

Diagnostische Pfade in der Laboratoriumsmedizin

Thrombophilie-Diagnostik

Als Thrombophilie bezeichnet man die Neigung zur Ausbildung von Thrombosen aufgrund von verschiedenen prädisponierenden Faktoren. Einer jährlichen Inzidenz von 0,1 Prozent für tiefe Beinvenen-Thrombosen steht die Tatsache gegenüber, dass etwa 15 Prozent der Bevölkerung Träger genetisch determinierter Thrombophilie marker sind. Bei der Prävalenz thrombophiler Risikomarker liegen die heterozygoten Formen der Faktor V Leiden- und der Prothrombin-Gen Mutation deutlich vorn. In vielen Fällen spielt allerdings bei der Auslösung eines akuten Ereignisses die Kombination von hereditären Defekten und exogenen Faktoren (OP-Traumen, Kontrazeption etc.) eine wichtige Rolle. Hinzu kommt, dass bei 15 bis 20 Prozent der Thrombosenpatienten mehr als ein genetischer Risikofaktor gefunden wird (Multi-Gen-Defekt), was die unterschiedliche Ausprägung der Thromboseschwere bei verschiedenen Personen mit angeblich gleichem Gen-Defekt erklärt. Daneben gibt es aber auch noch Thrombophilie neigung ohne hereditäre Ursache, wie z. B. das Anti-Phospholipid-syndrom oder Mischformen, wie die Faktor VIII-Erhöhung oder den Homocystein-Mangel.

Trotz dieser Fakten stehen die betreffenden Leitlinien heute dem Nutzen eines breit angelegten Thrombophilie-Screenings eher kritisch gegenüber.

Als gesicherte Indikationen gelten

- Zustand nach tiefer Beinvenen-Thrombose
- Patienten mit positiver Familienanamnese
- Abortneigung bei Schwangerschaft mit positiver Familien- oder Eigenanamnese
- Verschreibung oraler Kontrazeptiva bei positiver Familienanamnese



Bester Zeitpunkt für Blutentnahme

Nach einer gründlichen Familienanamnese kommt bei der Abklärung eines thromboembolischen Ereignisses auch der Präanalytik eine besondere Bedeutung zu. Der beste Zeitpunkt für die Blutentnahme zur Durchführung einer kompletten Thrombophilie-Diagnostik ist kurz nach Beendigung der antikoagulativen Therapie, sobald sich wieder ein normaler Quick-Wert eingestellt hat. Der Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern kann aber schon vorher erfolgen, während wegen der Vitamin K-Abhängigkeit die Abklärung eines Protein C- oder S-Mangels erst nach Absetzen des Marcumars® erfolgen kann. Unter der Therapie mit den neuen oralen Antikoagulantien (NOAC) lassen sich Protein C und Protein S wegen falsch hoher Werte ebenfalls nicht bestimmen.

Nicht zu empfehlen ist eine Blutentnahme zurzeit des Akutereignisses, da neben einem falsch negativen Protein C das Protein S und der Faktor VIII als Akut-Phase-Proteine falsch erhöht sein können. Die molekulargenetischen Tests sind davon natürlich nicht betroffen. Die Transportzeiten für die Bestimmung aus Citratplasma sollten vier Stunden nicht übersteigen. Eine Ausnahme bildet das Homocystein, das sofort nach der Blutentnahme abzentrifugiert werden muss. Bei der Beurteilung der Ergebnisse müssen neben der schon besprochenen Akut-Phase-Reaktion (CRP) das Vorliegen einer Hepatopathie, eine Schwangerschaft, eines Vitamin K-Mangel etc. berücksichtigt werden, die im Idealfall vom beauftragenden Haus- oder Facharzt mitgeteilt werden sollten.

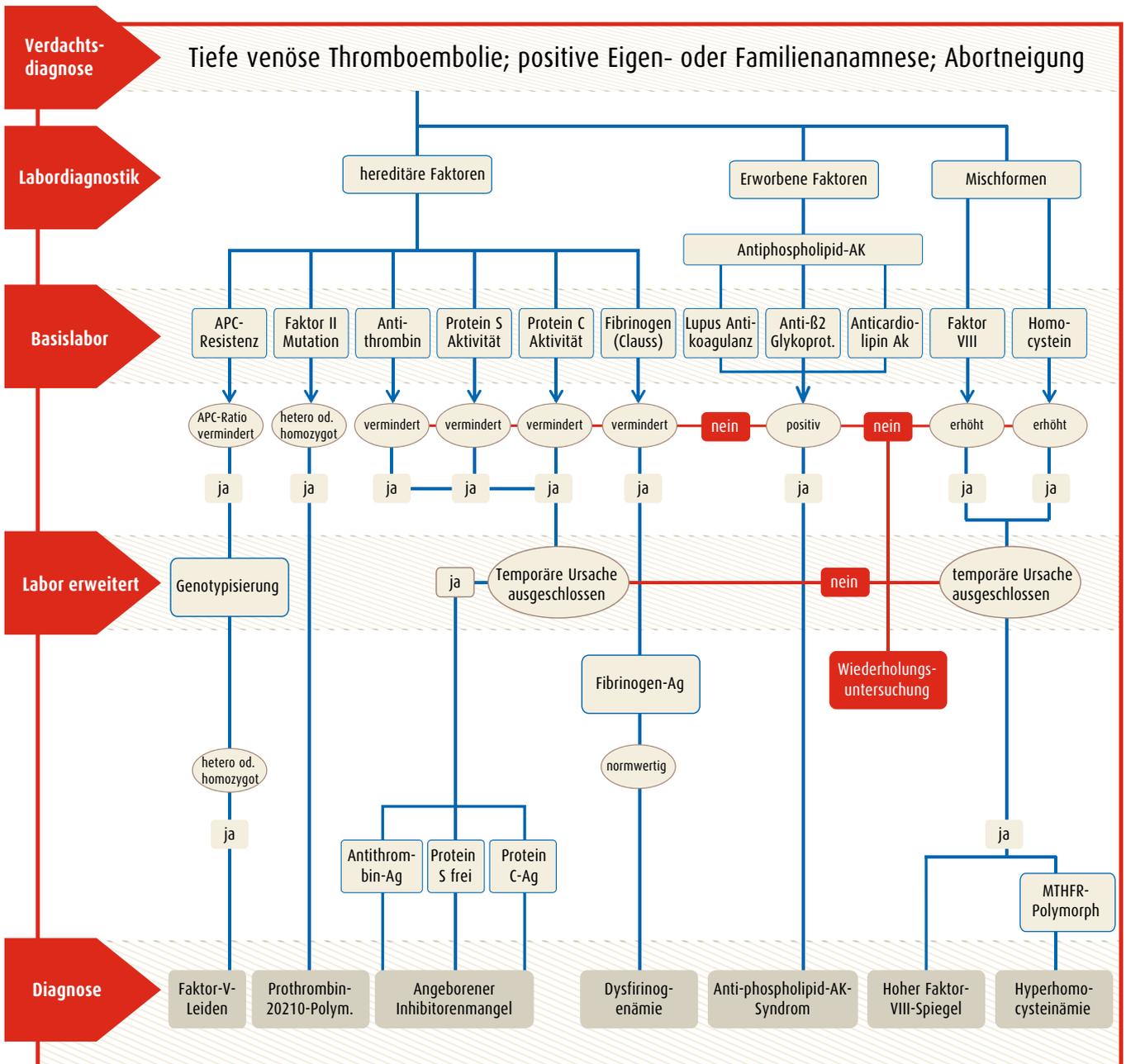
Bestimmung der Basisparameter

Der diagnostische Pfad beginnt mit der Unterscheidung zwischen hereditärer, erworbener oder kombinierter Ursache für ein thromboembolisches Risiko. Die Bestimmung der Basisparameter erfolgen fast alle aus Citratplasma als funktionellen koagulometrischen Teste. Auch das Antithrombin sollte aus Plasma bestimmt werden, da der Gerinnungs-

prozess im Serum ca. 30 Prozent des Antithrombins verbraucht. Bei der Faktor V-Leiden-Mutation und dem Prothrombin 20210-Polymorphismus ist nach der molekulargenetischen Bestimmung dieser Parameter aus EDTA-Blut die Diagnostik abgeschlossen. Für die übrigen hereditären Thrombophilie-marker können sich bei grenzwertigen Befunden oder zum Ausschluss tempo-

rärer Ursachen Bestätigungsteste in Form von Enzymimmunoassays anschließen, um die Diagnose zu sichern. Zum Ausschluss des Phospholipid-Syndroms sollten bei der Bestimmung der Lupus-Antikoagulantien grundsätzlich zwei Teste, die auf unterschiedlichen Prinzipien basieren, eingesetzt werden. Diese sind in der Regel die Dilute Russell's viper venome time (DRVVT) und

Thrombophilie-Diagnostik



NACH „KLINIKHANDBUCH LABORDIAGNOSTISCHE PFADE“, W. HOFMANN, J. AUFENANGER, G. HOFFMANN (HRSG.), DE GRUYTER VERLAG, 2. AUFLAGE, 2014

die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), mit der das Vorliegen der Antikörper gegen Phospholipide bzw. Phospholipid-Proteinkomplexe nachgewiesen werden. Als Bestätigungstest in der 1. Stufe kommt dann anschließend der Plasma-Tauschversuch, in der 2. Stufe der dRVVT- und aPTT-Test mit erhöhten Konzentrationen an Phospholipiden zum Einsatz. Diese weiterführende Diagnostik sollte im Allgemeinen jedoch nur in Absprache mit dem Facharzt für Laboratoriumsmedizin durchgeführt werden. Zusätzlich können als Basisdiagnostik noch die Anti-Cardiolipin-Antikörper und Anti- β -2-Glykoprotein-1-Antikörper mit dem ELISA-Verfahren bestimmt werden. Auch diese Diagnostik sollte, vor allen Dingen auch im Hinblick auf mögliche Störungen (Rheumafaktor, Kryoglobuline etc.), mit dem Laborarzt abgesprochen werden.

Die 3. Gruppe von Parametern zum Nachweis eines erhöhten Thrombose- risikos besteht aus sogenannten Misch- formen, bei der erworbene und genetische Faktoren zusammenkommen und

so zu einer Thromboseneigung führen können. Während bei der Bestimmung eines erhöhten Faktor VIII vor allen Dingen die Akut-Phase-Reaktion sowie vaskuläre Erkrankungen und postoperative Zustände ausgeschlossen werden sollten, muss bei massiv erhöhtem Homocystein-Spiegel der MTHFR-677- Polymorphismus als Ursache für diese Erhöhung bestimmt werden. Neben denen im Flussdiagramm aufgeführten Methoden gibt es in zunehmendem Maße, allerdings nur für sehr spezielle Fragestellungen, molekulargenetische Methoden, um Mutationen auch am Antithrombin-, Protein S- und Protein C-Gen nachzuweisen. Hierbei geht es vor allen Dingen um eine Risikoabschätzung vor Absetzen der antikoagulativen Therapie.

Weitere Störungen

In dieser kurzen Übersicht konnten nur die wichtigsten Ursachen für thrombophile Diathesen dargestellt werden. Daneben gibt es noch eine Reihe von weiteren angeborenen oder erworbenen Störungen, wie Plasminogen-Mangel, Heparin-Co-Faktoren-

mangel, Faktor XII-Mangel oder die Erhöhung von t-PA-Inhibitoren, die ebenfalls heute mit modernen labor- medizinischen Methoden bestimmt werden können.

Zusammenfassend zeigt der dargestellte komplexe Diagnostische Pfad zur Abklärung einer Thromboseneigung deutlich, dass sowohl bei der Primärdiagnostik, wie auch bei der Frage einer Therapiebeendigung die intensive Zusammenarbeit zwischen dem Facharzt für Laboratoriumsmedizin und dem zuweisenden Haus- und Facharzt erforderlich ist, um ein optimales Ergebnis zum Wohle der Patienten zu erhalten.

Literatur:

„Labor und Diagnose“, L. Thomas TH Books Verlagsgesellschaft mbH 8. Auflage 2012

„Klinikhandbuch Labordiagnostische Pfade“, W. Hofmann, J. Aufenanger, G. Hoffmann (Hrsg.), De Gruyter Verlag, 2. Auflage, 2014

■ Dr. Andreas Brobowski, Laborarzt, Lübeck

meinKVdienst

ein Service von Prantl & Knabe

KV-Dienst-Vertreter werden!

- Verdienstmöglichkeit auf Honorarbasis
- individuelle Einsatzorte und -zeiten
- Full-Service bei der gesamten Organisation

KV-Dienste vertreten lassen!

- Honorarärzte mit deutscher Approbation
- ausschließlich haftpflichtversicherte Vertreter
- komplette Dienstkoordination

Vertriebspartnerin für Sachsen-Anhalt

Astrid Prantl Ärztevermittlung
Unter den Linden 10 • 10117 Berlin

☎ (030) 69.533.777

☎ (0171) 76.222.20

✉ buero-sa@meinkvdienst.de

meinKVdienst ist ein Service der Prantl & Knabe Gesellschaft zur Vermittlung von KV-Dienst-Vertretungen mbH, Berlin · www.meinkvdienst.de