



PROF. DR. MED. CURT DIEHM - INTERNIST - KARDIOLOGE - ANGIOLOGE - PHLEBOLOGE
Chefarzt Innere Medizin - SRH Klinikum Karlsbad-Langensteinbach gGmbH

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg,

76307 Karlsbad - Guttmannstr. 1

Telefon: +49 (0) 72 02 / 61 - 33 40 - Telefax: +49 (0) 72 02 / 61 - 61 67

Email: Curt.Diehm@kkl.srh.de

»A-P-C-RESISTENZ«: RÄTSELHAFTE THROMBOSE-NEIGUNG

- häufigster angeborener Gerinnungsdefekt -

Die tiefe Beinvenenthrombose (Gerinnselbildung in den Venen – das sind die Gefäße, die das verbrauchte sauerstoffarme Blut von den Organen zum Herzen hin zurücktransportieren) ist nicht nur ein individuell lebensbedrohliches Krankheitsbild, sie ist auch ein erhebliches gesundheitspolitisches Problem.

Die Lungenembolie stellt die häufigste, unter Umständen tödlich verlaufende Komplikation einer tiefen Beinvenenthrombose dar. Sie ist die dritthäufigste Todesursache in Deutschland.

Neben den klassischen Risikofaktoren für eine Thrombose (operative Eingriffe, Krebserkrankungen, Immobilisierung, Schwangerschaft, Einnahme von Östrogenen) spielen bei der bekannten familiären Häufung dieser Erkrankung genetische Faktoren eine wichtige Rolle.

Bei etwa 40–70 % aller Patienten, die zu Thrombose neigen (»ohne äußere Anlässe«), läßt sich die Ursache der Thrombose mit Hilfe spezifischer Labor-Tests ermitteln. Folgende Umstände sollten daran denken lassen, daß eine gesteigerten Gerinnungsbereitschaft »Thrombophilie*« vorliegen könnte:

- Venenthrombose bei unter 45jährigen
- wiederholt auftretende Thrombosen (auffällige Familienvorgeschichte)
- Thrombosen ohne Risikofaktoren (darunter Thrombosen bei positiver Familien-Vorgeschichte, unter Schwangerschaftsrisiken wie Fehlgeburt sowie verzögertes Wachstum des Fötus).
- Schlaganfälle bei jungen Menschen
- Andere lebensbedrohliche Ereignisse (z. B. Lungenembolie, Gehirnenenthrombosen)

In diesen Fällen sollte eine eingehende Ursachenforschung eingeleitet werden.

Die A-P-C-Resistenz wurde erst 1993 entdeckt, sie gilt aber als die häufigste thrombophile Gerinnungsstörung. Unter Thrombophilie wird ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Krankheiten aufgrund angeborener oder erworbener Störungen der Blutgerinnung verstanden.

Die Gerinnungsstörung wurde zunächst in der europäischen und nordamerikanischen Bevölkerung nachgewiesen. In über 90% der Fälle beruht die A-P-C-Resistenz auf einer Genmutation des Gerinnungsfaktor V (sog. Faktor-V-Leiden Mutation). Diese sprunghafte Änderung der Erbinformation (Mutation) ist mit einem Auftreten von 5–8% in der Bevölkerung eine der häufigsten Erbkrankheiten überhaupt. Der Defekt läßt sich bislang nur durch molekulargenetische Analysen in manchen spezialisierten Laboratorien nachweisen.

Die A-P-C-Resistenz** ist unter der normalen Bevölkerung relativ weit verbreitet:

- unter den Thrombosepatienten finden wir sie in 17,5–64%
- in der normalen Bevölkerung in 5–8%.

Der Erbträger (heterozygoter Typ = Merkmalsträger auf einem Gen) hat eine ca. 5–10 fache Erhöhung des Risikos, an einer Venenthrombose zu erkranken und ein homozygoter Typ (= Merkmalsträger auf zwei Genen) lebt mit einem 50–100 fachen größeren Risiko.

Heterozygote Merkmalsträgerinnen, die die Pille einnehmen, haben gegenüber der »Normalbevölkerung« ein etwa 35-fach höheres Risiko an einer tiefen Beinvenenthrombose zu erkranken. Eine Pilleneinnahme »alleine« ohne Mutation erhöht das Thromboserisiko um das Fünffache.

Für die Entwicklung von Thrombosen bei A-P-C-Resistenz ist das Vorhandensein zusätzlicher Risikofaktoren wichtig.



Disponierende Faktoren sind:

- Schwangerschaft
- Wochenbett
- Einnahme von Hormonen (in Deutschland nehmen über 6 Millionen Frauen die Pille ein – Hormone in der Menopause nicht mitgerechnet)
- Operative Eingriffe und Verletzungen

Die weitaus wichtigste Manifestation der A-P-C-Resistenz ist die tiefe Bein- und Beckenvenenthrombose. Auch oberflächliche Venenentzündungen (Thrombophlebitiden) und Lungenembolien werden beobachtet. Dagegen sind arterielle Thrombosen (Gerinnselbildungen in den Schlagadern) nicht typisch für eine A-P-C-Resistenz.

Klinische Bedeutung der A-P-C-Resistenz

Erfreulicherweise erleiden die weit überwiegende Mehrzahl der Merkmalsträger keine Thromboembolie. Wenn allerdings zusätzlich erworbene Risiken (Schwangerschaft, Verletzungen, Operationen, Einnahme von oralen Kontrazeptiva und andere) hinzukommen, ist das Thromboserisiko deutlich erhöht. In solchen Fällen kann sich bereits in jüngeren Jahren eine Thrombose manifestieren. Nach einer ersten Thrombose muß in der Regel eine gerinnungshemmende Behandlung (i.d.R. mit Marcumar) für 6–12 Monate durchgeführt werden. Kommt es zu einem erneuten Auftreten einer Thrombose ist eine langfristige Behandlung mit gerinnungshemmenden Medikamenten (bis zu mehreren Jahren) und bei immer wieder auftretenden Thrombosen sogar eine lebenslange gerinnungshemmende Behandlung erforderlich.

A-P-C-Resistenz: Risiko bei Pilleneinnahme

Die Pilleneinnahme und die Hormonsubstitution in der Menopause erhöhen das Thromboserisiko bei Faktor-V-Leiden-Trägerinnen signifikant.

Allgemeine Empfehlungen können aber nicht gegeben werden. Die internationale Studienlage ist hier noch zu »dünn«.

Nur wenn Frauen mehrere Risikofaktoren haben, wird das Risiko den Nutzen der Pilleneinnahme überwiegen. Offensichtlich ist das Risiko, Thromboembolien zu entwickeln, individuell sehr unterschiedlich. Eine alternative Behandlung thrombosegefährdeter Frauen mit den

in vielfacher Weise positiv wirksamen Hormonpräparaten bietet die Anwendung von Hormonpflastern. Offensichtlich haben diese Präparate keinen wesentlichen Einfluß auf das Gerinnungssystem, da sie ohne vorherige Verstoffwechslung in der Leber in den Kreislauf gelangen.

Nach Hochrisikoperationen wie Hüft- oder Kniegelenksoperationen erhöht das Vorliegen der Faktor-V-Mutation das Thromboserisiko zusätzlich. Es hat sich in verschiedenen Studien gezeigt, daß die Faktor-V-Mutation sowie insbesondere das weibliche Geschlecht Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Thrombosen bei Hüftgelenksoperationen sind.

Während der Schwangerschaft wird bei Frauen mit einer Faktor-V-Mutation (heterozygot = auf einem Gen) die bisher noch keine Symptome hatten, nur dann eine Thromboseprophylaxe durchgeführt, wenn zusätzliche Risikofaktoren wie Übergewicht oder ein ausgeprägtes Krampfaderleiden, vorliegen.

Die Prophylaxe wird dann auch durchgeführt, wenn Bettlägerigkeit, Infektionskrankheiten vorliegen oder chirurgische Eingriffe erforderlich werden.

Weitere angeborene Mangelzustände, die zu einem erhöhten Thromboserisiko führen sind:

- Antithrombin-III-Mangel
- Protein-C-Mangel
- Protein-S-Mangel
- Hyperhomocysteinämie (z. B. durch Folsäuremangel)
- Lupus anticoagulans
- Faktor-II (Prothrombinpolymorphismus)

* griech. *Thrombos* = Blutpfropf, *Philia* = Neigung, *Zuneigung*: Neigung zur Thrombose

** Kurzbezeichnung für Resistenz gegen aktives Protein C: autosomal-dominant erbliche Erkrankung mit verminderter Abbau des Gerinnungsfaktors V des aktivierten Protein C.