

## Genetische Thrombophiliediagnostik

entsprechend dem Gendiagnostikgesetz

### 1 Grundlagen

Als *Thrombophilie* wird ein Zustand bezeichnet, bei dem eine erhöhte Thromboseneigung infolge einer Störung des Hämostasesystems besteht. Die Störungen des Hämostasesystems können hereditär (vererbt) oder/und im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen (u. a. nach Operationen, bei Tumorerkrankungen) erworben werden. Hereditäre Störungen werden meist nach der ersten manifesten Thrombose oder im Rahmen von Familienuntersuchungen erkannt.

Die hereditäre Thromboseneigung entsteht durch Mutationen in den Genen einzelner Gerinnungsfaktoren. Klinisch bedeutungsvoll und relativ häufig sind die folgenden 3 Genvariationen zu nennen: Faktor V-Leiden-Mutation, Prothrombin G20210A-Variation (Faktor II-Mutation) sowie MTHFR (Methylen-Tetrahydro-folsäure-Reduktase)-C677T-Mutation.

Meist weist man die obengenannten Variationen in nur einem Gen, z. B. im Faktor-V-Gen, auf. Kombinationen mit Variationen in den anderen Genen sind jedoch möglich.

### 2 Nachweis der genetischen Variationen in den Gerinnungsfaktoren

Die Mutationen in den Genen der o. g. Gerinnungsfaktoren können durch molekulargenetische Verfahren in einer Blutprobe bestimmt werden.

### 3 Was bedeutet der Nachweis der oben genannten Mutationen?

Die *Faktor-V-Leiden-Mutation* (Austausch der Nukleinsäurebase Guanin gegen Adenin an der Position 1691 im Exon 10 des Faktor-V-Gens) führt zu einem Aminosäureaustausch in dem Faktor-Va-Protein. Dadurch wird der in der Gerinnungskaskade aktivierte Faktor V durch das aktivierte Protein C nur verlangsamt abgebaut (APC-Resistenz). 20 bis 30% der Patienten mit venösen Thrombosen sind Faktor V-Leiden-Träger.

Verschiedene Studien zeigen, dass eine heterozygote (nur auf einem Strang der Desoxyribonukleinsäure lokalisierte) Mutation ein 5- bis 10fach erhöhtes und solche mit einer homozygoten (auf beiden Nukleinsäuresträngen liegenden) Mutation ein 50- bis 100fach höheres Thromboserisiko als normale Personen besitzen.

Die *Prothrombin G20210A-Mutation* führt zur verstärkten Synthese von Prothrombin. Träger der heterozygoten Mutation zeigen eine um 30%, Personen mit einer homozygoten Mutation eine um 70% erhöhte Prothrombinsynthese. Personen mit dieser Mutation besitzen das zweitgrößte Risiko für eine hereditäre Thrombophilie.

Die *MTHFR-C677T-Mutation* führt in homozygoter Form zu erhöhten Homocysteinwerten. Die Folge ist ein 2-3fach erhöhtes Thromboserisiko; 15 bis 20% der Patienten mit tiefen Venenthrombosen weisen diesen Risikofaktor auf.

Wenn bei Ihnen eine Variation einer der genannten Gerinnungsfaktoren festgestellt wird, ist zu entscheiden, ob Sie zeitweilig oder auch eine längere Zeit eine *Therapie mit Gerinnungshemmern*, z. B. mit niedermolekularem Heparin oder oralen Antikoagulanzen, durchführen sollten. Dieses hängt von Ihrem individuellen Gefährdungsgrad für eine Thrombose bzw. Thromboembolie ab.

Bei der Entscheidung für oder gegen die Anwendung von Gerinnungshemmern muss man das Thromboserisiko gegen mögliche Nebenwirkungen der Therapie (z. B. Blutungsgefahr) abwägen. *Folgende Faktoren sind dafür u. a. bedeutungsvoll: Derzeitige oder vorausgegangene Thrombosen bzw. Thromboembolien, andere Grundkrankheiten (z. B. Tumore), heterozygote oder homozygote Mutationen in den Genen der Gerinnungsfaktoren, Schwangerschaft, hormonelle Kontrazeption.*

Ihr behandelnder Arzt wird mit Ihnen individuell festlegen, welcher Weg für Sie einzuschlagen ist. Selbstverständlich steht Ihnen auch unser Labor beratend zur Seite.

Stand: Februar 2010

Autoren: D. Sandow, S. Hofäcker