

Diplomarbeit

Thrombophilie in der Schwangerschaft

eingereicht von

Ulrike Kothgassner

0433208

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof.Dr.med.univ.Mila Cervar-Zivkovic

und

Ao.Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn.Josef Haas

Graz, am 1.September 2011

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 1. September 2011

Ulrike Kothgassner

Danksagungen

Ich möchte mich bei Frau Ao.Univ.-Prof.Dr.med.univ. Mila Cervar-Zivkovic und Ao.Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Josef Haas bedanken, die mir die Möglichkeit gaben in diesem interessanten Gebiet eine Diplomarbeit zu schreiben. Sie standen mir mit Rat und Tat zur Seite und halfen mir einen roten Faden in dieses umfangreiche Themengebiet zu legen.

Da diese Diplomarbeit den Abschluss meines Studiums darstellt, möchte ich mich auch bei jenen Menschen bedanken, die nicht unmittelbar mit der Diplomarbeit etwas zu tun hatten, mich jedoch bis hierher unterstützt haben.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Mama, Christa Kothgassner bedanken, die stets an mich und meine Vorhaben glaubte und mir in jeder Lebenslage finanziell sowie mit Rat und Tat zur Seite stand.

Auch meinem Papa, Reinhard Kothgassner möchte ich an dieser Stelle für jegliche Unterstützung und die wundervolle Zeit, die wir noch gemeinsam verbringen durften danken.

Ein herzliches Dankeschön auch an meinen Freund und „partenaire de rêve“ MMag. Thomas Lichtenwöhler. Er brachte unendlich viel Geduld auf, besonders in der Schreibphase der Diplomarbeit und motivierte mich immer wieder aufs Neue.

Meiner Omama, Waltraud Spanring und meiner Godi, Gudrun Gösweiner und Fredi Santner möchte ich noch Dankeschön sagen für die persönliche Einsatzbereitschaft.

Einen großen Dank an Margit und Erwin Lichtenwöhler für das Korrekturlesen der Diplomarbeit und für die „Betreuung“ durchs Studium.

Meinen Freundinnen, Kommilitonen und (ehemaligen) Heimbewohnern des Studentenheims ein ebenso herzliches Dankeschön für die schöne Studienzeit.

Danke liebe Leute. Ohne euch hätte ich mein Studium nicht mit dieser Unbeschwertheit und Leichtigkeit geschafft.

Ich widme diese Arbeit meiner Schwester Simone Strohmeier sowie meinem Urgroßvater Viktor Mitterböck.

Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war nicht eine kritische Analyse der Literatur zu erstellen, sondern eine Zusammenfassung der Literatur für die klinische Anwendung zu erschaffen. Diese Diplomarbeit soll der erste Schritt für die Entstehung eines kurzen Kompendiums für den klinischen Alltag darstellen.

In der Schwangerschaft verändert sich die plasmatische Gerinnung zu Gunsten der prokoagulatorischen Eigenschaften des Blutes, womit der Blutverlust während der Geburt vermindert wird. Im Falle einer übermäßigen Hyperkoagulation, wie bei Patientinnen mit einer erworbenen oder hereditären Thrombophilie entwickeln sich oft vaskulär bedingte Schwangerschaftskomplikationen, wie Schwangerschaftsverlust, Präeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom, vorzeitige Plazentalösung und venöse thromboembolische Ereignisse in Form einer tiefen Beinvenenthrombose oder Pulmonalarterienembolie. Es ist unklar ob die Thrombophilie in die Ätiologie der besagten Komplikationen involviert ist oder zwischen ihnen nur eine zufällige Assoziation besteht.

Als antikoagulatorische Therapie der Wahl in der Schwangerschaft werden bei einer bekannten Thrombophilie niedermolekulare Heparine bevorzugt, weil sie nebenwirkungsarm und nicht teratogen sind. Bei dem Antiphospholipid-Syndrom und Zustand nach Präeklampsie, Eklampsie oder HELLP-Syndrom wird zusätzlich oft niedrig dosierte Acetylsalicylsäure verabreicht.

Nach einer komplizierten Schwangerschaft mit Aborten, intrauteriner Wachstumsretardierung, Abruption Placentae und bzw. oder Präeklampsie ist eine Abklärung der Thrombophilie nach dem abgeschlossenen Wochenbett sowie Einsetzen einer individuellen Prophylaxe in der darauffolgenden Schwangerschaft indiziert.

Abstract

The aim of the diploma theses was not perform a critical review of the literature, but to create a summary of the literature for developing a practice bulletin.

The physiologic change of coagulation during pregnancy is characterized by an increased associated with the decreased fibrinolytic and anticoagulant activity. The benefit of this state is the protection of augmented bleeding during the labor and childbed.

Hereditary thrombophilia is associated with serious pregnancy complications as miscarriages, stillbirth, intrauterine fetal death, preeclampsia, eclampsia, HELLP-syndrome, placental abruption and venous thromboembolic disease. The anticoagulant therapy of choice during pregnancy is the low molecular weight heparin, because of the lack of the serious side effects. In women with the history of antiphospholipid syndrome, recurrent pregnancy loss, intrauterine growth restriction, placental abruption and preeclampsia the screening of the thrombophilia determined the individual prophylaxis in current pregnancy.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
1 Einleitung	1
1.1 Hämostase	1
1.1.1 Primäre Hämostase (Thrombozytenaggregation)	1
1.1.2 Sekundäre Hämostase (Plasmatische Gerinnung)	1
1.1.3 Inhibitoren der Gerinnung	3
2 Material und Methoden	5
3 Ergebnisse	8
3.1 Vorarbeit zu den eigentlichen Ergebnissen	8
3.1.1 Entstehung einer venösen Thrombose	8
3.1.2 Was versteht man unter Thrombophilie?	10
3.1.3 Gerinnungsveränderungen in der Schwangerschaft	10
3.2 Relevante Thrombophilien in der Schwangerschaft	13
3.2.1 Antiphospholipid-Syndrom (APS)	14
3.2.2 Hyperhomocysteinämie	16
3.2.3 Antithrombinmangel	18
3.2.4 Protein C Mangel	19
3.2.5 Protein S Mangel	21
3.2.6 Mutationen im Prothrombin (Faktor II) Gen	22
3.2.7 Faktor-V-Leiden-Mutation und APC Resistenz	23
3.2.8 Faktor VIII Erhöhung	24
3.2.9 Sonstige Thrombophilien	25
3.3 Klinik der Thrombophilien in der Schwangerschaft	27
3.3.1 Die Rolle der Plazenta	27
3.3.2 Verlust der Schwangerschaft	29
3.3.3 Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom	31
3.3.4 Abruptio Placentae – Vorzeitige Plazentalösung	35

3.3.5	Intrauterine Wachstumsrestriktion-IUGR	36
3.3.6	Venöse thrombembolische Ereignisse (VTE) in der Schwangerschaft und im Wochenbett	38
3.3.7	Weiterführendes zur Faktor-V-Leiden-Mutation und Schwangerschaft.	41
3.4	Arzneimittel zur Prophylaxe und Therapie.....	42
3.4.1	Orale Antikoagulanzen vom Cumarintyp.....	42
3.4.2	Heparine	45
3.4.3	Aspirin® - Acetylsalicylsäure (ASS).....	49
3.5	Empfehlungen	53
3.5.1	Empfehlungen zu den venösen thrombembolischen Ereignissen in der Schwangerschaft.....	54
3.5.2	Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe bei Schwangerschaftskomplikationen	55
3.5.3	Empfehlungen zum Stillen	55
3.6	Sinnvolle Thrombophiliediagnostik.....	56
4	Zusammenfassung.....	58
5	Literaturverzeichnis	60
	Curriculum Vitae	71

Glossar und Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACCP	American College of Chest Physicians
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AMWF	Association of the Scientific Medical Societies in Germany
AK	Antikörper
Anti- β 2GPI	Antikörper des β 2GP I
APC	aktiviertes Protein C
APS	Antiphospholipid-Syndrom
aPTT/APTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
β 2GPI	β 2 Glykoprotein I
BMI	body mass index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca ⁺⁺	Calcium
CHEST	Official publication of the American College of Chest Physicians
cm	Zentimeter
/d	per day, pro Tag
D.A.CH.	Deutschland, Österreich, Schweiz
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ELISA	enzyme-linked immunoadsorbent assay
et al.	et alii, und Andere
FGR	fetal growth restriction
FVL	Faktor-V-Leiden-Mutation
g	Gramm
HBS	Heparin binding site mutants
HELLP	hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet counts, Hämolyse, erhöhte Leberenzyme, Thrombozytopenie
HIT	Heparin induzierte Thrombozytopenie
HIV	human immunodeficiency virus
Ig	Immunglobulin
INR	International Normalized Ratio

IUGR	intrauterine growth restriction
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
LDH	Laktatdehydrogenase
LMWH	Low molecular weight heparin, niedermolekulares Heparin
LRP1	Low density lipoprotein receptor-related protein 1
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
µl	Mikroliter
MTHFR	Methylentetrahydrofolatreduktase
n	Anzahl
Nr.	Nummer
PE	mutants giving pleiotropic effects
PL	Phospholipide
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynecologists
RS	reactive site mutants
SGA	small for gestational age
TFPI	tissue factor pathway Inhibitor
UFH	unfraktioniertes Heparin
U/ml	Units per Milliliter
VTE	venöse Thromboembolie
z.B.	zum Beispiel

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der gesamten Diplomarbeit auf die Gender Schreibweise verzichtet. Wenn nicht ausdrücklich auf Männer oder Frauen verwiesen wird, sind beiderlei Geschlechter angesprochen.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematisch vereinfachte Darstellung der plasmatischen Gerinnung und deren Inhibitoren modifiziert nach Luxembourg, B. 2007 (1) und Davie, E.W. 2003 (2).....	4
--	---

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht zur Einteilung der Thrombophilien modifiziert nach Lindhoff-Last et al., 2008 (3).	9
Tabelle 2 erworbene prädisponierende Faktoren für die Entstehung einer venösen Thrombose, unabhängig von Gerinnungsstörungen modifiziert nach Lindhoff- Last et al., 2008 (3).	9
Tabelle 3 Die häufigsten Veränderungen der Hämostase während der Schwangerschaft in Relation zum nicht-schwangeren Zustand, modifiziert nach Franchini, 2006 (4).	11
Tabelle 4 Übersicht über die hereditären Thrombophilien und deren Vorkommen, modifiziert nach Zotz et al., 2008 (5) und nach Lindhoff-Last et al., 2008 (3).	13
Tabelle 5 Erkrankungen verbunden mit einer Hyperhomocysteinämie, modifiziert nach Eldibany, 2007 (6).	17
Tabelle 6 Optimale Zeitpunkte zur sinnvollen Durchführung einer Analytik der einzelnen Thrombophilie-Parameter, modifiziert nach Luxembourg B. et al., 2007 (1).	26
Tabelle 7 Thrombophilien in Verbindung mit vaskulären Komplikationen der Plazenta modifiziert nach Brenner, 2003 (7).	28
Tabelle 8 Thrombophilien und deren Risiko für Abortgeschehen, modifiziert nach Kujovich, 2004 (8).	31
Tabelle 9 Übersicht zu den Heparin induzierten Thrombozytopenien, HIT 1 und HIT 2, modifiziert nach Warkentin et al., 1995 (9).	47

1 Einleitung

1.1 Hämostase

Die Hämostase entsteht nach der Vasokonstriktion oder einem Endothelschaden durch das Zusammenwirken von Thrombozyten, Endothelzellen, Gerinnungsinhibitoren und plasmatischen Gerinnungsfaktoren (2). Dieser komplizierte Vorgang lässt sich in vier Formen aufgliedern: primäre Hämostase, sekundäre Hämostase, Fibrinbildung und Fibrinolyse. Die Einteilung ist in erster Linie theoretisch und didaktisch bedeutend, weil die vier Prozesse in der Tat immer aufeinander Einfluss nehmen und gleichzeitig, hintereinander oder überlappend ablaufen (1).

1.1.1 Primäre Hämostase (Thrombozytenaggregation)

Die primäre Hämostase wird durch eine Läsion an den Endothelzellen aktiviert. An den Kollagenfasern, die sich unter dem Endothel befinden, haften Thrombozyten an. Der von-Willebrand-Faktor und Glykoprotein Ib aus dem Endothel verbinden die Kollagenfasern und die Thrombozyten. Die Blutplättchen sezernieren Adenosindiphosphat, Thromboxan A2 und Serotonin, die vasokonstriktorisch und thrombozytotaxisch wirken. Somit entsteht ein Thrombozytenthrombus, der auch weißer Thrombus genannt wird (1). Der Vorgang dauert unter physiologischen Umständen 2 - 4 Minuten. Bei abnormalen Thrombozyten, Thrombozytopenie oder Mangel des von-Willebrand-Faktors tritt eine Verlängerung der Blutungszeit auf. Dieser Effekt kann auch durch die Einnahme von Acetylsalicylsäure (Aspirin®) herbeigeführt werden (1).

1.1.2 Sekundäre Hämostase (Plasmatische Gerinnung)

In der sekundären Hämostase unterscheidet man die extrinsische und die intrinsische Gerinnungsaktivierung, die parallel ablaufen. Die Aktivierung erfolgt durch die Gerinnungsfaktorenaus der Leber (1). Diese liegen in inaktivierter Form im Blut vor und werden nach und nach durch eine limitierte Proteolyse in aktive Enzyme umgewandelt (2).

Eine vereinfacht schematische Darstellung der plasmatischen Gerinnung ist in Abbildung 1 dargestellt (1,2).

1.1.2.1 Extrinsische Gerinnungsaktivierung

Gleichzeitig zu der primären Hämostase beginnt die Freisetzung von Gewebsthromboplastin, auch „tissue factor“ genannt, aus den verletzten Gewebszellen. Dieser verursacht weiter die Aktivierung von Faktor VII, also die Umwandlung zu Faktor VIIa. Faktor VIIa bildet mit Phospholipiden (PL) und Calcium (Ca^{++}) einen Komplex, der wiederum Faktor X in die aktive Form, Xa, überführt (1).

1.1.2.2 Intrinsische Gerinnungsaktivierung

Ribonukleinsäure aus nekrotischen Zellen und Polyphosphate aus den aktivierten Thrombozyten interagieren mit dem Faktor XII (Hageman-Faktor) und bilden Faktor XIIa. Das ist die physiologische Grundlage zur intrinsischen Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems (10,11).

In der Folge werden Faktor IX und Faktor XI in die aktivierte Form überführt. Anschließend bildet sich erneut ein Komplex aus Phospholipiden, Calcium, Faktor IXa und Faktor VIIIa. Dieser Komplex ist auch befähigt, den Faktor X zu aktivieren. Somit kann die aktive Form des Faktor X durch zwei verschiedene Komplexe, der eine von extrinsischen, der andere von der intrinsischen Gerinnungsaktivierung, entstehen (1).

1.1.2.3 Gemeinsame Endstrecke und Fibrinbildung

In der gemeinsamen Endstrecke der intrinsischen und extrinsischen Gerinnungsaktivierung bildet sich aus Phospholipiden, Calcium, Faktor Xa und Faktor Va der Prothrombinase Komplex, der die Synthese des Thrombins (Faktor IIa) aus dem Prothrombin (Faktor II) katalysiert.

Zusätzlich wirkt Faktor XIII stützend für das eben gebildete Fibringerinnsel (12), da es Fibrin kovalent verknüpft und so mit der extrazellulären Matrix verbindet (13). Dies dient dazu, einen stabilen Thrombozytenthrombus mit Fibrinnetz zu bilden. Den eben beschriebenen Vorgang bezeichnet man als sekundäre Hämostase (1).

1.1.3 Inhibitoren der Gerinnung

Zu den Aufgaben der Inhibitoren der Gerinnung gehört zum einen, die Gerinnungskaskade zu hemmen und zum anderen, den fibrinvernetzten Thrombus wieder aufzulösen. Dieser Prozess, der gleichzeitig mit der Koagulation abläuft, ist wichtig, um das System der plasmatischen Gerinnung zu kontrollieren und im Gleichgewicht zu halten.

Zu den Inhibitoren der Gerinnung zählen:

- Das Protein C und Protein S System
- Antithrombin, auch Antithrombin III genannt und
- der „tissue factor pathway Inhibitor“ (TFPI), die extrinsische Aktivierung der sekundären Hämostase den Faktor Xa und Faktor VIIa hemmt. (Abb. 1) (1).

Der entscheidende Vorgang für die Aktivierung des Protein C Systems ist die Bindung von Thrombin an den Membranrezeptor Thrombomodulin. Durch die Bindung verliert das Thrombin die gerinnungsfördernde Eigenschaft und aktiviert das Protein C. Das aktivierte Protein C, auch APC genannt, kann nun in diesem Zustand mit Hilfe von Phospholipiden, den Faktor VIIIa und Faktor Va hemmen. Dadurch kommt es zur Blockade in der Bildung des Prothrombinasekomplexes und die weitere Entstehung von Thrombin wird verhindert. Zum Beschleunigen dieses Vorgangs wird der Kofaktor Protein S benötigt. Dieser Prozess unterliegt einer negativen Rückkoppelung (1).

Protein S ist ein Vitamin K abhängiges Glykoprotein, das in freier Form oder an das C4b-Bindungsprotein gebunden im Blut zirkuliert und die Aktivität des aktivierten Protein C in ungebundener Form unterstützt (3).

Antithrombin hat fibrinolytische Eigenschaften, indem es Faktor Xa und Thrombin hemmt und die Wirkung von Heparin verstärkt (14). Fibrin wird durch Plasmin in das D-Dimer gespalten (15).

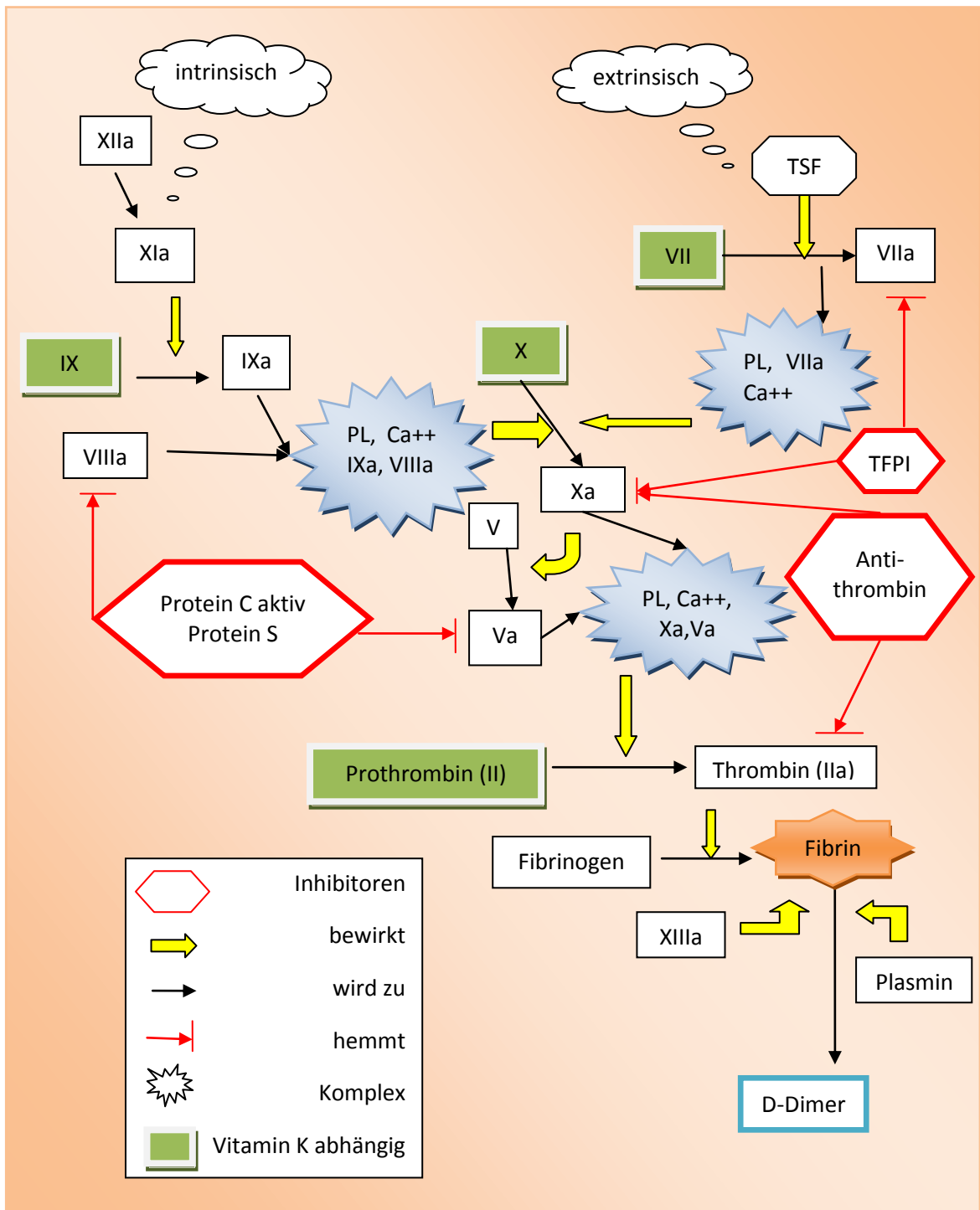


Abbildung 1 Schematisch vereinfachte Darstellung der plasmatischen Gerinnung und deren Inhibitoren modifiziert nach Luxembourg, B. 2007 (1) und Davie, E.W. 2003 (2).

2 Material und Methoden

Die Literaturdatenbanken **Pub Med** und **Ovid SP** wurden vorwiegend für den Zeitraum von 2006-2011 mit folgenden Suchbegriffen durchsucht:

- *thrombophilia AND pregnancy*: Über 3000 Referenzen im September 2009 gefunden, 9 davon ausgewählt
- *eclampsia AND thrombophilia*: Über 500 Referenzen im September 2009 gefunden, 28 davon verwendet
- *IUGR AND thrombophilia*: Über 160 Referenzen im April 2010 gefunden, 11 davon verwendet
- *abortion AND thrombophilia*: Über Referenzen 500 im September 2009 gefunden, davon 8 verwendet
- *recurrent pregnancy loss AND thrombophilia*: Über 200 Referenzen im September 2009 gefunden, 50 davon verwendet
- *fetal loss AND thrombophilia*: Über 200 Referenzen im Juni 2010 gefunden, über 50 davon verwendet
- *abruptio placentae AND thrombophilia*: Über 150 Referenzen im September 2009 gefunden, 9 davon verwendet
- *abruptio placentae*: Über 2150 Referenzen im September 2010 gefunden, über 100 davon verwendet
- *recurrent miscarriage AND thrombophilia*: Über Referenzen im gefunden, davon verwendet
- *hemostasis*: Über 11000 Referenzen im Mai 2011 gefunden, 7 davon verwendet
- *hemostasis AND pregnancy*: Über Referenzen im Mai 2011 gefunden, 2 davon verwendet
- *factor V Leiden mutation*: Über 2600 Referenzen im Jänner 2011 gefunden, 13 davon verwendet
- *antithrombin deficiency*: Über 2200 Referenzen im September 2009 gefunden, über 20 davon verwendet
- *protein S deficiency*: Über 1200 Referenzen im Jänner 2011 gefunden, über 20 davon verwendet
- *protein C deficiency*: Über 1500 Referenzen im Jänner 2011 gefunden, über 30 davon verwendet

- *practice bulletin AND thrombophilia*: 4 Referenzen im Mai 2010 gefunden, 1 davon verwendet
- *HELLP syndrome AND thrombophilia*: Über 150 Referenzen im September 2009 gefunden, davon 20 verwendet
- *preeclampsia AND thrombophilia*: Über 600 Referenzen im April 2011 gefunden, über 50 davon verwendet
- *antiphospholipid syndrome AND pregnancy*: Über 1700 Referenzen im September 2009 gefunden, 13 davon verwendet
- *stillbirth AND thrombophilia*: Über 60 Referenzen im Februar 2011 gefunden, 27 davon verwendet
- *prothrombin mutation*: Über 2000 Referenzen im August 2010 gefunden, davon 80 verwendet
- *prothrombin mutation AND pregnancy*: Über 300 Referenzen im August 2010 gefunden, davon 4 verwendet
- *MTHFR mutation AND pregnancy*: Über Referenzen im August 2010 gefunden, 7 davon verwendet
- *aspirin AND pregnancy*: Über 2200 Referenzen im April 2011 gefunden, 50 davon verwendet
- *heparin AND pregnancy*: Über 3700 Referenzen im Mai 2011 gefunden, 25 davon verwendet
- *coumarins AND pregnancy*: Über 1000 Referenzen im April 2011 gefunden, 4 davon verwendet
- *blood coagulation cascade*: Über 2000 Referenzen im Mai 2011 gefunden, davon 3 verwendet
- *pregnancy AND thrombotic risk*: Über 2600 Referenzen im April 2011 gefunden, 25 davon verwendet
- *screening for thrombophilia*: Über 9000 Referenzen im Mai 2011 gefunden, 2 davon verwendet

Diese angegebenen Begriffe wurden noch mit folgende Begriffe wie „epidimology“, „definition“, „aetiology“, „management“ und „pregnancy“ verbunden. Von der Literaturdatenbank Pub Med wurden oft auch Begriffsvorschläge für die Recherche gemacht. Diese nutze ich zusätzlich.

Die ausgesuchten Referenzen wurden mit dem Betreuer gesichtet und weiter selektiert. Ausschlaggebend für die Auswahl war, dass es groß angelegte Studien

mit einer großen Studienpopulation waren. Einzelne Fallberichte wurden dabei nicht berücksichtigt. Besondere Aufmerksamkeit wurden Artikel geschenkt, die in renommierten Zeitschriften, wie „The Lancet“ und „CHEST“ erschienen sind. Ein weiteres Augenmerk wurde auf die Aktualität gelegt. Da dieses Forschungsthema sehr aktuell ist, besonders im Hinblick der Therapie wurden die aktuellsten Artikel zitiert. Freilich sind auch ältere Artikel gelesen worden, diese sind aber lediglich als Sekundärliteratur in die Arbeit eingeflossen. Weiters sind auch Referenzen ausgewählt worden, die schon mehrfach zitiert wurden und relevante Forschungsergebnisse im Hinblick für mein Thema enthielten.

Die ausgewählten Referenzen wurden sorgfältig durchgelesen, analysiert und in der Diplomarbeit mittels Zitierprogramm „Refworks“ zitiert.

Das Ziel dieser Arbeit war nicht eine kritische Analyse der Literatur zu erstellen, sondern eine Zusammenfassung aus der Literatur für die klinische Anwendung zu erschaffen. Diese Diplomarbeit sollte auch der erste Schritt für die Entstehung eines kurzen Kompendiums für den klinischen Alltag sein.

3 Ergebnisse

3.1 Vorarbeit zu den eigentlichen Ergebnissen

3.1.1 Entstehung einer venösen Thrombose

1856 formulierte der deutsche Pathologe Virchow jene Trias, die begünstigend für eine venöse Thrombose wirken. Diese ist bis heute gültig. Nach Virchow bedarf es somit 3 Voraussetzungen, damit eine venöse Thrombose entstehen kann. Diese sind:

- Gefäßwandverletzung
- Stase
- Veränderung der Zusammensetzung des Blutes (16).

Fest steht, dass es sich um ein Geschehen multifaktorieller Genese handelt. Meist kommen mehrere Risikofaktoren in Betracht, die dynamisch miteinander interagieren, damit sich eine Thrombose und/oder Embolie manifestiert. Heute unterscheidet man zwischen erworbenen und erblich bedingten Risikofaktoren (17).

Die folgenden zwei Tabellen, zitiert nach Lindhoff-Last et al., geben eine Übersicht zu den angeborenen und erworbenen Thrombophilien (Tabelle 1) und den erworbenen, prädisponierenden Faktoren für die Entstehung einer venösen Thrombose, unabhängig von Gerinnungsstörungen, an (Tabelle 2).

Tabelle 1 Übersicht zur Einteilung der Thrombophilien modifiziert nach Lindhoff-Last et al., 2008 (3).

Thrombophilie	angeboren	erworben
Faktor-V-Leiden-Mutation	◆	
Prothrombin-G20210A-Mutation	◆	
Antithrombinmangel	◆	◆
Protein-C-Mangel	◆	◆
Protein-S-Mangel	◆	◆
Hyperhomocysteinämie	◆	◆
Dysfibrinogenämie	◆	
erhöhte Faktor-VIII, -IX-, -XI-Aktivität		◆
Antiphospholipidantikörper		◆
erhöhtes Fibrinogen		◆
◆: trifft zu		

Tabelle 2 erworbene prädisponierende Faktoren für die Entstehung einer venösen Thrombose, unabhängig von Gerinnungsstörungen modifiziert nach Lindhoff-Last et al., 2008 (3).

erworbene prädisponierende Faktoren unabhängig von Gerinnungsstörungen
Immobilität
Trauma
Operation
Einnahme oraler Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie, Schwangerschaft, Wochenbett
Malignome, Venenkatheter, nephrotisches Syndrom, myeloproliferative Erkrankung heparininduzierte Thrombozytopenie, hohes Lebensalter, erhöhter BMI (>30 kg/m ²), schwere Infektion, Langstreckenflug (Dauer >8 Stunden), postthrombotisches Syndrom

3.1.2 Was versteht man unter Thrombophilie?

Als Thrombophilie bezeichnet man eine erworbene oder genetisch bedingte Neigung zu Thrombosen und/oder Embolien aufgrund einer pathologisch veränderten Blutgerinnung. Dieser Zustand kann durch überwiegende Aktivität plasmatischer Gerinnungsfaktoren, herabgesetzte Aktivität des Fibrinolysesystems und bzw. oder verminderte Konzentration an Gerinnungsinhibitoren verursacht werden (3).

3.1.3 Gerinnungsveränderungen in der Schwangerschaft

Die Schwangerschaft selbst stellt eine erworbene Gerinnungsstörung dar, da die physiologische Balance zwischen gerinnungshemmenden und gerinnungsfördernden Vorgängen verloren geht, zugunsten der prokoagulatorischen Eigenschaften des Blutes. Einerseits beobachtet man den Anstieg von Fibrinogen, Faktor V, Faktor VII, Faktor VIII und des von-Willebrand-Faktors, andererseits sinken die Aktivität von freiem Protein S, Antithrombin und die Kapazität der Fibrinolyse. Diese mit der Schwangerschaft assoziierten Tatsachen sind evolutionsbedingt für die bevorstehende Geburt sinnvoll, weil dadurch die Blutungsneigung abnimmt (5,18).

Eine detaillierte Aufzählung der Veränderungen ist in der anschließenden Tabelle Nr. 3 dargestellt.

Tabelle 3 Die häufigsten Veränderungen der Hämostase während der Schwangerschaft in Relation zum nicht-schwangeren Zustand, modifiziert nach Franchini, 2006 (4).

Parameter	Veränderung
Anzahl der Thrombozyten	↓
Fibrinogen, von-Willebrand-Faktor	↑
Faktor VII, VIII, IX, X, XII	↑
Faktor IX	=/↓
Faktor V, XIII	↑/↓
Antithrombin, Protein C	=
Protein S	↓
Tissue plasminogen activator	↓
D-Dimer	↑
↓: erniedrigt; ↑:erhöht; =:bleibt gleich; ↑/↓: zuerst erhöht, dann erniedrigt	

Die gerinnungsfördernde Modifikation der plasmatischen Koagulation beginnt mit der Konzeption und endet 8 Wochen postpartum. Nach diesem Zeitraum ist die Ausgangssituation wieder hergestellt (19).

Dadurch stellen diese Veränderungen in der Schwangerschaft mit zusätzlich angeborenen Koagulationsstörungen ein Problem dar, da sich daraus in der Klinik viele Komplikationen für die Schwangere und das Ungeborene ergeben können, die an späterer Stelle noch genauer erläutert werden (5).

Zusätzlich ist das Risiko einer venösen Thrombose und einer Thromboembolie durch die venöse Stase in den unteren Extremitäten erhöht. Diese wird durch den vergrößerten Uterus verursacht, der die Kompression der unteren Hohlvene und der Beckenvenen bedingt (20).

Darüber hinaus existieren noch weitere Risiken, die mit einer erhöhten Thromboseneigung in der Schwangerschaft einhergehen. Dazu zählt man:

- Das Lebensalter der Schwangeren (über 35 Jahre)
- Geburt durch den Kaiserschnitt
- Mehrlingsschwangerschaften ab vier Kinder
- Vorausgegangene thromboembolische Erkrankungen
- Übergewicht (5)

Anhand der beschriebenen Tatsachen stellt die Gravidität alleine eine thrombophile Situation dar. Die gerinnungsfördernde Modifikation der Gerinnung, die Strömungsverlangsamung und die Thrombophilie begünstigen die Entstehung einer Thrombose in der Schwangerschaft (4).

Nun gilt es zu beurteilen, inwieweit die genetischen und erworbenen Formen der Thrombophilie einen Einfluss auf die Entwicklung und den Ausgang der Schwangerschaft haben und ob sie eine pathogenetische Bedeutung darstellen (5).

3.2 Relevante Thrombophilien in der Schwangerschaft

In der Tabelle 4 werden die bekanntesten hereditären Thrombophilien in Hinblick auf Risiko für die Schwangerschaft gezeigt (3,5).

Tabelle 4 Übersicht über die hereditären Thrombophilien und deren Vorkommen, modifiziert nach Zotz et al., 2008 (5) und nach Lindhoff-Last et al., 2008 (3).

Thrombophilie	Normale Bevölkerung (%)	Relatives Risiko	Patienten mit venösen Thrombosen (%)	Geschätztes absolutes VTE-Risiko in der Gravidität (%)**
Faktor-V-Leiden-Mutation, HE	5	7	19-40	8/1000
Prothrombinmutation G20210A, HE	3	3	7-16	6/1000
Faktor-V-Leiden-Mutation, HO	0,02	40	3	34/1000
Prothrombinmutation G20210A, HO				26/1000
Antithrombinmangel <60%	0,1	4-50	1-3	60/1000
Protein C Mangel	0,4	7-10	2,5	4/1000
Protein S Mangel	0,7-2,3	5-11	1-7	3/1000
Antiphospholipid-Antikörper*	1-5	5-10	2-10	
MTHFR C677T Mutation, HO				1/1000

HE: heterozygot; HO: homozygot; *: erworbene Thrombophilie
 **: Risiko einer schwangerschaftsassozierten VTE bei thrombophilen Frauen ohne vorherige Erkrankungen, ausgehend von einem Basisrisiko von 1 Ereignis pro 1000 schwangeren Patientinnen ohne bekannte Thrombophilie

Im Anschluss an dieses Kapitel befindet sich die Tabelle Nr. 6, die den optimalen Zeitpunkt zur sinnvollen Durchführung einer Analytik der einzelnen Thrombophilie-Parameter veranschaulicht.

3.2.1 Antiphospholipid-Syndrom (APS)

Das Antiphospholipid-Syndrom wird als Autoimmunerkrankung definiert und stellt die häufigste erworbene Thrombophilie darstellt (21).

Das klinische Bild eines Antiphospholipid-Syndroms ist geprägt von venösen und arteriellen Thrombosen, Aborten und Thrombozytopenien. Von den Thrombosen können einzelne oder multiple Gefäße in verschiedenen Organen betroffen sein. Der Abstand der Ereignisse kann zwischen Wochen, Monaten und Jahren variieren. Das klinische Bild ist somit sehr vielfältig (22).

Beim APS werden Antikörper gegen Phospholipide und gegen Phospholipid bindende Proteine gebildet. Lupus Antikoagulans und Antikardiolipin-Antikörper waren die ersten routinemäßigen Tests, die angewendet wurden, um die Antiphospholipid-Antikörper zu entdecken (23).

In den 1990 Jahren wurden noch β_2 Glykoprotein I als das am meisten an Antiphospholipid-Antikörper gebundene Antigen identifiziert. Seither wird nach dem Antikörper des β_2 Glykoproteins I bei der Diagnosefindung gesucht (22,23).

Das β_2 GPI wird an Endothelzellen und Throphoblastzellen exprimiert und bietet an diesen Zellen passende Epitope für den Anti- β_2 GPI an. Wenn dieses Paar nun eine Bindung eingeht, aktiviert der Anti- β_2 GPI die Endothelzellen und wirkt somit proinflammatorisch und prokoagulatorisch. So entsteht das klinische Bild des APS (24).

Um die Diagnose Antiphospholipid-Antikörpersyndrom stellen zu können, müssen genaue Kriterien nach Sapporo, die unten beschrieben sind, erfüllt werden. Einerseits braucht es dazu ein klinisch, verifiziertes Ereignis und einen unmissverständlichen Nachweis von einem Antiphospholipid-Antikörper, der mit ELISA festgestellt wird. Wenn keine klinischen Symptome vorhanden sind, genügt der Antikörper alleine, nicht für eine Diagnose (25).

Wenn Tests bezüglich Anti- β_2 GPI, Antikardiolipin-Antikörper und Lupus Antikoagulans positiv sind, kann dieses Ergebnis mit Schwangerschaftskomplikationen (Aborten) und Thrombosen einhergehen (26).

In der Schwangerschaft ist das Antiphospholipid-Syndrom mit vaskulären Thrombosen in der Plazenta, mit Vaskulopathien in der Dezidua, mit intervillösen Fibrinablagerungen und mit Plazentainfarkten vergesellschaftet. Diese pathologischen Veränderungen können zur Abortneigung, IUGR, Totgeburt und zu einer frühen schweren Präeklampsie führen (27).

Frauen, die vom Antiphospholipid-Syndrom betroffen sind, haben in der Schwangerschaft ohne pharmakologische Behandlung eine Spontanabortrate von 90% (28).

Das Antiphospholipid-Syndrom kann primär, das heißt ohne Vorerkrankungen, oder sekundär auftreten. Von sekundär spricht man, wenn es im Rahmen einer rheumatischen Erkrankung oder bei dem systemischen Lupus erythematoses vorkommt (25).

3.2.1.1 Diagnosekriterien

Die überarbeiteten Sapporo Kriterien für die Klassifikation und Diagnosestellung des Antiphospholipid-Syndroms repräsentieren den Goldstandard für die wissenschaftliche Literatur im Gebiet der Antiphospholipid-Syndrom Forschung: Die Kriterien sind vereinfacht und modifiziert nach Miyakis et al. (22) aufgelistet:

3.2.1.1.1 *Klinische Kriterien*

1. Vaskuläre Thrombose: Eine oder mehrere Thrombosen von arterieller oder venöser Genese, oder kleine Gefäßthrombosen. Die Thrombose muss eindeutig mit validen Diagnosekriterien nachgewiesen werden.
2. Schwangerschaftskomplikation:
 - a. Ein oder mehrere ungeklärte Aborte vor oder in der 10. Schwangerschaftswoche. Der Fetus muss eines morphologisch normalen Fetus, verifiziert durch Ultraschall oder einer klinischen Untersuchung der Frucht.
 - b. Eine oder mehrere Frühgeburten eines morphologisch normalen Frühgeborenen in der 34. Schwangerschaftswoche, ausgelöst durch eine Eklampsie oder eine schwere Präeklampsie, definiert nach Standardkriterien oder durch einen anerkannten Nachweis einer Plazentainsuffizienz

- c. Drei oder mehr unerklärte, aufeinanderfolgende, spontane Aborte vor der 10. Schwangerschaftswoche. Anomalitäten der Anatomie oder im Hormonhaushalt der Mutter wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden maternale und paternale Anomalien in den Chromosomen ausgeschlossen.

3.2.1.1.2 Laborkriterien

1. Lupus Antikoagulans wurde im Plasma mindestens 1-mal oder öfters nachgewiesen. Die Untersuchungsergebnisse müssen in einem Abstand von mindestens 12 Wochen durchgeführt worden sein und nach den Leitlinien der „International Society on Thrombosis and Haemostasis“ verifiziert werden.
2. Antikardiolipin-Antikörper von IgG und/oder IgM Isotyp im Serum oder Plasma dargestellt in hohen oder mittleren Titer, an 2 oder mehr Gelegenheiten, gemessen mit einem standardisierten ELISA Verfahren.
3. Anti β 2 Glykoprotein I Antikörper von IgG und/oder IgM Isotyp im Serum oder Plasma nachgewiesen, gemessen mit einem standardisierten ELISA Verfahren nach empfohlenen Richtlinien.

3.2.2 Hyperhomocysteinämie

Homocystein ist eine Aminosäure, die nicht in natürlichen Eiweißen und physiologisch intrazellulär vorkommt. Sie ist ein Stoffwechselzwischenprodukt in der Transsulfurierung und Remethylierung zu Methionin. Damit aus Homocystein wieder Methionin und dann daraus die aktive Form der Folsäure, Tetrahydrofolat, entsteht, bedarf es der Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR). Die MTHFR ist Vitamin B12 abhängig (6).

Eine Hyperhomocysteinämie kann mit venösen oder arteriellen Gefäßverschlüssen vergesellschaftet sein. In der unten stehenden Tabelle Nr. 5 modifiziert nach Eldibany et al. sind die Funktionsstörungen, die mit einer Hyperhomocysteinämie assoziiert sind, beschrieben (6).

In der Literatur unterscheidet man zwischen einer milden/moderaten, einer intermediären und einer schweren Form der Hyperhomocysteinämie. Der Referenzbereich der Plasmakonzentrationen von Homocystein wird bei der milden

Hyperhomocysteinämie mit $>12\mu\text{mol/l}$ bis $<30\mu\text{mol/l}$ angegeben, bei der intermediären Form mit $30\text{-}100\mu\text{mol/l}$. Die schwere Hyperhomocysteinämie wird mit einer Homocystein Plasmakonzentration von $>100\mu\text{mol/l}$ definiert (29).

Männer weisen von Natur aus einen höheren Homocysteinspiegel auf als Frauen (6).

Tabelle 5 Erkrankungen verbunden mit einer Hyperhomocysteinämie, modifiziert nach Eldibany, 2007 (6).

Erkrankungen verbunden mit einer Hyperhomocysteinämie:
Atherosklerose
Koronare Herzerkrankung
Periphere arterielle Verschlusskrankheit
Venöse Thromboembolien
Störungen in der Hämostase: <ul style="list-style-type: none"> • \uparrow Thromboxan A2 Synthese • \uparrow Faktor VIIIc, \uparrow v-WF, \uparrow Thrombin-Antithrombin Komplex, \downarrow Faktor VII • \downarrow Antithrombin und Protein C Mangel
\uparrow erhöht; \downarrow vermindert; v-WF: von-Willebrand Faktor

3.2.2.1 Kongenitale Hyperhomocysteinämie

Eine Hyperhomocysteinämie kann auftreten, wenn die MTHFR einen genetischen Polymorphismus aufweist. Dieser wird autosomal rezessiv vererbt (6).

Die am häufigsten untersuchte Mutation, die mit einer Hyperhomocysteinämie einhergeht, ist die $677\text{C}\rightarrow\text{T}$ (Alanin zu Valin) Mutation im Exon 4 im MTHFR Gen. In der weißen Bevölkerung Nordamerikas und in Deutschland, Österreich und der Schweiz wird das Vorkommen der homozygoten MTHFR C677T Mutation mit einer Häufigkeit von 5 bis 15% angegeben (30)27).

In der Literatur findet man noch die MTHFR $1298\text{A}\rightarrow\text{C}$ (Glutamin zu Alanin) Mutation, die auch mit einem erhöhten Homocysteinspiegel im Plasma einhergeht. Diese wurde allerdings seltener untersucht (6).

Weiter haben Oger et al. keinen statistischen Hinweis für einen Zusammenhang zwischen der Variante C677T im MTHFR Gen und venöse Thromboembolien gefunden (31). Dies wird in der Literatur allerdings kontrovers diskutiert.

Homozygotie für MTHFR Genmutationen ist der häufigste Grund für eine Hyperhomocysteinämie (20,32).

3.2.2.2 Erworbene Hyperhomocysteinämie

Eine Hyperhomocysteinämie kann durch den Mangel von Vitamin B6, B12 und Folsäure nutritiv sowie durch Nierenfunktionsstörungen herbeigeführt werden (3,6).

3.2.2.3 Labordiagnostik

Für die Diagnostik benötigt man 3ml Blut in einem sauren Citratblutröhrchen (Spezialblutröhrchen) von dem nüchternen Patienten. Der Referenzwert liegt bei Männern zwischen 4-13 μ mol/l und bei Frauen zwischen 3-11 μ mol/l. Empfohlen wird jedoch ein Wert von <9 μ mol/l. Alle 4-6 Wochen sollte eine Kontrolle des Homocysteinspiegels erfolgen (33).

3.2.2.4 Therapie

Die „D.A.CH. (Deutschland Österreich Schweiz) Liga Homocystein“ empfiehlt täglich die kombinierte Einnahme von Folsäure (0,2-0,8 mg), Vitamin B6 (2-25 mg) und Vitamin B12 (3-100 μ g) bei einem moderat erhöhten Homocysteinspiegel nach einer Bestätigungsuntersuchung. Nach Absetzen dieser Therapie ist mit einem neuerlichen Anstieg des Homocysteinspiegels zu rechnen (29).

3.2.3 Antithrombinmangel

3.2.3.1 Kongenitaler Antithrombinmangel

Der Antithrombinmangel stellt eine Rarität dar und ist ein heterogener Hämostasedefekt. Es sind bereits mehr als 250 Mutationen beschrieben, die zu

einem derartigen Gendefekt führen (20). Grundsätzlich lassen sich verschiedene Typen des Antithrombinmangels unterscheiden:

- Typ I weist eine verminderte Synthese von Antithrombin auf. Die Antithrombinkonzentration ist um ca. 50% vermindert (34).
- Typ II beschreibt eine Dysfunktion im Antithrombin Molekül. Es kann die Thrombinbindungsstelle betroffen sein, dann spricht man vom Typ II RS (reactive site mutants), oder die Heparinbindungsstelle (heparin binding site mutants), Typ II HBS. Wenn beide beteiligt sind bezeichnet man dies als Typ II PE (mutants giving pleiotropic effects) (34).

Mittels funktionellen und immunologischen Tests, sowie mit einer Mutationsanalyse lassen sich Defekte klassifizieren und nachweisen. Meist werden diese Mutationen autosomal dominant vererbt, selten autosomal rezessiv. Das relative Risiko für die Entwicklung einer venösen Thromboembolie, mit einem Antithrombinmangel steigt um das 20-fache. Dabei ist zu vermerken, dass die Wahrscheinlichkeit, eine venöse Thrombose zu erleiden mit einem Typ II HBS niedriger ist als bei den anderen Typen (3).

Der Antithrombinmangel vom Typ I wird mit einer Häufigkeit von 0,21/1000 beim gesunden Menschen angegeben. Der Typ II wird mit einem Vorkommen von 1/1000 beschrieben (35).

Bei 1-2% Patienten, die von einer Thrombose betroffen sind, kann man einen heterozygoten Antithrombinmangel nachweisen (34).

3.2.3.2 Erworbener Antithrombinmangel

Ein erworbener Antithrombinmangel findet man bei schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen, bei einem ausgeprägten nephrotischen Syndrom, bei Präeklampsie, bei einer Verbrauchskoagulopathie und bei einer akuten Thromboembolie (3).

3.2.4 Protein C Mangel

3.2.4.1 Kongenitaler Protein C Mangel

Man kann 2 verschiedene Typen des Protein C Mangels unterscheiden:

- Typ I: geht mit einer Verminderung des Protein C Antigens und der Protein C Aktivität einher.
- Typ II weist lediglich eine herabgesetzte Aktivität des Protein C auf (34).

Über 160 Mutationen wurden bisher beim kongenitalen Protein C Mangel, der meist autosomal dominant vererbt wird, ausfindig gemacht (3).

In einer gesunden Kontrollgruppe findet man bei 0,3-0,5% Menschen einen Protein C Mangel, die ein 10-fach höheres Risiko für die Entwicklung einer venösen Thrombose aufweisen. 2 bis 5% aller Thrombosepatienten sind heterozygote Merkmalsträger für den Protein C Mangel (36). Die homozygote Form des Protein C Mangels äußert sich bei Betroffenen mit Purpura fulminans in der Neonatalperiode (34).

3.2.4.2 Erworbener Protein C Mangel

Beim erworbenen Protein C Mangel ist entweder die Synthese, bei Leberfunktionsstörungen, vermindert oder bei bakteriellen Infektionen der Verbrauch, von gerinnungshemmenden Protein C erhöht. Darüber hinaus ist das Protein C auch bei der Einnahme von Cumarinderivaten vermindert, weil Protein C Vitamin K abhängig ist (37).

3.2.4.3 Labordiagnostik

Die Bestimmung des Protein C ist im Rahmen einer Thrombophiliediagnostik indiziert, sowie bei Auftreten von Hautnekrosen unter einer Cumarintherapie, Verbrauchskoagulopathie und bei Purpura fulminans (37).

Um das Protein C ermitteln zu können, benötigt man 3ml Blut im Citratröhrchen. Der Referenzbereich liegt zwischen 70-140%. Aufgrund der 2 verschiedenen Typen der hereditären Form ist neben der funktionellen Testung auch die immunologische Bestimmung wichtig. Unter einer Therapie mit oralen Antikoagulantien darf die Diagnose Protein C Mangel nicht gestellt werden. Dabei kann eine Genanalyse oder eine Familienuntersuchung Abhilfe schaffen.

Bei Patienten mit APC Resistenz ist der funktionelle Test ebenfalls nicht aussagekräftig, weil das Protein C interferiert. Die immunologische und chromogene Messung sind in diesem Fall valide (38).

3.2.5 Protein S Mangel

3.2.5.1 Kongenitaler Protein S Mangel

Der hereditäre Protein S Mangel ist bei 0,7-2,3% der Normalbevölkerung vorhanden. Bei 1-7% aller Thrombosepatienten findet man den kongenitalen Protein S Mangel vor (36).

Man kann drei Formen von Protein S Mangel unterscheiden, die alle autosomal dominant vererbt werden.

- Typ I: charakterisiert durch niedrige Spiegel an freien und gesamten Protein S, sowie verminderter Aktivität von Protein S
- Typ II: wird definiert mit einer qualitativen Minderung und Aktivitätsminderung des Protein S. Die Gesamtkonzentration sowie die Konzentration an freiem Protein S sind nicht vermindert.
- Typ III: Die Gesamtkonzentration an Protein S ist normal, jedoch ist es in freier Form erniedrigt. Darüber hinaus ist die Aktivität wieder vermindert (3)(34).

95% der Merkmalsträger weisen einen quantitativen Protein S Mangel auf, die übrigen 5% dagegen eine Dysfunktion im Protein S Antigen. Frauen haben einen niedrigeren Protein S Referenzbereich als Männer. Diese Tatsache sollte unbedingt beachtet werden, daher ist ein geschlechtsspezifischer Labornormalbereich notwendig (3).

3.2.5.2 Erworbener Protein S Mangel

Der erworbene Protein S Mangel ist häufig und tritt vor allem in der Schwangerschaft, bei Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva, bei akuten Thrombosen unter Einnahme von Cumarinderivaten, bei Vitamin K Mangelzuständen, bei der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) und bei Lebersynthesestörungen auf. Auch bei HIV, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Diabetes mellitus, Lupus erythematodes und Malignomen, die mit Asparaginase therapiert werden, liegt ein Protein S Mangel vor (3).

3.2.5.3 Labordiagnostik

Die Protein S Bestimmung ist im Rahmen der Abklärung einer Thrombophilie sinnvoll. Unter einer Hormonersatztherapie, bei Einnahme von oralen Kontrazeptiva und in der Schwangerschaft ist eine Labordiagnostik bezüglich des Protein S Mangels nicht indiziert.

Bestimmt werden die Aktivität des Protein S sowie das freie Protein S. Falls noch genauere Informationen benötigt werden, kann die Antigenbestimmung von gesamten und freien Protein S erfolgen (37). Die Aktivitätsmessung ist die unzuverlässigste Methode für die Bestimmung des Protein S. Es wird daher empfohlen auf die Antigenbestimmung auszuweichen (39).

3.2.6 Mutationen im Prothrombin (Faktor II) Gen

Eine Variante im Prothrombin Gen, eine G zu A Transition an der Nukleotidposition 20210, hat gezeigt, dass sie mit einem erhöhten Spiegel von Prothrombin im Plasma vergesellschaftet ist. Dies führt wiederum zu einem erhöhten Risiko für venöse und arterielle Thrombosen (40).

Das Risiko mit dieser Mutation, eine venöse Thrombose zu erleiden, ist um das 3-fache erhöht (41). Die Prävalenz der heterozygoten Prothrombin G20210A Mutation wird in der europäischen Normalbevölkerung mit 2% angegeben. Rosendaal et al. haben jedoch beobachtet, dass im Süden Europas die Mutation häufiger als im Norden auftritt. Somit besteht ein Süd-Nordgefälle. Bei der afrikanischen und asiatischen Bevölkerung stellt die besagte Mutation eine Rarität dar (40).

Das Thromboserisiko ist im Vergleich gering erhöht, dennoch ist diese besagte Mutation, die derzeit bekannte, zweithäufigste Thrombophilie mit ca. 7% bei nicht ausgewählten Patienten mit venösen Thrombosen (41).

Die G20210A Prothrombin Mutation weist eine Koinzidenz mit der Faktor-V-Leiden-Mutation auf. Es wird vermutet, dass diese gemischte heterozygote Mutation von den 2 Genen (G1691A und G20210A) eine Steigerung des Risikos für venöse Thromboembolien herbeiführt. Wie hoch dafür das Risiko tatsächlich ist, ist derzeit noch unklar (37).

Die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums, gepaart mit der oben genannten Prothrombinmutation, erhöht das Risiko an einer Sinusvenenthrombose zu erkranken (42).

Es wurden noch 2 weitere Mutationen im Prothrombin Gen gefunden, jedoch sind die daraus folgenden Konsequenzen derzeit noch unklar (3).

3.2.6.1 Labordiagnostik

Für den Nachweis dieser Mutation ist alleine die molekulargenetische Untersuchung sinnvoll (37). Dafür benötigt man Vollblut in einem EDTA Blutröhrchen (43).

3.2.7 Faktor-V-Leiden-Mutation und APC Resistenz

In der Praxis werden tatsächlich 2 Formen der APC Resistenz unterschieden: Die erworbene Form und die angeborene Form – die bekannte Faktor-V-Leiden-Mutation.

3.2.7.1 Faktor-V-Leiden-Mutation

Die Faktor-V-Leiden-Mutation wird autosomal dominant vererbt (44). Die Prävalenz der heterozygoten Form wird in der Literatur mit ca. 7% in der Normalbevölkerung angegeben. Homozygote Merkmalsträger sind selten. Zu beachten ist auch, dass diese Form der Thrombophilie praktisch nur in der kaukasischen Bevölkerung auftritt. Durch evolutionsgeschichtliche Entwicklungen kommt diese Mutation in der schwarzen und asiatischen Weltbevölkerung quasi nicht vor (45).

Am Chromosom 1q23-24 ist das Faktor-V-Gen lokalisiert. Es besitzt 24 Introns und 25 Exons. Durch die Transition der Purinbasen Guanin und Adenin (G→A) an Stelle 1691 im Exon 10 im Faktor-V-Gen entsteht die APC Resistenz. Im Faktor-V-Molekül kommt es zur Punktmutation, indem Arginin gegen Glutamin ausgetauscht wird (G1691A). Dadurch wird die APC Spaltstelle an Stelle 506 im besagten Molekül zerstört. Diese Mutation wird als Faktor-V-Leiden-Mutation bezeichnet und ist in 95% der Fälle für die APC Resistenz verantwortlich (46).

Der Faktor V wird um das 10-fache langsamer durch aktiviertes Protein C inaktiviert als der Faktor V vom Wildtyp. Faktor V ist somit resistent gegenüber der Inaktivierung durch aktiviertes Protein C. Durch diese Tatsache ergibt sich die APC Resistenz (47).

Das relative Risiko, in der Schwangerschaft, eine tiefe Beinvenenthrombose zu erleiden, ist für die homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation um das 34-fache erhöht, hingegen bei der heterozygoten Form lediglich um das 8-fache (48).

3.2.7.2 Erworbene APC Resistenz

Erwerben kann man die APC Resistenz durch die Einnahme von östrogenhaltigen Ovulationshemmern, durch die Schwangerschaft und durch das Antiphospholipid-Syndrom (37).

3.2.7.3 Labordiagnostik

Zum Nachweis der angeborenen Form benötigt man eine molekulargenetische Untersuchung des Blutes. Damit kann man die Punktmutation direkt belegen. Es wird dazu Vollblut in einem EDTA Blutröhrchen gebraucht.

Die erworbene Form lässt sich mit und ohne Zugabe einer standardisierten Menge aktivierten Proteins C und Bildung eines APC-Verhältnisses mittels Messung der APTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) bestätigen. Für diese Bestimmung bedarf es Blut in einem Citrat Blutröhrchen (49).

3.2.8 Faktor VIII Erhöhung

In einer akuten Thrombose ist eine vorübergehende Erhöhung des Faktor VIII häufig zu beobachten. In einem Viertel der Fälle stellt man noch Monate nach dem thrombotischen Ereignis eine bleibende Erhöhung des Faktor VIII Spiegels im Blut fest (37).

Darüber hinaus findet man eine vorübergehende Erhöhung des Faktors VIII beim Cushing Syndrom und bei der Einnahme von Kortikosteroiden, bei chronischen Entzündungen, Nephropathien und Hepatopathien, Malignomen, bei Stress, postoperativ, nach Traumen und Infektionen. Durch Einnahme von Kontrazeptiva,

die Desogestrel beinhalten und in der Schwangerschaft, kommt es ebenso zu einer Erhöhung der Faktor VIII Konzentration (37,50).

Eine Faktor VIII Erhöhung findet man auch bei Hyperglykämie, bei der Zunahme von Körpergewicht und bei fortgeschrittenem Lebensalter. In der afrikanischen bzw. in der afroamerikanischen Bevölkerung beobachtet man höhere Faktor VIII Spiegel im Blut als in der kaukasischen Bevölkerung (50).

Wenn der Faktor VIII um mehr als 150% erhöht ist, ist das mit einem 5-fach erhöhten Thromboserisiko vergesellschaftet (50).

Anhand von Familienuntersuchungen hat man herausgefunden, dass die Genetik einen starken Einfluss auf die Aktivität von Faktor VIII hat (51).

Über den Rezeptor LRP1 (low density lipoprotein receptor-related protein 1) werden die zelluläre Aufnahme und der Abbau von Faktor VIII geregelt. Es besteht eine Assoziation zwischen Thromboserisiko und Polymorphismen des LRP1 Gens (52,53).

3.2.8.1 Labordiagnostik

Eine routinemäßige genetische Abklärung in Hinblick auf eine Erhöhung des Faktors VIII nicht sinnvoll. In der Schwangerschaft steigt die Konzentration der Faktor VIII Konzentration im Plasma physiologisch an. Somit hat diese Bestimmung in der Gravidität keine Aussagekraft (37).

3.2.9 Sonstige Thrombophilien

In der Literatur werden noch weitere, allerdings selten vorkommende hereditäre Thrombophilien beschrieben (alternative Mutation im Faktor V Gen, Promotor Mutation im PAI-1 Gen, Protein Z Mangel, Mutation in Gerinnungsfaktoren, die deren Aktivität herabsetzen). Diese scheinen mit den oben erwähnten Thrombophilien zu interagieren und stellen so vermutlich ein erhöhtes Risiko für eine venöse Thromboembolie dar. Da die Datenlage derzeit zu diesen selten vorkommenden Thrombophilien nicht ausreichend für eine Therapieempfehlung ist, ist auch derzeit kein Screening indiziert (32).

Tabelle 6 Optimale Zeitpunkte zur sinnvollen Durchführung einer Analytik der einzelnen Thrombophilie-Parameter, modifiziert nach Luxembourg B. et al., 2007 (1).

Labordiagnostik	Frische Thrombose	2 Monate nach Thrombose	Schwangerschaft/ orale Kontrazeptiva	Wie oft?
APC-Resistenz (Faktor-V-Leiden)	+	+	+	x
Prothrombinmutation	+	+	+	x
Erhöhter Faktor VIII	-	+	-	xx-xxx
Protein C	-	-	+	xx
Protein S	-	-	-	xx
Antithrombin	-	+	+	xx
Antiphospholipid-AK	+*	+*	+	xx
<p>-: Bestimmung zu diesem Zeitpunkt nicht sinnvoll +: Bestimmung zu diesem Zeitpunkt sinnvoll +*: Die Therapie mit Heparin und/oder Vitamin-K-Antagonisten kann zu falsch positiven Befunden führen x: einmal; xx: zweimal; xxx: dreimal</p>				

3.3 Klinik der Thrombophilien in der Schwangerschaft

Im folgenden Kapitel werden die Schwangerschaftskomplikationen dargestellt, die mit einer erworbenen oder hereditären Thrombophilie einhergehen. Diese sind:

- Verlust der Schwangerschaft: Totgeburt und Abortgeschehen
- Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom
- Abruption Placentae – Vorzeitige Plazentalösung
- Intrauterine Wachstumsrestriktion – IUGR

3.3.1 Die Rolle der Plazenta

Die Bildung der Plazenta scheint bei der Entwicklung der oben genannten Schwangerschaftskomplikationen eine wesentliche Rolle in der Pathogenese zu spielen (54).

Eine erfolgreiche Schwangerschaft setzt eine normale Entwicklung und Funktion der Plazenta voraus. Für eine gelungene Plazentation ist eine komplikationslose Invasion des Trophoblasten erforderlich. Wenn die Bildung der Zirkulation zwischen Uterus und Plazenta gestört ist, folgen Komplikationen in der Schwangerschaft (54).

Zu unterschiedlichen Zeiten in der Schwangerschaft machen sich verschiedenste Pathologien wie Hämostasestörung, gestörte Trophoblasteninvasion, Thrombosierung der plazentaren Gefäße, Infarzierung, Aktivierung von Endothelzellen und Atheromatose in der Plazenta bemerkbar und verursachen die schwangerschaftsassozierte Komplikationen (5).

Ein Schaden an den Spiralarterien und die prothrombotischen Gerinnungseigenschaften des Blutes in der Schwangerschaft können zu einem verlangsamten Blutfluss führen und so Schwangerschaftskomplikationen verursachen. Darüber hinaus kann diese Hypothese gepaart mit einer Thrombophilie eine Thrombosierung in der Plazenta bedingen. Die Blutzirkulation in der Plazenta ist mit dem venösen Niederdrucksystem des restlichen Körpers vergleichbar (55).

Eine weitere Hypothese im Hinblick auf die Thrombophilien in der Schwangerschaft ist, dass die Schwangerschaft mit einer Entzündungsreaktion

einhergeht und so in Verbindung mit einer Dysfunktion im Trophoblasten steht (56).

Es ist anzumerken, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen spezifischen histopathologischen Veränderungen in der Plazenta von Schwangeren mit einer Thrombophilie gefunden wurde. Bemerkenswert ist allerdings, dass der Plazentainfarkt am häufigsten bei Thrombophilieträgerinnen beobachtet wurde. Es muss noch weitere Faktoren geben, die für die unten genannten Schwangerschaftskomplikationen verantwortlich sind (57).

Es ist noch unklar, warum nur manche Frauen mit einer Thrombophilie Schwangerschaftskomplikationen entwickeln und andere nicht. Es wird vermutet, dass noch weitere Faktoren begünstigend für Komplikationen in der Schwangerschaft in Verbindung mit Thrombophilien wirken (7).

In der Tabelle Nr.7 werden die möglichen und bewiesenen Assoziation der verschiedenen Thrombophilien mit einer vaskulären Pathologie der Plazenta und damit assoziierten Schwangerschaftskomplikationen gezeigt (7).

Tabelle 7 Thrombophilien in Verbindung mit vaskulären Komplikationen der Plazenta modifiziert nach Brenner, 2003 (7).

Art der Thrombophilie	Aborte Totgeburten	Präeklampsie	Vorzeitige Plazentalösung
Antithrombin Mangel	✓	+	
Protein C Mangel	✓	+	
Protein S Mangel	✓	+	+
Dysfibrinogenämie	+	+	
APC Resistenz	✓	✓	+
FVL Mutation	✓	✓	✓
MTHFR C677T	+	+	+
Hyperhomocysteinämie	+	✓	✓
Prothrombin Mutation	+	+	✓
APS	✓	✓	✓
Kombinierte Defekte	✓	✓	✓
✓ Nachgewiesene Assoziation + Mögliche Assoziation			

3.3.2 Verlust der Schwangerschaft

Ein Fünftel der gebärfähigen Frauen erleidet mindestens einen fetalen Abort und 5% widerfahren 2 oder mehr Aborte. Die meisten Aborte bleiben allerdings trotz ausführlicher Untersuchungen auf gynäkologischer, hormonaler und genetischer Ebene unaufgeklärt. Somit stellt dies eine wichtige Thematik in der Gynäkologie und Geburtshilfe dar (58).

Ungefähr die Hälfte aller Schwangerschaften gehen nach der Implantation verloren. Die meisten Verluste bleiben klinisch unentdeckt. Genetische Ursachen im embryonalen Gewebe sind für spontane Aborte im ersten Trimenon mit circa 60%, im zweiten mit ca. 30% verantwortlich. Bei nur 3% aller Totgeburten ist der krankhaft veränderte Karyotyp schuld am Tod des Fetus (59).

3.3.2.1 Definition

In der Literatur unterscheiden die Autoren grundsätzlich die Begriffe Abort und Totgeburt. Der Terminus „Abort“ wird noch genauer unterteilt.

Als Frühabort wird ein Verlust der Schwangerschaft klassifiziert, wenn sich der Abort vor der 12. Schwangerschaftswoche ereignet. Ein Abortgeschehen nach der vollendeten 12. Schwangerschaftswoche bezeichnet man als Spätabort (60).

Man spricht von einer Totgeburt, wenn der zuvor lebensfähige Fetus mindestens 500g wiegt, oder ab der vollendeten 22. Schwangerschaftswoche oder wenn die Länge zwischen Scheitel und Ferse mehr als 25 cm beträgt (60).

Wenn 3 Aborte oder mehr in Folge vor der 20. Schwangerschaftswoche auftreten, bezeichnet man dieses Geschehen als habituelle Abortneigung oder rezidivierende Aborte (60). Eine habituelle Abortneigung ist eine Rarität bei gesunden Frauen. Meistens liegt eine anatomische Varietät des Uterus oder Lutealphasedefekte für den Verlust der Schwangerschaft im ersten Trimenon vor. Ein Spontanabort kommt in 20% aller Schwangerschaften vor. Ein oder zwei aufeinander folgende Aborte werden mit rund 4% und drei aufeinanderfolgende Aborte mit rund 0.8% in der Literatur angegeben (59).

3.3.2.2 Zusammenhang zwischen dem Schwangerschaftsverlust und Thrombophilie

Einige Studien zeigen, dass zwischen dem Schwangerschaftsverlust vor der 24. Schwangerschaftswoche und der Faktor-V-Leiden-Mutation, Hyperhomocysteinämie (48,59), der heterozygoten Form der Prothrombin G20210A Genvariante und mit erhöhte Antikardiolipin-Antikörper eine signifikante Assoziation besteht (48). Die homozygote und die heterozygote Form der Faktor-V-Leiden-Mutation (61-63) sowie der Protein S Mangel und die die Prothrombin G20210A Mutation werden mit einem intrauterinen Fruchttod im zweiten und dritten Trimenon assoziiert (48). Nur eine Studie belegt, dass die maternale Faktor-V-Leiden-Mutation nicht mit dem erhöhten Schwangerschaftsverlustrisiko verbunden ist (64).

Vor allem die Faktor-V-Leiden-Mutation geht mit einem erhöhten Risiko einher, rezidivierende Aborte zu erleiden (59,62,63). Darüber hinaus ist ein Spontanabort im ersten Trimenon und eine habituelle Abortneigung hauptsächlich mit dem Vorhandensein von Antiphospholipid-Antikörpern und APS assoziiert (48,62,63,65).

Bezüglich des Frühaborts und der habituellen Abortneigung in Verbindung mit dem Antiphospholipid-Syndrom liegt die Pathologie in der Plazentation. β 2 Glykoprotein I (β 2GPI) ist das am meisten an Antiphospholipid-Antikörper gebundene Antigen und interferiert mit der Trophoblastzellreifung. Dadurch ist die Plazentation insuffizient. Wenn nun Antiphospholipid-Antikörper bei einer schwangeren Patientin anhand einem Anti- β 2GPI gefunden wurden, ist das mit einem Abort assoziiert (65).

Heparin inhibiert die Bindung von Antiphospholipid-Antikörpern in der Plazenta und hat eine positive Wirkung auf die Trophoblastinvasion. Aufgrund dieser Tatsache ist bei der gegebenen Indikation notwendig, so früh wie möglich mit der Heparintherapie zu beginnen (65).

Darüber hinaus sind für einen Verlust der Schwangerschaft im 2. und 3. Trimenon bei Frauen mit Antiphospholipid-Antikörpersyndrom vermutlich vorwiegend Thrombosen der Plazenta verantwortlich (66).

Die Tabelle Nr. 8 schafft einen Überblick, welche Thrombophilien mit einem Abortgeschehen in Verbindung stehen.

Tabelle 8 Thrombophilien und deren Risiko für Abortgeschehen, modifiziert nach Kujovich, 2004 (8).

Thrombophilie	Prävalenz von Frauen mit Abortgeschehen (%)*	Prävalenz bei Kontrollen (%)
Faktor-V-Leiden-Mutation	8-32	1-10
Erworbene Resistenz APC	9-38	0-3
Prothrombin Mutation	4-13	1-3
Antithrombin Mangel	0-2	0-1,4
Hyperhomocysteinämie	17-27	5-16
MTHFR C677T Mutation	5-21	4-20
Kombinierte Thrombophilie	8-25	1-5
Protein C Mangel	6	0-2,5
Protein S Mangel	5-8	0-0,2

3.3.3 Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom

Diese besagten Pathologien sind schwangerschaftsspezifische Erkrankungen (67).

Die Präeklampsie ist für 8% der Schwangerschaftskomplikationen verantwortlich. Sie ist der häufigste Grund für die maternale Morbidität weltweit. Die Präeklampsie, Eklampsie und das HELLP-Syndrom können auch die IUGR und Frühgeburt verursachen. Interessant ist auch, dass diese Pathologien häufiger in Entwicklungsländern vorzufinden sind (68).

Die Ätiologie der Präeklampsie ist bis jetzt noch weitgehend unbekannt. Es dürfte ein anomales Gefäßsystem der Plazenta und eine Störung bei der Hämostase vorliegen. Dies führt in Folge zu einer inadäquaten mütterlich-fetalen Zirkulation (27).

Die derzeit dominante Hypothese ist, dass die Präeklampsie durch eine gestörte Trophoblastinvasion in die mütterlichen Spiralarterien und durch die Verminderung des uteroplazentaren Blutflusses in der Frühschwangerschaft verursacht wird (67).

3.3.3.1 Definitionen

Die Definitionen vom „American College of Obstetricians“ und der „International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy“ werden in der Literatur meistens verwendet (69). Diese beiden Definitionen bilden die Grundlage für Definitionen von anderen Gesellschaften, die das Klassifikationssystem noch weiter entwickelt haben. Diese Gesellschaften sind: Das „Royal College of Obstetricians“, die „Society of Obstetrics Medicine of Australia and New Zealand“ und die „Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada“. Die verschiedenen Klassifikationssysteme unterscheiden sich vorwiegend in folgenden Kriterien: Einschluss oder Ausschluss einer Präeklampsie von einer neu aufgetretenen Hypertonie in der Schwangerschaft ohne Proteinurie. In der australisch-asiatischen Klassifikation kommt in der Forschung eine andere Definition von Präeklampsie zur Anwendung als in der Forschung. In den kanadischen und amerikanischen Definitionen wird zusätzlich der Terminus der „early-onset“ Präeklampsie als wichtiges Kriterium gewertet. Schließlich definieren die verschiedenen Gesellschaften die schwere Hypertonie und den „Weißkittel Effekt“ unterschiedlich (67).

Im Folgenden habe ich die ursprüngliche Definition vom „American College of Obstetricians“ und der „International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy“ gewählt:

Unter Präeklampsie versteht man ein schwangerschaftsspezifisches Syndrom, welches über einen neu aufgetretenen Bluthochdruck und Proteinurie definiert wird. Die zwei Symptome sind oft mit vielen anderen Beschwerden und Symptomen, wie schwerwiegende Ödeme, Sehstörungen, Kopfschmerzen und Schmerzen im Oberbauch begleitet, die der Erkrankung gleich eine schwere Form verleihen und der Übergang in das HELLP Syndrom abzeichnen können. Laborbiochemische Parameter für ein HELLP-Syndrom (**h**emolysis, **e**levated **l**iver enzymes, **l**ow **p**latelet counts) sind Zeichen der Hämolyse und gestörte Koagulation (20,70).

Ungefähr 15% der Patientinnen mit einer Präeklampsie oder Eklampsie entwickeln ein HELLP-Syndrom (71). Dieses Syndrom sorgt für 0,17-0,85% der Komplikationen unter den Lebendgeburten (72).

Die folgenden Aufzählungen verdeutlichen die Diagnosekriterien einer Präeklampsie und einer schwerwiegenden Präeklampsie.

Diagnosekriterien für Präeklampsie (20,70):

- Systolischer Blutdruck über ≥ 140 mmHg oder diastolischer Blutdruck über ≥ 90 mmHg, der nach der 20. Schwangerschaftswoche bei einer zuvor normotensiven Frau auftritt.
- Proteinurie, definiert mit $\geq 0,3$ g Protein im 24 Stunden Sammelurin

Diagnosekriterien für eine schwerwiegende Präeklampsie sind, wenn 1 oder mehrere der folgenden Symptome bei der Schwangeren auftreten:

- Blutdruck systolisch über ≥ 160 mmHg oder diastolisch ≥ 110 mmHg, bei mindestens 2 Messungen im Zeitraum von 6 Stunden während der Bettruhe.
- ≥ 5 g Proteinurie im 24 Stunden Sammelurin oder ≥ 3 g in 2 Urinproben mit mindestens 4 Stunden Abstand zwischen den Urinproben
und/oder
- Oligurie und weniger als 500 ml Harn in 24 Stunden
- Neurologische Auffälligkeiten oder Sehstörungen
- Lungenödem oder Zyanose
- Oberbauchschmerzen
- Leberfunktionsstörungen
- Thrombozytopenie
- Fetale Wachstumsrestriktion

Kommt nun bei zuvor anfallsfreien Patientinnen zu einer Präeklampsie noch ein neu auftretender Grand-mal Anfall hinzu, spricht man von Eklampsie (20,70). Dieser Krampfanfall im Rahmen der Eklampsie kommt in Europa bei 2-3 Fällen pro 10000 Geburten vor (68).

3.3.3.2 Auswirkungen auf Mutter und Kind

Wenn es zur Ausbildung eines HELLP-Syndroms kommt, können die Folgen für Mutter und Kind schwerwiegend sein (71,73). Es kann bei der graviden Patientin zur vorzeitigen Plazentalösung, Niereninsuffizienz bis hin zum akuten Nierenversagen, subkapsuläres hepatisches Hämatom, wiederholte Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit und sogar zum Fruchttod oder Tod der Schwangeren kommen.

Die Komplikationen einer Eklampsie für die Schwangere können sein:

Intrakranielle hämorrhagische Blutung, vorübergehende Erblindung, Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen und Hyperreflexie. Im schlimmsten Fall kann die Patientin auch sterben, wie beim HELLP-Syndrom.

Die Präeklampsie kann mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion, Abruption Placentae, und/ oder Oligohydramnion einhergehen (20,70).

3.3.3.3 Zusammenhang zwischen Präeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom und Thrombophilie

Die Angaben in der Literatur diesbezüglich sind sehr widersprüchlich, die Ergebnisse der Studien sind schwierig zu vergleichen und dadurch auch oft kontrovers diskutiert. Eine besonders gefährliche Form der Präeklampsie, die „early-onset“ Präeklampsie wird besonders oft in dem Zusammenhang mit der Thrombophilie gebracht (73).

Die Verbindung zwischen der Präeklampsie und des Antiphospholipid-Syndroms wird auch verschieden interpretiert (48,73-75).

Es wurde kein Zusammenhang zwischen der Prothrombin 20210G>A Mutation und dem MTHFR 677C>T Polymorphismus und der Entwicklung eines HELLP-Syndroms gefunden, aber die Faktor-V-Leiden-Mutation scheint mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines HELLP-Syndroms zusammen zu gehen (76). Dagegen wird oft eine Assoziation zwischen der milden Form der Präeklampsie und der Prothrombin Mutation G20210A und der homozygoten Form der MTHFR C677T Mutation berichtet (48,73).

Ein Zusammenhang besteht zwischen der schwerwiegende Präeklampsie und der Hyperhomocysteinämie, homozygoten und heterozygoten Formen der Faktor-V-Leiden-Mutation (48,73,76), Prothrombin G20210A Mutation (48,73) und mit

kombinierten thrombophilen Defekten (73), sowie Protein S Mangel und Antithrombin III Mangel (76).

Es wird berichtet, dass bei Patientinnen mit einer vorausgegangenen Präeklampsie, Eklampsie oder HELLP Syndroms kombiniert mit einer Thrombophilie, speziell mit der Faktor-V-Leiden-Mutation und bzw. oder mit der Faktor II Mutation, das Risiko für eine erneut auftretende Präeklampsie dreifach erhöht ist (77). Trotzdem gibt es auch Studien die keine Assoziation zwischen der Präeklampsie und der Faktor-V-Leiden-Mutation (78), MTHFR C677T Mutation (79,80), Prothrombin G20210A Mutation, oder einer Hyperhomocysteinämie hergestellt haben (80).

Zusätzlich wird die verminderte Perfusion der Plazenta bei Frauen mit schwerer und „early onset“ Präeklampsie verantwortlich gemacht zu einem niedrigen Folatspiegel und zu einer sekundären Thrombophilie zu führen (80).

Eine erworbene oder hereditäre Thrombophilie ist wahrscheinlich nicht die primäre Ursache einer Präeklampsie, jedoch trägt sie offensichtlich zur Pathophysiologie der Präeklampsie bei (56).

3.3.4 Abruptio Placentae – Vorzeitige Plazentalösung

Bei der vorzeitigen Plazentalösung handelt es sich um eine spezifische und seltene Komplikation in der Schwangerschaft, die im Zusammenhang mit einer Thrombophilie auftreten kann. Obwohl es sich um eine seltene Komplikation handelt, ist sie jedoch für 12% der Sterblichkeit (Feten und Neugeborene) in der Perinatalzeit verantwortlich. Die meisten Fälle werden durch die Frühgeburt des Fetus, spontan oder iatrogen, verursacht (81).

Es wird angenommen, dass die Abruptio Placentae auch mit Plazentopathologien, wie anormale Gefäßstrukturen, Thrombosen und verminderter Plazentaperfusion, vergesellschaftet ist (82).

Die Abruptio placentae ist eine wichtige Ursache für vaginale Blutungen ab der 20. Schwangerschaftswoche (83).

3.3.4.1 Definition

Als vorzeitige Plazentalösung bezeichnet man die frühzeitige Ablösung der Plazenta einer normal implantierten Plazenta. Diese tritt klinisch ans Tageslicht, wenn sich Blut zwischen den Membranen und der Dezidua ansammelt und dann

durch die Cervix in die Vagina gelangt. Andererseits kann auch Blut unter der Plazenta akkumulieren, ohne dass Blut austritt. So bleibt die vorzeitige Plazentalösung länger unentdeckt, da keine Blutung offensichtlich ist. Diese Variante kommt wesentlich seltener vor (83).

3.3.4.2 Klinik und Folgen für Mutter und Kind

Wie schwer Mutter und Kind davon betroffen sind, hängt immer von dem Ausmaß der Ablösung, der Blutung und von der Schwangerschaftswoche ab, in der die vorzeitige Ablösung der Plazenta auftritt. Meistens gehen abdominale Schmerzen mit einer Abruption einher. Die Klinik dieser Pathologie beinhaltet ein weites Spektrum und reicht von Fällen mit geringer Blutung und keinen Einfluss der Schwangerschaft, bis hin zu gravierenden Fällen mit Fruchttod, intrauterine Wachstumsrestriktion, Frühgeburtlichkeit mit daraus resultierenden Komplikationen und schwerer mütterlicher Morbidität. Bei der vollständigen Ablösung des Mutterkuchens kommt es meist zum Tod des Ungeborenen. Bei frühzeitiger, idiopathischer Wehentätigkeit, vaginaler Blutung und abdominalen Schmerzen sollte an eine vorzeitige Plazentalösung gedacht werden (83).

3.3.4.3 Zusammenhang zwischen der Abruption Placentae und Thrombophilie

Frauen mit einer heterozygoten Prothrombin G20210A Genvariante, einer Faktor-V-Leiden-Mutation (61) oder mit einer Hyperhomocysteinämie sind einem erhöhten Risiko ausgesetzt eine Abruption Placentae zu erleiden (48,81).

Manche Studien konnten aufgrund niedriger Fallzahl keinen statistischen Zusammenhang zwischen Abruption Placentae und Thrombophilie feststellen (62,84).

3.3.5 Intrauterine Wachstumsrestriktion-IUGR

3.3.5.1 Definition

Die Autoren der gängigen Literatur verwenden Intrauterine Wachstumsrestriktion, intrauterine Wachstumsretardierung, fetale Wachstumsrestriktion als weitgehend

austauschbare Begriffe, die mit der Abkürzung IUGR bezeichnet werden und die zur Beschreibung von Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht dienen (85). Es werden in der Literatur hauptsächlich 2 Leitlinien für die Definition verwendet (86). „The American College of Obstetricians and Gynecologists“ definiert ein für ein bestimmtes Gestationsalter unter der 10. Perzentile kleines Neugeborenes als „small for gestational age“ (SGA). Bei einem Fetus mit einem geschätzten fetalen Gewicht unter diesem Grenzwert (10. Perzentile) wird der Terminus IUGR verwendet. Bei der letzten Definition ist das Baby noch nicht auf der Welt, also kann das Gewicht auch nur geschätzt werden (87).

„The Royal College of Obstetricians and Gynecologists“ hat Leitlinien veröffentlicht, in denen deren Autoren zwischen IUGR (FGR) und SGA nicht differenzieren (86).

Kramer et al. verwenden den Begriff IUGR auch für die Babies, die ein Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile aufweisen. Die verwendeten Perzentilen sind an Geschlecht und Schwangerschaftswoche angepasst (88).

3.3.5.2 Folgen für das Neugeborene

Im schlimmsten Fall kommt es zum perinatalen Tod, beispielsweise durch respiratorische Insuffizienz. Auch Langzeitfolgen und Spätkomplikationen, wie mentale Retardierung im Kindesalter, Diabetes mellitus Typ II, Koronare Herzerkrankung, Bluthochdruck und Schlaganfall im Erwachsenenalter, werden in der Literatur beschrieben (85).

Kramer et al. konnten einen Zusammenhang zwischen der Morbidität der Neugeborenen und dem Geburtsgewicht nachweisen (88).

3.3.5.3 Zusammenhang zwischen der IUGR und Thrombophilie

Der Zusammenhang zwischen der IUGR und der Thrombophilie ist nachweisbar bei der Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin Genmutation (85,89) und Protein S Mangel (89), es ist aber nicht überraschend, dass auch manche Autoren keine Assoziation finden konnten (90).

Zwischen dem Antiphospholipid-Syndrom und IUGR zeigte sich in allen klinischen Studien ein statistisch signifikanter Zusammenhang. Dafür wurde der Nachweis

von Antiphospholipid-Antikörper vom IgG Typ (24,75) und Antikardiolipin-Antikörper herangezogen (48).

3.3.6 Venöse thrombembolische Ereignisse (VTE) in der Schwangerschaft und im Wochenbett

Im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen ist das Risiko, in der Schwangerschaft eine venöse Thromboembolie zu erleiden, um das 4 bis 5-fache erhöht. In der postpartum Periode steigt das Risiko sogar um das 20-fache (91).

Für beinahe 50% der venösen Thromboembolien in der Schwangerschaft sind erworbene und vererbte Thrombophilien verantwortlich. Allerdings ist eine venöse Thromboembolie eine Seltenheit und tritt bei etwa 0,1% aller Schwangerschaften auf (92).

Venöse Thromboembolien gehören in der westlichen Welt zu den führenden Ursachen für schwerwiegende mütterliche Morbidität und Sterblichkeit (18).

Besonders die Pulmonalarterienembolie, die eine seltene Komplikation in der Schwangerschaft ist, führt die Statistik in Hinblick auf die mütterliche Sterblichkeit in den Vereinigten Staaten und in Westeuropa an (93).

Die vormals häufigen, schwerwiegenden Geburtskomplikationen wie Blutungen und Sepsis, die in den Entwicklungsländern die Statistik für die maternale und fetale Morbidität und Mortalität heute noch anführen, sind in der westlichen Welt in den Hintergrund getreten (93).

Darüber hinaus ist offensichtlich, dass die Zahl der übergewichtigen und adipösen Schwangeren sowie die Geburt per Kaiserschnitt, in den letzten Jahrzehnten zugenommen haben. Diese Tatsachen beeinflussen somit die vermehrt auftretenden Komplikationen in der Schwangerschaft mit venösen Thromboembolien (94).

Bemerkenswert ist laut auch, dass tiefe Beinvenenthrombosen in der Schwangerschaft überwiegend proximal, in der Iliofemoral Region und meist im linken Bein vorzufinden sind (95). Wenn dies eintritt, sind die Patientinnen einem erhöhten Risiko ausgesetzt, das Post-thrombotische Syndrom zu erleiden. Die Post-thrombotischen Syndrome treten unabhängig von der Lokalisation der Thrombose auf (96).

3.3.6.1 Einfluss der Thrombophilien

Je früher eine Thrombose in der Schwangerschaft auftritt, desto größer ist die Gefahr, eine weitere Thrombose in der Schwangerschaft zu bekommen. Eine Kombination einer Thrombose in der Frühschwangerschaft, gepaart mit einem positiven Test für Lupus Antikoagulans ist eine sehr begünstigende Bedingung, um eine weitere Thrombose zu erleiden (96).

Für die Mutationsträgerinnen der Faktor-V-Leiden-Mutation besteht das erhöhte Risiko, eine venöse Thromboembolie zu erleiden, dafür ist das Risiko für einen großen Blutverlust geringer als bei den Nichtträgerinnen der Mutation (97).

Das höchste Risiko für eine venöse Thromboembolie in der Schwangerschaft weist die Thrombophilie (5-fach) und das Antiphospholipid-Syndrom (1,5-fach) auf. Auch wenn die Schwangere in der Anamnese eine venöse Thrombose angibt, ist ihr Risiko um das 2,5-fache erhöht (98).

Am gefährdetsten sind die homozygoten Faktor-V-Leiden-Mutationsträgerinnen, gefolgt von den homozygoten Trägerinnen der Prothrombinmutation, dann noch die heterozygoten Trägerinnen der Faktor-V-Leiden-Mutation und der Prothrombin G20210A Mutation (48,99). Weiters spielen noch der Protein S-, Protein C- und Antithrombinmangel eine wichtige Rolle. Die homozygote Form der MTHFR C677T Mutation weist kein erhöhtes Risiko in der Schwangerschaft für eine venöse Thrombose auf, im Gegensatz zu der normalen, nicht schwangeren Situation (48).

Man geht davon aus, dass eine Thrombophilie niemals allein verantwortlich für ein thrombembolisches Ereignis in der Schwangerschaft ist. Es stellt vielmehr ein multifaktorielles Geschehen dar, das der thrombophile Status lediglich begünstigt (92).

Es noch zusätzliche medizinische Bedingungen zu den hereditären Thrombophilien, die das Risiko für ein venöses thrombembolisches Geschehen in der Schwangerschaft erhöhen (100):

- Herzerkrankungen
- Antiphospholipid-Syndrom
- Venöse Thrombosen in der Anamnese
- Sichelzellenanämie
- Hypertonie
- Adipositas

- Diabetes
- Rauchen

Folgende Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen erhöhen das Risiko für eine venöse Thrombose (100):

- Mehrfachschwangerschaften
- Anämie
- Hyperemesis
- Antepartale Blutung
- Postpartale Infektion
- Transfusion
- Störungen im Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basenhaushalt
- Postpartale Hämorrhagie
- Sectio caesarea

3.3.6.2 Besonderheiten des Wochenbetts

Im Wochenbett ist das Risiko, ein thromboembolisches Geschehen zu erleiden um das 20 bis 60-fache erhöht. Dies gilt für die ersten 6 Wochen nach der Geburt (91,99).

Der Grund für das stark erhöhte Risiko im Wochenbett dürften die peripartalen Gefäßverletzungen und die veränderte Gerinnung sein, die sich zu Gunsten der prokoagulatorischen Eigenschaften des Blutes auswirkt. Dieser Zustand wird durch die Schwangerschaft selbst verursacht (wie oben beschrieben), sowie durch eine operative Entbindung, eine postnatale Infektion und durch Immobilität (101).

Darüber hinaus erhöht sich das Risiko für ein thromboembolisches Ereignis mit dem Alter der Mutter. Besonders ältere, afro-amerikanische Gebärende mit schwarzer Hautfarbe sind einem erhöhten Risiko ausgesetzt. Man nimmt an, dass dies mit dem vermehrten Auftreten von Herzerkrankungen, Adipositas, Sichelzellenanämie, Hypertonie oder mit noch ungeklärten Umweltfaktoren oder der Genetik in Verbindung steht (100).

Die Hälfte der schwangerschaftsbezogenen thromboembolischen Ereignisse kommt im Wochenbett vor. Fast 80% davon präsentieren sich als tiefe Beinvenenthrombose. Die übrigen 20% manifestieren sich als Pulmonararterienembolie, die in 2,4% tödlich endet (100).

Venöse und arterielle Thrombosen sind für 25-30% aller mütterlichen Todesfälle nach der Geburt ihres Kindes verantwortlich (98).

Frauen, die ein Antiphospholipid-Antikörpersyndrom aufweisen, sind im Wochenbett einem hohen Risiko besonders für arterielle Thrombosen ausgesetzt. Dazu gehören Schlaganfall, ischämische Kardiomyopathie und der Myokardinfarkt. Jedoch können auch venöse periphere und pelvine Thrombosen auftreten (25).

3.3.7 Weiterführendes zur Faktor-V-Leiden-Mutation und Schwangerschaft

Der Zusammenhang zwischen der Faktor-V-Leiden-Mutation und dem ungünstigen Ausgang der Schwangerschaft wird kontrovers diskutiert. Die Daten in der Literatur sind, aufgrund der heterogenen Studienpopulation nicht vergleichbar (97).

3.4 Arzneimittel zur Prophylaxe und Therapie

In diesem Kapitel wird die aktuelle Therapie und Prophylaxe der vorher genannten Schwangerschaftskomplikationen, sowie der venösen Thromboembolien in der Gravidität und der postpartalen Periode abgehandelt. Besonderes Augenmerk wird dabei auf die 3 wichtigsten Substanzen der antikoagulatorischen Therapie und Prophylaxe in der Schwangerschaft gelegt:

- Vitamin K Antagonisten
- Heparin
- Aspirin-Acetylsalicylsäure

Die antikoagulatorische Therapie zur Vermeidung von Schwangerschaftskomplikationen im Zusammenhang mit einer hereditären Thrombophilie erfreut sich immer größerer Beliebtheit. In Anbetracht der Möglichkeiten der maternalen und fetalen Komplikationen in der Therapie mit gerinnungshemmenden Substanzen stellt die Anwendung dieser Arzneimittel eine Herausforderung dar. Bezugnehmend auf die Verwendung der neuen Antikoagulanzen, wie zum Beispiel Fondaparinux und direkte Thrombin Inhibitoren, in der Schwangerschaft stehen noch wenig Daten zur Beurteilung der Sicherheit zur Verfügung. Dadurch finden diese Substanzen derzeit noch keine Anwendung in der Schwangerschaft (56).

3.4.1 Orale Antikoagulanzen vom Cumarintyp

Orale Antikoagulanzen vom Cumarintyp sind Vitamin K Antagonisten. Das heißt, sie hemmen die Vitamin K abhängige Synthese der Gerinnungsfaktoren VII, IX und X und Prothrombin in der Leber.

Es gibt 3 Cumarinderivate:

- Phenprocoumon (Marcumar®) mit einer Halbwertszeit von circa 150 Stunden – in Österreich zugelassen
- Warfarin, mit einer Halbwertszeit von 37-50 Stunden

Und das weniger gebräuchliche

- Acenocumarol

Diese Hemmwirkung kann durch höhere Vitamin K Konzentrationen wieder aufgelöst werden.

Das volle Wirkspektrum der Cumarinderivate wird erst nach circa 3 Tagen Einnahme erreicht. Ebenso braucht es nach Absetzen dieser Medikation, 3 Tage bis der Ausgangszustand wieder erreicht wird.

Nebenwirkungen bei Einnahme von Cumarinen können sein:

- Blutungen
- Hämorrhagische Hautnekrosen, bevorzugt zwischen dem 3. und 5. Tag nach Therapiebeginn mit hohen Dosen
- Verlangsamte Heilung von Knochenbrüchen
- Teratogenität in der Schwangerschaft

Die Kontrolle der Therapie erfolgt mittels dem INR (International Normalized Ratio) Wert (102).

3.4.1.1 Orale Antikoagulanzen vom Cumarintyp in der Schwangerschaft

Orale Antikoagulanzen vom Cumarintyp, sogenannte Vitamin K Antagonisten sind plazentagängig und können eine typische Embryopathie, im anglo-amerikanischen Raum als Warfarin Embryopathie bekannt, bedingen. Diese können sein: Nasale Hypoplasie, Spina bifida, Knorpel Malformationen, Skelett Anomalien sowie Malformationen des zentralen Nervensystems. Darüber hinaus können Blutungen auftreten (103,104).

Die Einnahme von oralen Antikoagulanzen sollte im ersten Trimenon vermieden werden, da in diesem Zeitraum das Risiko für eine cumarininduzierte Embryopathie drastisch erhöht ist (104).

Es besteht eine Beziehung zwischen der verabreichten Dosis und fetalen Komplikationen. Eine Dosis über 5 mg Warfarin geht mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko an fetalen Komplikationen, wie spontane Aborte, Totgeburten und typischen Embryopathien, einher (103).

Eine geplante Sectio caesarea in der 38. Schwangerschaftswoche ist von Vorteil für Mutter und Kind. So müsste die orale Antikoagulation nur kurz unterbrochen werden. Wenn die Gabe von Warfarin ≤ 5 mg oder Phenprocoumon ≤ 3 mg ist und sich die Antikoagulation mit dem INR Wert im therapeutischen Bereich befindet

spricht nichts gegen die Einnahme von Warfarin während der Schwangerschaft. Das Embryopathie Risiko wird mit dieser Dosierung sehr gering eingestuft. Unter dieser Medikation in der Gravidität muss eine optimale Überwachung und Beobachtung der Patientin Voraussetzung sein (103,105).

Allerdings besteht ein erhöhtes Risiko für eine Embryopathie, die durch Cumarine induziert wird erst ab der 8. Schwangerschaftswoche. Wenn allerdings vor der 8. Schwangerschaftswoche Vitamin K Antagonisten verabreicht werden, besteht ein um 300% gesteigertes Risiko für Aborte (106).

Die orale Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten ist dann gerechtfertigt, wenn die Mutter eine mechanische Herzklappenprothese hat. In diesem Fall ist die Therapie mit Heparinen weniger effektiv und dadurch ist die Gesundheit oder sogar das Leben der Patientin bedroht (56,106). Erst nach der 36. Schwangerschaftswoche sollte auf unfraktioniertes Heparin umgestellt werden. Eine wöchentliche ärztliche Überwachung und Selbstmessungen des INR Werts müssen in jedem Fall erfolgen. Mit dieser Vorgehensweise werden somit die Risiken, die durch die orale Antikoagulationstherapie entstehen können, minimiert (105).

3.4.1.1.1 Potentieller Nutzen von Cumarinderivaten in der Schwangerschaft

Die antikoagulatorische Wirkung ist effektiver als bei LMWH. Vitamin K Antagonisten sollten nur bei Hochrisikopatientinnen mit mechanischen Herzklappen angewendet werden, um so die Gesundheit der Mutter während der Schwangerschaft nicht zu gefährden (56).

3.4.1.1.2 Potentieller Schaden von Cumarinderivaten in der Schwangerschaft

Dadurch, dass Cumarine plazentagängig sind, besteht die Gefahr einer cumarininduzierten Embryopathie (103,104). Zusätzlich ist das Risiko dreimal höher einen Abort in den ersten 8 Wochen der Schwangerschaft zu erleiden (106).

3.4.2 Heparine

Heparin ist prinzipiell ein körpereigenes Glucosaminoglykan, das physiologisch in den Gewebsmastzellen vorkommt. Heparine sind nicht plazentagängig (107). Die niedermolekularen Spaltprodukte des Heparins, niedermolekulares Heparin genannt (LMWH) und Heparin selbst, also unfraktioniertes Heparin (UFH) sind für die Aktivierung des Antithrombin III zuständig, das die Gerinnungsfaktoren Xa und IIa (=Thrombin) irreversibel hemmt. Unter physiologischen Bedingungen läuft diese Reaktion langsam ab. Heparin verursacht eine enorme Beschleunigung dieses Prozesses. Ein Thrombus kann somit gar nicht entstehen oder dessen weiterer Wachstum wird verhindert (102).

Da die irreversible Hemmung der Gerinnungsfaktoren sofort ihre Wirkung entfaltet, steht das Antidot Protamin zur Verfügung. Dies ist einsetzbar bei der Gabe des UFH. Heparin kann derzeit nicht oral verabreicht werden, da es nicht als funktionsfähige Substanz aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wird (102).

Durch die sofortige Wirkung sind das unfraktionierte Heparin und das niedermolekulare Heparin in der Schwangerschaft die Substanzen der ersten Wahl (108).

Im Labor kann man die Auswirkungen des Heparins mittels der aPTT kontrollieren. Dieser Test ist sensitiv für Heparin im Bereich von 0,1 bis 1,0 U/ml (108).

Es wird zusätzlich für die Kontrolle der Heparintherapie, speziell für die Kontrolle von niedermolekularem Heparin, die anti-Xa-Aktivität herangezogen. Dies ist besonders in der Schwangerschaft von Bedeutung, da die Messung der aPTT in der Graviddität durch die erhöhten Faktor VIII Spiegel unzuverlässig ist. Der therapeutische Bereich ist bei 0,3 bis 0,7 U/ml angesiedelt (108).

3.4.2.1 Nebenwirkungen

- Blutungen
- Osteoporose kann bei einer Heparin Langzeittherapie auftreten
- Haarausfall tritt in wenigen Fällen auf und ist reversibel
- Allergische Reaktionen können sich mit Hautreaktionen oder in systemischer Form äußern (102).

Die Blutung stellt die häufigste Nebenwirkung einer Heparintherapie dar (108).

3.4.2.2 Heparin induzierte Thrombozytopenie (HIT) (Tabelle Nr.9)

Die HIT ist eine seltene, jedoch gefürchtete Komplikation, die paradoxerweise mit Thrombosen einhergeht. Eine HIT tritt bei sensibilisierten Patienten unter der Therapie mit UFH auf. Es kommt dabei zur Ausbildung von Heparin-abhängigen IgG Antikörpern, die typischerweise nach fünf oder mehr Tagen nach Beginn der Heparintherapie nachweisbar sind. Diese treten zeitgleich oder schon vor dem Entstehen einer Thrombose auf, die arteriell oder venös sein kann. Zusätzlich kommt es noch zu einer Heparin induzierten Thrombozytopenie, die definiert wird mit einer Thrombozytenzahl unter 150 000/ μ l. Jedoch hat man beobachtet, dass sich eine HIT so gut wie nie bei der Anwendung von LMWH ereignet (9). Bei einer Heparintherapie über 5 Tage liegt die Häufigkeit für eine HIT mit UFH bei 5% und mit LMWH bei 1% (108).

Eine immunvermittelte HIT sollte angenommen werden, wenn die Thrombozytenzahl <50% vom Ausgangswert absinkt, besonders im Zeitraum zwischen dem 5. und 15. Tag nach Beginn der Heparintherapie.

Wenn die Patientin allerdings früher einmal einer Heparintherapie ausgesetzt war, besteht die Wahrscheinlichkeit einer HIT bei Abfall der Thrombozytenzahl <50% des Ausgangswertes schon ein paar Stunden nach Therapiebeginn (9).

In diesem Zeitraum sind Kontrollen der Thrombozytenzahlen, die täglich oder jeden 2. Tag durchgeführt werden sollen, für sinnvoll zu betrachten (108). Es ist somit empfehlenswert die Bestimmung des Blutbildes vor Therapiebeginn und am ersten Tag der Heparintherapie zu veranlassen. Diese Vorgehensweise ist besonders bei einer längerfristigen Anwendung von Heparin indiziert (109).

Die Diagnose HIT sollte immer mit der klinischen Zusammenschau diagnostiziert werden (108).

Es muss grundsätzlich zwischen einer milden, nicht immunvermittelten Thrombozytopenie bei Beginn einer Therapie mit UFH oder einer später auftretenden, ernsthaften HIT unterschieden werden. Die milde Form ist nicht behandlungsbedürftig (56). In der deutschen Literatur wird die milde, nicht behandlungsbedürftige Thrombozytopenie mit HIT 1 und die schwerwiegende HIT, mit HIT 2 bezeichnet (102).

Im Speziellen bei einer vorliegenden Schwangerschaft und einer verminderten Zahl an Thrombozyten muss differentialdiagnostisch an ein HELLP-Syndrom gedacht werden (56).

Bei Patientinnen, die eine HIT entwickeln muss Heparin unverzüglich abgesetzt werden. Da sie meist noch einer antikoagulatorischen Therapie bedürfen, ist das Arzneimittel der Wahl Danaparoid Natrium, das ein Heparinoid, ist. Es wirkt sehr gut antikoagulatorisch (110). Darüber hinaus ist es nicht plazentagängig (111).

Tabelle 9 Übersicht zu den Heparin induzierten Thrombozytopenien, HIT 1 und HIT 2, modifiziert nach Warkentin et al., 1995 (9).

	HIT 1	HIT 2
Beginn	Tag 1-5	Tag 5-10*
Nachweis IgG Antikörper**	nein	Ja
Thrombozytenzahl Abfall	< 50%	> 50%
Komplikation	keine	Thromboembolie
Weiterführende Therapie	Heparin	Danaparoid Natrium
Vorkommen	28,8%	2,7%
*bei vorausgegangener Sensibilisierung mit Heparin, innerhalb von Stunden möglich		
**Heparin abhängiger IgG		

3.4.2.3 Unfraktioniertes Heparin (UFH)

UFH ist nicht plazentagängig und daher beeinträchtigt es die Entwicklung und die Blutgerinnung des Fetus nicht (107). Jedoch kann es zu Blutungen im uteroplazentaren Übergang kommen. In der Schwangerschaft kann man UFH verwenden, wenn eine Therapie indiziert ist (56).

Während der Schwangerschaft wird UFH als Prophylaxe sowie in der Therapie von Thromboembolien verwendet. Normalerweise wird UFH 2- bis 3-mal pro Tag subkutan verabreicht. UFH kann auch kontinuierlich intravenös gegeben werden, allerdings dann, wenn es in therapeutischer Dosis bei der Behandlung einer VTE verwendet wird (56). Für die Therapie mit UFH ist eine Monitorisierung notwendig und sollte somit nur innerhalb von Gesundheitsanstalten verwendet werden, wo dies mit Sicherheit gewährleistet wird. Dadurch ist eine etwaige Anpassung der Dosis sofort möglich (108).

Es wird bevorzugt die Anti-Faktor-Xa-Aktivität herangezogen, weil diese als sehr zuverlässig gilt, im Gegensatz zu der aPTT. Darüber hinaus gestaltet sich die Überwachung durch die kurze Halbwertszeit des UFH schwierig. Um einen guten therapeutischen Spiegel zu erreichen muss das UFH 3-mal pro Tag subkutan injiziert werden (105).

Bei diesen Tatsachen wirft sich auch die Frage der Patientinnencompliance auf. Die Verwendung der APTT alleine zur Monitorisierung des UFH kann in der Schwangerschaft gefährlich sein, da Referenzwerte von nicht schwangeren Personen verwendet werden. Es kann somit zu Überdosierung des UFH in der Schwangerschaft kommen, und dadurch können unerwünschte Blutungen auftreten (112).

3.4.2.3.1 Potentieller Nutzen von UFH in der Schwangerschaft

UFH ist nicht plazentagängig (107) und entfaltet seine antikoagulatorische Wirkung sofort (56).

3.4.2.3.2 Potentieller Schaden von UFH in der Schwangerschaft

Es kann leichter zu Blutungen (112), einer HIT (9) und zu einer Osteoporse kommen als unter der Therapie mit LMWH (56).

3.4.2.4 Niedermolekulare Heparine (LMWH)

Aufgrund einer Depolymerisationsreaktion des UFH entsteht niedermolekulares Heparin (LMWH). Niedermolekulare Heparine haben eine niedrigere Bindungsaffinität zu Zellen und Proteinen. Darin liegt der hauptsächliche Unterschied zu UFH (108).

LMWH ist nicht plazentagängig und sicher für Mutter und Kind. Durch die patientenfreundliche Anwendung und die effektive Thromboseprophylaxe ist eine gut geeignete Alternative zu UFH in der Schwangerschaft (113). LMWH kann auch zu Hause ohne Monitoring, subkutan, meist einmal täglich verabreicht werden. Die Dosierung orientiert sich am Gewicht der Patientin. Diese Vorteile gegenüber dem UFH erhöhen die Patientinnencompliance (108).

Die am häufigsten angewendeten LMWH sind (108):

- Enoxaparin (Lovenox®)
- Dalteparin (Fragmin®)
- Nadroparin (Fraxiparin®)
- Tinzaparin (Logiparin®, Innohep®)

Alle vier LMWH Zubereitungen sind genauso sicher und effektiv wie UFH, das für gewöhnlich intravenös verabreicht wird. Zum Monitoring des LMWH Spiegels wird empfohlen die Anti-Xa-Aktivität heranzuziehen (108).

Die Anwendung der niedermolekularen Heparine in der Schwangerschaft spricht weiter für sich, da sie kaum ein Risiko für die gefürchtete Heparin induzierte Thrombozytopenie aufweisen. Die Ursache dafür ist, dass das Immunsystem weniger häufig sensibilisiert wird, im Gegensatz zum UFH (9).

Ein weiterer Vorteil gegenüber dem UFH ist das geringere Risiko für Osteoporose, wenn das LMWH in prophylaktischer Dosis angewandt wird (56).

LMWH wird im Allgemeinen gut von den schwangeren Patientinnen vertragen. Auch die Langzeitanwendung ist sicher, weil Nebenwirkungen wie Blutungen, Osteoporose oder eine Thrombozytopenie, sehr selten auftreten (113).

3.4.2.4.1 Potentieller Nutzen von LMWH in der Schwangerschaft

Es ist nicht plazentagängig (107) und ist Mittel der ersten Wahl in der Schwangerschaft, weil es nebenwirkungsarm ist, besonders auch bei Langzeitanwendung (113). Darüber hinaus überzeugt LMWH durch die einmalige subkutane Anwendung, die wiederum die Patientencompliance erhöht (56).

3.4.2.4.2 Potentieller Schaden von LMWH in der Schwangerschaft

Das Risiko eine Osteoporse, Blutungen oder eine Thrombozytopenie zu erleiden ist verschwindend gering (113).

3.4.3 Aspirin® - Acetylsalicylsäure (ASS)

Die Acetylsalicylsäure wird in der englischen Literatur häufig mit dem Handelsnamen Aspirin® verwendet.

Acetylsalicylsäure hat analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung auf Grund einer Prostaglandinsynthesehemmung. Damit wird auch die Synthese

von Thromboxan A₂ gehemmt. Thromboxan A₂ ist für die Thrombozytenaktivierung zuständig (114). Somit wird Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung zur Prävention von Thrombosen vorwiegend im arteriellen Schenkel angewendet, da sie die Thrombozytenaggregation irreversibel hemmt (102).

3.4.3.1 Nebenwirkungen

- Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Bronchospasmus und Hautreaktionen
- Magenbeschwerden, wie Übelkeit und Erbrechen
- Occulte gastrointestinale Blutungen, die selten bis zur Eisenmangelanämie führen können
- Verlängerung der Blutungszeit
- Auslösung von Asthmaanfällen
- Thrombozytopenie
- Nierenschädigung, bei Überdosierung über einen längeren Zeitraum
- Überhöhte Dosen können Schwindel, Tinnitus und gastrointestinale Ulcera mit schweren Blutungen verursachen (114)

3.4.3.2 Anwendung von Aspirin® in der Schwangerschaft

Die Verwendung von Aspirin in der Schwangerschaft kann den Fetus und der Mutter schaden. Speziell das Blutungsrisiko ist erhöht. Jedoch nicht, wenn Aspirin in einer niedrigen Dosis, das heißt nicht mehr als 150 mg pro Tag, verabreicht wird. In der englischen Literatur wird diese Dosis als „low-dose Aspirin“ bezeichnet und findet vorwiegend bei schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und IUGR ihre sichere Anwendung. In einer Studie konnte man das vermehrte Auftreten einer Gastroschisis unter Aspirin Gabe finden (115).

Im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft gibt es keine Hinweise dafür, dass Aspirin in niedrig dosierter Form (50-150 mg/d) dem Fetus oder der Mutter schaden könnte. Eine Teratogenität oder Langzeiteffekte durch die Anwendung von „low-dose Aspirin“ konnte ausgeschlossen werden. Somit wird die Anwendung als sicher eingestuft (116).

Weiter profitieren Patientinnen mit vorausgegangener Präeklampsie und schwerwiegender Präeklampsie, sowie gravide Patientinnen mit chronischer Hypertonie, stark ausgeprägtem Diabetes und mit einer mittel bis schwer ausgeprägten Nierenerkrankung von der Anwendung von Aspirin in der Schwangerschaft (116).

Wenn jedoch die Indikation für eine Therapie mit Aspirin in der Schwangerschaft gegeben ist und keine alternative Therapie eine Option darstellt, sollte damit im ersten Trimenon begonnen werden (56).

3.4.3.2.1 Potentieller Nutzen von Aspirin in der Schwangerschaft

Verbessertes Outcome bei Schwangerschaften, die durch Präeklampsie, Diabetes, Nierenerkrankungen, Hypertonie (116) und Antiphospholipid-Syndrom verkompliziert sind (117).

3.4.3.2.2 Potentieller Schaden von Aspirin in der Schwangerschaft

Es besteht ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko (115). Im 3. Trimenon kann die Gabe von Aspirin in höheren Dosen zum vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli führen (102).

3.4.3.3 Aspirin und das Antiphospholipid-Syndrom

Das Antiphospholipid-Syndrom und die damit verbundene habituelle Abortneigung werden derzeit mit niedrig dosiertem Aspirin und LMWH behandelt. Der positive Effekt der kombinierten Thromboseprophylaxe im ersten Trimenon beruht auf die präkonzeptionelle Gabe von Aspirin (75-81mg/d) und des UFH (5000-10000 U subkutan 2-mal täglich) oder des LMWH (Enoxaparin 40mg subkutan 1-mal täglich), wobei UFH oder LMWH erst nach positivem Schwangerschaftstest verabreicht werden sollten. Diese Kombination führt zu einer höheren Anzahl an Lebendgeburten, da mit dieser Therapie die Plazentation bereits in der Frühschwangerschaft positiv beeinflusst wird. Größere randomisierte Studien zur Etablierung von Leitlinien zu dieser Thematik sind noch nötig (117,118).

Die kombinierte Therapie mit LMWH und Aspirin ist der derzeitige Standard für die Behandlung von APS Patientinnen mit einer habituellen Abortneigung. LMWH ist

genauso sicher und effizient in der Anwendung wie UFH. Aufgrund der oben erwähnten Tatsachen wird LMWH in der Therapie bevorzugt. Die Datenlage dazu ist sicher (117).

3.5 Empfehlungen

Betreffend Thrombophilie in der Schwangerschaft findet man vor allem Leitlinien zur Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft, wobei das Hauptaugenmerk auf die venöse Thromboembolie gelegt wird und die Thrombophilien eine untergeordnete Rolle spielen. Thrombophile Gerinnungsstörungen sind erwähnt, jedoch werden vorwiegend die Thrombophilien im Zusammenhang mit venösen Thromboembolien behandelt (56,119,120).

Grundsätzlich werden derzeit 2 international wichtige Leitlinien in der Literatur verglichen und gegenüber gestellt:

Die Leitlinie „Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy“, die von der Zeitschrift „CHEST“ 2008 veröffentlicht wurde, behandelt am ausführlichsten die Thrombophilie. Sie geht auch speziell auf Schwangerschaftskomplikationen in Verbindung mit einer Thrombophilie ein. Dieser praxisorientierte Leitfaden gibt genügend Spielraum für individuelle Entscheidungen der Experten, die somit den Patientinnen eine optimal abgestimmte Therapie zukommen lassen können (56).

Weiters ist noch die Leitlinie Nummer 37a „Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium“ vom Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) 2009 zu berücksichtigen. Diese behandelt allerdings, wie dem Titel zu entnehmen, nur die venöse Thromboembolie in der Schwangerschaft. Das RCOG hat keine Leitlinien in Bezug auf Thrombophilie und Schwangerschaftskomplikationen veröffentlicht.

Auf Basis dieser 2 Leitlinien haben viele andere Gesellschaften und Autoren eigene Leitlinien veröffentlicht, wobei das Hauptaugenmerk wieder auf die venöse Thromboembolie gerichtet ist. Die Thrombophilie in der Schwangerschaft wird oft nur gestreift, und es wird nicht auf die damit möglichen assoziierten Komplikationen in der Schwangerschaft eingegangen. So zum Beispiel die deutsche AMWF-Leitlinie: Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). AMWF steht für „Association of the Scientific Medical Societies in Germany“ (120,121).

Eine österreichische Leitlinie, hauptsächlich auf der Basis der CHEST Leitlinien, herausgegeben von Pabinger und Leitich. Diese stellten eine praxisorientierte „Leitlinie zur medikamentösen Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft“

zusammen. Diese wurde 2008 aktualisiert und von der Universitätsklinik für Innere Medizin und der Universitätsklinik für Frauenheilkunde der Medizinischen Universität Wien erstellt. Sie beziehen sich allerdings spezifisch auf die Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft und auf Indikationen für ein Thrombophiliescreening. Diese Leitlinie hat sich zum Ziel gesetzt, dass sichere und effektive Maßnahmen in sehr speziellen Situationen angewandt werden um so das Optimum an Therapie für die Patientinnen zu gewährleisten (109).

Empfehlungen zur Behandlung und Umgang mit hereditärer Thrombophilie in der Schwangerschaft veröffentlichte „The American College of Obstetricians and Gynecologists“ (ACOG) 2010 in einem „Practice Bulletin“. Diese legen gezielt den Schwerpunkt auf praxisbezogene Leitlinien und geben konkrete Anweisungen. Man kann diesen Artikel als praxisrelevante Erweiterung und Aktualisierung der CHEST Leitlinie werten. Ein weiterer Schwerpunkt wurde auch auf ein etwaiges Thrombophiliescreening gelegt (32).

3.5.1 Empfehlungen zu den venösen thrombembolischen Ereignissen in der Schwangerschaft

Für schwangere Patientinnen mit einer verifizierten Thrombophilie und einem einmaligen venösen thrombembolischen Ereignis in der Anamnese, empfehlen sie prophylaktische Dosen von LMWH während der Schwangerschaft und die klinische Überwachung alleine. In jedem Fall muss auch eine Postpartum Prophylaxe veranlasst werden (56,109).

Frauen mit einer Thrombophilie mit hohem Risiko, wie Antithrombinmangel, Antiphospholipid-Antikörper, die permanent nachweisbar sind, eine heterozygote Prothrombin G20210A Mutation kombiniert mit einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation, oder jeweils für die genannten Mutationen eine homozygote Form (56,109) oder kombinierte hereditäre Thrombophilierisikofaktoren (109) muss in jedem Fall eine Thromboseprophylaxe mit LMWH antepartum und postpartum erfolgen (56,109,119).

Fest steht, dass alle Frauen mit einer Thrombophilie, egal ob hereditär oder erworben, 6 Wochen nach der Geburt eine Thromboseprophylaxe erhalten sollten. Dies sollte bei einer Familienanamnese auf VTE oder von zusätzlichen Risikofaktoren erfolgen (119). Auf dem Gebiet der Postpartumprophylaxe gilt die

Datenlage als gesichert. Die Wahrscheinlichkeit, in der Postpartumperiode bis einschließlich der 6. Woche, eine venöse Thrombose mit einer Thromboembolie zu erleiden ist empfindlich erhöht. Besonders in der 2. postpartalen Woche verglichen mit der 1. ist die Inzidenz erhöht (119,122).

Wie bereits erwähnt ist LMWH vor UFH der zu bevorzugende Wirkstoff, im Rahmen der Thromboseprophylaxe und der Behandlung einer venösen Thromboembolie in der Schwangerschaft (56,109). Darüber hinaus muss die Thromboseprophylaxe so früh wie möglich in der Schwangerschaft verabreicht werden (109,119).

Die Leitlinien lassen genügend Spielraum, damit die Therapie optimal auf die Bedürfnisse der Patientin abgestimmt werden kann. Dies gilt vor allem für die mild ausgeprägten Thrombophilien (56).

Ob eine medikamentöse Prophylaxe während der Schwangerschaft sinnvoll ist, sollte in jedem einzelnen Fall an die Bedürfnisse der Patientin angepasst werden, besonders bei den milden Thrombophilien sollte diese Entscheidung im Rahmen eines Expertenkremiums getroffen werden (109). Derzeit gibt es noch kein einfach gesichertes Schema nachdem man sich richten kann. Es gibt momentan zu wenig level of evidence für klare Richtlinien besonders bei den milden Thrombophilien (56).

3.5.2 Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe bei Schwangerschaftskomplikationen

Frauen, die an habituellen Aborten oder allgemein an der Infertilität leiden sollten auf Antiphospholipid-Syndrom getestet werden und mit LMWH und „low-dose Aspirin“ Prophylaxe behandelt werden. Hingegen sollten die Schwangeren nach einer Präeklampsie, Eklampsie, HELLP Syndrom und/ oder schwerer IUGR auf eine Thrombophilie untersucht werden (56).

3.5.3 Empfehlungen zum Stillen

Bezüglich des Stillens unter einer antikoagulatorischen Therapie gibt es keinerlei bedenken, dass die Gesundheit des Kindes gefährdet sei. UFH, LMWH und Vitamin K Antagonisten können beim Stillen unbedenklich weiter verabreicht werden (32,56,119).

3.6 Sinnvolle Thrombophiliediagnostik

Bezüglich eines sinnvollen Thrombophiliescreenings kommen vor allem das Practice Bulletin (ACOG) von 2010 in Betracht und die Leitlinien von 2009 der italienischen Forschungsgruppe um Lussana et al.. Letztere hat ausführliche Statements in ihrer Publikation „Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines for the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST)“ zur Thrombophiliediagnostik formuliert. Einige, jedoch klare Aussagen postuliert auch die CHEST Leitlinie.

Für folgende Thrombophilien in der Schwangerschaft soll ein Screening erfolgen, wenn ein Anlass dafür gegeben ist: Antithrombin Mangel, Protein C Mangel, Protein S Mangel, APC Resistenz, Faktor-V-Leiden-Mutation und Prothrombin G20210A Mutation (109), Protein C und Protein S Mangel, Antiphospholipid-Antikörper (48,123). Der Nachweis der MTHFR Mutation und die Bestimmung des Homocysteinspiegels ist auf Grund der Datenlage vernachlässigbar (32).

Anlass für ein Thrombophiliescreening ist bei Frauen in der Gravidität mit einem thrombembolischen Ereignis in der Anamnese gegeben. Besonders wenn die Patientin keinen ersichtlichen Risikofaktor für das venöse thrombembolische Geschehen aufweist (119). Weiters ist noch an eine Thrombophiliediagnostik zu denken, wenn die Frau bei der Familienanamnese angibt, dass einige Familienmitglieder ersten Grades vor dem 50. Lebensjahr eine venöse Thrombose erlitten haben (109).

Die Richtlinien sind nicht einer Meinung, wenn es um ein Thrombophiliescreening bei einer Abruption Placentae, IUGR oder Präeklampsie geht. Lussana et al. sprechen sich bei diesen besagten Schwangerschaftskomplikationen für ein vollständiges Thrombophiliescreening aus (123). Die CHEST Leitlinie spricht sich jedoch nur für die Suche nach Antiphospholipid-Antikörper aus und für keine vollständige Thrombophiliediagnostik, wenn Schwangerschaftskomplikationen wie schwere Präeklampsie oder IUGR auftreten (56). Pabinger et al. spricht sich ganz konkret für eine Thrombophiliediagnostik aus, wenn Frauen an einer habituellen Abortneigung leiden oder eine Todgeburt hatten. Zusätzlich, wenn anamnestisch ein Insult zu erheben ist oder wenn die Frau in einer vorhergehenden Schwangerschaft mit einem HELLP-Syndrom, einer schwerwiegenden

Präeklampsie oder mit einer Frühgeburt vor der 34. Schwangerschaftswoche kombiniert mit einer IUGR konfrontiert war (109).

Das Screening auf hereditäre Thrombophilien scheint für einige Autoren bei Abruption Placentae, IUGR und Präeklampsie nicht sinnvoll, weil die Datenlage in Hinblick auf eine etwaige Thromboseprophylaxe zu unsicher ist (32).

Hinsichtlich der Diagnostik der Antiphospholipid-Antikörper sind die Meinungen durchaus homogen. Bei Frauen mit einer habituellen Abortneigung und bei Frauen mit einem ungeklärten intrauterinen Fruchttod in der Anamnese sollten unbedingt Antiphospholipid-Antikörper gesucht werden (56,123).

Nach dem Screening bleibt die Frage offen, wie man weiter vorgehen soll, wenn die Diagnostik eine Thrombophilie mit niedrigem Risiko ergibt. Dies könnte zum Beispiel zu erheblicher Unsicherheit der Mutter beitragen, wenn die Ergebnisse von Nicht-Experten auf diesem Gebiet interpretiert werden (124).

Außer Diskussion steht, dass ein Thrombophiliescreening absolut indiziert ist, wenn die Frau selbst schon eine Thrombose gehabt hat oder in der Familienanamnese Thrombosen zu finden sind (125).

4 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war nicht eine kritische Analyse der Literatur zu erstellen, sondern eine Zusammenfassung der Literatur für die klinische Anwendung zu erschaffen. Diese Diplomarbeit soll der erste Schritt für die Entstehung eines kurzen Kompendiums für den klinischen Alltag darstellen.

Das Thema Thrombophilie in der Schwangerschaft ist momentan und in den letzten Jahren Gegenstand intensiver Forschung. Dazu sei erwähnt, dass zur Zeit über 22 Studien mit den Schlagwörtern „thrombophilia AND pregnancy“ (126) und 29 Studien mit den Schlagwörtern „heparin AND pregnancy“ durchgeführt werden (127). Die Anwendung von Antikoagulanzen in der Schwangerschaft und in der Postpartum Periode findet man immer häufiger vor.

Eine Therapie und Prophylaxe mit LMWH in der Schwangerschaft ist indiziert für die Prävention und Behandlung aller thrombembolischer Erkrankungen der Mutter. Zusätzlich kann LMWH für Schwangere mit mechanischen Herzklappen angewendet werden. LMWH in der Kombination mit niedrig dosiertem Aspirin ist für Patientinnen mit einer habituellen Abortneigung und Antiphospholipid-Syndrom absolut indiziert. Diese Aussagen basieren auf die derzeit gesicherte Datenlage. Natürlich ist die Anwendung von Antikoagulanzen in der Schwangerschaft in jedem einzelnen Fall eine Herausforderung in Hinblick auf die fetalen und maternalen Komplikationen. Es gilt sorgfältig abzuwägen, besonders bei den relativen Indikationen, ob eine Antikoagulation mehr Nutzen oder mehr Risiko mit sich bringt.

Relative Indikationen mit widersprüchlichen Empfehlungen werden durch ein interdisziplinäres Expertenteam für die Patientinnen nach schwerwiegenden Schwangerschaftskomplikationen und einer Thrombophilie gestellt. Diese Feststellung beruht darauf, weil die Studienlage sehr heterogen ist und die Ergebnisse der Studien unterschiedlich sind.

Die optimale Therapie für Schwangere mit einer Thrombophilie, die bisher asymptomatisch verlaufen ist, ist momentan noch nicht klar.

Nach einer komplizierten Schwangerschaft mit Aborten, intrauteriner Wachstumsretardierung, Abruption Placentae und bzw. oder Präeklampsie ist eine Abklärung der Thrombophilie nach dem abgeschlossenen Wochenbett sowie

Einsetzen einer individuellen Prophylaxe in der darauffolgenden Schwangerschaft indiziert.

Es bedarf noch weiterer, am besten prospektiver Studien mit einheitlichen Standards und Kriterien für Definitionen der Schwangerschaftskomplikationen.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Luxembourg B, Krause M, Lindhoff-Last E. Basiswissen Gerinnungslabor. Deutsches Ärzteblatt 2007 25.Mai;104(21):A 1489-A 1498.
- (2) Davie EW. A brief historical review of the waterfall/cascade of blood coagulation. J Biol Chem 2003 Dec 19;278(51):50819-50832.
- (3) Lindhoff-Last E, Luxembourg B, Pabinger I. Update thrombophilia. Hamostaseologie 2008 Dec;28(5):365-375.
- (4) Franchini M. Haemostasis and pregnancy. Thromb Haemost 2006 Mar;95(3):401-413.
- (5) Zotz RB, Sucker C, Gerhardt A. Thrombophilia in pregnancy: venous thromboembolism, fetal loss, preeclampsia, intrauterine growth restriction. Hamostaseologie 2008 Dec;28(5):455-464.
- (6) Eldibany MM, Caprini JA. Hyperhomocysteinemia and thrombosis: an overview. Arch Pathol Lab Med 2007 Jun;131(6):872-884.
- (7) Brenner B. Thrombophilia and fetal loss. Semin Thromb Hemost 2003 Apr;29(2):165-170.
- (8) Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. Am J Obstet Gynecol 2004 Aug;191(2):412-424.
- (9) Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. N Engl J Med 1995 May 18;332(20):1330-1335.
- (10) Kannemeier C, Shibamiya A, Nakazawa F, Trusheim H, Ruppert C, Markart P, et al. Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation. Proc Natl Acad Sci U S A 2007 Apr 10;104(15):6388-6393.
- (11) Smith SA, Mutch NJ, Baskar D, Rohloff P, Docampo R, Morrissey JH. Polyphosphate modulates blood coagulation and fibrinolysis. Proc Natl Acad Sci U S A 2006 Jan 24;103(4):903-908.
- (12) Laki K, Lorand L. On the Solubility of Fibrin Clots. Science 1948 Sep 10;108(2802):280.
- (13) Chen R, Doolittle RF. - Cross-Linking Sites in Human and Bovine Fibrin. Biochemistry 1971 Nov 23;10(24):4487-4491.
- (14) Silbernagl S, Despopoulos A. Taschenatlas der Physiologie. 6th ed. Stuttgart: Georg Thieme; 1979.

- (15) MACFARLANE RG. An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism, and its Function as a Biochemical Amplifier. *Nature* 1964 May 2;202:498-499.
- (16) Virchow R. Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem. *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin*. 1856.
- (17) Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999 Apr 3;353(9159):1167-1173.
- (18) Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999 Apr 10;353(9160):1258-1265.
- (19) Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2003 6;16(2):153-168.
- (20) ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002 Apr;77(1):67-75.
- (21) Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006 Jan;132(2):171-196.
- (22) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006 Feb;4(2):295-306.
- (23) Tincani A, Bazzani C, Zingarelli S, Lojacono A. Lupus and the antiphospholipid syndrome in pregnancy and obstetrics: clinical characteristics, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Semin Thromb Hemost* 2008 Apr;34(3):267-273.
- (24) Asherson RA, Cervera R, Merrill JT, Erkan D. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: clinical significance and treatment. *Semin Thromb Hemost* 2008 Apr;34(3):256-266.
- (25) Lockshin MD. Pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1999 Aug;82(2):641-648.
- (26) Pengo V. APS – controversies in diagnosis and management, critical overview of current guidelines. *Thromb Res* 2011 2;127(Supplement 3):S51-S52.
- (27) Kupfermanc MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol* 2003 Nov 14;1:111.
- (28) Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995 Dec;10(12):3301-3304.

- (29) Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, et al. Konsensuspapier der D.A.CH.-Liga Homocystein über rationellen klinischen Umgang mit Homocystein, Folsäure und B-Vitaminen bei kardiovaskulären und thrombotischen Erkrankungen - Richtlinien und Empfehlungen. *J Kardiol* 2003;10(5):190-199.
- (30) Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995 May;10(1):111-113.
- (31) Oger E, Lacut K, Le Gal G, Couturaud F, Guenet D, Abalain JH, et al. Hyperhomocysteinemia and low B vitamin levels are independently associated with venous thromboembolism: results from the EDITH study: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2006 Apr;4(4):793-799.
- (32) Practice Bulletin No. 113: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2010 July;116(1):212-222.
- (33) Labor Lademannbogen. Analysen-Spektrum Gerinnung: Homocystein. 2011; Available at: http://www.labor-lademannbogen.de/analysen/suche.action.detail.source.GERINNUNG.u_id.1400.html. Accessed 02/15, 2011.
- (34) Zoller B, Garcia de Frutos P, Hillarp A, Dahlback B. Thrombophilia as a multigenic disease. *Haematologica* 1999 Jan;84(1):59-70.
- (35) Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, McCall F, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 1994 May;87(1):106-112.
- (36) Aiach M, Borgel D, Gaussem P, Emmerich J, Alhenc-Gelas M, Gandrille S. Protein C and protein S deficiencies. *Semin Hematol* 1997 Jul;34(3):205-216.
- (37) Rabe T, Ludwig M, Luxembourg B, Bauersachs R. Thrombophilie in der Gynäkologie und Geburtshilfe - Teil 2. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2010;7(3):151-158.
- (38) Labor Lademannbogen. Analysen-Spektrum Gerinnung: Protein C - Aktivität. 2011; Available at: http://www.labor-lademannbogen.de/analysen/suche.action.detail.source.GERINNUNG.u_id.1409.html. Accessed 02/15, 2011.
- (39) Labor Lademannbogen. Analysen-Spektrum Gerinnung: Protein S - frei. 2011; Available at: http://www.labor-lademannbogen.de/analysen/suche.action.detail.source.GERINNUNG.u_id.1411.html. Accessed 02/15, 2011.
- (40) Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998 Apr;79(4):706-708.

- (41) Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996 Nov 15;88(10):3698-3703.
- (42) Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998 Jun 18;338(25):1793-1797.
- (43) Dengler K. Thrombophiliediagnostik. 2005; Available at: <http://www.mlhb.de/uploads/media/Thrombophiliediagnostik.pdf>. Accessed 02/07, 2011.
- (44) Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993 Feb 1;90(3):1004-1008.
- (45) Schroder W, Koesling M, Wulff K, Wehnert M, Herrmann FH. Large-scale screening for factor V Leiden mutation in a north-eastern German population. *Haemostasis* 1996 Sep-Oct;26(5):233-236.
- (46) Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994 May 5;369(6475):64-67.
- (47) Heeb MJ, Kojima Y, Greengard JS, Griffin JH. Activated protein C resistance: molecular mechanisms based on studies using purified Gln506-factor V. *Blood* 1995 Jun 15;85(12):3405-3411.
- (48) Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006 Jan;132(2):171-196.
- (49) Willeke A, Gerdson F, Bauersachs RM, Lindhoff-Last E. Rationelle Thrombophiliediagnostik. *Deutsches Ärzteblatt* 2002 5.August;99(31-32):A2111-A2118.
- (50) Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Bertina RM. Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 May;21(5):731-738.
- (51) Schambeck CM, Hinney K, Haubitz I, Mansouri Taleghani B, Wahler D, Keller F. Familial clustering of high factor VIII levels in patients with venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 Feb;21(2):289-292.
- (52) Vormittag R, Bencur P, Ay C, Tengler T, Vukovich T, Quehenberger P, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 1 polymorphism 663 C > T affects clotting factor VIII activity and increases the risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2007 Mar;5(3):497-502.

(53) Berger M, Moscatelli H, Kulle B, Luxembourg B, Blouin K, Spannagl M, et al. Association of ADAMDEC1 haplotype with high factor VIII levels in venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2008 May;99(5):905-908.

(54) Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996 Oct 5;348(9032):913-916.

(55) Greer IA. Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. *Thromb Res* 2003 Jan 25;109(2-3):73-81.

(56) Bates, Shannon M. CM,, Chair, Greer IA, Pabinger I, Sofaer SD, Hirsh JCM, F.C.C.P. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy*: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). 133(6) (Supplement):844S-886S, June 2008 .

(57) Mousa HA, Alfirevic¹ Z. Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome? *Hum Reprod* 2000 Aug;15(8):1830-1833.

(58) Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 1992 Oct;80(4):614-620.

(59) Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thromb Res* 2009;123 Suppl 3:S16-21.

(60) Farquharson RG, Jauniaux E, Exalto N, ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP). Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. *Hum Reprod* 2005 Nov;20(11):3008-3011.

(61) Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999 Jan 7;340(1):9-13.

(62) Hvas AM, Ingerslev J, Salvig JD. Thrombophilia risk factors are associated with intrauterine foetal death and pregnancy-related venous thromboembolism. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69(2):288-294.

(63) Mtiraoui N, Borgi L, Hizem S, Nsiri B, Finan RR, Gris JC, et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies, factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A mutations in early and late recurrent pregnancy loss. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 Apr 1;119(2):164-170.

(64) Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong CY, Thom E, Wendel G, Jr, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol* 2005 Sep;106(3):517-524.

- (65) Di Simone N, Luigi MP, Marco D, Fiorella DN, Silvia D, Clara DM, et al. Pregnancies complicated with antiphospholipid syndrome: the pathogenic mechanism of antiphospholipid antibodies: a review of the literature. *Ann N Y Acad Sci* 2007 Jun;1108:505-514.
- (66) Lassere M, Empson M. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy--a systematic review of randomized therapeutic trials. *Thromb Res* 2004;114(5-6):419-426.
- (67) Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010 Aug 21;376(9741):631-644.
- (68) Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009 Jun;33(3):130-137.
- (69) Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001;20(1):IX-XIV.
- (70) Gifford RW, August PA, Cunningham G, Green LA, Lindheimer MD, McNellis D, et al. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Jul;183(1):S1-S22.
- (71) Pridjian G, Puschett JB. Preeclampsia. Part 1: clinical and pathophysiologic considerations. *Obstet Gynecol Surv* 2002 Sep;57(9):598-618.
- (72) Rath W, Faridi A, Dudenhausen JW. HELLP syndrome. *J Perinat Med* 2000;28(4):249-260.
- (73) Mello G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C, Lojacono A, Frusca T, et al. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. *Hypertension* 2005 Dec;46(6):1270-1274.
- (74) Dreyfus M, Hedelin G, Kutnahorsky R, Lehmann M, Viville B, Langer B, et al. Antiphospholipid antibodies and preeclampsia: a case-control study. *Obstet Gynecol* 2001 Jan;97(1):29-34.
- (75) Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L, Caritis S, Sibai B, Hogg B, et al. Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Apr;184(5):825-32; discussion 832-4.
- (76) Kupfermanc MJ. Thrombophilia and Preeclampsia: The Evidence So Far. *Clinical Obstetrics & Gynecology* 2005 June;48(2):406-415.
- (77) Facchinetti F, Marozio L, Frusca T, Grandone E, Venturini P, Tiscia GL, et al. Maternal thrombophilia and the risk of recurrence of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Jan;200(1):46.e1-46.e5.

- (78) De Maat MP, Jansen MW, Hille ET, Vos HL, Bloemenkamp KW, Buitendijk S, et al. Preeclampsia and its interaction with common variants in thrombophilia genes. *J Thromb Haemost* 2004 Sep;2(9):1588-1593.
- (79) Kim YJ, Williamson RA, Murray JC, Andrews J, Pietscher JJ, Peraud PJ, et al. Genetic susceptibility to preeclampsia: roles of cytosine-to-thymine substitution at nucleotide 677 of the gene for methylenetetrahydrofolate reductase, 68-base pair insertion at nucleotide 844 of the gene for cystathionine beta-synthase, and factor V Leiden mutation. *Am J Obstet Gynecol* 2001 May;184(6):1211-1217.
- (80) Kahn SR, Platt R, McNamara H, Rozen R, Chen MF, Genest J, Jr, et al. Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal Preeclampsia Study. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Feb;200(2):151.e1-9; discussion e1-5.
- (81) Prochazka M, Lubusky M, Slavik L, Hrachovec P, Zielina P, Kudela M, et al. Frequency of selected thrombophilias in women with placental abruption. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007 Aug;47(4):297-301.
- (82) Ananth CV, Wilcox AJ. Placental abruption and perinatal mortality in the United States. *Am J Epidemiol* 2001 Feb 15;153(4):332-337.
- (83) Oyelese Y, Ananth CV. Placental Abruption. *Obstetrics & Gynecology* 2006 October;108(4):1005-1016.
- (84) Nath CA, Ananth CV, DeMarco C, Vintzileos AM, New Jersey-Placental Abruption Study Investigators. Low birthweight in relation to placental abruption and maternal thrombophilia status. *Am J Obstet Gynecol* 2008 Mar;198(3):293.e1-293.e5.
- (85) Howley HE, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Mar;192(3):694-708.
- (86) Chauhan SP, Gupta LM, Hendrix NW, Berghella V. Intrauterine growth restriction: comparison of American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin with other national guidelines. *Obstet Gynecol* 2009 4;200(4):409.e1-409.e6.
- (87) Committee on Practice Bulletins--Gynecology, American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC 20090-6920, USA. Intrauterine growth restriction. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2001 Jan;72(1):85-96.
- (88) Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Willis DM, Usher RH. Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. *Pediatrics* 1990 Nov;86(5):707-713.

- (89) Kupferminc MJ, Many A, Bar-Am A, Lessing JB, Ascher-Landsberg J. Mid-trimester severe intrauterine growth restriction is associated with a high prevalence of thrombophilia. *BJOG* 2002 Dec;109(12):1373-1376.
- (90) Facco F, You W, Grobman W. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009 Jun;113(6):1206-1216.
- (91) Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ,3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005 Nov 15;143(10):697-706.
- (92) Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008 Nov 6;359(19):2025-2033.
- (93) Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006 Apr 1;367(9516):1066-1074.
- (94) Brown HL, Hiatt AK. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: diagnosis, complications, and management. *Clin Obstet Gynecol* 2010 Jun;53(2):345-359.
- (95) Chan WS, Spencer FA, Ginsbergm JS. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. *CMAJ* 2010 Apr 20;182(7):657-660.
- (96) Ulander VM, Lehtola A, Kaaja R. Long-term outcome of deep venous thrombosis during pregnancy treated with unfractionated heparin or low molecular weight heparin. *Thromb Res* 2003;111(4-5):239-242.
- (97) Kjellberg U, van Rooijen M, Bremme K, Hellgren M. Factor V Leiden mutation and pregnancy-related complications. *Am J Obstet Gynecol* 2010 Nov;203(5):469.e1-469.e8.
- (98) James AH. Pregnancy and thrombotic risk. *Crit Care Med* 2010 Feb;38(2 Suppl):S57-63.
- (99) Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008 Apr;6(4):632-637.
- (100) James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006 May;194(5):1311-1315.
- (101) McColl MD, Walker ID, Greer IA. Risk factors for venous thromboembolism in pregnancy. *Curr Opin Pulm Med* 1999 Jul;5(4):227-232.
- (102) Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Pharmakologie und Toxikologie Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen. 16. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2006.

- (103) Vitale N, De Feo M, De Santo LS, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999 May;33(6):1637-1641.
- (104) van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, Touwen BC, van der Veer E, Heymans HS. Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology* 2002 Sep;66(3):127-140.
- (105) Gohlke-Barwolf C, Pildner von Steinburg S, Kaemmerer H, Regitz-Zagrosek V. Anticoagulation and thrombophilia in pregnancy. *Internist (Berl)* 2008 Jul;49(7):779-787.
- (106) Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Elefant E, Paulus W, Vial T, et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost* 2006 Jun;95(6):949-957.
- (107) Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost* 2004 Oct;92(4):747-751.
- (108) Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998 Nov;114(5 Suppl):489S-510S.
- (109) Pabinger I, Leitich H. Leitlinie zur medikamentösen venösen Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft. 2008; Available at: http://www.hellp4u.org/index2.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=35&Itemid=169. Accessed 05/05, 2011.
- (110) de Valk HW, Banga JD, Wester JW, Brouwer CB, van Hessen MW, Meuwissen OJ, et al. Comparing subcutaneous danaparoid with intravenous unfractionated heparin for the treatment of venous thromboembolism. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995 Jul 1;123(1):1-9.
- (111) 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-644S.
- (112) Chunilal SD, Young E, Johnston MA, Robertson C, Naguit I, Stevens P, et al. The APTT response of pregnant plasma to unfractionated heparin. *Thromb Haemost* 2002 Jan;87(1):92-97.
- (113) Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999 May;81(5):668-672.
- (114) Österreichische Apothekerkammer, bearbeitet von Mag. pharm. Dr. Wolfgang Jasek. Austria-Codex Fachinformation 2003/2004 Band 1 A-E. 58th ed. Wien: Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft M.B.H.; 2003.

- (115) Kozar E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Dec;187(6):1623-1630.
- (116) Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003 Jun;101(6):1319-1332.
- (117) Fouda UM, Sayed AM, Abdou AM, Ramadan DI, Fouda IM, Zaki MM. Enoxaparin versus unfractionated heparin in the management of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2011 Mar;112(3):211-215.
- (118) Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010 Jun;115(6):1256-1262.
- (119) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium. 2009; Available at: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG37aReducingRiskThrombosis.pdf>. Accessed 04/15, 2011.
- (120) Rath W. Thromboprophylaxis during Pregnancy and the Puerperium: Highlights from Current Guidelines. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2010 Dec;214(6):217-228.
- (121) Sauerland S, Encke A, Kopp I. AWMF-S3-Leitlinie 003/001: Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). 2009; Available at: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001_S3_AWMF-Leitlinie_Prophylaxe_der_venoesen_Thromboembolie__VTE__Lang_04-2009_12-2013.pdf. Accessed 05/12, 2011.
- (122) Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium--a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2008 Feb;198(2):233.e1-233.e7.
- (123) Lussana F, Dentali F, Abbate R, d'Aloja E, D'Angelo A, De Stefano V, et al. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res* 2009 Nov;124(5):e19-25.
- (124) Rath W. Thromboprophylaxis during Pregnancy and the Puerperium: Highlights from Current Guidelines. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2010 Dec;214(6):217-228.
- (125) Silver RM, Warren JE. Preconception Counseling for Women With Thrombophilia. *Clinical Obstetrics & Gynecology* 2006 December;49(4):906-919.
- (126) 2011; Available at: <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/results?term=Thrombophilia+AND+pregnancy>. Accessed 08/29, 2011.

(127) 2011; Available at:
[http://www.clinicaltrial.gov/ct2/results?term=heparin+AND+pregnancy.](http://www.clinicaltrial.gov/ct2/results?term=heparin+AND+pregnancy) Accessed
08/29, 2011.

Curriculum Vitae

Persönliche Daten:

Ulrike Kothgassner

Geburtsdatum: 09.11.1985

Geburtsort: Steyr

Staatsbürgerschaft: Österreich

Familienstand: ledig



Schulbildung:

1992-1996	Volksschule in Windischgarsten
1996-2004	Stiftsgymnasium der Benediktiner Admont mit humanistischem Schwerpunkt
06/2004	Reifeprüfung

Studium:

Seit 09/2004	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz (MUG)
09/2005	Abschluss 1. Studienabschnitt
02/2010	Abschluss 2. Studienabschnitt

Famulaturerfahrung und praktische Ausbildung:

03/2006	4 Wochen Famulatur an der Abteilung für Anästhesie im Landeskrankenhaus Kirchdorf/Krems
11/2006	4 Wochen Famulatur an der Abteilung für Pathologie im Klinikum der Kreuzschwestern in Wels
07-08/2007	4 Wochen Famulatur an der Abteilung für allgemeine Chirurgie im Landeskrankenhaus Kirchdorf/Krems
02/2008	2 Wochen Famulatur an der Abteilung Unfallchirurgie im Landeskrankenhaus Kirchdorf/Krems
03-04/2009	5 Wochen Famulatur in der allgemeinmedizinischen Lehrpraxis von Herrn Dr. Ewald Schneeberger in Anger

04-06/2010 Absolvierung der 2. Fächergruppe (240 Stunden) an der allgemeinen neurologischen Ambulanz am LKH Universitätsklinikum Graz

Auslandsstudienaufenthalte:

07-08/2008 4 Wochen Famulatur an der Abteilung für Hals Nasen Ohren Heilkunde im Krankenhaus Spedali Civili in Brescia, ITALIEN

07-08/2009 4 Wochen Famulatur an der Abteilung für Endokrinologie, Gastroenterologie und Hepatologie am Universitätsklinikum Berlin Charité Mitte, DEUTSCHLAND

07/2010 Absolvierung der 3. Fächergruppe (3 Wochen) an der Abteilung für Pädiatrie am Lehrkrankenhaus Kinderklinik Dritter Orden Passau, DEUTSCHLAND

10-11/2010 Absolvierung der 1. Fächergruppe (6 Wochen) an der Abteilung für plastische Chirurgie am Royal Brisbane and Women's Hospital, University of Queensland, in Brisbane, AUSTRALIEN

Studienbegleitende Tätigkeit:

- 2001-2005: Jeweils 4 Wochen Mitarbeit in der Pflege im Bezirksaltenheim Windischgarsten
- Sommersemester 2010: Gruppenselbsterfahrung im Ausmaß von 30 Stunden

Studienbegleitende Ausbildung und spezielle Studienmodule:

- Klinisch topographische Anatomie der Eingeweide
- Klinisch topographische Anatomie der Kopf-Hals Region
- Case-based learning in Theorie und Praxis
- Individualmedizin und Gesundheitsplanung
- Modernste Methoden zur Messung der Body Composition
- Basic Medical English I
- Basic Medical English II

- Basic Medical Communication I
- English in Clinical Practice II
- Phantomübungen für Anästhesiologie und Notfallmedizin
- Biopsychosoziale Medizin I: Anamnesegruppe
- EKG-Seminar
- Lehrveranstaltungen am Institut für gerichtliche Medizin, MUG
- Lehrveranstaltungen an der MUG für TCM und Akupunktur
- Rhetorikkurs und Schreibseminar am „Zentrum für Soziale Kompetenz“ der Karl-Franzens-Universität Graz

Besondere Kenntnisse:

Zusatzausbildungen:

- Ärztekammerdiplom für Ernährungsmedizin an der OAIE (Abgeschlossen 02/2010)
- In Ausbildung zum Ärztekammerdiplom für Akupunktur an der ÖWÄA seit 11/2009

Fremdsprachen:

- Englisch: fließend in Wort und Schrift,
- Italienisch: gute Kenntnisse in Wort und Schrift
- Französisch: Grundkenntnisse

Persönliche Interessen:

Medizin, Literatur, Reisen

Wandern, Skifahren, Radfahren, Schwimmen