

AUS DEM LABOR

Zwei Parameter mit unterschiedlichem klinischen Einsatz

Faktor V Leiden-Mutation und D-Dimere

Die Faktor V Leiden-Mutation befindet sich im Gen für den Faktor V und gilt bisher als die häufigste – und daher möglicherweise wichtigste – Mutation in den Genen der Blutgerinnung. Die Mutation entsteht durch den Austausch von Guanin durch Alanin an Position 1691 im Exon 10 des Gens für den Faktor V. Das funktionelle Korrelat dieser Mutation ist auch als abnorme APC-Resistenz bekannt.

Für die Untersuchung der APC-Resistenz wird – antikoaguliertes Plasma (Natrium-Citrat, 0,106 M oder 0,129 M) benötigt (dies sollte bei Versand tiefgefroren sein). Für die molekulargenetische Untersuchung wird EDTA-Blut benötigt; hier ist keine spezielle Massnahme für den Versand nötig da DNS für die durchzuführende Methodik genügend stabil ist.

Die Forschung zur F. V Leiden-Mutation ergab sich auf dem Boden der Beobachtung von B. Dahlbäck, dass sich bei Patienten mit familiärer Thromboseneigung die Gerinnungszeit durch die Zugabe von aktiviertem Protein C („APC“) nicht verlängern liess, also „resistent“ war; daher der Begriff „APC-Resistenz“. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Untersuchung der „APC-Resistenz“ auf einem funktionellen Assay beruht, der auch durch andere prothrombotische Zustände wie Schwangerschaft, entzündliche Aktivität o. ä. beeinflusst werden kann. D.h. jede F. V Leiden-Mutation führt zu einer APC-Resistenz, aber nicht jede APC-Resistenz beruht auf einer F. V Leiden-Mutation. Daher ist die pathophysiologische Zuordnung einer APC-Resistenz nur nach Kenntnis des Mutationsstatus des F. V möglich.

Das Vorhandensein der F. V Leiden-Mutation vermittelt ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen bzw. Erkrankungen. Die Heterozygotie der F. V Leiden-Mutation ist mit

einem lebenslang bestehenden, ca. 8-fach erhöhten relativen Risiko des Auftretens einer Venenthrombose vergesellschaftet. Bei Vorliegen einer Homozygotie ist das lebenslängliche Thrombose-Risiko sogar um das ca. 80-fache erhöht. Sichere Hinweise dafür, dass eine F. V Leiden-Mutation auch mit einer erhöhten arteriellen Thromboseneigung einhergeht gibt es bisher nicht.

Die Prävalenz der F. V Leiden-Mutation ist sehr hoch, sie liegt in Mitteleuropa geschätzt bei etwa 5% für die Heterozygotie; eine Homozygotie kommt geschätzt bei bis zu 0.5% der Bevölkerung vor. Bei einer Häufigkeit thromboembolischer Erkrankungen in der Bevölkerung von ca. 1:1000 lässt sich ableiten, dass eine F. V Leiden-Mutation nicht zwingend zu einer Thromboembolie führt (wie aber oben ausgeführt, das Risiko deutlich erhöht). Daraus ergibt sich wiederum, dass das Risiko einer Thromboembolie nur abschätzbar ist wenn neben einer (allfälligen) F. V Leiden-Mutation auch andere, zusätzliche Risiken (angeborene oder erworbene thrombophile Risikofaktoren) parallel abgeschätzt und beurteilt werden können.

Indikationen zur Abklärung auf das Vorliegen einer F. V Leiden-Mutation ergeben sich daher bei Personen, die selber eine unerklärte Thromboembolie erlitten haben; in deren engerer Verwandtschaft bereits Thrombosen aufgetreten sind; bzw. in Familien in denen (allenfalls mehrfach) unerklärte Thrombosen aufge-



Prof. Dr. med. Wolfgang Korte
St Gallen

treten sind und es Familienmitglieder mit erworbenen thrombophilen Risiken gibt (z.B. hormonelle Antikonzeption, Immobilisation, wiederkehrende Langstreckenreisen etc.).

Auch bei Patientinnen mit wiederholten Fehlgeburten (sog. habituellen Aborten), Totgeburten ansonsten unklarer Ursache oder schwerer intrauteriner Wachstumsretardierung kann ein Zusammenhang mit einer thrombophilen Diathese vorliegen.

Zur Frage der Abklärungsindikationen verfügen wir bisher nicht über prospektiv randomisierte Untersuchungen. Wenn unklar ist ob die Indikation zur Abklärungsuntersuchung gegeben ist, lässt sich dies häufig klären indem man sich folgende Frage stellt: ergeben sich bei Kenntnis des Resultats möglicherweise Konsequenzen hinsichtlich des Patientenmanagements? Wenn die Antwort „Ja“ lautet darf angenommen werden dass die Abklärung sinnvoll ist.

Denn zur Prävention und Minimalisierung von Problemen, die mit der allfälligen kongenitalen Veranlagung der Entwicklung von thromboembolischen Krankheiten verbunden sind, ist die Kenntnis dieser möglichen erblichen Veranlagungen erforderlich. Die Lebensweise kann dann präventiv angepasst werden und dadurch weitere Risiken und Faktoren, die zur Entwicklung der Thrombose beitragen, vermieden werden.

D-Dimere – sensitiv, aber unspezifisch

D-Dimere sind natürliche Abbauprodukte des vernetzten Fibrins. Dieses wird zunächst durch die Aktivierung des Gerinnungssystems als Endprodukt der Gerinnungskaskade gebildet. D-Dimere werden messbar nachdem fibrinolytische Mechanismen das so gebildete Gerinnsel wieder aufzulösen versuchen, was zur Bildung von Fibrinolyseprodukten, u.a. D-Dimeren – führt.

In der ambulanten Medizin wird die Bestimmung der D-Dimere bei Verdacht auf Lungenembolie (LE) und/oder tiefe Venenthrombose (TVT) eingesetzt. Ein negatives Resultat gemessen mit in klinischen Studien validierten Testverfahren schliesst eine Thromboembolie mit guter (aber nicht 100%-iger) Sicherheit aus. Ein positives Ergebnis ist kein Beleg für eine Thromboembolie, sondern kann im Rahmen verschiedenster Erkrankungen auftreten (s.u.). In der stationären Medizin werden D-Dimere eher zur Bestätigung einer sekundären Fibrinolyse verwendet (quasi als Aktivierungsparameter der Gerinnung insgesamt). Gerade bei operierten oder bei bettlägerigen internistischen Patienten sowie bei solchen mit systemischen oder lokalen Infekten, Leberzirrhose und malignen Tumoren sind die D-Dimere häufig bereits durch die Primärerkrankung erhöht und können daher ohne weitere Verlaufsbeobachtung häufig nicht schlüssig interpretiert werden. D-Dimere steigen auch während einer normalen Schwangerschaft physiologischerweise über den Normbereich an und können somit nicht zum Thromboseausschluss verwendet werden. Ob sie im Rahmen einer Schwangerschaftsüberwachung als Surrogatmarker der Gerinnungsaktivierung verwendet werden sollen, bleibt umstritten.

Die Untersuchung wird in antikoaguliertem Plasma (Natrium-Citrat, 0,106 M oder 0,129 M) oder in heparinisiertem Vollblut durchgeführt, wobei die generellen Voraussetzungen der Blutentnahmen für Gerinnungsteste gelten. Eine sofortige Bestimmung ist nicht notwendig, da die D-Dimere in vitro lange stabil sind.

Eine Vielfalt von Methoden erlauben die quantitative Bestimmung der D-Dimere sowohl vollautomatisiert wie auch im Rahmen der Präsenzdiagnostik in der Praxis. Die unterschiedlichen

Eigenschaften (z.B. Vollblut vs Plasma, automatisiert vs Handmethode etc.) resultieren in einer variablen Sensitivität und Spezifität. Letztere werden auch durch die Eigenschaften des untersuchten Patientengutes beeinflusst, wie z. B. ambulant oder stationär, alt oder jung, hohe oder niedrige klinische Wahrscheinlichkeit einer Thrombose (z.B. bei Verwendung von Score-Systemen zur Bestimmung der Vortestprobabilität). In der Literatur finden sich klare Hinweise zur unterschiedlichen Qualität verschiedener Testsysteme. Daher ist es wichtig zu wissen - insbesondere bei der Verwendung von Handmethoden im ambulanten Bereich - dass die Methode geeignet ist, die an sie gestellten Fragen auch tatsächlich beantworten zu können. Dazu gehört auch die Erkenntnis wo der Cut-off-Wert für die jeweilige Methode liegt, der ein erhöhtes Resultat definiert. Denn bei einigen kommerziell erhältlichen Testsystemen wurde dieser Cut-off-Wert herabgesetzt, um einen brauchbaren negativen prädiktiven Wert (zum Ausschluss einer Thromboembolie) zu erhalten, dies aber auf Kosten der Ausschlusskapazität und somit der Wirtschaftlichkeit (häufiger positive Werte).

Die D-Dimere-Bestimmung hat sich als entscheidende Stufe im diagnostischen Algorithmus zum Ausschluss einer Thromboembolie etabliert. Dieser Ausschluss ist mit einem relevanten ökonomischen Vorteil verbunden, da bei korrekter Durchführung des Algorithmus in diesen Fällen keine weitere Spezialdiagnostik für den Nachweis einer Thrombose durchgeführt werden muss. Dazu ist - insbesondere bei Verwendung von „Handmethoden“ - vor der D-Dimere-Bestimmung die Beurteilung der klinischen Vortestwahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie oder TVT nach standardisierten Kriterien (z.B. Wells-Kriterien) notwendig, da eine verlässliche Aussage zur Thromboembolie sonst nicht möglich ist.

Prof. Dr. med. Wolfgang Korte

Leiter Klinische Chemie und Hämatologie
Postadresse: Frobergstrasse 3, 9001 St. Gallen
wolfgang.korte@zlmmsg.ch

Prof. Dr. med. Dimitrios Tsakiris

Leiter Hämostase
Diagnostische Hämatologie, Universitätsspital Basel
dtsakiris@uhbs.ch

Take-Home Message

- ◆ Die Heterozygotie der F.V Leiden Mutation ist mit einem lebenslang bestehenden ca 8-fach erhöhten Risiko für Venenthrombosen assoziiert, die Homozygotie mit einem ca 80-fach erhöhten Risiko
- ◆ Die Faktor V Leiden Mutation hat eine sehr hohe Prävalenz: in Mitteleuropa ca 5% für die Heterozygotie, ca 0.5% für Homozygotie
- ◆ Indikationen zur Abklärung ergeben sich bei Personen, bei denen selbst oder in der engeren Verwandtschaft eine unerklärte Thromboembolie aufgetreten ist
- ◆ Die Bestimmung der D-Dimere hat sich als entscheidende Stufe im diagnostischen Algorithmus zum Ausschluss einer Thromboembolie etabliert
- ◆ Ein negatives D-Dimere-Ergebnis mit validierten Testverfahren schliesst eine Thromboembolie mit guter (aber nicht 100%iger) Sicherheit aus
- ◆ Ein positives Ergebnis kann im Rahmen verschiedenster Erkrankungen auftreten und ist kein Beleg für eine Thromboembolie.