

# Thrombophilien: Wann ist eine weiterführende Diagnostik sinnvoll?

## Autoren

F. Landahl<sup>1</sup>, F. Langer<sup>2</sup>, J. Woitalla-Bruning<sup>1</sup>

## Institute

- 1 Tabea Krankenhaus, Zentrum für Venen- und Dermatochirurgie, Hauttumorzentrum am Krankenhaus Tabea
- 2 II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Hubertus Wald Tumorzentrum–Universitäres Cancer Center Hamburg (UCCH), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

## Schlüsselwörter

Thrombophilien, Faktor-V-Leiden-Mutation, APC-Resistenz, Thrombophilie-Screening, Tiefe Beinvenenthrombose

## Key words

thrombophilia, FV Leiden, activated protein C (APC) resistance, deep vein thrombosis, testing for thrombophilia

eingereicht 28.12.2018

akzeptiert 20.02.2019

## Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0861-7142>

Phlebologie 2019; 48: 123–126

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0939-978X

## Korrespondenzadresse

Dr. med. Felix Landahl

Tabea Krankenhaus, Zentrum für Venen- und Dermatochirurgie, Hauttumorzentrum am Krankenhaus Tabea  
Kösterbergstrasse 32

22587 Hamburg

Tel.: +49 40 866920

E-Mail: [FLandahl@tabea-krankenhaus.de](mailto:FLandahl@tabea-krankenhaus.de)

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Entwicklung der tiefen Beinvenenthrombose (TVT) wird meist durch klassische Risikofaktoren wie Immobilisation oder größere Operationen begünstigt. Eine Thrombose unklarer Ätiologie, insbesondere bei jüngeren Patienten, sollte weiter abgeklärt werden.

Die Indikation zur Thrombophiliediagnostik sollte stets eng gestellt werden und nur bei Verdacht auf einen schwere Thrombophilie oder einer auffälligen Häufung von thromboembolischen Ereignissen bei erstgradigen Verwandten empfohlen werden, da sich aus den Untersuchungsergebnissen Konsequenzen hinsichtlich der Einschätzung des Rezidiv-Risikos und damit der Therapieempfehlung für eine prolongierten Thrombose-therapie ergeben könnten.

## ABSTRACT

The development of deep vein thrombosis (DVT) is generally attributed to classic risk factors such as immobilization or lengthy surgery. A thrombosis of unknown etiology – particularly in young patients – should be further explored.

Thrombophilia diagnostics should be carefully considered and only tested in patients with a remarkable history of thromboembolic incidents in first grade relatives or if serious thrombophilia is suspected. In these patients, the diagnostic results might be accompanied by a higher risk of DVT recurrence and therefore evoke the recommendation of prolonged thrombosis therapy.

## Klinischer Fall

Eine 28-jährige Patientin wurde von ihrem Hausarzt mit dringendem Verdacht auf eine tiefe Beinvenenthrombose (TVT) in die Venen-Ambulanz überwiesen.

Die Patientin berichtete, dass sie seit dem Morgen eine starke Schwellung und Schmerzen im linken Unterschenkel verspüre. Eine vergleichbare Symptomatik sei bisher nie aufgetreten. Anamnestisch konnten bei der jungen Frau die klassischen Risikofaktoren (► **Abb. 1**) für eine TVT ausgeschlossen werden. Orale Kontrazeptiva nehme sie keine ein; längere Flug- oder Busreisen wurden verneint. Auch bestand zum Zeitpunkt der Vorstellung oder über die vorherigen Tage kein fieberhafter Infekt. Eine Operation in den

letzten 12 Wochen wurde ebenfalls verneint. Die Anamnese nach rezidivierenden Aborten war unauffällig.

In der Familienanamnese waren beim Vater mehrfache Thrombosen auffällig; diese hätten vor 2 Jahren zu einer Lungenembolie geführt. Nun müsse der Vater täglich blutverdünnende Medikamente einnehmen. Warum der Vater rezidivierende Thrombosen erlitten hat, sei unklar. Eine altersabhängig empfohlene Vorsorgeuntersuchung habe keine weiteren Hinweise auf eine Ursache für die Thrombosen ergeben.



► **Abb. 1** Die klassischen Risikofaktoren für eine TVT

## Befund

### Klinischer Befund

Es zeigte sich eine Schwellung des linken Unterschenkels mit einem eindrückbaren Ödem und einer etwa 3 cm messenden Umfangsdifferenz zwischen dem linken und dem rechten Unterschenkel.

### Diagnostik

Sonografischer Befund: In der Duplexsonografie zeigte sich beidseits über der V. femoralis ein atemmodulierter Fluss ohne Refluxphänomen unter Valsalva-Manöver. Die rechte V. poplitea zeigte ebenfalls einen regelrechten Fluss sowie keinen Reflux. Auf der linken V. poplitea konnte kein Fluss detektiert werden. In der Kompressionssonografie fiel ein langstreckiger kompletter Verschluss der V. poplitea links auf, die Vv. tibiales anteriores sowie posteriores und die Vv. fibulares waren frei durchgängig und komprimierbar. Rechts waren alle tiefen Venen frei und gut komprimierbar, ohne Anhalt für eine TVT.

Zur weiteren Verlaufsdagnostik wurden, obwohl der Wells-Score bei > 2 lag, zusätzlich die D-Dimere bestimmt. Diese zeigten sich mit 1400 µg/l eindeutig erhöht (Referenzbereich 0–500 µg/l).

### Therapie und Verlauf

Nach Kontrolle der Nierenwerte erfolgte eine leitlinienkonforme orale Therapie mit Rivaroxaban für vorerst 6 Monate, beginnend mit einer Dosierung von 15 mg 2×/Tag für die ersten 3 Wochen und anschließend 20 mg 1×/Tag. Zusätzlich erfolgte eine Kompressionstherapie mit einem Oberschenkelstrumpf der Kompressionsklasse II, zum einen, um die akuten Beschwerden der Patientin zu lindern, und zum anderen, um dem Auftreten eines postthrombotischen Syndroms vorzubeugen [1].

Verlaufskontrollen fanden nach 3 Wochen sowie nach 6 Monaten statt.

In der Duplexsonografie des betroffenen Beines zeigte sich in der zweiten Verlaufskontrolle nach 6 Monaten eine ungenügende Rekanalisation der V. poplitea mit ca. 10% Restlumen. Unter Valsalva-Manöver zeigte sich außerdem ein beginnender Reflux

► **Tab. 1** Kriterien für und gegen eine verlängerte Erhaltungstherapie mit Antikoagulanzen [1]

Kriterium	für fortgesetzte Therapie	gegen fortgesetzte Therapie
Risikofaktor	fortbestehend	passager
Genese	unklar	getriggert
Rezidiv	ja	nein
Blutungsrisiko	gering	hoch
D-Dimere (nach Therapieende)	erhöht	normal
Residualthrombus	vorhanden	fehlend
Geschlecht	Mann	Frau
Thrombus-Ausdehnung	langstreckig	kurzstreckig
Thrombus-Lokalisation	proximal	distal
Schwere Thrombophilie	ja	nein
Patientenpräferenz	dafür	dagegen

von 0,5 m/s. Die D-Dimere zeigten sich zu diesem Zeitpunkt mit 856 µg/l weiterhin erhöht.

Aufgrund des jungen Alters der Patientin, der unklaren Genese und der positiven Familienanamnese wurde der Patientin eine weiterführende Diagnostik im Sinne einer Thrombophiliediagnostik in einem hierfür spezialisierten Zentrum empfohlen.

Über zwei Tage vor dem Termin in der Gerinnungsambulanz wurde die Einnahme von Rivaroxaban bei normaler Nierenfunktion pausiert. Es wurden die üblichen Parameter bestimmt. Laborchemisch konnte eine heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation (Arg506Gln) diagnostiziert werden, dem häufigsten Grund einer APC-Resistenz. Nach Erhalt der Gerinnungsparameter wurde ebenfalls eine Vorstellung des Vaters in einem spezialisierten Zentrum empfohlen. Bei ihm konnte eine homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation nachgewiesen werden. Obwohl es sich bei der heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation nicht um eine schwere Thrombophilie handelt, entschieden wir uns gemeinsam mit der Patientin aus den folgenden Gründen für eine prolongierte Antikoagulation: spontanes Auftreten einer langstreckigen, formal proximalen TVT; ungenügende Rekanalisation nach 6-monatiger Therapie; pathologisch erhöhte D-Dimere nach kurzzeitigem Pausieren der Antikoagulation. Für die Phase der Langzeiterhaltung erfolgte nach den Ergebnissen der EINSTEIN CHOICE-Studie eine zulassungskonforme Reduktion der Rivaroxaban-Dosis von 20 mg auf 10 mg 1×/Tag [2]. Im Rahmen der Entscheidungsfindung wurde insbesondere auch die persönliche Präferenz der Patientin berücksichtigt, die eine Fortführung der Antikoagulation eindeutig bevorzugte. Wesentlicher Grund hierfür waren ihre Erfahrungen aus der Familie mit den rezidivierenden Thrombosen und der Lungenembolie beim Vater, welche bei der Patientin Angst und Unsicherheit hervorriefen.

Argumente, die für und gegen eine verlängerte Antikoagulation sprechen, finden sich in ► **Tab. 1**.

► **Tab. 2** Hereditäre Thrombophilie; VTE = Venöse Thromboembolie; FVL = Faktor-V-Leiden; PT = Prothrombin [11, 12]

Thrombophilie	Prävalenz (%)		Relatives Risiko (%)	
	Normalbevölkerung	VTE-Patienten	Erst-VTE	Rezidiv-VTE
<b>FVL-Mutation</b> heterozygot	5	20	5–7	1,5
<b>FVL-Mutation</b> homozygot	0,02	1,5	40–80	–
<b>PT-G20210A-Mutation</b> heterozygot	2	6	3–4	1,5
<b>PT-G20210A-Mutation</b> homozygot	0,02	< 1	20–30	–
<b>Antithrombin-Mangel</b>	0,02–0,2	1	4–50	2,5 (?)
<b>Protein C-Mangel</b>	0,2–0,4	3	15	2,5 (?)
<b>Protein S-Mangel</b>	0,03–0,1	2	5–10	2,5 (?)

## Diskussion

Bei den Thrombophilien handelt es sich um angeborene oder erworbene Veränderungen der Blutgerinnung und Fibrinolyse, die nicht nur das Erstauftreten, sondern abhängig vom Befund auch das Wiederkehren einer venösen Thromboembolie (VTE) begünstigen. Die Thrombophiliediagnostik hat zum Ziel, diese Veränderungen nachzuweisen oder auszuschließen und somit eine weitere Entscheidungshilfe zu liefern bei der Frage, ob eine Antikoagulation beendet werden kann oder nicht. Auch bei der Klärung der Frage, ob > 6 Monate nach dem VTE-Akutereignis eine dosisreduzierte Antikoagulation möglich ist, gewinnt die Thrombophiliediagnostik im klinischen Alltag an Bedeutung.

Einen Überblick über die häufigsten hereditären Thrombophilien und das damit verknüpfte VTE-(Rezidiv-)Risiko zeigt ► **Tab. 2**.

Die APC-Resistenz bei heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation ist die häufigste Thrombophilie in der westlichen Bevölkerung [3]. Die Namensgebung bezieht sich in diesem Fall nicht auf das Leid oder Gebrechen, sondern auf die niederländische Stadt „Leiden“, wo die Mutation erstmalig beschrieben worden ist [4]. Aufgrund des autosomalen Vererbungsmodus werden neben den häufigeren heterozygoten (nur ein Allel betroffen) sehr viel seltener auch homozygote Veränderungen (beide Allele betroffen) angetroffen. Die heterozygote Mutation ist gegenüber der Referenzbevölkerung mit einem eher geringen Risiko für das Erstauftreten einer VTE assoziiert (siehe ► **Tab. 2**). Liegt dagegen eine homozygote Mutation vor, ist das Risiko um den Faktor 80 gesteigert. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass das relative Risiko gegenüber der Referenzbevölkerung zwar erhöht ist, das absolute Risiko, eine erste VTE zu erleiden, aber weiterhin als gering eingestuft werden muss, sodass auch bei Nachweis einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation in der Regel keine kontinuierliche primärprophylaktische Antikoagulation indiziert ist.

Auch das Risiko für ein VTE-Rezidiv ist bei den meisten Thrombophilien eher niedrig [5]. Hierzu zählen die heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation und die heterozygote Prothrombin-G20210A-Mutation [6]. Patienten mit einem Mangel an Antithrombin, Protein C oder Protein S sowie mit Antiphospholipidsyndrom haben dagegen ein relevant gesteigertes Risiko, ein thromboembolisches

Rezidivereignis zu erleiden. Die Kenntnis über das Vorliegen einer schwerwiegenden Thrombophilie ist wichtig, um eine differenzierte Entscheidung über die Notwendigkeit einer Langzeiterhaltung nach TVT treffen zu können. Die Thrombophiliediagnostik hat dagegen bei einer akuten VTE in der Regel keinen Einfluss auf die unmittelbaren therapeutischen Entscheidungen [7].

Sollte jedoch aufgrund der klinischen Vorgeschichte oder bei auffälliger Häufung von thromboembolischen Ereignissen in der direkten Verwandtschaft der Verdacht auf eine schwerwiegende Thrombophilie wie z. B. eine homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation oder ein Antiphospholipidsyndrom bestehen, ist eine weiterführende Diagnostik durchaus sinnvoll. Denn aus den Untersuchungsergebnissen könnten sich Konsequenzen hinsichtlich der Einschätzung des Rezidivrisikos und damit hinsichtlich der Empfehlung einer prolongierten Antikoagulation ergeben [8].

Wird die Entscheidung zur Thrombophiliediagnostik getroffen, ist diese entweder vor Beginn oder nach Beendigung der Therapie durchzuführen – ohne den Einfluss von Antikoagulantien.

In der akuten Phase ist außerdem zu bedenken, dass die Gerinnungsinhibitoren wie z. B. Protein S vermindert sein können, sodass pathologische Ergebnisse zu diesem Zeitpunkt möglich sind. Sollte eine Thrombophiliediagnostik am geplanten Ende der Therapie stattfinden, ist zu berücksichtigen, dass die Antikoagulation zu diesem Zeitpunkt ausreichend lange pausiert wird, um eine Beeinflussung der funktionellen Labordiagnostik zu vermeiden. Patienten, die mit einem direkten oralen Antikoagulanz (DOAK) therapiert wurden, sollten bei normaler Nierenfunktion die Einnahme des Medikaments über zwei Tage vor der Diagnostik pausieren. Eine alternative Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin ist in den meisten Fällen nicht erforderlich. Patienten, die mit einem Vitamin K-Antagonisten therapiert werden, sollten, sofern eine komplette Thrombophiliediagnostik mit Bestimmung von Protein C und Protein S für die Entscheidungsfindung unbedingt erforderlich ist, das Medikament 10 bis 14 Tage vorher absetzen. Wenn das VTE-Rezidivrisiko als sehr hoch eingestuft wird, kann bei einem INR-Abfall auf < 1,5 bis 2,0 ggf. eine überbrückende prophylaktische oder halbtherapeutische Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin notwendig sein.

Zum „kleinsten gemeinsamen Nenner“ einer standardmäßigen Thrombophiliediagnostik gehören die folgenden Parameter:

APC-Resistenz, Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin-Mutation G20210A, Protein C, Protein S, Antithrombin, Lupusantikoagulans, Antikörper gegen Cardiolipin und Beta2-Glycoprotein-I, Faktor VIII und D-Dimere.

Die Relevanz der Polymorphismen in den Genen für MTHFR, PAI-1 und PAI-2 ist nicht abschließend geklärt, sodass eine Testung bei positivem Ergebnis nur zur Verunsicherung von Ärzten und Patienten beiträgt. Zudem ergibt sich bei gesunden Personen ohne auffällige Familienanamnese in der Regel keine Indikation zur umfassenden Thrombophiliediagnostik, da die Testresultate trotz ausführlicher Beratung Ängste auslösen können und nur in den seltensten Fällen Konsequenzen mit sich bringen.

### FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Die Leitlinien halten sich an den hippokratischen Grundsatz „primum non nocere“: Keine ausführliche Thrombophiliediagnostik ohne therapeutische Konsequenz.

Unter anderem sind hiermit ältere Patienten gemeint, denn ein sprunghafter Anstieg der VTE-Prävalenz um die 6. Lebensdekade ist bekannt [9]. Man geht davon aus, dass sich eine schwerwiegende angeborene Thrombophilie bis zum 50. Lebensjahr klinisch manifestiert hat, weshalb eine Testung im Alter in der Regel nicht sinnvoll ist; hier sollte bei unklaren oder rezidivierenden Thrombosen eher an ein Antiphospholipidsyndrom oder Malignom gedacht und eine Aktualisierung der alters- und geschlechtsspezifischen Untersuchungen Krebsvorsorge/-früherkennung empfohlen werden [1].

Zudem hat eine Thrombophiliediagnostik bei eindeutig provozierten Thrombosen keinen relevanten Einfluss auf die Rezidivrate und führt bei positivem Ergebnis häufig zu Angst und Unsicherheit beim Patienten. Daher empfiehlt es sich, auch in diesen Fällen bei fehlenden weiteren Indikatoren auf eine umfassende Labordiagnostik zu verzichten [10]. Anders sind die Empfehlungen bei jungen Patienten mit einer spontanen VTE; hier sollte an die Möglichkeit einer Thrombophilie gedacht werden. Anamnestisch können rezidivierende Aborte und eine positive Familienanamnese zusätzliche Hinweise auf das Vorliegen einer Thrombophilie liefern. Sollte eine Thrombophiliediagnostik sinnvoll sein, empfiehlt es sich, die Patienten an spezialisierte Zentren oder Spezialisten zu überweisen und die antikoagulatorische Therapie entsprechend rechtzeitig zu pausieren.

### Interessenskonflikt

Die Autoren F. Landahl und F. Langer erklären, dass keine Interessenskonflikte bestehen.

Die Autorin J. Woitalla-Bruning erklärt, dass sie eine Reisekostenunterstützung von der Firma Bauerfeind sowie ein Vertragshonorar der Firma Sigvaris erhalten hat.

### Literatur

- [1] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2 Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie (verabschiedet am 10.10.2015). AWMF (2015). doi:10.1055/s-0030-1270950
- [2] Weitz JI, Jaffer IH, Fredenburgh JC. Recent advances in the treatment of venous thromboembolism in the era of the direct oral anticoagulants. *F1000Research* (2017). doi:10.12688/f1000research.11174.1
- [3] Lee DH, Henderson PA, Blajchman MA. Prevalence of factor V Leiden in a Canadian blood donor population. *CMAJ* (1996)
- [4] Dahlbäck B. The discovery of activated protein C resistance. *J. Thromb. Haemost.* (2003). doi:10.1046/j.1538-7836.2003.00016.x
- [5] Coppola A, Tufano A, Cerbone AM et al. Inherited thrombophilia: implications for prevention and treatment of venous thromboembolism. *Seminars in thrombosis and hemostasis* (2009). doi:10.1055/s-0029-1242722
- [6] Middeldorp S. Evidence-based approach to thrombophilia testing. in *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* (2011). doi:10.1007/s11239-011-0572-y
- [7] Simpson EL, Stevenson MD, Rawdin A et al. Thrombophilia testing in people with venous thromboembolism: systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health technology assessment (Winchester, England)* (2009). doi:10.3310/hta13020
- [8] Brouwer JLP et al. High long-term absolute risk of recurrent venous thromboembolism in patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *Thromb. Haemost.* (2009). doi:10.1160/TH08-06-0364
- [9] Silverstein MD et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Arch. Intern. Med.* (1998). doi:10.1001/archinte.158.6.585
- [10] 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). doi:10.1016/S0140-6736(03)14111-6
- [11] Mannucci, Fanchini. *Thromb Haemost* 2015; 114: 885-9
- [12] Linnemann. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141: 1432-5