

## Ursachen, Abklärung, diagnostischer Stellenwert

# Thrombophilie

PD Dr. med. Giuseppe Colucci<sup>a, b</sup>, Prof. Dr. med. Dimitrios A. Tsakiris<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Diagnostische und Klinische Hämatologie, Universitätsspital Basel, Basel; <sup>b</sup> Servizio di Ematologia ed Emostasi, Clinica Luganese Moncucco, Lugano  
Die beiden Autoren haben zu gleichen Teilen zum Artikel beigetragen.



Das Editorial zu diesem Artikel finden Sie auf S. 67 in dieser Ausgabe.

Die Durchführung einer Thrombophilie-Abklärung in der Arztpraxis ist häufig eine Quelle von Unsicherheit und Bedenken. Die Schwierigkeiten beginnen mit der Wahl des richtig zu untersuchenden Patienten, sind verbunden mit dem Zeitpunkt der Abklärung, mit der Wahl der Analysen, des Materials und enden mit der korrekten Interpretation der Ergebnisse.

## Einführung

In diesem Artikel möchten wir – aufgrund der Evidenz und der persönlichen Erfahrung – die theoretischen Grundlagen der Thrombophilie-Abklärung und die Indikationen darlegen sowie praktische Empfehlungen abgeben.

## Fall-Vignette: Fragestellung

Selbstzuweisung einer 23-jährigen Frau mit Atembeschwerden (Kurzatmigkeit), Schweissausbrüchen und Müdigkeit. Die Symptome verspüre sie zunehmend seit 48 Stunden eher bei Anstrengung, dazu seit 12 Stunden einen thorakalen/pleuralen Schmerz rechts lateral. Fieber, Husten und Auswurf werden verneint.

*Persönliche Anamnese:* keine bekannten kompromittierenden Krankheiten, keine Medikamente ausser einem kombinierten Kontrazeptivum (Östrogen/Gestagen) seit sechs Monaten, keine Thrombosen.

*Familienanamnese:* zwei Jahre jüngere Schwester ohne Thrombosen in der Anamnese, Grossmutter väterlicherseits mit rezidivierenden Thrombosen (Beinvenenthrombose/Lungenembolie).

*Klinischer Status:* BD 110/78 mm Hg, Puls 90/min, sonst unauffällig.

*Spiral-Computertomogramm:* Nachweis segmentaler Lungenembolien beidseits.

*Therapie-Empfehlung:* orale Antikoagulation in therapeutischer Dosierung für sechs Monate.

## Frage

Würden Sie eine Laborabklärung für eine hereditäre oder erworbene Thrombophilie bei der obigen ambulanten Patientin veranlassen? Wenn ja, was und wann?

## Ursachen der Thrombophilie

Der Begriff Thrombophilie weist auf eine Neigung hin, intravaskulär pathologische Blutgerinnsel zu bilden. Das Gerinnungssystem befindet sich im Normalfall in einem Gleichgewicht zwischen pro- und antikoagulatorischen Einflüssen. Auf biochemischer Ebene spielt sich dies als Interaktion zwischen prokoagulatorischen Gerinnungsenzymen und antikoagulatorischen natürlichen Gerinnungsinhibitoren ab. Genetische Abweichungen sowie der Einfluss von epigenetischen Faktoren können dieses Gleichgewicht stören, woraus klinisch eine Thromboseneigung resultieren kann. Die klinische Beurteilung der Thrombophilie beruht auf der persönlichen und Familienanamnese, der klinischen Untersuchung und der Labordiagnostik.

## Venöse Thrombophilie

Die Thrombophilie wird durch angeborene und/oder erworbene Faktoren bestimmt, die allein oder in Kombination das Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) erhöhen. VTE umfassen die tiefen Venenthrombosen in typischer oder atypischer Lokalisation sowie die Lungenembolie. Man unterscheidet «provozierte» (sekundäre) und «nicht provozierte» (idiopathische) VTE. Die Risikofaktoren bei provozierten VTE werden in Haupt- und untergeordnete Risikofaktoren und in reversible (transitorische) oder irreversible (persistente) unterteilt. Die Trennung zwischen «provozierten» und «nicht provozierten» VTE ist sehr wichtig, weil dies einen Einfluss auf die Therapiedauer hat (Tab. 1).

Die hereditäre Thrombophilie wird am häufigsten durch einen Mangel von natürlichen antikoagulatori-



Giuseppe Colucci



Dimitrios A. Tsakiris

schen Proteinen (Antithrombin-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel), eine genetisch bedingte Dysfibrinogenämie, eine schwere Hyperhomocysteinämie oder eine Mutation des Faktors II (Prothrombin-G20210A-Mutation) oder V (R506Q, Faktor-V-Leiden-Mutation) verursacht. Im Zeitalter der genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) wurden zusätzliche genetische Polymorphismen aufgedeckt mit grenzwertiger, aber messbarer statistischer Assoziation zur VTE. Die

Non-O-Blutgruppe stellt in diesem Sinne die häufigste milde Prädisposition dar [1].

Die Prävalenz von thrombophilen Defekten in der allgemeinen Population ist relativ tief (Tab. 2). Die Suche nach diesen Defekten muss deswegen nur bei klarer Indikation erfolgen.

Die hereditäre Thrombophilie erhöht besonders das Risiko für die erste Thrombose, während das Rezidivrisiko marginal beeinflusst wird (Tab. 3).

Weitere erworbene prädisponierenden Faktoren, die allein oder in Kombination das Risiko für VTE erhöhen, sind zu suchen respektive auszuschliessen (Tab. 4 und 5). Die Kombination von zwei oder mehreren Faktoren erhöht das Thromboserisiko multiplikativ. Die klinische Thrombophilie ist am Schluss eine Gen-Gen-Interaktion oder eine Gen-Umwelt-Interaktion.

Wir empfehlen, sich bei der Suche nach einer hereditären Thrombophilie auf die oben erwähnten Hauptdefekte zu beschränken (Tab. 2). Die in der Vergangenheit als Risikofaktor vermutete heterozygote oder homozygote Mutation der Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) – 677C→T – hat sich nicht als Risikofaktor für die erste VTE oder für ein Rezidiv bestätigt (weder allein noch in Kombination) und ihre Bestimmung ist somit redundant [2].

## Arterielle Thrombophilie

Die arterielle Thrombophilie wird durch die klassischen arteriellen Risikofaktoren begünstigt und die hereditären Gerinnungsdefekte spielen eher eine untergeordnete Rolle. In diesem Fall stehen vor allem arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes, östrogenhaltige Medikamente und Neoplasien im Vordergrund. Die erworbenen prädisponierenden Faktoren respektive eine erworbene Thrombophilie, insbesondere das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (Tab. 4 und 5), sind auch in diesem Fall zu suchen beziehungsweise auszuschliessen. Verschiedene weitere genetische Polymorphismen wurden in Zusammenhang mit arteriellen Thrombosen gebracht, haben sich jedoch in der Literatur nicht bestätigt und waren kontroversen Diskussionen unterworfen, entweder weil sie in hoher Prävalenz in der allgemeinen Bevölkerung vorkommen oder weil den positiven Beobachtungsstudien gleich viele negative gegenüberstehen [3].

## Indikationen für die Suche einer hereditären Thrombophilie

Die klinische Evaluation eines Patienten zur Suche einer erworbenen Thrombophilie ist bei jedem Patienten indiziert. Dagegen sollte die Durchführung einer labormässigen Thrombophilie-Abklärung zur Suche

**Tabelle 1:** Provozierende, nicht provozierende und hereditäre Risikofaktoren (RF) einer Thrombose [15].

Provozierende RF	Nicht provozierende RF	Hereditär
Operation	Alter >60 Jahre	Antithrombin-Mangel
Trauma	Geschlecht (männlich)	Protein-C-Mangel
Fraktur	Ethnie	Protein-S-Mangel
Tumor	Body-Mass-Index >30 kg/m <sup>2</sup>	Faktor-V-Leiden
Immobilisierung	Östrogen/Gestagen	Prothrombin-G20210A
Schwangerschaft	Steroide	Dysfibrinogenämie
Lange Reise	Statine	Non-O-Blutgruppe
Hospitalisation	Diät	
Katheterintervention	Körperliche Aktivität	
Akuter Infekt	Umweltverschmutzung	

**Tabelle 2:** Prävalenz der Thrombophilie-Defekte in der allgemeinen Population und bei Patienten mit stattgehabten Thrombosen [14].

	Prävalenz in der Bevölkerung (%)	Prävalenz in VTE-Kohorten (%)	Jährliches VTE-Risiko (% /y)
Antithrombin-Mangel	0,02	0,5	1,1
Protein-C-Mangel	0,15	6	0,7
Protein-S-Mangel	0,1	2	0,3
F-V-Leiden heterozygot	5	16	0,5
F-V-Leiden homozygot	0,004	0,01	1,3
F-II-G20210A heterozygot	2	7	0,4
F-II-G20210A homozygot	0,1	2	1,1
F-V-Leiden/F-II-G20210A heterozygot	0,1	3	0,5

VTE: venöse Thromboembolie, F: Faktor.

**Tabelle 3:** Relatives Risiko für Thrombosen bei der hereditären Thrombophilie.

	Erste VTE	Rezidiv
Faktor-V-Leiden-Mutation		
– heterozygot	4,9–9,7	1,3
– homozygot	40–80	–
Prothrombin-Genmutation	1,9–3,8	1,4
Antithrombin-Mangel	5–8	0,5
Protein-C-Mangel	5–8	2,5
Protein-S-Mangel	1,7–8	2,5
Dysfibrinogenämie	–	–
Hyperhomocysteinämie	–	–
Non-O-Blutgruppe	2,5	–

VTE: venöse Thromboembolie.

**Tabelle 4:** Ursachen der erworbenen Thrombophilie.

Typ	Mögliche Ursache, z.B.
Akquirierte APC-Resistenz	Pille, Schwangerschaft
Akquirierter Antithrombin-Mangel	Nephrotisches Syndrom, Sepsis
Akquirierter Protein-C-Mangel	Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT), HIV-Infekt
Akquirierter Protein-S-Mangel	Schwangerschaft, Pille, HIV-Infekt
Hyperhomocysteinämie	Vitamin-B <sub>6</sub> -, Vitamin-B <sub>12</sub> -, Folsäure-Mangel
Zustände mit erhöhtem Faktor VIII, Fibrinogen	Entzündungen, Infektionen
Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom	

APC: aktiviertes Protein C

**Tabelle 5:** Erworbene prädisponierende Faktoren für Thrombosen [14–16].

Alter >65 Jahren	Immobilisation, Flug >4 Stunden
Trauma	Body-Mass-Index >30 kg/m <sup>2</sup>
Postoperativer Zustand	Postthrombotisches Syndrom
Tumor	Varikosis
Myeloproliferative Neoplasien (PV, ET)	Orale Kontrazeption
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)	Hormonersatztherapie
Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom	Schwangerschaft, Puerperium
Systemischer Lupus erythematodes	Entzündliche Darmerkrankungen
Behçet-Krankheit – Hughes-Stovin-Syndrom	Schwere Infektion
Morbus Cushing	Klinefelter-Syndrom
Chemotherapie	Rauchen
Nephrotisches Syndrom	Depression

PV: Polycythämia vera, ET: essentielle Thrombozytämie.

**Tabelle 6:** Situationen, in denen eine Thrombophilie-Abklärung nicht indiziert ist und nicht durchgeführt werden sollte [2, 6, 7].

Frauen mit negativer persönlicher und familiärer Anamnese vor der Verschreibung eines oralen Kontrazeptivums
Patienten mit Tumoren – aktiv oder in der Vorgeschichte
Patienten mit tiefer Venenthrombose/Lungenembolie posttraumatisch u/o postoperativ
Patienten >60 Jahre
Patienten >50 Jahre mit einem oder mehreren klaren Risikofaktoren für VTE
Verwandte 1. oder 2. Grades (Eltern bzw. Grosseltern) mit VTE im Alter >60 Jahre
Patienten ohne Nachkommen und Geschwister
Patienten in der Akutphase der VTE

VTE: venöse Thromboembolie

einer hereditären Thrombophilie nur bei strikter Indikation stattfinden [4–7]. Indikationen für die Abklärung des Index-Patienten, nach einem oder mehreren venösen Ereignissen, sind:

- idiopathische Thromboembolie bei Patienten <50 Jahren;
- rezidivierende Thromboembolien;
- unklare rezidivierende Aborte;
- thromboembolische Ereignisse (kurz) nach Start / in Zusammenhang mit östrogenhaltigen Medikamenten;

- atypisch lokalisierte Thrombosen (obere Extremitäten, portal, mesenterial);
- gekreuzte arteriovenöse Thrombosen bei offenem Foramen ovale;
- Frauen vor Verschreibung der Pille im Falle einer positiven persönlichen und/oder Familienanamnese für VTE.

Wenn möglich, muss zuerst immer der Index-Patient (der Patient mit der stattgehabten Thromboembolie) untersucht werden. Bei Verwandten soll nur eine partielle Thrombophilie-Abklärung durchgeführt werden (nur der nachgewiesene Defekt wird gezielt gesucht). Falls die Familienanamnese positiv für VTE ist, aber der Index-Patient nicht untersucht werden kann, dann sollen die Verwandten mit klarer Familienanamnese (z.B. Thromboembolie bei Verwandten ersten oder zweiten Grades, im Alter vor <50 Jahren) untersucht werden. Die Thrombophilie-Abklärung bei Frauen vor der Verschreibung der Pille ist nur indiziert im Falle einer positiven persönlichen und/oder Familienanamnese für VTE. Nicht alle Krankenkassen übernehmen die Kosten einer präventiven Thrombophilie-Abklärung, eine Kostengutsprache ist hier zu beantragen.

### Wann ist eine Thrombophilie-Abklärung nicht indiziert und sollte nicht durchgeführt werden?

Die Durchführung einer Thrombophilie-Abklärung entspricht nicht einer Routineuntersuchung, sondern bedarf einer wohl begründeten Indikation. Der zu untersuchende Patient muss richtig selektioniert werden und bestimmte Kriterien erfüllen. Die generelle Verordnung der Abklärung ohne Indikation – wie zum Beispiel bei jungen Frauen mit negativer persönlicher und Familienanamnese für thromboembolische Ereignisse vor der Verschreibung der Pille – ist nicht indiziert, nicht kosteneffektiv und soll vermieden werden. Zusätzliche Situationen, in denen eine Thrombophilie-Abklärung grundsätzlich nicht indiziert ist, sind in der Tabelle 6 zusammengefasst.

### Thrombophilie bei Kindern

Die hereditäre Thrombophilie als Grundlage ist natürlich seit Geburt präsent, jedoch sind Thrombosen im Kindesalter praktisch inexistent, mit Ausnahme im Neugeborenenalter. Diese sind meistens provoziert bei Katheterinterventionen oder anderen gefässinvasiven Handlungen. Die Indikationen für die Thrombophilie-Abklärung bei Kindern sind zum Teil individuell geprägt. Bei Neugeborenen mit Purpura fulminans, Hautnekrosen oder schweren idiopathischen Thrombosen sowie bei Jugendlichen mit idiopathischen

Thrombosen wird eine Abklärung empfohlen. Labor-technisch wird hier das gleiche Profil wie bei den Erwachsenen untersucht. Bei Neugeborenen und Kindern mit gewöhnlichen, nicht katheterassoziierten Thrombosen wird eine Abklärung nach Ermessen der Konsequenzen und des individuellen Risikos pro Fall empfohlen. Bei katheterassoziierten Thrombosen wird keine Thrombophilie-Abklärung empfohlen. Bei Kindern von betroffenen Eltern oder anderen Familienmitgliedern wird ebenfalls keine Frühabklärung empfohlen mangels direkter Konsequenzen. Diese Abklärung wird allenfalls in die Zeit der Adoleszenz verschoben [8, 9].

### Labordiagnostik der Thrombophilie

Die Thrombophilie-Abklärung stellt eine umfassende Evaluation des prothrombotischen Risikos des Patienten dar sowie allenfalls eine Evaluation des Risikos für die Nachkommen.

#### Abklärung Blutbild

Das Blutbild dient zum Ausschluss oder zur Bestätigung von Krankheiten, die mit einem erhöhten Thrombose-risiko assoziiert sind (Tab. 5). Insbesondere bei jungen Patienten mit atypisch lokalisierten (ausgedehnten) VTE sind myeloproliferative Neoplasien – wie etwa die Polycythaemia vera und/oder die essentielle Thrombozythämie – auszuschliessen.

### Abklärung hereditäre und/oder erworbene Thrombophilie

#### Zeitpunkt der Blutentnahme

Die Durchführung der Thrombophilie-Abklärung soll idealerweise ausserhalb der Akutphase der Thrombose erfolgen. Die Gleichgewichtsstörung der Hämostase in der akuten Phase einer Thrombose erschwert die Interpretation der Resultate, sodass häufig nur ein Teil der Ergebnisse interpretiert werden kann.

Die Resultate der Abklärung beeinflussen kaum das initiale Management und die Therapie des Patienten. Falls eine Indikation für die Durchführung einer Thrombophilie-Abklärung besteht, soll diese einen Monat nach Ende der Antikoagulationstherapie durchgeführt werden. Falls eine Langzeitantikoagulation indiziert ist, soll die Abklärung frühestens zwei bis drei Monate nach dem akuten Ereignis stattfinden unter Berücksichtigung der möglichen Einflüsse der Therapie auf die Laborresultate. Sowohl die Vitamin-K-Antagonisten wie auch die direkten oralen Antikoagulantien (DOAC, Faktor-Xa- oder Faktor-IIa-Inhibitor) können einen Teil der Analysen ungünstig beeinflussen, sodass die Interpretation der Laborresultate erschwert wird (Tab. 7). Jedoch kann bei den chronischen Therapien mit DOAC in niedriger prophylaktischer Dosierung nach einer Therapieabstinenz von 24–48 Stunden eine Blutentnahme geplant und interpretiert werden.

Während einer Schwangerschaft sollte die Abklärung ebenfalls nicht durchgeführt werden, sondern erst sechs Monate nach der Geburt. Zwei Ausnahmen, mit möglichen therapeutischen Konsequenzen, sind hier zu erwähnen:

- Antithrombin-Bestimmung bei Thrombose in der Schwangerschaft: Möglichkeit der Antithrombin-Substitution peripartal [10].
- Sofortige Protein-C-Bestimmung bei Purpura fulminans des Neugeborenen: Möglichkeit der Protein-C-Substitution beim Neugeborenen [11].

#### Auswahl der Laboranalysen

Eine komplette Thrombophilie-Abklärung beinhaltet: Gerinnungsstatus inklusive Quick/INR, aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Fibrinogen, D-Dimere sowie Protein C funktionell, Protein S funktionell, Antithrombin funktionell, Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC-Resistenz), Lupus-Antikoagulans, Autoantikörper gegen  $\beta$ -2-Glykoprotein I (IgG + IgM) und Antikardiolipin (IgG + IgM). Die genetische Suche nach der Prothrombin-Genmutation G20210A und der Faktor-V-Leiden-Mutation (R506Q) wird aus EDTA-Blut oder aus dem Zellsediment der Citratröhrchen durchgeführt. Bei Feststellung eines Protein-C-, -S- oder Antithrom-

**Tabelle 7:** Interferenzen der direkten oralen Antikoagulantien (DOAC, Anti-FXa-Hemmer) mit Gerinnungsanalysen.

Test	Methodenprinzip	Interferenz
PT/INR	Gerinnungsendpunkt	Ja
aPTT	Gerinnungsendpunkt	Ja
Thrombinzeit	Gerinnungsendpunkt	Nein
Fibrinogen	Gerinnungsendpunkt	Nein
Faktor II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII	Gerinnungsendpunkt	Ja
Faktor XIII	Chromogen	Nein
Faktor VIII chromogen	Chromogen	Ja
Protein-C-Aktivität	Chromogen	Nein
Protein-S-Aktivität	Gerinnungsendpunkt	Ja
Antithrombin-Aktivität	Chromogen	Ja
Protein-C-Antigen	Immunoassay	Nein
Protein-S-Antigen	Immunoassay	Nein
Antithrombin-Antigen	Immunoassay	Nein
Plasminogen-Aktivität	Chromogen	Nein
APC-Resistenz	Gerinnungsendpunkt	Ja
Lupus-Antikoagulans	Gerinnungsendpunkt	Ja
D-Dimere	Immunoassay	Nein
Thromboelastometrie	Gerinnungsendpunkt	Ja
Reptilase-Zeit	Gerinnungsendpunkt	Nein

PT: Thromboplastinzeit («prothrombin time»), aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, APC: aktiviertes Protein C.

bin-Mangels wird die Analyse dieser Proteine durch die antigenetische Bestimmung erweitert, um einen funktionellen von einem kompletten Mangel zu unterscheiden. Dieses Analysenprofil kostet in der Schweiz CHF 564.– (Analysenliste der Schweiz 2019).

### Stellenwert der Thrombophilie-Abklärung

Ziele der Thrombophilie-Abklärung sind die Suche nach möglichen Ursachen der Thrombose und die Identifikation der Patienten, die nach dem ersten Ereignis von einer Dauerantikoagulation profitieren könnten. Andere Ziele der Abklärung sind die Identifikation von Familienmitgliedern, bei denen durch das Vermeiden von Risikofaktoren und/oder eine medikamentöse Prophylaxe VTE vorgebeugt werden können, sowie die Beratung von Patienten, Verwandten und betreuenden Ärzten. Folgende Parameter sind hilfreich bei der Abschätzung des individuellen VTE-Rezidivrisikos – und für die Bestimmung der Antikoagulationsdauer:

- *Umstände der VTE*: postoperativ (kumulatives Rezidivrisiko nach fünf Jahren: ca. 3%) versus nicht-chirurgische Risikofaktoren wie zum Beispiel östrogenhaltige Hormonpräparate, Schwangerschaft, Beinverletzung, Flüge über vier Stunden, Gips, 5–12 Wochen postoperativ (kumulatives Rezidivrisiko nach fünf Jahren: ca. 15%) versus idiopathisch (kumulatives Rezidivrisiko nach fünf Jahren: ca. 30%).
- *Lokalisation der VTE*: distal versus proximal.
- *Anzahl der VTE*: Rezidivierende VTE haben ein erhöhtes Rezidivrisiko (relatives Risiko [RR]: 1,5) im Vergleich zur ersten VTE.
- *Alter* >60 Jahre, *Geschlecht* (männliches Geschlecht: RR 1,6), *Body-Mass-Index* (BMI 26–30 kg/m<sup>2</sup>: RR ca. 2; BMI >30 kg/m<sup>2</sup>: RR ca. 5).
- *Antiphospholipid-Antikörper*: mittel- bis hochtitrige Antikardiolipin-Antikörper Typ IgG: RR ca. 2; Lupus-Antikoagulans: RR 6–8.
- *Hereditäre Thrombophilie*: Antithrombin-Mangel: RR ca. 2; homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation: RR ca. 2–3; compound heterozygote Faktor-V-Leiden- und Prothrombin-G20210A-Mutation: RR ca. 2–5.
- *D-Dimere* nach Sistierung der oralen Antikoagulation: negative D-Dimere: RR ca. 0,4.
- Persistierend erhöhter *Faktor VIII:C* («Factor VIII Clotting Activity»): RR ca. 6.
- Alle Krankheiten mit erhöhtem Thromboserisiko (Tab. 4).

### Stellenwert der Thrombophilie-Abklärung bezüglich Thrombose-therapie

Die Thrombophilie-Abklärung sollte nicht mit dem einzelnen Ziel durchgeführt werden, die Dauer der

Antikoagulation festzulegen. In der umfassenden Beurteilung und Beratung werden, neben dem Rezidivrisiko, das Blutungsrisiko unter Antikoagulationstherapie abgeschätzt und die individuelle Präferenz des Patienten mitberücksichtigt. Die Evidenz zeigt eine untergeordnete Rolle der Thrombophilie in der Voraussage eines erneuten Auftretens einer Thrombose. Drei prognostische Modelle für das individuelle VTE-Rezidivrisiko nach Abbruch der Antikoagulation nach einer idiopathischen VTE – HERDOO2 Score, «Vienna Prediction Model» und DASH Score – berücksichtigen die Thrombophilie nicht [12]. Im Score von Franco Moreno et al. [13] ist die genetische Thrombophilie statistisch signifikant, wobei nur eine retrospektive und keine prospektive Validation von diesem Score durchgeführt wurde. Bei Nachweis einer hereditären Thrombophilie mit möglichen Folgen für die Nachkommen, vor allem Frauen im gebärfähigen Alter, wird eine Familienabklärung (gezielte partielle Thrombophilie-Abklärung) empfohlen. Sie hilft bei der Entscheidung, in Risikosituationen eine Prophylaxe nur mit konservativen Massnahmen (z.B. Bewegung, Kompressionsstrümpfe, Hydratation, Verzicht auf Östrogene) oder auch medikamentös durchzuführen. Darüber hinaus ist die hereditäre Thrombophilie wichtiger Bestandteil der Risiko-Scores «Caprini» und «Rodgers» für die Risikostratifizierung der Patienten bezüglich des perioperativen Thromboserisikos.

### Stellenwert einer positiven Thrombophilie-Abklärung bezüglich Thromboseprophylaxe

Bei Nachweis einer thrombophilen Anomalie bei einem Familienmitglied stellt sich die Frage bezüglich Prozedere und Prophylaxe. Die erste Risikostratifizierung der Patienten beruht auf der persönlichen Anamnese. Zusätzlich sollten körperlicher Habitus, Alter, Art der Gerinnungsanomalie, Art der Erwerbung (heterozygot oder homozygot), Grunderkrankung und weitere Risikofaktoren mitberücksichtigt werden. Bei diesen Patienten empfehlen wir generell, eine Immobilisation und/oder Dehydrierung zu vermeiden. Vor allem bei Varikose sind Kompressionstrümpfe in Risikosituationen (Immobilisation, Reise >4 Stunden, Schwangerschaft, postoperativ) zu empfehlen. In diesen Risikosituationen empfehlen wir eine sorgfältige medikamentöse Prophylaxe und bei Frauen keine Verschreibung östrogenhaltiger Präparate.

### Stellenwert einer negativen Thrombophilie-Abklärung bezüglich Thromboseprophylaxe

Falls die Familienanamnese stark positiv ist und keine labormässig fassbare Thrombophilie nachgewiesen wird, sind die prophylaktischen Massnahmen wie

Korrespondenz:  
 PD Dr. med.  
 Giuseppe Colucci  
 Servizio di Ematologia  
 ed Emostasi  
 Clinica Luganese Moncucco  
 Via Moncucco 10  
 CH-6900 Lugano  
 giuseppe.colucci[at]  
 moncucco.ch

oben zu empfehlen. Umso mehr, falls auch die persönliche Anamnese positiv für VTE ist.

### Stellenwert der Thrombophilie-Abklärung im Kontext einer Schwangerschaft

Die physiologischen Anpassungen des Körpers, der Blutzirkulation und der Gerinnung während der Schwangerschaft erhöhen das Thromboserisiko. Obwohl das Risiko präpartal vor allem durch BMI, Alter, Anzahl Geburten, Varikosis und postpartal durch Frühgeburt, Sectio caesarea und Blutung erhöht wird, ist das VTE-Risiko bei Frauen mit Mangel an antikoagulatorischen Proteinen und positiver Familienanamnese besonders hoch. Mögliche geburtshilfliche Komplikationen bei Vorliegen von thrombophilen Defekten sind beispielsweise Präeklampsie bei Protein-S-Mangel oder die fetale Wachstumsretardierung bei Faktor-V-Leiden- und Prothrombin-G20210A-Mutation. Die Beurteilung des persönlichen Risikos vor der Einleitung einer medikamentösen Thromboembolie-Prophylaxe sowie regelmäßige Kontrollen während der Schwangerschaft sind bei diesen Patientinnen indiziert. Beginn (24. Schwangerschaftswoche oder früher), Dosis und Dauer der Pro-

phylaxe sind individuell zu bestimmen. Wir empfehlen die Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen (LMWH), risiko- und gewichtsadaptiert, bis zum Beginn der Geburtswehen. Ein Zeitabstand von 12 Stunden zur letzten LMWH-Dosis ist genug für die Durchführung einer Spinalanästhesie. Ein interdisziplinäres Management dieser Patientinnen mit Einbezug von Gynäkologen, Hebammen, Anästhesisten und Hämatologen während der Schwangerschaft und in der peripartalen Periode ist empfehlenswert.

### Fall-Vignette: Antwort

Die Antwort auf die Frage, ob eine Laborabklärung für hereditäre oder erworbene Thrombophilie bei der zu Beginn vorgestellten Patientin veranlasst werden solle, lautet ja. Dies, weil das Resultat der Thrombophilie-Abklärung sowohl bei der Patientin wie auch bei ihrer Schwester Konsequenzen hätte. Bei der Patientin würde der Ausschluss einer schweren Thrombophilie den Entscheid hinsichtlich einer Thromboseprophylaxe bei künftigen Schwangerschaften beeinflussen. Bei der Schwester der Patientin würde die Information, ob eine Thrombophilie in der Familie vorliegt oder nicht, den Entscheid über Hormonsubstitution (Östrogen-/Gestagen-Produkte) sowie ebenfalls hinsichtlich Prophylaxe bei Schwangerschaften beeinflussen.

Und zwar sollte ein komplettes Thrombophilie-Screening (Protein-C-, Protein-S-, Antithrombin-Aktivität, Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin-Mutation, Antiphospholipid-Antikörper) einen Monat nach Ende der Antikoagulation erfolgen.

#### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2020.08452>.

## Das Wichtigste für die Praxis

- Die gerinnungsphysiologische Thrombophilie ist eine fassbare Entität, eine von zwölf Personen in der Allgemeinbevölkerung besitzt eine entsprechende genetische Variation. Die klinische Thrombophilie ist effektiv eine Gen-Gen-Interaktion oder eine Gen-Umwelt-Interaktion.
- Die Thrombophilie-Abklärung bedarf einer gezielten Indikationsstellung bei Patienten, bei denen diese Erkenntnis direkte therapeutische oder prophylaktische Konsequenzen hätte.
- Die Thrombophilie-Abklärung hat nur bedingt eine Konsequenz auf die Wahl oder die Dauer der Antikoagulation nach einer Thrombose.
- Die Thrombophilie-Abklärung beeinflusst die Wahl einer Hormonsubstitution (Östrogen/Gestagen-Produkte) wie auch den Entscheid über eine allfällige Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft.