

U. Scholz¹, A. Siegemund², S. Petros¹, L. Engelmann¹

Thrombophile Veränderungen in der Schwangerschaft

¹ Universitätsklinikum Leipzig AöR, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Hämostaseologische Ambulanz/Hämophiliezentrum

² Laborärztliche Gemeinschaftspraxis Dr. Reising-Ackermann und Partner, Leipzig

Zusammenfassung

Die Veränderungen im Gerinnungssystem sind in der Schwangerschaft und Wochenbett von großer Bedeutung. Es entsteht durch die physiologische Aktivierung der Hämostase zur Vorbereitung auf eine blutungsarme Entbindung eine thrombophile Situation, gekennzeichnet unter anderem durch eine Erhöhung des D-Dimers und von Einzelfaktoren. Durch genetisch veränderte Disposition oder erworbene Störungen können diese Anpassungen eine erhöhte Morbidität und Mortalität für Mutter und Kind bedeuten. In den letzten Jahren haben

sich durch den Einsatz von niedermolekularen Heparinen zur Therapie unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten eröffnet. Der Einsatz dieser Substanzen sollte individuell von Risikosituation und zugrundeliegender Hämostasestörung erwogen werden. Deshalb ist die enge Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Fachdisziplinen wünschenswert.

Schlüsselwörter:
Schwangerschaft, Thrombophilie, Heparin

Einleitung mit Epidemiologie

In der Schwangerschaft und im Wochenbett besteht durch die Kombination lokaler anatomischer Besonderheiten und gleichzeitig auftretenden Veränderungen des Gerinnungssystems ein erhöhtes Risiko für tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien (Heinrich, F., 2000). Dabei sind die Veränderungen der Gerinnung und Fibrinolyse im Verlauf der Schwangerschaft wichtig für einen physiologischen Ablauf der Geburt und des Wochenbettes. Diese Anpassungen können allerdings aufgrund zusätzlicher Risikofaktoren oder einer hereditären Thrombophilie zu einem erhöhten Risiko mit Ausbilden thrombembolischer Ereignisse beitragen. Im Vergleich mit nichtgraviden Frauen besteht eine Steigerung um den Faktor 5, das heißt eine Thromboseinzidenz von 1:1000 – 2000 Schwangerschaften. Dabei ist eine deutliche Bevorzugung des dritten Trimesters und der postpartalen Phase zu verzeichnen (Brenner, BR.; Nowak-Göttl, U.; Kosch, A. 2002; Heilmann, L. 2000; Kupfermanc, MJ.; Many, A.; Bar-Am, A. et al. 2002). Im Nachfolgenden sollen die hämostaseologischen Risikofaktoren hinsichtlich der Diagnostik sowie der therapeutischen Möglichkeiten dargestellt werden.

Physiologische Veränderungen der Gerinnung

Die Virchowsche Trias stellt drei Hauptmerkmale in den Mittelpunkt der Veränderungen.

Einerseits ist die verlangsamte Strömungsgeschwindigkeit durch die lokalen venösen Abflussverhältnisse mit zunehmender Vergrößerung des Uterus und dessen Verdrängung auf Nachbargefäße gegeben. Der Anstieg des mittleren venösen Drucks beträgt ca. 10 mmHg. Durch eine fibröse Einengung der linken Vena iliaca communis, welche durch die mechani-

sche Alteration der arteriellen Überkreuzung entsteht und eine stenosierende Wirkung entfaltet, dem sogenannten „Venensporn“, kann es zu einer zusätzlichen Belastung des venösen Systems kommen.

Gleichzeitig tragen Endothelveränderungen mit Freisetzung von Mediatoren und hormonelle Einflüsse zur Gefäßerweiterung bei. Gefäßalterationen durch die Entbindung stellen ebenfalls einen wesentlichen Faktor dar.

Durch die Aktivierung des Gerinnungssystems wird drittens eine thrombophile Situation erzeugt. Es wurden erhöhte Aktivitäten der Faktoren VII, VIII, IX, X und XII sowie eine Verminderung der Faktoren XI, XIII und des Protein S nachgewiesen. Auch Beeinträchtigungen der Fibrinolyse mit erhöhtem α 2-Antiplasmin, Plasminogenaktivatorinhibitor-1 und -2 bei vermindertem Plasminogenaktivator (t-PA) ergänzen das Bild (Koh, SCL.; Anandakumar, C.; Biswas, A. et al. 2002). Ursächlich sollen für diese prokoagulatorische Situation hormonelle Veränderungen und Aktivierungen im uteroplazentaren Kreislauf eine Rolle spielen. Phylogenetisch sinnvoll bedingt, wird bei hohem Blutfluß zwischen Mutter und Kind in der Schwangerschaft die Voraussetzung für eine rasche Blutstillung post partum durch diese thrombophile Situation erreicht. Damit trägt aber gleichzeitig die Phase des Wochenbettes das höchste Risiko für das Auftreten von thrombembolischen Komplikationen. In der Laboranalyse sind erhöhte Werte von Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT), Prothrombinfragment F1+2, Fibrinopeptiden als Ausdruck der prokoagulatorischen und D-Dimer für die fibrinolytische Komponente nachweisbar. Die Aussage dieser Parameter ist deshalb in der Schwangerschaft und dem Wochenbett nur eingeschränkt zu bewerten.

Pathophysiologische Veränderungen

Allgemeine Risikofaktoren für das Ausbilden thrombembolischer Komplikationen in der Gravidität sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Allgemeine Risikofaktoren für Thrombembolie

- Alter > 35 Jahre
- Adipositas (> 80 kg)
- Multipara
- Immobilisation
- Infektion
- Operativer Eingriff
- Arterielle Hypertonie
- Präeklampsie
- Hyperemesis, Dehydratation
- Verlangsamte Wehentätigkeit, instrumentelle Entbindung
- Sectio caesarea
- Thrombophlebitis/Varikosis
- Hormonbehandlung

Zu den oben dargestellten Risikofaktoren sind spezielle pathophysiologische hämostaseologische Veränderungen für das Ausbilden einer thrombembolischen Komplikation von Bedeutung (Martinelli, I.; De Stefano, V.; Taioli, E. et al., 2002).

Liegen bei der Patientin eigenanamnestisch bereits Hinweise auf ein abgelaufenes Ereignis vor, dann besteht ein ca. 12 bis 15%iges Risiko eines Rezidivs in der Schwangerschaft (Martinelli, I.; Legnani, C.; Bucciarelli, P. et al., 2001). Hinweisend kann ebenfalls die Erhebung der Familienanamnese sein.

Neben diesen Vorerkrankungen sind die speziellen hämostaseologischen Risikofaktoren von Bedeutung. In der nachfolgenden Tabelle sind die wichtigsten Marker zusammengefasst,

welche anschließend im Einzelnen dargestellt werden.

Tabelle 2: Thrombophilie marker

- APC-Resistenz
- Protein S-Mangel
- Protein C-Mangel
- Antithrombin III-Mangel
- Antiphospholipid-Syndrom
- Hyperhomocysteinämie
- Prothrombinmutation

1. APC-Resistenz

Die Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APC-Resistenz) ist in Deutschland mit einer Prävalenz bei tiefen Beinvenenthrombosen in der Schwangerschaft von ca. 20 – 40% vorhanden. Neben dieser Komplikation besteht zusätzlich eine Assoziation mit dem intrauterinen Fruchttod und schwerer Präeklampsie (Brenner, B. 2003). Durch aktiviertes Protein C wird Faktor V inaktiviert. Besteht eine erworbene oder hereditäre Resistenz des Faktors gegenüber Protein C, ist eine überschießende prokoagulatorische Situation entstanden.

Ursächlich liegt der APC-Resistenz meist eine Mutation im Bereich des Faktor V zugrunde (Faktor V-Leiden-Mutation). Heterozygote Träger haben ein ca. 8faches, homocytote ein ca. 80faches Risiko für thrombembolische Komplikationen. Mit zunehmendem Gestationsalter steigt das Risiko deutlich an (Benedetto, C.; Marozio, L.; Tavella, AM. et al., 2002; Benedetto, C.; Marozio, L.; Salton, L. et al., 2002).

2. Protein C- und S-Mangel

Der Protein C-Mangel steigert das Risiko eines thrombembolischen Ereignisses um ca. 10 %, der Protein S-Mangel um ca. 7 %. Dabei ist allerdings anzumerken, dass Protein S in der Schwangerschaft physiologisch vermindert ist, eine „echte“ pathophysiologische Bedeutung nur ein vorbestehender Mangel hat.

3. Antithrombin III-Mangel

Insbesondere Patientinnen mit Antithrombin III-Mangel (AT III) neigen zu thrombembolischen Ereignissen. Dabei wird eine Inzidenz von 18 bis 50 % angegeben. Allerdings sind AT III-Verminderungen meist durch anamnestiche Daten belegt und es besteht aus diesem Grund bereits vor der Graviddität eine dauerhafte Antikoagulation zur Primär- oder Sekundärprophylaxe.

4. Antiphospholipid-Syndrom

Die Erkrankung ist assoziiert mit Gefäßthrombosen, intrauterinem Fruchttod zwischen der 10. und der 34. Schwangerschaftswoche aufgrund Präeklampsie, Eklampsie und schwerer Plazentainsuffizienz. Ebenso zeigen sich eine erhöhte Anzahl von Spontanaborten vor der 10. Gestationswoche. Für das Auftreten von venösen Thrombosen stellt das Antiphospholipid-Syndrom in der Schwangerschaft einen geringen Anteil (ca. 1 %). Die Bedeutung liegt in dem Auftreten oben genannter Schwangerschaftskomplikationen, welche unbehandelt bei 85 % liegen.

Laborchemisch ist der Nachweis von Anticardiolipin-Antikörpern und/oder eines Lupusantikoagulans zu führen. Es kommt durch diese Faktoren zu einer Hemmung des aktivierten Protein C-Komplex und nachfolgend einer prokoagulatorischen Wirkung aufgrund der fehlenden Regulation der Faktoren VIII und V. Möglicherweise spielt auch eine immunologisch vermittelte Aktivierung von Thrombozyten eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Erkrankung (Lockshin, MD.; Sammaritano, LR., 2001).

5. Hyperhomocysteinämie

Erhöhte Spiegel von Homocystein wurden insbesondere bei Patientinnen mit placentaren Komplikationen in der Schwangerschaft gefunden. Ursächlich kann nach Ausschluss renaler Ursachen eine Mutation der Methylentetrahydrofolsäurereductase (MTHFR) vorliegen, welche zu einem erhöhten Risiko für venöse und arterielle Thrombosen disponiert. (Khong TY 1999)

6. Prothrombinmutation

Die Prothrombinmutation (G20210A) mit einer Inzidenz von 1 – 4% (heterozygote Merkmalsträger) in der europäischen Bevölkerung zeigt ein relatives Risiko von 3 – 4 für das Ausbilden einer Thrombembolie an. Genaue Häufigkeitsangaben in der Schwangerschaft fehlen. Es wird eine 2 bis 3fache Erhöhung des Risikos zum Ausbilden thrombembolischer Komplikationen angenommen (Benedetto, C.; Marozio, L.; Salton, L. et al., 2002).

Diagnostik

Ein allgemeines Thrombophilie-Screening wird derzeit nur für Patientinnen mit bereits anamnestiche thrombembolischen Ereignis empfohlen. Bei bekanntem erworbenen oder

hereditären Risiko mit abgelaufener Thrombembolie sollte eine Mitbetreuung der Schwangeren in einer hämostaseologischen Spezialambulanz erfolgen. Ziel dieser Konsultation ist eine Abklärung potentieller Risikofaktoren in diagnostischer Hinsicht und die Festlegung abgestimmter therapeutischer Maßnahmen für die Dauer der Schwangerschaft und der postpartalen Phase. Eine enge Zusammenarbeit mit Angiologen und Gynäkologen ist deshalb unbedingt erforderlich.

Therapie

Eine Antikoagulation in der Schwangerschaft sollte vom individuellem Risiko und den vorliegenden Ereignissen abhängig gemacht werden (Ebina, Y.; Yamada, H.; Kato, EH. et al., 2002; Greer, IA. 2002; Schinzel, H.; Bahlmann, F.; Peetz, D. et al., 2002; Ginsberg, JS.; Greer, I.; Hirsh, J. 2001; Brill-Edwards, P.; Ginsberg, JS.; Gent, M. et al., 2000). Neben einer alleinigen Überwachung der Risikomarker besteht die Möglichkeit der prophylaktischen und therapeutischen medikamentösen Therapie (Lindhoff-Last, E.; Sohn, C.; Ehrly, AM. et al., 2000; Ellison, J.; Thomson, AJ.; Conkie, JA. et al., 2001). In der nachfolgenden Übersicht werden die einzelnen Empfehlungen dargestellt.

Spezielle therapeutische Konsequenzen bestehen beim Antiphospholipid-Syndrom. Treten massiv erhöhte Titer von IgG, IgM oder Lupusantikoagulantien auf sollten zusätzlich zur Heparin-Gabe 100mg Acetylsalicylsäure (ASS) verabreicht werden. Die prophylaktische Gabe von Heparin erfolgt bei z.n. intrauterinem Tod nach der 10. Schwangerschaftswoche, früher Präeklampsie oder fetaler Retardierung. Bei niedrigem IgM-Spiegel reicht die alleinige Gabe von ASS bei Multipara und vorrausgegangener komplizierter Schwangerschaft aus (Pauzner, R.; Dulitzki, M.; Langevitz, P. et al., 2001). Allerdings sollten Kontrolluntersuchungen keine massiven Titerbewegungen nachweisen.

Bedeutsam für den Einsatz der Heparine in der Schwangerschaft ist die fehlende Placentagängigkeit und keine Hinweise auf Fehlbildungen des Kindes (Forestier, F.; Daffos, F.; Capella-Pavlovsky, M., 1984; Haas, S.; Halberstadt, E.; Schneider, KTM. et al., 1994; Lagrange, F.; Vergnes, C.; Brun, JL. et al., 2002). Allerdings ist auf ein erhöhtes Blutungs- (bis 2 %) und Osteoporoserisiko hinzuweisen. Bei

Tabelle 3: Risikogruppen und Therapie

Risikostufe	Maßnahmen
I. Überwachung ohne anamnestische Thrombembolie und: <ul style="list-style-type: none"> laborchemisch Thrombophilie (außer ATIII-Mangel) positive Familienanamnese 	<ul style="list-style-type: none"> Aufklärung Kompressionstherapie Heparinprophylaxe bei zusätzlichen Risikofaktoren (z.B. Adipositas, etc.) postpartal 2 Wochen Heparinprophylaxe
II. Prophylaxe <ul style="list-style-type: none"> positive Eigenanamnese inkurrente Risikosituation AT III-Mangel/Lupusantikoagulantien ohne abgelaufene Thrombembolie Lupusantikoagulantien und rezidivierende Aborte 	<ul style="list-style-type: none"> unmittelbarer Beginn einer Heparinprophylaxe (NMH 2500 – 10000 antiXa IE/d, UFH 2 x 7500 – 10000 IE/d) postpartal 6 Wochen fortsetzen Lupusantikoagulantien: ggf. 100mg ASS mit Verlängerung der aPTT auf bis zur 36.SSW (s. Hinweise unten)
III. Therapeutische Antikoagulation <ul style="list-style-type: none"> akutes thrombembolisches Ereignis in der Schwangerschaft anamnestisch rezidivierende Ereignisse Langzeitantikoagulation vor der Schwangerschaft Lupusantikoagulantien/AT III-Mangel und rezidivierende Thrombembolien 	<ul style="list-style-type: none"> NMH 150 – 200 antiXa IE/kg KG/d (unter Kontrolle des antiXa-Spiegels mind. aller 4 Wochen) UFH 20 000 – 40 000 IE/d mit Verlängerung der aPTT auf ca. 1,5faches postpartal mind. 6 Wochen fortsetzen

(NMH: niedermolekulare Heparine, UFH: unfractioniertes Heparin)

der Entscheidung zur therapeutischen Antikoagulation sollten die niedermolekularen den unfractionierten Heparinen aufgrund der verminderten Blutungskomplikationen, des geringeren Osteoporoserisikos (Pettilä, V.; Leinonen, P.; Markkola, A. et al., 2002), der verringerten Kontrolle (1x/Monat) und der vorteilhaften Applikationsart bevorzugt werden (Heilmann, L.; Rath, W.; von Tempelhoff, FG. et al., 2002; Schambeck, CM.; Eberl, E.; Geisen, U. et al., 2001; Rey, E.; Rivard, GE. 2000).

Cumarinderivaten wurden in der Vergangenheit ebenfalls häufig nach dem ersten Trimester eingesetzt. Aufgrund der nachgewiesenen Embryopathien sowie der Blutungskomplikationen wird zunehmend auf diese Art der Therapie verzichtet. Weitere Substanzen (Hirudin, Danaparoid, etc.) wurden als Einzelfälle ebenfalls bereits in der Schwangerschaft angewandt, es liegen hierzu aber keine endgültigen Ergebnisse vor.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass bei thrombophiler Risikosituation in der Schwangerschaft eine individuelle Beratung der Patientinnen und Therapieentscheidung zum weiteren Vorgehen erforderlich ist. Unter Berücksichtigung der dargestellten Risikofaktoren sollte die Entscheidung zu Art und Umfang einer Antikoagulation getroffen werden. Die optimierte Betreuung in Zusammenarbeit mit Gynäkologen, Angiologen und Hämostaseologen ist für den Verlauf der Schwangerschaft und des Wochenbettes von entscheidender Bedeutung.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Ute Scholz
 Universitätsklinikum Leipzig AöR
 Medizinische Klinik und Poliklinik I
 Hämostaseologische Ambulanz/
 Hämophiliezentrum
 Johannisallee 32, 04103 Leipzig
 Tel.: 0341 9712835, Fax: 0341 9712849
 E-Mail: leonu@medizin.uni-leipzig.de