

Hämostase-Labor: Molekulare Diagnostik auf dem Vormarsch

Als 1994 mit der Entdeckung der Faktor V Leiden-Mutation der Durchbruch im Verständnis hereditärer Thromboembolien gelang, waren es zunächst nur wenige Laboratorien, die mittels PCR und meist noch Gelelektrophorese die Mutation nachzuweisen vermochten. Diese Situation änderte sich rasch, nachdem auch die epidemiologische Seite dieser Entdeckung zunehmend in den Vordergrund rückte. Bald wurde sogar ein Screening dieser genetischen Veränderung diskutiert. Der Nachweis dieser Mutation war nicht mehr Speziallaboratorien vorbehalten, sondern zu einer gängigen Bestimmung geworden. Die Molekularbiologie hatte endgültig in die hämostaseologische Routinediagnostik Eingang gefunden.

Daß sich mittlerweile auch die turnaround time molekularbiologischer Tests drastisch reduziert hat, führt beispielhaft die Arbeit von *Klingler* und Mitautoren vor, die in diesem Heft von „LaboratoriumsMedizin“ zu lesen ist [1]. Bei der vorgestellten Methode erfolgt nach PCR und Restriktionsverdau die Detektion automatisch mittels eines bereits im Routinelabor etablierten Chemilumineszenzassays. Die Kosten verringern sich, die Handhabung molekularbiologischer Tests wird einfacher. Der klinisch tätige Kollege weiß bei kürzer werdenden Liegezeiten schon bald, ob die venöse Thromboembolie seines Patienten auch einen hereditären Hintergrund hat.

Angesichts solcher Entwicklungen erhebt sich die Frage, ob die bislang gehandhabte Stufendiagnostik noch wünschenswert ist. Üblicherweise kommt erst bei positivem Ergebnis des Funktionstestes der molekularbiologische Test zur Anwendung. Eingesetzt wird meist die clotting-Methode mit Faktor V-Mangelplasma. Der modifizierte Funktionstest weist hochspezifisch einen Funktionsdefekt des Faktor V nach, ganz überwiegend also die Faktor V Leiden-Mutation. Ist es in Anbetracht eines fallenden Preises der molekularbiologischen Methode noch gerechtfertigt, beide Tests durchzuführen, zumal beide eine weitestgehend übereinstimmende Information liefern? Kürzlich publizierte Arbeiten legen sogar nahe, wieder zu dem altherge-

brachten Dahlbäck-Assay - also dem Funktionstest ohne Einsatz von Faktor V-Mangelplasma - zurückzukehren [2, 3]. Der Grundgedanke dabei ist nicht, Stufendiagnostik zu betreiben, sondern ein von der Faktor V Leiden-Mutation unabhängiges Risiko mit zu erfassen. Eine APC-Resistenz stellt diesen Studien zufolge auch dann ein klinisch relevantes Risiko dar, wenn ihr keine Faktor V Leiden-Mutation zugrunde liegt. Dabei waren hohe Faktor VIII-Spiegel, die ja als wichtiger thromboembolischer Risikofaktor im Gespräch sind, nur zum Teil Ursache dieser erworbenen APC-Resistenz.

Der Einzug einfach zu handhabender und kostengünstiger Assays in das Routinelabor, wie sie *Klingler* und Coautoren vorschlagen, wird sich fortsetzen. Die Faktor V- und II-Mutationen waren erst der Anfang. Mehr und mehr fügen sich Baustein um Baustein, Polymorphismus um Polymorphismus, zu einem Puzzle der hereditären Thrombophilie zusammen. Am Ende könnte die individuelle, quantifizierbare Einschätzung des hereditären Thromboserisikos eines Patienten stehen. Sind heute die Behandlungsstrategien noch wenig differenziert, wird künftig der behandelnde Arzt mit zunehmender Kenntnis der genetischen Mechanismen einer Thrombophilie in der Lage sein, eine auf das Individuum zugeschnittene Prophylaxe zu empfehlen.

C. M. Schambeck, F. Keller

Zentrallabor und Gerinnungsambulanz der
Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Literatur

1. *Klingler KR, Holzem G, Wielckens K.* APC-Resistenz: Automatisierter Nachweis der Punktmutation an der Position 1691 im Faktor V Gen. *J Lab Med* 1999;23:606-11.
2. *Rodeghiero F, Tosetto A.* Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation are independent risk factors for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 1999;130:643-50.
3. *de Visser MCH, Rosendaal FR, Bertina RM.* A reduced sensitivity for activated protein C in the absence of factor V Leiden increases the risk of venous thrombosis. *Blood* 1999;93:1271-6.