

Rolf Koch
Dr. med.

Das Verhalten des Protein C bei Patienten mit frischen Venenthrombosen

Geboren am 03.09.1964 in Radolfzell
Reifeprüfung am 24.05.1984 in Singen / Hohentwiel
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1985/86 bis WS 1992/93
Physikum am 25.08.1987 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Mannheim
Praktisches Jahr in Mannheim (Diakonissenkrankenhaus)
Staatsexamen am 26.11.1992 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. F. Heinrich

Ausgehend von der am Krankenbett gemachten Beobachtung, daß bei etwa 20 % der Patienten mit einer frischen Venenthrombose die Aktivität des Protein C (PC) auf < 70 % vermindert war, wurde prospektiv eine Untersuchung des PC mit chromogenem Substrat bei 118 unselektierten Patienten mit frischen venösen thromboembolischen Erscheinungen vorgenommen, die in zwei Krankenhäusern (Bruchsal $n=82$, und Rockenhausen $n=36$) stationär im Zeitraum vom 1.10.1994 bis zum 31.12.1995 aufgenommen wurden. 64 Patienten waren weiblichen, 54 männlichen Geschlechts mit einem mittleren Alter von $61,2$ ($s=19,92$) bzw. $59,3$ ($s=15,28$) Jahren. Bei 91 Patienten lag eine tiefe Beinvenenthrombose ohne klinische Hinweise, bei 14 mit klinischen Hinweisen auf eine Lungenembolie vor; 8 Patienten hatten eine Lungenembolie ohne klinischen Nachweis einer Venenthrombose, 5 hatten eine Armvenenthrombose. Von den 105 Patienten mit Beinvenenthrombosen wiesen 13 einen Befall einer Venenetape, 29 einen Befall zweier, 55 einen Befall dreier und 8 einen Befall von vier Venenetafen (cruro-popliteo-femoro-iliacal) auf. 51 der Venenthrombosen waren rechts, 54 links lokalisiert; bei Frauen war die linke Seite mit 32:25, bei Männern die rechte mit 26:22 häufiger betroffen. Die rechtsseitigen Venenthrombosen waren mit einem durchschnittlichen Summenscore von 2,64 etwas ausgedehnter als die linksseitigen mit einem Summenscore von 2,46. Die Zahl der anamnestisch bzw. klinisch ermittelten thrombogenen Risikofaktoren (bzw. -indikatoren) lag bei den Frauen mit durchschnittlich 2,75 gering über jener der Männer mit 2,59.

Der bei allen 118 Patienten bei Aufnahme gemessene PC-Wert betrug im Mittel $103,33 \pm 28,93$ %. Bei den Frauen war er mit $105,4 \pm 30,24$ % nur gering höher als bei den Männern mit $100,87 \pm 27,07$ %. Ein Zentrumseffekt ließ sich nicht nachweisen: Bruchsal $102,59 \pm 29,95$ % - Rockenhausen $105,0 \pm 26,36$. Hingegen war bei den 57 Patienten im Alter von > 65 Jahren das PC mit $93,8 \pm 29,02$ % niedriger als bei den 61 Patienten im Alter < 65 Jahren mit $112,23 \pm 28,3$ % ($p < 0,001$). Die Zuordnung der PC-Werte zu den Altersdekaden zeigte, von einem „Ausreißer“ bei den 7 Patienten im Alter von 26-35 Jahren abgesehen, einen kontinuierlichen Rückgang der PC-Werte von $123,03 \pm 30,35$ % bei den Patienten im Alter von < 25 Jahren auf $93,62 \pm 29,03$ % bei den Patienten im Alter von 76-85 Jahren. Mit zunehmender Zahl der befallenen Venenetafen waren geringere PC-Mittelwerte zu konstatieren: 1-Etagen-Befall $120,3 \pm 27,96$ %; 2-Etagen-Befall $107,9 \pm 33,48$ %; 3-Etagen-Befall $99,4 \pm 27,0$ %; 4-Etagen-Befall $99,09 \pm 21,10$ %. Stellt man die Mehr-Etagen-Verschlässe den Ein-Etagen-Verschlässen gegenüber, erweist sich die Differenz der PC-Werte als signifikant ($p=0,018$). Wesentliche Unterschiede hinsichtlich der betroffenen Seite ergaben sich für die PC-Werte nicht; auch ließen sich keine Beziehungen zwischen den PC-Werten und der Zahl der vorliegenden Risikofaktoren nachweisen.

Bei 104 Patienten lag die PC-Aktivität $> 70\%$ (70,1 - 237,1), bei 14 Patienten (=11,9 % des untersuchten Kollektivs) $< 70\%$ (38,9 - 69,1). Von den letztgenannten waren 11 dem Bruchsaler, 3 dem Rockenhausener Kollektiv zuzurechnen. Erniedrigte PC-Werte waren bei den Männern (n=8) etwas häufiger anzutreffen als bei den Frauen (n=6), d.h. in 14,8 bzw. 9,3 %. Die 14 Patienten mit den erniedrigten PC-Werten waren mit durchschnittlich 74 Jahren um 16 Jahre älter als jene 104 Patienten mit normalen PC-Werten.

Der Vergleich der durchschnittlichen PC-Werte bei jenen 105 Patienten, die nach 48 Stunden eine Kontrolle dieses Wertes erhalten hatten mit dem Ausgangswert ergab einen nur minimalen Anstieg von $103,79 \pm 29,10\%$ auf $106,42 \pm 33,14\%$. Nach Therapieende war eine PC-Bestimmung bei 50 Patienten möglich. Vergleicht man deren PC-Wert zu diesem Zeitpunkt mit dem Ausgangswert, so ist ein Anstieg von $101,43 \pm 21,52\%$ auf $121,50 \pm 27,72\%$ zu konstatieren. Bei 12 von den 14 Patienten mit erniedrigtem PC-Wert bei der Erstuntersuchung war eine Kontrolluntersuchung nach 48 Stunden möglich; sie ergab auch für diese Patienten einen geringen Anstieg von $60,21\%$ (s=8,21) auf $64,58\%$ (s=8,52). Eine weitere Kontrolle nach Ende der Therapie war nur bei 3 dieser Patienten möglich und zeigte einen Anstieg von $62,33\%$ (s=1,48) auf $80,47\%$ (10,91).

Da die Erniedrigung des PC-Wertes vorwiegend ältere Patienten betraf, bei denen ein hereditärer PC-Mangel sehr wenig wahrscheinlich ist, und da die durchschnittlichen PC-Werte bei allen diesbezüglich untersuchten Patienten anstiegen, muß als Erklärung für die relativ niedrigen PC-Werte im frischen Stadium einer venösen Thromboembolie ein milder Verbrauch dieses Inhibitors diskutiert werden. Die bei ausgedehnteren Venenthrombosen durchschnittlich niedrigeren PC-Werte können diese Hypothese unterstützen. Als weiterer - bislang noch nicht beschriebener - Befund ergab sich eine reziproke Beziehung zwischen der Höhe der PC-Werte und dem Alter bei Patienten mit frischen venösen thromboembolischen Erscheinungen.

Als praktische Konsequenz der Befunde ergibt sich, daß gering erniedrigten PC-Werten im frischen Stadium einer venösen Thrombose kein Beweiswert für das Vorliegen einer thrombophilen Diathese zukommt. Darauf gründend, werden Empfehlungen für eine diagnostische Strategie unterbreitet, die auch Kostengesichtspunkte berücksichtigt.