



# PROTHROMBIN (FAKTOR II) MUTATION FAKTOR V LEIDEN MUTATION

*Soweit in diesem Kontext personenbezogene Bezeichnungen nur in weiblicher oder nur in männlicher Form angeführt sind, beziehen sie sich generell auf Frauen und Männer in gleicher Weise.*



# 1 Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Fragestellung .....</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Kurzbericht .....</b>	<b>6</b>
3.1	Warum soll auf FVL und Prothrombinmutation getestet werden? .....	6
3.1.1	Prävalenz der Mutationen 10-30% .....	6
3.1.2	Erhöhtes Thromboserisiko bei Personen mit Mutation.....	6
3.1.3	Kritische Anmerkungen .....	7
3.2	Wer soll gescreent werden? .....	8
3.2.1	Personen mit Thromboserisiko zur genauen Therapieanpassung .....	8
3.2.2	Kein generelles Screening .....	8
3.2.3	Widersprüchliche Evidenz .....	9
3.3	Wie soll gescreent werden?.....	9
3.3.1	Prothrombingen-Mutation G20210A .....	9
3.3.2	Punktmutation an Position 1691 des Faktor V-Gens (Faktor V Leiden Mutation).....	10
3.4	Therapie Guidelines .....	10
3.5	Kurzzusammenfassung .....	10
<b>4</b>	<b>Definition/ Hintergrund.....</b>	<b>12</b>
4.1	Prothrombin Gen Mutation.....	12
4.2	Faktor V Leiden Mutation.....	12
4.3	Venöse Thromboembolie (VTE) .....	13
<b>5</b>	<b>Prädiktive Genanalyse .....</b>	<b>14</b>
5.1	Rechtliche Grundlage .....	14
<b>6</b>	<b>Warum soll auf FVL und Prothrombin G20210A Mutation getestet werden?.....</b>	<b>15</b>
6.1	Reviews.....	15



6.2	Guidelines .....	17
6.2.1	Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study.....	17
<b>7</b>	<b>Wer soll gescreent werden? .....</b>	<b>18</b>
7.1	Reviews.....	18
7.2	Guidelines .....	20
7.2.1	National Screening Committee policy - thrombophilia screening (in pregnancy) [Compiled by the National Screening Committee, July 2006] (NHS – UK) .....	20
7.2.2	National Screening Committee policy - thrombophilia screening (NHS – UK).....	20
7.2.3	Title: Antenatal screening for heritable thrombophilia – August 2002 Aim (MSAC – Australien) .....	21
7.2.4	Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study.....	22
7.2.5	Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis.....	23
7.2.6	Prenatal Screening for Thrombophilia: The Background and the Approach.....	24
<b>8</b>	<b>Wann genau soll gescreent werden? .....</b>	<b>25</b>
8.1	Klinischer Nutzen der FVL Testung .....	25
8.1.1	Gestestet werden sollen.....	25
8.1.2	Nach genauer Abklärung kann die FVL Testung auch indiziert sein für.....	25
8.1.3	Widersprüchliche Evidenz.....	26
8.1.4	Keine Empfehlung.....	26
8.2	Thrombophilie Screening in der Schwangerschaft.....	26
<b>9</b>	<b>Wie soll gescreent werden?.....</b>	<b>28</b>
9.1	Labor Speiser.....	28
9.2	Reviews.....	28



<b>10</b>	<b>Guidelines zur Therapie</b> .....	<b>29</b>
10.1	American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Thromboembolism in pregnancy. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2000 Aug. 10 p. (ACOG practice bulletin; no. 19). [73 references] .....	29
10.2	Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004 Sep;126(3 Suppl):627S-44S. [119 references] .....	30
10.2.1	Prior VTE and Pregnancy.....	30
10.2.2	Thrombophilia and VTE Associated with Pregnancy .....	31
<b>11</b>	<b>Suchstrategie</b> .....	<b>32</b>
<b>12</b>	<b>Referenzen</b> .....	<b>33</b>



## 2 Fragestellung

Beurteilung der genetischen Testung auf Faktor V Leiden und Prothrombin G20210A Mutation.

Der Antrag an den Tarifausschuss enthält den Vorschlag, die genetische Testung von Faktor V Leiden nur bei Verdacht auf Thrombophilie aufgrund von Vortests (z.B. APC Resistenz) anforder- und verrechenbar zu machen, nicht zur Verwendung bei Abschätzung des Pillenrisikos.

Der Antrag an den Tarifausschuss enthält den Vorschlag, die genetische Testung auf Prothrombinmutation nur bei Zuweisung durch einen Internisten anforder- und verrechenbar zu machen.

### 3 Kurzbericht

Die Prothrombinmutation G20210A des Prothrombingens auf Chromosom II führt zu einer erhöhten Prothrombinkonzentration im Plasma. Das Thrombose-Risiko von Trägern heterozygoter Defekte ist gegenüber Personen ohne Mutation 3fach erhöht<sup>1</sup>.

Eine Punktmutation an Position 1691 des Faktor V-Gens (Faktor V Leiden Mutation) führt zu einer verzögerten Inaktivierbarkeit des Faktor V durch aktiviertes Protein C<sup>2</sup>.

Beide Mutationsformen erhöhen die Blutgerinnungsaktivität und damit das Risiko für die Bildung von Thrombosen. Venöse Thromboembolie ist eine häufige und komplexe Erkrankung (multifaktoriell) mit heterogener genetischer Lokalisierung und variabler Ausdrucksform, die sowohl von den genetischen als auch von Umweltfaktoren abhängig sind. Mutationen in verschiedenen Genen sind mit VTE assoziiert, obwohl nicht alle Mutationsträger eine VTE entwickeln<sup>3</sup>.

#### 3.1 Warum soll auf FVL und Prothrombinmutation getestet werden?

##### 3.1.1 Prävalenz der Mutationen 10-30%

Venenthrombose wird in 12-16% (Weih 2000), 18% (FVL; De Stefano 1998) und 30% (Turchetti et al 2002) mit genetischer Veranlagung in Verbindung gebracht. Zwei Mutationen sind in der weißen Population relativ verbreitet, nämlich FVL und Prothrombin Mutation G20210A (Reich 2003), mit einer Prävalenz von 15-20% (Nelson 2006) bzw. 10% Thrombophilie in der Gesamtbevölkerung (De Stefano 2002).

##### 3.1.2 Erhöhtes Thromboserisiko bei Personen mit Mutation

Bei Personen, die Träger dieser Mutationen (Prothrombin G20210A Polymorphism und FVL) sind, besteht erhöhtes Thromboserisiko, wobei die Rolle der Mutation beim thromboembolischen Geschehen unklar ist (Nguyen 2000). Bei 50% der Frauen, die in der Schwangerschaft eine Thrombose entwickeln, ist der genetische Test auf FVL oder Prothrombin G20210A Mutation positiv (Tan 2002). Bei ischämischem Schlaganfall ist nur FVL, nicht die Prothrombin G20210A Mutation, ein mäßiger jedoch signifikanter Risikofaktor (5.9% vs. 2.6% or 1.6,  $P < 0.001$ , and 4.1% vs. 3.3% or 1.4,  $P = 0.1$  (Weih 2000). 50% der Frauen mit Thromboseanamnese leiden unter einer Form der Thrombophilie (Nelson 2006). Bei Frauen mit Thrombophilie, die orale Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie einnehmen, besteht ein erhöhtes Thromboserisiko. (TREATS Study 2005).

Thrombophilie ist ein wichtiges Thema in der Frauenheilkunde. Nicht nur thromboembolische Geschehen, sondern auch Fehlgeburten, Plazentaablösungen,

fetale Wachstumsstörungen und Präeklampsie werden damit in Verbindung gebracht (Blickstein 2006).

Die eigentliche Wichtigkeit bei der Identifizierung einer genetischen Veränderung (Thrombophilie) ist das sich daraus ergebende veränderte Therapiemanagement oder der Bedarf einer primären oder sekundären Thromboseprophylaxe für die betroffene Person, sowie die Überlegung eines Screenings asymptomatischer Familienmitglieder. (Reich 2003).

### 3.1.3 Kritische Anmerkungen

Venöse Thromboembolien sind klar multigenetische (=mehrere Gene betreffende) Störungen mit zugrundeliegender Kombination von genetischer und umweltrelevanter Pathogenese. Bei der Therapieauswahl nach Testung soll das Risiko für ein thromboembolisches Geschehen gegen das 1,3%ige Risiko für gefährliche Blutungen als Nebenwirkung antithrombotischer Medikation (Intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung mit Hospitalisationsbedarf und Transfusionstherapie) abgewogen werden (Reich 2003).

In der Mehrheit der Fälle ist ein genetischer Test auf Thrombophilie von begrenztem Wert für den symptomatischen Patienten und bietet wenig Zusatznutzen (Lochhead 2007).

Familiäre Haemochromatose, familiäre Hypercholesterinämie, familiäres Mittelmeerfieber und familiäre Thrombophilie sind relativ häufige genetisch determinierte Erkrankungen im (frühen) Erwachsenenalter. Bei diesen vier Erkrankungen spielen so viele genetische Mutationen und umweltrelevante oder individuelle Lifestyle Faktoren eine beeinflussende Rolle, dass eine exakte prädiktive Testung auf Gesamtbevölkerungsniveau nicht entsprechend effektiv ist. Es handelt sich bei diesen Krankheiten um chronische Erkrankungen mit einfacher Genkomponente (Lamberts 2006).

Ein Test nur um der Information willen ist weder kosteneffektiv noch klinisch sinnvoll (Deitcher 2003).

Tests auf genetisch bedingte Thrombophilie sind wenig hilfreich. Wird ein genetischer Test in Betracht gezogen, sollten Nutzen, Nachteile und unerwünschte Konsequenzen mit beachtet werden (Merriman 2006).

Die Herausforderung dabei ist nicht die Durchführung des Tests, sondern die Feststellung, wer tatsächlich wie hoch davon profitiert (De Moerloose 1998).

## 3.2 Wer soll gescreent werden?

### 3.2.1 Personen mit Thromboserisiko zur genauen Therapieanpassung

- Personen ohne Thromboseanamnese, die Verwandte von als FVL Träger identifizierten Personen sind. (De Stefano 1998, Press 2002 – Evidenzlevel 2).
- Schwangere mit erhöhtem Thromboserisiko aufgrund der Kombination umweltrelevanter und genetischer Faktoren (Tan 2002).
- Frauen nach der ersten Fehlgeburt (Simioni 2006).
- Selektierte Patienten zur genauen Prophylaxe- oder Therapieanpassung in Relation zur Klinik (Baglin 2003).
- Patienten mit wiederkehrenden Thrombosen, Eintritt der ersten Thromboseerkrankung vor dem 50. Lebensjahr, Auftreten von Thrombosen ohne ersichtlichen Auslöser (McGlennen 2002; Press 2002 – Evidenzlevel 1), Thrombosen an unüblichen anatomischen Lokalisationen (McGlennen 2002; Press 2002 – Evidenzlevel 2) oder mit Verwandten ersten Grades mit venöser Thromboembolie vor dem 50. Lebensjahr (McGlennen 2002; Press 2002 – Evidenzlevel 1), anamnestische thromboembolische Geschehen im Zusammenhang mit Schwangerschaft (McGlennen 2002; Press 2002 – Evidenzlevel 1), Östrogenbehandlung (McGlennen 2002, Press 2002 – Evidenzlevel 3), Fehlgeburt im zweiten oder dritten Schwangerschaftstrimester (McGlennen 2002; Press 2002 – Evidenzlevel 1). Weitere Indikationen werden kontrovers diskutiert und nicht empfohlen, inklusive Screening der Gesamtbevölkerung (McGlennen 2002).
- Patienten mit entsprechender persönlicher- oder Familienanamnese (meiste Kosteneffektivität) (NHS 2005).
- Tests auf erworbene Thrombophilie (Anamnese, PF4 Antikörper, Kardiolin/β2GP1 IgG, Mikroskopisches Differentialblutbild, Immunphänotypisierung<sup>4</sup>, Anm.) sollten bei allen Patienten mit Venenthrombosen gemacht werden (Merriman 2006).
- asymptotische weibliche Familienmitglieder von Personen mit bekannter FVL Mutation in der Schwangerschaft oder vor geplanter Schwangerschaft oder Hormoneinnahme. (Press 2002 - Level 2).

### 3.2.2 Kein generelles Screening

Der diagnostische Nutzen von Thrombophilietests in unselektierten Schlaganfallpatienten ist sehr gering (Bushnell 2003). Kein generelles Screening wird empfohlen für Personen vor Risikosituationen wie der Verschreibung oraler Kontrazeptiva, Schwangeren oder großen Operationen (De Stefano 1998). Bevor

kein kostengünstiges Screening Instrument existiert, wird ein generelles Testen der Patienten oder deren Angehöriger nicht empfohlen (Blickstein 2006). Ein generelles Screening auf Thrombophilie von Frauen vor der Verschreibung oraler Kontrazeptiva ist vom epidemiologischen Standpunkt der Prävention von Mortalität durch venöse Thromboembolien aus nicht kosteneffektiv. Auf individueller Ebene kann dadurch jedoch die Medikamentensicherheit erhöht werden (Cosmi 2002).

Es existiert keine hinreichende Evidenz, um ein generelles Screening für Frauen im gebärfähigen Alter auf erhöhtes Thromboserisiko zu empfehlen. (National Screening Committee (UK) 2006).

Nach dem derzeitigen Stand der Evidenz kann eine öffentliche Finanzierung eines systematischen Screening aller schwangeren Frauen auf Thrombophilie nicht empfohlen werden. (MSAC Australien 2002).

Ein generelles Screening von Frauen vor der Verschreibung oraler Östrogenpräparate oder von Patienten vor großen Operationen ist von der gegenwärtigen Evidenzlage nicht unterstützt. Selektives Screening basierend auf einer Thromboseanamnese ist kosteneffektiver (TREATS Study).

Kein generelles Screening auf FVL Mutation, als Routinetest bei allen Patienten mit arteriellen Thromboseereignissen (Press 2002 - Evidenzlevel 1), als Routinetestung am Beginn einer Schwangerschaft auf FVL Mutation, als pränataler Test oder Neugeborenentest oder als Routinetest bei asymptomatischen präpubertären Kindern, als Routinetestung vor Verordnung von oralen Kontrazeptiva (Press 2002 - Evidenzlevel 2), oder Hormonersatztherapie oder SERM (Press 2002 - Evidenzlevel 3).

### **3.2.3 Widersprüchliche Evidenz**

existiert für die Personengruppen der jungen Frauen, die rauchen und einen Herzinfarkt erleiden (Press 2002 - Evidenzlevel 2), älteren Patienten (>50) mit einer ersten VTE, die aufgrund von Risikofaktoren entstand, jedoch unabhängig von Krebsleiden oder intravaskulärem Geschehen (Press 2002 - Evidenzlevel 3), einer ersten VTE im Zusammenhang mit der Einnahme von SERMs oder Raloxifen (Press 2002 - Evidenzlevel 3), selektierten Frauen mit unerklärlicher schwerer Präeklampsie, Plazentaablösung oder fetaler Wachstumsstörung (Press 2002 - Evidenzlevel 3).

## **3.3 Wie soll gescreent werden?**

### **3.3.1 Prothrombingen-Mutation G20210A**

Ein Defekt ist nur auf DNA-Ebene zuverlässig nachweisbar (Labor Speiser).

### 3.3.2 Punktmutation an Position 1691 des Faktor V-Gens (Faktor V Leiden Mutation)

Als Suchtest eignen sich diverse funktionelle Gerinnungstests sehr gut.

### 3.4 Therapie Guidelines

Die Empfehlungen der ACOG für die Therapie bei nachgewiesenem oder vermutetem Faktor V Leiden bzw. Prothrombin G20210A Mutation sind an die APTT (activated partial thromboplastin time) angepasste Heparinabgaben alle 8 Stunden (mit engmaschigen Kontrollen) oder niedermolekulare Heparine (LMWH) zweimal täglich in Risikosituationen.

Schwangere Frauen mit bekanntem Faktor V Leiden oder Prothrombin G20210A Mutation sollen intermittierend niedermolekulares Heparin erhalten (Evidenzgrad 2C – keine harte Evidenz).

### 3.5 Kurzzusammenfassung

VTE (venöse Thromboembolie) ist in bis zu 18% genetisch assoziiert. Die Mutationen Faktor V Leiden und Prothrombin G 20210A Mutation sind in der weißen Population mit einer Prävalenz von 15-20% verbreitet.

Personen mit Mutation haben ein erhöhtes Risiko für VTE.

Einigkeit besteht hinsichtlich der Ablehnung eines generellen Screenings auf Thrombophilie vor Schwangerschaft, großen Operationen, vor Verschreibung von Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie, oder nach venösen thromboembolischen Ereignissen.

Gute Evidenz (Level 1 und 2) existiert für Target Screening von Personen mit einer ersten VTE vor dem 50. Lebensjahr, asymptomatische Verwandte einer Person mit identifizierter Genmutation, Personen mit Auftreten von VTE ohne ersichtlichen Auslöser, schwangere Frauen mit erhöhtem VTE Risiko oder Anamnese von Fehlgeburt im zweiten oder dritten Trimester.

Widersprüchliche Evidenz existiert für Screening von jungen Frauen, die rauchen und einen Herzinfarkt erleiden, älteren Patienten (>50) mit einer ersten VTE, die aufgrund von Risikofaktoren entstand, jedoch unabhängig von Krebsleiden oder intravaskulärem Geschehen, einer ersten VTE im Zusammenhang mit der Einnahme von SERMs oder Raloxifen, selektierten Frauen mit unerklärlicher schwerer Präeklampsie, Plazentaablösung oder fetaler Wachstumsstörung.

Für die Identifikation des FVL eignen sich diverse funktionelle Gerinnungstests sehr gut, die Prothrombin G 20210A Mutation ist nur auf DNA Ebene

zuverlässig nachweisbar.

Die Therapie besteht in der Gabe von Heparinen.

Für vertragliche Regelungen auf sozialversicherungsrechtlicher Basis wird empfohlen, die genetische Testung nur bei Vorliegen einer Krankheit im SV-rechtlichen Sinn zu erstatten, um eine notwendige Sicherstellung für die Krankenbehandlung zu gewährleisten.

Das bedeutet im Fall der Thrombophilie, dass eine Erkrankung (Thrombose) vorliegen muss, bei deren Ursachenabklärung andere Möglichkeiten ausgeschlossen werden konnten und nur noch eine Gerinnungsstörung in Betracht kommt. Hierzu sollte der Patient/die Patientin jedenfalls an ein Zentrum mit Spezialexpertise zu Gerinnungsstörungen weitergeleitet werden.

Inwieweit gesichert werden kann, dass ein Patient/eine Patientin nur einmal auf SV Kosten genetisch getestet wird (ein Genbefund ändert sich nicht), ohne dabei gegen Datenschutz und Gentechnikgesetz zu verstoßen, ist eine juristische Frage.

Jedenfalls sollte die Qualität der Leistung (genetische Testung) durch entsprechendes Monitoring sichergestellt werden.

**Peer-Reviewer:** Dr. Gottfried Endel  
Dr. Irmgard Schiller-Fruehwirth,

**Evidenz:**

Reviews: Turchetti 2002, Nguyen 2000, De Stefano 1998, De Stefano 2002, Reich 2003, Tan 2002, Weih 2000, Nelson 2006, Blickstein 2006, Lochhead 2007, Lamberts 2006, Deitcher 2003, De Moerloose 1998, Bushnell 2003, Cosmi 2002, Wu 2005, Mac Gillavry 2003, Simioni 2006, Baglin 2003, Mc Glennen 2002, Merriman 2006, MSAC 2003, James 2005, Jordaan 2005, Jennings 2003, Hatzis 1999

Guidelines: TREATS Study 2005, Wu 2006, NHS 2006, ACOG 2000, Bates 2004

**Autorin:** Mag. Ingrid Wilbacher

## 4 Definition/ Hintergrund

### 4.1 Prothrombin Gen Mutation

Die Prothrombinmutation G20210A des Prothrombingens auf Chromosom II führt zu einer erhöhten Prothrombinkonzentration im Plasma. Das Thrombose-Risiko von Trägern heterozygoter Defekte ist gegenüber Personen ohne Mutation 3fach erhöht. Eine Erhöhung des Thromboserisikos erfolgt bei zusätzlichen Faktoren wie Rauchen (4-6 fach), Risiko für Hirnvenenthrombosen unter Einnahme oraler Kontrazeptiva 150 fach. 15–40 % der Thrombose-Patienten, die heterozygote Träger der Faktor V-Leiden -Mutation sind, weisen zusätzlich die Prothrombin-Mutation in heterozygoter Form auf. Durch Kombination beider Mutationen steigt das Thromboserisiko auf das 10fache. Bisher wurden nur wenige Patienten, die eine homozygote Form der Prothrombingen-Mutation G20210A aufweisen, gefunden<sup>5</sup>.

### 4.2 Faktor V Leiden Mutation

Im Rahmen der Blutgerinnung laufen Aktivierungsvorgänge ab, die letztlich zur Fibrinbildung führen. Parallel dazu gibt es auch Inaktivierungsvorgänge, die überschießende Reaktionen verhindern. Die Aktivierung von Protein C durch Thrombin stellt einen derartigen negativen Rückkopplungsmechanismus dar. Aktiviertes Protein C inaktiviert den Gerinnungsfaktor V und limitiert dadurch die Blutgerinnung.

Eine Punktmutation an Position 1691 des Faktor V-Gens (Faktor V Leiden Mutation) führt zu einer verzögerten Inaktivierbarkeit des Faktor V durch aktiviertes Protein C. Diese verzögerte Inaktivierung kann in einem Blutgerinnungstest gemessen werden = APC-Resistenz Messung. Der Defekt führt zu einer Schwächung eines negativen Rückkopplungsmechanismus des Blutgerinnungssystems und dadurch zu einer erhöhten Thromboseneigung. **Als Suchtest eignen sich diverse funktionelle Gerinnungstests sehr gut. In unklaren Situationen und bei Verdacht auf homozygote Form des Defekts sollte eine genetische Untersuchung durchgeführt werden.**

Die Bestimmung der APC Resistenz ist bei rezidivierenden Thromboembolien und tiefen Venenthrombosen unklarer Genese indiziert. Die Faktor V-Leiden Mutation kommt in heterozygoter oder homozygoter Form vor.

Die heterozygote Form der Faktor V Leiden Mutation ist der am häufigsten vorkommende erbliche Risikofaktor für venöse Thrombosen (Prävalenz ca.5%). Träger der heterozygoten Form der Faktor V Leiden Mutation weisen ein 3-8fach erhöhtes Thromboserisiko auf, insbesondere bei Auftreten zusätzlicher thrombogener Faktoren: postoperativ, Schwangerschaft, Einnahme oraler Kontrazeptiva, Veränderungen von Faktor VIII, Protein C oder Protein S, Prothrombingen-Mutation



G20210A (Faktor II-Mutation). 15–40 % der Thrombose-Patienten, die heterozygote Träger der Faktor V-Leiden-Mutation sind, weisen zusätzlich die Prothrombin-Mutation in heterozygoter Form auf. Durch Kombination beider Mutationen steigt das Thromboserisiko auf das 10fache.

Die homozygote Form der Faktor V Leiden Mutation hat in der Normalbevölkerung eine Prävalenz von 0.02 - 0.1% und ist mit einem 80fach erhöhten Thromboserisiko verbunden<sup>6</sup>.

### 4.3 Venöse Thromboembolie (VTE)

Venöse Thromboembolie ist eine häufige und komplexe Erkrankung (multifaktoriell) mit heterogener genetischer Lokalisierung und variabler Ausdrucksform, die sowohl von den genetischen als auch von Umweltfaktoren abhängig sind. Mutationen in verschiedenen Genen sind mit VTE assoziiert, obwohl nicht alle Mutationsträger eine VTE entwickeln. Unabhängige Risikofaktoren für VTE inkludieren höheres Alter, männliches Geschlecht, Pflegebedürftigkeit, Operationen in Narkose, Krankenhausaufenthalt nach Unfall, maligne Krebserkrankung, sowie zentralvenöse Katheter oder Schrittmacher. Zusätzliche Risikofaktoren für Frauen sind die Einnahme oraler Kontrazeptiva, Östrogensersatztherapie, Tamoxifen oder Raloxifen<sup>7</sup>.



## 5 Prädiktive Genanalyse

Die prädiktive Gendiagnostik ermöglicht die Prognose von nicht manifesten Krankheiten und Krankheitsrisiken.

Genetische Untersuchungen an asymptomatischen Patienten werden als prädiktive Genanalysen bezeichnet. Sie dienen zur Beurteilung der Prädisposition eines Patienten für bestimmte Erkrankungen, die zum Zeitpunkt der Analyse klinisch nicht manifest sind. Die Berechtigung zur Durchführung prädiktiver Genanalysen erwirbt ein Labor im Rahmen eines Zulassungsverfahrens im Gesundheitsministerium. Eine Liste der zugelassenen Labors findet sich auf der Website des Bundesministeriums für Gesundheit, Familie und Jugend.<sup>8</sup> Die Zulassung betrifft die Testdurchführung, nicht aber die bei prädiktiven Genanalysen vorgeschriebene Beratung der zu untersuchenden Person.

### 5.1 Rechtliche Grundlage

#### Gesetzliche Anforderungen an eine prädiktive Genanalyse

Prädiktive Genanalysen, die der Feststellung einer Prädisposition für eine Krankheit, insbesondere der Veranlagung für eine möglicherweise zukünftig ausbrechende Erbkrankheit, oder der Feststellung eines Überträgerstatus dienen, dürfen nur auf Veranlassung eines in Humangenetik ausgebildeten Arztes oder eines für das betreffende Indikationsgebiet zuständigen Facharztes erfolgen (§ 65 Abs 1 Z 1 GTG).<sup>9</sup>

## 6 Warum soll auf FVL und Prothrombin G20210A Mutation getestet werden?

### 6.1 Reviews

Venenthrombose ist eine der Hauptursachen für Mortalität und Morbidität in westlichen Populationen und wird in bis zu 30% mit genetischer Veranlagung in Verbindung gebracht. Idealerweise würde eine Identifikation der Mutationsträger genauere Vorhersagen der Risiken und maßgeschneiderte Prophylaxe- und Therapiekonzepte für diese speziellen Personengruppen ermöglichen. Praktisch ist dies jedoch aufgrund der hohen Heterogenität sowohl des Genotyp als auch des Phenotyp der vererbten Thrombophilie und der bisher noch geringen Evidenz basierten Guidelines für das therapeutische Management der Mutationsträger komplexer<sup>10</sup>.

Obwohl die meisten Studien generell darin übereinstimmen, dass ein erhöhtes Risiko venöser Thrombosen bei Personen, die Träger dieser Mutationen (Prothrombin G20210A Polymorphism und FVL) sind, besteht, ist ihre Rolle beim ersten und bei nachfolgenden thromboembolischen Geschehen unklar. Noch weniger bekannt ist die Rolle dieser Mutationen bei der Entstehung arterieller Thrombosen (einschließlich Koronare Herzkrankheit und Zerebrale Ischämie) aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse. Die Mutation allein scheint nicht ausreichend Trigger für thromboembolisches Geschehen zu sein, zumal inzwischen bekannt ist, dass Thromboembolien multifaktoriell bedingt sind<sup>11</sup>.

Erblich bedingte Resistenz gegen das Aktivierte Protein C (APC) ist die Ursache der venösen Thrombophilie. In vielen Fällen bedeutet APC Resistenz eine Punktmutation am Faktor V Gen, was zu einem Ersatz von Arg506 mit Gln führt (Faktor V Leiden). Das Faktor V Leiden Allele ist bei etwa 5% der Kaukasischen Individuen (Europäern, Juden, Israeli, Arabern und Indern) vorhanden, nicht aber bei Afrikanern, Asiaten, Indianern, Eskimos und Polynesiern. Faktor V Leiden spielt keine besondere Rolle bei arteriellen Thrombosen, während es bei 18% der Patienten mit Venenthrombosen präsent ist<sup>12</sup>.

Die Prävalenz der Thrombophilie in der Gesamtbevölkerung beträgt annähernd 10% (Studie aus Italien, Anm.). Frauen mit dieser Mutation haben ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten in der fortgeschrittenen Schwangerschaft, höheres Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie (Schwangerschaftsvergiftung), fetaler Wachstumsstörungen und Plazentaablösung<sup>13</sup>.

Venöse Thromboembolien sind klar multigenetische (=mehrere Gene betreffende) Störungen mit zugrundeliegender Kombination von genetischer und umweltrelevanter Pathogenese. Zwei Mutationen sind in der weißen Population relativ prävalent, nämlich FVL und Prothrombin Mutation G20210A. Diese Polymorphismen sollten als Risikofaktoren für Thrombosen erkannt werden, deren

klinische Manifestation zusätzlich von Umweltbedingungen und der Koexistenz zusätzlicher genetischer thrombophiler Mutationen abhängt<sup>14</sup>.

Infolge der höheren Prävalenz in der kaukasischen Population, ist bei bis zu 50% der Frauen, die in der Schwangerschaft eine Thrombose entwickeln, der genetische Test auf FVL oder Prothrombin G20210A Mutation positiv. Es wird auch ein Zusammenhang zwischen Thrombophilie und anderen Schwangerschaftskomplikationen, wiederkehrenden Fehlgeburten, fetalen Wachstumsstörungen, Präeklampsie und Plazentaablösungen<sup>15</sup> vermutet.

FVL und Prothrombin G20210A Mutation sind häufig und assoziiert mit zerebraler Venenthrombose 16.4% vs. 4.9% or 4.3,  $P < 0.001$ , and 12.1% vs. 1.9% or 5.8,  $P < 0.001$ ). Beim ischämischen Schlaganfall ist nur der FVL, nicht die Prothrombin G20210A Mutation, ein mäßiger jedoch signifikanter Risikofaktor (5.9% vs. 2.6% or 1.6,  $P < 0.001$ , and 4.1% vs. 3.3% or 1.4,  $P = 0.1$ )<sup>16</sup>.

Die wichtigsten erblichen Thrombophilien (Antithrombin Deficit, Protein C and S Deficit, FVL, Prothrombin Mutation, und MTHFR C677T Homozygoten) haben eine kombinierte Prävalenz in westeuropäischen Populationen von 15% bis 20%. Eine oder mehr dieser Thrombophilien wird bei 50% der Frauen mit Thromboseanamnese gefunden<sup>17</sup>.

Thrombophilie ist ein wichtiges Thema in der Frauenheilkunde. Nicht nur thromboembolische Geschehen, sondern auch Fehlgeburten, Plazentaablösungen, fetale Wachstumsstörungen und Präeklampsie werden damit in Verbindung gebracht<sup>18</sup>.

Genetische Tests unterscheiden sich wesentlich von anderen Labortestmethoden. In der Mehrheit der Fälle ist ein genetischer Test auf Thrombophilie von begrenztem Wert für den symptomatischen Patienten und bietet wenig Zusatznutzen für ihn und seine Familienmitglieder<sup>19</sup>.

Familiäre Haemochromatose, familiäre Hypercholesterinämie, familiäres Mittelmeerfieber und familiäre Thrombophilie sind relativ häufige genetisch determinierte Erkrankungen im (frühen) Erwachsenenalter. Bei diesen vier Erkrankungen spielen so viele genetische Mutationen und umweltrelevante oder individuelle Lifestyle Faktoren eine beeinflussende Rolle, dass eine exakte prädiktive Testung auf Gesamtbevölkerungsniveau nicht entsprechend effektiv ist. Es handelt sich bei diesen Krankheiten um chronische Erkrankungen mit einfacher Genkomponente<sup>20</sup>.

Laborscreening auf erworbene und genetische Thrombophilie sollte für jene Patienten reserviert sein, bei denen die Wahl eines entsprechenden Antikoagulans in entsprechender Intensität, das therapeutische Monitoring, die Familienplanung oder die Prognoseerstellung signifikant beeinflusst werden. Ein Test nur um der Information willen ist weder kosteneffektiv noch klinisch sinnvoll<sup>21</sup>.

Die eigentliche Wichtigkeit bei der Identifizierung einer genetischen Veränderung (Thrombophilie) ist das sich daraus ergebende veränderte Therapiemanagement

oder der Bedarf einer primären oder sekundären Thromboseprophylaxe für die betroffene Person, sowie die Überlegung eines Screenings asymptomatischer Familienmitglieder. Dabei soll das Risiko für ein thromboembolisches Geschehen gegen das 1,3%ige Risiko für gefährliche Blutungen als Nebenwirkung antithrombotischer Medikation (intrakranielle Blutung, retroperitoneale Blutung mit Hospitalisationsbedarf und Transfusionstherapie) abgewogen werden<sup>22</sup>.

## 6.2 Guidelines

### 6.2.1 Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study<sup>23</sup>

#### Author's objective

The authors' objective was to assess the association between thrombophilia and increased risk of venous thromboembolism (VTE) in women taking oral contraceptives (OC) or hormone replacement therapy (HRT).

#### Authors' conclusions

The authors concluded that their findings support the presence of interaction between certain thrombophilias and VTE among women taking OC, although this conclusion was limited by the small number of studies. Further studies are required to confidently establish the associations of these and other thrombophilias with VTE among hormone users.

#### CRD commentary

The review had clear inclusion criteria relating to the study design, intervention, participants and outcomes. A comprehensive search was conducted for published and unpublished studies, although the restriction to papers published in English might have led to language bias. Two independent reviewers conducted the study searches and selection, extraction and quality assessment stages, thus reducing the potential for reviewer error or bias. The criteria for assessing the quality of the studies were appropriate, and the results of this assessment were tabulated along with the study details. The studies were appropriately combined according to type of thrombophilia and use of hormones, and heterogeneity between the studies was investigated. The authors' conclusions reflect their findings, and they also cautioned that the included case-control studies may be biased with regard to the selection of controls. It must be stressed that this is an association of risk and causality cannot be assumed.

**Bei Frauen mit Thrombophilie, die orale Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie einnehmen, besteht ein erhöhtes Thromboserisiko.**

Die Studie wurde im Volltext gelesen.

## 7 Wer soll gescreent werden?

### 7.1 Reviews

Derzeit ist ein Screening auf FVL Mutation bei Personen ohne Thromboseanamnese nur empfohlen für Verwandte von Personen, die als FVL Träger identifiziert sind. Die verfügbaren Daten unterstützen kein generelles Screening von Personen vor Risikosituationen wie der Verschreibung oraler Kontrazeptiva, Schwangeren oder großen Operationen<sup>24</sup>.

Das klinische Thromboseereignis wird multikausal gesehen – als Interaktion genetischer, umweltrelevanter und altersabhängiger Faktoren. Daher sollten die Kriterien für ein Screening von betroffenen Personen und deren Angehörigen nicht allzu streng gezogen werden<sup>25</sup>.

Die Identifikation von Schwangeren mit erhöhtem Thromboserisiko aufgrund der Kombination umweltrelevanter und genetischer Faktoren und die daran anschließende Thromboseprophylaxe auf entsprechendem Level ist der Schlüssel zur Reduktion von Mortalität und Morbidität durch Thrombosegeschehen<sup>26</sup>.

Thrombophilie Screening kann für Patienten mit erhöhtem Thromboserisiko sinnvoll sein und den klinischen Outcome verbessern. Familienscreening erlaubt entsprechende prophylaktische Vorkehrungen und therapeutische Konsequenzen bei der Verschreibung von Hormontherapien. Bevor jedoch kein kostengünstiges Screening Instrument existiert, wird ein generelles Testen der Patienten oder deren Angehöriger nicht empfohlen. Jede Testung soll genau begründet und von einem Spezialisten für Diagnose und Therapie auf diesem Gebiet beurteilt werden<sup>27</sup>.

Eine kombinierte klinische und labormedizinische Annäherung, die den anamnestischen Hintergrund des Patienten und dessen Familie, den gegenwärtigen Status und die Testgenauigkeit beinhaltet, sollte zu einem individuellen Test Programm mit dem höchsten Nutzen für den Patienten führen. Die Herausforderung dabei ist nicht die Durchführung des Tests, sondern die Feststellung, wer tatsächlich wie hoch davon profitiert<sup>28</sup>.

Die Mehrheit der Koagulopathien steht nur in schwachem Zusammenhang mit ischämischem Schlaganfall. Der diagnostische Nutzen von Thrombophilietests in unselektierten Schlaganfallpatienten ist sehr gering<sup>29</sup>.

Ein generelles Screening auf Thrombophilie von Frauen vor der Verschreibung oraler Kontrazeptiva ist vom epidemiologischen Standpunkt der Prävention von Mortalität durch venöse Thromboembolien aus nicht kosteneffektiv. Auf individueller Ebene kann dadurch jedoch die Medikamentensicherheit erhöht werden<sup>30</sup>.

Thrombophilie (FVL, High Plasma Factor VIIIc Levels und Prothrombin G20210A) steht im Zusammenhang mit erhöhtem Thromboserisiko bei Frauen, die orale Östrogenpräparate einnehmen und bei Patienten mit großen operativen

orthopädischen Eingriffen, sowie mit Schwangerschaftskomplikationen. Ein generelles Screening für Frauen mit Verordnung von Hormonpräparaten, schwangere Frauen und Patienten vor großen Eingriffen wird von der gegenwärtigen Evidenzlage nicht unterstützt. Selektives Screening von Personen mit Thromboseanamnese ist kosteneffektiver<sup>31</sup>.

Familiäre Haemochromatose, familiäre Hypercholesterinämie, familiäres Mittelmeerfieber und familiäre Thrombophilie sind relativ häufige genetisch determinierte Erkrankungen im (frühen) Erwachsenenalter. Bei diesen vier Erkrankungen spielen so viele genetische Mutationen und umweltrelevante oder individuelle Lifestyle Faktoren eine beeinflussende Rolle, dass eine exakte prädiktive Testung auf Gesamtbevölkerungsniveau nicht entsprechend effektiv ist. Es handelt sich bei diesen Krankheiten um chronische Erkrankungen mit einfacher Genkomponente<sup>32</sup>.

Selektives Screening auf Thrombophilie basierend auf Thrombosegeschehen in der persönlichen oder Familienanamnese ist kosteneffektiver als generelles Screening bei Personen mit hohem Risiko<sup>33,34</sup>.

Thrombophilie scheint eine Rolle bei Fehlgeburten zu spielen, was zu einem Screening von Frauen auf Thrombophilie nach der ersten Fehlgeburt führen sollte. Thrombophilie Patientinnen mit Schwangerschaftskomplikationen können so bessere Vorsorgeangebote erhalten<sup>35</sup>.

Da Evidenz auf höchstem Level (A) noch ausständig ist, variiert die Praxis der Thrombophilie Testung in Abhängigkeit von lokalen Ressourcen, behauptetem Bedarf und professionellem Interesse des Hämatologen. Wenn Thrombophilie Testung angeboten wird, dann bei selektierten Patienten zur genauen Prophylaxe- oder Therapieanpassung in Relation zur Klinik<sup>36</sup>.

Die Prothrombin G20210A Mutation stellt einen signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung von Venenthrombosen dar. Die Empfehlungen zur genetischen Testung auf Prothrombin G20210A Mutation beinhalten wie auch jene zur Testung auf FVL: Patienten mit wiederkehrenden Thrombosen, Eintritt der ersten Thromboseerkrankung vor dem 50. Lebensjahr, Auftreten von Thrombosen ohne ersichtlichen Auslöser, Thrombosen an unüblichen anatomischen Lokalisationen oder mit Verwandten ersten Grades mit venöser Thromboembolie. Anamnestische thromboembolische Geschehen im Zusammenhang mit Schwangerschaft, Östrogenbehandlung, Fehlgeburt im zweiten oder dritten Schwangerschaftstrimester werden ebenfalls als Testindikationen angegeben. Weitere Indikationen werden kontrovers diskutiert und nicht empfohlen, inklusive Screening der Gesamtbevölkerung<sup>37</sup>.

Tests auf erworbene Thrombophilie (Anamnese, PF4 Antikörper, Kardiolipin/ 2GP1 IgG, mikroskopisches Differentialblutbild, Immunphänotypisierung<sup>38</sup>, Anm.) sollten bei allen Patienten mit Venenthrombosen gemacht werden, während Tests auf genetisch bedingte Thrombophilie wenig hilfreich sind. Wird ein genetischer Test in Betracht gezogen, sollten Nutzen, Nachteile und unerwünschte Konsequenzen mit beachtet

werden<sup>39</sup>.

Die Assoziation der erblich bedingten Thrombophilie mit Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie wird kontroversiell diskutiert. Genetische Testung soll von Fall zu Fall genau überlegt werden. Studien, die das Screening asymptomatischer Familienmitglieder von Thrombophilie-PatientInnen empfehlen, betonen auch die Notwendigkeit der Thromboseprophylaxe vor und nach großen Operationen. Letztere ist jedoch in Europa generell Routine – im Gegensatz zu den USA. Die Identifikation eines FVL oder der G 20210A Mutation ist daher in Amerika von größerer klinischer Relevanz<sup>40</sup>.

## 7.2 Guidelines

### 7.2.1 National Screening Committee policy - thrombophilia screening (in pregnancy) [Compiled by the National Screening Committee, July 2006]<sup>41</sup> (NHS – UK)

**Population:**

Pregnant women

**Primary test:**

Blood test for Factor V Leiden

**National Screening Committee Policy Position - July 2006:**

Screening should not be offered.

At a workshop in Oxford in December 2000, the evidence for screening for heritable thrombophilia was reviewed. It was agreed at the workshop that there was no evidence to support the universal screening of women of childbearing age to identify those deemed to be at increased risk of venous thrombosis during pregnancy.

### 7.2.2 National Screening Committee policy - thrombophilia screening<sup>42</sup> (NHS – UK)

[Compiled by the National Screening Committee, July 2006]

**Population:**

Women

**Primary test:**

Blood test for Factor V Leiden

**National Screening Committee Policy Position - July 2006**

Screening should not be offered.

At a workshop in Oxford in December 2000, the evidence for screening for heritable thrombophilia was reviewed. It was agreed at the workshop that there was:

no evidence to support the universal screening of women of childbearing age to identify those deemed to be at increased risk of venous thrombosis during pregnancy

no evidence to support screening for heritable thrombophilia in asymptomatic women prior to prescription of oral contraception or hormone replacement therapy; a woman with a personal history of venous thrombosis should be advised to avoid oral contraception and hormone replacement therapy if acceptable alternatives are available, and should be counselled regarding the level of risk faced

no evidence to support the identification and screening of relatives of people diagnosed as having heritable thrombophilia

**Im Juli 2006 hat das National Screening Committee (UK) festgestellt, dass keine hinreichende Evidenz existiert, um ein generelles Screening für Frauen im gebärfähigen Alter auf erhöhtes Thromboserisiko zu empfehlen.**

### **7.2.3 Title: Antenatal screening for heritable thrombophilia – August 2002<sup>43</sup> Aim (MSAC – Australien)**

Screening for heritable thrombophilia, antenatally, in unselected and high-risk women (with a history of obstetric complications) was assessed for safety, effectiveness and cost effectiveness by systematic literature review.

#### **Conclusions and Results**

There were no studies available that compared a group of women screened antenatally for heritable thrombophilia with a group of unscreened women.

#### *Prevalence and risks associated with heritable thrombophilia.*

Heterozygous factor V Leiden (FVL), prothrombin and homozygous MTHFR C677T mutations are relatively common in unselected women, while protein C, S or antithrombin deficiencies are considered rare. Limited evidence suggests that unselected FVL carriers are 8 times more likely to suffer venous thromboembolism during pregnancy than non-carriers – an absolute increase in risk of only 1%. They may also have a five-fold increased risk of fetal loss but this has yet to be confirmed by higher quality studies. There was no association between either FVL or homozygous MTHFR and intrauterine growth restriction. There were no good quality data available assessing outcomes in high-risk women.

#### *Diagnostic accuracy of the tests.*

High-level evidence on test accuracy was lacking. It is clear, however, that protein S deficiency should not be investigated antenatally due to fluctuating levels of this protein in normal pregnancy and the likelihood of inaccurate diagnosis.

#### *Safety and effectiveness of prophylaxis.*

There was no substantive evidence that indicated that prophylaxis is effective at preventing or reducing maternal adverse events in high risk pregnant women with thrombophilia. Limited level III-2 evidence suggests that heparinisation of these women will reduce fetal loss at clinically significant levels. The data on the impact of prophylaxis on perinatal mortality, gestational age at delivery and intrauterine growth

restriction were inconclusive, although improvements were generally observed in the prophylaxed groups. Good quality, although limited, evidence revealed that low-molecular-weight heparinisation was associated with nearly four times the risk of increased blood loss (>600 ml) during delivery and of postpartum anaemia. There were no good quality data on prophylaxis in unselected women.

#### *Cost effectiveness.*

It was not possible to analyse the costs and consequences associated with antenatal screening for heritable thrombophilia because of a lack of epidemiological or primary research evidence.

#### **Recommendations<sup>44</sup>**

On the strength of evidence pertaining to antenatal screening for heritable thrombophilia, public funding should not be supported for systematic screening of all pregnant women. Since there is currently insufficient evidence pertaining to high-risk women with obstetric indications, selective antenatal screening should not receive public funding at this time. This recommendation will be reviewed in two years. The Minister for Health and Ageing accepted this recommendation on 16 October 2002

**Limitierte Evidenz deutet an, dass Faktor V Leiden (FVL) Trägerinnen ein achtfach erhöhtes Risiko für Thromboseentwicklung während der Schwangerschaft haben im Vergleich zu Nicht-Trägerinnen des FVL, was eine absolute Risikoerhöhung von 1% bedeutet. Weiters haben FVL Trägerinnen ein fünffach erhöhtes Fehlgeburtsrisiko, dies ist jedoch noch nicht durch hochqualitative Studien bestätigt. Es gibt keinen Zusammenhang zwischen FVL und fetalen Wachstumsstörungen.**

**High-level Test Accuracy ist noch ausständig.**

**Eingeschränkte Evidenz besteht für eine signifikante Reduktion von Fehlgeburten bei Heparinisierung der Frauen mit Thrombophilie während der Schwangerschaft.**

**Nach dem derzeitigen Stand der Evidenz kann eine öffentliche Finanzierung eines systematischen Screening aller schwangeren Frauen auf Thrombophilie nicht empfohlen werden.**

#### **7.2.4 Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study<sup>45</sup>**

Thrombophilia is associated with increased risks of VTE in women taking oral oestrogen preparations and patients undergoing major elective orthopaedic surgery, and of VTE and adverse pregnancy outcomes in women with thrombophilia during pregnancy. There is considerable difference in the magnitude of the risks among different patient groups with different thrombophilic defects. In women who are on

combined oral contraceptives, the OR of VTE among those who are carriers of the FVL mutation was 15.62 (95% confidence interval 8.66 to 28.15). However, in view of the prevalence of thrombophilia and the low prevalence of VTE in nonusers of combined oral contraceptives, the absolute risk remains low. Significant risks for VTE and adverse pregnancy outcomes have been established with individual thrombophilic defects. Thrombophilic defects including FVL, high plasma factor VIIIc levels and prothrombin G20210A are associated with the occurrence of postoperative VTE in elective hip or knee replacement therapy. These associations are observed in patients who were given preoperative thromboprophylaxis and are, therefore, of clinical significance. Universal thrombophilia screening in women prior to prescribing oral oestrogen preparations, in women during pregnancy and in patients undergoing major orthopaedic surgery is not supported by current evidence. The findings from this study show that selective screening based on prior VTE history is more cost-effective than universal screening.

**Thrombophilie ist assoziiert mit erhöhtem Thromboserisiko bei Frauen, die orale Östrogenpräparate einnehmen, schwangeren Frauen und Personen nach großen orthopädischen Operationen.**

**Ein generelles Screening von Frauen vor der Verschreibung oraler Östrogenpräparate oder von Patienten vor großen Operationen ist von der gegenwärtigen Evidenzlage nicht unterstützt. Selektives Screening basierend auf einer Thromboseanamnese ist kosteneffektiver.**

### **7.2.5 Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis<sup>46</sup>**

Universal and selective screening for thrombophilia was compared with no screening in different high-risk patient groups. No explicit justification was given for the comparators used, but they would appear to reflect current practice in the authors' setting. You should decide if it is a widely used health technology in your own setting. Validity of estimate of measure of effectiveness: The effectiveness parameters used to populate the model were based on both the literature and authors' assumptions. The measure of effectiveness was the number of major adverse clinical outcomes prevented. This referred to an aggregation of VTE and adverse pregnancy events in the pregnant cohort and to VTE events in the three other cohorts. The authors acknowledged that such an aggregated measure of outcomes is not ideal, but it allows standardised comparison across the patient groups and offers some prioritisation order. They suggested that a generic outcome measure such as quality-adjusted life-years (QALYs) would have been more useful, but QALYs related to the foetus are difficult to quantify.

The issue of generalisability to other settings was not explicitly addressed. The authors made limited comparisons of their findings with those from other studies and highlighted a number of limitations to their analysis. The sensitivity analyses suggested that the results are fairly robust. It appears that the conclusions reached

were within the scope of the analysis.

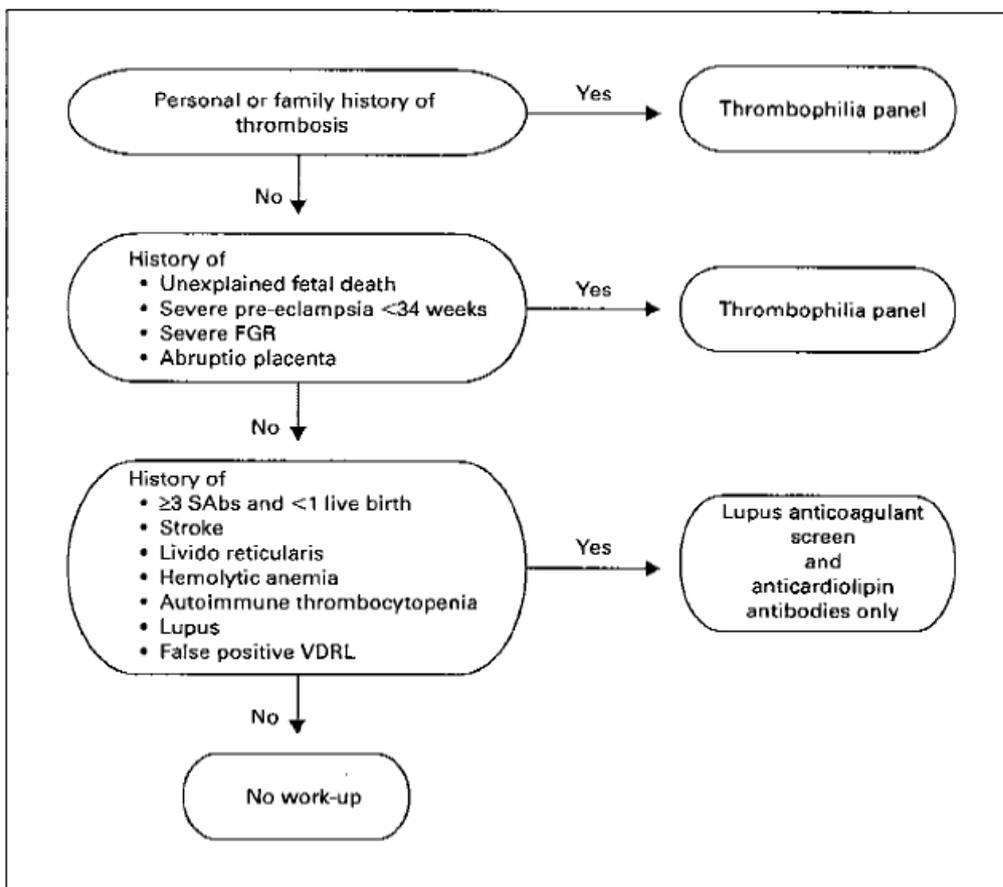
### Author's conclusions

The universal screening of women prior to prescribing hormone replacement therapy was the most cost-effective strategy tested. The universal screening of women prior to prescribing combined oral contraceptives was the least cost-effective strategy. Selective thrombophilia screening based on personal and/or family history of venous thromboembolism (VTE) was more cost-effective than universal screening in all patient groups.

**Selektives Screening auf Thrombophilie bei Patienten mit entsprechender persönlicher- oder Familienanamnese ist die Strategie mit der höchsten Kosteneffektivität.**

### 7.2.6 Prenatal Screening for Thrombophilia: The Background and the Approach<sup>47</sup>

Der holländische Algorithmus für Thrombophilie Screening:



## 8 Wann genau soll gescreent werden?

### 8.1 Klinischer Nutzen der FVL Testung<sup>48</sup>

In der Studie von Press et al 2002<sup>49</sup> findet sich eine detaillierte Tabelle zur FVL Testung, gereiht nach Evidenzlevel:

Level 1 – die Empfehlung basiert auf einem oder mehreren methodisch guten prospektiven oder zwei und mehr methodisch guten retrospektiven Studien.

Level 2 – die Empfehlung basiert auf retrospektiven Studien oder mehrfachen Ereignisstudien mit übereinstimmenden Ergebnissen.

Level 3 – die Empfehlung basiert auf Einzelfallstudien und/ oder Expertenkonsens.

#### 8.1.1 Gestestet werden sollen

Level 1

- Patienten mit der ersten VTE vor dem 50. Lebensjahr
- Einer ersten VTE ohne erkenntlichen Auslöser, Alter egal
- Einer ersten VTE in jedem Alter bei einer Person mit erstgradiger Verwandtschaft zu einer Person mit erster VTE vor dem 50. Lebensjahr
- Einer ersten VTE in Zusammenhang mit Schwangerschaft, Wochenbett oder Einnahme oraler Kontrazeptiva

Level 2

- eine erste VTE bei unüblichen anatomischen Verhältnissen der Anlage der großen Gefäße (cerebrale, mesenterische Venen, Lebervenen, Pfortader)
- Frauen mit Fehlgeburt ohne erkennbaren Grund im zweiten oder dritten Schwangerschaftstrimester

Level 3

- eine erste VTE in Zusammenhang mit Hormonersatztherapie

#### 8.1.2 Nach genauer Abklärung kann die FVL Testung auch indiziert sein für

- asymptotische erwachsene Familienmitglieder von Personen mit bekannter FVL Mutation und klarer Familienanamnese mit VTE im Alter unter 50. (Level 2)
- asymptotische weibliche Familienmitglieder von Personen mit

bekannter FVL Mutation in der Schwangerschaft oder vor geplanter Schwangerschaft oder Hormoneinnahme. (Level 2)

### 8.1.3 Widersprüchliche Evidenz

existiert für die Personengruppen der jungen Frauen, die rauchen und einen Herzinfarkt erleiden (Level 2), älteren Patienten (>50) mit einer ersten VTE, die aufgrund von Risikofaktoren entstand, jedoch unabhängig von Krebsleiden oder intravaskulärem Geschehen (Level 3), einer ersten VTE im Zusammenhang mit der Einnahme von SERMs oder Raloxifen (Level 3), selektierten Frauen mit unerklärlicher schwerer Präeklampsie, Plazentaablösung oder fetaler Wachstumsstörung (Level 3).

### 8.1.4 Keine Empfehlung

- Generelles Screening auf FVL Mutation (Level 1)
- Routinetestung am Beginn einer Schwangerschaft auf FVL Mutation (Level 2)
- Routinetestung vor Verordnung von oralen Kontrazeptiva (Level 2) oder Hormonersatztherapie (Level 3) oder SERM (Level 3)
- Als pränataler Test oder Neugeborenentest oder als Routinetest bei asymptomatischen präpubertären Kindern (Level 2)
- Als Routinetest bei allen Patienten mit arteriellen Thromboseereignissen (Level 1)

Die Studie wurde im Volltext gelesen.

## 8.2 Thrombophilie Screening in der Schwangerschaft

In der Studie von Jordaan et al. 2005<sup>50</sup> finden sich folgende Screening Empfehlungen:

Bei vorhergehendem thromboembolischem Ereignis:

- Screening wird empfohlen, da bei vorhandener Thrombophilie Antikoagulantientherapie für die Zeit der gesamten Schwangerschaft erfolgen sollte. Andererseits muss bei thromboembolischem Ereignis ohne Wiederholungsrisiko auch dann therapiert werden, wenn das Screening negativ ist<sup>51</sup>.

Bei klarer positiver Familiengeschichte

- Kontroversielle Screeningempfehlungen; wenn es erstgradig Verwandte mit



nachgewiesener AT-III, Prothrombin Genmutation oder homozygoter FVL Mutation gibt, wird Screening beim schwangeren Familienmitglied wegen des deutlich erhöhten Risikos bei diesen Mutationsformen empfohlen.

Bei Schwangerschaftskomplikationen wie wiederholten Fehlgeburten, schwerer unerklärlicher intrauteriner Wachstumsverzögerung, frühem Eintritt schwerer Präeklampsie, unerklärlichen Fehlgeburten im zweiten und dritten Trimester, Plazentaablösung:

- Screening für Antiphospholipidsyndrom und Erwägung des Screenings für Thrombophilie. Vor dem Screening sollen Implikationen für die Therapie und die fehlende Evidenz für die Behandlung mit dem Patienten diskutiert werden<sup>52</sup>.

Die Studie wurde im Volltext gelesen.

## 9 Wie soll gescreent werden?

### 9.1 Labor Speiser

Die Bestimmung der Prothrombingen-Mutation ist bei rezidivierenden Thromboembolien (arteriell und venös) und tiefen Venenthrombosen unklarer Genese indiziert. Die heterozygote Form der Prothrombingen-Mutation G20210A ist sowohl mit venösen, als auch mit arteriellen Thrombosen assoziiert. Die Inzidenz in der normalen, europäischen Population beträgt 2%. Die Messung der Prothrombinaktivität im Plasma als Suchtest für die Prothrombin-Mutation ist ungeeignet; der Defekt ist nur auf DNA-Ebene zuverlässig nachweisbar<sup>53</sup>.

Eine Punktmutation an Position 1691 des Faktor V-Gens (Faktor V Leiden Mutation) führt zu einer verzögerten Inaktivierbarkeit des Faktor V durch aktiviertes Protein C. Diese verzögerte Inaktivierung kann in einem Blutgerinnungstest gemessen werden = APC-Resistenz Messung. Als Suchtest eignen sich diverse funktionelle Gerinnungstests sehr gut. In unklaren Situationen und bei Verdacht auf homozygote Form des Defekts sollte eine genetische Untersuchung durchgeführt werden<sup>54</sup>.

### 9.2 Reviews

Guidelines für Thrombophilie Diagnostik empfehlen die Prüfung von Protein C, Protein S und Antithrombin, einer modifizierten Resistenz auf aktiviertes Protein C, Polymerase Chain Reaction für Prothrombin G20210A gemeinsam mit Prothrombinzeit, APTT (activated partial thromboplastin time), TCT (thrombin clotting time) und Antiphospholipid Antikörper (Jennings 2003<sup>55</sup>)

Erhöhte Aktivierte Protein C Resistenz scheint ein wichtiger Faktor bei Frauen mit wiederkehrenden Fehlgeburten zu sein und sollte routinemäßig untersucht werden (Hatzis 1999<sup>56</sup>).

## 10 Guidelines zur Therapie

### 10.1 American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Thromboembolism in pregnancy. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2000 Aug. 10 p. (ACOG practice bulletin; no. 19). [73 references]<sup>57</sup>

#### MAJOR RECOMMENDATIONS<sup>58</sup>

The following recommendations are based primarily on consensus and expert opinion (Level C):

- Pregnant patients with a history of isolated venous thrombosis directly related to a transient, highly thrombogenic event (orthopedic trauma, complicated surgery) in whom an underlying thrombophilia has been excluded may be offered heparin prophylaxis or no prophylaxis during the antepartum period. However, they should be counseled that their risk of thromboembolism is likely to be higher than the normal population. Prophylactic warfarin should be offered for 6 weeks postpartum.
- Pregnant patients with a history of idiopathic thrombosis, thrombosis related to pregnancy or oral contraceptive use, or a history of thrombosis accompanied by an underlying thrombophilia other than homozygous for the factor V Leiden mutation, heterozygous for both the factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation, or antithrombin-III (AT-III) deficiency should be offered antepartum and postpartum low-dose heparin prophylaxis.
- Patients without a history of thrombosis but who have an underlying thrombophilia and have a strong family history of thrombosis also are candidates for antepartum and postpartum prophylaxis. At the minimum, postpartum prophylaxis should be offered.
- Pregnant patients with a history of life-threatening thrombosis, with recent thrombosis, with recurrent thrombosis, receiving chronic anticoagulation, or patients with thrombosis found to be AT-III deficient, homozygous for the factor V Leiden mutation or prothrombin G20210A mutation, heterozygous for both the factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation should be given adjusted-dose heparin every 8 hours to maintain the activated partial thromboplastin time (APTT) at least 1.5 times control throughout the dosing interval. Low-molecular-weight heparin (LMWH) administered twice daily also is an alternative.
- Patients at risk for thrombosis should receive warfarin postpartum for 6 weeks to achieve an international normalized ration (INR) of approximately 2.0 to 3.0. Heparin should be given immediately postpartum with warfarin for at least 5 days until the INR is therapeutic.

- Patients with antiphospholipid syndrome and a history of thrombosis require adjusted-dose prophylactic anticoagulation.
- Patients who are candidates for either prophylactic or therapeutic heparin may be given enoxaparin or dalteparin during pregnancy. However, because of the lack of data regarding adequate dosing during pregnancy, antifactor Xa levels may be monitored.
- The safety of epidural anesthesia with twice-daily dosing of LMWH is of concern and should be withheld until 24 hours after the last injection.
- Epidural anesthesia appears to be safe in women taking unfractionated low-dose heparin if the APTT is normal.

**Die Empfehlungen der ACOG für die Therapie bei nachgewiesenem oder vermutetem Faktor V Leiden bzw. Prothrombin G20210A Mutation sind an die APTT (activated partial thromboplastin time) angepasste Heparinabgaben alle 8 Stunden (mit engmaschigen Kontrollen) oder niedermolekulare Heparine (LMWH) zweimal täglich in Risikosituationen.**

**10.2 Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004 Sep;126(3 Suppl):627S-44S. [119 references]<sup>59</sup>**

### **10.2.1 Prior VTE and Pregnancy<sup>60</sup>**

1. In patients with a single episode of VTE associated with a transient risk factor that is no longer present, the guideline developers recommend clinical surveillance and postpartum anticoagulants (**Grade 1C**). If the previous event is pregnancy or estrogen-related or there are additional risk factors (such as obesity), the guideline developers suggest antenatal anticoagulant prophylaxis (**Grade 2C**).
2. In patients with a single idiopathic episode of VTE who are not receiving long-term anticoagulants, the guideline developers suggest prophylactic LMWH, or mini-dose UFH, or moderate-dose UFH, or clinical surveillance plus postpartum anticoagulants (**Grade 2C**).
3. In patients with a single episode of VTE and thrombophilia (confirmed laboratory abnormality) or strong family history of thrombosis and not receiving long-term anticoagulants, the guideline developers suggest prophylactic or intermediate-dose LMWH, or mini-dose or moderate-dose UFH, plus postpartum anticoagulants (**Grade 2C**).
4. In antithrombin-deficient women, compound heterozygotes for prothrombin G20210A and factor V Leiden and homozygotes for these conditions with a

history of VTE, the guideline developers suggest intermediate-dose LMWH prophylaxis or moderate-dose UFH (Grade 2C).

5. In patients with multiple (two or more) episodes of VTE and/or women receiving long-term anticoagulants (e.g., single episode of VTE—either idiopathic or associated with thrombophilia) the guideline developers suggest adjusted-dose UFH or adjusted-dose LMWH followed by resumption of long-term anticoagulants postpartum (**Grade 2C**).
6. In all women with previous DVT, antenatally and postpartum, the guideline developers suggest use of graduated elastic compression stockings (**Grade 2C**).

### 10.2.2 Thrombophilia and VTE Associated with Pregnancy

1. In antithrombin-deficient women, compound heterozygotes for prothrombin G20210A and factor V Leiden, and homozygotes for these conditions with no prior VTE, the guideline developers suggest active prophylaxis (Grade 2C).
2. In all other patients with no prior VTE and thrombophilia (confirmed laboratory abnormality), the guideline developers suggest surveillance or prophylactic LMWH or mini-dose UFH, plus postpartum anticoagulants (**Grade 2C**).

**Schwangere Frauen mit bekanntem Faktor V Leiden oder Prothrombin G20210A Mutation sollen intermittierend niedermolekulares Heparin erhalten. (Evidenzgrad 2C – keine harte Evidenz)**

## 11 Suchstrategie

Gesucht wurde nach den Begriffen Thrombophilie, Prothrombinmutation G20210A, Faktor V Leiden Mutation (englisch und Deutsch) in

AWMF (kein Ergebnis), ÄZQ (kein Ergebnis), MJA (kein Ergebnis), NHMRC (kein Ergebnis), NSW (kein Ergebnis), NICE (Ergebnisse unter 5.3), AMA (kein Ergebnis), British Columbia Guidelines (kein Ergebnis), CMA (kein Ergebnis), GAC (kein Ergebnis), NZGG (kein Ergebnis), AHRQ (kein Ergebnis), AMDA (kein Ergebnis), NGC (kein Ergebnis), NIH (kein Ergebnis), ICSI (kein Ergebnis), HSTAT (kein Ergebnis), CCGC (kein Ergebnis), DIMDI (kein Ergebnis), Cochrane Database (kein Ergebnis), Cochrane.

Suche im Pubmed:

• Search	Most Recent Queries	Time	Result
<a href="#">#14</a>	Select <b>36</b> document(s)	06:52:59	<a href="#">36</a>
<a href="#">#13</a>	Search (((#3)) AND (#6)) AND (#8) Limits: <b>English, German, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Humans</b>	06:51:59	<a href="#">51</a>
<a href="#">#12</a>	Search (((#3)) AND (#6)) OR (#8) Limits: <b>English, German, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Humans</b>	06:48:29	<a href="#">12274</a>
<a href="#">#11</a>	Search <b>mutation G20210A</b>	06:47:19	<a href="#">668</a>
<a href="#">#8</a>	Search (" <b>Mass Screening</b> "[MeSH] OR " <b>Genetic Screening</b> "[MeSH])	06:45:42	<a href="#">80279</a>
<a href="#">#6</a>	Search (" <b>Diagnosis</b> "[MeSH] OR " <b>diagnosis</b> "[Subheading])	06:45:00	<a href="#">5444942</a>
<a href="#">#3</a>	Search " <b>Thrombophilia</b> "[MeSH]	06:43:52	<a href="#">16721</a>

Die Suche wurde aufgrund der großen Studienzahl auf Reviews begrenzt. Die Studien wurden hauptsächlich auf Abstractebene gelesen, Studien ohne klare Aussage im Abstract wurden im Volltext gelesen (und sind als solche gekennzeichnet).

## 12 Referenzen

<sup>1</sup> <http://www.labors.at/analysen/medinfo/gen-analyse.html>

<sup>2</sup> <http://www.labors.at/analysen/medinfo/gen-analyse.html>

<sup>3</sup> Arch Pathol Lab Med. 2002 Nov;126(11):1304-18.

Clinical utility of factor V leiden (R506Q) testing for the diagnosis and management of thromboembolic disorders. – zitiert nach Jick H., Derby LE., Myers MW., Vasilakis C., Newton KM., Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. Lancet 1996;348:981-983; and Varas-Lorenzo C., Garcia-Rodriguez LA., Cataruzzi C., Troncon MG., Agostinis L., Perez-Gutthann S., Hormone replacement therapy and the risk of hospitalization for venous thromboembolism: a population-based study in southern Europe. Am J Epidemiol. 1998;147:387-390

<sup>4</sup> <http://www.viomecum.ch/index.cfm?43DE4FDD62674A82AFC24AAC753E2507>

<sup>5</sup> <http://www.labors.at/analysen/medinfo/gen-analyse.html>

<sup>6</sup> <http://www.labors.at/analysen/medinfo/gen-analyse.html>

<sup>7</sup> Arch Pathol Lab Med. 2002 Nov;126(11):1304-18.

Clinical utility of factor V leiden (R506Q) testing for the diagnosis and management of thromboembolic disorders. – zitiert nach Jick H., Derby LE., Myers MW., Vasilakis C., Newton KM., Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. Lancet 1996;348:981-983; and Varas-Lorenzo C., Garcia-Rodriguez LA., Cataruzzi C., Troncon MG., Agostinis L., Perez-Gutthann S., Hormone replacement therapy and the risk of hospitalization for venous thromboembolism: a population-based study in southern Europe. Am J Epidemiol. 1998;147:387-390

<sup>8</sup> [http://www.bmgfj.gv.at/cms/site/attachments/8/9/5/CH0256/CMS1087982873584/\\_68\\_genanalyse-einrichtungen\\_04\\_07.pdf](http://www.bmgfj.gv.at/cms/site/attachments/8/9/5/CH0256/CMS1087982873584/_68_genanalyse-einrichtungen_04_07.pdf)

<sup>9</sup> Gentechnikbuch: 1. Kapitel Kriterienkatalog. Anforderungen an veranlassung und Durchführung einer Genanalyse im Sinne des §65 ABS 1 Z 1 GTG ind an eine Einrichtung gemäß § 68 GTG

<sup>10</sup> Pathophysiol Haemost Thromb. 2002 Sep-Dec;32(5-6):254-7.

Problems related to counseling in genetic thrombophilias.

Turchetti D, Romeo G.

Cattedra di Genetica Medica, Universita di Bologna, Italy. danielat@med.unibo.it PMID: 13679652

<sup>11</sup> Mayo Clin Proc. 2000 Jun;75(6):595-604.

Prothrombin G20210A polymorphism and thrombophilia.

Nguyen A.

Department of Internal Medicine, University of Texas, Southwestern Medical School, Dallas 75235, USA. PMID: 10852421

<sup>12</sup> Semin Thromb Hemost. 1998;24(4):367-79.

Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications.

De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Leone G.

Department of Hematology, Catholic University, Rome, Italy. PMID: 9763354

<sup>13</sup> Haematologica. 2002 Oct;87(10):1095-108.

Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications.

De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G.

Institute of Hematology, Catholic University, Roma, Italy.

v.destefano@eudoramail.com PMID: 12368166

<sup>14</sup> Genet Med. 2003 May-Jun;5(3):133-43.

Role of the geneticist in testing and counseling for inherited thrombophilia.

Reich LM, Bower M, Key NS.

Vascular Medicine Program, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota, USA.

PMID: 12792420

<sup>15</sup> Ann Acad Med Singapore. 2002 May;31(3):328-34.

Thrombophilia in pregnancy.

Tan JY.

Department of General Medicine, Tan Tock Seng Hospital, 11 Jalan Tan Tock Seng, Singapore 308433. jackie\_tan@ttsh.com.sg PMID: 12061293

<sup>16</sup> Nervenarzt. 2000 Dec;71(12):936-45.

[Hereditary thrombophilia with ischemic stroke and sinus thrombosis. Diagnosis, therapy and meta-analysis]

[Article in German]

Weih M, Junge-Hulsing J, Mehraein S, Ziemer S, Einhaupl KM.

Klinik für Neurologie, Humboldt-Universität, Berlin. markus.weih@charite.de PMID: 11139989

<sup>17</sup> Obstet Gynecol Clin North Am. 2006 Sep;33(3):413-27.

Thrombophilia and the risk for venous thromboembolism during pregnancy, delivery, and puerperium.

Nelson SM, Greer IA.

Reproductive and Maternal Medicine, Division of Developmental Medicine, University of Glasgow, Glasgow Royal Infirmary, 10 Alexandra Parade, Glasgow, G31 6ER, Scotland, United Kingdom. [s.nelson@clinmed.gla.ac.uk](mailto:s.nelson@clinmed.gla.ac.uk)

PMID: 16962918

<sup>18</sup> Obstet Gynecol Clin North Am. 2006 Sep;33(3):347-56.

Thrombophilia and women's health: An overview.

Blickstein I.

Department of Obstetrics and Gynecology, Kaplan Medical Center, 76100 Rehovot, Israel.

[blick@netvision.net.il](mailto:blick@netvision.net.il) PMID: 1696291

<sup>19</sup> Semin Hematol. 2007 Apr;44(2):126-9.

The essential role of genetic counseling in inherited thrombophilia.

Lochhead P, Miedzybrodzka Z.

North of Scotland Regional Genetics Service, Clinical Genetics Centre, Aberdeen, UK. PMID: 17433905

<sup>20</sup> J Clin Epidemiol. 2006 Apr;59(4):358-64. Epub 2006 Feb 14.

Population screening for single genes that codetermine common diseases in adulthood had limited effects.

Lamberts SW, Langeveld CH, Vandenbroucke JP.

Department of Medicine, Erasmus Medical Center, 40 Molenwaterplein, 3015 GD

Rotterdam, The Netherlands. [s.w.j.lamberts@erasmusmc.nl](mailto:s.w.j.lamberts@erasmusmc.nl) PMID: 16549257

<sup>21</sup> Vasc Med. 2003;8(1):33-46.

Hypercoagulable state testing and malignancy screening following venous thromboembolic events.

Deitcher SR, Gomes MP.

Department of Hematology and Medical Oncology, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH 44195, USA. [deitchs@ccf.org](mailto:deitchs@ccf.org) PMID: 12866610

<sup>22</sup> Role of the geneticist in testing and counseling for inherited thrombophilia.

Reich LM, Bower M, Key NS.

Vascular Medicine Program, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota, USA.

PMID: 12792420

<sup>23</sup>[http://www.library.nhs.uk/trauma\\_orthopaedics/viewResource.aspx?resID=155000](http://www.library.nhs.uk/trauma_orthopaedics/viewResource.aspx?resID=155000),

Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe G D, Clark P, Greaves M, Walker I D, Brenkel I, Regan L, Greer I A. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thrombosis and Haemostasis*, 2005;94(1):17-25.

<sup>24</sup> Semin Thromb Hemost. 1998;24(4):367-79.

Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications.

De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Leone G.

Department of Hematology, Catholic University, Rome, Italy. PMID: 9763354

<sup>25</sup> Haematologica. 2002 Oct;87(10):1095-108.

- Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications.  
De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G.  
Institute of Hematology, Catholic University, Roma, Italy.  
v.destefano@eudoramail.com PMID: 12368166
- <sup>26</sup> Ann Acad Med Singapore. 2002 May;31(3):328-34.  
Thrombophilia in pregnancy.  
Tan JY.  
Department of General Medicine, Tan Tock Seng Hospital, 11 Jalan Tan Tock Seng, Singapore  
308433. jackie\_tan@ttsh.com.sg PMID: 12061293
- <sup>27</sup> Obstet Gynecol Clin North Am. 2006 Sep;33(3):389-95.  
Screening for thrombophilia.  
Blickstein D.  
Hemato-gynecology Service, Institute of Hematology, Beilinson Hospital, Rabin Medical Center,  
Petach-Tikva 49100, Israel. doritb2@clalit.org.il  
PMID: 16962916
- <sup>28</sup> Semin Thromb Hemost. 1998;24(4):321-7.  
Screening test for thrombophilic patients: which tests, for which patient, by whom, when, and why?  
de Moerloose P, Bounameaux HR, Mannucci PM.  
Division of Angiology and Haemostasis, University Hospital Geneva, Switzerland. PMID: 9763349
- <sup>29</sup> Curr Atheroscler Rep. 2003 Jul;5(4):291-8.  
Screening for hypercoagulable syndromes following stroke.  
Bushnell C, Goldstein LB.  
Duke Center for Cerebrovascular Disease, Department of Medicine (Neurology), Duke University  
Medical Center, Box 2900, Durham, NC 27710, USA. bushn002@mc.duke.edu PMID: 12793970
- <sup>30</sup> Pathophysiol Haemost Thromb. 2002 Sep-Dec;32(5-6):315-7.  
Thrombophilia in young women candidate to the pill: reasons for and against  
screening.  
Cosmi B, Coccheri S.  
Division of Angiology, S.Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Italy. bcosmi@med.unibo.it  
PMID: 13679664
- <sup>31</sup> Health Technol Assess. 2006 Apr;10(11):1-110.  
Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and  
cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia  
Screening (TREATS) study.  
Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, Walker ID, Langhorne P, Brenkel I,  
Regan L, Greer I.  
Division of Developmental Medicine, University of Glasgow, UK. PMID: 16595080
- <sup>32</sup> J Clin Epidemiol. 2006 Apr;59(4):358-64. Epub 2006 Feb 14.  
Population screening for single genes that codetermine common diseases in  
adulthood had limited effects.  
Lamberts SW, Langeveld CH, Vandenbroucke JP.  
Department of Medicine, Erasmus Medical Center, 40 Molenwaterplein, 3015 GD  
Rotterdam, The Netherlands. s.w.j.lamberts@erasmusmc.nl PMID: 16549257
- <sup>33</sup> Br J Haematol. 2005 Oct;131(1):80-90.  
Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and  
cost-effectiveness analysis.  
Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe G, Clark P, Walker I, Brenkel I, Greaves M, Langhorne P,  
Regan L, Greer I; The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening  
(TREATS) Study.  
Division of Developmental Medicine, University of Glasgow, Glasgow, UK. PMID: 16173967
- <sup>34</sup> Semin Thromb Hemost. 2003 Apr;29(2):219-26.  
Oral contraceptives and inherited thrombophilia: a gene-environment interaction with a risk of venous  
thrombosis?

- Mac Gillavry MR, Prins MH.  
Physician, Department of Internal Medicine, Slotervaart Hospital, Amsterdam, The Netherlands.  
igmma@slz.nl PMID: 12709926
- <sup>35</sup> Curr Opin Hematol. 2006 Sep;13(5):337-43.  
Who should be tested for thrombophilia?  
Simioni P  
Department of Medical and Surgical Sciences, University of Padua Medical School, Padua, Italy.  
paolo.simioni@unipd.it PMID: 16888438
- <sup>36</sup> Pathophysiol Haemost Thromb. 2003 Sep-2004 Dec;33(5-6):401-4.  
Management of thrombophilia: who to screen?  
Baglin T.  
Department of Haematology, Addenbrooke's NHS Trust, Cambridge, UK.  
tpb20@cam.ac.uk PMID: 15692251
- <sup>37</sup> Arch Pathol Lab Med. 2002 Nov;126(11):1319-25.  
Clinical and laboratory management of the prothrombin G20210A mutation.  
McGlennen RC, Key NS.  
Department of Laboratory Medicine and Pathology, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, USA. mcgle001@tc.umn.edu PMID: 12421139
- <sup>38</sup> <http://www.viomecum.ch/index.cfm?43DE4FDD62674A82AFC24AAC753E2507>
- <sup>39</sup> Postgrad Med J. 2006 Nov;82(973):699-704.  
Testing for thrombophilia: an evidence-based approach.  
Merriman L, Greaves M.  
Department of Haematology, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, UK.  
kim.luke@paradise.net.nz PMID: 17099087
- <sup>40</sup> The role of the geneticist in testing and counseling for inherited thrombophilia.  
Reich LM, Bower M, Key NS.  
Vascular Medicine Program, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota, USA.  
PMID: 12792420
- <sup>41</sup> [http://search.library.nhs.uk/nhs\\_sse/zengine?VDXaction=ZSearchDetails&unique\\_id=0&u=Query06D162A8AD8AC4FB87ECDFABA71435A3A.web10-nhsia](http://search.library.nhs.uk/nhs_sse/zengine?VDXaction=ZSearchDetails&unique_id=0&u=Query06D162A8AD8AC4FB87ECDFABA71435A3A.web10-nhsia)
- <sup>42</sup> [http://search.library.nhs.uk/nhs\\_sse/zengine?VDXaction=ZSearchDetails&unique\\_id=1&u=Query06D162A8AD8AC4FB87ECDFABA71435A3A.web10-nhsia](http://search.library.nhs.uk/nhs_sse/zengine?VDXaction=ZSearchDetails&unique_id=1&u=Query06D162A8AD8AC4FB87ECDFABA71435A3A.web10-nhsia)
- <sup>43</sup> Agency: Medical Services Advisory Committee (MSAC)  
Commonwealth Department of Health and Ageing  
GPO Box 9848 Canberra ACT 2601 Australia. <http://www.msac.gov.au>  
Reference: MSAC Reference 9B. ISBN 0642 82105 4. January 2003.  
[http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/ref09b-1/\\$FILE/summaryref09b.pdf](http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/ref09b-1/$FILE/summaryref09b.pdf)
- <sup>44</sup> T Merlin, L Mundy, G Dekker, JE Hiller - HTA Unit, Department of Public Health, University of Adelaide.
- <sup>45</sup> Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study  
O Wu,1 L Robertson,1 S Twaddle,2 GDO Lowe,2,3 P Clark,4 M Greaves,5 ID Walker,3 P Langhorne,3 I Brenkel,6 L Regan7 and IA Greer1\*  
<http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1011.pdf>
- <sup>46</sup> Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe G, Clark P, Walker I, Brenkel I, Greaves M, Langhorne P, Regan L, Greer I. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. British Journal of Haematology, 2005; 131(1): 80-90  
<http://www.library.nhs.uk/integratedSearch/viewResource.aspx?resID=250236>
- <sup>47</sup> Gynecol Obstet Invest. 2005;60(1):47-57. Epub 2005 Feb 3.  
Prenatal screening for thrombophilia: the background and the approach.  
James AH, Brancazio LR.  
Department of Obstetrics and Gynecology, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710, USA.

andra.james@duke.edu PMID: 15692216

<sup>48</sup> Arch Pathol Lab Med. 2002 Nov;126(11):1304-18.

Clinical utility of factor V leiden (R506Q) testing for the diagnosis and management of thromboembolic disorders.

<sup>49</sup> Arch Pathol Lab Med. 2002 Nov;126(11):1304-18.

Clinical utility of factor V leiden (R506Q) testing for the diagnosis and management of thromboembolic disorders.

<sup>50</sup> Obstet Gynecol Surv. 2005 Jun;60(6):394-404.

Thrombophilia screening in pregnancy.

Jordaan DJ, Schoon MG, Badenhorst PN.

Department of Obstetrics and Gynecology, University of the Free State, South Africa. do-jo@mweb.co.za PMID: 15920440

<sup>51</sup> Literaturangabe zu Royal College of Obstetricians and Gynecologists Guideline. Thromboprophylaxis during pregnancy and after normal vaginal delivery. June 2003.

<sup>52</sup> Literaturangabe: American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin no. 19: Thromboembolism in Pregnancy, August 2000.

<sup>53</sup> <http://www.labors.at/analysen/medinfo/gen-analyse.html>

<sup>54</sup> <http://www.labors.at/analysen/medinfo/gen-analyse.html>

<sup>55</sup> Br J Biomed Sci. 2003;60(1):39-51.

Screening for thrombophilia: a laboratory perspective.

Jennings I, Cooper P.

UK NEQAS (Blood Coagulation), Rutledge Mews, 3 Southbourne Road, Sheffield, UK.ian@coageqa.org.uk PMID: 12680634

<sup>56</sup> Eur J Contracept Reprod Health Care. 1999 Sep;4(3):135-44.

Increased resistance to activated protein C and factor V Leiden in recurrent abortions. Review of other hypercoagulability factors.

Hatzis T, Cardamakis E, Drivalas E, Makatsoris K, Bevan D, Pantos C,

Malliopoulou V, Tsagaris N, Kreatsa O, Antoniadis T, Petersen MB, Karageorgiou H, Mantouvalos H.

Department of Hematology, Mitera Maternity and Surgical Center, Athens, Greece. PMID: 10574639

<sup>57</sup> [http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc\\_id=3969&nbr=003107&string=multiplication+AND+G20210A](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3969&nbr=003107&string=multiplication+AND+G20210A)

<sup>58</sup> Definitions:

Grades of Evidence

I Evidence obtained from at least one properly designed randomized controlled trial

II-1 Evidence obtained from well-designed controlled trials without randomization

II-2 Evidence obtained from well-designed cohort or case-control analytic studies, preferably from more than one center or research group

II-3 Evidence obtained from multiple time series with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments also could be regarded as this type of evidence.

III Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

Levels of Recommendations

Level A - Recommendations are based on good and consistent scientific evidence.

Level B - Recommendations are based on limited or inconsistent scientific evidence.

Level C - Recommendations are based primarily on consensus and expert opinion.

<sup>59</sup> [http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc\\_id=5902&nbr=003888&string=multiplication+AND+G20210A](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=5902&nbr=003888&string=multiplication+AND+G20210A)

<sup>60</sup> Definitions

Grade of Recommendation	Clarity of Risk/Benefit	Methodological Strength of Supporting Evidence	Implications
1A	Clear	Randomized controlled trials (RCTs) without important limitations	Strong recommendation; can apply to most patients in most circumstances without reservation
1C+	Clear	No RCTs, but strong RCT results can be unequivocally extrapolated, or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation; can apply to most patients in most circumstances
1B	Clear	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws*)	Strong recommendation; likely to apply to most patients
1C	Clear	Observational studies	Intermediate-strength recommendation; may change when stronger evidence is available
2A	Unclear	RCTs without important limitations	Intermediate-strength recommendation; best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2C+	Unclear	No RCTs, but strong RCT results can be unequivocally extrapolated, or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation; best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2B	Unclear	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws*)	Weak recommendation; alternative approaches likely to be better for some patients under some circumstances
2C	Unclear	Observational studies	Very weak recommendation; other alternatives may be equally reasonable

\*These situations include RCTs with both lack of blinding and subjective outcomes, where the risk of bias in measurement of outcomes is high, or RCTs with large loss to follow-up.