

Andrea Ziegler  
Dr. med.

## **Thrombophilie-Diagnostik vor hormoneller Therapie nur bei positiver Familienanamnese?**

Geboren am 13.04.1979 in Hamburg  
Staatsexamen am 7.12.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde  
Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. W. Eggert-Kruse

Angeborene Störungen des Gerinnungssystems stellen ein erhebliches Risiko für thromboembolische Ereignisse dar. Eine Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC-Resistenz) ist häufig. Sie wird in den meisten Fällen durch eine Punktmutation des Faktor V-Gens (Faktor V Leiden-Mutation) verursacht und führt aufgrund einer Hyperkoagulabilität durch eine Steigerung der Thrombinbildung zur Erhöhung des Thromboserisikos.

In der Gynäkologie ist dies besonders vor Verabreichung hormoneller Medikation von Bedeutung. Bisher wurde der Erhebung der Familien- und Eigenanamnese bez. thromboembolischer Ereignisse in der Vorgeschichte ein hoher Stellenwert in der Abschätzung, ob ein erhöhtes Risiko vorliegt, beigemessen. In der Praxis wird meistens nur im Falle einer positiven Anamnese eine laboranalytische Gerinnungsabklärung im Sinne eines Thrombophilie-Screenings vor Beginn einer hormonellen Therapie empfohlen. Es gibt jedoch bisher keine Untersuchungen darüber, ob das genannte Prozedere gerechtfertigt ist.

Aus diesem Grund führten wir eine prospektive Untersuchung bei 443 zufällig ausgewählten Frauen durch, welche sich zum ersten Mal in der endokrinologischen Ambulanz der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg vorstellten. Die Patientinnen waren bei der Erstvorstellung zwischen 13 und 89 Jahre alt (Median 49 Jahre). Den Hauptteil mit 67% bildeten Frauen mit Beschwerden, die dem klimakterischen Syndrom zuzuordnen waren.

Bei allen Patientinnen wurden in einem ausführlichen Anamnesegespräch (in über 90% durch dieselbe Person) Angaben zur eigenen Person sowie ihren Familienangehörigen erhoben. Neben thromboembolischen Ereignissen wurden die häufigsten internistischen Krankheiten, autoimmunologische Veränderungen, Medikamente, Operationen in der Vorgeschichte und demographische Daten bez. Herkunft, Alter, Größe und Gewicht, spezielle gynäkologische Parameter sowie Geburten und Aborte erfasst.

Parallel zu den Blutuntersuchungen im Rahmen der endokrinologischen Abklärung wurde ebenfalls beim Erstbesuch die Bestimmung der APC-Resistenz mit einem auf Russell Viper

Schlängengift basierenden Screening-Test durchgeführt. Bei pathologischem Ausfall des APC-Screenings wurde in einem zweiten Schritt beim zweiten Besuch innerhalb der nächsten 4 Wochen mittels molekulargenetischer Diagnostik (PCR) geklärt, ob eine Faktor V Leiden-Mutation vorlag. Die Ergebnisse des Screenings wurden in den folgenden statistischen Auswertungen den Resultaten der detaillierten Anamnese gegenüber gestellt (Chi-Quadrat-Test bzw. zweiseitiger Fisher's Exact Test). In die Auswertungen einbezogen wurden auch die Ergebnisse der klinischen Untersuchung und die Parameter der allgemeinen Labordiagnostik sowie immunologische Parameter.

Die Prävalenz einer pathologischen APC-Resistenz betrug in diesem Patientenkollektiv 13,8%. Insgesamt 11,3% des Gesamtkollektivs waren heterozygote Merkmalsträgerinnen der Faktor V Leiden-Mutation, bei einer Patientin wurde die Mutation in homozygoter Ausprägung diagnostiziert.

Patientinnen mit pathologischem Resultat des ersten Thrombophilie-Screenings in Hinblick auf die APC-Resistenz gaben in der Familienanamnese in 18,3% Thrombosen bei nahen Familienangehörigen im Vergleich zu 7,8% der anderen Frauen an ( $p < 0,01$ ). Embolien in der Familie waren insgesamt selten (2,1%), jedoch bei Familienangehörigen von Patientinnen mit auffälligen Werten der APC-Resistenz signifikant häufiger ( $p < 0,03$ ). Auch in der Eigenanamnese berichteten 9,8% der Patientinnen mit APC-Werten im pathologischen Bereich über eine frühere Thrombose gegenüber 3,1% der Frauen mit unauffälligem Ausfall des ersten Screening-Tests ( $p < 0,03$ ). Es zeigte sich also, dass bei Frauen mit einer pathologischen APC-Resistenz sowohl die Familien- als auch die Eigenanamnese bez. thromboembolischer Ereignisse in über 80% der Fälle leer war.

Weitere statistische Analysen ergaben einen Zusammenhang zwischen einer pathologischen APC-Resistenz und dem Alter sowie signifikante Zusammenhänge mit weiteren Erkrankungen, die vermehrt bei älteren Patientinnen vorkommen wie z. B. arterieller Hypertonie, Osteoporose, Diabetes mellitus Typ II und rheumatoider Arthritis. Es fand sich kein Zusammenhang eines pathologischen Ausfalls der APC-Diagnostik mit der Parität (60,7% der Frauen mit einem pathologischen Ausfall und 61,5% der Patientinnen mit unauffälligem Ergebnis hatten mindestens ein Kind) oder früheren Aborten in der Anamnese (14,8%/15,2%). Auch sonst zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge mit weiteren Anamneseparametern oder klinischen Untersuchungsergebnissen.

Obwohl somit thromboembolische Ereignisse signifikant häufiger in der Familien- und Eigenanamnese von Patientinnen mit einer pathologischen APC-Resistenz registriert wurden, zeigt das Ergebnis dieser prospektiven Studie, dass auch bei ausführlicher Anamnese in mehr

als 80% der Risikofälle keinerlei Hinweise auf thromboembolische Ereignisse beobachtet wurden. Eine Erhöhung des Thromboserisikos wurde beim Großteil der Frauen erst durch das Laborscreening erfasst. Zur adäquaten Beratung vor hormoneller Therapie ist daher die Anamnese bezüglich thromboembolischer Ereignisse bei den Patientinnen oder Familienangehörigen nicht ausreichend und sollte durch eine Thrombophilie-Diagnostik ergänzt werden.