

Neue Aspekte in der Diagnostik und Klinik hereditärer Thrombophilien

New Aspects in the Diagnostics and Clinical Picture of Hereditary Thrombophilia

Sabine Eichinger und P. A. Kyrle

Zusammenfassung: Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) sind häufige Erkrankungen mit einem potentiell tödlichen Ausgang. Die primäre Prophylaxe durch Erkennen von Risikofaktoren hat deshalb einen besonders großen Stellenwert in der Behandlung von VTE. Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie können erworben, angeboren oder eine Kombination aus beiden sein. Innerhalb der letzten Jahre wurde großer Fortschritt in der Erforschung neuer angeborener Risikofaktoren für VTE, i.e. die APC-(aktiviertes Protein C)-Resistenz, die Faktor-V-Leiden-(FVL)-Mutation und die G20210A-Transition im Prothrombingen, erzielt. Die im Vergleich zu den „klassischen“ Thrombophilien (AT-, Protein C- und Protein S-Mangel) hohe Prävalenz dieser Mutationen ermöglichte die Durchführung großer kontrollierter Studien, die zeigten, daß heterozygote Träger des FVL ein 7fach höheres, heterozygote Träger der Prothrombinmutation ein ca. 3fach höheres Risiko einer Erstthrombose im Vergleich zu Personen ohne Mutation haben.

Modifikationen des APC-Resistenz-Tests (z.B. Verwendung von Faktor-V-Mangelplasma) haben dazu geführt, daß mit Hilfe dieses funktionellen Tests eine gute Differenzierung zwischen heterozygoten und homozygoten Personen sowie Personen ohne Mutation gelingt, weshalb sich diese Methode als Screeningmethode eignet.

Patienten mit einer G20210A-Transition im Prothrombingen haben signifikant höhere Faktor II-Spiegel als Personen ohne Mutation. Bislang ist unklar, ob die G20210A-Transition ursächlich für die erhöhten Prothrombinspiegel bei diesen Patienten ist.

Es besteht allgemeine Übereinkunft, daß Patienten mit einer oder mehreren VTE auf das Vorliegen thrombophiler Risikofaktoren untersucht werden. Ob auch asymptomatische Familienmitglieder und Normalpersonen in Situationen mit zeitlich begrenztem erhöhtem Thromboserisiko (orale Kontrazeptiva, Operationen, Schwangerschaft, etc.) auf das Vorliegen dieser neuen hereditären Risikofaktoren untersucht werden sollen, ist derzeit Gegenstand zahlreicher Untersuchungen und Diskussionen.

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, daß ein eindeutiger Zusammenhang zwischen einem erhöhten Thromboserisiko bei Personen mit Blutgruppe Nicht-0 und erhöhten Faktor-VIII-Werten (FVIII) besteht. Diese Assoziation spricht dafür, daß ein erhöhter FVIII ebenfalls zu den genetisch bedingten Risikofaktoren für VTE zu zählen ist.

Schlüsselwörter: Venöse Thromboembolie; Risikofaktoren, genetisch.

Summary: Venous thromboembolism (VTE) is a frequent and potentially fatal disorder. Thus, identification of risk factors is of particular importance for primary prophylaxis in these patients. Risk factors of VTE can be acquired, genetic or a combination of both. In recent years, several new genetic risk factors were described, e.g. APC (activated protein C) resistance, the factor V Leiden mutation and the G20210A transition in the prothrombin-gene. Due to the high prevalence of these mutations, large controlled trials were possible showing a 7-fold increased risk of thrombosis in heterozygous carriers of factor V Leiden and a 3-fold higher risk in patients with the prothrombin mutation compared to normal controls. The use of a modified APC-resistance-assay (with factor V deficient plasma) allows a good differentiation between heterozygotes, homozygotes and individuals without mutation.

Patients with a G20210A transition in the prothrombin gene have significantly higher prothrombin levels than subjects without the mutation. It is unclear whether the G20210A transition is responsible for the elevated prothrombin levels or whether another linkage exists.

In general, patients with one or more VTE should be screened for the presence of thrombotic risk factors. It is currently a matter of debate if asymptomatic family members or the general population may also benefit from screening in situations with a potentially increased thrombotic risk (oral contraceptive intake, pregnancy, hormone replacement therapy).

Recently it has been shown that the increased risk of VTE in patients with blood group non-0 is related to elevated factor VIII levels in these patients. Thus, an elevated factor VIII is probably a genetically determined risk factor of VTE.

Keywords: venous thromboembolism; risk factors, genetic.

Univ. Prof. Dr. Sabine Eichinger, Univ. Klinik für Innere Medizin I, Abt. für Hämatologie/Hämostaseologie, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien. Fax: +43-402 69 30, E-mail: sabine.eichinger@akh-wien.ac.at
Eingegangen: 21. Januar 2000 / Angenommen: 21. Januar 2000

Venöse thromboembolische Ereignisse sind häufige Erkrankungen (Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung ~1/1000/Jahr), die einen potentiell tödlichen Ausgang („case fatality rate“ 1-2%) haben können. Die Inzidenz der Erkrankung ist in der Kindheit relativ gering (1/100 000/Jahr), nimmt aber mit steigendem Alter deutlich zu (1/100/Jahr bei den über 70jährigen) [1]. Bei einem großen Teil der Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose kann es zum Auftreten eines postthrombotischen Syndroms verschiedensten Schweregrades bis hin zur Ausbildung von Ulcera kommen [2]. Aufgrund der Häufigkeit und Schwere venöser Erkrankungen hat die primäre Prophylaxe von VTE durch Erkennen von Risikofaktoren eine besonders große Bedeutung.

Die Risikofaktoren für Venenthrombosen können erworben, angeboren oder eine Kombination aus beiden sein (Tabelle 1). Der Antithrombin-Mangel ist der am längsten bekannte Risikofaktor für das Auftreten familiärer Thrombophilien [3]. Ein Mangel an Protein C oder Protein S wurde erst ca. 20 Jahre später als hereditärer Risikofaktor für VTE beschrieben [4]. Der Plasminogenmangel und die Dysfibrinogenämie sind sehr seltene angeborene Ursachen für die VTE. Innerhalb der letzten Jahre wurde großer Fortschritt in der Erforschung neuer hereditärer Risikofaktoren für VTE, i.e. die APC-(aktiviertes Protein C)-Resistenz, die Faktor-V-Leiden-Mutation und die G20210A-Transition im Prothrombingen, erzielt, die im Gegensatz zu den oben angeführten Gerinnungsstörungen sowohl in der Bevölkerung als auch in Thrombosekollektiven häufig vorkommen.

Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC) – die Faktor-V-Leiden-Mutation

Im Jahr 1993 beschrieben *Dahlbäck* und Mitarbeiter einen neuen Labortest zur Untersuchung von Patienten mit Thrombophilie [5]. Mit Hilfe dieses Tests läßt sich die Sensitivität eines bestimmten Plasmas gegenüber der Zugabe einer definierten Menge an APC ermitteln. Die Sensitivität des Plasmas gegenüber APC wird als

APC-Ratio (Zeit bis zur Gerinnungsbildung mit APC/Zeit bis zur Gerinnungsbildung ohne APC) ausgedrückt. Kommt es nicht zu einer Verlängerung der Gerinnungszeit nach Zugabe von APC, so spricht man von einer APC-Resistenz. Bei Patienten mit bis dahin ungeklärter Thromboseneigung fand sich ein überdurchschnittlich häufiges Auftreten dieser APC-Resistenz.

Im Jahr 1994 fanden Bertina und Mitarbeiter eine Punktmutation im Faktor V Gen (G→A Transition im Nukleotid 1691 in Exon 10) bei fast allen Patienten als Ursache der APC-Resistenz [6]. Diese Veränderung im Faktor-V-Gen wird als Faktor V „Leiden“ (FVL) bezeichnet. Im Gegensatz zu den klassischen hereditären Thrombophilien (Antithrombin-, Protein-C- oder Protein-S-Mangel) findet sich die FVL-Mutation bei einem großen Anteil von Patienten mit venöser Thromboseneigung (je nach Patientenselektion 20-56%), aber auch bei gesunden Normalpersonen (Prävalenz 5-10% je nach geographischer Lage). Durch diese hohe Prävalenz der FVL-Mutation war die Durchführung großer kontrollierter Studien möglich, um die Bedeutung dieser Mutation für das Thromboserisiko zu evaluieren. Es konnte gezeigt werden, daß heterozygote Träger des FVL ein 7fach höheres, homozygote Patienten ein ca. 80fach höheres Risiko einer Erstthrombose haben als Personen ohne Mutation [7]. Bei heterozygoten Trägern des FVL und VTE ist eine längerdauernde Therapie mit oralen Antikoagulantien nicht indiziert, da das Rezidivrisiko dieser Patienten nicht höher ist als bei Patienten ohne FVL-Mutation (Abb. 1) [8]. Rezidivstudien über homozygote Patienten liegen derzeit nicht vor.

Die Häufigkeit von FVL und der APC-Resistenz bei Individuen mit und ohne Thrombose, die beinahe vollständige - aber doch nicht 100-prozentige - Übereinstimmung zwischen dem Vorliegen einer APC-Resistenz und FVL sowie das Auftreten heterozygoter und homozygoter Träger der FVL-Mutation stellen Ansprüche an eine qualitativ hochwertige und effektive Laboranalyse. Zwei Fragen sind dabei in erster Linie zu beantworten: 1) welche Labormethode (funktionell

Tabelle 1 Risikofaktoren für Venenthrombosen

Angeboren	Erworben	Angeboren/erworben	Unbekannt
Antithrombin - Mangel	Alter	Hyperhomozysteinämie	erhöhter Faktor VIII
Protein-C-Mangel	Rezidivierende Thrombosen		APC-Resistenz ohne Faktor V Leiden
Protein-S-Mangel	Malignome		
Dysfibrinogenämie	Antiphospholipidantikörper		
Faktor V Leiden	Operation/Trauma		
G20210A Transition im Prothrombingen	Orale Kontrazeptiva/ Hormonersatztherapie		
	Immobilisation		
	Myeloproliferative Erkrankungen		

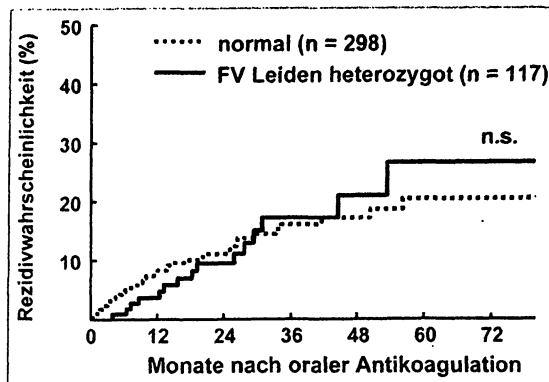


Abbildung 1 Kumulative Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer rezidivierenden Venenthrombose bei Patienten mit und ohne Faktor V Leiden nach Absetzen der oralen Antikoagulantientherapie

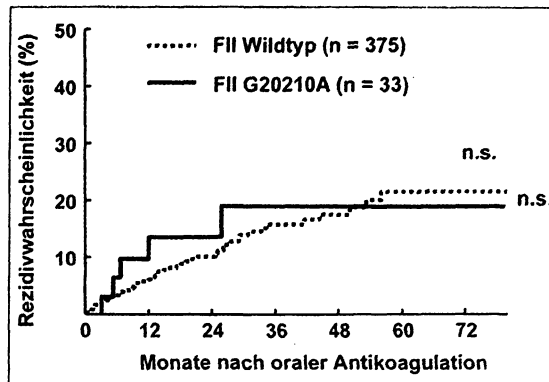


Abbildung 2 Kumulative Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer rezidivierenden Venenthrombose bei Patienten mit und ohne G20210A Transition im Prothrombigen nach Absetzen der oralen Antikoagulantientherapie

oder molekularbiologisch) soll verwendet werden, 2) welche Personen sollen getestet werden.

ad 1) Modifikationen des ursprünglichen APC-Resistenz-Tests (z.B. Verwendung von Faktor V-Mangelplasma) haben dazu geführt, daß mit Hilfe dieses funktionellen Tests eine gute Differenzierung zwischen heterozygoten und homozygoten Personen sowie Personen ohne Mutation gelingt. Aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität, der relativ einfachen Durchführung und der im Vergleich zur molekularbiologischen Analyse geringeren Kosten der APC-Resistenzbestimmung eignet sich diese Methode als Screeningmethode [9]. Ausgenommen sind Patienten mit anderen Veränderungen des Gerinnungssystems, wie z.B. Lupushemmstoff [10]. Die endgültige Abklärung einer pathologischen APC-Resistenz erfolgt mittels DNA-Analyse.

ad 2) Es besteht allgemeine Übereinkunft darüber, daß Patienten mit einer oder mehreren VTE auf das Vorliegen thrombophiler Risikofaktoren (inkl. APC-Resistenz bzw. FVL) untersucht werden. Weit weniger eindeutig ist, ob auch asymptomatische Familienmitglieder und Normalpersonen in Situationen mit zeitlich begrenzt erhöhtem Thromboserisiko (orale Kontrazeptiva, Operationen, Schwangerschaft, etc.) auf das Vorliegen der FVL-Mutation untersucht werden sollen. In Situationen mit erhöhtem Thromboserisiko, z.B. Operationen, wird in vielen Ländern bereits eine intensive Thromboseprophylaxe durchgeführt, von der auch Patienten mit einer möglicherweise vorliegenden FVL-Mutation profitieren [11]. Das Auftreten von VTE während der Schwangerschaft ist zwar eine potentiell tödliche, aber seltene Komplikation (1-5/100.000 Entbindungen). Ein Screening auf das Vorliegen der FVL-Mutation könnte Frauen mit erhöhtem Risiko identifizieren, allerdings muß im Falle einer Primärprophylaxe die geringe Inzidenz letaler Ereignisse den möglichen Komplikationen der Antikoagulantientherapie gegenüber gestellt werden [12, 13].

Zahlreiche Studien belegen die Potenzierung des Thromboserisikos während der Einnahme oraler Kontrazeptiva durch FVL. Auch hier gilt, daß das Auftreten von VTE bei Frauen dieser Altersgruppe ein sehr seltenes Ereignis darstellt. Ein allgemeines Screening von Frauen vor Einnahme oraler Kontrazeptiva erscheint daher nicht sinnvoll [12, 13]. Auch ist es nicht zwingend notwendig, asymptomatischen heterozygoten Trägerinnen der FVL-Mutation von der Einnahme oraler Kontrazeptiva streng abzuraten, sofern nicht andere das Thromboserisiko steigernde Faktoren, wie z.B. Adipositas und Varikositas, oder eine ausgeprägte Familienanamnese vorliegen.

Die G20210A-Mutation im Prothrombigen

Im Jahr 1996 gelang mit der Beschreibung der G→A Transition im Prothrombigen ein weiterer Durchbruch in der Identifikation genetischer Risikofaktoren für eine VTE [14]. Die Mutation findet sich bei ca. 2% der Normalbevölkerung (starke regionale Schwankungen) und in ca. 6 - 18% von Thrombosekollektiven. Heterozygote Träger der Mutation haben ein ca. 3fach höheres Risiko einer Erstthrombose im Vergleich zu Personen ohne Mutation.

In der das 20210A-Allel betreffenden Originalarbeit wurde von den Autoren auch das Auftreten signifikant höherer (ca. 30% höher) Faktor-II-Spiegel bei Patienten mit der Prothrombinmutation im Vergleich zu Personen ohne Mutation beschrieben. Bislang ist ungeklärt, ob die G20210A-Transition ursächlich für die erhöhten Prothrombinspiegel bei diesen Patienten ist, oder ob ein anderer Zusammenhang mit dieser Mutation besteht.

Ähnlich wie beim FVL wurde aufgrund der relativ hohen Prävalenz der Prothrombinmutation die Durchführung adäquater Studien zur Untersuchung der Bedeutung der Mutation als Thromboserisikofaktor er-

möglichst. Das Vorliegen der Mutation interagiert mit anderen hereditären Risikofaktoren (z.B. FVL, Protein-S-Mangel) und verstärkt die thrombogenen Eigenschaften oraler Kontrazeptiva [15, 16]. Die G20210A-Transition im Prothrombingen ist ein eher schwacher thrombogener Faktor (OR ca. 3.0) und scheint keinen wesentlichen Einfluß auf das Rezidivrisiko venöser Thrombosen zu haben (Abb. 2) [17, 18].

Blutgruppe

Bereits seit dem Jahr 1969 ist bekannt, daß Personen mit Blutgruppe 0 ein geringeres venöses Thromboserisiko haben als solche mit A, B oder AB [19]. Es konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, daß ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem erhöhten Thromboserisiko bei Personen mit Blutgruppe Nicht-0 und erhöhten Faktor-VIII-Werten besteht [20]. Die Assoziation zwischen Blutgruppe, Faktor-VIII-Werten und Thromboserisiko spricht dafür, daß ein erhöhter FVIII zu den genetisch bedingten Risikofaktoren für VTE zu zählen ist.

Literatur

1. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton J. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1998; 158:585-93.
2. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk and interaction. *Semin Hematol* 1997; 34:171-87.
3. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13:516-30.
4. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82:610-19.
5. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:1004.
6. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-7.
7. Bertina RM. Molecular risk factors for thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 82:601-9.
8. Eichinger S, Pabinger I, Stümpflen A, Hirschl M, Bialonczyk C, Schneider B, Mannhalter C, Minar E, Lechner K, Kyrle PA. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1997; 77: 624-8.
9. Dahlbäck B. Resistance to activated protein C, the ARG to GLN mutation in the factor V gene, and venous thrombosis. Functional tests and DNA-based assays, pros and cons. *Thromb Haemost* 1995; 73:739-42.
10. Kapiotis S, Quehenberger P, Jilka B, Handler S, Pabinger-Fasching I, Mannhalter C, Speiser W. Improved characteristics of aPC-resistance assay. Coatest aPC resistance by predilution of samples with factor V deficient plasma. *Am J Clin Pathol* 1996; 106:588-93.
11. Middeldorp S, Henkens CMA, Koopman MMW, van Pampus ECM, Hamulyák K, van der Meer J, Prins MH, Büller HR. The incidence of venous thromboembolism in family members of patients with factor V Leiden mutation and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128:15-20.
12. Vandenbroucke JP, van der Meer FJM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *BMJ* 1996; 313:1127-30.
13. Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann Intern Med* 1997; 127:895-903.
14. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene. *Blood* 1996; 88: 3698-703.
15. Makris M, Preston FE, Beauchamp NJ, et al. Co-inheritance of the 20210A allele of the prothrombin gene increases the risk of thrombosis in subjects with familial thrombophilia. *Thromb Haemost* 1997; 78:1426-9.
16. Martinelli I, Taioli E, Bucciarelli P, Akhavan S, Mannucci PM. Interaction between the G20210A mutation of the prothrombin gene and oral contraceptive use in deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:700-03.
17. Eichinger S, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Mannhalter C, Stümpflen A, Schneider B, Lechner K, Kyrle PA. The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene. *Thromb Haemost* 1999; 81: 14-7.
18. Lindmarker P, Schulman S, Sten-Linder M, Wiman B, Egberg N, Johnsson H. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in the prothrombin gene. *DURAC Trial Study Group. Duration of Anticoagulation. Thromb Haemost* 1999; 81: 684-9.
19. Jick H, Slone D, Westerholm B, Inman WHW, Vessey MP, Shapiro S, Lewis GP, Worcester J. Venous Thromboembolic disease and ABO blood type. *Lancet* 1969; i:539-42.
20. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 152-5.