

Genetik von erblichen Störungen der Blutgerinnung

Die Blutgerinnung (Hämostase) stellt ein hochkomplexes Netzwerk von mehr als 100 Proteinen dar, welche einerseits die Fließfähigkeit des Blutes garantieren und zum anderen eine unmittelbar einsetzende Gerinnung des Blutes bei Gefäßverletzungen sicherstellen. Praktisch alle Gerinnungsfaktoren können von genetischen Veränderungen (Mutationen) betroffen sein, die – je nachdem welche Funktion der Gerinnungsfaktor hat – entweder zu einer erblichen Form der Blutungsneigung (Hämorrhagische Diathese) oder der Thromboseneigung (Thrombophilie) führen oder aber die Interaktion mit Medikamenten der Blutgerinnung betreffen können. In diesem Themenheft der Medizinischen Genetik werden verschiedene Krankheitsbilder zur Hämostase in 7 Übersichtsarbeiten (3 Beiträge zu den hämorrhagischen Diathesen, 3 Beiträge zu den Thrombophilien und 1 Beitrag zur Pharmakogenetik der Cumarine) dargestellt.

Die hämorrhagischen Diathesen gliedern sich in die klassischen monogenen Formen der Hämophilie A (Faktor-VI-II-Mangel), der Hämophilie B (Faktor-IX-Mangel) und der Von-Willebrand-Erkrankung (VWE), sowie die sehr seltenen Hämorrhagieformen, denen Mangelzustände der Gerinnungsfaktoren Fibrinogen, Faktor II, Faktor V, Faktor VII, Faktor X, Faktor XI oder Faktor XIII zugrunde liegen. Bei den Indikationen für die Untersuchung ist die Diagnostik bei den betroffenen Patienten mit wichtigen Konsequenzen für Therapieentscheidungen (siehe Hemmkörperbildung bei Hämophilie A) inzwischen häufiger als die genetische Beratung von Familienmitgliedern.

Arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse sind im Gegensatz

zu den hämorrhagischen Diathesen sehr häufig, wobei die Inzidenz mit dem Alter deutlich zunimmt, im Bereich der venösen Thrombose von 1:100.000 im Kindesalter zu 1:1.000 Individuen bei über 60-Jährigen. Die Thrombophilien lassen sich in zwei unterschiedliche Phänotypen einteilen: einen Phänotyp, dem seltene Mutationen mit hoher Penetranz in einzelnen Genen von inhibitorisch wirkenden Gerinnungsfaktoren (Antithrombin, Protein C, Protein S) zugrunde liegen und einen Phänotyp, der mit häufigen Polymorphismen mit geringer Penetranz (z. B. Faktor-V-Leiden, Faktor-V-HR2-Haplotyp, Prothrombin G20210A) assoziiert ist. Es gibt zahlreiche weitere Polymorphismen, u. a. Methylentetrahydrofolatreduktase MTHFR C677T, Faktor XIII Val34Leu, PAI-1 4G/5G, GP 1a C807T, HPA1 a1/b, deren Bedeutung für venöse oder arterielle Thrombosen nicht gesichert ist.

Die Pharmakogenetik stellt einen sich sehr rasch entwickelnden Bereich in der Blutgerinnung dar. Polymorphismen und Mutationen in verschiedenen Genen führen zu einer erhöhten Sensitivität oder Resistenz gegenüber in der Hämostasetherapie eingesetzten Substanzen. Am genauesten untersucht ist der Einfluss von Polymorphismen in den Genen *VKORC1* und *CYP2C9* auf die Dosis der zur oralen Antikoagulation eingesetzten Cumarine. Hier wird aktuell sehr intensiv diskutiert, ob genetische Tests vor Therapiebeginn dazu beitragen können, Nebenwirkungen zu vermeiden und die für den Patienten am besten geeignete Therapieform und Medikamentendosis zu ermitteln.

Die Untersuchung kompletter Gene bei den entsprechenden klinischen Phänotypen ist wenig umstritten und in Hinblick auf die hohe Penetranz der gene-

tischen Veränderungen in der Beurteilung weitgehend eindeutig. Bei Polymorphismen sollten – bis auf begründete Einzelfälle – nur solche analysiert werden, für die hinsichtlich ihrer krankheitsassoziierten Ursächlichkeit in der Literatur Konsens besteht, wie z. B. die Faktor-V-Leiden- und die Prothrombin-G20210A-Variante. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass es sich bei den sogenannten Risikoallelen um relative Risiken mit vergleichsweise geringer Penetranz handelt und daher die Untersuchung von asymptomatischen Patienten ohne besondere Familienanamnese in der Regel nicht indiziert ist.

Die Durchführung genetischer Untersuchungen bei Krankheitsbildern der Blutgerinnung sollte mit einer detaillierten Aufklärung des Patienten, klaren Indikationsstellungen und insbesondere einer kompetenten Beratung hinsichtlich der Bedeutung der Untersuchungsergebnisse für den Patienten einhergehen. Unter diesen Voraussetzungen können genetische Untersuchungen in der Blutgerinnung sehr wichtige und die klassischen phänotypischen Tests gut ergänzende Informationen liefern.



J. Oldenburg

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. J. Oldenburg
 Institut für Experimentelle Hämatologie
 und Transfusionsmedizin,
 Universitätsklinikum Bonn,
 Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn
 johannes.oldenburg@ukb.uni-bonn.de