

**Hyperhomocysteinämie**

Eine Hyperhomocysteinämie (Homocystein  $> 15 \mu\text{mol/l}$ ) wird derzeit als milder Risikofaktor für die Arterioskleroseentstehung sowie möglicherweise auch für die venöse Thromboembolieentstehung gewertet. Eine Senkung des Homocysteinspiegels durch Vitamingaben ist zwar machbar, führt aber nicht zu einer Senkung des Rezidivrisikos.

**Therapie**

Nach der Initialbehandlung der tiefen Beinvenenthrombose schließt sich eine Erhaltungstherapie von 3 bis 6 Monaten an. Nach dieser Zeit sollte über die Beendigung oder Fortführung der Antikoagulation entschieden werden. Mögliche Entscheidungskriterien finden Sie in Tabelle 2. In den ersten Wochen nach Therapieeinleitung sowie 3 Monate nach Beginn der Antikoagulation sollte sonographisch das Ausmaß eventueller Residualthromben dokumentiert werden.

**Präanalytik**

Die Präanalytik nimmt in der Gerinnungsdiagnostik einen großen Stellenwert ein. So sollten ein zu langer Venenstau und zu starker Sog bei der Abnahme vermieden werden. Aufgrund der Gerinnungsaktivierung durch die Punktion sollten die Gerinnungsproben erst als zweites Röhrchen abgenommen werden und direkt danach sanft, aber sorgfältig durchmischt werden. Die standardisierten Citratröhrchen müssen bis zur Markierung gefüllt werden, um ein optimales Mischungsverhältnis zu erreichen. Sofern der Transport in das Labor nicht in einem Zeitfenster von 4 Stunden gewährleistet werden kann, muss nach Zentrifugation und Überführung des Überstandes in ein separates Röhrchen das Citratplasma tiefgefroren werden. Es empfiehlt sich, das Plasma in Portionen von ca. 1 ml einzufrieren.

Für die Analytik von Lupusantikoagulanzen unabdingbar ist die doppelte Zentrifugation des Citratplasmas mit jeweiligem Überführen in ein frisches Neutralröhrchen um eine Thrombozytenkontamination zu vermeiden, die zu falsch negativen Befunden führen kann.

**Autor:**

Dr. Sandra Rickhoff, Limbach Gruppe

**Literatur:**

1. S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie, Stand: 10. Oktober 2015.
2. Wells et al.: 1995.
3. Middeldorp, S; J. Thromb. Thrombolysis 2011 Apr; 31 (3): 275-281.
4. Lijfering et al.: Blood 2009; 113: 5314 ff.
5. Brouwer et al.: TH 2009; 101: 93 ff.
6. Miyakis S et al.: J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306.
7. Palareti G et al.: J Thromb Haemost 2005; 3: 955-961.
8. Pengo et al.: J Thromb Haemost 2010; 8: 237-42.
9. Tirado et al.: J Thromb Haemost 2005 Mar; 93 (3): 468-74.
10. Den Heijer M et al.: J Thromb Haemost 2005; 3: 292-9.
11. Den Heijer M et al.: 2007 Jan 1; 109 (1): 139-44. Epub 2006 Sep 7.

Stand: Oktober/2019

Wenn für die Bestimmung des Homocysteins nicht zeitnah eine Zentrifugation erfolgen kann, halten Sie bitte Rücksprache mit dem Labor.

**Wichtiger Hinweis**

Zur Vermeidung von Fehlinterpretationen sind bei Gerinnungsanalysen grundsätzlich Angaben über eine Antikoagulation, den Wirkstoff, die Dosis und den Zeitpunkt der letzten Einnahme zwingend notwendig.

Zu beachten ist, dass Vitamin-K-Antagonisten einen Protein-C- und -S-Mangel verursachen und damit einen hereditären Mangel vortäuschen können. Bei Einnahme eines direkten oralen Antikoagulanz (DOAK) wird hingegen u.a. die Protein S- Aktivität sowie die APC-Resistenz falsch hoch. Ein hereditäre Mangel kann dadurch unentdeckt bleiben. Auch werden unter einer Therapie mit DOAKs Lupusantikoagulanzen häufig falsch positiv gemessen. Dies kann zu falschen Therapieentscheidungen führen. Daher sollten, sofern klinisch vertretbar, direkte Antikoagulanzen mindestens 48 Stunden und Vitamin-K-Antagonisten mindestens 2, besser 4 Wochen vor der Untersuchung abgesetzt werden.

Zur kompletten Thrombophiliediagnostik werden zu meist 1 Serum-Röhrchen, 2 Citrat-Röhrchen und 1 EDTA-Röhrchen für die molekulargenetische Untersuchung benötigt. Diese sollten möglichst auch in dieser Reihenfolge am Patienten entnommen werden. Für die molekulargenetischen Untersuchungen ist darüber hinaus eine Einverständniserklärung nach Gendiagnostikgesetz des Patienten erforderlich.

**Ihr Ansprechpartner:**  
**Dr. med. Christian Haas**  
 Fachbereich Gerinnung  
 E-Mail: [c.haas@mvz-clotten.de](mailto:c.haas@mvz-clotten.de)  
 Telefon: +49 761 31905-180

Herausgeber: © Limbach Gruppe SE -10/2019\_VZ

# Tiefe Venenthrombose

## Klinische und labordiagnostische Aspekte in der täglichen Praxis

**Epidemiologie**

Die Inzidenz der tiefen Venenthrombose (TVT) in der Allgemeinbevölkerung wird mit ein bis zwei Fällen pro 1.000 Personen pro Jahr angegeben und zählt damit zu den häufigsten Erkrankungen in Deutschland. Dabei zeigt sich eine starke Altersabhängigkeit: Bei Kindern unter 10 Jahren beträgt das Thromboserisiko noch 1:100.000, im Alter zwischen 20 und 35 Jahren bereits 1:10.000, bei ca. 60-jährigen liegt die Inzidenz bei 1:1.000, während bei älteren Patienten das Risiko fast 1:100 erreichen kann.

Nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Angiologie und Gefäßmedizin sterben in Deutschland jährlich 40.000 Menschen infolge einer Lungenembolie. Damit ist die Lungenembolie – nach Herzinfarkt und Schlaganfall – die dritthäufigste zum Tode führende Herz-Kreislauf-Erkrankung.

**Empfehlung der S2-Leitlinie**

Jeder klinische Verdacht auf eine tiefe Venenthrombose soll umgehend so weit abgeklärt werden, dass eine therapeutische Entscheidung erfolgen kann. Anamnese und körperliche Untersuchung allein sind hierzu nicht ausreichend.

Durch die Laborwerte und die Klinik lassen sich individualisierte Therapien, eine Risikostratifizierung und die Entscheidung über eine vom Standard abweichende Dauer der Antikoagulation für den Patienten ableiten.

**Klinik**

Für die Entstehung der tiefen Beinvenenthrombose hat die von Rudolf Virchow 1856 formulierte Trias mit Veränderungen der

- Gefäßwand,
  - Blutzusammensetzung und
  - Strömungsgeschwindigkeit
- unverändert Gültigkeit. Die frühzeitige Erfassung gefährdeter Patienten und die schnelle Diagnose der tiefen Beinvenenthrombose stellt weiterhin eine ärztliche Herausforderung dar.

**Diagnostik**

Am Beginn der Diagnostik einer tiefen Venenthrombose sollte eine Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit stehen, wobei sich dafür validierte Scores, wie z. B. der Wells-Score (Tab. 1) gut eignen. Darüber hinaus wird der Kompressionsultraschall und ggf. die Bestimmung der D-Dimere angewandt, die zu einem Algorithmus verbunden werden (Abb. 1). Wenn eine eventuell notwendige bildgebende Diagnostik nicht zeitnah zur Verfügung steht, sollte bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit mit einer Antikoagulation begonnen werden.

Die Folgediagnostik besteht bei betroffenen Patienten (bei Erstereignis einer TVT oder positiver Familienanamnese) in der Regel aus: APC-Resistenz/Faktor-V-Leiden-Mutation, Faktor-II-Mutation (G20210A), Antithrombin-Aktivität, Protein-C-Aktivität, Protein-S-Aktivität, Lupusantikoagulanzen, Beta-2-Glykoprotein-I-Ak (IgG), Beta-2-Glykoprotein-I-Ak (IgM), Cardiolipin-Ak (IgG), Cardiolipin-Ak (IgM), ggf. Faktor-VIII-Aktivität, ggf. Homocystein und ggf. D-Dimere (diese frühestens 4 Wochen nach Absetzen der Antikoagulation). Die Relevanz weiterer Marker (z. B. Mutationen des MTHFR-Gens oder des PAI-1- und PAI-2-Gens) sind aktuell nicht belegt.

**Tab. 1: Validierter klinischer Score zur Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer tiefen Venenthrombose (Wells-Score)**

Klinische Charakteristik	Score
Aktive Tumorerkrankung	1
Lähmung oder kürzliche Immobilisation der Beine	1
Bettruhe (3 Tage); große Chirurgie (12 Wochen)	1
Schmerz, Verhärtung entlang der tiefen Venen	1
Schwellung ganzes Bein	1
Unterschenkelschwellung 3 cm gegenüber Gegenseite	1
Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1
Kollateralvenen	1
Frühere, dokumentierte TVT	1
Alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie Venenthrombose	-2

Score  $\geq 2$ : Wahrscheinlichkeit für TVT hoch  
 Score  $< 2$ : Wahrscheinlichkeit für TVT niedrig

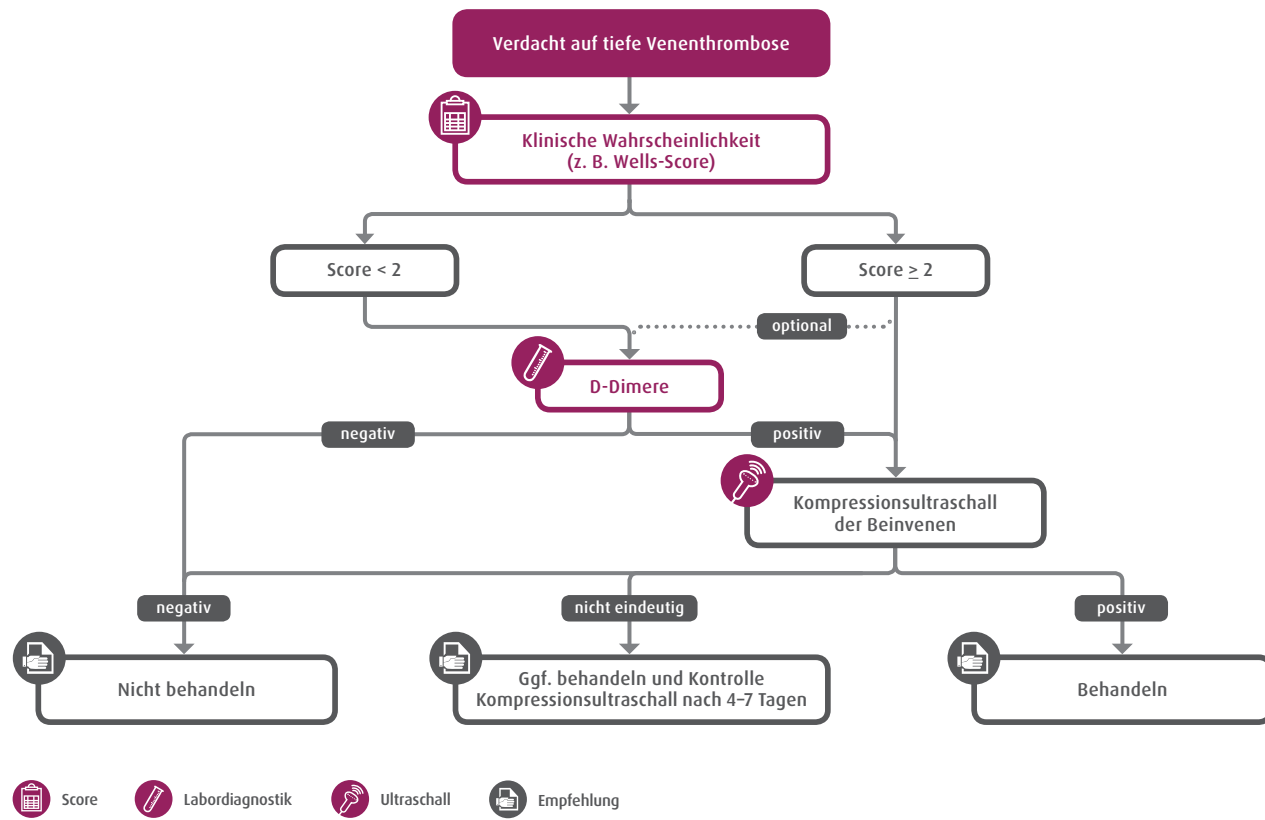


Abb. 1: Algorithmus bei V. a. tiefe Venenthrombose (modifiziert nach S2-Leitlinie)

**Risikofaktoren**

Man unterscheidet zwischen exogenen und endogenen Risikofaktoren.

Zu den häufigsten exogenen Risikofaktoren gehören

- Immobilisationen
- Operative Eingriffe, Trauma
- Maligne Erkrankungen
- Zentralvenöser Katheter
- Schwangerschaft, Hormonsubstitution
- Adipositas permagna

Endogene Risikofaktoren

- APC-Resistenz/Faktor-V-Leiden-Mutation
- Faktor-II-Mutation (G20210A)
- Hereditärer Antithrombin-Mangel
- Hereditärer Protein-C-Mangel
- Hereditärer Protein-S-Mangel
- Antiphospholipid-Antikörper
- Einzelfaktorenerhöhung (inbes. Faktor-VIII-Aktivität)
- Hyperhomocysteinämie
- Dysfibrinogenämie

Allen endogenen Risikofaktoren gemeinsam ist eine Verschiebung des Gleichgewichts in der Hämostase mit Überwiegen der prokoagulatorischen Faktoren. Die Kombination unterschiedlicher Faktoren kann das Thromboserisiko potenzieren.

**APC-Resistenz/Faktor-V-Leiden-Mutation**

Bei Vorliegen einer Faktor-V-Leiden-Mutation – benannt nach dem Entdeckungsort, der niederländischen Stadt Leiden – ist aktiviertes Protein C (APC) nur eingeschränkt in der Lage, die prokoagulatorische Aktivität des aktivierten Faktor V zu hemmen, woraus eine Übergerinnbarkeit resultiert. Klinisch ist die heterozygote Mutation allein mit einem 5- bis 10-fach erhöhten Risiko für eine erste venöse Thromboembolie assoziiert. Das Rezidivrisiko zeigt sich um das 1,5-Fache erhöht. Die homozygote Mutation ist mit einem 20- bis 40-fachen Risiko für eine erste venöse Thromboembolie assoziiert. Für das Rezidivrisiko einer homozygoten Form gibt es keine validen Daten.

**Faktor-II-Mutation (G20210A)**

Bei der Faktor-II-Mutation (G20210A) handelt es sich um einen Austausch von Guanin gegen Adenin an der Position 20210 innerhalb des nicht regulatorischen Bereiches des Prothrombin-Gens. In der Folge wird mehr Faktor II produziert, jedoch lassen sich anhand einer hohen Faktor-II-Aktivität keine Rückschlüsse auf eine eventuell vorliegende Mutation schließen. Venöse Thromboembolien sind bei der heterozygoten Mutation 2- bis 6-mal häufiger und insbesondere dann von Relevanz, wenn bereits andere Gerinnungsdefekte vorliegen. Die homozygote Mutation ist mit einem 20- bis 40-fachen Risiko für eine erste venöse Thromboembolie assoziiert. Das Rezidivrisiko ist vergleichbar mit dem der heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation.

**Hereditärer Antithrombin-Mangel**

Das absolute Risiko für eine erste venöse Thrombose beträgt bei einem Antithrombin-Mangel 1,8%/Jahr und liegt damit etwa viermal höher als das Risiko einer Faktor-V-Leiden-Mutation. Das Rezidivrisiko ist insbesondere in den ersten Jahren nach einer Thrombose hoch: Nach einem Jahr hatten in einer Untersuchung 24 %, nach zwei Jahren 36 % und nach fünf Jahren 49 % der Patienten ein Rezidiv.

**Hereditärer Protein-C-Mangel**

Typischerweise liegt die Aktivität bei einem heterozygoten Protein-C-Mangel um die 50 %. Das absolute Risiko für eine erste venöse Thrombose beträgt bei einem Protein-C-Mangel bei Patienten > 60 Jahren bis zu 1,5%/Jahr und liegt damit dreimal höher als das Risiko einer Faktor-V-Leiden-Mutation. Das Rezidivrisiko ist in den ersten Jahren nach einer Thrombose hoch: Nach einem Jahr hatten 10 %, nach drei Jahren 20 % und nach fünf Jahren 37 % der Patienten ein Rezidiv.

**Hereditärer Protein-S-Mangel**

Das absolute Thromboserisiko beträgt bei einem Protein-S-Mangel bis zu 1,7%/Jahr. Thrombosepatienten mit einem Protein-S-Mangel hatten zu 16 %, 27 % und 42 % nach 1, 2 bzw. 4 Jahren ein Rezidiv. Die Einnahme von Sexualhormonen sowie Schwangerschaften können einen Protein-S-Mangel vortäuschen.

Bei den **Inhibitorenmängeln** (Protein C, Protein S und Antithrombin) lassen sich grundsätzlich qualitative von quantitativen Defekten unterscheiden (Typ 1-3). Antikoagulanzen können die Wertelage der Inhibitoren und auch weiterer Gerinnungsteile beeinflussen (siehe Kapitel Präanalytik und LaborAktuell „Direkte orale Antikoagulanzen [DOAKs]“).

**Antiphospholipid-Syndrom**

Zur Diagnose eines Antiphospholipid-Syndroms ist allein der laborchemische Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern nicht ausreichend, zusätzlich muss mindestens ein klinisches Kriterium wie eine vaskuläre Thrombose oder Schwangerschaftskomplikationen vorliegen. Darüber hinaus müssen die Antikörper mindestens 12 Wochen persistieren. Bei Nachweis dieser Antikörper ist ein primäres von einem sekundären Antiphospholipidsyndrom (z. B. im Rahmen von Grunderkrankungen wie Kollagenosen) abzugrenzen. Sofern Lupusantikoagulanzen, Cardiolipin-Ak (IgG) sowie Beta-2-Glykoprotein-I-Ak (IgG) pathologisch sind, spricht man von einer „Triple Positivity“. Bei gesichertem Antiphospholipid-Syndrom verdoppelt sich die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv. Patienten mit „Triple Positivity“ hatten innerhalb von 6 Jahren zu 50 % ein thromboembolisches Ereignis.

**Erhöhte Faktor-VIII-Aktivität**

Nach heutigem Kenntnisstand geht nur ein dauerhaft deutlich erhöhter Faktor-VIII-Spiegel mit einem etwa 5-fach erhöhten venösen Thromboserisiko einher. Faktor VIII ist allerdings ein Akutphase-Protein und kann daher vorübergehend in vielen klinischen Konstellationen erhöht sein (Stress, Thrombosen, Infektionen, Malignome, Leber- und Nierenerkrankungen, Schwangerschaft, nach OPs etc.). Aus diesem Grund muss der Faktor-VIII-Spiegel immer mehrfach gemessen und andere Ursachen für eine Erhöhung sollten ausgeschlossen werden.

Tab. 2: Kriterien für bzw. gegen eine verlängerte Erhaltungstherapie mit Antikoagulanzen (Modifiziert nach S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. Aktueller Stand: 10. Oktober 2015)

Kriterium	Für fortgesetzte Therapie	Gegen fortgesetzte Therapie
Risikofaktor	Fortbestehend	Passager
Genese	Unklar	Getriggert
Rezidiv	Ja	Nein
Blutungsrisiko	Gering	Hoch
Bisherige Antikoagulationsqualität	Gut	Schlecht
D-Dimere nach idiopathischem Ereignis (nach Therapieende)	Erhöht	Normal
Residualthrombus	Vorhanden	Fehlend
Geschlecht	Mann	Frau
Thrombus-Ausdehnung	Langstreckig	Kurzstreckig
Thrombus-Lokalisation	Proximal und/oder Lungenembolie	Distal
Schwere Thrombophilie	Ja*	Nein**
Patientenpräferenz	Dafür	Dagegen

\* Z. B. Antiphospholipid-Syndrom

\*\* Z. B. Heterozygote Faktor-V- oder heterozygote Faktor-II-Mutation