

APC-Resistenz (Faktor V-Leiden)

Im Gerinnungssystem besteht unter physiologischen Bedingungen ein Gleichgewicht zwischen Koagulation und Antikoagulation (hämostatisches Gleichgewicht), das durch ein fein reguliertes Zusammenspiel von Aktivatoren und Inhibitoren gewährleistet wird. Dem durch Thrombin aktivierten Protein C kommt dabei zusammen mit seinem Kofaktor Protein S eine besondere Bedeutung zu.

Aktiviertes Protein C (APC) wirkt als zentraler Inhibitor, indem es die weitere Thrombinbildung durch proteolytische Spaltung der Gerinnungs-Akzeleratoren Va und VIIIa begrenzt und so eine überschießende Gerinnung verhindert.

Die Resistenz gegen APC ist nach heutigem Kenntnisstand der häufigste angeborene Risikofaktor für Thrombophilie.

Ursache der APC-Resistenz ist in > 95 % der Fälle eine Punktmutation im Gen des Gerinnungsfaktors V, die sog. Faktor V-Leiden-Mutation. Weitere allerdings viel seltenere Sequenzvariationen im Faktor V-Gen u. a. Faktor V-Cambridge sind beschrieben und vermitteln ebenfalls eine APC-Resistenz.

Folge dieser Mutationen ist eine Veränderung der Aminosäuresequenz an der APC-Bindungsstelle des Faktors V. APC kann nicht mehr „andocken“, die Inaktivierung des Faktors Va erfolgt stark verzögert. Folge ist eine Hyperkoagulabilität.

Die APC-Resistenz ist häufig verbunden mit anderen hereditären Thrombophilie-Risikofaktoren wie Prothrombingen-Mutation, Mangel an Antithrombin, Protein C, Protein S sowie Hyperhomocysteinämie. Besonders bei jüngeren Patienten sollte deshalb immer eine erweiterte Thrombophilie-diagnostik durchgeführt werden, um die Gefährdung des Patienten möglichst umfassend beurteilen zu können.

Eine erworbene APC-Resistenz kann durch Veränderungen der Faktoren VIII, Protein C und Protein S z. B. bei Schwangerschaft, Therapie mit oralen Kontrazeptiva, intra- und postoperativ, bei immunologischen Erkrankungen verursacht werden. Dies muss bei der Interpretation der APC-Resistenz-Ergebnisse berücksichtigt werden.

Der funktionelle Nachweis einer APC-Resistenz als Screening-Test erfolgt durch die Bestimmung der aPTT ohne und mit Zusatz von aktiviertem Protein C und Beurteilung des Quotienten beider Messungen. Bei Quotienten > 2.0 kann eine APC-Resistenz weitgehend ausgeschlossen werden.

Ab einem Quotienten kleiner/gleich 1.2 liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein homozygoter Defekt vor.

Bei grenzwertigen Ergebnissen (Quotienten zwischen 1.4 und 1.9) sollte zur Sicherung der Diagnose immer eine molekularbiologische Analyse des Faktors V-Leiden erfolgen, da nur durch die Mutationsanalyse sicher zwischen

Physiologie
Pathophysiologie

Methode

heterozygoter und homozygoter Anlage unterschieden werden kann. Diese Differenzierung ist zur Abschätzung von Thromboserisiko und mögliche Therapiebedürftigkeit unbedingt erforderlich.

Als weiterer Vorteil kommt hinzu, dass im Gegensatz zum funktionellen APC-Resistenztest die molekularbiologische Untersuchung auch unter oraler Antikoagulation, bei Vorliegen eines hochtitrigen Lupus-Antikoagulans und anderer Antiphospholipid-Antikörper sowie bei einer akuten Thrombose ohne Verfälschung des Ergebnisses durchgeführt werden kann.

Thromboembolien unklarer Genese besonders bei Patienten unter 45 Jahre, rezidivierende Thromboembolien, Thrombosen mit ungewöhnlichen Lokalisationen, Neigung zu Spontanaborten und intrauterinem Fruchttod

Indikation

Stör- und Einflußgrößen:

Heparin in hohen Konzentrationen, Therapie mit Hirudin, Argatroban und anderen direkten Thrombin-Inhibitoren (falsch normale Ratio möglich)

Referenzwerte: s. o.

Referenzbereich

Untersuchungsmaterial:

Material

APC-Resistenz-Test	3 ml Citratblut
Faktor V-Leiden-Mutationsanalyse	5 ml EDTA-Blut