

Informationsblatt für Zuweiser über das Thrombophilie-Screening und die Dauer der Antikoagulation

Hintergrund und Limitationen:

Die laborchemische Testung verschiedener - oft angeborener - Thromboseneigungen, welche zu Veränderungen der Gerinnungskaskade führen, wird unter Thrombophilie-Screening zusammengefasst. Davon abzugrenzen sind andere Risikofaktoren für Thromboembolien wie Nikotinabusus, östrogenhaltige Kontrazeptiva oder Adipositas.

Stark limitierend in der Anwendung des Thrombophilie-Screenings ist jedoch, dass vor allem der Nachweis der häufigsten Thrombophilien bei Betroffenen ohne vorangegangenes thromboembolisches Ereignis, außerhalb von Schwangerschaft bzw. Wochenbett und Wahl der Kontrazeptiva, meist keine therapeutische Konsequenz nach sich zieht. Auch bei stattgehabtem thromboembolischem Ereignis hat das Ergebnis zumeist wenig Einfluss auf die Dauer der Antikoagulation und so bleiben die allgemeinen aktuellen Therapiegrundsätze durch die Ergebnisse eines Thrombophilie-Screenings meist unverändert:

- 3-6 Monate therapeutische Antikoagulation nach provozierter venöser Thromboembolie (Pulmonalembolie oder Beinvenenthrombose) mit passagerem Risikofaktor (östrogenhaltige Kontrazeptiva oder Schwangerschaft / Wochenbett, chirurgische Eingriffe, Hospitalisierung, passagere Immobilität).
- Antikoagulation auf unbestimmte Dauer wird favorisiert nach erster spontaner venöser Thromboembolie (insbesondere Pulmonalembolie und proximaler Beinvenenthrombose) oder zumindest 2 voneinander unabhängigen venösen Thromboembolien ohne klaren situativen Risikofaktor gegenüber einer zeitlich limitierten Antikoagulation.
- Bei stattgehabtem thromboembolischem Ereignis unter Hormoneinfluss (östrogenhaltige Kontrazeptiva oder Schwangerschaft / Wochenbett) oder nach spontanem Auftreten mit anschließend zeitlich limitierter Antikoagulation ist in einer darauffolgenden Schwangerschaft sowie dem Wochenbett eine Thromboseprophylaxe indiziert.

Einzig das Vorliegen eines Antiphospholipidsyndroms hat eine unmittelbare therapeutische Konsequenz, da bei schweren Fällen ein Vitamin-K Antagonist favorisiert wird. Deshalb führt unsere Klinik insbesondere genetische Untersuchungen, auch im Hinblick auf die mögliche psychische Belastung der Betroffenen und deren Familie im Falle auffälliger Befunde, nur bei entsprechender Indikation bzw. therapeutischer Konsequenz durch. Diese Überlegungen spiegeln sich auch in den Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften wider, die einen ungezielten Einsatz dieser Untersuchungen klar ablehnen.

Antikoagulation auf unbestimmte Dauer:

Für eine zeitlich unlimitierte Antikoagulation nach einer Thromboembolie stehen neben klassischen Vitamin-K Antagonisten mittlerweile auch als zugelassene Option Rivaroxaban 10mg einmal täglich oder Apixaban 2.5mg zweimal täglich zur Verfügung, wenn eine volle Antikoagulation über 6 Monate bereits erfolgt ist unabhängig vom zuvor gewählten Agens.

Indikationen für ein Thrombophilie-Screening:

Mögliche Indikationen im klinischen Alltag stellen folgende Szenarien dar:

Verschreibung kombinierter oraler Kontrazeptiva:

Die aktuelle S3 Leitlinie der gynäkologischen Fachgesellschaften empfiehlt zwar im Allgemeinen auf den Einsatz eines Thrombophilie-Screenings vor Verordnung eines Kontrazeptivums zu verzichten (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-015>), jedoch wird die Indikation in der klinischen Praxis bei entsprechender individueller Risikoanamnese oder Einschätzung durch den FA / die FÄ für Gynäkologie manchmal gestellt.

Auffällige Familienanamnese:

Bei entsprechend bekannter Thrombophilie in unmittelbarer Verwandtschaft ersten Grades kann die Indikation zur Testung gestellt werden. Jedoch sollte auch hier die Indikation auch auf ihre klinische Konsequenz vor der Testung hinterfragt werden, da außerhalb von Schwangerschaft bzw. Wochenbett oftmals die therapeutische Konsequenz gering ist.

Stattgehabte thromboembolische Ereignisse bei Frauen im gebärfähigen Alter:

Eine mögliche Thrombophilie könnte eine Indikation zur Thromboseprophylaxe in einer nachfolgenden Schwangerschaft und im Wochenbett bekräftigen bzw. Auswirkung auf die Dosierung der empfohlenen Antikoagulation haben. Zu berücksichtigen ist, dass bei Betroffenen nach einem thromboembolischen Ereignis unter Hormoneinfluss oder spontanem Auftreten ohnehin die Empfehlung einer Thromboseprophylaxe in Schwangerschaft bzw. Wochenbett besteht.

Frauen im gebärfähigen Alter ohne stattgehabte thromboembolische Ereignisse:

Eine mögliche Thrombophilie kann je nach Schweregrad eine Indikation zur Thromboseprophylaxe im Wochenbett oder auch für die gesamte Schwangerschaft darstellen.

Stattgehabte thromboembolische Ereignisse mit und ohne auslösende Risikofaktoren:

Ein genetisches Thrombophiliescreening nach stattgehabten thromboembolischen Ereignissen wird aufgrund der fehlenden therapeutischen Konsequenz außerhalb von Schwangerschaft und Wochenbett nicht für alle Patienten empfohlen. Das Vorhandensein von Antiphospholipid-Antikörpern kann jedoch eine Auswirkung auf die empfohlene Therapie haben.

Laboruntersuchungen und mögliche Interferenz mit Antikoagulantien:

Nach Stellung der entsprechenden Indikation und Einholung des Einverständnisses ist die Testung in jedem niedergelassenen Labor nach Zuweisung durch den niedergelassenen Arzt/Ärztin möglich – weiters sollte die laufende Antikoagulation angegeben werden, da diese in Abhängigkeit der gewählten Substanz gewisse Werte beeinflussen kann. Ein vollumfassendes Thrombophilie-Screening umfasst aktuell folgende Werte, wobei bei den allermeisten Patienten und klinischen Situationen nur einzelne Untersuchungen davon indiziert sind:

- Antithrombin III – CITRAT
- Protein C / S – CITRAT
- Antiphospholipid-Screening (Lupus Antikoagulans, Anti-Cardiolipin Antikörper, Anti-β₂-Glycoprotein-Antikörper) – CITRAT und SERUM
- APC Resistenz bzw. Faktor V Leiden Mutation – CITRAT und EDTA
- Prothrombin-G20210A Mutation (Faktor II) – EDTA

Laufende Antikoagulationen, Begleiterkrankungen der Leber und Niere, sowie Akut-Phase-Reaktionen und rezente Thrombosen können Gerinnungsparameter beeinflussen. Für ein Thrombophilie-Screening ist wichtig zu bedenken, dass eine Antikoagulation mit einem Vitamin-K Antagonisten die sinnvolle Bestimmung von Protein C und Protein S verhindert und laufende DOAK Therapien manchmal antagonisiert werden müssen. Sollten alle Untersuchungen indiziert werden, sind im Regelfall 2xCitrat, 1xSerum, 1xEDTA-Röhrchen notwendig.

Kostenübernahme durch die Sozialversicherung:

Grundsätzlich stellen die genannten Laboruntersuchungen für ein Thrombophilie-Screening eine Kassenleistung dar bei entsprechender Indikation und Fragestellung.

Im aktuellen Leistungskatalog werden Protein C / S Analyse jedoch nur bis zum 55. Lebensjahr routinemäßig übernommen und die Testung der APC-Ratio vor hormoneller Kontrazeption ohne Thromboseanamnese stellt im Regelfall keine Kassenleistung dar und muss von der Betroffenen übernommen werden.

Im Einzelfall empfiehlt sich hier die Rücksprache mit dem niedergelassenen Laborinstitut vor Abnahme oder Übermittlung der Proben.

Thrombophilien:

Antithrombin III – Mangel:

Der schwere AT-III Mangel stellt eine seltene, aber oftmals klinisch auffällige Thrombophilie dar. Im Labor zeigt sich oftmals eine deutliche und persistierende AT-III Verminderung. Differentialdiagnostisch sollte eine Leberzirrhose oder ein nephrotisches Syndrom ausgeschlossen werden.

Sollte sich eine deutliche und persistierende AT-III Verminderung laborchemisch zeigen, empfiehlt sich eine Vorstellung an der Gerinnungsambulanz unter Vorlage einer entsprechenden Überweisung und aller Vorbefunde nach telefonischer Terminvereinbarung (057255-25936) zur Bestätigung und ggfs. genetischen Testung.

Bei betroffenen Frauen ohne stattgehabte thromboembolische Ereignisse muss in der Schwangerschaft bzw. Wochenbett eine Thromboseprophylaxe evaluiert werden.

Protein C / Protein S – Mangel:

Protein C und Protein S – Mangel sind seltene Thrombophilien durch Mutationen dieser Vitamin-K abhängigen Proteine der Gerinnungskaskade. Bei erniedrigter Aktivität von Protein C oder Protein S müssen mögliche und häufige Differentialdiagnosen zu einer genetischen Form des Protein C / Protein S – Mangels berücksichtigt werden:

- Schwangerschaft
- Orale Kontrazeptiva
- Akute Thrombose
- Hepatopathie
- Nephrotisches Syndrom
- Antikoagulation mit einem Vitamin-K Antagonisten

Sollte sich mehrfach und nach Ausschluss der angeführten Differentialdiagnosen eine relevante Erniedrigung von Protein C oder Protein S im Blut zeigen, empfiehlt sich eine Vorstellung an der Gerinnungsambulanz unter Vorlage einer entsprechenden Überweisung und aller Vorbefunde nach telefonischer Terminvereinbarung (057255-25936) zur Bestätigung und ggfs. genetischen Testung.

Bei betroffenen Frauen ohne stattgehabte thromboembolische Ereignisse muss in der Schwangerschaft bzw. Wochenbett eine Thromboseprophylaxe evaluiert werden.

Antiphospholipid-Syndrom:

Das Antiphospholipid-Syndrom ist definiert durch ein wiederholt auffälliges Antikörperprofil in Kombination mit entweder thromboembolischen Ereignissen (venös oder arteriell) oder relevanten Schwangerschaftskomplikationen (3 Früh-Aborte, ein intrauteriner Fruchttod nach der 10. Schwangerschaftswoche oder eine Frühgeburt aufgrund von Prä-/Eklampsie oder plazentarer Insuffizienz).

Positive Antiphospholipid-Antikörper kommen auch in unterschiedlicher Ausprägung nach Akut-Phase Reaktionen vor und sollten idealerweise bei Patientinnen, die aktuell nicht schwanger sind, erfolgen. Weiters sollte ein Abstand von zumindest 6 Wochen zur letzten Fehlgeburt bzw. Schwangerschaft eingehalten werden.

Ein positives Ergebnis muss auf Grund der möglichen reaktiven Ursachen nach 12 Wochen kontrolliert werden. Vor allem niedrig-positive Antikörpertiter sind oft passager.

Sollte sich ein positives Ergebnis bei Patientinnen, die die klinischen Kriterien erfüllen, bestätigen, empfiehlt sich eine Vorstellung an der Gerinnungsambulanz unter Vorlage einer entsprechenden Überweisung und aller Vorbefunde nach telefonischer Terminvereinbarung (057255-25936) zur Bestätigung, da bei schweren Antiphospholipid-Syndromen eine Aspirin- oder Vitamin-K-Antagonisten Behandlung evaluiert werden sollte. Insbesondere bei hohen Antikörpertitern oder nach arteriellen Ereignissen empfehlen wir die Vorstellung an unserer Ambulanz auch bereits vor der erneuten Kontrolle der Antikörpertiter.

APC Resistenz bzw Faktor-V-Leiden Mutation:

Die Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC) ist mit 95% der Fälle der häufigste angeborene Risikofaktor für eine Thrombophilie. Der Vererbungsmodus der dahinterliegenden Faktor-V-Leiden-Mutation ist autosomal dominant.

Als Suchtest wird zunächst eine APC-Ratio im Blut bestimmt. Ist diese unauffällig, besteht keine Indikation zu einer weiteren genetischen Testung. Ist die APC Ratio jedoch erniedrigt, sollte zur Bestätigung eine genetische Testung der Faktor-V-Leiden-Mutation erfolgen, ob eine heterozygote oder homozygote Mutation vorliegt.

Die Prävalenz für eine heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation beträgt in der europäischen Bevölkerung ca. 7%. Die Betroffenen haben ein 7-fach höheres Thromboserisiko als Betroffene ohne diesen Defekt, jedoch wird auf Grund des in absoluten Zahlen geringen Risiko für Komplikationen (0.06% thromboembolische Ereignisse / Jahr) der heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation als milde Thrombophilie bezeichnet und geht mit einer normalen Lebenserwartung einher. Das Thromboembolierisiko verstärkt sich jedoch weiter, wenn andere genetische oder

externe Risikofaktoren wie Nikotinabusus hinzukommen. So bedingt die Einnahme von östrogenhaltigen Kontrazeptiva ein 30-fach höheres Risiko. Auch eine Schwangerschaft erhöht für die betroffenen Frauen das Thromboserisiko, wobei das höchste Risiko im Puerperium (Wochenbett, bis 6 Wochen nach Entbindung) besteht. Jedoch gibt es keine klare Assoziation einer hetero- oder homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation mit Fehlgeburten und das Vorhandensein einer Faktor-V-Leiden-Mutation beeinflusst in der Regel nicht die Dauer einer Antikoagulation nach einem stattgehabten Ereignis.

Auf Grund der Häufigkeit der heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation verweisen wir auf das eigene Informationsblatt für diese Konstellation, wobei der überwiegende Anteil der Konsequenzen nur Frauen im gebärfähigen Alter betrifft (siehe Homepage der Gerinnungsambulanz der SALK), weshalb auch die Indikation zur Testung immer kritisch evaluiert werden sollte (siehe Abschnitt „Hintergrund und Limitationen“).

Eine strikte situative Thromboseprophylaxe wird jedoch allen Betroffenen empfohlen (siehe Appendix Tabelle 1).

Die Prävalenz für eine homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation beträgt in der europäischen Normalbevölkerung deutlich unter 1%. Bei einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation besteht ein 50 – 100-fach höheres relatives Risiko für das Auftreten von Venenthrombosen und wird als schwere Thrombophilie klassifiziert. Das Risiko verstärkt sich zusätzlich, wenn andere Risikofaktoren hinzukommen.

Darum empfehlen wir eine Vorstellung der Betroffenen mit einer homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation oder einer heterozygoten Faktor-V-Leiden und zusätzlichen Prothrombin-G20210A Mutation an der Gerinnungsambulanz unter Vorlage einer entsprechenden Überweisung und aller Vorbefunde nach telefonischer Terminvereinbarung (057255-25936). Hier werden die aktuell gültigen Empfehlungen besprochen und schriftlich mitgegeben.

Prothrombin-G20210A Mutation (Faktor II):

Die Prothrombin-G20210A Mutation in der Promoterregion des Faktor II ist die zweithäufigste Thrombophilie und hat einen autosomal dominanten Vererbungsmodus. Die Prävalenz für eine heterozygote Mutation beträgt in der europäischen Bevölkerung ca. 1-2% und wird als milde Thrombophilie bezeichnet. Auch beeinflusst das Vorhandensein der heterozygoten Mutation nicht die Dauer einer Antikoagulation nach einem stattgehabten Ereignis.

Die Verordnung östrogenhaltiger Präparate sollte nur nach strenger Risiko-/Nutzenabwägung und ausführlicher Aufklärung durch den FA/die FÄ für Gynäkologie erfolgen, da das Risiko für thromboembolische Ereignisse bei zusätzlichen Risikofaktoren wie positiver Familienanamnese (Ereignis bei erstgradigen Verwandten) oder Nikotinabusus deutlich ansteigt. Wir empfehlen, auf rein gestagenhaltige Präparate (z.B: Cerazette, Mirena, etc.) oder mechanische Formen der Kontrazeption auszuweichen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen."

Das Management von Frauen in der Schwangerschaft oder Wochenbett mit heterozygoter Prothrombin-G20210A Mutation entspricht der Betroffenen mit heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation. Darum verweisen wir auf das eigene Merkblatt für diese Konstellation, (siehe Homepage der Gerinnungsambulanz der SALK): Eine strikte situative Thromboseprophylaxe wird allen Betroffenen empfohlen (siehe Appendix Tabelle 1).

Wir empfehlen eine Vorstellung Betroffener mit einer homozygoten Prothrombin-G20210A Mutation oder einer heterozygoten Faktor-V-Leiden und zusätzlichen Prothrombin-G20210A Mutation an der Gerinnungsambulanz unter Vorlage einer entsprechenden Überweisung und aller Vorbefunde nach telefonischer Terminvereinbarung (057255-25936). Hier werden die aktuell gültigen Empfehlungen besprochen und schriftlich mitgegeben.

Appendix Tabelle 1:

Strikte situative Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin (z.B. Enoxaparin 40mg 1x/Tag s.c.) bei Auftreten von zusätzlichen transienten Risikofaktoren nach individueller Risiko-Nutzenabwägung, wie zum Beispiel:

- bei Bettlägerigkeit über 3 Tage (unabhängig von der Ursache)
- bei Hospitalisierung
- bei längeren Flugreisen (> 8 Stunden)
- postoperativ bis zu 28 Tage nach der Operation (ambulant fortzusetzen)
- bei (teilweiser) Immobilisierung wie z.B. Beingips, Schienen etc.

Eine Dosisanpassung bzw. Therapiemonitoring mittels anti-Faktor Xa-Aktivitätsmessung (Abnahme 4 Stunden nach LMWH-Applikation) ist nur bei Nierenfunktions-einschränkung, Diabetes mellitus, signifikanter Adipositas oder Kachexie, bzw. bei aktiver Blutung oder hoher Blutungsgefahr indiziert.

Quellen: Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. GTH 2022, British Journal of Hematology Arachchillage et al. 2022

Version 3.0, 24.06.2025