

Matthias Orth* und Kathrin Schlatterer

Pro und Contra der Thrombophiliediagnostik

Pros and cons of thrombophilia testing

Zusammenfassung: Eine Hyperkoagulabilität aufgrund genetisch-bestimmter Faktoren lässt sich bei etwa der Hälfte der Patienten mit einer spontanen venösen Thrombose (VTE) nachweisen. Thrombophilieuntersuchungen sind sinnvoll, wenn durch die Ergebnisse der Diagnostik eine Änderung der antithrombotischen Therapie erfolgen kann und wenn das mit der Thrombose assoziierte Risiko höher ist als die Nebenwirkungen der Antikoagulation. Angewandt werden soll das Thrombophiliescreening bei Patienten mit einem erhöhten Thromboserisiko, bei denen keine offensichtliche Ursache der VTE bekannt ist. Keine Indikation für die Untersuchung besteht, wenn von vornherein die Entscheidung in Bezug auf die Einleitung einer antithrombotischen Therapie gefallen oder wenn das absolute Thromboserisiko des Patienten sehr niedrig ist. Bei anderen Indikationen wie bei der Östrogentherapie oder bei rezidivierenden Aborten ist die Datenlage zum Nutzen einer Thrombophiliediagnostik komplex. Durch die geänderten therapeutischen Möglichkeiten mit den neuen oralen Antikoagulantien ist zu erwarten, dass künftig die Thrombophilieabklärung auch für Patientengruppen von Interesse wird, bei denen bislang eine Antikoagulantientherapie wegen der hohen Nebenwirkungsrate nicht durchgeführt werden konnte.

Schlüsselwörter: Aborte; Gerinnungsfaktor; Thrombophilie; Risikoabschätzung; Thrombosen.

Abstract: Hypercoagulability via the presence of congenital risk factors is observed in approximately half of patients with spontaneous venous thrombosis (VTE). Thrombophilia testing is useful when the results of coagulation testing will change anticoagulation therapy and when the thrombosis associated risk is higher than the side effects of anticoagulation. Thrombophilia testing is indicated in patients with increased risk for VTE when no obvious causes for VTE are present. When the decision for or against anticoagulation is already set, thrombophilia testing is also of no value in patients with very low risk for VTE. In other indications for thrombophilia testing such

as in patients with estrogen therapy or with recurrent miscarriages, data showing a clinical benefit of thrombophilia testing are currently very limited. Owing to new therapeutic approaches in anticoagulation by new oral anticoagulants, thrombophilia testing will be of interest in patient groups in which anticoagulation was contraindicated previously.

Keywords: coagulation factors; miscarriage; risk estimation; thrombophilia; thrombosis.

***Korrespondenz:** Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Orth, Institut für Laboratoriumsmedizin, Vinzenz von Paul Kliniken gGmbH, Postfach 103163, 70027 Stuttgart, Deutschland, Tel.: +49 711 64892760, Fax: +49 711 64892763, E-Mail: matthias.orth@vinzenz.de

Kathrin Schlatterer: Sankt Gertrauden-Krankenhaus, Institut für Laboratoriumsmedizin, Berlin, Deutschland; and Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Greifswald, Deutschland

Einleitung

Eine Hyperkoagulabilität lässt sich bei etwa der Hälfte der Patienten mit einer spontanen venösen Thrombose nachweisen. In den letzten Jahren sind viele Thrombosenpatienten und auch asymptomatische Personen (wie z.B. vor einer Östrogentherapie, vor einer Schwangerschaft oder vor Langstreckenreisen) auf eine Hyperkoagulabilität („Thrombophilie“) untersucht worden, ohne aber dass dabei das Spektrum der zum Einsatz kommenden Laboruntersuchungen eindeutig festgelegt wurde [1]. Insbesondere durch die großen Fortschritte bei der Identifikation genetischer Risikomarker wächst die Anzahl potentieller Laboruntersuchungen zur Thrombophilierisikoabschätzung ständig weiter. Aus praktischen, ethischen und nicht zuletzt auch aus ökonomischen Gründen muss bei Verdacht auf eine Thrombophilie eine Auswahl der zu untersuchenden Biomarker erfolgen, ohne dabei aber die für den jeweiligen Patienten entscheidenden

[8, 9] und/oder in der Analytik ein hoher Variationskoeffizient oder auch eine uneindeutige Interpretation der Ergebnisse [10].

Grundsätzlich ist die Thrombophilieabklärung sinnvoll, wenn damit gezielt Personen identifiziert werden können und diese Personen dann einer effektiven Therapie mit einem günstigen Nutzen-Risikoverhältnis zugeführt werden können. Für die genetisch-determinierte thrombophilen Risiken besteht die Therapie in der Regel aus einer lebenslänglichen Antikoagulation. Die Antikoagulation selbst ist allerdings, abhängig von dem eingesetzten Antikoagulum und weiteren Faktoren, mit einem sehr deutlichen Blutungsrisiko verbunden (8). Beispielsweise starben bei der Therapie mit Vitamin K-Antagonisten 11,3% der behandelten Patienten an tödlichen Blutungen [11].

Die besonderen Herausforderungen betreffen die Entscheidungen in Bezug auf die therapeutischen Konsequenzen anhand der Ergebnisse der labormedizinischen Thrombophiliediagnostik sowie zum Outcome der Patienten. So zeigen Studien, dass in einem unausgewählten Patientenkollektiv ein Thromboserezidiv mit Hilfe einer Thrombophiliediagnostik nicht vorhergesagt werden kann [12, 13]. In einer großen Kohortenstudie zeigte sich, dass die Untersuchung auf angeborene thrombophile Risikofaktoren und die darauf folgende Therapie die Inzidenz von Rezidivthrombosen nicht beeinflusst [14]. Erschwert wird die Bewertung vieler Studienergebnisse aber auch durch die Tatsache, dass das thrombotische Risiko sowohl durch primär genetisch bestimmte Risiken wie auch durch erworbene Risiken (v.a. durch das Antiphospholipidsyndrom) bestimmt wird. Aufgrund der sehr komplexen Diagnostik und Bewertung des Antiphospholipidsyndroms [15] ist eine verlässliche Einschätzung des absoluten individuellen Thromboserisikos daher weiterhin höchst komplex. Angemerkt werden muss, dass sich bei kritischen Empfehlungen gegenüber einer Thrombophilieabklärung vieler Indikationen [4] die Ablehnung vor allem die Untersuchung der dispositionellen (genetischen) Faktoren und nicht der erworbenen Faktoren (Antiphospholipidsyndrom) betrifft.

Der Fokus dieses Reviews liegt auf der Interaktion der thrombophilen Risikofaktoren und den Indikationen für die Durchführung einer Thrombophiliediagnostik.

Thrombophilie

Eine Thrombose kann im arteriellen wie auch im venösen Schenkel der Zirkulation erfolgen. Die akute arterielle

Thrombose liegt den meisten Fällen des Herzinfarktes und des Schlaganfalles zugrunde. Die venöse Thromboseerkrankung (VTE) bzw. die dadurch verursachte Embolie ist die dritthäufigste Ursache des kardiovaskulär-assoziierten Todes: Etwa 1 von 1000 Personen entwickelt pro Jahr eine Thrombose. Von den Betroffenen entwickeln ca. 20% ein postthrombotisches Syndrom und 1% verstirbt an einer Lungenembolie [16]. Die Ursache der VTE liegt in Veränderungen der Gefäßwand, der Hämodynamik und der Zusammensetzung des Blutes. Obwohl Rudolf Virchow diesen Zusammenhang schon 1855 postuliert hatte [17], sind die molekularen Prozesse bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt. Bei etwa der Hälfte der Patienten mit einer VTE lassen sich durch hämostaseologische Untersuchungen (der sog. „Thrombophiliediagnostik“) genetisch-bestimmte Risikofaktoren finden [7].

Die Thrombosehäufigkeit wird beeinflusst aus der Interaktion der „dispositionellen“ und der „expositionellen“ Risikofaktoren. Allgemein etablierte dispositionelle Risikofaktoren, die zu einer Hyperkoagulabilität führen, sind die Faktor V_{Leiden}-Mutation, die Prothrombinmutation G20210A, Antithrombinmangel, Protein C-Mangel, Protein S-Mangel, das Antiphospholipidsyndrom, die Erhöhung von Fibrinogen und von Faktor VIII. Mit der Ausnahme des Antiphospholipidsyndroms sind diese Risiken primär genetisch bestimmt. Expositionelle Risikofaktoren sind z.B. eine Immobilisation, eine Östrogentherapie oder maligne Erkrankungen.

Als erste humorale, dispositionelle Ursache für eine Thrombophilie wurde der familiäre Antithrombinmangel im Jahr 1965 identifiziert [18]. In den folgenden Jahren wurde eine Reihe weiterer Faktoren beschrieben, von denen eine Kausalität nicht nur bei der Entstehung von venösen sondern auch bei arteriellen Thrombosen, bei Störungen der Plazentaentwicklung [19] und bei der Revaskularisierung bei autologen [20] aber auch bei heterologen Transplantaten [21] vermutet wird.

Eingesetzt werden die Untersuchungen auf thrombophile Faktoren zur Thromboserisikobestimmung bei bisher asymptomatischen Patienten (für die „Primärprophylaxe“) oder zur Berechnung des Rezidivrisikos (für die „Sekundärprophylaxe“) [22]. Die typischen venösen Thrombosen stellen allerdings nur eine untergeordnete Indikation der Thrombophiliediagnostik dar: Ungefähr die Hälfte aller Untersuchungen werden im Zusammenhang mit Schwangerschaftskomplikationen erbracht [23], obwohl der Zusammenhang hiermit uneindeutig oder sogar negativ ist [4, 24].

Grundsätzlich sollten Thrombophilieuntersuchungen jedoch nur bei gegebener Indikation durchgeführt

werden, da nur dann die Ergebnisse eine Stratifizierung des Thromboserisikos ermöglichen [13, 25].

Bei Untersuchungen zur Risikoabschätzung müssen die Häufigkeit des thrombophilen Defektes in der Population, der Grad der Risikoerhöhung sowie beim Vorliegen mehrerer Risikofaktoren auch das Modell der Interaktion zwischen verschiedenen Risikofaktoren bekannt sein. Weiter muss, auch bei primär genetisch bestimmten Risiken, die Abhängigkeit von weiteren Faktoren bestimmt werden. So können eine akute Phase-Reaktion mit der Erhöhung prothrombotischer Gerinnungsfaktoren, die Effekte einer Medikation (wie orale Antikoagulantien, Vitamin K-Mangel) und auch eine Leberfunktionsstörung die Konzentration bzw. die Aktivität von Gerinnungsfaktoren beeinflussen.

Eine umfassende Thrombophiliediagnostik ist nicht notwendig während einer akuten venösen Thrombose, da die akute Therapie (d.h. Indikation und Intensität) nicht zwischen Patienten mit oder ohne genetisch fixierter Thrombophilie unterscheidet [26]. Allerdings kann bei Verdacht auf eine erworbene Thrombophilie aufgrund eines Antiphospholipidsyndroms durch eine frühzeitige Testung eine angepasste, d.h. ggf. intensivierte, Therapie erreicht und so ein besserer therapeutischer Erfolg erzielt werden [27]. Die D-Dimerbestimmung ist grundsätzlich nicht Bestandteil der Thrombophilieabklärung. Sie kann aber eingesetzt werden zur Identifikation einer Hyperkoagulabilität nach dem Absetzen einer oralen Antikoagulation [28].

Interaktion von Risikofaktoren

Bei der Risikoabschätzung eines Patienten oder Probanden im Rahmen einer Thrombophilie werden verschiedene qualitative und quantitative Parameter erhoben und mit einer Referenzpopulation verglichen. Die durchschnittliche Thrombosefrequenz liegt bei ca. 1 Thrombose pro Jahr pro 1.000 Personen [29, 30], in der Mehrzahl als Beinvenenthrombose, mit und ohne Lungenembolie, und viel seltener als Thrombose des Sinus cereбрalis, der Arm-, Retina- oder Mesenterialvenen [31]. Ein bedeutender expositioneller Risikofaktor ist das Lebensalter: so findet sich ein starker, kontinuierlicher Anstieg von 0,5 Thrombosen pro 100.000 Personen pro Jahr im Kindesalter hin zu 339 Thrombosen pro 100.000 Personen pro Jahr bei den 75-Jährigen [32].

Weiter unterschieden werden müssen unterschiedliche Pathomechanismen bei Kindern bzw. Jugendlichen und Erwachsenen. Beim Erwachsenen ohne VTE ist das

Vorliegen eines einzelnen Risikofaktors wie die Faktor V_{Leiden} -Mutation oder eine erhöhte Aktivität von Faktor VIII sehr häufig und es wird angenommen, dass meistens erst das Zusammenwirken mit mindestens einem weiteren Risikofaktor zu der manifesten VTE führt.

Bei Kindern treten VTE in der Regel nur dann auf, wenn 3 oder mehr Risikofaktoren gleichzeitig auftreten. Typisch ist beim Kind beispielsweise die Kombination von Protein C- und Protein S-Mangel und einer Thrombosemanifestation entlang eines venösen Katheters [33].

Für diese Interaktion bzw. Kausalität der verschiedenen Risiken sind verschiedene Modelle vorgeschlagen worden. In wenigen Patienten liegt ein solch starker einzelner Risikofaktor vor, der alleine schon für die Manifestation der Erkrankung ausreicht. Unterstützt wird diese These durch die Ergebnisse bei den ersten bekannten Familien mit Defekten von Antithrombin, Protein C oder Protein S [22]. Bei vielen Patienten liegt zwar eine genetisch fixierte Erhöhung des Thromboserisikos vor, die Manifestation der Thrombose erfolgt aber erst dann, wenn ein oder mehrere zusätzliche, erworbene (expositionelle) Risikofaktoren hinzukommen. Allerdings wird die genaue Berechnung des Thromboserisikos dadurch erschwert, dass die meisten singulären genetischen Effekte auf einzelne Gerinnungsfaktoren im Vergleich zu den Effekten von Umweltfaktoren und anderen komplexen genetischen Regulationen nur relativ gering sind. Als Beispiel mag die Faktor VIII-Aktivität dienen. Zusätzlich zu den ausgeprägten Akute Phase-Effekten wird die Faktor VIII-Aktivität vor allem durch die ABO-Blutgruppengene (ABO) reguliert (bei Trägern der Blutgruppe O ist der von Willebrand-Faktor vermindert durch die verminderte Glykosylierung aufgrund des Fehlens der Glykosyltransferase [34]), weiter durch das von Willebrand-Faktor-Gen (VWF), das Faktor VIII-Gen (AHF, F8) selber und auch durch weitere genetische Faktoren, unabhängig vom Faktor VIII-Genort [35, 36]. Da die Faktor VIII-Genotypisierung nur einen kleinen Anteil der möglichen Variabilität erfasst, ist die phänotypische FVIII-Aktivitätsbestimmung daher der genetischen Untersuchung überlegen [37]. Insgesamt zeigt sich so selbst bei den primär genetisch determinierten pro- und antikoagulatorischen Biomarkern eine hochkomplexe Regulation, was die exakte Quantifizierung des individuellen Thromboserisikos erheblich erschwert.

Eine besondere Bedeutung bei der Risikoabschätzung kommt einer positiven Familienanamnese zu. Durch die schon stattgefundene Thrombose ist per se bewiesen, dass die vorhandenen thrombophilen Risiken tatsächlich auch zu einer Thrombose führen können. Die Identifikation der Familiarität der Thromboseerkrankung ist allerdings oft nicht eindeutig. So können auch bei familiärer Belastung

expositionelle Risiken alleine zur Thromboseauslösung ausreichen, darüber hinaus sind Stammbaumanalysen oft nur wenig informativ [38]. Während bei einer familiären Belastung (d.h. beim Vorliegen mehrerer Thrombosen bei Verwandten 1. und 2. Grades) gemeinsam mit dem Vorliegen von genetischen thrombophilen Risikofaktoren von einem (deutlich) erhöhten Risiko für den Probanden ausgegangen werden kann [16, 39], ist die Beurteilung eines einzelnen auffälligen genetischen thrombophilen Faktors bei leerer Familienanamnese problematisch [40].

Zur Beurteilung der expositionellen und der dispositionellen Risikofaktoren wurden verschiedene Interaktionsmodelle vorgeschlagen. Dabei wird allgemein angenommen, dass die VTE keine Einzelgenerkrankung ist. Ausnahmen davon sind die Homozygotien für Protein C- (PROC) und Protein S (PROS) Mutationen mit einer oft unmittelbar nach Geburt auftretenden Purpura fulminans [41–43] sowie bestimmte Formen des homozygoten Antithrombinmangels (SERPINC1) [44]. Für die homozygoten Antithrombinmutationen finden sich, auch abhängig von den zugrundeliegenden Mutationen, allerdings extrem heterogene Krankheitsverläufe [45, 46].

Das von Rosendaal vorgeschlagene dynamische, altersabhängige multifaktorielle Risikomodell ermöglicht eine Beurteilung des Thromboserisikos mit Berücksichtigung bereits bei Geburt vorhandener Risiken [16]: Danach wird das bei Geburt vorhandene Risiko (z.B. die Heterozygotie für die Faktor V_{Leiden}-Mutation) durch erworbene Faktoren (wie Immobilisation, Einnahme von Östrogenen, Auftreten eines Antiphospholipidsyndroms, die allgemeine altersabhängige Risikozunahme oder eine Therapie mit Antikoagulantien) modifiziert. Die Thrombose manifestiert sich, wenn ein Schwellenwert überschritten wird. Denkbar sind 2 mögliche Interaktionen der Risiken: Unter der Annahme eines lediglich additiven Effektes wäre das Vorhandensein von nur wenigen starken Risiken bzw. vielen schwachen Risiken unschädlich. Bei der Annahme eines supraadditiven Effektes der Risikofaktoren wird dieser Schwellenwert beim Vorliegen mehrerer Risiken deutlich früher erreicht. Welches der beiden Modelle zur Interaktion die Realität am nächsten widerspiegelt, ist nicht abschließend geklärt: viele Untersuchungen zum thrombophilen Risiko bestimmter thrombophiler Genmutationen sind, ausgehend von einem Indexpatienten, mittels Familienstudien durchgeführt worden. In diesen Familien besteht neben den zu untersuchenden (bekannten) Genmutationen zusätzlich noch eine erhöhte allgemeine genetische Prädisposition zu Thrombosen. Dadurch wird der Effekt der einzelnen thrombophilen Mutationen regelmäßig deutlich überschätzt [47]. Wenn

diese Untersuchungen dagegen in epidemiologischen Studien durchgeführt werden, finden sich auch ein hoher Anteil Träger der thrombophilen Mutation bei den Nicht-Thrombosen. Zusätzlich zeigen sich teilweise sehr starke Unterschiede in der Häufigkeit bestimmter thrombophiler Mutationen zwischen den untersuchten Populationen [48].

Indikationen für eine Thrombophilieabklärung

An erster Stelle in der Indikationsstellung zur Thrombophiliediagnostik steht die Entscheidung, ob es sich um eine spontane Thrombose handelt, bei der die Hyperkoagulabilität ursächlich im Vordergrund steht, oder ob die Thrombose aus anderen Gründen entstanden ist. So hat die Hyperkoagulabilität eine besondere Bedeutung bei der cerebralen Sinusvenenthrombose: Hier erhöht nicht nur die erworbene Hyperkoagulabilität (wie beim Antiphospholipidsyndrom oder paraneoplastisch) sondern auch die genetisch fixierte Hyperkoagulabilität das Risiko sehr deutlich [49, 50]. Insbesondere im Kindesalter scheint die Prothrombinmutation ein starker Risikofaktor für die Cerebralvenenthrombose zu sein [51], im Erwachsenenalter wird die Prothrombinmutation dagegen nur als relativ schwacher Thromboserisikofaktor angesehen [52].

Mit der Abklärung über die Ursache (genetisch-bestimmt versus erworben) ist die Frage der Dauer der Antikoagulation verbunden. Bei nur passager vorhandenen Risiken könnte die Antikoagulation zeitlich begrenzt werden, bei den genetisch-bestimmten Risiken müsste eine lebenslange Therapie durchgeführt werden. Leider ist aber die Datenlage zur Thrombophiliediagnostik bei der Entscheidung über die Dauer der Antikoagulation nur sehr schwach. In unselektierten Patienten erfolgt die Auswahl der Antikoagulationsdauer abhängig von der Art der Thrombose (d.h. spontan vs. provoziert), dem Vorliegen weiterer Risikofaktoren und vor allem Abwägung der Häufigkeiten und der Schwere des Nebenwirkungspotentials der Antikoagulationstherapie (zum Vergleich: die jährliche Blutungsrate unter Vitamin K-Antagonisten liegt bei über Achtzigjährigen bei 1,87% [53]). Das Wissen um das Vorliegen von genetisch bestimmten thrombophilen Risiken stellt somit keinen eindeutigen Entscheidungsgrund dar: So besitzen Personen mit der Prothrombinmutation nur eine jährliche Thromboseinzidenz von lediglich 0,11% im Vergleich zu 0,07% von Nichtträgern [52]. In einer prospektiven Studie zeigte sich eine jährliche Thromboserate von 1,5% (95% Konfidenzintervall 0,7–2,8)

bei Antithrombin-, Protein C- oder Protein S-Mangel. Es ist zu beachten, dass bei diesen Patienten die Hälfte der Thrombosen durch äußere Ursachen, d.h. provoziert und nicht spontan, entstanden sind [54].

Bei einer starken familiären Belastung wird, ausgehend von den Auswertungen des EPCOT-Registers, bei Verwandten von Thrombosepatienten die Untersuchung der genetisch beeinflussten thrombophilen Faktoren empfohlen [55]. Es zeigte sich dabei ein 16-fach höheres Thromboserisiko bei Verwandten. Das höchste VTE-Risiko bestand für Personen mit Antithrombinmangel (1,7% Thromboseinzidenz pro Jahr) und Personen mit kombinierten Defekten (1,6% Thromboseinzidenz pro Jahr), Kontrollpersonen hatten eine Thromboseinzidenz von lediglich 0,1% pro Jahr. In anderen Studien konnte allerdings diese deutliche Risikoerhöhung nicht gefunden werden und es wurde postuliert, dass der isolierte genetisch-bestimmte thrombophile Defekt nur selten zur klinischen Manifestation einer VTE führt [56, 57]: In diesen Studien hatten Träger nur unwesentlich erhöhte Spontanthromboseraten (0,3% vs. 0,15% in Nichtträgern). Allerdings entwickelten Träger von thrombophilen Mutationen im Zusammenhang mit einem Trauma, einem Gipsverband, einer Immobilisation oder einer Hospitalisation in über 20% eine VTE – Nichtträger von thrombophilen Mutationen lediglich in 0,3%. Es wurde daher angenommen, dass die Untersuchung auf die thrombophilen Mutationen im Zusammenhang mit einem erhöhten passageren Thromboserisiko sinnvoll sein kann [58, 59].

Die Definition einer „starken familiären Belastung“ ist allerdings nicht eindeutig. Sowohl die Anzahl der in einer Familie betroffenen Personen wie auch die geforderte spontane Ursache, d.h. das Fehlen äußerer Auslöser, lassen viel Interpretationsspielraum. Eine jüngste Metaanalyse untersuchte, ob mittels der Erhebung der Familienanamnese eine genetisch-bestimmte Thrombophilie identifiziert werden kann und kam zu dem vernichtenden Ergebnis „no better than flipping a coin in predicting thrombophilia“ [38].

Anzumerken ist dazu aber, dass in der Vergangenheit die Indikation zur Thrombophiliediagnostik eher weit gestellt wurde. Damit wurde in vielen Familien die Diagnose einer Hyperperkoagulabilität gestellt und so das Bewusstsein für Thrombosen erhöht (auch in der Gefahr einer Überdiagnostik und ggf. einer Übertherapie). Nicht übersehen werden darf, dass so z.B. in Frauen mit thrombophilen Mutationen „Lifestyle“-Änderungen insbesondere bei der Auswahl der Antikonception erfolgten, die einen deutlichen Effekt auf das Thromboserisiko hatten. Studien zur Epidemiologie müssen diesen u.U. starken Bias in den vergangenen Jahren berücksichtigen: Wenn

künftig die Indikation zur Thrombophiliediagnostik enger gestellt wird, kann folglich die Familiarität der Thrombosen deutlich verzögert erkannt werden und darüber hinaus können Personen in Unkenntnis ihres erhöhten dispositionellen Thromboserisikos nicht gezielt expositive Risiken vermeiden.

Bei der cerebralen Sinusthrombose wie auch bei der intraabdominalen Thrombose gibt es keine prospektiven Untersuchungen, die den Nutzen der genetisch bestimmten Thrombophiliediagnostik untersucht haben und daraus Empfehlungen für die optimale Dauer der Antikoagulation abgeleitet haben. Es gibt aber bei diesen besonders schweren Thromboseformen eine Vielzahl von Einzelfallstudien, die auf einen möglichen Nutzen dieser Diagnostik hindeuten [60, 61].

Die purpura fulminans bei Neugeborenen und Kindern stellen eine klare Indikation für die Untersuchungen auf Protein C- und Protein S-Mangel dar. Auch bei Erwachsenen, bei denen es unter Therapie mit Vitamin K-Antagonisten zu Hautnekrosen kommt, sollte nach dem Absetzen der Vitamin K-Antagonisten auf Protein C- und Protein S-Mangel untersucht werden [41–43].

Bei der Testung asymptomatischer Familienangehörigen von Patienten mit Thrombosen wird ein unterschiedliches Vorgehen für heterozygote thrombophile Mutationen mit geringem Risiko (wie Faktor V_{Leiden} oder F2G20210A) und mit höherem Risiko unterschieden. Bei den thrombophilen Mutationen mit geringem Risiko werden Familienuntersuchungen in der Regel nicht empfohlen, dies betrifft auch die homozygoten bzw. compound-heterozygoten Patienten mit F5G1691A oder F2G20210A. Dagegen sind bei Antithrombin-, Protein C- oder Protein S-Mangel die Untersuchungen von asymptomatischen Familienangehörigen sinnvoll. Diese Entscheidung zur Testung erfolgt abhängig von der Häufigkeit von Thrombosen in der betroffenen Familie, dem Erbgang wie auch der Aussagekraft der jeweiligen Gerinnungsuntersuchung [62].

Thrombophilieuntersuchungen bei gynäkologischen Patienten

Unterschieden werden muss hierbei zwischen einer Diagnostik bei der Hormonersatztherapie, einer bei der Auswahl der Antikonception und einer während der Schwangerschaft.

Bei der Hormonersatztherapie ist aufgrund des Alters der Patientin das Thromboserisiko am höchsten, allerdings bei Abwesenheit anderer Risikofaktoren absolut immer noch niedrig. In der Regel besteht nur

eine schwache Indikation für die Hormonersatztherapie, so dass in vielen Fällen schon bei Verdacht auf ein erhöhtes Thromboserisiko von der Hormonersatztherapie abgesehen wird. Bei eindeutiger Indikation für eine Hormonersatztherapie können transdermale Applikationsformen gewählt werden, die ein deutlich geringeres thrombogenes Potential haben als die orale Gabe entsprechender Präparate [63]. Aus einer Metaanalyse zum Thrombophiliescreening vor einer Hormonersatztherapie und auch vor der Gabe von oralen kombinierten Kontrazeptiva ergab sich kein Nutzen eines solchen ungezielten Thrombophiliescreenings [3]. Als Begründung für diese Ergebnisse wurde die hohe Frequenz einer Thrombophilie bei asymptomatischen Personen und die niedrige absolute Thromboseinzidenz bei Frauen unter Hormonersatztherapie bzw. oraler Antikonception angegeben: Um einen Todesfall durch eine Lungenembolie zu vermeiden, müssten über eine halbe Million Frauen auf die Faktor V_{Leiden}-Mutation gescreent werden [64].

Die Daten zur VTE-Risikoabschätzung bei einer Hormonersatztherapie wie auch bei oralen kombinierten Kontrazeptiva werden in der Regel nicht in prospektiv-randomisierten Studien erhoben, sondern lassen sich erst in Phase IV-Studien abschätzen. Die Ergebnisse, insbesondere zum Nebenwirkungsprofil einzelner Substanzen, sind daher sehr stark von einer a priori unterschiedlich häufigen Anwendung dieser Substanzen in verschiedenen Patientinnengruppen beeinflusst [65]. Beispielsweise werden gerade Substanzen, die nur eine geringe thrombogene Wirkung haben sollen, häufiger in Frauen mit einem erhöhten Thromboserisiko angewendet. In einer nachträglichen Auswertung würde sich dann bei dieser Substanz (wahrscheinlich fälschlicherweise) ein scheinbar erhöhtes thrombogenes Profil zeigen. Erschwert werden Empfehlungen zum Thrombophiliescreening vor der Anwendung dieser Substanzen durch die Thrombosefrequenzerhöhung durch diese Substanzen vor allem in den ersten Monaten nach Beginn der Östrogentherapie: Somit sind auch Anwender, die nur kurze Zeit diese Substanzen einnehmen, und nicht nur Langzeitanwender, einem erhöhten Thromboserisiko ausgesetzt [66].

Im Zusammenhang mit einer Hormonersatztherapie und oralen kombinierten Kontrazeptiva wird derzeit folgende Empfehlung gegeben: Bei einer Angehörigen eines Thrombosepatienten mit unbekanntem Thrombophiliestatus wird eine Testung auf die genetischen thrombophilen Faktoren nicht empfohlen, da sich daraus keine direkten Konsequenzen ergeben. Falls allerdings bei einem Verwandten ersten Grades mit einer Thrombose eine thrombophile Mutation festgestellt wurde, sollte

dies bei der Entscheidung für eine Therapie mit oralen Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie berücksichtigt werden. In diesem Fall ist auch bei der Proposita von einem erhöhten familiären Thromboserisiko auszugehen, zusätzlich und unabhängig vom Thromboserisiko durch die thrombophile Mutation. Bei diesen Frauen kann eine Thrombophilieabklärung durchgeführt werden, auch wenn das Ergebnis nicht unmittelbar über die Therapie entscheidet: Ein negatives Ergebnis der Thrombophilietestung sollte behandelt werden wie ein positives, d.h. in beiden Fällen muss bei der Patientin von einem vorliegenden familiär erhöhten Thromboserisiko ausgegangen werden und deshalb bei oralen (kombinierten) Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie die Alternativen mit geringerem Thromboserisiko bevorzugt werden [67, 68]. Der positive Nachweis von genetisch-bestimmten Thrombophilierisiken würde dann die Entscheidung zu der Alternativtherapie noch weiter unterstützen. Die Problematik mit der Aussagekraft der Familienanamnese wurde weiter oben bereits diskutiert [38].

In einer Vielzahl von Untersuchungen wurde der Zusammenhang einer Thrombophilie und Schwangerschaftskomplikationen untersucht und es zeigte sich eine Reihe von Hinweisen auf einen Zusammenhang zwischen genetischen thrombophilen Risiken und Fehlgeburten, einer Prä-Eklampsie und der intrauterinen Wachstumsstörung. Allerdings ergaben sowohl die Untersuchungen zu den Pathomechanismen wie auch die Ergebnisse der Therapie dieser Komplikationen mit Antikoagulantien widersprüchliche Ergebnisse [19], so dass auch bei diesen Krankheiten die Indikation zur Thrombophilieabklärung differenziert gestellt werden sollte.

Bei einer Schwangerschaft ist die Untersuchung auf genetische thrombophile Faktoren nicht indiziert bei Patientinnen mit einer vor der Schwangerschaft aufgetretenen spontanen VTE oder mit einer VTE, die im Zusammenhang mit oralen kombinierten Kontrazeptiva aufgetreten ist. Bei diesen Schwangeren soll die Indikation zur Thromboseprophylaxe nur anhand der klinischen Risiken gestellt werden. Wenn bei einer VTE-Patientin ein eindeutiger exogener Auslöser der Thrombose identifiziert wurde, ist in der Regel in der folgenden Schwangerschaft keine Thromboseprophylaxe notwendig und es entfällt dann auch die Testung auf die genetischen Risikofaktoren mangels therapeutischer Konsequenz.

Sinnvoll kann bei einer Patientin mit einer stattgehabten Thrombose die Abklärung der genetischen thrombophilen Faktoren vor bzw. in der Schwangerschaft sein, wenn als Auslöser der Thrombose nur schwache

Risikofaktoren gefunden wurden, wie beispielsweise eine Langstreckenreise. Wenn bei der Thrombophilieabklärung dann genetisch-bestimmte Faktoren gefunden werden, kann für den Zeitraum der Schwangerschaft eine Thromboseprophylaxe eingeleitet werden. Wenn aufgrund der Familienanamnese alleine ohnehin schon die Indikation zur Thromboseprophylaxe während der Schwangerschaft gestellt werden kann, muss eine Abklärung auf die thrombophilen Risikofaktoren nicht mehr erfolgen.

Sinnvoll ist eine Thrombophilietestung von asymptomatischen Schwangeren mit einer Familienanamnese von venösen Thrombosen, wenn die Thrombosen bei den Familienangehörigen spontan entstanden sind bzw. bei ihnen als angenommener Thromboseauslöser eine Schwangerschaft, die Einnahme oraler kombinierter Kontrazeptiva oder vergleichbare andere schwache äußere Risiken waren. Besonders informativ sind diese Thrombophilieuntersuchungen bei Schwangeren mit positiver Familienanamnese, wenn mehrere Familienangehörige unter Thrombosen litten und bei diesen Familienangehörigen thrombophile Mutationen bekannt sind.

Komplex stellt sich die Thrombophilieabklärung bei rezidivierenden Aborten dar. Rezidivierende Aborte sind definiert als der dreimal oder häufig aufgetretene spontane Verlust eines lebensunfähigen Fetus (d.h. vor der 20. Schwangerschaftswoche). Von rezidivierenden Aborten sind ca. 1% aller Paare, die schwanger werden wollen, betroffen [69]. Wichtige Ursachen rezidivierender Aborte sind Chromosomenaberrationen, von geringerer Bedeutung sind maternales Alter, Infektionen sowie anatomische, endokrinologische und immunologische Ursachen. Bei einem wesentlichen Anteil der Betroffenen lassen sich allerdings keine Ursachen nachweisen. Die Schwangerschaft an sich stellt bereits eine prothrombotische Situation dar und das Antiphospholipidsyndrom ist eine häufige Ursache von rezidivierenden Aborten. Durch die Behandlung des Antiphospholipidsyndroms vermindert sich das Risiko von rezidivierenden Thrombosen bei Patientinnen mit Antiphospholipidsyndrom dramatisch: während bei Unbehandelten nur eine Lebendgeburtenrate von 10% erreicht wird, kann mit einer kombinierten Therapie (Heparin und Azetylsalicylsäure) ein Lebendgeburtenrate von 71% erreicht werden [70]. Eine Diagnostik auf das Antiphospholipidsyndrom und ggf. eine Antikoagulation sollte bei jeder Patientin mit rezidivierenden Aborten durchgeführt werden [71].

Sowohl die Erfolge der Antikoagulation beim Antiphospholipidsyndrom wie auch der starke Leidensdruck haben dazu geführt, dass bei rezidivierenden Aborten

auch die Thrombophilieabklärung der genetischen Faktoren und daraus abgeleitet häufig eine Antikoagulation eingesetzt werden. Bei einem Nachweis von genetisch-determinierten thrombophilen Faktoren in bis 15% der Gesunden [24] ist allerdings zu erwarten, dass auch bei Patientinnen mit rezidivierenden Aborten diese Geuvariauten nachweisbar sind, ohne dass sich daraus eine Kausalität nachweisen lässt [69]. Auch lässt sich die Kausalität anhand der erfolgreichen Ergebnisse einer Antikoagulation beim Antiphospholipidsyndrom nicht ableiten. Vielmehr zeigte sich bei der Therapie des Antiphospholipidsyndroms mit Heparin eine Wirkung im Sinne einer gesteigerten Komplementaktivierung und nicht eine Wirkung im Hinblick auf die Beeinflussung von plazentaren intervillösen Thrombosen [72]. Gegen einen deutlichen Effekt auf die Abortrate durch Faktor V_{Leiden} spricht auch die sehr unterschiedliche Häufigkeit dieses Gens in verschiedenen Populationen [48]. Bei einem deutlichen Effekt auf die Abortrate würde dieses Allel schon in wenigen Generationen verschwinden. Für eine Abhängigkeit der Fekundität von der Frequenz der Faktor V_{Leiden} -Mutation in unterschiedlichen Populationen gibt es allerdings keine Hinweise [73]. Die Assoziation von genetischen thrombophilen Faktoren und Schwangerschaftskomplikationen wurde in der prospektiven EPCOT Studie untersucht, die TREATS-Metastudie umfasste 79 Studien (davon 3 randomisiert-kontrollierte Studien, 8 prospektive Kohortenstudien und 68 retrospektive Studien) [24], eine andere Metastudie umfasste 2 prospektive und 29 retrospektive Studien [74]. In diesen Metastudien ergaben sich Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen den genetisch-bestimmten thrombophilen Faktoren und Aborten. Allerdings fanden sich bei einer differenzierten Auswertung der einzelnen Defekte in den verschiedenen Schwangerschaftstrimestern sehr differierende Ergebnisse, auch hatten die Konfidenzintervalle der Risiken sehr weite Intervalle, die ein Risiko von 1 umfassten. Insbesondere die Ergebnisse zum häufigsten genetisch-bestimmten Risikofaktor, der Faktor V_{Leiden} -Heterozygotie, sind widersprüchlich. Die Anzahl der Patientinnen mit Antithrombin, Protein C- und Protein S-Mangel war entsprechend der Häufigkeit dieser Defekte in diesen Studien nur sehr gering ausgeprägt, daher ist die Aussagekraft im Hinblick auf diese Defekte eingeschränkt.

Im Grundsatz können keine Empfehlungen zur Antikoagulation bei Schwangeren gegeben werden, die auf den Ergebnissen der genetischen Thrombophiliediagnostik basieren. Zu dieser Frage werden aber derzeit weitere prospektive Therapiestudien durchgeführt [4, 19]. Deshalb kann derzeit auch keine grundsätzliche Empfehlung zur

Durchführung einer Abklärung der genetisch bestimmten thrombophilen Faktoren in der Schwangerschaft gegeben werden.

Auch vor einer assistierten Konzeption und bei ovarieller Hyperstimulation besteht keine Indikation zu Thrombophilietestung, da sich aus den Ergebnissen der Untersuchungen keine therapeutischen Entscheidungen ableiten lassen [75]. Interessant sind im Zusammenhang mit einer assistierten Konzeption jedoch Studienergebnisse, die bei Trägern der Faktor V_{Leiden} -Mutation überraschenderweise eine deutlich erhöhte Implantation fanden [76]. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit der epidemiologischen Untersuchung zur Fekundität in Abhängigkeit von der der Faktor V_{Leiden} -Mutation. Hier fand sich keine verminderte Fekundität in Trägerinnen der Faktor V_{Leiden} -Mutation [77]. Bei der Hyperstimulation kommt es durch die Hormongabe, zeitlich befristet, zu einer Erhöhung des Thromboserisikos. Dieses Risiko besteht aber nur über wenige Tage bei ansonsten gesunden jungen Frauen und die Ergebnisse zu Faktor V_{Leiden} lassen vermuten, dass eine Hyperkoagulabilität während der Nidation das Ergebnis der Therapie, d.h. die Fekundabilität, eventuell sogar verbessert [76]. Ergebnisse von prospektiv-randomisierten Studien, die die Rolle der genetisch-bestimmten thrombophilen Faktoren bei der assistierten Konzeption und bei ovarieller Hyperstimulation untersucht haben, liegen nicht vor.

Weitere Indikationen

Im Kindesalter sind – im Gegensatz zum Erwachsenenalter – die erblichen Thrombophilien bei einem größeren Anteil der Patienten mit VTE zu finden. Auch wenn der Nutzen der Thrombophiliediagnostik bislang nicht in prospektiven Studien untersucht wurde, kann daher im Kindesalter die Diagnostik sinnvoll sein [78].

Arterielle Thrombosen stellen grundsätzlich keine Indikation für die Untersuchung auf die erblichen Thrombophilien dar. Die Untersuchung auf eine erworbene Thrombophilie (Antiphospholipidsyndrom) ist bei diesen Patienten allerdings sehr sinnvoll [15].

Langstreckenreisen stellen einen moderaten Risikofaktor für Thrombosen dar, mit einem Risiko für eine symptomatische Lungenembolie pro 2 Millionen Fluggäste. Risikofaktoren für diese Reisetrombosen sind vor allem vorherige Operationen, eine Varicosis und eine vorherige VTE. Eine Studie fand einen Zusammenhang zwischen der Homozygotie für die Faktor- V_{Leiden} -Mutation mit Thrombosen auf Langstreckenreisen [79]. Eine grundsätzliche

Abklärung der genetisch-bestimmten thrombophilen Risikofaktoren vor einer Langstreckenreise wird aber nicht empfohlen [80].

Neben diesen klaren Indikationen und Kontraindikationen für eine Thrombophiliediagnostik gibt es allerdings auch klinische Situationen, in denen sowohl Patient als auch Arzt unsicher über das weitere Vorgehen sind. In diesen Situationen kann im Einzelfall das Ergebnis der Thrombophiliediagnostik auch bei niedrigem Evidenzgrad verwendet werden, um eine therapeutische Entscheidung zu fällen. Diese Entscheidung wird in der Regel durch eine Reihe weiterer Faktoren beeinflusst. Eine typische Situation ist die Festlegung der Dauer der Antikoagulation zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit hoher familiärer Belastung und problematischer Einstellung der Antikoagulation. Weiter berücksichtigt werden müssen bei der Empfehlung für oder gegen ein Thrombophiliescreening auch die unterschiedlichen Antikoagulationstherapieregimes, die bei den Studien verwendet wurden. So können sich die Nebenwirkungen einer Antikoagulantientherapie durch die Art und Frequenz der Kontrolluntersuchungen [81] und durch die Art der verwandten oralen Antikoagulantien [82] stark voneinander unterscheiden.

Schlussfolgerung

Die Thrombophiliediagnostik der genetisch-bestimmten Faktoren umfasst eine Reihe von hämostaseologischen Untersuchungen, mit der das Vorliegen von prothrombotischen Faktoren nachgewiesen werden kann. Diese Untersuchungen sind sinnvoll, wenn durch die Ergebnisse der Diagnostik eine Änderung der antithrombotischen Therapie erfolgen kann und wenn das mit der Thrombose assoziierte Risiko höher ist als die Nebenwirkungen der Antikoagulation. Erreicht werden kann dies durch den Einsatz von geeigneten hämostaseologischen Tests, die die relevanten Faktoren erfassen. Angewandt werden soll das Screening bei Patienten mit einem erhöhten Thromboserisiko, bei denen keine offensichtliche Ursache der VTE bekannt ist. Keine Indikation für die Untersuchung besteht, wenn von vornherein die Entscheidung in Bezug auf die Einleitung einer antithrombotischen Therapie gefallen oder wenn das absolute Thromboserisiko des Patienten sehr niedrig ist. Immer mitberücksichtigt werden müssen die Nebenwirkungen (insbesondere die Blutungsgefahr) der aufgrund der Ergebnisse der Thrombophilieabklärung eingeleiteten Antikoagulation. Durch die geänderten therapeutischen Möglichkeiten ist zu erwarten, dass künftig die Thrombophilieabklärung auch

für Patientengruppen von Interesse wird, bei denen früher eine antithrombotische Therapie wegen der hohen Nebenwirkungsrate nicht durchgeführt werden konnte. Mit der Ausweitung der Indikationen der neuen oralen Antikoagulantien mit ihrer gegenüber den Vitamin K-Antagonisten deutlich größeren therapeutischen Breite [82] müssen

dann auch erneut die Empfehlungen zur Thrombophilieabklärung auf den Prüfstand gestellt werden.

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

1. Cullen P, Adam S, Kaiser B, Neumaier M. Status der Thrombophilie-Diagnostik unter besonderer Berücksichtigung molekulargenetischer Aspekte / Diagnosing thrombophilia with particular reference to genetic factors. *J Lab Med* 2009;33: 283–92.
2. Orth M, Rost I, Hoffmann GF, Klein H-G. Praktische Umsetzung des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) in der Laboratoriumsmedizin, dem humangenetischen Laboratorium und der humangenetischen Beratung/Practical Implications of the German Genetic Diagnostics Act (GenDG) for Laboratory Medicine, the Human Genetics Laboratory and for Genetic Counseling. *J Lab Med* 2011;35:243–53.
3. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess* 2006;10:1–110.
4. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010;149:209–20.
5. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64–7.
6. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:1004–8.
7. Middeldorp S. Evidence-based approach to thrombophilia testing. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:275–81.
8. Erkan D, Derksen WJ, Kaplan V, Sammaritano L, Pierangeli SS, Roubey R, et al. Real world experience with antiphospholipid antibody tests: how stable are results over time? *Ann Rheum Dis* 2005;64:1321–5.
9. Kapiotis S, Jilma B, Quehenberger P, Ruzicka K, Handler S, Speiser W. Morning hypercoagulability and hypofibrinolysis. Diurnal variations in circulating activated factor VII, prothrombin fragment F1+2, and plasmin-plasmin inhibitor complex. *Circulation* 1997;96:19–21.
10. Jennings I, Kitchen S, Woods TA, Preston FE. Multilaboratory testing in thrombophilia through the United Kingdom National External Quality Assessment Scheme (Blood Coagulation) Quality Assurance Program. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:66–72.
11. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010;152:578–89.
12. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003;362:523–6.
13. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005;293:2352–61.
14. Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJ, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008;6:1474–7.
15. Wijetilleka S, Scoble T, Khamashta M. Novel insights into pathogenesis, diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:473–81.
16. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167–73.
17. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol* 2008;143:180–90.
18. Egeberg O. Thrombophilia Caused by Inheritable Deficiency of Blood Antithrombin. *Scand J Clin Lab Invest* 1965;17:92.
19. de Jong PG, Goddijn M, Middeldorp S. Testing for inherited thrombophilia in recurrent miscarriage. *Semin Reprod Med* 2011;29:540–7.
20. Wang TY, Serletti JM, Cuker A, McGrath J, Low DW, Kovach SJ, et al. Free tissue transfer in the hypercoagulable patient: a review of 58 flaps. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:443–53.
21. Orth M, Müller M, Petros S, Thiery J. Thrombophiliediagnostik bei Empfängern von Organtransplantaten / Thrombophilia diagnostics in recipients of organ transplants. *J Lab Med* 2004;28:28–33.
22. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 2010;376:2032–9.
23. Coppens M, van Mourik JA, Eckmann CM, Buller HR, Middeldorp S. Current practise of testing for inherited thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2007;5:1979–81.
24. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132:171–96.
25. Baglin T. Management of thrombophilia: who to screen? *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:401–4.
26. Schulman S, Tengborn L. Treatment of venous thromboembolism in patients with congenital deficiency of antithrombin III. *Thromb Haemost* 1992;68:634–6.
27. Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ, Bank I, Coppens M, Middeldorp S, et al. Selective testing for thrombophilia in patients

- with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood* 2009;113:5314–22.
28. Rosler A, Orth M. Einsatz der D-Dimerbestimmung – ein Update/ Update of D-dimer testing. *J Lab Med* 2012;36:65–75.
 29. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232:155–60.
 30. Anderson FA Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933–8.
 31. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:122–30.
 32. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Parental history and venous thromboembolism: a nationwide study of age-specific and sex-specific familial risks in Sweden. *J Thromb Haemost* 2011;9:64–70.
 33. Nuss R, Hays T, Manco-Johnson M. Childhood thrombosis. *Pediatrics* 1995;96:291–4.
 34. Goodeve AC. The genetic basis of von Willebrand disease. *Blood Rev* 2010;24:123–34.
 35. Morange PE, Tregouet DA, Frere C, Saut N, Pellegrina L, Alessi MC, et al. Biological and genetic factors influencing plasma factor VIII levels in a healthy family population: results from the Stanislas cohort. *Br J Haematol* 2005;128:91–9.
 36. Viel KR, Machiah DK, Warren DM, Khachidze M, Buil A, Fernstrom K, et al. A sequence variation scan of the coagulation factor VIII (FVIII) structural gene and associations with plasma FVIII activity levels. *Blood* 2007;109:3713–24.
 37. Schambeck CM, Oldenburg J. Die Renaissance der Einzelfaktoren: Zeigen hohe Spiegel ein höheres Risiko für venöse Thromboembolien an? The Renaissance of Clotting Factors – Do High Levels Indicate a Higher Risk for Venous Thromboembolism? *J Lab Med* 2000;24:139–45.
 38. Grimes DA, Stuart GS, Levi EE. Screening women for oral contraception: can family history identify inherited thrombophilias? *Obstet Gynecol* 2012;120:889–95.
 39. Sorensen HT, Riis AH, Diaz LJ, Andersen EW, Baron JA, Andersen PK. Familial risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2011;9:320–4.
 40. Langlois NJ, Wells PS. Risk of venous thromboembolism in relatives of symptomatic probands with thrombophilia: a systematic review. *Thromb Haemost* 2003;90:17–26.
 41. Branson HE, Katz J, Marble R, Griffin JH. Inherited protein C deficiency and coumarin-responsive chronic relapsing purpura fulminans in a newborn infant. *Lancet* 1983;2:1165–8.
 42. Mahasandana C, Suvatte V, Chuansumrit A, Marlar RA, Manco-Johnson MJ, Jacobson LJ, et al. Homozygous protein S deficiency in an infant with purpura fulminans. *J Pediatr* 1990;117:750–3.
 43. Tripodi A, Franchi F, Krachmalnicoff A, Mannucci PM. Asymptomatic homozygous protein C deficiency. *Acta Haematol* 1990;83:152–5.
 44. Boyer C, Wolf M, Vedrenne J, Meyer D, Larrieu MJ. Homozygous variant of antithrombin III: AT III Fontainebleau. *Thromb Haemost* 1986;56:18–22.
 45. Perry DJ, Daly M, Harper PL, Tait RC, Price J, Walker ID, et al. Antithrombin Cambridge II, 384 Ala to Ser. Further evidence of the role of the reactive centre loop in the inhibitory function of the serpins. *FEBS Lett* 1991;285:248–50.
 46. Alguet G, Jochmans K, Simanek R, Ay C, Quehenberger P, Langer M, et al. Successful outcome in a pregnant woman with homozygous antithrombin deficiency. *Thromb Haemost* 2007;98:1377–8.
 47. Bertina RM. The prothrombin 20210 G to A variation and thrombosis. *Curr Opin Hematol* 1998;5:339–42.
 48. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995;346:1133–4.
 49. Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F, Investigators I. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664–70.
 50. Wysokinska EM, Wysokinski WE, Brown RD, Karnicki K, Gosk-Beirska I, Grill D, et al. Thrombophilia differences in cerebral venous sinus and lower extremity deep venous thrombosis. *Neurology* 2008;70:627–33.
 51. Young G, Manco-Johnson M, Gill JC, Dimichele DM, Tarantino MD, Abshire T, et al. Clinical manifestations of the prothrombin G20210A mutation in children: a pediatric coagulation consortium study. *J Thromb Haemost* 2003;1:958–62.
 52. Tormene D, Simioni P, Pagnan A, Prandoni P. The G20210A prothrombin gene mutation: is there room for screening families? *J Thromb Haemost* 2004;2:1487–8.
 53. Poli D, Antonucci E, Testa S, Tosetto A, Ageno W, Palareti G, et al. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian Centres for Anticoagulation. *Circulation* 2011;124:824–9.
 54. Sanson BJ, Simioni P, Tormene D, Moia M, Friederich PW, Huisman MV, et al. The incidence of venous thromboembolism in asymptomatic carriers of a deficiency of antithrombin, protein C, or protein S: a prospective cohort study. *Blood* 1999;94:3702–6.
 55. Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, Van Der Meer FJ, Pabinger I, et al. Familial thrombophilia and lifetime risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2004;2:1526–32.
 56. van Boven HH, Vandenbroucke JP, Briet E, Rosendaal FR. Gene-gene and gene-environment interactions determine risk of thrombosis in families with inherited antithrombin deficiency. *Blood* 1999;94:2590–4.
 57. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5:692–9.
 58. Spencer FA, Goldberg RJ. Asymptomatic thrombophilia—a family affair. *J Thromb Haemost* 2005;3:457–8.
 59. De Stefano V. Inherited thrombophilia and life-time risk of venous thromboembolism: is the burden reducible? *J Thromb Haemost* 2004;2:1522–5.
 60. Dentali F, Galli M, Gianni M, Ageno W. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis. a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008;99:675–82.
 61. Martinelli I, De Stefano V. Rare thromboses of cerebral, splanchnic and upper-extremity veins. A narrative review. *Thromb Haemost* 2010;103:1136–44.
 62. Dübgen S, Dick A, Marschall C, Spannagl M. Gerinnungsphysiologische und genetische Diagnostik bei hereditärem Protein S-Mangel. *J Lab Med* 2013;37:79–89.

63. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227–31.
64. Vandenbroucke JP, van der Meer FJ, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *BMJ* 1996;313:1127–30.
65. Reid RL. Oral contraceptives and venous thromboembolism: pill scares and public health. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:1150–5.
66. DeSancho MT, Dorff T, Rand JH. Thrombophilia and the risk of thromboembolic events in women on oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:534–8.
67. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JL. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4944.
68. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409.
69. Bennett SA, Bagot CN, Arya R. Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link. *Br J Haematol* 2012;157:529–42.
70. Rai R, Regan L. Antiphospholipid antibodies, infertility and recurrent miscarriage. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997;9: 279–82.
71. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006;368:601–11.
72. Sebire NJ, Fox H, Backos M, Rai R, Paterson C, Regan L. Defective endovascular trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibody syndrome-associated early pregnancy failure. *Hum Reprod* 2002;17:1067–71.
73. van Dunne FM, de Craen AJ, Heijmans BT, Helmerhorst FM, Westendorp RG. Gender-specific association of the factor V Leiden mutation with fertility and fecundity in a historic cohort. The Leiden 85-Plus Study. *Hum Reprod* 2006;21:967–71.
74. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361:901–8.
75. Chan WS, Dixon ME. The "ART" of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. *Thromb Res* 2008;121:713–26.
76. Gopel W, Ludwig M, Junge AK, Kohlmann T, Diedrich K, Moller J. Selection pressure for the factor-V-Leiden mutation and embryo implantation. *Lancet* 2001;358:1238–9.
77. van Dunne FM, Doggen CJ, Heemskerk M, Rosendaal FR, Helmerhorst FM. Factor V Leiden mutation in relation to fecundity and miscarriage in women with venous thrombosis. *Hum Reprod* 2005;20:802–6.
78. Reiter PD, Wathen B, Valuck RJ, Dobyns EL. Thrombosis risk factor assessment and implications for prevention in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13:381–6.
79. Schreijer AJ, Cannegieter SC, Meijers JC, Middeldorp S, Buller HR, Rosendaal FR. Activation of coagulation system during air travel: a crossover study. *Lancet* 2006;367:832–8.
80. Watson HG, Baglin TP. Guidelines on travel-related venous thrombosis. *Br J Haematol* 2011;152:31–4.
81. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, Edson R, Uyeda L, Phibbs CS, et al. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *N Engl J Med* 2010;363:1608–20.
82. Orth M. Factor II- and factor Xa-inhibitors for prevention and treatment of thromboses / Faktor II- und Faktor Xa-Inhibitoren in der Prävention und Therapie von Thrombosen. *J Lab Med* 2009;33:121–7.