

Kontroversen in der Laboratoriumsmedizin

Hämostaseologie

Redaktion: C.M. Schambeck

Globaltest versus Profil: Wird das endogene Thrombinpotential das etablierte Thrombophiliescreening ablösen? Contra

Global coagulation assays versus differentiated testing: will endogenous thrombin potential replace established thrombophilia screening? Contra.

E. Lindhoff-Last*

Globale Gerinnungsteste wie die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), der D-Dimertest oder das endogene Thrombinpotential erfassen eine Gerinnungsaktivierung, die vielfältige Ursachen haben kann. So können beispielsweise die D-Dimere nach Operationen mehrere Wochen erhöht nachweisbar sein [12]. Darüber hinaus können schwere Infektionen, Tumore oder eine Schwangerschaft zu einer Gerinnungsaktivierung und dadurch zu positiven D-Dimeren oder zu einer Verkürzung der PTT führen, sodass diese Gerinnungsveränderungen nicht spezifisch eine vermehrte Thromboseneigung, sondern lediglich eine multifaktoriell bedingte Gerinnungsaktivierung anzeigen.

Der D-Dimertest hat daher bei klinischem Verdacht auf eine venöse Thromboseneigung lediglich einen negativen prädiktiven Wert, während bei positivem Testausfall zahlreiche andere Ursachen wie beispielsweise erhöhtes Lebensalter verantwortlich sein können [8]. Das trifft auch auf die Aussagekraft globaler Gerinnungsmethoden zu, wenn diese zur Einschätzung des Rezidivthromboserisikos nach Absetzen der oralen Antikoagulation durchgeführt werden.

Es ist daher wünschenswert, nicht nur eine Gerinnungsaktivierung nachweisen zu können, sondern auch die Kausalität, die dieser Gerinnungsbildungsneigung in vivo zugrunde liegt, zu analysieren. Eine spezifische Klärung einer bestehenden Thromboseneigung ist insbesondere dann sinnvoll, wenn sich hieraus klinische Konsequenzen nicht nur für die Sekundärprävention, sondern auch für die Primärprävention thromboemboli-

scher Ereignisse bei positiver Familienanamnese, bei Einnahme oraler Kontrazeptiva oder einer postmenopausalen Hormonsubstitution, in der Schwangerschaft oder bei einer habituellen Abortneigung ergeben.

Die Thrombophilie bezeichnet die genetisch bedingte oder erworbene Neigung zu Thrombosen und/oder Embolien. Die wichtigsten hereditären prothrombotischen Risikofaktoren sind die APC-Resistenz, in der Regel hervorgerufen durch die Faktor V-Leiden-Mutation, die Punktmutation im Prothrombin-Gen an Position 20210 (G>A) sowie die angeborenen Mangelzustände von Antithrombin, Protein C oder Protein S, die jedoch im Gegensatz zur Faktor V-Leiden- und Prothrombinmutation wesentlich seltener auftreten und jeweils durch mehr als 200 verschiedene Mutationen verursacht werden können. Auch die Erhöhungen des Gerinnungsfaktors VIII sowie der Gerinnungsfaktoren IX und XI sind mit einem erhöhten Thromboserisiko assoziiert [14], wobei die Ursachen dieser erhöhten Faktorenaktivitäten sowohl erworben als auch angeboren sein können.

Die wichtigste erworbene Ursache einer Thrombophilie stellen die sogenannten Antiphospholipidantikörper dar, die sowohl in Form von Lupusantikoagulantien als auch als erhöhte Anticardiolipin- oder Anti- β 2-Glykoprotein I-Antikörper nachgewiesen werden können [22]. Diese heterogene Gruppe von Antikörpern ist gegen Phospholipid-Gerinnungsprotein-Komplexe gerichtet und kann nicht nur arterielle oder venöse Thrombosen, sondern auch wiederholte Fehlgeburten auslösen. Nur ein wiederholter Nachweis dieser Antikörper ist von klinischer Relevanz.

Venöse Thrombosen stellen eine multifaktorielle Erkrankung dar und erhobene Daten eines Thrombophiliescreenings sind nur zum Teil für das Auftreten einer venösen Thrombose mitverantwortlich. Ein negatives Screeningergebnis schließt ein angeborenes Risiko für eine venöse Thrombose nicht aus. Darüber hinaus können identische Thrombophilieanlagen bei von einer Thromboseneigung betroffenen Familie eine unterschiedliche klinische Penetranz zeigen [13]. Daher ist ein

*Korrespondenz: Prof. Dr. med. Edelgard Lindhoff-Last, Schwerpunkt Angiologie/Hämostaseologie, Med. Klinik III, Theodor-Stern-Kai 7, D-60590 Frankfurt, Deutschland
Tel.: +49-69-6301-5096
Fax: +49-69-6301-7219
E-Mail: lindhoff-last@em.uni-frankfurt.de

Thrombophiliescreening in dieser Situation nur sinnvoll, wenn das zukünftige Antikoagulationsmanagement vom Ergebnis dieser Untersuchungen abhängt. In prospektiven Studien konnte bisher weder für die heterozygote Form der Faktor V-Leiden-Variante noch für die Prothrombinmutation G20210A ein Zusammenhang mit einem signifikant erhöhten Rezidivthromboserisiko gefunden werden [1, 4]. Beim Nachweis kombinierter Thrombophilien war das Rezidivthromboserisiko grenzwertig signifikant erhöht. Leider ist die Datenlage bezüglich des Rezidivthromboserisikos der seltenen Thrombophilien wie der homozygoten Formen der Faktor V-Leiden-Mutation und der Prothrombinmutation sowie der angeborenen Formen des Antithrombin-, Protein C- und Protein S-Mangels unklar, obwohl vermutet werden kann, dass diese Patienten von einer prolongierten oralen Antikoagulation aufgrund ihres höheren Gesamtrisikos profitieren könnten. Für diese Patientengruppen sind dringend prospektive multizentrische Studien zur exakten Einschätzung des Rezidivrisikos erforderlich.

Dagegen ist die Datenlage bezüglich des Rezidivthromboserisikos bei Patienten mit einem nachgewiesenen Antiphospholipid-Syndrom wesentlich eindeutiger. Es ist bekannt, dass diese Patienten ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko haben und daher bereits nach dem ersten Auftreten einer Thrombose von einer prolongierten Antikoagulation profitieren [6, 20]. Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom wurden daher nicht in Studien eingeschlossen, die globale Gerinnungsteste wie den D-Dimertest oder das endogene Thrombinpotential als Rezidivthrombosemarker untersucht haben [16]. Ohne ein differenziertes Thrombophiliescreening wäre diese besonders gefährdete Patientengruppe nicht erkannt worden, so dass ein Globaltest ein differenziertes Thrombophiliescreening bezogen auf das Rezidivthromboserisiko nicht ersetzen, sondern eher ergänzen kann.

Nicht nur bezogen auf das Rezidivthromboserisiko bei Auftreten einer venösen Thrombose, sondern auch in zahlreichen anderen Situationen, wie z.B. Schwangerschaft, postmenopausale Hormonsubstitution sowie habituelle Abortneigung, kann ein differenziertes Thrombophiliescreening sinnvoll sein und nicht durch Globalteste ersetzt werden, zumal diese, wie z.B. in der Schwangerschaft, meist unspezifisch erhöht sind.

Venöse Thromboembolien treten bei einer von 1000 Schwangerschaften auf, wobei die Lungenembolie weiterhin eine der führenden Todesursachen während der Schwangerschaft darstellt [7]. Das Risiko einer venösen Thrombose ist während der Schwangerschaft im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen im gebärfähigen Alter auf etwa das fünffache erhöht und steigt postpartal auf das 60-fache innerhalb der ersten drei Monate nach Entbindung an [17]. Das Risiko einer schwangerschafts-assoziierten venösen Thrombose ist etwa 50-fach erhöht bei Nachweis einer Faktor V Leiden-Mutation und etwa 30-fach erhöht bei Trägerinnen der Prothrombin 20210-Mutation im Vergleich zu schwangeren Frauen ohne diese Mutationen. Daher ist ein differenziertes Throm-

bophiliescreening vor einer Schwangerschaft bei Frauen mit einer venösen Thrombose in der Vorgeschichte oder einer positiven Familienanamnese sowie bei Verdacht auf ein Antiphospholipidsyndrom indiziert und kann nicht durch einen globalen Screeningtest ersetzt werden, dessen Sensitivität für diese Thrombophilierisiken nicht bekannt ist.

Abortneigung ist ein häufiges und signifikantes Problem, da etwa 20% aller gebärfähigen Frauen mindestens einen fetalen Abort erleiden und immerhin 5% zwei oder mehr spontane Aborte aufweisen können. Darüber hinaus bleiben etwa 30 bis 40% der wiederholten Aborte trotz umfassender gynäkologischer, Hormon- und genetischer Diagnostik ungeklärt [2]. In einer kürzlich erschienen Übersicht wurden zahlreiche Studien evaluiert, die einen Zusammenhang zwischen rezidivierender Abortneigung und thrombophilen Risiken untersucht haben [19]. Es konnten signifikante Assoziationen für Früh- und Spätaborte bei Trägerinnen der heterozygoten Faktor V-Leiden-Mutation, der heterozygoten Prothrombinmutation 20210 sowie bei Nachweis von Anticardiolipinantikörpern gezeigt werden, während der Protein S-Mangel signifikant mit dem Auftreten von Spätaborten assoziiert war. Darüber hinaus ist bereits seit langem bekannt, dass wiederholte Aborte ein typisches Symptom von Patientinnen mit Antiphospholipidantikörpern sind [18]. Daher ist ein Thrombophiliescreening bei Frauen mit habituellen Aborten sinnvoll.

Für Patientinnen mit einem Antiphospholipidsyndrom und einer habituellen Abortneigung ist der Nutzen einer Antikoagulation in einer nachfolgenden Schwangerschaft belegt, während für die angeborenen Thrombophilie-situationen Placebo kontrollierte Studien für diese Indikation bisher nicht abgeschlossen sind [13] und daher eine Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin derzeit nicht generell empfohlen werden kann. Es ist unbekannt, inwieweit globale Gerinnungsteste bei einer habituellen Abortneigung einen Nutzen aufweisen.

Bei der Anwendung postmenopausaler Hormonsubstitution liegt, ähnlich wie bei den oralen Kontrazeptiva, eine etwa zwei- bis vierfache relative Risikoerhöhung für venöse Thrombosen vor. Das Risiko ist während des ersten Jahres der Behandlung sowie bei Frauen mit einer Thrombophilie oder einer positiven Vorgeschichte bezüglich venöser Thromboembolien am höchsten [15].

Bei der Einschätzung des individuellen Gesamtrisikos muss berücksichtigt werden, dass zwar das relative Risiko für venöse Thrombosen unter postmenopausaler Hormonsubstitution nur etwa zwei- bis vierfach erhöht ist, dass aber insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer Thrombophilie, wie beispielsweise der heterozygoten Faktor V-Leiden-Mutation, aufgrund des höheren Lebensalters der Frauen das absolute venöse Thromboserisiko höher einzuschätzen ist als bei der jungen Frau unter Einnahme oraler Kontrazeptiva [10, 21]. Daher kann ein differenziertes Thrombophiliescreening bei positiver Eigen- oder Familienanamnese vor Beginn einer postmenopausalen Hormonsubstitution sinnvoll sein, da

bei Nachweis einer Thrombophilie eher eine transdermale Applikation der Hormone erfolgen sollte, die mit einem deutlich geringeren venösen Thromboserisiko assoziiert ist [3]. Auch für diese Indikation sind Daten zu den globalen Gerinnungstesten nicht verfügbar.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass ein differenziertes Thrombophilie-Screening bei vielen Fragestellungen sinnvoll ist. Globale Gerinnungsteste können das derzeit nicht ersetzen, haben aber inzwischen ihren Stellenwert für die Einschätzung des Rezidivthromboserisikos bewiesen und könnten möglicherweise in naher Zukunft auch als Screeningsteste für ein differenziertes Thrombophilie-Screening dienen [5]. Durch die Vielzahl an unterschiedlichen globalen Testmethoden sind jedoch noch zahlreiche Studien zur klinischen Validierung der Wertigkeit dieser Testsysteme für die verschiedenen Indikationen erforderlich.

Literatur

1. Baglin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003;362:523–6.
2. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992;80:614–20.
3. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840–5.
4. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors and recurrent venous thrombotic events. *J Am Med Assoc* 2005;293:2352–61.
5. Couturaud F, Duchemin J, Leroyer C, Delahousse B, Abgrall JF, Mottier D, et al. Thrombin generation in first-degree relatives of patients with venous thromboembolism who have factor V Leiden. A pilot study. *Thromb Haemost* 2008;99:223–8.
6. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wislof F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005;3:848–53.
7. Hach-Wunderle V. Die Venenthrombose in der Schwangerschaft. *Vasa* 2003;32:61–8.
8. Harper PL, Theakston E, Ahmed J, Ockelford P. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly. *Intern Med J* 2007;37:607–13.
9. Hennessy S, Berlin JA, Kinmann JL, Margolis DJ, Marcus SM, Strom BL. Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and desogestrel versus levonorgestrel: a meta analysis and formal sensitivity analysis. *Contraception* 2001;64:125–33.
10. Herrington DM, Vittinghoff E, Howard TD, Major DA, Owen J, Reboussin DM, et al. Factor V Leiden, hormone replacement therapy, and risk of venous thromboembolic events in women with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1012–7.
11. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: a meta analysis. *Br Med J* 2001;323:131–4.
12. Lindhoff-Last E. Wann ist der D-Dimer-Test nach Operationen verwertbar? *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:972.
13. Lindhoff-Last E, Luxembourg B. Evidence-based indications for thrombophilia-screening. *Vasa* 2008;1:19–30.
14. Luxembourg B, Lindhoff-Last E. Genomische Diagnostik thrombophiler Gerinnungsstörungen bei Frauen – Klinische Relevanz. *Hamostaseologie* 2007;27:22–31.
15. Moores L, Bilello KL, Murin S. Sex and gender issues and venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2004;25:281–97.
16. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780–9.
17. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008;6:632–7.
18. Rai RS, Regan L, Clifford K, et al. Antiphospholipid antibodies and beta 2 glycoprotein I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 1995;10:2001–5.
19. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe DGO, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2005;132:171–96.
20. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of anticoagulation study group. *Am J Med* 1998;104:332–8.
21. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KWM, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1527–35.
22. Walker ID. Thrombophilia in pregnancy. *J Clin Pathol* 2000;53:573–80.