

APC-Resistenz (Faktor-V-Mutation)

Irene Witt

Klinische Bedeutung, Pathophysiologie und Diagnostik

Schlüsselwörter: APC-Resistenz, Thrombophilie, Faktor-V-Mutation, Faktor-V-Leiden

Die Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC-Resistenz) ist derzeit der häufigste hereditäre Defekt, der mit einem hohen Risiko für Thromboembolien assoziiert ist. Bei dem Defekt handelt es sich in über 90 Prozent der Fälle um eine Mutation im Faktor-V-Gen (Nukleotid 1 691, G A), wodurch im Faktor-V-Protein Arginin in Position 506 durch Glutamin ersetzt ist. Der aktivierte Faktor V kann dadurch

Key words: APC resistance, thrombophilia, factor V mutation, factor V Leiden

The recently described phenomenon of activated protein C (APC) resistance is associated with the most common hereditary defect predisposing to venous thromboembolism. More than 90 per cent of cases of APC resistance are caused by a point mutation in the factor V gene (nucleotide 1 691, G A) replacing Arg 506 by Gln in the resulting

nicht mehr ausreichend durch aktivierte Protein C gespalten und inaktiviert werden. Die Mutation ist in der heterozygoten Form mit einem fünf- bis zehnfach, in der homozygoten Form mit einem 50- bis 100mal höheren Thromboserisiko verbunden. Thromboembolien manifestieren sich häufig beim Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren, zum Beispiel während der Schwangerschaft, unter der Einnahme von oralen Kontrazeptiva, bei Immobilisation und nach Operationen.

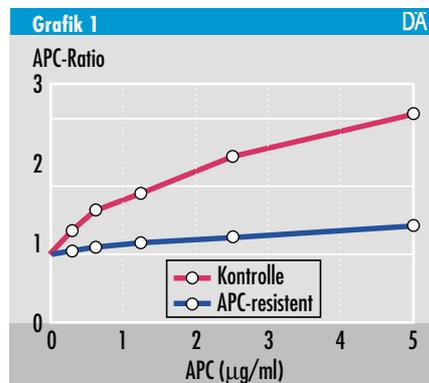
ZUSAMMENFASSUNG

factor V protein, also referred to as factor V Leiden. Thus, factor V cannot be adequately inactivated. Heterozygotes for this mutation have a 5- to 10-fold increased risk of venous thrombosis, while homozygotes are even 50 to 100 times more susceptible. Thromboembolic complications mainly occur in the presence of additional risk factors, for example during pregnancy, taking oral contraceptives, during immobilisation, and postoperatively.

SUMMARY

O bwohl heute medikamentöse und mechanische Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe fest etabliert sind, treten Thrombosen immer noch sehr häufig auf. Sie können einerseits durch die Entwicklung einer Lungenembolie den Patienten akut gefährden und andererseits durch die Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms zu einer lebenslänglichen Behinderung führen. Das Vorkommen von Thrombosen wird derzeit auf etwa 1 : 1000 pro Jahr geschätzt. Thromboembolien führen in der Bundesrepublik jährlich zu etwa 100 000 Todesfällen.

Es gibt eine Reihe von exogenen Faktoren, die thrombosefördernd wirken, wie Immobilisation, Operation, Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva sowie Alter und Übergewicht. Darüber hinaus kennt man verschiedene hereditäre Defekte, die mit einer Thrombophilie verbunden sind. Gesichert ist der Zusammenhang mit einem Mangel an Antithrombin, Protein C oder Protein S. Die Prävalenz dieser Defekte ist relativ gering, sie werden jeweils in höchstens zwei bis fünf Prozent bei jüngeren Patienten mit Thromboembolien gefunden. Da-



Ratio der Gerinnungszeit mit und ohne Zusatz verschiedener Konzentrationen von APC bei gesunden Personen und Personen mit APC-Resistenz. Nach Dahlbäck 1995 (8).

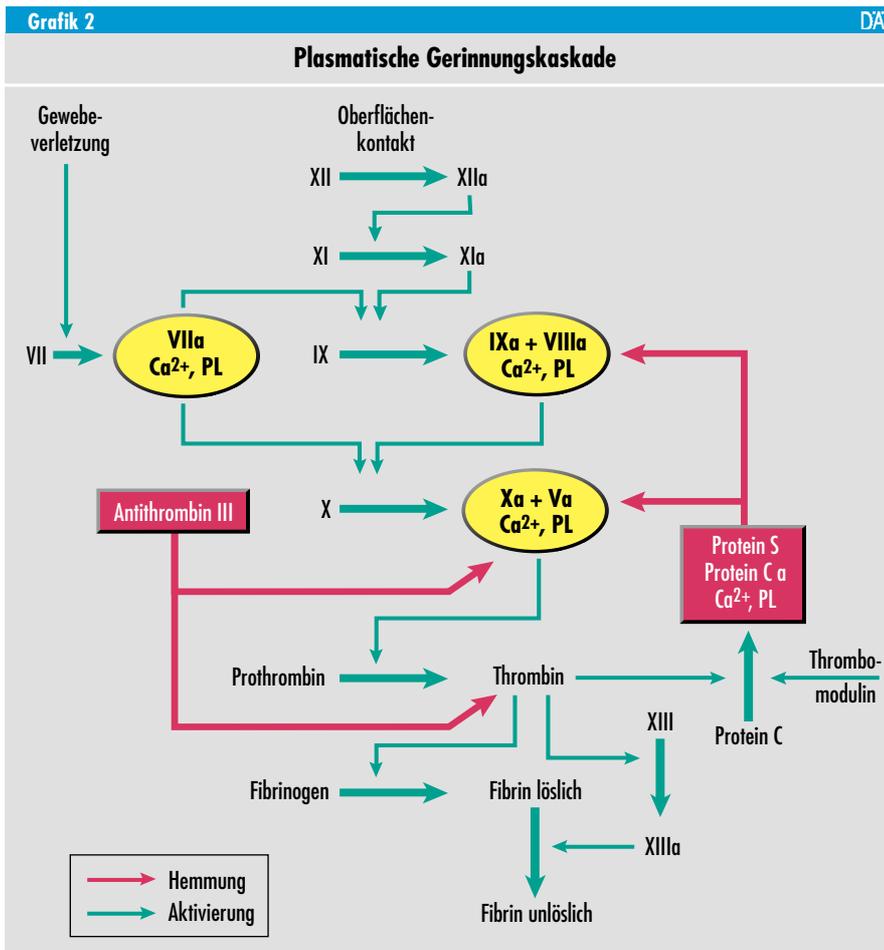
mit konnte lediglich für 10 bis 15 Prozent der zunächst ungeklärten Thromboembolien eine hereditäre Ursache nachgewiesen werden. 1993 wurde ein bis dahin unbekannter genetischer Defekt entdeckt, der ebenfalls mit einer Thrombophilie assoziiert ist, nämlich die sogenannte Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APCR) (9). Den autosomal dominant vererbten Defekt findet man in

etwa 5 Prozent der normalen Population und mindestens in 20 Prozent bei jüngeren Patienten mit zunächst unerklärbaren oder rezidivierenden Thromboembolien. In einigen Studien wurden sogar bei entsprechender Vorselektion des Patientenkollektivs bis 60 Prozent gefunden. Insgesamt kann man davon ausgehen, daß derzeit für die familiär auftretende Thrombophilie in mindestens 30 Prozent als Ursache ein hereditärer Defekt nachgewiesen werden kann.

Definition und Pathophysiologie

Dahlbäck beobachtete, daß es im Plasma bestimmter Thrombosepatienten bei In-vitro-Zusatz von aktiviertem Protein C (APC) nicht zu einer Verlängerung der Gerinnungszeit kam, wie es im Plasma gesunder Personen der Fall ist (Grafik 1). Er nannte diesen Effekt „Resistenz gegen aktiviertes Protein C“ (APCR) (8). Dahlbäck fand, daß der Defekt familiär gehäuft auftritt und mit einem erhöhten Thromboserisiko verbunden ist. ▷

Gemeinschaftspraxis Labormedizin, Freiburg i. Br.



Hyperkoagulabilität ein Schutz vor Blutverlusten war. Denkbar als Ursache ist aber auch das Fehlen eines Selektionsnachteils, da die Mutation nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist. Bisher sind alle Erklärungen spekulativ.

Klinische Bedeutung der APC-Resistenz

Thromboserisiko und Lokalisation der Thrombosen

Die Mutation, die die Resistenz gegen aktiviertes Protein C im Plasma verursacht, wird autosomal dominant vererbt, das heißt, daß heterozygote Defekträger symptomatisch werden können. Verschiedene Studien an großen Kollektiven zeigten, daß Personen mit einem heterozygoten Defekt ein fünf- bis zehnmal höheres Thromboserisiko gegenüber Personen ohne den Defekt haben und Homozygote sogar ein 50- bis 100mal höheres Risiko (8, 38, 47). Homozygot sind etwa zehn Prozent der Personen mit einer Faktor-V-Mutation. Die Prävalenz in der Normalbevölkerung wird auf 0,05 bis 0,5 Prozent geschätzt.

Grafik 5 zeigt die thrombosefreie Überlebenskurve für heterozygote und homozygote Defekträger (56). Bei heterozygoten Defekträgern treten die ersten Thrombosen, wie bei den Inhibitordefekten, etwa im Alter von 15 bis 20 Jahren auf. Im Alter von 50 Jahren haben etwa 30 Prozent der Defekträger ein thromboembolisches Ereignis erlitten. Bei homozygoten Defekträgern beobachtet man eine Manifestation der Thromboembolien im deutlich jüngeren Alter. Rosendaal und Mitarbeiter fanden 31 Jahre als mittleres Manifestationsalter bei Homozygoten gegenüber 44 Jahren bei Heterozygoten (38). Der homozygote Defekt ist allerdings mit einem deutlich geringeren Thromboserisiko assoziiert als die homozygoten Defekte von Antithrombin, Protein C oder Protein S. Bei den homozygoten Inhibitordefekten tritt meist bereits im Neugeborenenalter das Krankheitsbild der Purpura fulminans auf, oder es werden schwere Thromboembolien beobachtet. Homozygoter Antithrom-

Schematische Darstellung des plasmatischen Gerinnungssystems. Aktivierende (→) und inhibierende Reaktionen (→). PL = Phospholipide

Als Ursache dieser „Resistenz“ konnten dann 1994 Bertina und Reitsma (4) sowie andere Arbeitsgruppen (17, 55) zeigen, daß dem Defekt eine Punktmutation im Faktor-V-Gen zugrunde liegt, und zwar ein G→A Austausch im Exon 10 in Position 1 691. Im Faktor-V-Protein führt die Mutation zu einem Austausch in der Aminosäureposition 506 von Arginin durch Glutamin. Nach dem Ort der Entdeckung wird die Mutation auch Faktor-V-Leiden genannt.

Die Funktion von APC ist die Inaktivierung der prokoagulatorischen Faktoren V und VIII in ihrer aktivierten Form durch proteolytische Spaltung (*Grafik 2*). APC spaltet den aktivierten Faktor V an drei Peptidbindungen, und zwar an den Arginin-Bindungen 306, 506 und 679 (*Grafik 3*). Zunächst wird an Arg 506 gespalten. Dadurch werden die beiden anderen Spaltstellen für APC zugänglich. Beim Vorliegen der Mutation

läuft die Spaltung in Position 506 etwa zehnmal langsamer ab (*Grafik 4*). Daraus resultiert eine nicht ausreichende Inaktivierung des Faktors Va und eine erhöhte Gerinnungsfähigkeit des Blutes.

Die Faktor-V-Mutation kommt in hoher Prävalenz, nämlich in 2 bis 15 Prozent, bei Europäern vor. Dagegen findet man sie weder in der asiatischen Bevölkerung noch bei afrikanischen, amerikanischen und australischen Ureinwohnern (12, 33). Es wird daher vermutet, daß die Mutation etwa 30 000 Jahre nach der Trennung der mongolischen von der weißen Rasse entstanden ist und sich als „Foundereffekt“ verbreitet hat. Dafür spricht auch die enge Assoziation der Mutation mit Polymorphismen in Intronbereichen des Faktor-V-Gens (6, 53). Ursache für die Häufigkeit der Mutation könnte ein Selektionsvorteil in der Evolution gewesen sein, weil die mit der Mutation verbundene

bin-Mangel scheint mit dem Leben überhaupt nicht vereinbar zu sein.

Beim Vorliegen einer APC-Resistenz entstehen vorwiegend venöse Thrombosen, bevorzugt tiefe Venenthrombosen (29). Sie treten in zirka 60 Prozent spontan auf, während sie sich in etwa 40 Prozent im Zusammenhang mit exogenen Risikosituationen, wie Schwangerschaft, Geburt, Einnahme oraler Kontrazeptiva, Operation oder Immobilisation, entwickeln.

In einer Studie an 43 Frauen mit Spontanaborton wurde ein signifikant vermehrtes Vorkommen der Faktor-V-Mutation gefunden (16). Dieser Befund ist bisher nicht durch weitere Untersuchungen bestätigt worden.

APC-Resistenz als Ursache von arteriellen Gefäßverschlüssen

Die Frage, ob bei Vorhandensein einer APC-Resistenz auch vermehrt arterielle Verschlüsse auftreten, ist bisher nicht eindeutig zu beantworten. In mehreren größeren Studien wurde keine erhöhte Prävalenz der Faktor-V-Mutation bei arteriellen Thrombosen gefunden; so ist auch ein gehäuftes Auftreten von Herzinfarkten sehr wahrscheinlich nicht mit der Mutation assoziiert (13, 25, 35). Das konnten wir auch in eigenen Untersuchungen bestätigen (31). Wir fanden allerdings ein signifikant höheres Vorkommen der Faktor-V-Mutation bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (31). In verschiedenen Publikationen wird über eine gehäufte Prävalenz der Faktor-V-Mutation bei jungen Patienten mit transitorisch ischämischen Attacken (TIA) berichtet (1, 11, 28, 43). Es gibt allerdings auch Studien, in denen kein Zusammenhang zwischen der Mutation und dem Auftreten von TIA nachgewiesen wurde (25).

Thromboserisiko bei Einnahme von oralen Kontrazeptiva

Unter der Einnahme von oralen Kontrazeptiva ist das Thromboembolie-Risiko in Abhängigkeit von der hormonalen Zusammensetzung der „Pille“ auf etwa das Zwei- bis Achtfach

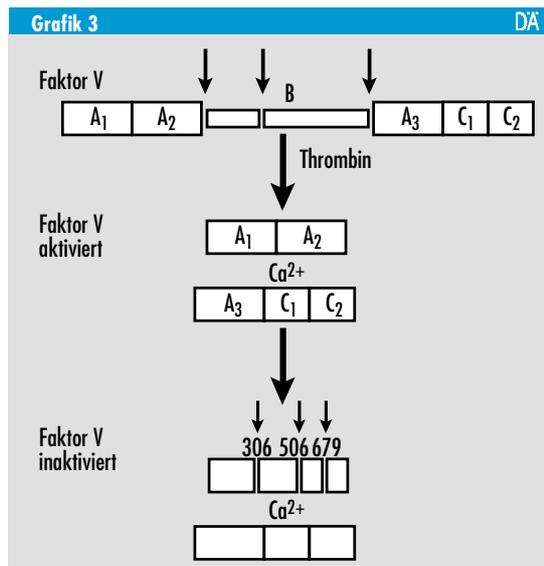
erhöht. In Kombination mit dem Vorliegen einer Faktor-V-Mutation steigt das Risiko deutlich an. Eine retrospektive Studie von Vandembroucke et al. (49) an 155 Frauen im Alter von 15 bis 49 Jahren ergab, daß – beurteilt nach dem ersten Auftreten einer Thrombose – bei Frauen ohne Mutation und ohne Kontrazeptiva die Inzidenz von Thromboembolien pro 10 000 Frauenjahre bei 0,8 lag, bei

neuere, ebenfalls retrospektive Studie (Bavarian Thromboembolic Risk Study [BATERS]) von Spannagl et al. (42, 45), an der 821 junge Frauen teilnahmen. Es wurde ein deutlich niedrigeres Thromboserisiko für die Kombination der Faktor-V-Mutation mit der Einnahme eines Ovulationshemmers als in der Untersuchung von Vandembroucke gefunden, nämlich „nur“ ein etwa zehnfach erhöhtes Risiko.

Bei bekannter heterozygoter Faktor-V-Mutation sind orale Kontrazeptiva nicht prinzipiell kontraindiziert. Wenn noch keine Thromboembolien aufgetreten sind, sollten die Frauen über das Risiko und die ersten Symptome einer Thrombose ausführlich informiert werden. Zu berücksichtigen sind zusätzliche Risikofaktoren, wie Rauchen und Übergewicht. In Risikosituationen, wie längere Immobilisation, Operationen, Infektionskrankheiten, ist möglicherweise eine vorübergehende antikoagulatorische Prophylaxe erforderlich. Bevorzugt werden dabei niedermolekulare Heparine eingesetzt.

Bei Vorliegen der homozygoten Form der Faktor-V-Mutation sind orale Kontrazeptiva kontraindiziert, auch wenn noch keine Thrombosen aufgetreten sind.

Ist bereits ein thromboembolisches Ereignis in der Anamnese bekannt, sollte bei Vorliegen einer heterozygoten Faktor-V-Mutation von der Einnahme eines Ovulationshemmers eher abgeraten werden. Ausschlaggebend ist dabei auch, ob die Thrombose spontan oder durch eine der bekannten exogenen Ursachen ausgelöst war und wie ausgedehnt die Thrombose war. Eine Untersuchung auf das Vorliegen der Mutation bei Erstverschreibung der Pille ist indiziert, wenn eine thromboembolische Eigen- oder Familienanamnese besteht. Untersuchungen haben zwar gezeigt, daß eine positive Familienanamnese einen geringen prädiktiven Wert für das Vorliegen der Mutation besitzt (41, 42), aber auch der Ausschluß der Mutation kann gegebenenfalls hilfreich für die Abschätzung des Thromboserisikos bei Einnahme eines Ovulationshemmers sein. >



Schematische Darstellung der Aktivierung von Faktor V durch Thrombin und Inaktivierung durch aktiviertes Protein C. Nach Dahlbäck 1995 (8).

Frauen ohne Mutation und mit Kontrazeptiva bei 3,0. Deutlich höher lag die Inzidenz bereits bei den Frauen mit Mutation und ohne Kontrazeptiva, nämlich bei 5,7, und bei zusätzlicher Einnahme von Kontrazeptiva bei 28,5. Anhand dieser Ergebnisse und der Untersuchungen anderer Autoren wurde die Durchführung eines Screenings auf Vorliegen der Faktor-V-Mutation vor Erstverschreibung der Pille lebhaft diskutiert. Inzwischen wird ein allgemeines Screening kaum noch befürwortet. Die Anzahl der Thrombosen, die verhindert werden könnten, wenn alle Frauen mit einer Faktor-V-Mutation auf die Pille verzichten würden, ist so gering, daß sie in keiner Relation zur Zahl möglicher Thrombosen ohne Einnahme eines Ovulationshemmers oder während einer ungewollten Schwangerschaft steht (3, 37, 50). Die Ablehnung eines allgemeinen Screenings wird unterstützt durch eine

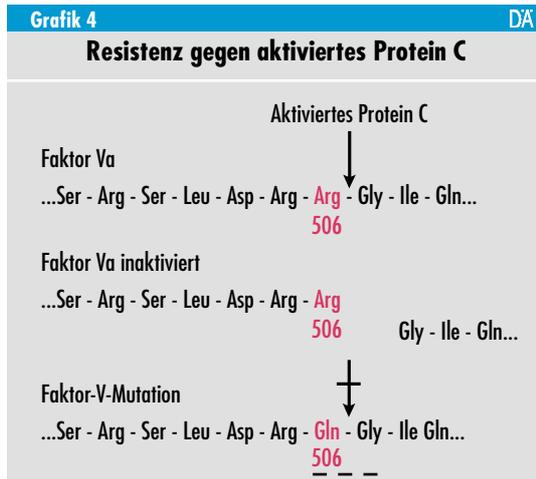
Thromboserisiko bei postmenopausaler Östrogen-Substitution

Nach den Ergebnissen verschiedener Studien scheint bei postmenopausaler Hormonsubstitution ein erhöhtes Thromboserisiko zu bestehen (10, 18, 19, 23). Bei zusätzlichem Vorliegen der Faktor-V-Mutation muß mit einem vermehrten Risiko gerechnet werden. Offensichtlich ist dabei das Risiko, Thromboembolien zu entwickeln, individuell sehr unterschiedlich (7). Eine alternative Behandlung thrombosegefährdeter Frauen mit den in vielfacher Weise positiv wirksamen Hormonpräparaten bietet die Anwendung transdermal zu applizierender Präparate. Offensichtlich haben die Präparate keinen Einfluß auf das Hämostasesystem, da sie ohne vorherige Leberpassage in die Zirkulation gelangen (40).

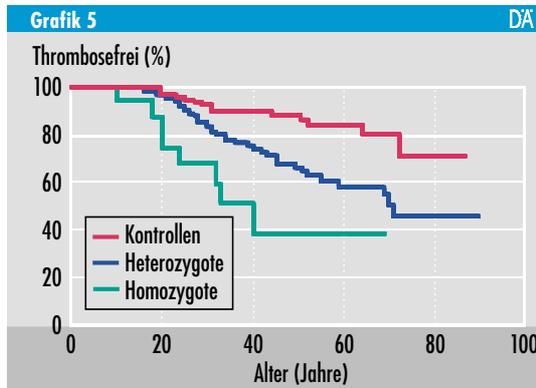
Postoperatives Thromboserisiko

Bei den besonders thrombosegefährdeten Hüft- und Kniegelenksoperationen erhöht das Vorliegen der Faktor-V-Mutation zusätzlich das Thromboserisiko (30, 46). Svensson et al. (46) untersuchten, ob Patienten mit der Faktor-V-Mutation von einer längeren postoperativen Thromboembolie-Prophylaxe nach Hüftgelenksoperationen profitieren. Sie verglichen eine auf drei Wochen nach Klinikentlassung verlängerte Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin mit einer Prophylaxe, die nur bis zur Klinikentlassung durchgeführt wurde. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern mit Faktov-V-Mutation war die Thromboserate bei der verlängerten Prophylaxe deutlich reduziert. Darüber hinaus beobachteten sie bei Frauen allgemein eine höhere Thromboserate als bei Männern, die ebenfalls durch eine verlängerte Prophylaxe reduziert werden konnte. Aus dieser Studie ist zu folgern, daß die Mutation sowie weibliches Geschlecht Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Thrombosen bei Hüftgelenksopera-

tionen sind. Ob ein präoperatives Screening auf eine APC-Resistenz vor Hüftgelenksoperationen sinnvoll ist, wird erst nach weiteren prospektiven Studien entschieden werden können. Über die Bedeutung der APC-Resistenz bei allgemein chirurgischen Operationen liegen noch keine Ergebnisse vor.



Pathomechanismus der APC-Resistenz durch Austausch von Arg506 gegen Gln im Faktor-V-Protein.



Thrombosefreie Überlebenskurven von Personen aus 50 Familien, ohne APC-Resistenz (n = 146), mit heterozygoter APC-Resistenz (n = 144) und mit homozygoter APC-Resistenz (n = 18). Nach Zöller et al. 1994 (55).

Kombination der Faktor-V-Mutation mit anderen hereditären Risikofaktoren

Man findet die Faktor-V-Mutation häufig in Kombination mit anderen hereditären Defekten, wie Mangel an Antithrombin, Protein C oder Protein S. Als erstes wurde eine Koexistenz mit Protein-C-Defekten beobachtet. Die Arbeitsgruppe von Bertina fand bei Personen mit symptomatischem

Protein-C-Mangel ein gehäuftes Vorkommen der Faktor-V-Mutation. Von 48 Patienten hatten 19 Prozent auch die Faktor-V-Mutation. Die Protein-C-Defekte waren in dieser Untersuchung durch DNA-Analysen gesichert, ebenso die Faktor-V-Mutation (24). Ähnliche Daten wurden auch von anderen Autoren publiziert (15, 52). Später wurde gefunden, daß auch der Antithrombin- und Protein-S-Mangel häufig mit einer Faktor-V-Mutation verbunden ist (22, 48, 54). Personen mit zwei genetischen Defekten haben nicht nur ein besonders hohes Thromboembolierisiko, es ist auch nachgewiesen, daß sie im jüngeren Alter symptomatisch werden. Es sollten daher alle Personen mit einem hereditären Inhibitor-Defekt auch auf das zusätzliche Vorliegen der Faktor-V-Mutation untersucht werden.

Nach der Entdeckung der Mutation im Prothrombin-Gen (20210 G → A), die ebenfalls mit einem erhöhten Thromboserisiko einhergeht (34), wird auch zunehmend die Assoziation dieser Mutation mit der Faktor-V-Mutation beobachtet (21, 32).

Thromboseprophylaxe bei Vorliegen der Faktor-V-Mutation

Die Thromboseprophylaxe bei Vorliegen einer Faktor-V-Mutation wird derzeit genauso gehandhabt wie bei den Inhibitordefekten. Bei bislang asymptomatischen Defekträgern wird keine Dauerprophylaxe durchgeführt. Nur in besonderen Risikosituationen, beispielweise bei Operationen und längerer Immobilisation, kann eine vorübergehende antikoagulatorische Prophylaxe indiziert sein. Beim Auftreten von schweren oder rezidivierenden Thromboembolien muß anhand des klinischen Bildes und der zusätzlich vorhandenen Risikofaktoren des Patienten die Dauer der Behandlung mit oralen Antikoagulantien, eventuell lebenslang, festgelegt werden (2) (Tabelle). Untersuchungen an einer großen Anzahl von Patienten sprechen für eine vermehrte Rezidivhäufigkeit bei Vorliegen der Mutation (44). ▷

Homozygote Merkmalsträger sowie Personen mit einer heterozygoten Faktor-V-Mutation, bei denen ein zusätzlicher Gerinnungsdefekt, wie Mangel an Antithrombin, Protein C oder Protein S, vorliegt, sollten in allen Risikosituationen prophylaktisch antikoaguliert werden. Nach einer Thrombose ist eine längere Antikoagulation induziert (*Tabelle*).

Thromboseprophylaxe während der Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft wird bei Frauen mit einer heterozygoten Faktor-V-Mutation, die bisher asymptomatisch waren, nur dann eine Thromboseprophylaxe durchgeführt, wenn zusätzliche Risikofaktoren, wie Übergewicht oder Varikosis, vorliegen. Ebenso kann eine Prophylaxe in Risikosituationen indiziert sein, wie Bettlägerigkeit, Infektionskrankheiten oder chirurgische Eingriffe. Bei asymptomatischen Frauen mit homozygoter Mutation ist eine Prophylaxe während der gesamten Schwangerschaft bis acht Wochen post partum indiziert. Ebenso ist bei Frauen mit einer heterozygoten Faktor-V-Mutation, die bereits eine Thrombose durchgemacht haben, eine Thrombose-Prophylaxe während der Schwangerschaft indiziert. Die Prophylaxe wird während der Schwangerschaft vorwiegend mit niedermolekularem Heparin durchgeführt.

Indikation zur Bestimmung der APC-Resistenz

Die Bestimmung der APC-Resistenz ist indiziert zur Abklärung unerklärbarer oder rezidivierender Thrombosen, besonders bei jüngeren Personen (< 45 Jahre) sowie bei einer positiven Familienanamnese für Thromboembolien.

Diagnostik

Der Nachweis einer APC-Resistenz kann durch einen funktionellen Test im Plasma (Phänotyp) und durch den indirekten Nachweis der die APC-Resistenz verursachenden Mutation auf DNA-Ebene (Genotyp) erfolgen.

Zum funktionellen Nachweis einer APC-Resistenz wird sehr häufig die von Dahlbäck et al. (9) in den ersten Studien verwendete Methodik über Messung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (APTT) im Plasma eingesetzt. Dabei wird die APTT einmal ohne Zusatz von APC und einmal mit Zusatz von APC gemessen.

Antikoagulans. Insbesondere der Einfluß von Protein S führt zu den vielfach berichteten geschlechtsspezifischen Unterschieden und dem Einfluß von oralen Kontrazeptiva bei der Bestimmung der APC-Resistenz (19). Theoretisch denkbar sind auch andere Defekte im Faktor-V-Protein oder Defekte im Faktor-VIII-Protein. Weitere

Tabelle

Empfehlungen zur Prophylaxe bei Patienten mit Faktor-V-Mutation

Thromboselokalisation und -häufigkeit	Dauer der oralen Antikoagulation	
	heterozygote Mutation	homozygote Mutation
Kein thrombotisches Ereignis	Keine orale Antikoagulation	
Erstmalig isolierte Beinvenenthrombose	Bis zu 1 Jahr	Auf Dauer
Bein-/Beckenvenenthrombose Thrombose mit begleitender Lungenembolie	Bis zu 5 Jahre	Auf Dauer
Zweitthrombose	Auf Dauer	

Beim Vorliegen einer APC-Resistenz ist die durch APC bewirkte Verlängerung der Gerinnungszeit weniger stark ausgeprägt als in einer „normalen“ Plasmaprobe (*Grafik 1*). Zur Berechnung wird aus den beiden Gerinnungszeiten das Verhältnis gebildet. Eine Ratio über 2,0 wird bei Gesunden gefunden, eine Ratio zwischen 1,3 und 2,0 bei heterozygoten Defekträgern und eine Ratio unter 1,3 bei Homozygoten. Diese Werte können geräte- und reagenzbedingt abweichen. Es empfiehlt sich die Erarbeitung eines laborspezifischen Ausschlußwertes durch Untersuchung einer ausreichenden Anzahl von Probanden.

Nach einer Untersuchung von Bertina war der Phänotyp „APC-Resistenz“ in über 90 Prozent der Fälle mit dem Genotyp „Faktor-V-Leiden“ identisch (5). Die ausbleibende Verlängerung der Gerinnungszeit bei Zusatz von APC kann demnach nicht nur durch die Faktor-V-Mutation verursacht sein. Zu einer pathologischen APC-Resistenz führt auch ein Mangel oder eine Dysfunktion von Protein S, eine erhöhte Konzentration an Faktor VIII oder das Vorliegen eines Lupus-

Mutationen wurden bisher jedoch nicht gefunden. Es ist auch noch unklar, ob die nicht durch eine Faktor-V-Mutation verursachte, möglicherweise „erworbene“ APC-Resistenz eine klinische Bedeutung hat und welche prophylaktischen Maßnahmen sie erfordert.

Für einen spezifischeren funktionellen Nachweis der Faktor-V-Mutation kann die zu untersuchende Plasmaprobe vor Einsatz in das APTT-Testsystem mit Faktor-V-Mangelplasma im Verhältnis 1+4 gemischt werden (27). Der Test wird dadurch fast 100 Prozent spezifisch für die APC-Resistenz, die durch die Faktor-V-Mutation verursacht ist. Dieses Verfahren eliminiert nicht nur die oben beschriebenen Störeinflüsse, es erlaubt auch die Detektion der APC-Resistenz im Plasma von Patienten unter oraler Antikoagulation (25, 26). Dies ist ohne Verdünnung des Patientenplasmas mit Faktor-V-Mangelplasma nicht möglich, da eine verminderte Aktivität der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren eine Verlängerung der Gerinnungszeit bewirkt, die eine möglicherweise vorhandene APC-Resistenz überspielt.

Nach Mischung mit einem geeigneten Faktor-V-Mangelplasma kann die Bestimmung der APC-Resistenz nur noch verfälscht werden durch Faktor-V-Mangel, hohe Konzentrationen an Lupus-Antikoagulans oder Heparin. Durch die Verdünnung mit Faktor-V-Mangelplasma wird zwar der Titer an Lupus-Antikoagulans verringert, eine Störung im Test ist aber nicht gänzlich auszuschließen. Heparin in Plasmaproben führt zu einer Verlängerung der APTT sowohl in An- als auch in Abwesenheit von APC. Es sind jedoch kommerzielle Testsysteme erhältlich, die einen Heparin-Antagonisten enthalten, so daß es in dem vom Hersteller angegebenen Konzentrationsbereich von Heparin zu keiner Verfälschung der Gerinnungszeit kommt und die APC-Resistenz gemessen werden kann.

Die meisten Studien zur Prävalenz der APC-Resistenz und zum Thromboserisiko beziehen sich auf den direkten Mutationsnachweis. Es gibt verschiedene Publikationen, die für eine klinische Bedeutung der APC-Resistenz auch ohne nachweisbare Faktor-V-Mutation sprechen (14, 39, 51). Eine eindeutige Aussage wird aber erst nach größeren klinischen Studien möglich sein. Es ist daher zur Beurteilung des Thromboserisikos wichtig zu wissen, ob die APC-Resistenz mit einem funktionellen Test diagnostiziert wurde, der für eine Faktor-V-Mutation spezifisch ist.

Zum Nachweis der Mutation im Faktor-V-Gen wird am häufigsten das ursprünglich von Bertina angegebene Verfahren verwendet (4). Dabei wird mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ein 267 Basenpaare großes Fragment von Exon 10 des Faktor-V-Gens amplifiziert. In diesem Fragment ist die Mutation der Faktor-V-Variante Leiden lokalisiert. Das amplifizierte Fragment wird an zwei Stellen durch das Restriktionsenzym Mnl I geschnitten. Durch die Mutation geht eine der Schnittstellen für das Restriktionsenzym verloren. Daher kann die Mutation sehr leicht durch den Verdau des amplifizierten Fragments mit Mnl I nachgewiesen werden. Mit Hilfe der Agarosegel-Elektrophorese können das amplifizierte Produkt und die nach Inkubation mit dem Restriktionsenzym Mnl I entstandenen Spaltprodukte identifiziert werden.

Neben diesem recht einfachen und schnellen Verfahren zum Nachweis der Faktor-V-Mutation sind zahlreiche andere molekularbiologische Methoden beschrieben worden (36).

Trotz der zur Verfügung stehenden, relativ sicheren Tests zum Nachweis der APC-Resistenz im Plasma ist es empfehlenswert, eine festgestellte APC-Resistenz im Plasma durch den Mutationsnachweis zu bestätigen. Mit den funktionellen Tests im Plasma ist es nicht möglich, zuverlässig zwischen heterozygoten und homozygoten Defekten zu unterscheiden, was zur Abschätzung des Thromboserisikos unbedingt erforderlich ist. Außerdem ist es auch bei grenzwertiger Ratio, etwa zwischen 1,9 und 2,1, notwendig, die DNA-Analyse durchzuführen.

Mit der APC-Resistenz kennen wir einen weiteren Baustein im Mechanismus der Thrombogenese. Zum

vollen Verständnis fehlen sicher noch wichtige weitere Bausteine. Zunehmend wird aber erkennbar, daß sich eine thromboembolische Erkrankung durch das synergistische Zusammenwirken erworbener und hereditärer Faktoren manifestiert.

Zitierweise dieses Beitrags:
Dt Ärztebl 1998; 95: A-2316-2323
[Heft 38]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck beim Verfasser und über die Internetseiten (unter <http://www.aerzteblatt.de>) erhältlich ist.

Anschrift der Verfasserin

Prof. Dr. med. Irene Witt
Gemeinschaftspraxis Labormedizin
Bismarckallee 10
79098 Freiburg

Krebsrisiko bei Nachkommen von Patienten mit Krebserkrankungen in der Kindheit

Im Unterschied zu früheren Zeiten überlebt eine zunehmende Zahl von krebserkrankten Kindern ihre Krankheit und erreicht ein fortpflanzungsfähiges Alter. Ob wiederum bei den Nachkommen dieser Kinder ein erhöhtes Krebsrisiko besteht, wurde in einer finnischen Studie untersucht. Anhand der Daten aus den nationalen skandinavischen Krebsregistern wurde bei 5 847 Nachkommen von 14 652 ehemals krebserkrankten Kindern das

Krebsrisiko berechnet. Abgesehen von Fällen mit dem (bekanntermaßen erblichen) Retinoblastom (17 Fälle), ergab sich für die Nachkommen ehemaliger krebserkrankter Kinder kein signifikant erhöhtes Risiko, selber an Krebs zu erkranken. acc

Sankila R, et al.: Risk of cancer among offspring of childhood-cancer survivors. *N Engl J Med* 1998; 338: 1339-1344.

Dr. Sankila, Finish Cancer Registry, Liisankatu 21 B, 00170 Helsinki, Finnland.

Selbstexpandierende Metallendoprothesen

Durch selbstexpandierende Metallendoprothesen lassen sich dysphagische Beschwerden bei inoperablem Ösophaguskarzinom gut beheben. Derzeit stehen zwei Varianten zur Verfügung, von denen eine (Schneider Wallstents) mit einem Überzug versehen ist. Die Autoren verglichen überzogene und nicht überzogene Stents bei 30 Patienten. Eine Besserung der Dysphagie ließ sich in 70 Prozent erzielen. Die 30-Tage-Mortalität lag bei 27 Prozent, die durchschnittliche Überlebensrate bei 99 Tagen. Bei zehn Pa-

tienten waren insgesamt 28 Wiederholungsuntersuchungen erforderlich, um den Stent offen zu halten. Im direkten Vergleich erwiesen sich die überzogenen Stents als eindeutig überlegen, da signifikant weniger Re-Interventionen erforderlich wurden. w

Hills KS, Chopra KP, Pal A, Westaby D: Self-expanding metal oesophageal endoprotheses, covered and uncovered: a review of 30 cases. *Eur J Gastroenterol & Hepatol* 10: 371-384, 1998.

Department of Gastroenterology, Chelsea and Westminster Hospital, 369 Fulham Road, London SW10 9NH, Großbritannien.