



Dr. med. Lars Asmis, neuer Konsiliararzt für Hämatologie

PD Dr. med. Lars Asmis ist als Facharzt für Hämatologie und Innere Medizin in Zürich niedergelassen und ist Laborspezialist FAMH in Hämatologie.

Medics-Kunden steht Dr. med. Lars Asmis bei Fragen zur Interpretation von Gerinnungsuntersuchungen bei Patienten mit Thromboseneigung, Blutungsneigung sowie Resistenz auf Antiaggregantien wie Aspirin und/oder Plavix[®] gerne zur Verfügung.

Zentrum für perioperative Thrombose und Hämostase
Seefeldstrasse 224, 8008 Zürich
T 044 260 26 26
lars.asmis@hin.ch

www.zpth.ch

Nach dem Medizinstudium in Bern führten die ersten klinischen Tätigkeiten von Dr. med. Lars Asmis an das Inselsspital Bern und an die Hôpitaux universitaires de Genève. Er schloss mit den Facharzttiteln innere Medizin sowie Hämatologie ab. Anschliessend forschte er während zwei Jahren an der Johns-Hopkins-Universität in Baltimore, USA.

Nach seiner Rückkehr wurde er Leiter des Gerinnungslabors am Universitätsspital Zürich. Von 2010 bis 2017 baute er für ein Privatlabor die Hämatologie-Abteilung auf und leitete diese.

Aktuell leitet er das Zentrum für perioperative Thrombose und Hämostase (ZPTH) in Zürich und ist bei verschiedenen Kliniken als Gerinnungsexperte tätig.

In PubMed finden sich mehr als 50 wissenschaftliche Artikel aus Fachzeitschriften, zu denen er beigetragen hat. Dr. med. Lars Asmis ist Privatdozent der Universität Zürich und Mitglied verschiedener Expertengremien (u.a. Swiss Working Party Hemostasis).



Seit 1996 ist unser Labor
nach ISO/IEC 17025 akkreditiert.



Medics Labor AG
Südbahnhofstrasse 14c
3001 Bern
T 031 372 20 02
www.medics.ch

Was Sie schon immer zur Thromboseneigungs-Abklärung wissen wollten

Lars M. Asmis

Wichtigste Punkte

Ziel:

Identifikation von Risikofaktoren, Schätzung des venösen Thromboembolie-Rezidivrisikos (VTE), Individualisierung der Therapie

Methoden:

Thrombose-Anamnese bei Patient und Familie, Laboruntersuchungen

Material:

2 × 4 ml EDTA (beide nicht zentrifugiert!),
20 ml Citratvollblut (abzentrifugiert 10 ml Citratplasma),
10 ml Serum (abzentrifugiert)

Kosten:

zirka 400 – 1200 CHF Laborkosten (Analysenliste),
ggf. Kosten für ärztliche Konsultation (Tarmed),
krankenkassenpflichtig nur, falls Patient selber eine VTE erlitten hat

Einleitung

Eine Thromboseneigungs-Abklärung (TN), auch Thrombophilie-Abklärung genannt, hat zum Ziel, erstens Risikofaktoren für venöse Thromboembolien zu identifizieren, zweitens eine Schätzung des Risikos, dass VTE erneut auftreten – sog. VTE-Rezidiv-Risikos –, zu ermöglichen und drittens (unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos) eine individualisierte und auf den Patienten abgestimmte Therapieempfehlung abgeben zu können.

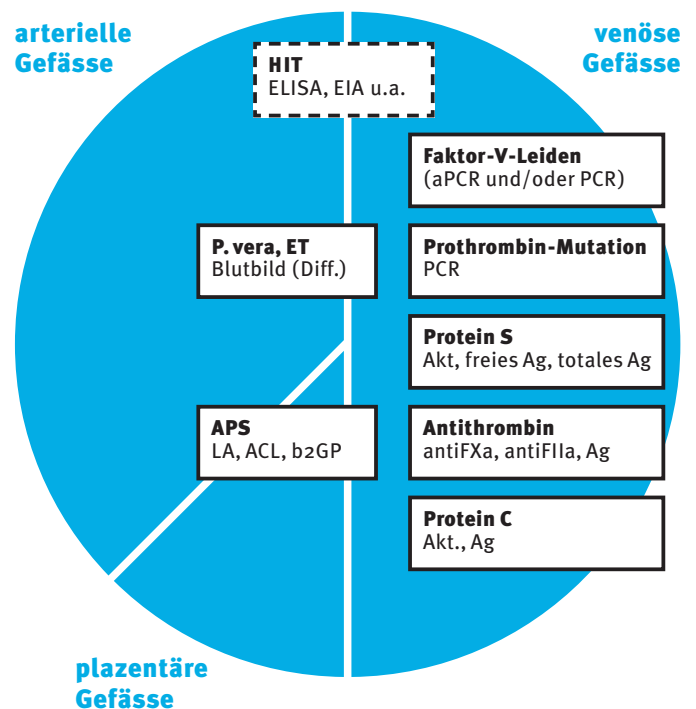
Eine Thrombose ist ein an einem bestimmten Ort entstandenes Blutgerinnsel. Eine Embolie stellt eine vom Blutstrom mitgeschleppte und an einen anderen Ort transportierte Thrombose dar. Beide Entitäten fasst man unter dem Begriff Thromboembolie zusammen. Je nach Ort der Entstehung spricht man von venöser (VTE) oder arterieller TE (ATE).

Hintergrund

Aufgrund der Anatomie und physikalischer Gegebenheiten unterscheidet man das venöse vom arteriellen Gefässbett. Venen haben dünne Wände. Der Venendruck ist gering. Der Blutfluss ist langsam und intermittierend, da der venöse Rückfluss zum Herzen durch externe Muskelkontraktionen mit angetrieben wird. Arterien haben dicke elastische Wände. Der Druck ist hoch. Der arterielle Blutfluss ist schnell und kontinuierlich. Aus diesen Eigenschaften resultieren eigene Risikofaktoren für die Entstehung von Thrombosen und Embolien im venösen beziehungsweise arteriellen Gefässbett (Abb. 1).

Man unterscheidet angeborene und erworbene Risikofaktoren (RF). Bei den erworbenen RF unterscheidet man modifizierbare von nicht modifizierbaren RF. Es gibt eine Untergruppe von besonderen Risikofaktoren, die in beiden Gefässbetten mit Thromboembolien vergesellschaftet sind. Im Falle einer Schwangerschaft entsteht das sogenannte plazentäre Gefässbett, das für die Entwicklung und das Wachstum des heranwachsenden Kindes bestimmend ist und für das es wiederum eigene TE-Risikofaktoren gibt.

Abb. 1: Zielgebiete der Risikofaktoren



Legende:

Heparin-induzierte Thrombopenie (HIT), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), Polycythaemia vera (PV), essentielle Thrombocythaemie (ET), Differenzierung (Diff.), Aktivität (Akt.)

Wann sollte eine TN durchgeführt werden?

Meines Erachtens sollte man vor allem dann erwägen, bei einer Patientin/einem Patienten eine TN durchzuführen, wenn daraus therapeutisch relevante Konsequenzen erwachsen. Es gibt auch Fälle, wo Patienten zum Beispiel wegen Familienmitgliedern, die VTE erlitten haben, für sich selber wissen wollen, wie ihr Risiko aussieht. In solchen Fällen ist eine vorgängige Aufklärung wichtig, dass die Krankenkassen nur dann zur Deckung der Kosten angehalten sind, wenn der oder die Betroffene selber bereits eine VTE erlitten hat. Patientinnen ohne stattgehabte VTE müssen in der Regel die Kosten selber decken.

Eine TN kann man somit bei Patienten erwägen, die bereits eine tiefe Beinvenenthrombose oder eine Lungenembolie erlitten haben. Bei den atypisch lokalisierten venösen Thrombosen wie Armvenenthrombose (Ausschluss Thoracic-outlet-Syndrom), Sinusvenenthrombose (häufig bei myeloproliferativer Neoplasie) oder splanchnische Thrombosen (häufig bei myeloproliferativer Neoplasie). Bei Frauen mit rezidivierenden Aborten gilt es v.a., ein Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom auszuschliessen. Bei jungen Patienten ohne eigentliche kardiovaskuläre Risikofaktoren, die eine arterielle Thromboembolie erklären würden, lohnt es sich m.E., gezielt nach myeloproliferativen Neoplasien zu suchen.

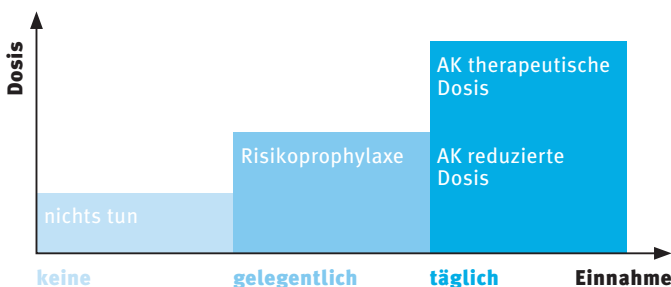
Therapeutische Konsequenzen einer TN

Es gibt mindestens vier verschiedene Therapiestrategien (Abb. 2), die man aus einer TN ableiten kann:

- nichts tun
- Risikoprophylaxe (bei grossen oder bei grossen und kleinen Risiken)
- Antikoagulation (AK) (Blutverdünnen) in reduzierter Dosis
- Antikoagulation in therapeutischer Dosis

Eine TN stellt stets eine Risiko-Nutzen-Abwägung dar, wobei bei dieser stets die Patientinnen/Patienten-Präferenz zu berücksichtigen ist.

Abb. 2: VTE, Therapiestrategien



Ausgedehnte vs. partielle Abklärung

Ob man eine ausgedehnte oder eine partielle Abklärung durchführen möchte, beruht sowohl auf der Patienten- als auch der ärztlichen Präferenz. Untersuchungen haben gezeigt, dass auch mit einer ausgedehnten Abklärungsstrategie ca. 20% der Thrombophilien verpasst werden. Eine Abklärung, die sämtliche bekannten Polymorphismen und Risikofaktoren beinhaltet, würde die Kosten ins Unermessliche treiben und bleibt eine Illusion. Das unten vorgeschlagene Profil einer ausgedehnten Abklärung versucht die häufigsten klinisch relevanten (Niedrig-Risiko-TN) sowie auch die selteneren hoch relevanten Thrombophilien (Risiko-TN) abzudecken, um letztendlich eine so weit wie möglich evidenzbasierte Therapie vorschlagen zu können.

In Tabelle 1 (dunkelblauer oberer Teil) beschreibe ich eine ausgedehnte Abklärungsstrategie, die sich an Abklärungsschemata diverser universitärer Kliniken, an denen ich gearbeitet habe, sowie an Fachliteratur anlehnt. Für diejenigen, die die Abklärungen individualisieren wollen, beschreibe ich einzelne Blöcke, die man frei miteinander kombinieren kann. Die hellblauen Blöcke im unteren Tabellenteil stellen Zusatzuntersuchungen dar, die man je nach Klinik oder Initialbefunden dazu- oder nachbestellen kann.

Präanalytik

Die Präanalytik ist das A und O der Gerinnungsanalytik. Fehler in der Präanalytik können v.a. zu falsch tiefen Messwerten und somit zu falschen Diagnosen führen.

Die Monovette für gerinnungsphysiologische Untersuchungen ist mit einer Citratlösung vorpräpariert und muss exakt bis zur Markierung gefüllt werden, weil sonst falsche Konzentrationsverhältnisse resultieren und zu falschen Messwerten und falschen Diagnosen führen.

Wir empfehlen eine Venipunction mit einem grossen Kanüledurchmesser (im Idealfall 19G = 1,1 mm, nicht «kleiner» als 21G = 0,8 mm, d.h. bitte keine 22-G-Nadeln. Da man mehrere Röhrchen füllen müssen, ist das Handling kritisch. In unseren Händen helfen Butterfly-Nadeln mit kurzen Schläuchen (kürzer als 15 cm Länge), um erfolgreiche und Venen-schonende Blutentnahmen durchführen zu können.

Das erste zu füllende Röhrchen sollte – wegen der Gefahr einer Punktions-bedingten Probenkontamination mit Gewebefaktor (tissue factor) oder mit Thrombin (FIIa) – stets ein Serumröhrchen sein. (Bei diesem Röhrchentyp spielt eine allfällige Gerinnungsaktivierung durch die Punktion keine Rolle.) Nach dem ersten Serumröhrchen sollten dann alle Citratröhrchen folgen, dann die EDTA-Röhrchen und letztendlich allenfalls weitere Serumröhrchen.

Zusammenfassung

Eine Thromboseneigungs-Abklärung (TN) ist eine aufwendige diagnostische Massnahme, die dann eingesetzt werden sollte, wenn sie mit einer hohen Prätest-Wahrscheinlichkeit zu therapeutisch relevanten Konsequenzen führen wird. Die TN ist nur dann eine Krankenkassenpflichtige Leistung, wenn der Patient bereits eine Thromboembolie erlitten hat. Meistens wird die TN das venöse Gefässbett (tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien) betreffen. Sonderfälle sind die Abklärung von rezidivierenden Aborten (s. APS) und unklaren arteriellen Thromboembolien (s. myeloproliferative Neoplasien). Die TN kann genetische Tests beinhalten. Patienten müssen dazu gemäss GenLex vom verordnenden Arzt informiert werden. Wir stehen Ihnen gerne zur Seite, wenn es darum geht, Abklärungen zu planen oder Resultate zu interpretieren und zu gewichten. Es empfiehlt sich, die Konsequenzen, die man aus einer TN zieht, im persönlichen Gespräch mit dem betroffenen Patienten im Sinne einer individualisierten Risiko-Nutzen-Abwägung zu diskutieren.

Tabelle 1:

Parameter	Gefässbett	1. Schritt	2. Schritt	Weiter	Komplett	Taxpunkte	Material
Blutbild (BB) mit Diff.	a + v	Kl BB	Diff.		BB mit Diff.	14,6 26,0	EDTA
Gerinnungsstatus	a + v				aPTT Quick/PT Fbg (Clauss) TZ D-Dimere	8,7 6,0 13,8 9,2 32,0	Citrat
Fbg (Ag)	a + v				Fbg (Ag) a+v	28,0 imm	Citrat
FII	a + v				FII	35,0	Citrat
FVL	v + p	aPCR ¹	FVL ²		aPCR FVL	31,0 154,0 + 93,0	Citrat ¹ EDTA ²
PT ₂₀₂₁₀	v + p	PT ₂₀₂₁₀ ²			PT ₂₀₂₁₀	154,0 + 93,0	EDTA
AT	v + p	Akt. (IIa)	Akt. (Xa)	Ag	Akt. (IIa) Akt. (Xa) Ag	21,0 21,0 78,0	Citrat
PrC	v + p	Akt. od Chromogen	Chromogen od Akt.	Ag	Akt. Chromogen Ag	52,0 56,0	Citrat
PrS	v + p	PrS Akt.	Ag _{frei}	Ag _{total}	PrS Akt. PrS Ag _{frei} PrS Ag _{total}	45,0 60,0 60,0	Citrat
APS	v + a + p	LA ACL IgG/IgM B2GP IgG + M				je 49,0 je 29,0 je 36,0	Citrat Serum
P. vera	v + a	JAK-2 (E 12)				345,0	EDTA
E.T.	v + a	JAK-2			JAK-2 (E 12) JAK-2 (E 14) MPL CALR	430,0 345,0 376,0 376,0	EDTA
Entzündung	v + a	CRP	Il-6		CRP Il-6	10,0 87,0	Serum
Vasculitis	a	RhF, ANA, ANCA, dsDNA			RhF ANA ANCA dsDNA	7,4 50,0 52,0 52,0	Serum
FVIII	v + a	FVIII Akt.				56,0	Citrat
Paraprotein		Protein- elektrophorese Immunfixation	IgG, IgA, IgM			150,0	Serum

¹ Die Resistenz gegen aktiviertes Protein C (aPCR) ist ein funktioneller Gerinnungstest (man benötigt dafür kein Patienteneinverständnis), der in Citratplasma durchgeführt wird.

² Die Bestimmungen der Faktor-V-Leiden- und der Prothrombin-Mutation mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) gelten als Gentests, benötigen daher ein vom Patienten erteiltes Einverständnis an den verordnenden Arzt und werden in einer EDTA-Vollblutprobe (nicht zentrifugieren!) bestimmt.

Kommentare zu den einzelnen Bausteinen

Blutbild mit mikroskopischer Differenzierung
(Kommentar s.a. Polycythaemia vera und Essentielle Thrombozytose)

Die Bestimmung des Blutbildes mit mikroskopischer Differenzierung dient der

- Identifikation und der Klassifikation einer allfälligen Anämie bzw. eines latenten Eisenmangels
- Identifikation einer Polyglobulie, die ein Zeichen einer P. vera sein kann
- Identifikation einer Thrombozytose (insbesondere bei neg. CRP), die ein Zeichen einer ET sein kann

Die Häufigkeit (Inzidenz) einer P. vera liegt bei ca. 1:50'000, diejenige einer ET bei ca. 1:4000.

Fibrinogen funktionell und antigenetisch

- Identifikation einer Hyperfibrinogenämie = Risikofaktor für arterielle und venösen TF
- Identifikation einer angeborenen Dysfibrinogenämie = RF für ATE und VTE (Unterschied FBG ag: FBG fkt >30 % im Allg. bei niedrigen FBG-Werten)

Die Häufigkeit einer angeborenen Dysfibrinogenämie liegt bei ca. 1:1'000'000.

Aktivität des Gerinnungsfaktors II (FII Akt.)

- Identifikation eines Vitamin-K-Mangels (s. Vitamin-K-abhängige Inhibitoren)

Resistenz gegen aktiviertes Protein C (aPCR)

- Die aPCR ist ein funktioneller Gerinnungstest (bestimmt als Ratio zweier Gerinnungszeiten im Citratplasma). Unterschreitet diese Ratio einen Grenzwert, so liegt eine aPCR vor. Es gibt diverse Ursachen einer aPCR. Dazu gehören angeborene Ursachen wie das FVL (s.u.), aber auch eine Vielzahl erworbener Ursachen. Eine aPCR ist kompatibel mit einem FVL, aber nicht beweisend. Eine negative aPCR schliesst das Vorliegen einer FVL-Mutation mit einer sehr grossen Wahrscheinlichkeit aus.

Genetische Polymorphismen

- Faktor-V-Leiden (R506Q) ist keine Erkrankung, es handelt sich um einen Polymorphismus. Es entspricht einer vererbten Eigenschaft ähnlich der Hautfarbe, der Haarfarbe, der Augenfarbe. Das FVL ist ein RF für VTE. Die Häufigkeit liegt bei 6 %. Das relative Risiko (RR) für VTE bei heterozygotem FVL liegt bei 3–5× und bei homozygotem FVL bei 40–80×.

- Prothrombin-Mutation ist ebenfalls ein Polymorphismus, der einen venösen RF darstellt. Das RR für heterozygoten PT₂₀₂₁₀ liegt bei ca. 2×.
- Es gibt weitere Polymorphismen, die bei gleichzeitigem Vorliegen z.B. mit FVL das RR zusätzlich erhöhen.

Inhibitoren-Mängel

- Antithrombin (AT) ist ein nicht Vitamin-K-abhängiger Inhibitor, Protein C (PrC) und Protein S (PrS) sind Vitamin K-abhängige Inhibitoren.
- Inhibitoren-Mängel können angeborener und erworbener Natur sein. Angeborene Mängel sind selten mit einer Häufigkeit von ca. 1:10'000 für alle 3 Inhibitoren. Erworbene AT-Mängel können bei ausgedehnten Nekrosen, bei Therapie mit indirekten Antikoagulantien, bei intravaskulärem Verbrauch bei systemic inflammatory Syndrome oder Sepsis auftreten. Die häufigsten Ursachen für erworbene PrS- und PrC-Mängel sind Vitamin-K-Mangel, Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten sowie bei Frauen eine hormonelle Antikonception und Substitution.
- Bei Verdacht auf einen Inhibitoren-Mangel empfehlen wir immer eine Bestätigung durch eine unabhängige zweite Blutentnahme z.B. 1 Monat später.
- Wenn das Mittel beider Resultate nach wie vor einen Verdacht auf einen Inhibitoren-Mangel nahelegt, kann man mittels Gensequenzierung die Identifikation der zugrundeliegenden Mutation (bedingt ein zusätzliches EDTA-Röhrchen **und** die schriftliche Zustimmung des Patienten **und** eine Kostengutsprache der KK inkl. ausgefülltem SGMG-Formular) vorantreiben. Wir unterstützen Sie gerne bei Fragen oder Anliegen hierzu.
- Klinisch relevante angeborene AT-Mängel/Mutationen können sogar bei normalen AT-Werten vorliegen. Deswegen empfehlen wir bei Verdacht auf AT Mangel (grenzwertiger Suchtest 70–80 %), im nächsten Schritt alle 3 Testvarianten (Antigen, den FIIa abhängigen und den FXa-abhängigen Aktivitätstest) durchzuführen.
- Klinisch relevante angeborene PrC- und PrS-Mängel haben im Allgemeinen niedrigere mittlere Antigen- und Aktivitätswerte als AT-Mängel. Bei reduzierter Aktivität eines Inhibitoren (AT, PrC, PrS) liegt die Prätest-Wahrscheinlichkeit bei 50%. Gemäss Casper et alii (Thromb Haemost 2012; 108:247-57) wurde bei Inhibitoren-Mängeln beim Unterschreiten von folgenden Aktivitätswerten die entsprechende Prätest-Wahrscheinlichkeit (PTWS) für das Auffinden einer zugrundeliegenden Mutation gefunden: AT <70% (60% PTWS), PrC <65% (35%) und PrS <50% (20%).

Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (APS)

- Zum APS gibt es die sog. Sydney-Kriterien. Diese besagen, dass zur Diagnose eines APS sowohl ein klinisches Kriterium (arterielle oder venöse TE oder rezidivierende Aborte) als auch mindestens 1 von 3 Laborkriterien erfüllt sein müssen. Zu diesen Laborkriterien gehören ein positives Lupus Antikoagulans (LA), ein positiver Anticardiolipin-Antikörper-Titer (IgG oder IgM) oder ein positiver Antibeta-2-Glykoprotein-AK-Titer.
- Die Internationale Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (ISTH) definiert ein positives Lupus Antikoagulans durch verschiedene obligate und fakultative Kriterien (Verlängerung der relevanten Gerinnungszeit z.B. DRVVT-Normalisierung dieser Gerinnungszeit durch Zugabe von einem Überschuss an Phospholipiden, fehlende Normalisierung im Mischversuch).
- Die ISTH empfiehlt, dass man mindestens 2 verschiedene Suchtests (z.B. DRVVT-, aPTT-, anderer LA-abhängiger Test) durchführen sollte, bevor man ein LA ausschliesst.
- Die Cut-off-Werte für einen positiven APS-Antikörper-Titer (ACL oder b2GP) sind extrem wichtig in Bezug auf Sensitivität und Spezifität. Die cutoff-Werte sind abhängig von der verwendeten Gerinnungstechnologie, den Reagenzien und der untersuchten Patientenpopulation. Vor kurzer Zeit kamen zu diesem Thema neue Publikationen heraus, welche die Cut-off-Werte für einige Applikationen relevant gesenkt haben.

Myeloproliferative Neoplasien

- Patienten mit einer Polyglobulie können eine Polycythaemia vera aufweisen. Bei Polyglobulie empfiehlt sich eine genaue Anamnese bezüglich konkomitanten Lungenleiden, eine körperliche Untersuchung bezüglich Hepatosplenomegalie, ggf. eine Abdomensonographie und ggf. Laborzusatzuntersuchungen (Retikulozyten, Creatinin, LDH, Erythropoietin-Spiegel, arterielle Blutgasuntersuchung). Bei Verdacht auf P. vera ist die Bestimmung der JAK-2-Mutation (V617F im Exon 12 oder andere Mutationen im Exon 14) eine Stütze der Diagnose.
- Bei Patienten mit einer unerklärten (d.h. CRP negativ, kein Eisenmangel) Thrombozytose sind folgende Mutationen hinweisend auf eine ET: JAK-2, MPL, CALR.

Abkürzungen:

Abbildung (Abb.)
 Aktivität (Akt.)
 Anti-Cardiolipin (ACL)
 Antigen (Ag)
 Anti-doppelsträngige DNA-Antikörper (dsDNA)
 Anti-nukläre Antikörper (ANA)
 Anti neutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA)
 Antikoagulation (AK)
 Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (APS)
 Antithrombin (AT)
 arteriell (a)
 arterielle Thromboembolie (ATE)
 beta2-Glykoprotein (b2GP)
 Calretikulin (CALR)
 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)
 enzyme immuno assay (EIA)
 essentielle Thrombocythaemie (ET)
 Faktor-V-Leiden (FVL)
 Fibrinogen (Fbg)
 Gerinnungsfaktor II (FII)
 Gerinnungsfaktor VIII (FVIII)
 Heparin-induzierte Thrombopenie (HIT)
 Immunoglobulin (Ig)
 Interleukin 6 (IL-6)
 Janus Kinase 2 (JAK-2)
 Lupus Antikoagulans (LA)
 plazentär (p)
 Polycythaemia vera (PV)
 Polymerase Kettenreaktion (PCR)
 Protein C (PrC)
 Protein S (PrS)
 Prothrombin-Mutation G₂₀₂₁₀A (PT₂₀₂₁₀)
 relatives Risiko (RR)
 Resistenz gegen aktiviertes Protein C (aPCR)
 Rheumafaktor (RhF)
 Risikofaktor (RF)
 Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Genetik (SGMG)
 Thromboseneigung (TN)
 venös (v)
 venöse Thromboembolie (TE)