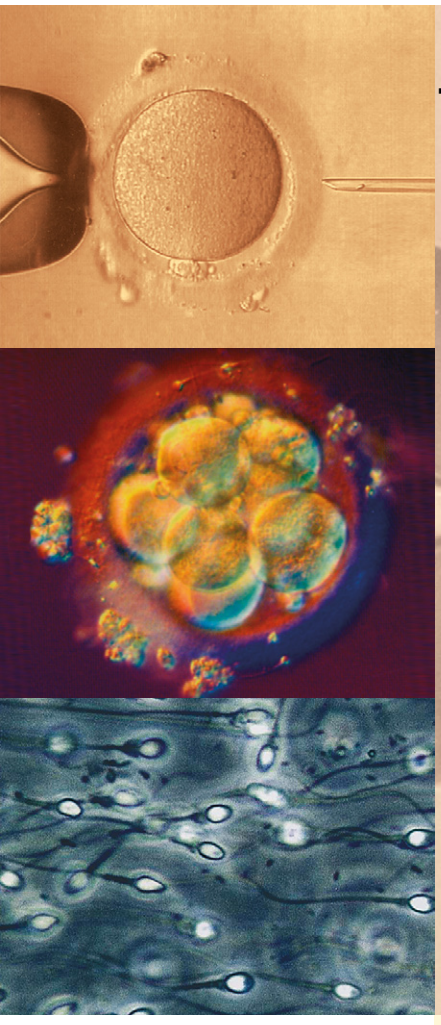
Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Thrombophilie in der Gynäkologie und Geburtshilfe - Teil 2

Rabe T, Ludwig M, Luxembourg B, Bauersachs R

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2010; 7 (3), 151-158

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D·I·R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

Thrombophilie in der Gynäkologie und Geburtshilfe *
Teil 2 +

T. Rabe[1], M. Ludwig[2], B. Luxembourg[3], R. Bauersachs[4]

Was bedeutet APC-Resistenz, Mutation des Prothrombin-Gens und Faktor-VIII-Erhöhung?

APC-Resistenz

Bis 1993 war bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten mit einer familiären Thromboseneigung die hereditäre Ursache trotz der bis dahin entdeckten Risikofaktoren ungeklärt. Erst mit der Beschreibung der APC-Resistenz durch Dahlbäck und Mitarbeiter [1] wurde die häufigste angeborene thrombophile Gerinnungsstörung identifiziert. Etwa 20 % aller Patienten mit Phlebothrombosen sind von dieser Veränderung betroffen.

Biochemische Grundlage

Die im Normalfall in vitro zu beobachtende Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (APTT) durch Anreicherung von Plasma mit aktiviertem Protein C (APC), bleibt bei Verwendung von Plasma dieser Merkmalsträger aus, was zu der Bezeichnung APC-Resistenz geführt hat.

Die APC-Resistenz ist in der Regel durch eine Punktmutation im Faktor-V-Gen (G1691A) bedingt. Durch diese, nach dem Ort der Erstbeschreibung in den Niederlanden als Faktor-V-Leiden-Mutation bezeichnete Mutation, wird eine Spaltstelle für aktiviertes Protein C (APC) im Faktor-V-Molekül unzugänglich [2]. Das heißt: Bei gleicher prokoagulatorischer Aktivität wird der mutierte Faktor Va 10-mal langsamer durch APC inaktiviert als der Faktor-V-Wildtyp. Faktor V ist damit resistent gegenüber der Inaktivierung durch APC (APC-Resistenz) [3, 4].

Faktor-V-Leiden-Gendefekt

Die molekulargenetische Grundlage der APC-Resistenz konnte 1994 durch Bertina und Mitarbeiter [2] identifiziert werden: Durch eine an Nukleotidposition 1691 des Faktor-V-Gens auftretende Punktmutation mit Transition von Guanin zu Adenin (G1691A) kommt es zu einem Aminosäureaustausch von Arginin gegen Glutamin in Position 506 des Faktor-V-Proteins (Arg506Gln). Diese Veränderung hat zur Folge, dass Faktor V weniger effektiv durch APC inaktiviert wird, was eine gesteigerte Thrombingenerierung zur Folge hat. Die als Faktor-V-Leiden-Mutation bezeichnete Veränderung ist für ca. 95 % aller Fälle von APC-Resistenz verantwortlich.

Mittlerweile sind auch andere sehr selten vorkommende Punktmutationen im Faktor-V-Gen beschrieben worden, die jedoch für die Klink derzeit keine Bedeutung haben.

Formen

In praxi unterschieden werden 2 Formen der APC-Resistenz:

- Angeborene Form: Zumeist liegt ein hetero-, in seltenen Fällen ein homozygoter Faktor-V-Leiden-Gendefekt vor.
- Erworbene Form: Eine erworbene Form der APC-Resistenz kann durch die Einnahme von Ovulationshemmern, durch Antiphospholipid-Antikörper und in der Schwangerschaft auftreten. Der Nachweis gelingt durch Messung der APTT ohne und mit Zugabe einer standardisierten Menge an aktiviertem Protein. Angegeben wird das Ergebnis dieser Messungen als Quotient der APTT-Werte.

Genetik

Der Erbgang ist autosomal dominant [1].

Prävalenz

Die Prävalenz der heterozygoten Form beträgt 3–7 %, homozygote Merkmalsträger sind selten.

Häufigkeit

Die APC-Resistenz ist bei etwa 5–7 % der kaukasischen Normalbevölkerung gegeben [5].

Aus entwicklungsgeschichtlichen Gründen tritt die Mutation bei der schwarzen und asiatischen Bevölkerung praktisch nicht auf.

Bei den Patienten mit Thrombophilie liegt in 10–64 % eine APC-Resistenz zugrunde [6–9].

Klinik

Klinisch ist wie folgt zu differenzieren:

- Ohne hormonelle Kontrazeption oder Hormonersatztherapie: Bei heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation besteht ein 5- bis 10-fach, bei homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation ein 50- bis 100-fach erhöhtes Thromboserisiko [10].
- Unter oralen hormonalen Kontrazeptiva oder unter einer Hormonersatz-

* Nachdruck aus: gyne Ausgabe 10-2008, Oktober 2008; 270–3 und gyne Ausgabe 12-2008, Dezember 2008; 1–7. Urheberrecht und uneingeschränktes Nutzungsrecht liegen bei DGGEF.

+ Teil 1 des Nachdrucks ist in J Reproduktionsmed Endokrinol 2009; 6: 156–64 erschienen.

Die Stellungnahme beruht im Wesentlichen auf zwei Übersichtsarbeiten:

1. Luxembourg B et al. Basiswissen Gerinnungslabor. Dtsch Ärztebl 2007; 104: A-1489–A-1498.
2. Willeke A et al. Rationelle Thrombophiliediagnosik. Dtsch Ärztebl 2002; 99 (31–32): A-2111–A-2118.

Aus der [1]Univ.-Frauenklinik Heidelberg, dem [2]Endokrinologikum Hamburg, der [3]Med. Universitätsklinik Frankfurt/M., und der [4]Angiologischen Klinik, Darmstadt
Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Thomas Rabe, Univ.-Frauenklinik Heidelberg, D-69115 Heidelberg, Voßstraße 9; E-Mail: thomas.rabe@med.uni-heidelberg.de

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

therapie besteht bei Vorliegen der Faktor-V-Leiden-Mutation (hetero- und homozygote Form zusammengefasst) ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (Odd-Ratio 15,6 [95 %-Konfidenzintervall: 8,7–28,2] bzw. 13,2 [95 %-CI: 4,3–40,5]) [11].

Labor
Der Phänotyp APC-Resistenz wird in Gerinnungstests nachgewiesen, die zum Beispiel auf dem Prinzip der APTT (Ratio aus der APTT unter Zugabe von APC und der APTT ohne APC) beruhen.

Der Nachweis der Faktor-V-Leiden-Mutation erfolgt durch genanalytische Methoden.

Indikationen zur Labordiagnostik
Eine laborchemische Klärung ist angezeigt bei:
- Personen mit vorangegangenem Thromboseereignis
- Personen mit familiärer Thromboseneigung
- Patientinnen mit Schwangerschaftskomplikationen (z. B. habituelle Aborte).

Prothrombin-Gen-Mutation
Durch Austausch von Guanin zu Adenin (G20210A) im Faktor-II-Gen kommt es phänotypisch zu einer erhöhten Prothrombinkonzentration im Plasma.

Genetik
Die G20210A-Mutation ist im nichtkodierenden Bereich des 3'-Endes des Prothrombin-Gens lokalisiert – in einem Bereich, in dem nach Transkription die mRNS gespalten und polyadenyliert wird. Über eine Erhöhung der mRNS-Prozessierung [12, 13] und vermutlich auch der Translationseffizienz [14] führt sie zu einer vermehrten Proteinsynthese.

Labor
Zur Feststellung dieses Markers der Hyperkoagulabilität ist allein die genetische Analyse sinnvoll.

Häufigkeit
Die Prothrombin-Mutation G20210A liegt bei 2 % der kaukasischen Normalbevölkerung vor [10].

Klinik
Klinisch ist insbesondere von Interesse:
- Die Prothrombin-Gen-Mutation G20210A ist bei 6–18 % der Patienten mit venösen Thromboembolien [10, 15, 16] nachweisbar.
- Sie ist mit einem etwa 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thrombosen assoziiert [15].
- Die Mutation ist mit etwa 7 % die zweithäufigste bislang bekannte Thrombophilie bei nicht ausgewählten Patienten mit venösen Thrombosen [15].
- Das Thromboserisiko ist vergleichsweise gering erhöht. Problematisch scheint die Mutation allerdings unter Anwendung von Ovulationshemmern zu sein: Bei 20 % der Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnahmen und an einer Sinusvenenthrombose erkrankten, ließ sich eine Prothrombin-Gen-Mutation nachweisen [17].
- Nicht selten besteht eine Koinzidenz dieser Prothrombin-Gen-Mutante (G20210A) mit der Faktor-V-Leiden-Mutation. Es ist damit zu rechnen, dass eine compound-heterozygote Mutation beider Gene (G1691A und G20210A) zu einer Steigerung des Thromboserisikos führt. Wie hoch das Risiko ist, ist unklar.

Faktor-VIII-Erhöhung
Eine temporäre Faktor-VIII-Erhöhung ist in der akuten Phase einer Thrombose in den meisten Fällen nachweisbar. Bei etwa 25 % aller Patienten finden sich allerdings auch noch nach 2 Monaten nach dem Akutereignis persistierend hohe Faktor-VIII-Spiegel.

Eine derartige Faktor-VIII-Erhöhung von mehr als 150 % ist mit einem etwa 5-fach erhöhten Thromboserisiko assoziiert [18].

Familienuntersuchungen haben einen starken genetischen Einfluss auf die Faktor-VIII-Aktivität gezeigt [19]: Die zelluläre Aufnahme von Faktor VIII mit nachfolgendem Abbau wird über den Rezeptor LRP1 („low densitiy lipoprotein receptor-related protein 1") vermittelt. Erste Studien haben einen Zusammenhang zwischen Thromboserisiko und Polymorphismen des LRP1-Gens gezeigt [20, 21]. Bislang sind genetische Untersuchungen zur Abklärung einer Faktor-VIII-Erhöhung in der Routine jedoch noch nicht sinnvoll.

Eine temporäre Faktor-VIII-Erhöhung findet sich außerdem in der Schwangerschaft, bei der Einnahme Desogestrel-haltiger oraler Kontrazeptiva, ferner postoperativ, nach Traumen, bei Infektionen, chronisch entzündlichen Erkrankungen, Stress, Malignomen, Leber- und Nierenerkrankungen, Hyperthyreose, Cushing-Syndrom sowie unter der Anwendung von Kortikoiden. Zudem steigt der Faktor VIII mit zunehmendem Lebensalter und bei Adipositas an.

Wie wirken sich Antiphospholipid-Antikörper bzw. Antithrombin- oder ein Protein-C- und -S-Mangel aus?

Antiphospholipid-Syndrom
Antiphospholipid-Antikörper (APL-AK) sind eine heterogene Gruppe erworbener Autoantikörper, die sich gegen negativ geladene Phospholipid-Protein-Komplexe richten. Die Namensgebung beruht auf ihrer Erstbeschreibung beim systemischen Lupus erythematodes (SLE) und ihres antikoagulatorischen Effektes in Phospholipid-abhängigen Gerinnungstests [22], den man sich auch als Nachweismethode zunutze macht.

Die wichtigsten Antiphospholipid-Antikörper-AK sind:
- Lupusantikoagulanzien (LA)
- Antikardiolipin-Antikörper (ACA) und
- Beta-2-Glykoprotein-I-Antikörper (Beta2-GPI-AK).

Die Bezeichnung LA wurde gewählt, weil diese Antikörper erstmals bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes beschrieben wurden [23].

Nachweis
ACA und Beta-2-GPI-AK können per ELISA, Lupusantikoagulanzien durch funktionelle Testverfahren (z. B. DRVVT, KCT) nachgewiesen werden.

Klinik
Lupusantikoagulanzien finden sich aber auch – ebenso wie die übrigen APL-AK – bei anderen Erkrankungen wie Infektionen, Malignomen, rheumatischen Erkrankungen, ferner Medikamenten-induziert sowie idiopathisch [24–27]. Der Wortanteil „antikoagulanz" beschreibt das In-vitro-Phänomen der Verlängerung Phospholipid-abhängiger Gerinnungstests durch LA, zum Beispiel der aPTT. Die Bezeichnung ist irreführend,

weil in vivo eine Thromboseneigung besteht.

Häufigkeit
Antiphospholipid-Antikörper kommen in 1–2 % der Normalbevölkerung und bei 5–15 % der Patienten mit venösen Thromboembolien vor [28–30].

Wesentlich ist ferner
- Beim Vorliegen von Antiphospholipid-Antikörper besteht ein 9-fach erhöhtes Thromboserisiko (venös oder arteriell) [30, 31].
- APL-AK sind die mögliche Ursache für Aborte und Totgeburten.
- Bei jungen Patienten mit apoplektischen Insulten sollte immer auch an ein Antiphospholipid-Syndrom (APS) gedacht werden.
- Da Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom (APS) ein hohes Rezidivrisiko tragen, ergibt sich bei Nachweis dieser seltenen Antikörper in der Regel die therapeutische Konsequenz einer langfristigen Antikoagulation [27].
- Ein sekundäres APS kann assoziiert mit Systemerkrankungen wie SLE, rheumatoider Arthritis, systemischer Sklerose auftreten und sollte Anlass zur weiterführenden Diagnostik geben.

Indikationen zur Labordiagnostik
APL-AK sollten bestimmt werden bei:
- Autoimmun-Erkankungen: Lupus erythematodes, Antiphospholipid-Syndrom (APS)
- Thrombosen im arteriellen oder venösen Stromgebiet
- Einer oder mehreren Fehl- oder Totgeburten nach der 10. SSW
- Einer oder mehreren Frühgeburten (< 34. SSW) bei normalen Feten und schwerer Präeklampsie, Eklampsie oder Plazentainsuffizienz
- Drei oder mehr Spontanaborten vor der 10. SSW nach Ausschluss anatomischer, hormoneller und chromosomaler Ursachen.

Antiphospholipid-Syndrom (APS)
Das Antiphospholipid-Syndrom (APS) ist definiert als das Auftreten von venösen oder arteriellen Thromboembolien, Aborten oder eines Partus praematurus vor der 34. Schwangerschaftswoche (infolge Plazentainsuffizienz oder [Prä-] Eklampsie) bei im Abstand von 3 Monaten wiederholtem Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern [32].

Interpretation der Laborbefunde (gemäß Sapporo-Kriterien, Wilson et al. 1999)
Zur Diagnose eines Antiphospholipid-Syndroms müssen mindestens ein Labor- und ein klinisches Kriterium erfüllt sein.

Klinische Kriterien
- Thrombose arteriell oder venös an beliebiger Stelle und/oder
- Schwangerschaftsprobleme wie:
  – Tod mind. eines Feten nach der 10. SSW und/oder
  – mind. eine Frühgeburt vor der 34. Schwangerschaftswoche wegen Präeklampsie, Eklampsie oder schlechter Plazentadurchblutung und/oder
  – mind. 3 unklare aufeinanderfolgende Aborte vor der 10. Schwangerschaftswoche.

Laborkriterien
- Erhöhung der Spiegel von Antikardiolipin-AK und/oder Beta-2-GPI-Antikörper und/oder
- positiv gesichertes Lupusantikoagulanz an 2 unabhängigen Untersuchungsterminen mit einem Mindestabstand von 3 Monaten.

Zur Diagnostik von „Lupusantikoagulanzien“ sind mindestens 2 Screeningtests, im positiven Fall gefolgt von 2 Bestätigungstests notwendig!

Zum Ausschluss transienter, klinisch nicht relevanter Antiphospholipid-Antikörper sind bei positivem Nachweis von APL-AK zur Diagnosestellung mindestens 2 Laboruntersuchungen notwendig!

Der diagnostische Stellenwert anderer APL-AK ist zum Teil noch unklar, ist aber Gegenstand intensiver Forschung.

Mangel an Inhibitoren der Gerinnung

Hereditäre Ursachen
Ein kongenitaler Mangel an Antithrombin, Protein C oder Protein S ist selten Ursache einer Thrombophilie. Der Erbgang ist in der Regel autosomal dominant. Typisch ist das Auftreten von Thromboembolien im frühen Erwachsenenalter. Die Tabellen 5 und 6 in Teil I zeigen die Prävalenz eines Antithrombin-, Protein-C- und Protein-S-Mangels in der Normalbevölkerung und bei Patienten mit venösen Thromboembolien sowie das relative Risiko für das Auftreten einer venösen Thrombose bei einem Mangel an dem jeweiligen Inhibitor.

Erworbener Mangel
Sehr viel häufiger als ein hereditärer findet sich allerdings ein transienter bzw. erworbener Mangel an diesen natürlichen Inhibitoren der Gerinnung, d. h. ein Mangel als Folge anderer Grundkrankheiten oder einer Therapie mit Medikamenten (Tab. 5 in Teil I).

Sowohl der kongenitale als auch der erworbene Inhibitor-Mangel führt zu einer erhöhten Thromboseneigung. Bei komplexen Gerinnungsstörungen, wie sie bei einer Verbrauchskoagulopathie oder einer Lebersynthesestörung vorliegen, überwiegt allerdings oft eine Blutungsneigung als Folge eines Mangels der prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren.

Die Diagnostik eines Inhibitor-Mangels erfolgt mithilfe von funktionellen und immunologischen Testverfahren.

Antithrombinmangel

Antithrombin ist ein primärer Thrombin-Inhibitor, hemmt aber auch andere Gerinnungsfaktoren (Abb. 1 in Teil I). Diese Hemmung erfolgt durch irreversible Bindung an die jeweilige Serinprotease, deren Kinetik durch Heparin bzw. endotheliales Heparinsulfat etwa 1000-fach akzeleriert wird. Ein Antithrombinmangel wurde bereits 1965 als erster thrombophiler Risikofaktor identifiziert [33].

Genetik
Die autosomal dominant vererbte hereditäre Form des Antithrombinmangels beruht auf verschiedenen Genmutationen bis hin zur Deletion [34]. Zu unterscheiden sind der Typ-I-Mangel mit einer Reduktion des Antithrombins um etwa 50 %, verbunden mit einer entsprechenden Aktivitätsminderung, und der Typ-II-Mangel, bei dem die Antithrombin-Menge zwar normal, die Aktivität aber durch verschiedene konfigurielle Änderungen des Antithrombin-Moleküls eingeschränkt ist. Letzterer Typ wird nochmals in 3 Subtypen differenziert. Der Typ-II-Mangel mit Heparinbindungsdefekt (Typ-II-HBS) weist im Vergleich zu den übrigen Typen ein deutlich niedrigeres venöses Thromboserisiko auf. (Zur Genetik siehe auch Datenbank http:/www1.imperial.ac.uk/medicine/about/divisions/is/haemo/coag/antithrombin).

Klinik bei Antithrombinmangel

- Hereditär: Der hereditäre Antithrombinmangel ist selten (Tab. 1, 5 in Teil I), aber mit einem hohen Thromboserisiko assoziiert. Charakteristischerweise treten bei heterozygoten Merkmalsträgern bereits im frühen Jugend- und Erwachsenenalter – bei der Hälfte der Betroffenen vor dem 25. Lebensjahr – venöse Thrombosen auf [35]. Ein hereditärer Antithrombinmangel wird über eine Bestimmung der funktionellen Aktivität diagnostiziert, da die alleinige Messung der Antigenkonzentration einen Typ-II-Mangel nicht erfassen würde. Eine gezielte genetische Untersuchung kann zur Einschätzung des Thromboserisikos sinnvoll sein.
- Erworben: Leberfunktionsstörungen und Verbrauchskoagulopathien können zu einem erworbenen Antithrombinmangel führen, wobei in diesem Fall aber auch die prokoagulatorisch wirksamen Faktoren reduziert sind und es somit nicht zu einer vergleichbar ausgeprägten Dysbalance der Hämostase kommen muss. Auch eine längerfristige Heparinbehandlung in höherer Dosis kann – ebenso wie ein frisches thromboembolisches Ereignis – zu einem Verbrauch von Antithrombin führen.

Labor

Außer bei den o. g. Erkrankungen ist die Bestimmung von Antithrombin bei nicht ausreichender Wirksamkeit einer Heparintherapie (Heparinresistenz) sinnvoll, ferner zur Einschätzung des Thromboserisikos bei nephrotischem Syndrom, bei habituellen Aborten und zur Diagnose einer Verbrauchskoagulopathie.

Praxis

In praxi ist somit zu beachten:

- Bei Typ-I-Mangel beträgt die Reduktion von Antithrombin etwa 50 %, verbunden mit einer entsprechenden Aktivitätsminderung.
- Bei Typ-II-Mangel ist die Antithrombinmenge zwar normal, die Aktivität aber durch verschiedene konfigurielle Änderungen des Antithrombin-Moleküls eingeschränkt. Zu unterscheiden sind 3 Subtypen, von denen der Typ-II-Mangel mit Heparinbindungsdefekt ein niedrigeres Thromboserisiko aufweist.

Thromboserisiko und OC

Bei Antithrombinmangel treten Thrombosen unter Anwendung von OC oft innerhalb der ersten 6 Monate auf. Statistisch gesehen, führt die Anwendung von OC bei Patientinnen mit Antithrombinmangel zu einer Erhöhung des Risikos für venöse Thrombosen um 27 % pro Jahr (RR: 1,27) im Vergleich zu 3,4 % pro Jahr in einem Kontrollkollektiv [36].

Frage der Antikoagulation

s. Spezialliteratur bzw. ist die Rücksprache mit Hämostaseologen erforderlich.

Vorgehen bei Operationen

Bei bekanntem Antithrombinmangel bzw. bei postoperativ auftretendem Mangel kann mit Antithrombin substitutiert werden.

Die Substitution von Antithrombin kann mit: a) Antithrombinkonzentrat, hergestellt aus Plasmapools, oder mit b) rekombinant hergestelltem Antithrombin erfolgen (siehe http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/atryn/H-587-PI-de.pdf).

Protein-C-Mangel

Protein C spielt eine wichtige Rolle in der Gerinnung und bei der Entzündungsreaktion.

Es ist ein Zymogen, d. h. eine inaktive Gerinnungsvorstufe, die durch Aktivierung in ein Enzym übergeht. Die Aktivierung durch Thrombin wird durch die Bindung von Thrombin an Thrombomodulin (ubiquitärer Endothelialzellen-Membranrezeptor) wesentlich beschleunigt (Abb. 5 in Teil I) (http://www.itb.cnr.it/procmd/bio.html).

Die antithrombotische Wirkung von Protein C beruht auf der proteolytischen Inaktivierung von Faktor Va und Faktor VIIIa. Hierdurch wird die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin gehemmt. Zur antientzündlichen Reaktion siehe http://www.itb.cnr.it/procmd/bio.html.

Funktionen

Mindestens 3 Funktionen von Protein C bzw. seines aktivierten Schwesterenzyms tragen zu schützenden Effekten bei (http://www.baxter.de/therapiebereiche/purpura_fulminans/protein_c_mangel_2.html):

- Erstens fungiert Protein C als Gerinnungshemmer, indem es die Faktoren Va und VIIIa inaktiviert.
- Zweitens hält es Entzündungen im Zaum, da es die proinflammatorischen Zytokine Interleukin 1 und 6 sowie den Tumornekrosefaktor α (TNF α) hemmt.
- Und drittens unterstützt Protein C die Fibrinolyse, sodass Fibrinablagerungen (Purpura fulminans) bei rechtzeitigem Einsatz in kurzer Zeit wieder aufgelöst und Nekrosen vermieden werden. Diese Wirkkomponente lässt sich dadurch erklären, dass Protein C die Konzentration des Fibrinolyse-Hemmers Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 (PAI-1) – des wichtigsten Gegenspielers von Gewebe-Plasminogenaktivator, senkt.

Protein C kann aber auch die Thrombinbildung herabsetzen.

Genetik

Das Protein-C-Gen auf Chromosom 2q13-q14 weist bei Protein-C-Mangel zahlreiche Mutationen bzw. Polymorphismen auf, sodass die Diagnoseerstellung nicht über den Nachweis einer einzelnen Mutation möglich ist (http://www.itb.cnr.it/ procmd; http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=PROC).

Labor

Der Nachweis eines Protein-C Mangels erfolgt über die Messung der Protein-C-Aktivität, wobei diese auch durch Leberfunktionsstörungen, durch eine Behandlung mit Cumarinderivaten und im Rahmen von Verbrauchskoagulopathien reduziert sein kann.

Klinik bei Protein-C-Mangel

- Hereditär: Die hereditäre Form des Protein-C-Mangels ist seit 1981 bekannt [37]. Ähnlich wie beim Antithrombinmangel kommt es zu einer etwa 50%igen Aktivitätsminderung, und es werden 2 Subtypen unterschieden: Typ I mit einer Verminderung der Aktivität und des Antigens sowie Typ II mit einer Aktivitätsminderung bei normaler Antigenkonzentration.
  Der schwere angeborene Protein-C-Mangel ist eine seltene Erkrankung, die nur eines von 200.000 Neugebore-

Tabelle 1: Optimale Zeitpunkte zur sinnvollen Durchführung einer Analytik der einzelnen Thrombophilie-Parameter. Mod. nach [Luxembourg B et al. Basiswissen Gerinnungslabor. Dtsch Ärztebl 2007; 104: A-1489–A-1498].

Labordiagnostik	Frische Thrombose	2 Monate nach Thrombose	> 1 Monat nach Absetzen der oralen Antikoagulation	Schwanger-schaft/orale Kontrazeptiva	Wie oft ?
APC-Resistenz (Faktor-V-Leiden)	+	+	+	+	1 ×
Prothrombin-Gen-Mutation	+	+	+	+	1 ×
Erhöhter Faktor VIII	–	+	+	–	2–3 ×
Protein C	(+)*	–	+	+	2 ×
Protein S	(+)*	–	+	–	2 ×
Antithrombin	(+)*	+	+	+	2 ×
Antiphospholipidantikörper	(+)**	(+)**	+	+	2 ×

–: Zeitpunkt nicht geeignet; +: Zeitpunkt geeignet; (+)*: Zeitpunkt nur eingeschränkt geeignet, weil es bei frischer venöser Thrombose zu einem vorübergehenden Absinken der Gerinnungsinhibitoren Antithrombin, Protein C und Protein S kommen kann, sodass zu diesem Zeitpunkt grenzwertig erniedrigte Werte gemessen werden können; darüber hinaus kann es unter Heparintherapie zu falsch zu niedrig gemessenen Antithrombinspiegeln kommen; (+)**: Zeitpunkt je nach Testverfahren und Definition der Normbereiche nur eingeschränkt geeignet, weil bei einigen Nachweismethoden für die Bestimmung der Lupusantikoagulanzien die Gabe von Heparin und/oder Vitamin-K-Antagonisten zu falschpositiven Befunden führen kann.

nen betrifft (http://www.baxter.ch/therapiebereiche/protein_c_mangel/index.html).

- Erworben: Beim erworbenen Protein-C-Mangel ist dagegen entweder die Synthese des gerinnungshemmenden Enzyms gestört (wie etwa bei Lebererkrankungen) oder der Verbrauch von Protein C wird durch eine bakterielle Sepsis – z. B. bei einer Meningokokken-Infektion – extrem in die Höhe geschraubt. Die Mengen an zirkulierendem Protein C bewegen sich auf ähnlich niedrigem Niveau wie die Mengen bei Patienten mit angeborenem Protein-C-Mangel (http://www.baxter.ch/therapiebereiche/protein_c_mangel/index.html).

Labor

Die Bestimmung von Protein C ist im Rahmen der Thrombophilie-Diagnostik angezeigt, ferner bei Purpura fulminans, Verbrauchskoagulopathie und Cumarin-induzierter Nekrose sowie zur Überwachung einer Substitutionstherapie mit Protein C.

Interpretation der Laborbefunde

Bei erniedrigtem Protein-C-Wert empfiehlt sich die Rücksprache mit einem Speziallabor für Hämostaseologie, d. h. mit einem spezialisierten Facharzt.

Anmerkung

Seit Juli 2001 steht ein aus Humanplasma hergestelltes Protein-C-Präparat (Ceprotin®, Baxter) zur Behandlung bei schwerem kongenitalen Protein-C-Mangel, bei Purpura fulminans mit Hautnekrosen im fortgeschrittenen Stadium sowie bei Cumarin-induzierten Hautnekrosen im Handel zur Verfügung.

Protein-S-Mangel

Protein S zirkuliert zu 40 % in freier Form im Plasma, der überwiegende Anteil ist jedoch an C4b-Bindungsprotein gebunden. Nur freies Protein S ist aktiv und dient als Kofaktor im Protein-C-Wirkungsmechanismus. Durch Komplexbildung mit Protein C wird die Proteolyse von Faktor Va und Faktor VIIIa beschleunigt.

Klinik bei Protein-S-Mangel

- Hereditär: Die hereditäre Form des Protein-S-Mangels ist seit 1984 bekannt [38, 39], wobei 3 Subtypen unterschieden werden: Typ 1 mit einer Reduktion des gesamten Protein-S-Antigens, verbunden mit einer Aktivitätsminderung, Typ 2 mit einer Aktivitätsminderung bei normaler Konzentration sowohl des gesamten wie des freien Protein S und Typ 3, bei dem sowohl die Aktivität als auch das freie Protein S vermindert sind.
- Erworben: Ein erworbener Mangelzustand resultiert ebenfalls aus einer Behandlung mit Cumarinderivaten, kann aber auch während einer Schwangerschaft, unter Anwendung von Ovulationshemmern bzw. unter einer postmenopausalen Hormonbehandlung sowie bei HIV-Infektionen auftreten.

Genetik

Bezüglich der Mutationen des Protein-S-Gens siehe http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9241758.

Labor

Primärer Nachweis durch Aktivitätsmessung oder Bestimmung des freien Protein S. Weitere Differenzierung – falls indiziert – durch Antigenbestimmung des freien und gesamten Protein S.

Optimale Zeitpunkte zur sinnvollen Durchführung einer Bestimmung der einzelnen Thrombophilie-Parameter sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Indikationen für die Laborbestimmung

Eine Protein-C- und Protein-S-Bestimmung sollte zum einen bei symptomatischen Patienten vor Beginn einer Behandlung mit Cumarinderivaten und nochmals mit ausreichender Latenzzeit (4–8 Wochen) nach Beendigung der oralen Antikoagulation vorgenommen werden, da es auch in der Frühphase einer Thrombose zu einem leichten Abfall der Protein-C- und Protein-S-Aktivität kommen kann.

Indiziert ist die Protein-S-Bestimmung ferner im Rahmen der Thrombophilie-Diagnostik und bei habituellen Aborten.

Zu beachten ist, dass eine Protein-S-Bestimmung in der Schwangerschaft oder unter einer hormonellen Kontrazeption bzw. einer Hormonersatztherapie nicht sinnvoll ist.

Interpretation der Laborbefunde

Klinisch relevant ist nur der Mangel. Dieser kann wie folgt erklärt werden:

Hereditärer Protein-S-Mangel

- Homozygot: extrem selten; nur Einzelfälle beschrieben
- Heterozygot: relativ häufig tiefe und oberflächliche Venenthrombosen, Lungenembolien.

Erworbener Protein-S-Mangel

- Vitamin K-Mangel (evtl. bei Neugeborenen; selten infolge Mangelernährung, häufiger durch Medikamenteneinfluss).
- Cumarin-Therapien (gerinnungshemmende Therapie mit z. B. Marcumar): Bei diesen gerinnungshemmenden Therapien wird außer der Bildung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren auch die Bildung des ebenfalls Vitamin-K-abhängigen Protein S unterdrückt, allerdings viel langsamer und weniger ausgeprägt als die Bildung des Protein C.
- Lebererkrankungen (Leberentzündung/Hepatitis, Leberzirrhose) bewirken lediglich einen geringen Abfall der Protein-S-Aktivität.
- Die Einnahme einer „Pille“ führt zu niedrigeren Protein-S-Werten, ebenso eine Hormonersatztherapie sowie eine Schwangerschaft.
- Chemotherapien (z. B. mit L-Asparaginase) bzw. Malignome können mit einem Protein-S-Mangel einhergehen, ebenso:
- Schwere Infektionen
- Entzündungen, Sepsis, Verbrennungen, Polytraumata
- HIV-Infektionen sowie ein
- Lupus erythematodes.

Wahl, Zeitpunkt und Häufigkeit der Diagnostik

Eine Thrombose ist ein multifaktorielles Geschehen. Auch bei Thrombophilie-Patienten tritt eine Thrombose in mehr als 50 % nicht spontan auf, sondern es findet sich ein zusätzlicher Auslöser, z. B. ein operativer Eingriff, Immobilisation, Schwangerschaft oder die Einnahme von Ovulationshemmern [40, 41].

Eine rationale Thrombophilie-Diagnostik umfasst die indikations- und zeitgerechte Abklärung einer Faktor-V-Leiden-Mutation (funktionell durch Messung der APC-Resistenz oder genanalytisch durch Nachweis der Faktor-V-Leiden-Mutation), einer Prothrombin-Genmutation (G20210A), der hereditären Formen des Antithrombinmangels, eines Protein-C- und Protein-S-Mangels sowie eine wiederholte Kontrolle erhöhter Faktor-VIII-Spiegel und eine Untersuchung auf das Vorliegen von Antiphospholipid-Antikörpern (Lupus antikoagulanz, Antikardiolipin-Antikörper, Beta2-Glykoprotein-I-Antikörper) (Tab. 2).

Tabelle 2: Testempfehlungen zur Diagostik einer Thrombophilie und/oder einer Abortneigung.

Untersuchung	Material	Thrombophilie bei gegebener Indikation	Abortneigung
Protein C	Citrablut	×	×
Protein S	Citrablut	×	×
Antithrombin	Citrablut	×	×
Faktor VIII	Citrablut	×	×
APC-Resistenz	Citrablut	×	×
Protein Z	Citrablut		×
Evtl. Homocystein	Saures Citrablut	×	×
Antiphospholipid-Syndrom			
Kardiolipin-AK	Serum	×	×
Lupusantikoagulanz	Citrablut	×	×
Molekulargenetik			
Faktor-V-Leiden-Mutation	EDTA-Vollblut	×	×
Prothrombin-Gen-Mutation	EDTA-Vollblut	×	×
Methylentetrahydrofolat-reduktase-Mutation*	EDTA-Vollblut		×

* Achtung: Diese Untersuchung darf seit dem 01.04.2008 nur noch bei einem Homocysteinspiegel > 50 µmol/l kassenärztlich abgerechnet werden.

Jeweilige Materialmenge: 10 ml Citrablut, 5 ml EDTA-Vollblut, 5 ml Serum und 5 ml saures Citrablut.

Bei der Präanalytik ist Folgendes zu beachten: Zweimalige Zentrifugation zur Reduktion der Thrombozytenzahl, ggf. tiefgefroren verschicken in geeigneten Behältnissen, wenn sichergestellt ist, dass die Proben innerhalb von 16 Stunden im Labor ankommen, ansonsten ungefroren versenden. Ein Versand nicht gefrorener Plasmaproben für die Gerinnung darf nicht länger als 4 Stunden dauern, da sonst insbesondere die Lupus antikoagulans-Diagnostik nicht durchgeführt werden kann.

Im Fall eines thromboembolischen Erstereignisses kann eine Differenzierung vorgenommen werden, und zwar zwischen einem Basisscreening mit Nachweis der relativ häufigen APC-Resistenz und Faktor-II-Gen-Mutation (Prothrombin-Gen-Mutation G20210A) sowie der Bestimmung der Antiphospholipid-Antikörper bei Patienten im Alter zwischen 45 und 60 Jahren und einem erweiterten Thrombophiliescreening bei Patienten im Alter unter 45 Jahren, d. h. unter Einbeziehung der seltenen thrombophilen Risikofaktoren Antithrombinmangel, Protein-C-Mangel und Protein-S-Mangel.

Rezidivthrombosen oder atypische Lokalisationen sowie eine Häufung thromboembolischer Ereignisse in der Familienanamnese sollten ebenfalls Anlass für eine erweiterte Thrombophilie-Diagnostik sein, ferner Thrombosen in der Schwangerschaft oder wiederholte Aborte. Durch Wahl des sinnvollen Zeitpunktes für die genannten Laboruntersuchungen können überflüssige Kosten vermieden werden.

Für ein Thrombophilie-Screening bestehen folgende Indikationen:

Symptomatische Patientinnen

- Umfang und Zeitpunkt der Untersuchungen richten sich auch nach den etwaig daraus resultierenden Konsequenzen und den möglichen Einflussfaktoren auf die Bestimmungsmethoden (Tab. 1)
- Eine Protein-C- und Protein-S-Bestimmung sollte bei symptomatischen Patienten vor Beginn einer Behandlung mit Cumarinderivaten und nochmals mit ausreichender Latenzzeit (4–8 Wochen) nach Beendigung der oralen Antikoagulation vorgenommen

werden, da es auch in der Frühphase einer Thrombose zu einem leichten Abfall der Protein-C- und Protein-S-Aktivität kommen kann.

Asymptomatische Patientinnen mit positiver Familienanamnese
(= Thrombose, Thromboembolie, Schlaganfall bei den Eltern im Alter < 45 Jahren; Herzinfarkt bei der Mutter im Alter < 45 Jahren; Auftreten dieser Erkrankungen bei Geschwistern):

- Asymptomatische Patienten mit heterozygoter Genmutation und positiver Familienanamnese haben ein signifikant erhöhtes prädiktives Thromboserisiko: Dieses ist am höchsten bei Antithrombinmangel, und zwar mit 0,9–1,6 % thromboembolischer Komplikationen pro Jahr, am niedrigsten bei der Prothrombin-Genmutation, gefolgt von der APC-Resistenz (heterozygot) mit 0,25–0,45 % jährlicher Thrombosen [40].
- Eine Untersuchung asymptomatischer Patienten sollte vorgenommen werden, wenn diese über gehäufte thromboembolische Komplikationen bei Verwandten ersten Grades berichten und eine Situation besteht, die eine Thrombose begünstigen könnte. Hierzu zählen in erster Linie chirurgische Eingriffe, eine absehbare Immobilisation und bei Frauen die erstmalige Einnahme von Ovulationshemmern, eine Hormonbehandlung oder eine Schwangerschaft.

Asymptomatische Patienten mit negativer Familienanamnese
Das Risiko bis dahin asymptomatischer Merkmalsträger, an einer Thrombose zu erkranken, ist beim Protein-C-und Protein-S-Mangel in einen mittleren Bereich einzustufen.

Willecke et al. (2002) [42] gehen davon aus, dass auch die homozygote Faktor-V-Mutation nicht – wie bisher angenommen – im Hochrisikobereich einzustufen, sondern eher mit einem mittleren Risiko verbunden ist.

Schwangerschaft
In Bezug auf Schwangerschaftskomplikationen gilt, dass das Abortrisiko bei den hereditären Formen der APC-Resistenz, des Protein-C- und des Protein-S-Mangels, des Antithrombinmangels, bei der Prothrombin-Genmutation G20210A und auch bei der erworbenen Thrombophilie, d. h. bei einem Antiphospholipid-Syndrom erhöht ist.

Wichtig ist ferner

- Eine Antithrombin-Bestimmung kann zwar in der Akutphase einer Thrombose durchgeführt werden, es ist jedoch zu beachten, dass sowohl eine Heparintherapie als auch eine frische Thrombose zu einem vorübergehenden Absinken des Antithrombins führen kann. Sinnvoller ist es daher, diese Bestimmung dann zu veranlassen, wenn die Heparinbehandlung abgeschlossen und der Patient bereits mit oralen Antikoagulanzien therapeutisch eingestellt worden ist.
- Der gentechnische Nachweis einer Faktor-V- und einer Prothrombin-Genmutation kann zu jedem Zeitpunkt erfolgen.
- Der Faktor VIII sollte frühestens 2 Monate nach dem Akutereignis wiederholt bestimmt werden, da nur eine persistierende Erhöhung als Thrombophilie zu werten ist.
- Die Bestimmung von Antiphospholipid-Antikörpern sollte mindestens einmal zur Verifizierung eines APS wiederholt werden.

Relevanz für die Praxis

- Screening-Untersuchungen ohne entsprechende Indikation sind nicht zu empfehlen.
- Ohne Indikation sind die entsprechenden Laboruntersuchungen keine Kassen-, sondern eine individuelle Gesundheitsleistung (IGeL).
- Bei entsprechender Indikation ist die vollständige Abklärung möglicher Ursachen nach dem aktuellen Kenntnisstand anzustreben.
- Die Diagnostik sollte in Stufen vorgenommen werden:
  - Erster Schritt: Erkennung der Risikogruppe auf der Basis von Anamnese, Familienanamnese und Klinik (Basisdiagnostik).
  - Zweiter Schritt: Bei pathologischen Befunden Überweisung an einen Spezialisten zur Komplettierung der Diagnostik und zur Stellungnahme hinsichtlich möglicher Konsequenzen.
- Aufklärung der Patientin, dass bei entsprechender Risikoanamnese und offensichtlich unauffälliger Thrombophiliediagnostik immer noch – aufgrund derzeit unbekannter Mechanismen – ein Restrisiko besteht.
- Bei Risikopatientinnen allgemeine Gesundheitsaufklärung über Risikosituationen wie z. B. längere Immobilisierung bei Langstreckenreisen (> 4 h), Exsikkose, Bewegungsarmut, Fehlernährung und Zigarettenrauchen.
- Auf Warnsymptome kardiovaskulärer Erkrankungen hinweisen (ACHES; A = „abdominal pain“ = plötzlich auftretende Bauchschmerzen; C = „chest pain“ = plötzliche Schmerzen im Thoraxbereich mit Atemnot; H = „headache“ = plötzlich auftretende und stärker werdende Kopfschmerzen, z. B. mit Halbseitensymptomatik; E = „eye problems“ = Sehstörungen; S = „swelling of the legs“ = schmerzhafte Schwellungen im Bereich der Beine).

Literatur:

1. 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 USA 1993; 90: 1004–8.
2. Bertina RM, Koelemann BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PA. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994; 369: 64–7.
3. Heeb MJ, Kojima Y, Greengard JS, Griffin JH. Activated protein C resistance: molecular mechanisms based on studies using purified Gln506-factor V. Blood 1995; 85: 3405–11.
4. Aparicio C, Dahlbäck B. Molecular mechanisms of activated protein C resistance. Properties of factor V isolated from an individual with homozygosity for the Arg506 to Gln mutation in the factor V gene. Biochem J 1996; 313: 467–72.
5. Schröder W, Koesling M, Wulff K,Wehnert M, Herrmann FH. Large-scale screening for factor V Leiden mutation in a northeastern German population. Haemostasis 1996; 26: 233–6.
6. Griffin JH, Evatt BL, Wideman C, Fernandez JA. Anticoagulant protein C pathway defective in a majority of thrombophilic patients. Blood 1993; 82: 1989–93.
7. Hainaut P, Azerad MA, Lehmann E, et al. Prevalence of activated protein C resistance and analysis of clinical profile in thromboembolic patients. A Belgian prospective study. J Intern Med 1997; 241: 427–33.
8. Melichart M, Kyrle PA, Eichinger S, Rintelen C, Mannhalter C, Pabinger I. Thrombotic tendency in 75 symptomatic, unrelated patients with APC resistance. Wien Klin Wochenschr 1996; 108: 607–10.
9. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. N Engl J Med 1995; 332: 912–17.
10. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High-risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (APC-resistance). Blood 1995; 85: 1504–8.

11. Luxembourg B, Lindhoff-Last E. Genomische Diagnostik thrombophiler Gerinnungsstörungen bei Frauen. Hämostaseologie 2007; 27: 22–31.

12. Gehring NH, Frede U, Neu-Yilik G, et al. Increased efficiency of mRNA 3'end formation: a new genetic mechanism contributing to hereditary thrombophilia. Nat Genet 2001; 28: 389–92.

13. Ceelie H, Spaargaren-van Riel CC, Bertina RM, Vos HL. G20210A is a functional mutation in the prothrombin gene; effect on protein levels and 3'-end formation. J Thromb Haemost 2004; 2: 119–27.

14. Pollak ES, Lam HS, Russell JE. The G20210A mutation does not affect the stability of prothrombin mRNA in vivo. Blood 2002; 100: 359–62.

15. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood 1996; 88: 3698–703.

16. Arruda VR, Annichino-Bizzacchi JM, Gonclaves MS, Costa FF. Prevalence of the prothrombin gene variant (nt20210) in venous thrombosis and arterial disease. Thromb Haemost 1997; 78: 1430–3.

17. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. N Engl J Med 1998; 338: 1793–7.

18. Kamphuisen PW, Eikenboom JCJ, Bertina RM. Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 731–8.

19. Schambeck CM, Hinney K, Haubitz I, Mansouri Taleghani D, Wahler D, Keller F. Familial clustering of high factor VIII levels in patients with venous Thromboembolism. Aterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 289–92.

20. Vormittag R, Bencur P, Ay C, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 1 polymorphism 663 C > T affects clotting factor VIII activity and increases the risk of venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2007; 5: 497–502.

21. Berger M, Moscatelli H, Kulle B, et al. Association of ADAMDECI haplotype with high factor VIII levels in venous thromboembolism. Thromb Haemost 2008; 99: 905–8.

22. Bowie EJW, Thompsen JH, Pascuzzi CA, Owen CA. Thrombosis and systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. J Lab Clin Med 1963; 62: 416–21.

23. Conley CL, Hartmann RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. J Clin Invest 1952; 31: 621–2.

24. Aherson RA. Antiphospholipid antibodies, malignancies and paraproteinemias. J Autoimmunity 2000; 15: 117–22.

25. Vaarala O, Palosuo T, Kleemola M, Aho K. Anticardiolipin response in acute infection. Clin Immunol Immunopathol 1986; 41: 8–15.

26. Frauenknecht K, Lackner K, von Landenberg P. Antiphospholipid antibodies in pediatric patients with prolonged activated partial thromboplastin time during infection. Immunbiology 2005; 210: 799–805.

27. Greaves M, Cohen H, Machin SI, Mackie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. Br J Haematol 2000; 109: 704–15.

28. Simioni P, Prandoni P, Zanon E, et al. Deep venous thrombosis and lupus anticoagulant – A case control study. Thromb Haemost 1996; 76: 187–9.

29. Mateo J, Oliver A, Borrell M, et al. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism – Results of the Spanish multicentric study on thrombophilia (EMET-study). Thromb Haemost 1997; 77: 444–51.

30. Ginsberg JS,Wells PS, Brill-Edwards P, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. Blood 1995; 86: 3685–91.

31. Kamashta MA, Cudtrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. N Engl J Med 1995; 332: 993–7.

32. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey R L, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4: 295–306.

33. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causes thrombophilia. Thromb Diath Haemorrh 1965; 13: 516–30.

34. Lane DA, Olds RJ, Bosisclair M, et al. Antithrombin III mutation database: a first update. Thromb Haemost 1993; 70: 361–9.

35. Thaler E, Lechner K. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. Clin Haematol 1981; 10: 369–90.

36. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin III-, protein C- and protein S-deficiency taking oral contraceptive medication. Thromb Haemost 1994; 71: 548–52.

37. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. J Clin Invest 1981; 68: 1370–3.

38. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. N Engl J Med 1984; 311: 1525–8.

39. Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P, Batard Ma, Griffin JH. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. Blood 1984; 64: 1297–300.

40. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. N Engl J Med 2001; 344: 1222–31.

41. Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. Lancet 1994; 344: 1453–7.

42. Willeke A, Gerdsen F, Bauersachs RM, Lindhoff-Last E. Rationelle Thrombophiliediagnostik. Dtsch Arztebl 2002; 99: A-2111/B-1790/C-1685.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ Medizintechnik-Produkte

Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik

Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH

InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**