelten Beinen. Am häufigsten treten Thrombosen in Venen, bevorzugt in den Bein- und

Beckenvenen auf. Sie können aber auch in den Herzkammern und seltener in Arterien entstehen. Arterielle Thromben führen zu Infarkten des von dem Gefäß mit Blut versorgten Organbezirks (Herzinfarkt, Hirninfarkt oder Schlaganfall), venöse Thrombosen, die durchaus die Länge von mehr als einem Bleistift erreichen, oder sogar die ganze Länge eines Gefäßes ausfüllen, können sich von der Venenwand lösen, in die Lungen verschleppt werden und dort zu einer auch tödlichen Lungenarterienembolie führen. Bei chronischen Venenthrombosen kann es zu Durchblutungsstörungen der Haut mit der Folge von Hautgeschwüren (offene Beine) kommen.

Die **Inzidenz** d.h. die Anzahl der Neuerkrankungen an Thrombosen liegt in Deutschland bei 1 - 1.8 von 1.000 Einwohnern pro Jahr (Frauen erkranken häufiger als Männer). Sie steigt mit zunehmendem Lebensalter an. Während sie bei 45-Jährigen noch 1:10.000 beträgt, steigt sie bei 60-Jährigen auf etwa 1:100 an. Jährlich sterben etwa 100.000 Menschen an den Folgen einer Thromboembolie.

Die **Symptome** sind in den Anfangsstadien der Thrombose oft uncharakteristisch. Deutliche Zeichen einer Beinvenenthrombose sind spontane und belastungsabhängige Schmerzen, die sich durch Hochlagerung bessern, ein Druckschmerz an der Innenseite des Fußes und im Verlauf der thrombosierte Vene, Wadenschmerzen bei Druck und Beugung des Fußes, zunehmende Schwellung mit Vergrößerung des Beinumfangs sowie eine verstärkte Zeichnung der sichtbaren Venen unter der Haut. Thrombosen in den Armen sind häufig sehr schmerzhaft.

Die klinische **Diagnose** wird gegebenenfalls durch eine Phlebographie oder mit Ultraschall bestätigt. Die Ziele der **Therapie** sind die Wiederherstellung des Blutdurchflusses durch eine medikamentöse Auflösung des Thrombus, auch operative Entfernung (Thrombektomie) sowie die Verhinderung des weiteren Wachstums des Thrombus (Heparin-Gabe) und seiner Ablösung mit der Gefahr der Embolie (Kompressionsverband).

Die **Entstehung** der Thrombose ist ein vielschichtiger Prozess, an dem erworbene und angeborene (erbliche, genetische) Faktoren beteiligt sind. Von einer erblichen Vorbelastung spricht man dann, wenn Blutsverwandte (Großeltern, Eltern, Geschwister) bereits an Thrombosen erkrankten. Ursache hierfür sind genetische Veränderungen bei einer Reihe von Blutfaktoren, welche die Blutgerinnung kontrollieren. Man

kennt heute zwischen 10 und 20 solcher Faktoren, bei denen genetische Störungen eine Thrombophilie begünstigen können. Die häufigste dieser Veränderungen ist eine Mutation im Gen des Gerinnungsfaktor V (nach dem Ort ihrer Entdeckung Faktor V-Leiden-Mutation genannt, Abbildung). Die zweithäufigste betrifft eine Veränderung im Gen des Prothrombins (Faktor II) die dazu führt, dass Prothrombin vermehrt gebildet wird.

Während von gesunden schwangeren Frauen nur eine von 1.500 an einer Venenthrombose erkrankt, erhöht sich das Risiko bei Trägerinnen der Faktor V-Leiden-Mutation oder der Prothrombin-Gen-Mutation bereits auf 1 zu 10. Die natürliche Thromboseneigung wird durch solche angeborenen Störungen der Gerinnungskontrolleure erheblich verstärkt. Zeichen der ererbten Thrombophilie sind die immer wiederkehrenden Thrombosen, Erkrankungen die in einem schon relativ frühen Lebensalter beginnen.

Bei über der Hälfte der Personen mit den angeborenen Anomalien tritt die Thrombose nicht spontan auf. Hinzu kommen zusätzliche **Risikofaktoren als Auslöser** wie

- die Einnahme oraler Kontrazeptiva (Antibabypille), Rauchen, Übergewicht, allgemeiner Bewegungsmangel, Schwangerschaft (Entbindung),
- langes Sitzen mit angewinkelten Beinen (Flug- und Autoreisen, Computertätigkeit),
- oder Krankheiten mit langer Bettlägerigkeit, vermehrte Wasserausscheidung (auch medikamentöse Entwässerung), Verletzungen bei Unfällen, Knochenbrüche, Operationen, Blutkrankheiten, Herzschwäche, Bluthochdruck oder Zuckerkrankheit.

Ein vermehrtes Risiko vor allem für arterielle Thrombosen soll auch mit einer Erhöhung des Homocysteins im Blut einhergehen. Diese kann auf einer angeborenen Stoffwechselstörung durch eine Genmutation (MTHFR-Mutation) oder auf einer ernährungsbedingten Störung durch einen Vitamin B6 -, Vitamin B12- und Folsäuremangel beruhen. Da leichte Erhöhungen des Homocysteins aber bei 5 bis 15% der Bevölkerung zu finden sind, wird ihr Krankheitswert unterschiedlich beurteilt. Ob die leichte Erhöhungen einen Risikofaktor für Thrombosen bedeuten, ist noch fraglich.

Genetische Risikofaktoren und relatives Risiko bei Thrombophilie.

Laborparameter	Allgemeinbevölkerung	Personen mit Thrombosen	Risiko (fach)	Gendefekte
APC-Resistenz (Faktor V-Leiden)	2-15%	10-64%	5-10 (hez) 50-100 (hoz)	20
Prothrombingen-Mutation	1-2.5%	5-7%	2-3 (hez) 50 (hoz)	1
Protein C-Mangel >161	0.2%	2-5%	10	
Protein S-Mangel >131	-	3%	1.7-2	
Antithrombin-Mangel	0.02%	1%	> 10	>127
Lupusantikoagulant	3.6%	60%*	> 10	nicht genetisch bedingt
Hyperhomocysteinämie (MTHFR-Gen)	5-10%	18-25%	2.5	> 9

Eine erworbene Thrombophilie, bei der keine familiäre Belastung besteht, kann bei der Behandlung mit bestimmten Medikamenten oder im Verlauf von anderen Erkrankungen (z.B. schweren Leberschäden) auftreten. Zu den bedeutsamsten Thrombophiliefaktoren, für die bisher keine erblichen Grundlagen gefunden wurden, zählt das primäre oder sekundäre Antiphospholipid-Syndrom, eine Autoimmunerkrankung, bei der Autoantikörper gegen Gerinnungsfaktoren (das sog. Lupusantikoagulant oder Cardiolipin-Autoantikörper) auftreten. Auch hier kommt es bei dem Vorliegen der oben genannten Risikofaktoren zu einer Erhöhung des Thromboserisikos.

Die **labormedizinische Untersuchung** der in der Tabelle aufgeführten Gerinnungsparameter sollte dann erfolgen, wenn Thromboembolien vor dem 45. Lebensjahr auftreten

oder wenn Thromboembolien zwischen dem 45. und 60. Lebensjahr spontan und immer wiederkehrend auftreten, besonders schwer verlaufen, eine atypische Lokalisation (also nicht in den Bein- und Beckenvenen) zeigen, wenn in der Familie die Neigung zur Thrombophilie besteht. Auch bei Patientinnen mit sich wiederholenden Aborten sollte eine Thrombophilie ausgeschlossen werden. Die Auswahl der jeweils zu untersuchenden Parameter trifft ihr behandelnder Arzt. Bei thromboembolischen Erstereignissen zwischen dem 45. und 60. Lebensjahr sollte die relativ häufige APC-Resistenz (Faktor V-Leiden) und die Prothrombingenmutation ausgeschlossen werden, sofern keine der oben erwähnten Risikofaktoren vorliegen.

Die Untersuchung sollte bei gesunden Personen dann erfolgen, wenn diese über gehäufte thromboembolische Komplikationen bei Verwandten ersten Grades berichten, und wenn Risiko-Situationen bestehen, die eine Thrombose auslösen können wie die erstmalige Einnahme von Kontrazeptiva (Antibabypille), eine Hormonbehandlung, eine Schwangerschaft, eine bevorstehende Operationen oder ein anderer der oben erwähnten Risikofaktoren. Bei der Einnahme von Östrogenen steigt bei jeder Frau das Thromboserisiko an. Besteht noch die Möglichkeit einer vererbten Thrombophilie, sollte das Thrombose-Risiko dringend abgeklärt werden.

Zur **Prävention** einer Thrombose bei einer der angeborenen oder erworbenen Störungen, können bei künftigen möglichen Risikosituationen (Schwangerschaft, Hormonbehandlung, Langstreckenflügen) in Absprache mit dem behandelnden Arzt vorbeugende Maßnahmen eingeleitet werden, die von der gezielten Bewegung, über das Tragen von Kompressionsstrümpfen bis hin zur medikamentösen Beeinflussung der Blutgerinnung reichen können.

Die gesetzliche Krankenversicherung trägt die Kosten der Untersuchungen, wenn Sie akut an einer Thrombose erkrankt sind oder wenn der begründete Verdacht auf eine solche Erkrankung besteht. Wenn bei Ihnen einer oder mehrere der erwähnten Risikofaktoren vorliegen und Sie Ihr Thromboserisiko abschätzen wollen, können diese Untersuchungen nur im Rahmen der individuellen Gesundheitsleistungen (IGeL) erfolgen.

Für weitere Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.