

Diplomarbeit

**Inzidenz von symptomatischer und
asymptomatischer venöser Thrombose nach
Sektio und nach vaginaler Geburt**

eingereicht von

Claudia Anna Postlbauer

Mat.Nr.: 0533179

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Gynäkologie
Universitätsklinikum für Innere Medizin,
Klinische Abteilung für Angiologie**

unter der Anleitung von

a.o. Univ. Prof. Dr. Marianne Brodmann

Univ. Ass. Dr. Eva-Christine Weiss

Univ. Ass. Dr. Thomas Gary

Ort, Datum

(Unterschrift)

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

Unterschrift

Danksagung

Ich bedanke mich bei a.o. Univ. Prof. Dr. Marianne Brodmann von der Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinischen Abteilung für Angiologie, für die Bereitstellung des Themas und die Mühe des Korrigierens. Besonders möchte ich mich bei meinen beiden Betreuern bedanken, Ass. Dr. Eva-Christine Weiss, Universitätsklinik für Gynäkologie und Ass. Dr. Thomas Gary, Klinische Abteilung für Angiologie, für die fachliche Unterstützung bei der Ausarbeitung dieser Diplomarbeit, für die zahlreichen Telefonate und e-mails sowie für ihre viele Arbeit, große Geduld und Mühe.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei Ass. Dr. Franz Hafner für die Mithilfe bei dieser Studie bedanken.

Ein Dankeschön geht auch an Mag. Alexander Avian für die fachliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung unserer Ergebnisse.

Mein besonderer Dank gebührt meinen Eltern Anna und Walter und meinem Bruder Christian, die mich während meines Studiums immer unterstützt haben. Sie haben mir mit dem Zusammenhalt unserer Familie, durch ihr Vertrauen in mich, durch ihre offenen Ohren und durch ihren Rat mein Leben lang geholfen, meine Träume zu verwirklichen.

Ich möchte mich besonders auch bei meinem Freund Paul für seine Hilfe und Unterstützung bedanken.

Und schlussendlich gebührt ein großes Dankeschön meinen lieben Freunden, die mich während meines Studiums begleitet haben. Ein spezielles Danke auch für meine Mädels Karin, Meli, Veri, Kersi und Irene für ihre Freundschaft und Unterstützung.

Zusammenfassung

Einleitung: Die venöse Thrombembolie zählt in der westlichen Welt zu den führenden mütterlichen Todesursachen während der Schwangerschaft und im Wochenbett. In der rezenten Literatur findet man hauptsächlich retrospektive Studien über die postpartale Inzidenz venöser Thrombembolie. Ziel dieser Arbeit war es, die Inzidenz asymptomatischer und symptomatischer venöser Thrombembolie nach Sektio und nach vaginaler Geburt zu evaluieren.

Methoden: Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde mit Hilfe einer prospektiven epidemiologischen Studie die peripartale Inzidenz venöser Thrombembolie im Zeitraum von vier Wochen vor, bis acht Wochen nach Sektio und nach vaginaler Geburt ermittelt. Die Studie wurde in Zusammenarbeit der Universitätsklinik für Gynäkologie und der Klinischen Abteilung für Angiologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz durchgeführt. Insgesamt waren für jede Probandin 3 Untersuchungen geplant, im letzten Trimenon, in der ersten Woche postpartal und innerhalb vier bis sechs Wochen postpartal.

Bis Jänner 2011 ergab sich eine Studienpopulation von 23 Frauen, die drei Visiten absolvierten. Eine zweite Studienpopulation von 44 Probandinnen, welche nur zwei Visiten absolvierten, wurde gesondert untersucht. Von den 44 Frauen waren 16 in der Sektiogruppe und 28 in der Gruppe der vaginalen Entbindungen. Um zu prüfen, ob eine Sektio das Risiko für eine venöse Thrombembolie noch weiter erhöht, wurden die beiden Gruppen miteinander verglichen.

Zur Diagnostik von tiefen Venenthrombosen wurde die farbcodierte Duplexsonographie in Form des Kompressionsultraschalls der Bein- und Beckenvenen beider unterer Extremitäten verwendet. Zusätzlich wurden Labor-Untersuchungen zur Evaluierung der individuellen thrombophilen Situation der Schwangeren durchgeführt. Die plasmatische Evaluierung erfasste AT3, APCR, APTT, CRP, D-Dimere, Lupus-APTT, Lupus-LA1, Protein C- und Protein S-Spiegel, Thrombozyten, Fibrinogen, Prothrombinzeit, PZ-INR und Vitamin D3.

Die ermittelten Ergebnisse wurden anschließend mit VTE-Inzidenzen der rezenten Literatur verglichen.

Ergebnisse: Bis zum jetzigen Studienfortschritt wurden zwei thrombembolische Ereignisse objektiviert, eine symptomatische Thrombose einer oberflächlichen

Vene während der Schwangerschaft, und eine asymptomatische Thrombose einer oberflächlichen Vene nach vaginaler Geburt. Dies entspricht einer VTE-Inzidenz von 4,5% peripartal.

Bei beiden Patientinnen wurde als thrombophiler Risikofaktor eine Veranlagung für Hyperhomocysteinämie mit einer MTHFR Mutation diagnostiziert.

Bis dato konnte kein Ereignis nach Sektio objektiviert werden.

Fazit: Die venöse Thrombose besitzt klinische Relevanz sowohl in der Schwangerschaft als auch postpartal. Die ermittelte Inzidenz liegt höher als Inzidenzen in der rezenten Literatur Für eine bessere Aussage zur Fragestellung „Inzidenz venöser Thrombembolie nach Sektio und nach vaginaler Geburt“ müsste die Studie noch weiter fortgesetzt werden, um eine größere Studienpopulation erreichen zu können.

Abstract

Introduction: Venous thromboembolism is one of the leading causes of maternal mortality during pregnancy and the postpartum period in industrial countries. Most recent publications about the postnatal incidence of VTE are based on retrospective studies. It was the objective of this study to determine the incidence of asymptomatic and symptomatic venous thromboembolism after vaginal birth and cesarean section.

Methods: This was a prospective, epidemiologic study to evaluate the peripartale incidence of venous thromboembolism in a four weeks prenatal to eight weeks postnatal period of time. The study was accomplished in close collaboration of the department of gynecology and the division of angiology of the department of internal medicine at the university hospital Graz, Austria. Each woman was meant to undergo three visits, in the third trimester, in the first week postnatal and four to six weeks postnatal. By the time of January 2011 we obtained a study population of 23 women who underwent three visits. A second study population of 44 participants who underwent only two visits, was analyzed separately. Out of these 44 women, 16 belonged to the group cesarean deliveries and 28 women formed the group of vaginal births. To verify that a cesarean section further increases the risk of venous thromboembolism, both groups were compared with each other.

A colour Doppler compression ultrasound examination of the lower extremities was performed at each visit. Additionally a laboratory testing of the blood was done to evaluate the individual thrombophilic condition, including antithrombin III, APC-resistance, APTT, CRP, d-dimers, Lupus-APTT, Lupus-LA1, protein C and protein S, thrombocytes, fibrinogen, Prothrombin time, PT-INR and vitamin D3. Finally, the evaluated results were compared to incidences of venous thrombembolism of recent publications.

Results: So far, two participants have developed a thromboembolic event, one symptomatic thrombophlebitis during pregnancy and one asymptomatic thrombophlebitis after vaginal delivery, resulting in an overall incidence of 4,5% out of the 44 participants containing population.

In both cases a disposition for hyperhomocysteinaemia as a hereditary thrombosis risk factor was found.

So far no thromboembolic event after cesarean delivery was detected.

Conclusion: There is a clinical importance concerning venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period. The incidence detected in this study is higher than the ones in recent publications. To present a better significance, the study has to be continued in order to obtain a larger study population.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	4
Zusammenfassung	5
Abstract	7
Inhaltsverzeichnis	9
Abkürzungen	12
Abbildungsverzeichnis	13
Tabellenverzeichnis	14
1 Einleitung	15
1.1 Thrombose.....	15
1.1.1 Definition.....	15
1.1.2 Ursachen für eine Thrombusbildung.....	15
1.1.3 Thrombusformen.....	16
1.1.4 Lokalisation von Thromben.....	17
1.1.5 Schicksal von Thromben.....	18
1.2 Gerinnungssystem.....	19
1.2.1 Aktivatoren des Gerinnungssystems.....	20
1.2.2 Inhibitoren des Gerinnungssystems.....	21
1.3 Fibrinolyse-System.....	22
1.3.1 Aktivatoren des Fibrinolyse-Systems (Fibrinolytika).....	22
1.3.2 Inhibitoren des Fibrinolyse-Systems (Antifibrinolytika).....	23
1.4 Bein- und Beckenvenenthrombose (TVT).....	24
1.4.1 Komplikation.....	24
1.4.2 Risikofaktoren.....	25
<i>Thrombophilie</i>	26
1.5 Embolie.....	29
1.5.1 Definition.....	29
1.5.2 Formen.....	29
<i>Venöse Thrombembolie</i>	29
<i>Arterielle Thrombembolie</i>	29
1.6 Lungenembolie.....	30

1.7 Thrombembolische Erkrankung in der Schwangerschaft und im Wochenbett.....	32
1.7.1 Risiko für eine TVT.....	32
<i>Physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft.....</i>	<i>34</i>
1.7.2 Risikofaktoren für eine VTE in der Schwangerschaft.....	35
<i>Thrombophile Situation.....</i>	<i>37</i>
1.7.3 Diagnostik der Venenthrombose in der Schwangerschaft.....	39
<i>D-Dimer-Tests.....</i>	<i>40</i>
<i>Kompressionssonographie.....</i>	<i>41</i>
<i>Phlebographie.....</i>	<i>41</i>
<i>Umfelddiagnostik.....</i>	<i>42</i>
1.7.4 Diagnostik der Lungenembolie in der Schwangerschaft.....	42
1.7.5 Prophylaxe der venösen Thrombembolie.....	42
<i>Medikamentöse VTE-Prophylaxe.....</i>	<i>46</i>
<i>Pränatale VTE – Prophylaxe.....</i>	<i>47</i>
<i>Intrapartale VTE – Prophylaxe.....</i>	<i>48</i>
<i>Postpartale VTE – Prophylaxe.....</i>	<i>48</i>
1.7.6 Therapie der TVT.....	51
<i>Antithrombinabhängige Antikoagulantien.....</i>	<i>51</i>
<i>Direkte Thrombininhibitoren.....</i>	<i>54</i>
<i>Thrombusbeseitigende Maßnahmen.....</i>	<i>55</i>
1.7.7 Therapie der PAE.....	56
1.7.8 Komplikationen und Prognose.....	56
2 Methoden und Material.....	57
2.1 Fallzahl.....	57
2.2 Studienpopulation.....	57
2.3 Methodik.....	58
2.3.1 Farbcodierte Duplexsonographie (FCDS) in Form des Kompressionsultraschalls (CUS).....	58
2.4 Ablauf der Studie.....	59
2.4.1 Visitenplan.....	61
2.5 Dokumentation und Auswertung.....	62
2.6 Datenschutz und Datenmanagement.....	63
3 Ergebnisse.....	64
3.1 Basischarakteristika.....	64

3.2 Endpunkte.....	67
3.3 Laboruntersuchungen.....	70
4 Diskussion.....	88
4.1 Resumé.....	96
Literaturverzeichnis.....	97

Abkürzungen

ACCP	American College of Chest Physicians
AHA	American Heart Association
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AT	Antithrombin
CT	Computertomographie
CTEPH	chronische thrombembolische pulmonale Hypertonie
CUS	Kompressionsultraschall
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
FCDS	farbcodierte Duplexsonographie
HIT	Heparin induzierte Thrombozytopenie
I.E.	Internationale Einheiten
INR	International Normalized Ratio
KW	klinische Wahrscheinlichkeit
MR	Magnetresonanz
NMH	niedermolekulares Heparin
OR	Odds Ratio
PAE	Pulmonalarterienembolie, Lungenembolie
PTS	postthrombotisches Syndrom
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
SLE	systemischer Lupus erythematoses
s.u.	siehe unten
TEE	transösophageale Echokardiographie
TTE	transthorakale Echokardiographie
TVT	tiefe Venenthrombose
UFH	unfraktioniertes Heparin
VCI	Vena cava inferior
VFC	Vena femoralis communis
VKA	Vitamin K-Antagonist
VTE	venöse Thrombembolie

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Gerinnungskaskade.....	19
Abb. 2: Aktivatoren des Gerinnungssystems.....	20
Abb. 3: Algorithmus zur Diagnostik einer TVT in der Schwangerschaft.....	40
Abb. 4: Antithrombin 3.....	72
Abb. 5: APC-Resistenz.....	73
Abb. 6: aktivierte partielle Thromboplastinzeit.....	74
Abb. 7: C-reaktives Protein.....	75
Abb. 8: D-Dimere.....	76
Abb. 9: Lupus-APTT.....	77
Abb. 10: Lupus LA1.....	78
Abb. 11: Protein C Aktivität.....	79
Abb. 12: freies Protein S Antigen.....	80
Abb. 13: Thrombozyten.....	81
Abb. 14: Fibrinogen.....	82
Abb. 15: Prothrombinzeit.....	83
Abb. 16: Prothrombinzeit-INR.....	84
Abb. 17: Vitamin D3.....	85

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Dispositionelle Risikofaktoren.....	25
Tab. 2: Erworbene und angeborene prädisponierende Faktoren für eine venöse Thromboseneigung.....	28
Tab. 3: Krankheiten und Komplikationen während der Schwangerschaft bzw. der Geburt assoziiert mit einem erhöhten VTE-Risiko.....	36
Tab. 4: Risikofaktoren für VTE in der Schwangerschaft und im Wochenbett	37
Tab. 5: VTE-Risiko und Thrombophilie.....	38
Tab. 6: Referenzbereiche zum Ausschluss einer VTE bzw. zur Risikoabwägung.....	41
Tab. 7: Risikokonstellation in der Schwangerschaft.....	45
Tab. 8: Zugelassene Medikamente zur VTE-Prophylaxe.....	47
Tab. 9: Umfang der VTE-Prophylaxe.....	48
Tab. 10: Rekrutierung im Zeitraum von Dezember 2009 bis Jänner 2011.....	64
Tab. 11: Basischarakteristika.....	65
Tab. 12: p-Werte – Testung der Laborparameter auf Signifikanz.....	71
Tab. 13: p-Werte - Testung der Laborparameter auf Signifikanz.....	86
Tab. 14: Überblick der VTE-Inzidenz Studien.....	91
Tab. 15: Überblick über die VTE-Inzidenz Studien nach Sektio.....	93

1 Einleitung

Die venöse Thrombembolie zählt zu den häufigsten Todesursachen in der Schwangerschaft und im Wochenbett in der westlichen Welt. Die Daten zur VTE-Inzidenz nach Sektio und nach vaginaler Geburt, die in der rezenten Literatur beschrieben sind, wurden aus retrospektiven Studien gewonnen. Vor allem die Inzidenz der asymptomatischen VTE ist bisher wenig untersucht. Der Mangel an prospektiven Studien und die hohe klinische Relevanz von aussagekräftigen Studien zu diesem Thema motivierte uns, die Inzidenz von symptomatischer und asymptomatischer TVT peripartal mit Hilfe des Kompressionsultraschalls zu ermitteln.

1.1 Thrombose

1.1.1 Definition

Die Thrombose ist als die intravitale Blutgerinnung in einem Gefäß oder einer Herzhöhle durch ein als Thrombus bezeichnetes, fibrinhaltiges Thrombozytenaggregat definiert. [1]

1.1.2 Ursachen für eine Thrombusbildung

Nach der so genannten Virchow-Trias spielen drei wichtige pathogenetische Faktoren bei der Entstehung von Thromben eine Rolle:

1. Gefäßwandveränderung

Hierbei handelt es sich um Endothelalterationen, vorwiegend bedingt im Rahmen von atherosklerotischen Läsionen. Außerdem sind sowohl Entzündungen, als auch traumatische Schädigungen der Gefäßwände und ebenso Tumordinfiltrate in diese Gruppe mit einzubeziehen. [1]

2. Störung der Hämodynamik

- Verlangsamung der Blutströmung
- Stase
- Wirbelbildung

Vor allem im Rahmen einer Rechtsherzinsuffizienz kommt es zur Verlangsamung des venösen Rückstroms, was zur Entstehung von Thromben in den tiefen Beinvenen führen kann. Wirbelbildungen treten auch häufig in Aneurysmata auf, wodurch Thrombenbildung begünstigt wird. [1]

3. Änderung der Blutzusammensetzung

Vor allem ein Ungleichgewicht zwischen Gerinnung und Fibrinolyse spielt hierbei eine Rolle (s.u.). [2]

Eine Erhöhung der Thrombozytenzahl begünstigt die Entstehung von Thromben. Postoperativ und postmortal ist die Gerinnungsneigung des Blutes in erster Linie durch Freisetzung von Gewebefaktor besonders erhöht. [1]

1.1.3 Thrombusformen

○ *Abscheidungs- (Plättchen-) Thrombus*

Dieser Thrombus besteht aus einem Fibrinnetz mit darin aggregierten Thrombozyten, sowie Erythrozyten und Leukozyten. Man findet ihn vorzugsweise bei rupturierten atherosklerotischen Läsionen, aber auch in arteriellen Aneurysmata sowie in Herzwandaneurysmata und bei Endokardläsionen des Herzens. Durch eine Schädigung der Endothelzellen kommt es zur Freisetzung des endothelialen von-Willebrand-Faktors Faktor VIII und anschließender Bindung desselben an den GP-1-Rezeptor der Thrombozyten. Dadurch kommt es zur Thrombozytenadhäsion an die Gefäßwand. Es werden verschiedene endotheliale und thrombozytäre Substanzen freigesetzt wie Thromboxan A₂, ADP, Kalziumionen, Plättchenfaktor 3, Fibrinogen u.a., was in weiterer Folge zur Thrombozytenaggregation führt. Nach Stabilisierung des Thrombus durch Fibrin werden auch Erythrozyten und Leukozyten in das Gerinnsel eingebaut. [1,3]

○ *Gerinnungsthrombus*

Im Gegensatz zum Abscheidungsthrombus haftet dieser Thrombus kaum an der Gefäßwand. Dieser besteht aus einem lockeren Fibrinnetz und darin liegenden Erythrozyten und Leukozyten und füllt das Gefäßlumen aus. Bei Strömungsverlangsamung oder Wirbelbildung bildet er sich als so genannter „Stagnationsthrombus“ durch Gerinnung der gesamten Blutsäule. [1]

- *Gemischter Thrombus*

Verursacht ein Abscheidungsthrombus eine Strömungsverlangsamung, kann sich dadurch ein Gerinnungsthrombus bilden. Es handelt sich dann um einen „Gemischten Thrombus“. [1]

- *Hyaliner Thrombus*

Hierbei handelt es sich um Thromben, die zum Beispiel im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie gefunden werden können. Anzutreffen sind sie im Kreislaufchock, in Venolen, Kapillaren und manchmal auch in Arteriolen. Sie bestehen aus reichlich Fibrin und zerfallenen Thrombozyten. [1]

1.1.4 Lokalisation von Thromben

- *Kardialer Thrombus*

Zu dieser Gruppe zählen alle Thromben, die auf der Basis von Veränderungen des Herzens entstehen. Man findet sie zum Beispiel häufig im Bereich von Endokardläsionen über Herzinfarktarealen, bei Herzwandaneurysmata oder auch im Rahmen einer Myokarditis. Eine wichtige Ursache für intrakardiale Thromben sind Klappenveränderungen. Die Folgen solcher Thromben können arterielle Embolien sein.

Auch die Dilatation des linken Ventrikels z.B. bedingt durch eine Mitralstenose ist eine häufige Ursache für die Entstehung von intrakardialen Thromben. [1]

- *Arterielle Thrombose*

Die Abscheidungsthromben entstehen über atherosklerotisch veränderten Gefäßwandbereichen. Tritt eine arterielle Thrombose auf, so verursacht der daraus resultierende Verschluss des Gefäßlumens einen ischämischen Infarkt im Versorgungsgebiet des Gefäßes. [1]

- *Venöse Thrombose*

In der Allgemeinbevölkerung liegt die Inzidenz einer tiefen Venenthrombose bei ca. 1/1000 pro Jahr. Nach operativen Eingriffen, nach Verletzungen oder bei akuten internistischen Erkrankungen ist das Risiko für eine Thrombose je nach Ursache auf ein Vielfaches erhöht. [4]

Bei bis zu 30% der Obduktionen von Erwachsenen lassen sich venöse Thrombosen nachweisen. Sie sind damit die häufigsten Thrombosen. In 14% finden sich auch Lungenembolien, die häufigste Komplikation einer tiefen Beinvenenthrombose. Fünf Prozent der Lungenembolien verlaufen tödlich. Häufige Ursachen für venöse Thrombosen sind die chronische Rechtsherzinsuffizienz sowie Bettlägrigkeit und dadurch verlangsamter Rückstrom des Blutes. [1]

- *Thrombose der Hirnsinusvenen*

Häufig liegen diese als Komplikationen bei Schädeltraumata oder malignen Tumoren vor. Infektionen im Gesichtsbereich oder auch eine Otitis media können eine septische Hirnsinusvenenthrombose auslösen. Eine mögliche Folge dieser Thrombose ist der hämorrhagische Hirninfarkt. [1]

1.1.5 Schicksal von Thromben

Bereits mit dem ersten Tag wird die Oberfläche des Thrombus endothelialisiert. Nach drei Tagen wirken proteolytische Enzyme auf den Thrombus ein und homogenisieren das Material. Am 5. Tag sprosst kapillarreiches Granulationsgewebe in den Thrombus ein; die Rekanalisation beginnt. Binnen vier bis sechs Wochen entsteht eine bindegewebige Narbe. Es kommt entweder zur Obturation, oder die Narbe spannt sich netzförmig im Gefäßlumen aus (sog. Strickleiterphänomen). Der Restthrombus kann verkalken, seltener auch verknöchern. Die Thromben können aber auch vollständig rekanalisiert werden. [1]

Der Verlauf einer TVT ist sehr variabel. Er hängt einerseits von der Lage und dem Ausmaß des Thrombus ab, andererseits aber auch vom Alter und dem Gesundheitszustand des Patienten. Der Thrombus kann entweder spontan lysieren, sich ausdehnen, embolisieren, oder aber auch mit der Zeit rekanalisieren, bzw. die Vene permanent vollständig verschließen. Eine komplette Rekanalisation findet man eher bei kleineren Thromben, die sich aufgrund von fibrinolytischer Aktivität völlig auflösen. [5]

1.2 Gerinnungssystem

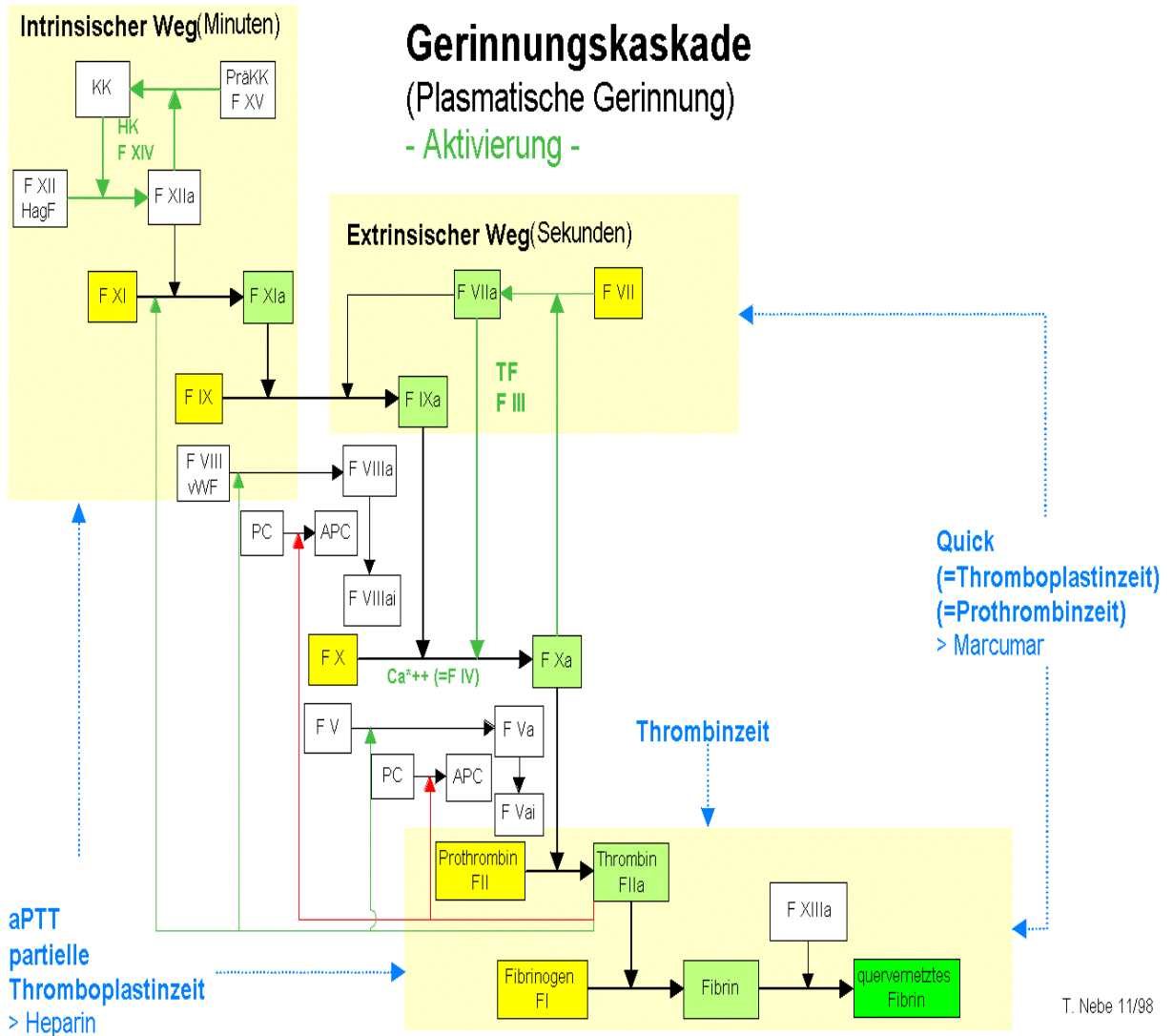


Abb. 1: Gerinnungskaskade

Quelle: <http://www.ma.uni-heidelberg.de/inst/ikc/gerinnungskaskade.html>

Datum: 25.03.2011

1.2.1 Aktivatoren des Gerinnungssystems

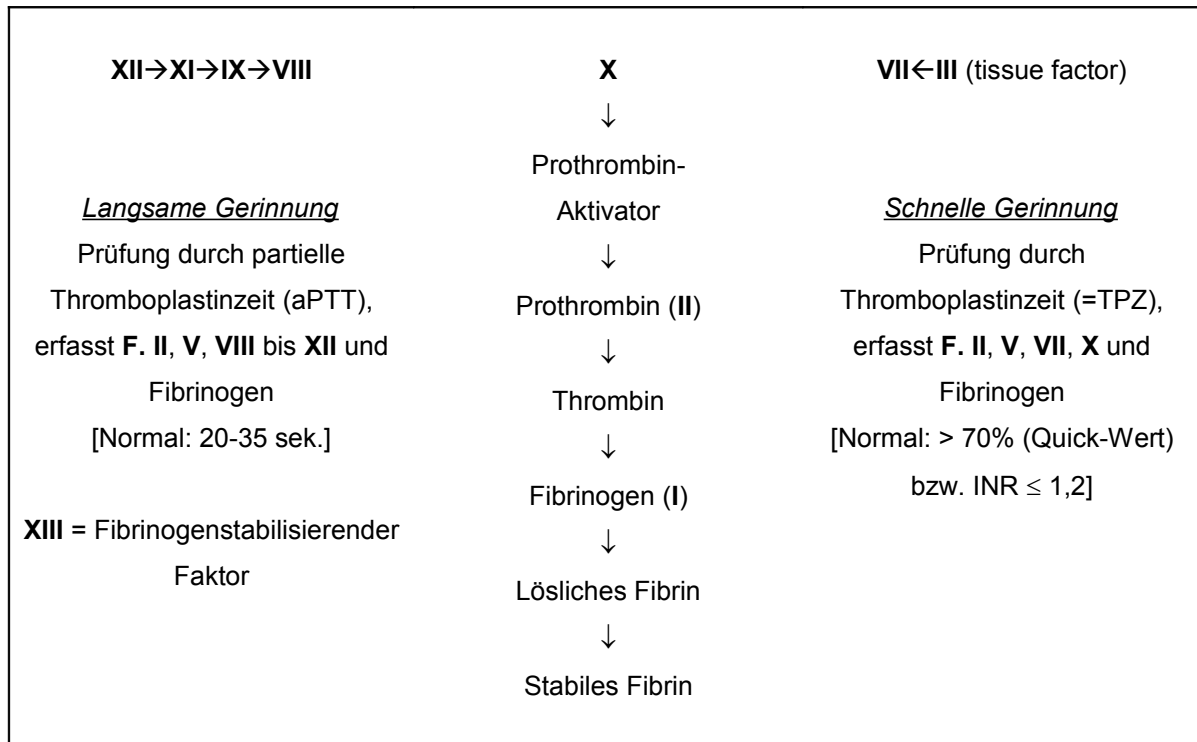


Abb. 2: Aktivatoren des Gerinnungssystems

Quelle: nach Herold G., Innere Medizin: Köln, Dr. med. Gerd Herold; 2009. S.118

Thrombin bildet das Schlüsselenzym bei der Blutgerinnung, d.h. der Umwandlung von löslichem Fibrinogen in unlösliches Fibrin. Seine Bildung erfolgt entweder über den intrinsischen oder den extrinsischen Aktivierungsweg: [6]

- Intrinsisches System (endogenes System): Dabei handelt es sich um die langsam ablaufende Gerinnung. Auf eine Endothelläsion folgt die Kontaktaktivierung von Faktor XII.
- Extrinsisches System (exogenes System): Dies ist die schnelle Gerinnungskaskade. Bei einer Gewebsverletzung wird diese durch Gewebsfaktor (=Thromboplastin, "tissue factor" oder Faktor III) aktiviert. [2]

Die beiden Systeme bilden als gemeinsame Endstrecke den Prothrombinasekomplex aus, bestehend aus Faktor Xa, Va, Phospholipid und Ca²⁺. An diesem läuft die Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin ab. Thrombin

spaltet von Fibrinogen Fibrinmonomere ab, die schließlich zu Polymeren aggregieren. Außerdem aktiviert es auch Faktor VIII zu VIIIa, welcher das Polymergerüst stabilisiert und so das Gerinnsel vor Plasmin schützt. [6]

1.2.2 Inhibitoren des Gerinnungssystems

Bei den Inhibitoren des Gerinnungssystems werden physiologische und pharmakologische Inhibitoren unterschieden:

- *1. Physiologische Inhibitoren:*
 - Antithrombin (AT = AT III): Inhibiert vor allem Thrombin und Faktor Xa. Durch die Bildung eines Thrombin-Antithrombin-Komplexes wird eine überschießende Thrombinaktivierung verhindert. Ein AT-Mangel (= AT III-Mangel) führt zu einem erhöhten Thromboserisiko (siehe Thrombophilie).
 - Protein C und S: Dabei handelt es sich um Vitamin K-abhängige Inhibitoren. Thrombin wandelt Protein C zu aktiviertem Protein C (APC) um. Durch APC werden die Faktoren Va und VIIIa inaktiviert und es fördert die Freisetzung von Gewebe-Plasminogen-Aktivator (t-PA). Die Wirkung von Protein C wird verstärkt durch die Entstehung eines Komplexes mit Protein S. Ein Protein C- und/oder Protein S-Mangel führt ebenfalls zu einem erhöhten Thromboserisiko (siehe Thrombophilie). [2]
- *2. Pharmakologische Inhibitoren:*
 - Heparine (unfraktioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin): durch die Aktivierung von AT hemmen sie indirekt Thrombin. Bei gewissen Unterformen des AT-Mangels ist ihre Wirkung daher herabgesetzt.
 - Direkte Thrombininhibitoren: Hirudine (Lepirudin, Desirudin, Bivalirudin). Sie sind auch bei einem Mangel an AT wirksam.
 - Cumarine (= Vitamin K-Antagonisten): Phenprocoumon, Warfarin. Vitamin K wird als Kofaktor für die γ -Karboxylierung der Faktoren II, VII, IX, X (=Prothrombinkomplex) sowie Protein C und S benötigt. [2]

1.3 Fibrinolyse-System

Bei der Fibrinolyse handelt es sich um spezielle Reaktionen, die dazu führen, dass unlösliches Fibrin in lösliche Fibrinolyse-Produkte umgewandelt wird bzw. Fibrinogen zu Fibrinogenolyse-Produkten abgebaut wird.

Das Schlüsselenzym der Fibrinolyse ist das proteolytische Enzym Plasmin, welches durch die Aktivierung von Plasminogen als zentraler Schritt der Fibrinolyse entsteht. [6]

1.3.1 Aktivatoren des Fibrinolyse-Systems (Fibrinolytika)

Fibrinolytika können Plasmin auf verschiedenen Wegen aktivieren. Medikamentös eingesetzt werden folgende Substanzen:

- Streptokinase: Gemeinsam mit Plasminogen bildet diese einen Aktivator-Komplex, wodurch Plasminogen zu Plasmin aktiviert wird.
- PA (= Gewebe-Plasminogen-Aktivator, = Alteplase): Dieser Aktivator führt vor allem zu einer lokalen Fibrinolyse durch Aktivierung von an Fibrin gebundenem Plasminogen.
- Urokinase: Dieser körpereigene Plasminogenaktivator wandelt Plasminogen direkt zu Plasmin um.
- Gentechnologisch veränderte tPA-Präparate mit längerer Halbwertszeit:
 - rPA = Reteplase
 - nPA = Lanoteplase
 - TNK-tPA = Tenecteplase [2,6]

Endprodukte des Fibrinolyse-Systems sind Spaltprodukte aus Fibrin und Fibrinogen. Um eine abgelaufene Gerinnung mit nachfolgender Fibrinolyse nachzuweisen, können Bruchstücke aus quervernetztem Fibrin (sog. D-Dimere) genutzt werden. [6]

1.3.2 Inhibitoren des Fibrinolyse-Systems (Antifibrinolytika)

Bei den Inhibitoren des Fibrinolyse-Systems unterscheidet man zwei verschiedene Gruppen von Substanzen:

- In der Gruppe der physiologischen Substanzen finden sich α_2 -Antiplasmin und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor.
- Zur Gruppe der therapeutischen Substanzen zählen Tranexamsäure und p-Aminomethylbenzoesäure.

Die Indikation für die Verabreichung dieser therapeutischen Substanzen ist das Auftreten von Blutungen unter Fibrinolytika-Therapie als Antidot.

Zu den Kontraindikationen für die Anwendung von Antifibrinolytika zählen Niereninsuffizienz, Schwangerschaft, Thromboseneigung und disseminierte intravasale Gerinnung. [2]

1.4 Bein- und Beckenvenenthrombose (TVT)

Unter einer Bein- oder Beckenvenenthrombose versteht man eine partielle oder vollständige Verlegung des Gefäßlumens im tiefen Venensystem der Leit- oder Muskelvenen durch ein Blutgerinnsel. [7]

1.4.1 Komplikation

Die Komplikation der TVT ist die Lungenembolie. Zu Beginn einer TVT findet man einen wenig wandhaftenden Thrombus vor. In diesem Stadium ist die Gefahr der Embolisierung am größten. [5] Löst sich der Thrombus von der Gefäßwand ab, kann er mit dem Blutstrom bis zum rechten Herzen gelangen und von dort dann in die Lungenarterien ausgeschleust werden und zu einer potentiell tödlichen Lungenembolie führen. Bei Vorliegen eines offenen Foramen ovale kann der Thrombus auch in den arteriellen Kreislauf gelangen.

Bleibt die Venenthrombose an ihrem ursprünglichen Ort, kommt es typischerweise zu einer bindegewebigen Organisation des Thrombus mit unvollständiger Rekanalisierung. Dadurch kommt es zur Schädigung der Venenklappen mit der Folge eines postthrombotischen Syndroms (PTS). Dieses tritt nach einer distalen TVT in ungefähr einem Drittel der Fälle auf, nach proximaler TVT in etwa der Hälfte der Fälle. [7]

Bei massiv venös thrombotischen Ereignissen kann der venöse Abstrom so stark reduziert sein, dass dadurch der arterielle Zustrom behindert wird. Es entsteht eine venöse Gangrän, auch bezeichnet als Phlegmasia coerulea dolens. In der Folge wird der Fuß zunehmend livide und die betroffene Extremität bleibt auch während des Hochlagerns ödematös und livide. Erholt sich die Extremität nicht, kann die Amputation drohen.

Eine weitere Komplikation stellen die Rezidivthrombosen dar. Sie treten häufig nach einer stattgehabten TVT auf. [5] Die Neigung zu Rezidivereignissen ist vor allem auch abhängig von stattgehabten externen VTE-Risikofaktoren. War ein externer Faktor (z.B.: Operation, etc.; weitere Faktoren unten ausgeführt) ursächlich für die VTE verantwortlich, ist das Risiko für ein Rezidiv deutlich geringer verglichen mit Patienten mit einer stattgehabten spontanen VTE (ohne

externe Risikofaktoren). Nach Absetzen der Antikoagulation beträgt das Rezidivrisiko nach einer spontanen VTE binnen 5 Jahren eine neuerliche VTE zu erleiden immerhin 25%. [53] Daten für VTEs in Risikosituationen zeigen eine niedrigere Rezidivwahrscheinlichkeit von ca. 6,6% binnen zwei Jahren nach Absetzen der Antikoagulation. [54]

1.4.2 Risikofaktoren

Das individuelle TVT-Risiko setzt sich aus den expositionellen und den dispositionellen Risikofaktoren zusammen. Für die ersteren sind die Art und der Umfang einer Operation, eines Traumas oder einer akuten Erkrankung mit Immobilisation entscheidend. Zu den dispositionellen Faktoren zählen angeborene sowie erworbene personenbezogene Faktoren wie in Tabelle 1 angeführt: [4]

Tab. 1: Dispositionelle Risikofaktoren

Risikofaktor	Relative Bedeutung
Frühere tiefe Beinvenenthrombose / Lungenembolie	hoch
Thrombophile Hämostasedefekte	artspezifisch: gering bis hoch
Maligne Erkrankung	mittel bis hoch
Übergewicht (BMI >30 kg/m ²)	mittel
Therapie mit oder Blockade von Sexualhormonen (zur Kontrazeption, in der Postmenopause, zur Tumorbehandlung)	Substanzspezifisch gering bis hoch
Nephrotisches Syndrom	gering
Höheres Lebensalter (> 60 Jahre, Risikozunahme mit dem Alter)	mittel
Venöse Thrombembolie bei Verwandten 1. Grades	mittel
Chronische Herzinsuffizienz, Z.n. Herzinfarkt	mittel
Akute Infektionen / entzündliche Erkrankung mit Immobilisation	mittel
Schwangerschaft und Postpartalperiode	gering
Stark ausgeprägte Varikosis	gering
Nikotin	Nicht relevant
Geschlecht	Nicht relevant

Quelle: nach Beckmann MW, Boosz AS. Kurzfassung der Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thrombembolie“. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2009; S.4

Neben diesen risikoassoziierten Thrombosen gibt es auch spontan auftretende venöse Thrombosen. Sie kommen nur bei einer geringen Anzahl von Patienten vor und gehen mit einer erhöhten Thromboserezidivrate einher (wie oben ausgeführt).

Thrombophilie

„Die Thrombophilie bezeichnet die genetisch bedingte oder erworbene Neigung zu Thrombosen und/oder Embolien.“ Pathophysiologisch liegt eine Störung in der Regulierung der Gerinnung zugrunde:

- durch eine verminderte GerinnungsinhibitorKonzentration
- durch eine gesteigerte Aktivität plasmatischer Gerinnungsfaktoren
- durch eine verminderte Aktivität des FibrinolyseSystems

Die Entstehung von Thrombosen ist ein multifaktorielles Geschehen. Meistens entstehen sie, wenn andere Ursachen (wie z.B.: Immobilisation, ein Tumor etc.) in Kombination mit einer Thrombophilie auftreten. Tabelle 2 stellt verschiedene Risikosituationen mit vermehrter Thromboseneigung dar (s.u.). [8]

Die wichtigsten Vertreter in der Gruppe der kongenitalen prothrombotischen Risikofaktoren sind die APC-Resistenz, in der Regel hervorgerufen durch die Faktor-V-Leiden-Mutation, und angeborene Mangelzustände von Antithrombin, Protein C oder Protein S.

Ebenso mit einem erhöhten Thromboserisiko assoziiert ist eine erhöhte Konzentration der Gerinnungsfaktoren VIII, IX und XI im Blut. Bislang konnte hierfür allerdings noch kein genetisches Korrelat gefunden werden. [8]

○ *Antiphospholipid-Syndrom*

Antiphospholipidantikörper gehören zur Gruppe der erworbenen Ursachen für eine thrombophile Neigung und sind für das Antiphospholipid-Syndrom (=Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom) verantwortlich. Sie können als Lupusantikoagulanzen nachgewiesen werden. Es finden sich deutlich erhöhte Titer von Antikardiolipidantikörpern (ACA) und/oder Anti- β 2-Glykoprotein-I-Antikörpern.

Es gilt allerdings nur der wiederholte Nachweis als relevant. Diese Antikörper richten sich gegen Phospholipid-Gerinnungsprotein-Komplexe und können neben arteriellen und venösen Thrombosen auch Fehlgeburten verursachen. [8]

- *Mutationen im Faktor-V-Gen*

Eine Transition von Guanin und Adenin im Gen des Faktors V führt zur APC-Resistenz, d.h. Faktor V ist resistent gegenüber der Inaktivierung durch das aktivierte Protein C. Es handelt sich um einen autosomal-dominanten Erbgang. In der Normalbevölkerung findet sich bei 7% die heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation, von Patienten mit Thrombophilie weisen 10-25% die Mutation auf. [8,9] Bei 18% der Patienten mit venöser Thrombose kann einer Faktor-V-Leiden-Mutation diagnostiziert werden. [10]

Tab. 2: Erworbene und angeborene prädisponierende Faktoren für eine venöse Thromboseneigung

<p>Angeborene Gerinnungsstörung</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Faktor-V-Leiden-Mutation, • Prothrombin-20210-Mutation, • Antithrombinmangel, • Protein C-Mangel, Protein S-Mangel, • Dysfibrinogenämie, • Hyperhomocysteinämie (z.B. homozygote MTHFR C677T-Mutation)
<p>Erworbene Gerinnungsstörung</p>	<ul style="list-style-type: none"> • APC-Resistenz (z.B. bei Einnahme hormonaler Kontrazeptiva oder in der Schwangerschaft) • Antithrombin-Mangel (z.B. nephrotisches Syndrom) • Protein C-Mangel (z.B. Leberfunktionsstörung, HIV-Infektion) • Protein S-Mangel (z.B. HIV-Infektion, Schwangerschaft) • erhöhtes Fibrinogen (z.B. Akute-Phase-Reaktion) • Hyperhomocysteinämie (z.B. Niereninsuffizienz, Vitamin-B6-, -B12- oder Folsäuremangel) • erhöhte Faktor-VIII-, -IX-, -XI-Aktivität • Antiphospholipidantikörper (z.B. sekundär im Rahmen eines systemischen Lupus erythematodes)
<p>Erworbene prädisponierende Faktoren unabhängig von Gerinnungsstörungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Immobilität, Trauma, Operation, • Einnahme hormonaler Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie, Schwangerschaft und Wochenbett, • Malignome, Venenkatheter, • nephrotisches Syndrom, • myeloproliferative Erkrankung (z.B. essenzielle Thrombozythämie), heparininduzierte Thrombozytopenie, • hohes Lebensalter, erhöhter BMI (>30 kg/m²), • schwere Infektion, • Langstreckenflug (Dauer>8h), • postthrombotisches Syndrom

Quelle: nach Lindhoff-Last E, Luxembourg B, Pabinger I. Update thrombophilie. Hämostaseologie. 2008 Dez; 28(5): 366

1.5 Embolie

1.5.1 Definition

„Die Embolie ist definiert als eine hämatogene Verschleppung von korpuskulären Elementen oder Luft bzw. Gas, die in enger werdenden Gefäßabschnitten zu Verschlüssen führen.“ [1]

1.5.2 Formen

Zu den korpuskulären Elementen zählen Thromben, Fetttropfen, Zellen oder Verbände z.B. von Geschwulsten, Fruchtwasseranteile oder Fremdkörper.

Bei der Thrombembolie handelt es sich um die häufigste Embolieform. Man unterscheidet eine venöse und eine arterielle Thrombembolie. [1]

Venöse Thrombembolie

Spricht man von venösen Thrombembolien, handelt es sich meistens um Lungenarterienembolien. Eine tiefe Venenthrombose aus den Venen des Beins oder des Beckens löst sich und verschleppt sich über das venöse Gefäßsystem bis in die Lunge. [1]

Arterielle Thrombembolie

Zu 80% ist der linke Ventrikel Ausgangspunkt für arterielle Embolien. In 10-20% entwickeln sich die Embolien aus Thromben, die in Arterien entstanden sind. Fünfundzwanzig Prozent aller arteriellen Emboli werden in die Hirnarterien verschleppt. Weitere Gefäßabschnitte, die von solchen Embolien betroffen sein können, sind Arterien der oberen und unteren Extremität, Milzarterien, Nieren- und darmversorgende Arterien.

Bei einem offenen Foramen ovale und gleichzeitig erhöhtem Blutdruck im rechten Atrium, besteht die Möglichkeit einer paradoxen Embolie. Ein venöser Thrombus kann so aus dem rechten Vorhof in den linken Vorhof gelangen und weiterführend über das linke Herz in die arterielle Gefäßstrombahn ausgeschleust werden. [1]

1.6 Lungenembolie

Bei der Pulmonalarterienembolie (PAE) handelt es sich um eine partielle oder vollständige Verlegung der Lungenarterien durch eingeschwemmte Blutgerinnsel aus der peripheren venösen Strombahn. [7] In der Folge kommt es zu einem Perfusionsdefekt im arteriellen Gefäßsystem der Lunge. [5]

Die Inzidenz der PAE ist in Industrieländern höher als in Ländern der dritten Welt. Häufig sind immobile Patienten betroffen. [1] Pai RP et al von der University of Connecticut veröffentlichten 2011 eine retrospektive Kohortenstudie über die Inzidenz venöser Thrombembolie sowie spezielle Risikosituationen der VTE. Es wurden 2.218 Patienten und Patientinnen mit TVT oder PAE innerhalb einer 25-Jahresperiode zwischen 1966 und 1990 in die Studie eingeschlossen. Es zeigte sich eine VTE-Inzidenz von 117/100.000 (0,1%), mit einer Inzidenz der PAE von 69/100.000. Es wurden höhere Inzidenzen bei Männern im Vergleich zu Frauen gefunden. Zu den Risikofaktoren für eine PAE oder TVT zählen Veränderungen im Blutfluss (bedingt durch Verletzungen, Langstreckenflüge, Schwangerschaft oder Übergewicht), Thrombophilie (Faktor-V-Leiden-Mutation, Protein C- und S-Mangel, Antithrombinmangel u.a.), sowie Veränderungen der Gefäßwände. [11]

Fünfzehn Prozent der tödlichen Lungenembolien treten postoperativ auf. Zumeist entstehen sie aus Thrombosen in den tiefen Beinvenen, den Beckenvenen, des Plexus venosus prostaticus oder uterinus, und seltener auch der Arm- und Halsvenen. [1]

Es werden folgende PAE-Formen unterschieden:

1. Massive PAE:

Es handelt sich hierbei um einen für den Patienten akut lebensbedrohlichen Zustand. Von einer solchen PAE spricht man, wenn der Patient einen systolischen Blutdruck von unter 90 mm Hg hat, oder ein Blutdruckabfall von zumindest 40 mm Hg über zumindest 15 Minuten besteht. Solche Patienten haben eine PAE-bedingte Mortalitätsrate über 15%.

2. Submassive PAE:

Hierbei handelt es sich um alle anderen PAE Patienten, die keine massive PAE (nach oben ausgeführten Kriterien) haben. Das Mortalitätsrisiko ist hier deutlich geringer und beträgt je nach Ausmaß des minderperfundierten Lungenareals und der damit verbundenen Rechtsherzbelastungssituation zwischen 3 bis 15% (bei geringer Rechtsherzbelastungssituation) bzw. unter 1% (ohne jegliche Rechtsherzbelastungssituation). [55]

Da sehr häufig auch noch eine ältere Einteilung der PAE verwendet wird, ist diese hier der Vollständigkeit halber ebenso ausgeführt:

○ 1. *Zentrale PAE*

Es handelt sich um eine Verlegung des Truncus pulmonalis und der Pulmonalarterienhauptäste. Dadurch kann es zum akuten Cor pulmonale bis zum plötzlichen Herztod (sog. „fulminante Lungenembolie“) kommen. [1]

○ 2. *Segmentale PAE*

Bei dieser Form wird eine linke oder rechte Segmentarterie der Aa. lobares superiores oder inferiores dexter oder sinister verlegt. Es kann auch eine Segmentarterie der A. lobaris media auf der rechten Lungenseite betroffen sein, sowie die A. lingularis auf der linken Lungenseite. Eine Komplikation dieser Embolien ist ein aufgrund der doppelten Gefäßversorgung der Lunge möglicher hämorrhagischer Lungeninfarkt bei gleichzeitiger Lungenstauung in Folge von Linksherzinsuffizienz. [1,12]

○ 3. *Subsegmentale PAE*

Durch Verlegung kleiner Gefäße können sie Ursache für die Ausbildung einer chronisch thrombembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) als Hypertonie im kleinen Kreislauf sein. Eine Folge dieser Erkrankung ist ein chronisches Cor pulmonale. [1]

1.7 Thrombembolische Erkrankung in der Schwangerschaft und im Wochenbett

Die VTE zählt zu den häufigsten Todesursachen in der Schwangerschaft und im Wochenbett in der westlichen Welt. [7,13] Ein erhöhtes Risiko findet man jedoch auch für arterielle Thrombembolien. [14]

1.7.1 Risiko für eine TVT

Verglichen mit der Allgemeinbevölkerung ist die Inzidenz von venösen thrombembolischen Ereignissen bzw. einer Lungenembolie bei einer schwangeren Frau vor der Geburt etwa 5-fach erhöht, nach der Geburt steigt sie auf das 15-fache. Zu den Ereignissen zählen oberflächliche und tiefe Thrombosen, Lungenembolien und Ovarialvenenthrombosen. [13,15] Postpartale VTEs treten häufiger auf als VTEs während der Schwangerschaft. [13]

Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe gibt an, dass das Risiko einer Schwangeren für eine TVT bei 0,2% liegt. Das ist somit doppelt so hoch wie das Risiko der Allgemeinbevölkerung. [4] Das Risiko für eine tödlich verlaufende Lungenembolie liegt bei ca. 0,002%. [15] Die neuesten Angaben der American Heart Association diesbezüglich sind wie folgt: Verglichen mit nichtschwangeren Frauen, ist das Risiko einer Schwangeren für ein arteriell thrombembolisches Geschehen (Herzinfarkt und Schlaganfall) 3- bis 4-fach erhöht, das Risiko für eine VTE ist hingegen 4- bis 5-fach erhöht. Die Prävalenz für thrombembolische Ereignisse beträgt 2 pro 1.000 Geburten, ca. 20% davon sind arteriell, ca. 80% sind venös. Achtzig Prozent der venösen Ereignisse sind tiefe Venenthrombosen, 20% sind Lungenembolien. Die VTE ist verantwortlich für 1,1 Todesfälle pro 100.000 Geburten. [14] Sie wird als führende Ursache schwangerschaftsbedingter Morbidität und Mortalität in der westlichen Welt angegeben. [13]

Das Risiko für eine VTE wird ab dem Beginn einer Schwangerschaft für alle Trimester als annähernd gleich hoch angegeben. [4,16,17] Am höchsten ist es in den ersten Wochen postpartal beschrieben. Dies ist in erster Linie durch die peripartal eintretenden Gefäßschäden sowie die Ausschüttung von Gewebefaktor

bedingt. [15,18]

Es gibt viele Gründe für das erhöhte VTE-Risiko während der Schwangerschaft, doch laut der AHA ist die Hyperkoagulabilität der bedeutendste. Begründet wird das mit der Tatsache, dass das Risiko in allen Trimestern gleich ist und sich die Hyperkoagulabilität mit dem Eintritt der Schwangerschaft physiologisch ausbildet. Es wird davon ausgegangen, dass sich diese Veränderung entwicklungsgeschichtlich als Schutz vor Verbluten während der Geburt gebildet hat. Während in Westeuropa und in den USA die thrombembolische Erkrankung als führende maternale Todesursache gilt, sind in den Entwicklungsländern nach wie vor peripartale Blutungen als häufigste Ursache für den Tod der Mutter verantwortlich. [14]

○ *Sektio (Kaiserschnittentbindung)*

Im Zuge von vaginal-operativen Entbindungen erhöhen die zusätzlich großen Gewebsverletzungen das Thromboserisiko neuerlich. Eine Kaiserschnittentbindung erhöht das VTE-Risiko um den Faktor 3-5 im Vergleich zu einer Spontangeburt. [4] Lindqvist et al fanden ebenfalls eine im Vergleich zur vaginalen Geburt bis zu 5mal höhere VTE-Inzidenz-Rate. [19] Eine wichtige Ursache für diese thrombophile Situation ist die vermehrte Freisetzung von Tissue Factor (eine stark gerinnungsförderliche Substanz) im Rahmen dieses Gewebetraumas, welches bei der Sektio deutlich höher als bei einer vaginalen Geburt ist. Notsectiones sind mit einer höheren VTE-Inzidenz als primär geplante Sectiones assoziiert. [20]

Man unterscheidet eine primäre, eine sekundäre und eine Notsektio. Die Definitionen für die unterschiedlichen Sectiones lauten wie folgt:

- Primäre Sektio: „Sektio vor Beginn zervixwirksamer Wehentätigkeit“
- Sekundäre Sektio: „Sektio nach Beginn von zervixwirksamer Wehentätigkeit und/oder vorzeitigem Blasensprung“
- Notsektio: „Sofortige Entbindung ohne die übliche OP-Vorbereitung bei lebensbedrohlicher Situation für Kind und Mutter“ [21]

Kainer F beschreibt in der 1. Auflage von 2006 des „Facharzt Geburtsmedizin“ eine Sektiofrequenz zwischen 20 und 30%. Gründe für die Zunahme der Frequenz sind unter anderem: Abnahme der maternalen Sektiorisiken, Zunahme von Sectiones bei Beckenendlage und Frühgeburtlichkeit, Zunahme von Wunschsectiones, u.a. [21]

In den USA ist die Sektiorate in den Jahren 1996-2007 um 53% gestiegen, und hat 2007 das bis dahin Maximum von 32% erreicht. [22]

Physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft

Die physiologischen Veränderungen beginnen mit der Empfängnis und dauern bis zu 6-8 Wochen postpartal an. Gleiches gilt für das thrombembolische Risiko.

Zu den Veränderungen zählen:

- gesteigerte Konzentration der Faktoren VII, VIII, X
- gesteigerte Konzentration des von Willebrand Faktors
- ausgeprägte Zunahme von Fibrinogen
- die Faktoren II, V, IX bleiben relativ unverändert
- Abnahme von freiem Protein S, zurückzuführen auf die Zunahme des Bindungsproteins C4b, einer Komponente des Komplementsystems
- 5-fache Zunahme des Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ1 (PAI-1)
- starke Zunahme des von der Plazenta produzierten PAI-2 im letzten Schwangerschaftsdrittel
- Erhöhung von Prothrombin Fragment 1 + 2 und Thrombin-Antithrombin-Komplex [14]

Andere Gründe für das erhöhte Risiko einer TVT sind die hormonellen Veränderungen in der Schwangerschaft, die hormonell induzierte Abnahme des venösen Abflusses und der Kompressionseffekt des graviden Uterus auf die Beckengefäße sowie die Vena cava inferior. Letzteres verursacht einen verminderten venösen Rückstrom mit Stase des Blutflusses im venösen System. [4,14,23] Dadurch kann es vor allem im letzten Schwangerschaftsdrittel im Bereich der Oberschenkelvenen zu einem sogenannten präthrombotischen Syndrom kommen. Charakterisiert wird es durch eine ausgeprägte venöse Stauung

(„Sludge“) im venösen System der unteren Extremität. Ein Übergang in eine TVT ist ohne adäquate Therapie möglich.

1.7.2 Risikofaktoren für eine VTE in der Schwangerschaft

Als wichtigster Risikofaktor gilt eine positive VTE-Anamnese. Bis zu 25% der auftretenden thrombembolischen Ereignisse in der Schwangerschaft sind Rezidivthrombosen. Das Risiko für ein Thromboserezidiv ist in der Schwangerschaft um das 3- bis 4-fache erhöht. [13,14]

In der nachfolgenden Tabelle sind die Odds Ratios (OR) für einige VTE-assoziierte Risikofaktoren in der Schwangerschaft aus einer Analyse von 14.335 Krankengeschichten des Nationwide Inpatient Sample aus den USA ersichtlich. Eine zugrundeliegende hereditäre Thrombophilie ist ein weiterer bedeutender Risikofaktor (s.u.), ebenso wie eine kardiale Vorerkrankung oder eine Kollagenose wie zum Beispiel ein SLE. Weitere Risikofaktoren sind Adipositas, eine Anämie, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus, eine arterielle Hypertonie, sowie Nikotinabusus. Dazu kommen noch Komplikationen in der Schwangerschaft bzw. während der Geburt wie z.B. Hyperemesis, Störungen des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts, peripartale Blutungen, Kaiserschnittentbindung (wie bereits oben ausgeführt), postpartale Infektionen, postpartale Blutungen und transfusionspflichtige Blutungsgeschehen. In der gleichen Studie zeigte sich, dass ein höheres Alter der Frau und die Zugehörigkeit zur schwarzen Bevölkerung ebenfalls VTE-Risikofaktoren darstellen. [14]

Tab. 3: Krankheiten und Komplikationen während der Schwangerschaft bzw. der Geburt assoziiert mit einem erhöhten VTE-Risiko

Risikofaktor	Odds Ratio	Konfidenzintervall
Herzkrankheit	7,1	6,2; 8,3
Sichelzellanämie	6,7	4,4; 10,1
Lupus	8,7	5,8; 13,0
Adipositas	4,4	3,4 ; 5,7
Anämie	2,6	2,2 ; 2,9
Diabetes	2,0	1,4 ; 2,7
Hypertonie	1,8	1,4 ; 2,3
Nikotinabusus	1,7	1,4; 2,1
Mehrlingsschwangerschaft	1,6	1,2; 2,1
Hyperemesis	2,5	2,0; 3,2
Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt	4,9	4,1; 5,9
Blutung antepartal	2,3	1,8; 2,8
Kaiserschnittentbindung	2,1	1,8; 2,4
Postpartale Infektion	4,1	2,9; 5,7
Blutung postpartal	1,3	1,1; 1,6
Transfusion	7,6	6,2; 9,4

Quelle: nach James AH. Venous Thromboembolism in Pregnancy. American Heart Association, Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29: 327

Eine vergleichbare Zusammenfassung von der DGGG über die Risikofaktoren für eine VTE in der Schwangerschaft und im Wochenbett ist in der Tabelle 4 zusammengestellt:

Tab. 4: Risikofaktoren für VTE in der Schwangerschaft und im Wochenbett

Präexistente Risikofaktoren	Neu auftretende oder transiente Risikofaktoren**
Alter > 35Jahren	Hyperemesis
Multiparität (>4 Geburten)	Dehydratation
Paraplegie	Ovarielles Überstimulations-Syndrom
Sichelzellanämie	Immobilität (>4 Tage) vor/nach der Geburt**, ***
Chronisch-entzündliche Erkrankungen	Präeklampsie
Angeborene maternale Herzfehler	Großer Blutverlust
Zustand nach Herzklappenersatz	Protrahierte Geburtsverläufe***
Myeloproliferative Erkrankungen	Vaginal-operative Entbindungen***
	Operative Maßnahmen in der Schwangerschaft oder dem Wochenbett***
	Trauma****
	Myometritis****
	Systemischer Lupus erythematodes****
	Kaiserschnitt, besonders Notsektio***, ****

**potentiell reversible oder erst später in der Schwangerschaft auftretende Risikofaktoren, die eine individuelle Anpassung der medikamentösen und nichtmedikamentösen Prophylaxe erfordern;

***für das Wochenbett spezifische Risikofaktoren;

****nach C.J. Lockwood (2007)

Quelle: nach Beckmann MW, Boosz AS. Kurzfassung der Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thrombembolie“. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2009; S.11

Thrombophile Situation

Frauen mit Thrombophilie haben sowohl während der Schwangerschaft, als auch im Wochenbett ein erhöhtes Thromboserisiko. Für hereditäre Thromboserisikofaktoren wird ein relatives Risiko von 3,4 bis 15,2 für eine schwangerschaftsassozierte Thrombose angegeben. [13]

Bei 20 bis 50% der Frauen, bei denen während der Schwangerschaft eine VTE nachgewiesen wird, lässt sich eine Thrombophilie feststellen. Sowohl die erworbenen als auch die angeborenen Thrombophilien erhöhen das Risiko. Das absolute VTE-Risiko bezogen auf die verschiedenen thrombophilen Mutationen ist in der Tabelle aus der Arbeit von Robertson et al zusammengefasst. [14]

Tab. 5: VTE-Risiko und Thrombophilie

Thrombophilie	Odds Ratio (Konfidenzintervall)
Homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation	34,40 (9,86; 120,05)
Heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation	8,32 (5,44; 12,70)
Homozygote Prothrombin-Gen-Mutation	26,36 (1,24; 559,29)
Heterozygote Prothrombin-Gen-Mutation	6,80 (2,46; 18,77)
Protein C-Mangel	4,76 (2,15; 10,57)
Protein S-Mangel	2,19 (1,48; 6,00)
Antithrombin-Mangel	4,76 (2,15; 10,57)

Quelle: nach James AH. *Venous Thromboembolism in Pregnancy*. American Heart Association, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 327

Hirsch et al. untersuchten Frauen mit Faktor-V-Leiden-Mutation in Bezug auf thrombembolische Komplikationen während oder nach Schwangerschaft bzw. während der Anwendung von oralen Kontrazeptiva. Zehn der 50 untersuchten Frauen waren heterozygot für die Mutation (20%). Sechs dieser 10 Frauen entwickelten eine PAE oder TVT im ersten Trimester, verglichen mit 3 Frauen aus den übrigen 40, welche keine Mutation aufwiesen. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die Faktor-V-Leiden-Mutation einen wichtigen Risikofaktor für thrombembolische Ereignisse während oder nach der Schwangerschaft oder während der Anwendung von oralen Kontrazeptiva darstellt. [24]

Bei einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation erhöht sich das VTE-Risiko in der Schwangerschaft um das 8-fache, eine homozygote Mutation erhöht das Risiko um das 34-fache. [25]

Findet man in der Anamnese einer Schwangeren ohne Thrombophilie eine stattgehabte VTE in einer früheren Schwangerschaft, besteht prinzipiell ein erhöhtes VTE-Risiko in einer neuerlichen Schwangerschaft. Wenn nun jedoch auch zusätzlich eine Thrombophilie diagnostiziert wird (z.B.: eine heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation), steigt das VTE-Risiko nochmals an. Deshalb sollten alle Patientinnen mit anamnestischer Schwangerschaftsthrombose auf Thrombophilie getestet werden. Von praktischer Bedeutung sind folgende Defekte: Antithrombin III-Mangel, Kombinationsdefekte (gleichzeitige heterozygote Faktor V- und Prothrombin-Mutation), homozygote Defekte (Faktor V- bzw. Prothrombin-Mutation) sowie ein Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom. Ein vermindertes Protein S ist während der Schwangerschaft physiologisch. Echte Protein S- oder

Protein C-Mangelzustände sind selten vorhanden. Wenn sie jedoch bereits bekannt sind, stellen sie einen starken thrombophilen Faktor dar, der in der Schwangerschaft zusätzlich verstärkt wird. [7]

Außerdem ist ein Thrombophilie-Screening bei Frauen mit habituellen Aborten zum Ausschluss eines Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms gerechtfertigt, aufgrund des nachgewiesenen Zusammenhangs zwischen dieser Thrombophilie und Fehlgeburten. Für diese Frauen soll eine Therapie mit NMHs in Erwägung gezogen werden. [26]

1.7.3 Diagnostik der Venenthrombose in der Schwangerschaft

Die VTE-Diagnostik in der Schwangerschaft gestaltet sich schwierig, denn klinische VTE-Zeichen sind bei Schwangeren unspezifisch und unzuverlässig. So findet man z.B. auch ohne TVT geschwollene Beine häufig während der Schwangerschaft. [7] Andererseits sind 80% der TVTs in der Schwangerschaft von Schmerzen und Schwellung einer Extremität begleitet. [14]

Der diagnostische Prozess kann bei der Schwangeren nicht gleich wie außerhalb der Schwangerschaft ablaufen. Da bisher noch kein Diagnosealgorithmus getestet wurde, empfehlen die S3 Leitlinien eine individuelle Vorgehensweise. Nach Anamnese und klinischer Untersuchung soll der diagnostische Prozess mit der Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit (KW) begonnen werden. D-Dimere sind nur begrenzt verwertbar, da es während der Schwangerschaft zu einem physiologischen Anstieg derselben kommt. Man kann sich aber an schwangerschaftsadaptierte Referenzwerte halten (s.u.). Es kann davon ausgegangen werden, dass ein negativer D-Dimer-Test eine VTE praktisch ausschließt. Von Seiten der bildgebenden Verfahren ist die Sonographie der Bein- und Beckenvenen die Methode der Wahl zur Diagnostik einer TVT. [7]

Scarsbrook A.F. et al veröffentlichten in England einen von ihnen empfohlenen Algorithmus zur Diagnostik der TVT während der Schwangerschaft. Auch hier ist der Kompressionsultraschall der tiefen Beinvenen das Untersuchungsmittel der Wahl. Fällt der Test positiv aus, das heißt eine TVT kann objektiviert werden, so wird eine entsprechende Therapie empfohlen. Fällt der Test negativ aus, so soll dieser eine Woche später nochmals wiederholt werden. Ist das Ergebnis dann wieder negativ, ist keine Therapie indiziert, aber die Patientin soll weiterhin klinisch

beobachtet werden. Abb. 3 gibt einen Überblick über den empfohlenen Algorithmus: [27]

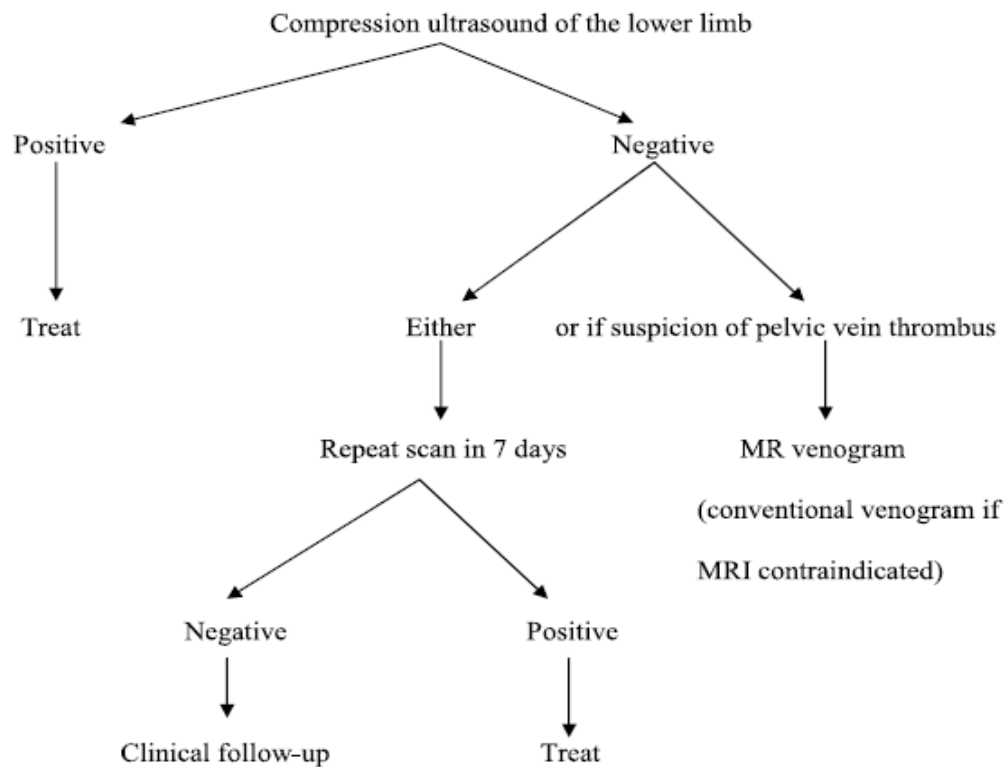


Abb. 3: Algorithmus zur Diagnostik einer TVT in der Schwangerschaft

Quelle: nach Scarsbrook AF, Evans AL, Owen AR, Gleeson FV. *Diagnosis of suspected venous thromboembolic disease in pregnancy. Clinical Radiology. 2006; 61: 1-12*

D-Dimer-Tests

D-Dimere entstehen als Produkte der Fibrinolyse. Jede Aktivierung der Gerinnungskaskade hat eine Aktivierung der Fibrinolyse zur Folge. Deshalb werden D-Dimere auch als Marker für eine gesteigerte Gerinnungsaktivität verwendet. Sie sprechen allerdings nicht spezifisch für Thrombosen, sondern sind bei jeder Form von vermehrter Gerinnungsaktivität erhöht, wie z.B. bei Entzündungen, Traumata, Operationen, Schwangerschaft oder bei schweren Blutungen. Erhöhte D-Dimer-Werte sind nicht spezifisch für das Vorliegen einer thrombembolischen Erkrankung.

Aufgrund des physiologischen D-Dimer-Anstiegs während der Schwangerschaft sind D-Dimer-Werte nur begrenzt verwertbar. [7]

Eine Auflistung der empfohlenen Referenzbereiche für den Ausschluss einer VTE bzw. zur Risikoabwägung in der Schwangerschaft findet sich in Tabelle 6: [28]

Tab. 6: Referenzbereiche zum Ausschluss einer VTE bzw. zur Risikoabwägung

Patientengruppe	D-Dimer-Konzentration ($\mu\text{g/l}$)
Schwangere im 1. Trimenon	Bis 701
Schwangere im 2. Trimenon	Bis 1205
Schwangere in der 1. Hälfte des 3. Trimenons	Bis 1672
Schwangere in der 2. Hälfte des 3. Trimenons	Bis 2584

Quelle nach: Vgl. Uhl B. *Gynäkologie und Geburtshilfe compact*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag; 4. Auflage 2010. S.150

Kompressionssonographie

Dieses diagnostische Mittel ist zum Nachweis und Ausschluss einer symptomatischen Beinvenenthrombose heute das Mittel der Wahl. Eingeschränkt aussagekräftig ist diese jedoch z.B. bei massiven Ödemen, Hämatomen, bei starken Schmerzen, Wunden, Narben, bei adipösen, immobilen oder inkomplianten Patienten und bei schwierigen Schallbedingungen im Bereich der Beckenvenen speziell in der Schwangerschaft. [7]

Phlebographie

Die Phlebographie wird aufgrund der Strahlenbelastung des Feten nur in Ausnahmefällen eingesetzt. Als Alternative wird die MR-Phlebographie diskutiert, wobei es nach wie vor unzureichende Daten zur Applikation von MR Kontrastmittel während der Schwangerschaft gibt. Weiters ist unklar, ob ein großes Magnetfeld, wie das während der MR Untersuchung aufgebaute, nicht selbst in der Frühschwangerschaft teratogen wirken kann. [7]

Umfelddiagnostik

Thrombophilie Diathesen, angeborene oder erworbene Venenanomalien oder maligne Grunderkrankungen können Ursache für die Entstehung von Thrombosen sein. Deren Abklärung ist sinnvoll, wenn dadurch ein Rezidiv der thrombembolischen Erkrankung vermieden oder auch ein Tumor zu einem prognostisch günstigeren Zeitpunkt entdeckt werden kann.

Thrombophilien begünstigen die Erstmanifestation einer Thrombembolie. Dies gilt jedoch mit Ausnahme des Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms nicht für das Rezidiv der Erkrankung. Deshalb hat die Abklärung einer Thrombophilie für die Diagnostik und weiterführende Therapie der akuten TVT nur eingeschränkte Bedeutung. Nur bei Verdacht auf ein Antiphospholipid-Anikörper-Syndrom oder bei gehäuftem Auftreten der Erkrankung unter erstgradigen Verwandten kann die Thrombophilie-Testung routinemäßig sinnvoll sein. Dies gilt auch und vor allem für gesunde weibliche Angehörige von VTE-Patienten zur Einschätzung des Thromboserisikos bei Kontrazeption und Schwangerschaft. [8]

1.7.4 Diagnostik der Lungenembolie in der Schwangerschaft

Die Schwangerschaft an sich erhöht bereits die klinische Wahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie. Unter Berücksichtigung des physiologischen D-Dimer-Anstiegs in der Schwangerschaft, sollte auf adaptierte Referenzwerte zurückgegriffen werden, die jedoch ihrerseits nur mäßig validiert sind. Jeder Verdacht auf eine PAE muss abgeklärt werden. Die Strahlenexposition ist in den ersten zwei Dritteln der Schwangerschaft als besonders kritisch zu prüfen. Der Einsatz ist jedenfalls gerechtfertigt, um eine PAE definitiv auszuschließen bzw. nachzuweisen. Bevorzugt wird hier die Mehrschicht-Spiral-CTA durchgeführt, wobei die Ganzkörperstrahlendosis inklusive Uterus relativ gering ist. [7]

1.7.5 Prophylaxe der venösen Thrombembolie

Die meisten Methoden zur VTE-Prophylaxe sind nebenwirkungsbehaftet. Da das absolute Risiko für eine VTE prinzipiell niedrig ist, ist es möglich, dass die Nebenwirkungen einer VTE-Prophylaxe den Nutzen überwiegen. Es profitieren im Allgemeinen all jene Frauen, deren Risiko für eine VTE höher ist, als das Risiko für eine Blutungskomplikation nach Heparin-gabe. Einen Nutzen von der

Antikoagulation haben demnach z.B. schwangere Frauen mit einer früheren Thrombose, oder auch Frauen mit erworbener oder angeborener Thrombophilie. [14]

In der 2006 im American Journal of Obstetrics and Gynecology veröffentlichten Studie von James AH et al zur Evaluierung von Inzidenz, Risikofaktoren und Mortalität der schwangerschaftsassozierten VTE wird angegeben, dass sowohl das Auftreten einer VTE während der Schwangerschaft, als auch angeborene oder erworbene Risikofaktoren für eine VTE (siehe Thrombophilie) mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein schlechtes Outcome in der Schwangerschaft einhergehen. Ein schlechtes Schwangerschaftsoutcome wird definiert als vorzeitige Plazentalösung, Präeklampsie, fetale Wachstumsrestriktion, Totgeburt oder habituelle Aborte. [29]

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Antikoagulation bei Frauen mit Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom und bei Frauen mit angeborener Thrombophilie das Outcome der Schwangerschaft deutlich verbessert. Jenen Frauen mit einer sehr hohen Schwangerschaftsmortalität aufgrund eines massiv erhöhten Thromboserisikos sollte eventuell nach klarer Risiko/Nutzen Abwägung und Aufklärung der Patientin von einer Schwangerschaft abgeraten werden. Dazu zählen Frauen mit mechanischen Herzklappen, mit chronischer thrombembolischer pulmonaler Hypertonie, rezidivierenden Thrombosen trotz adäquater Antikoagulation und massiven Herzinfarkten in der Anamnese. [14]

Die Cochrane Collaboration veröffentlichte 2010 neueste Daten zur VTE-Prophylaxe in der Schwangerschaft und der frühen Postpartalperiode. Dreizehn Studien, welche verschiedene Methoden der Thromboseprophylaxe beschreiben und Untersuchungen an insgesamt 1.774 Frauen beinhalten, wurden miteinander verglichen. Vier davon verglichen Methoden der pränatalen Prophylaxe: NMH verglichen mit UFH (2 Studien), Heparine verglichen mit keiner Behandlung (2 Studien). Acht Studien behandelten die postpartale Prophylaxe nach Kaiserschnittentbindung: Hydroxyethyl-Stärke verglichen mit UFH (1 Studie), Heparin verglichen mit Placebo (4 Studien), UFH verglichen mit NMH (3 Studien). Eine Studie untersuchte die Prophylaxe in der Post-Partalperiode mit UFH verglichen mit gar keiner Behandlung. In den Studien konnte nicht klar gezeigt werden, welche die sicherste VTE-Prophylaxe Methodik während bzw. nach der Schwangerschaft und nach einer Sektio ist. Die Cochrane Collaboration empfiehlt,

sich vorerst mangels Daten, in der Behandlung nach wie vor an den Guidelines des Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), des National Institute for Clinical Excellence in England, und der ACCP (American College of Chest Physicians) zu orientieren. [30]

Die RCOG Richtlinien von 2009 empfehlen, dass für alle Frauen das individuelle VTE-Risiko in der Frühschwangerschaft durch gezielte Befragung über VTE-assoziierte Risikofaktoren (z.B. Eigen- und Familienanamnese hinsichtlich VTE, Thrombophilie, BMI, Nikotinabusus u.a.) ermittelt wird. Die Frauen können dadurch anschließend in eine der drei Risikogruppen (hoch, mittel, niedrig) eingestuft werden. Jene mit hohem VTE-Risiko während der Schwangerschaft sowie nach Sektio, sollten für eine Thromboseprophylaxe vorgesehen werden. [39]

Blanco-Molino et al. analysierten die VTE-Ereignisse während der Schwangerschaft und postpartal, verglichen mit VTE-Ereignissen bei nichtschwangeren Frauen desselben Alters, ausgehend von Frauen im RIETE Register. Untersucht wurden die Ergebnisse von 11.630 Frauen mit symptomatischer akuter VTE, 848 davon waren jünger als 47 Jahre. Von diesen waren 72 Frauen schwanger, 64 Frauen hatten eine VTE postpartal. Die Daten ergaben, dass von den 72 schwangeren Frauen 29 (40%) eine VTE im ersten Schwangerschaftsdrittel entwickelten. Im zweiten Trimester entwickelten 13 Frauen eine VTE und im dritten Trimester 30. Deshalb wird empfohlen, sollte eine Thromboseprophylaxe indiziert sein, mit dieser bereits im ersten Trimester zu beginnen, da das VTE-Risiko in allen Trimestern annähernd gleich ist. [16]

In den Leitlinien der DGGG findet man eine Unterteilung des VTE-Risikos in 3 Gruppen, wie in Tabelle 7 dargestellt:

Tab. 7: Risikokonstellation in der Schwangerschaft

Niederes VTE-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> - Schwangere mit familiärer Thromboseanamnese - Schwangere mit thrombophilen Faktoren ohne eigene oder familiäre Thromboseanamnese
Mittleres VTE-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> - Schwangere mit Thrombose in der Eigenanamnese ohne hereditäres thrombophiles Risiko - Schwangere mit wiederholten Spontanaborten oder schwerer Präeklampsie/HELLP-Syndrom und Thrombophilie (angeboren, erworben) ohne Thrombose in der Eigenanamnese - Schwangere mit homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation in der Eigenanamnese - Schwangere mit niedrigem Risiko und zusätzlichen Risikofaktoren (Adipositas, Präeklampsie, Infektion, Bettlägerigkeit)
Hohes VTE-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> - Schwangere mit wiederholter Thrombose in der Eigenanamnese - Schwangere mit homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation oder kombinierten thrombophilen Faktoren und einer Thrombose in der Eigenanamnese

Quelle: nach Beckmann MW, Boosz AS. Kurzfassung der Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thrombembolie“. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2009; S.11

Nach der jeweiligen Risikokonstellation richtet sich die entsprechende Prophylaxe. Bereits ein einzelner zusätzlicher „Niedrigrisikofaktor“ (wie z.B. eine Sektio statt vaginaler Entbindung) kann die Schwangere aus dem Niedrigrisikobereich in den Bereich eines mittleren oder hohen Risikos verschieben. [4]

Zur VTE-Prophylaxe zählen die allgemeinen Basismaßnahmen, die physikalischen Maßnahmen, sowie die medikamentösen Maßnahmen. Die Basismaßnahmen beinhalten Frühmobilisation, Bewegungsübungen, sowie regelmäßige und ausreichende Flüssigkeitszufuhr. Diese sollten bei allen Patienten angewandt werden. Zu den physikalischen Maßnahmen zählen die medizinischen Thrombose-Prophylaxe-Strümpfe. Sie sollten die medikamentöse Therapie nicht ersetzen, aber zusätzlich unterstützen. [4] Die Stützstrümpfe unterstützen den

venösen Abstrom und verringern so das Stase-Risiko im venösen Kreislauf. [5]
Werden bei einer Schwangeren Risikofaktoren identifiziert, sollten die nichtmedikamentösen Maßnahmen zusätzlich zur Prophylaxe mit NMH bis 6 Wochen postpartal zur Anwendung kommen. [4]

Medikamentöse VTE-Prophylaxe

NMHs werden den UFHs zur VTE-Prophylaxe bevorzugt. [31] Azetylsalicylat (ASS) sollte mangels Wirksamkeit auf Thromben im venösen Kreislauf nicht für die VTE-Prophylaxe verwendet werden. [4,15]

Bates SM et al vom American College of Chest Physicians empfehlen bei Zustand nach einer einzigen anamnestisch stattgefundenen VTE vor der Schwangerschaft und nicht mehr nachweisbaren Risikofaktoren für diese, die klinische Beobachtung während der Schwangerschaft mit anschließender postpartaler medikamentöser Prophylaxe. Kann zusätzlich zur stattgefundenen VTE eine Thrombophilie ermittelt werden, empfiehlt sich neben der postpartalen Prophylaxe auch eine pränatale medikamentöse VTE-Prophylaxe. [31]

Folgende Medikamente sind zur VTE-Prophylaxe zugelassen:

Tab. 8: Zugelassene Medikamente zur VTE-Prophylaxe

	Spezielle Hinweise	Wirkung	HWZ	Elimination
Heparine	Besser NMHs (wegen niedrigerem Blutungs- und HIT-II Risiko). Monitoring der Anti-Xa-Aktivität nur bei schwerer Niereninsuffizienz. Regelmäßige Thrombozytenkontrollen bis zum 14. Tag nach Therapiebeginn (HIT-II)	Potenzierung der Antithrombinwirkung gegenüber Thrombin und Faktor Xa	NMH: 4h UFH: 2h	Renal (UFH, NMH) & Hepatisch (nur UFH)
Danaparoid	Monitoring der Anti-Xa-Aktivität nur bei schwerer Niereninsuffizienz. Einsatz v.a. bei Patienten mit HIT-II.	Antithrombin-vermittelte Faktor Xa-Hemmung	24h	Renal
Fondaparinux	Kumulationsgefahr bei stark eingeschränkter Nierenfunktion. Einsatz erst 6 Stunden nach der Operation (Blutungsgefahr)	Antithrombin-vermittelte Faktor Xa-Hemmung	17h	Renal
Thrombin-inhibitoren	Einsatz v.a. bei Patienten mit HIT-II. Kumulationsgefahr bei stark eingeschränkter Nierenfunktion.	Direkte Thrombinhemmung	0,8- 1,5h	Renal (Hirudin) Hepatisch (Argatroban)
Vitamin K-Antagonisten (Cumarine)	Individuelle Dosisanpassung und INR-Kontrollen (2,0-3,0) notwendig. Kontraindikation ab der 6.SSW!	Synthesehemmung der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren	24- 120h	Hepatisch

Quelle: nach Beckmann MW, Boosz AS. Kurzfassung der Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thrombembolie“. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2009 ; S.7

Pränatale VTE – Prophylaxe

Die DGGG empfiehlt: Basismaßnahmen wie Mobilisation und ausreichende Flüssigkeitszufuhr sollten allen Schwangeren empfohlen werden. Hinsichtlich physikalischer Maßnahmen sollten Thromboseprophylaxestrümpfe zur Anwendung kommen. Sollte sich das Risiko einer Schwangeren aufgrund von zusätzlichen Faktoren (z.B. Adipositas, Immobilisation) zu einem mittleren Risiko erhöhen, sollte außerdem noch eine medikamentöse Prophylaxe angewandt

werden. Hat eine Schwangere ein hohes Risiko für eine VTE, sollte eine NMH-Prophylaxe in Hochrisiko-Dosierung so früh als möglich (bei positivem Schwangerschaftstest) gestartet werden und bis zur vollständigen Beseitigung aller Risikofaktoren beibehalten werden. Selbst bei längerer Therapie mit NMH gibt es derzeit (im Gegensatz zum unfraktionierten Heparin) keine klaren Hinweise auf eine osteoporoseförderliche Wirkung dieser Substanzen. [4,15]

Tab. 9: Umfang der VTE-Prophylaxe

	VTE-Prophylaxe mit: (hohe Evidenzstärke)	ggf. zusätzlich: (schwache Evidenzstärke)
Niedriges VTE-Risiko	Basismaßnahmen: Frühmobilisation, Bewegungsübungen, adäquate Hydrierung	Medizinische Thrombose- Prophylaxe-Strümpfe (MTPS)
Mittleres VTE-Risiko	Medikamentöse VTE- Prophylaxe & Basismaßnahmen	Medizinische Thrombose- Prophylaxe-Strümpfe (MTPS)
Hohes VTE-Risiko	Medikamentöse VTE- Prophylaxe & Basismaßnahmen	Medizinische Thrombose- Prophylaxe-Strümpfe (MTPS)

Quelle: nach Beckmann MW, Boosz AS. Kurzfassung der Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thrombembolie“. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2009; S.5

Intrapartale VTE – Prophylaxe

Ab dem Beginn der regelmäßigen Wehentätigkeit soll die medikamentöse Therapie (NMH) gestoppt werden. Weder bei der vaginalen Entbindung, noch bei einer Sektio, besteht 12 Stunden nach der letzten Dosis NMH ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko. Die physikalischen Maßnahmen sollten während einer Kaiserschnittentbindung unbedingt weitergeführt werden. [4]

Postpartale VTE – Prophylaxe

Um Blutungskomplikationen nach der Entbindung zu verringern, sollte mit der Antikoagulation bei vaginaler Entbindung mindestens 12 Stunden, und bei Kaiserschnittentbindung mindestens 24 Stunden gewartet werden. [14]

Postpartal ist die VTE-Inzidenz am höchsten. Hat eine Frau vor der Entbindung eine medikamentöse Therapie erhalten, so sollte diese auch postpartal

weitergegeben werden. NMHs werden aus oben ausgeführten Gründen bevorzugt. [4]

Ist bei Patientinnen während der Schwangerschaft eine VTE aufgetreten, so sollte eine Antikoagulation für drei bis sechs Monate postpartal fortgesetzt werden. Da eine Antikoagulation mit den in Österreich verwendeten Vitamin K Antagonisten (Acenocoumarol, Phenprocoumon) in die Muttermilch übertritt, wäre im Falle einer Antikoagulation der Mutter mit diesen Substanzen eine Vitamin K Gabe beim Neugeborenen indiziert, um eine Antikoagulation des Kindes zu vermeiden. Diese Vitamin K Gabe (in Tropfenform) ist äußerst unpraktikabel, sodass bei einer stillenden Mutter im Sinne der Sicherheit von Mutter und Kind auf eine Antikoagulation mit einem NMH Präparat zurückgegriffen wird. Stillt die Mutter ab und es besteht nach wie vor die Indikation für eine Antikoagulation, ist eine Einleitung mit einer Vitamin K Antagonisten Therapie darauffolgend möglich. Es empfiehlt sich, Frauen mit Thrombophilie oder anamnestischer Thrombose, welche nicht mit Antikoagulanzen behandelt werden, von Östrogen-haltigen Kontrazeptiva abzuraten. [14]

Bei Hochrisikofaktoren empfiehlt die DGGG eine medikamentöse und physikalische Prophylaxe für 6 Wochen postpartal. Bei Frauen mit Niedrigrisikofaktoren aber Kaiserschnittentbindung wird neben den physikalischen Maßnahmen ebenfalls auch zur medikamentösen Prophylaxe geraten. Ob eine medikamentöse Prophylaxe mit NMHs nach Sektio die VTE-Rate wirklich verringert, ist bisher nicht gesichert. [4]

Die RCOG empfiehlt eine Thromboseprophylaxe nach Kaiserschnittentbindung bei folgenden VTE-Risikofaktoren: Notsektio, Körpergewicht über 80kg, mehr als 4 Schwangerschaften, Varizen, Präeklampsie, Immobilität für mehr als 4 Tage vor der Entbindung, ausgedehnte große Becken- oder Abdomenoperation, Frauen mit anamnestischer VTE bzw. VTE in der Familienanamnese, bei Thrombophilie, Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, Lähmung der unteren Gliedmaßen, sowie eine zu diesem Zeitpunkt stattfindende akute Erkrankung (z.B.: begleitende Infektionserkrankung). [32]

Blondon M. et al untersuchten den Nutzen einer Thromboseprophylaxe mit NMHs nach Sektio. Hierfür konstruierten sie ein Entscheidungsmodell zur Evaluierung

von Vorteilen und Risiken einer 7-tägigen NMH-Prophylaxe bei Patientinnen nach Sektio, verglichen mit Sektiopatientinnen ohne Prophylaxe, bei gesunden Frauen ohne VTE in der Anamnese. Die Vorteile einer NMH-Prophylaxe nach Sektio übertrafen die Risiken, zum Beispiel für eine Blutung, allerdings ist der Vorteil nur sehr gering für Frauen ohne Risikofaktoren. Liegen Risikofaktoren vor, zum Beispiel die Durchführung einer Notsektio, BMI >25kg/m², Nikotinabusus, oder eine Kombination von diesen Faktoren, wird die Zahl von durch NMHs induzierten Blutungskomplikationen durch die Reduktion von VTE-Ereignissen weit übertroffen, und es ergibt sich ein Vorteil hinsichtlich der Mortalität. Obwohl der individuelle Nutzen der NMH-Therapie sehr gering erscheint, kann dennoch jedes Jahr eine signifikante Zahl an VTE-Ereignissen durch die Therapie verhindert werden.

Dieses Modell endete nach 3 Monaten, was auch der empfohlenen Behandlungsdauer einer durch Schwangerschaft oder postpartal ausgelösten VTE entspricht. [33]

Aufgrund des Mangels an randomisierten kontrollierten Studien zu diesem Thema, beziehen sich Empfehlungen bezüglich Thromboseprophylaxe nach Sektio auf Expertenmeinungen. Empfohlen wird eine NMH-Prophylaxe für 7-14 Tage für alle Patientinnen nach Kaiserschnittentbindung, oder zumindest für jene Frauen, mit hohem Risikopotential. [33]

Am Universitätsklinikum Graz werden routinemäßig alle Patientinnen nach einer Sektio während des gesamten stationären Aufenthalts bis zur Entlassung mit einem NMH Präparat in Hochrisikoprophylaxe-Dosierung (z.B.: 40mg Enoxaparin oder 5.000 I.E. Dalteparin) 1xtgl. s.c. versorgt. Bei Risikopatientinnen (Status post Thrombose, u.a., siehe oben) wird diese prophylaktische Maßnahme bis 6 Wochen postpartal empfohlen. Außerdem werden physikalische Maßnahmen im Sinne von Kompressionsstrümpfen zumindest für die Dauer des stationären Aufenthaltes empfohlen. In der Praxis wird diese prophylaktische Maßnahme eher an die Individualumstände der Patientinnen angepasst (Mobilisationsgrad der Frau, Vorliegen einer Varikosis oder Thrombose, Ablehnung der Strümpfe, u.a.).

1.7.6 Therapie der TVT

Die Therapie ist abhängig vom Schwangerschaftsalter, vom Alter der Thrombose und von der Lokalisation. Die Therapie erfolgt mittels Antikoagulation mit Heparin (üblicherweise niedermolekulares Heparin) sowie mit einer Kompressionstherapie, um sowohl eine PAE mit all ihren Folgen und Konsequenzen, als auch das Auftreten eines PTS zu verhindern. Um das PAE-Risiko so gut wie möglich zu reduzieren, soll sobald wie möglich mit der Antikoagulation begonnen werden. [21] Für schwangere Frauen mit akuter VTE sind die Empfehlungen laut den ACCP-Guidelines wie folgt: Eine subkutane NMH- oder UFH-Therapie soll während der gesamten restlichen Schwangerschaft durchgeführt werden und für mindestens 6 Wochen postpartal fortgeführt werden. [31]

Antithrombinabhängige Antikoagulantien

○ *Unfraktioniertes Heparin (UFH)*

Es wirkt gerinnungshemmend, in dem es mit Antithrombin einen Komplex bildet und die Inaktivierung von Thrombin durch Antithrombin um das Tausendfache beschleunigt. Außerdem fördert der Komplex auch die Inaktivierung von Faktor Xa. Die Applikation erfolgt parenteral. Die Therapiekontrolle erfolgt über die aPTT. UFH ist nicht plazentagängig und tritt nicht in die Muttermilch über. Es kann daher in der Schwangerschaft und Stillzeit angewandt werden. Aufgrund von unten genannten Nachteilen gegenüber NMHs, wird es in Österreich kaum noch zur VTE-Therapie in der Schwangerschaft angewandt.

Zu den Nebenwirkungen zählen ein erhöhtes Blutungsrisiko, Osteoporose, selten kommt es zu einem reversiblen Haarausfall und allergischen Reaktionen sowie einer heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT):

- HIT I: Diese tritt mit einer Häufigkeit von 5-10% auf und setzt innerhalb der ersten 4 Tage nach Therapiebeginn ein. Außerdem wird dadurch die Plättchenzahl um 20-30% des Ausgangswertes gesenkt. Die HIT I ist reversibel.
- HIT II: Diese Form ist seltener (0,5-3%), hat aber einen schwereren und häufig lebensbedrohlichen Verlauf mit einer Letalität von 20 bis 30%. Sie tritt zwischen dem 5. und 11. Tag nach Therapiebeginn auf und führt zu einem Abfall der Plättchen bis auf 50.000/ μ L. Trotz der niedrigen Plättchenzahlen wird

ein Auftreten von thrombembolischen Komplikationen in 40% aller Fälle beobachtet.

Eine Antagonisierung der UFH-Therapie erfolgt mit Protamin. [6]

UFH findet seine Anwendung bei hochgradiger Niereninsuffizienz sowie im Rahmen gefäßrekanalisierender Maßnahmen. [21]

- *Niedermolekulare Heparine (NMH)*

NMHs (engl. Low molecular weight heparins = LMWH) bilden auch mit AT einen Komplex und beschleunigen vor allem die Inaktivierung des Faktors Xa. Ein großer Vorteil gegenüber den UFHs liegt in der subkutanen Applikationsmöglichkeit, wodurch die ambulante Therapie von Venenthrombosen ermöglicht wird. Die Dosierung erfolgt körperrgewichtsadaptiert. NMHs sind nicht plazentagängig und treten nicht in die Muttermilch über. Bei Schwangeren wird die Anti-F-Xa-Aktivität zur Therapiekontrolle im Plasma gemessen.

Die Effektivität und Sicherheit der NMHs für die VTE-Prophylaxe sowie für die Therapie von VTE-Ereignissen bei Schwangeren wird im Review von Greer IA. et al unter Zusammenfassung von mehreren Studien bis zum Jahr 2003 dargestellt. Insgesamt wurden 2.777 schwangere Frauen eingeschlossen. In 15 Studien (174 Patientinnen) war die Indikation für die NMH-Gabe die Therapie von akuter VTE, in 61 Studien (2.603 Patientinnen) waren Thromboseprophylaxe oder ungünstiges Schwangerschaftsoutcome die Indikation für die Gabe von NMHs. Es wurden keine mütterlichen Todesfälle berichtet. In 0,86% wurden VTE-Ereignisse berichtet. Hämorrhagien ereigneten sich in 1,98%, allergische Hauterscheinungen in 1,80%, HIT in 0%, Thrombozytopenie in 0,11% und osteoporotische Frakturen in 0,04% aller schwangeren Frauen. Bei 94,7% der Patientinnen wurden Lebendgeburten berichtet. Darunter waren 85,4% Frauen, welche die NMH-Therapie aufgrund von habituellen Aborten erhielten. Zusammenfassend sind NMHs in der Behandlung und Prävention von VTE in der Schwangerschaft sowohl sicher, als auch effektiv. [35]

Im Vergleich zu UFHs haben NMHs ein niedrigeres Blutungs- und HIT-II Risiko. Beim Auftreten von Blutungen kann Protaminsulfat als Antidot verabreicht werden,

es ist jedoch nicht mit einer 100%igen Antagonisierbarkeit des NMH Präparates zu rechnen. Außerdem ist die Entwicklung einer Osteopenie bei Langzeitanwendung von NMHs seltener als bei UFHs. Ein weiterer Vorteil der NMHs liegt in der längeren Halbwertszeit. [31] In der RCOG Green-top Guideline wird NMH als sichere Alternative während der Schwangerschaft zu UFH angegeben. [34]

Die American Heart Association empfiehlt eine peripartale Umstellung auf UFH bei mit NMH therapierten Patientinnen aufgrund der kürzeren Halbwertszeit der Substanz. Dies führt zu einer geringeren Wahrscheinlichkeit eines epiduralen oder spinalen Hämatoms bei Regionalanästhesie. [14] Die DGGG stimmt dieser Umstellung grundsätzlich nicht zu, sondern empfiehlt einen Stop der NMH-Therapie ab dem Beginn einer regelmäßigen Wehentätigkeit (s.o.). Eine peripartale Umstellung auf UFH soll eher nur bei Patientinnen mit sehr hohem Thromboserisiko (z.B. künstlicher Mitralklappe u.a.) erfolgen, um die VTE-Prophylaxe möglichst lange bis kurz vor der Geburt aufrecht zu erhalten. Während der Geburt kann die Prophylaxe mit UFH aufgrund der kürzeren Halbwertszeit im Vergleich zu NMH besser gesteuert werden. [4]

- *Fondaparinux*

Es handelt sich um ein synthetisch hergestelltes Pentasaccharid, das als selektiver Faktor Xa-Inhibitor unter Mitwirkung von AT wirkt. Es wird mit einer Dosierung von 2,5mg s.c. zur Thromboseprophylaxe einmal pro Tag verabreicht. Durch Heparinase I kann die Aktivität von Fondaparinux gehemmt werden. Es ist zur VTE-Prophylaxe bei Hochrisikopatienten zugelassen. Weiters wird das Präparat auch in der Dosis 5mg, 7,5mg und 10mg zur VTE-Therapie zugelassen. [6]

Für Fondaparinux sind wenige Daten für die Anwendung in der Schwangerschaft bekannt. Dempfle et al fanden einen transplazentaren Übertritt der Substanz in 5 Frauen, welche das Medikament bis zu 101 Tage aufgrund einer Heparinunverträglichkeit verabreicht bekamen. Es wurden jedenfalls keine nachteiligen Effekte für die Neugeborenen beobachtet. [14]

- *Danaparoid*

Dieses Heparinoid inaktiviert vor allem den Faktor Xa. Es kann bei Patienten mit HIT II erfolgreich angewandt werden, um die antithrombotische Therapie fortzusetzen. Das Heparinoid wird zweimal am Tag s.c. in einer Dosierung von 750 I.E. zur Thromboseprophylaxe injiziert.

Zu den Nebenwirkungen zählen schwere Blutungen. Die Therapie kann mit fresh frozen plasma unterbrochen werden. [6]

Direkte Thrombininhibitoren

- *Hirudin*

Hirudin ist ein selektiver Hemmstoff des Thrombins. Es wirkt unabhängig vom AT. Die beiden rekombinanten Hirudinpräparate sind Lepirudin und Desirudin. [6]

- *Vitamin-K-Antagonisten: Cumarinderivate*

Vitamin K ist für die γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, und X, Protein C und Protein S erforderlich. Die gerinnungshemmende Wirkung der Vitamin-K-Antagonisten liegt darin, dass sie die Wirkung des Vitamin K hemmen und dadurch die Vitamin-K-abhängig gebildeten Gerinnungsfaktoren sowie Protein C und Protein S in der Leber als unvollständige Acarboxy-Vorstufen gebildet werden.

Für die antithrombotische Therapie sind Phenprocoumon (Marcoumar®), Acenocoumarol (Sintrom®) und Warfarin (Coumadin®) von Bedeutung. Der maximale Effekt dieser Substanzen wird allerdings erst nach 24 bis 36 Stunden erreicht. In diesem relativ langen Zeitraum kann es zu einem erhöhten Thromboserisiko kommen. Deshalb müssen die Patienten bis zum Wirkungseintritt der Cumarine noch mit Heparin antikoaguliert werden, um das Auftreten thrombembolischer Ereignisse zu verhindern. Die Wirkung der Cumarine kann durch Vitamin K bzw. durch Applikation von Faktorenkonzentraten aufgehoben werden.

Die Applikation der VKA Therapie erfolgt enteral, man spricht daher von so genannten oral wirksamen Antikoagulantien. Die Kontrolle der Cumarintherapie

erfolgt über die Bestimmung der Prothrombinzeit bzw. der INR. Einer Prothrombinzeit von 25% bis 40% entspricht einer INR von 1,6 bis 2,1. Der Zielbereich bei der Verlaufskontrolle der Therapie der VTE liegt bei INR 2,0 bis 3,0.

Zu den Nebenwirkungen zählen Blutungen, allergische Reaktionen, gastrointestinale Unverträglichkeiten, Haarausfall sowie Cumarinnekrosen.

Cumarine sind plazentagängig. Sie treten auch – mit Ausnahme von Warfarin – in die Muttermilch über und können so auf den Säugling übertragen werden. Cumarininduzierte Embryopathien treten vor allem zwischen der 6. und 12.SSW auf. Dazu zählen nasale Hypoplasie, Höckerstirn, aufgelockerte Epiphyse, ZNS-Anomalien und fetale Blutungen. Fetopathien wie Anomalien des ZNS und der Augen, können während der gesamten Schwangerschaft auftreten. [6]

Warfarin hat in der Zeit der Organogenese zwischen der 4. und der 8. Schwangerschaftswoche ein 14,6 bis 56%iges Risiko für eine Fehlgeburt, und ein 30%iges Risiko für kongenitale Anomalien. Durch die Plazentagängigkeit kann es in der Spätschwangerschaft zu fetalen Blutungen oder auch zu einer Totgeburt kommen. Als Spätkomplikationen sind ein niedriger IQ und ein ungünstiges neurologisches Outcome als mögliche Nebenwirkung bekannt. [14]

Deshalb sollen Cumarine in der Schwangerschaft unbedingt durch Heparine ersetzt werden.

Vitamin K ist gleichzeitig Kofaktor bei der Mineralisation des Knochens durch Osteocalcin. Eine Therapie mit Cumarinen hat normalerweise keinen Einfluss auf die Knochenmineralisation bei Erwachsenen. Kinder von Müttern, die im ersten Trimenon der Schwangerschaft mit Cumarinen behandelt wurden, können am so genannten Warfarinsyndrom leiden. Diese Kinder haben durch vorzeitigen Epiphysenschluss verkürzte Extremitäten. [6]

Während der Stillzeit kann Warfarin wieder angewendet werden. [7] Zudem wird die Vitamin K-Gabe für den Säugling empfohlen.

Thrombusbeseitigende Maßnahmen

Hierzu zählen die Lysetherapie, OP, kombinierte und andere interventionelle Verfahren. Diese Maßnahmen können in Ausnahmefällen z.B. bei jungen Patientinnen, bei erster und ausgedehnter Thrombose und bei kurzer Anamnese zur Anwendung kommen. [21]

1.7.7 Therapie der PAE

Entscheidend bei der Therapie der PAE ist die hämodynamische Stabilität der Patientin. Man unterscheidet 4 Risikogruppen:

1. Hämodynamisch stabil ohne rechtsventrikuläre Dysfunktion
2. Hämodynamisch stabil mit rechtsventrikulärer Dysfunktion
3. Schock (Blutdruck systolisch <100mmHg, Puls >100/min)
4. Reanimationspflicht

Die Therapie der einzelnen Gruppen ist wie folgt:

1. Antikoagulation wie bei der TVT
2. Antikoagulation, systemische Thrombolyse in geeigneten Fällen
3. Systemische Thrombolyse ausgenommen Kontraindikationen; alternativ katheterbasierte Thrombusfragmentation oder Pulmonalithrombektomie
4. Systemische Thrombolyse; alternativ katheterbasierte Thrombusfragmentation oder Pulmonalithrombektomie [21]

1.7.8 Komplikationen und Prognose

Ohne adäquate Therapie birgt eine TVT oder VTE ein hohes Risiko von Mortalität, kurzfristiger Morbidität (Progredienz der TVT und neue PAEs), sowie von langfristiger Schädigung im Sinne einer PTS bei ca. 50%.

Die Frühletalität hängt vom Ausmaß der PAE und der Komorbidität ab. Bis zu 90% der Todesfälle treten innerhalb der ersten 2 Stunden nach Einsetzen der Symptome auf. Ohne gerinnungshemmende Therapie ist die Prognose der Überlebenden durch das Auftreten von Rezidivthrombembolien sowie einer Verschlechterung der rechtsventrikulären Dysfunktion ungünstig. Durch eine adäquate Therapie kann die Mortalität von 30% auf 2-8% gesenkt werden. [17]

2 Methoden und Material

Bei dieser prospektiven Studie handelt es sich um eine epidemiologische Studie, mit dem Ziel, die peripartale Inzidenz des Erkrankungsbildes „symptomatische und asymptomatische venöse Thrombose“ bei Sektio und vaginaler Geburt im Zeitraum von ca. 4 Wochen vor bis 8 Wochen nach der Entbindung zu ermitteln. Mit Hilfe des Kompressionsultraschalls sollen vor allem auch die asymptomatischen peripartalen VTEs evaluiert werden. Um zu prüfen, dass eine Sektio eine weitere Risikoerhöhung für eine VTE bedeutet, wollen wir die zwei Patientinnengruppen miteinander vergleichen.

2.1 Fallzahl

Die Fallzahlberechnung basiert auf einer prospektiven, epidemiologischen Studie von Sakron et al aus dem Jahr 2006, bei der bei über 20% der Patientinnen mit einem abdominalchirurgischen Eingriff phlebographisch asymptomatische und symptomatische Thrombosen diagnostiziert worden waren. Das Gewebstrauma ist vergleichbar mit dem Gewebstrauma bei Sektio. [36]

Bei einer Inzidenz von 20% in der Sektio-Gruppe und 1% in der Gruppe der vaginalen Entbindungen, α 0,05 und Power 0,9, ergab die Berechnung eine Fallzahl von 50 Patientinnen pro Gruppe. [37]

Die Studie ist noch nicht abgeschlossen, im Zeitraum von Dezember 2009 bis Jänner 2011 konnten 16 Frauen in der Sektio-Gruppe und 28 Frauen in der Gruppe der vaginalen Geburten eingeschlossen werden. Diese 44 Frauen absolvierten zwei Visiten. Nur 23 absolvierten alle drei Visiten.

2.2 Studienpopulation

Eingeschlossen werden Schwangere ab der 36. Schwangerschaftswoche. Im Sinne eines informed consent ist nach erfolgter Aufklärung eine Einwilligung der Probandinnen bzw. eines Erziehungsberechtigten bei Müttern <18 Jahren zu geben. Ausschlusskriterien beinhalten das Vorliegen einer VTE bis zur 36. SSW und eine dementsprechende blutverdünnende Therapie, Adipositas Per magna mit

fehlender Schallbarkeit der Beinvenen sowie die fehlende Bereitschaft für die Laborabnahme.

2.3 Methodik

2.3.1 Farbcodierte Duplexsonographie (FCDS) in Form des Kompressionsultraschalls (CUS)

Für die Diagnostik der TVT verwenden wir die FCDS in Form des CUS der Bein- und Beckenvenen beider unterer Extremitäten. Ziel dieser Untersuchung ist es, das Venensystem auf seine Durchgängigkeit zu prüfen und eine TVT auszuschließen bzw. zu diagnostizieren. Bei der Untersuchung sollte sich die Patientin so hinlegen, dass die Beine frei zugänglich bzw. herabhängend sind. Dies sorgt für eine ausreichende Dilatation und Füllung der Venen. Die ideale Untersuchungsposition ist die Anti-Trendelenburg-Position (mindestens 30° Fußtieflagerung). Alternativ dazu ist die Untersuchung auch im Stehen möglich. Die Zimmertemperatur im Untersuchungsraum sollte über 20°C sein, um eine Vasokonstriktion zu vermeiden. Eine TVT kann dann ausgeschlossen werden, wenn im Rahmen der Untersuchung die Venen bei Sondenkompression vollständig komprimierbar sind. Wird mit dem Schallkopf direkt über der Vene ein Druck ausgeübt, kollabiert diese aufgrund des niedrigeren Blutdrucks in den tiefen Leitvenen im Gegensatz zu jenem, im arteriellen System. Die Gefäßwände berühren sich. Im Gegensatz dazu lassen die benachbarten Arterien aufgrund des in ihnen herrschenden höheren Drucks fast keine Verformung zu. Beim Vorhandensein einer TVT kann die Vene nicht kollabieren. Zur genauen Diagnostik sollten die Venen entlang der gesamten Gefäßstrecke untersucht werden. Untersucht werden die V. femoralis communis (VFC), die V. profunda femoris, die V. femoralis superficialis, die V. poplitea, die Vv. tibiales posteriores und die Vv. fibulares, die Vv. tibiales anteriores und die Soleusvenen. Eine Untersuchung der Iliakalvenen und der V. cava inferior erfolgt nur bei speziellem Verdacht auf eine vorgeschaltete Thrombose bei Untersuchung der VFC. [38] Im Rahmen der Untersuchung wird ein Flussmuster des venösen Strömungsprofils der Oberschenkelvenen abgenommen, wodurch Rückschlüsse über vorgelagerte thrombotische Einlagerungen in den Beckenvenen gezogen werden können.

2.4 Ablauf der Studie

Die Studie wird in Zusammenarbeit zwischen der Universitätsklinik für Gynäkologie (Studienpartner Univ. Prof. Dr. Uwe Lang, Ass. Dr. Eva-Christine Weiss) und der Klinischen Abteilung für Angiologie (a.o. Univ. Prof. Dr. Marianne Brodmann, Univ. Ass. Dr. Thomas Gary, Ass. Dr. Franz Hafner) durchgeführt. Geplant ist ein Vergleich zwischen den zwei Patientengruppen: eine Patientengruppe mit Sektio und eine Kontrollgruppe mit Spontangebärenden. Die Schwangeren werden an der Gebärklinik des Universitätsklinikums Graz für die Studie rekrutiert. Gleichzeitig werden sie über die wesentlichsten Punkte der Studie aufgeklärt. Eine befürwortende Stellungnahme der zuständigen Ethikkommission beinhaltet folgende Punkte:

- Was ist der Zweck der epidemiologischen Studie?

Zweck dieser Studie ist es, die Häufigkeit von venöser Thrombembolie bei schwangeren Frauen mit geplanter Sektio zu evaluieren. Es gibt noch keine genauen, prospektiv erhobenen Angaben über das erhöhte Thromboserisiko nach einer Sektio. Diese sind allerdings deshalb so wichtig, weil viele Venenthrombosen asymptomatisch verlaufen können, aber trotzdem eine PAE verursachen können.

- Wie läuft die Studie ab?

Diese Untersuchung der Inzidenz von VTE wird an zwei Orten durchgeführt, einerseits an der Universitätsklinik für Gynäkologie, zudem an der Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Angiologie. Insgesamt werden 100 Frauen daran teilnehmen. Vor der Aufnahme der Schwangeren in die Studie werden ihre Anamnese und die Familienanamnese bezüglich Erkrankungen der Venen erhoben. Außerdem erfolgt eine ärztliche Untersuchung. Die Teilnahme der Studie dauert ca. 6 Wochen, in denen 3 Besuche an der Klinischen Abteilung für Angiologie geplant sind. Bei jedem Besuch erfolgt eine Blutabnahme zur Ermittlung des individuellen Thromboserisikos und eine Untersuchung der tiefen Beinvenen mit Hilfe des Kompressionsultraschalls, zum Ausschluss einer Thrombose. Insgesamt werden ca. 90ml Blut abgenommen (3

mal je 30ml entspricht 3 mal 6 Röhrchen zu je 5 ml). Der erste Besuch findet vor der Entbindung statt, die beiden anderen Besuche postpartal. Um unnötigen Zeitaufwand für die Probandinnen zu vermeiden, werden die Termine mit vereinbarten Kontrolluntersuchungsterminen auf der Gebärambulanz möglichst abgestimmt. Die Aufklärung über die Studie und die Zustimmung zur Teilnahme erfolgt bei einem Vertrauensarzt an der Universitätsklinik für Gynäkologie.

- Worin liegt der Nutzen an einer Teilnahme an der epidemiologischen Studie?

Schwangerschaft und Wochenbett gehen mit einem erhöhten Thromboserisiko einher. Durch die Teilnahme an der Studie werden die Frauen intensiviert auf das Vorliegen einer Beinvenenthrombose untersucht, d.h. zusätzlich zu den normalen Untersuchungen wird das individuelle Thromboserisiko mittels Blutabnahme ermittelt und das Vorliegen einer stattfindenden TVT kann mittels CUS ausgeschlossen bzw. ermittelt werden. Wird eine TVT diagnostiziert, so wird eine entsprechende Therapie für die Probandin eingeleitet. Weiters werden Labordaten bezüglich Thromboseneigung ermittelt, die für eine zukünftige Schwangerschaft von Bedeutung sein können.

- Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?

Durch die vorgesehenen Maßnahmen können Beschwerden auftreten (z.B. Schmerzen bei der Blutabnahme).

- Zusätzliche Einnahme von Arzneimitteln?

Sollte bei der Ultraschalluntersuchung eine Thrombose diagnostiziert werden, so wird eine blutverdünnende Therapie eingeleitet, um eventuelle lebensbedrohliche Komplikationen abzuwenden.

- Wann wird die Studie vorzeitig beendet?

Die Probandinnen können jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie widerrufen. Dadurch entstehen keine Nachteile für die weitere medizinische Betreuung.

Zusätzlich bekommen die Probandinnen die Kontaktdaten von 4 Mitarbeitern der epidemiologischen Studie, um etwaige auftretende Fragen im Zusammenhang mit der Studie zu klären. Von den Studienteilnehmerinnen werden zu Beginn der Studie Basisdaten erhoben (s.u.). Anschließend wird ein Termin für die erste Visite in der Angiologischen Ambulanz der Klinischen Abteilung für Angiologie möglichst so koordiniert, dass für die Probandinnen kein zusätzlicher unnötiger Zeitaufwand entstand, d.h. die Termine werden meist nach einer Kontrolluntersuchung in der Gebärambulanz gelegt.

2.4.1 Visitenplan

Die durchschnittliche Dauer einer CUS-Untersuchung beträgt ca. 20 Minuten. Die Untersuchungen werden von 2 Ärzten durchgeführt, die in der Durchführung des CUS versiert sind, damit einerseits eine geringe Untersuchungsvariabilität garantiert werden kann, andererseits damit die Probandinnen immer konstante Ansprechpartner zu Verfügung haben.

Zusätzlich zu den Ultraschalluntersuchungen werden Labor-Untersuchungen zur Evaluierung der individuellen thrombophilen Situation der Schwangeren durchgeführt. Der Hintergrund für diese Untersuchung ist, dass sich während der Schwangerschaft durch hormonelle Veränderungen bestimmte Faktoren des plasmatischen Gerinnungssystems verschieben.

Die geplante plasmatische Evaluierung erfasst:

- APCR Wert
- CRP
- AT Spiegel
- Protein C Spiegel
- Protein S Spiegel
- Lupus Inhibitor-Bestimmung

- D-Dimer
- Thrombozyten
- APTT

- *Visite 1 (V1)*

Die V1 findet im letzten Trimenon (im Zeitraum zwischen der 36. Schwangerschaftswoche und der Entbindung) statt und beinhaltet die Basisuntersuchung mittels FCDS in Form des CUS der tiefen Beinvenen beider unterer Extremitäten und die erste Blutabnahme zur Auswertung der benötigten Laborparameter (Thrombophiliescreening, BB, D-Dimer).

- *Visite 2 (V2) und Visite 3 (V3)*

V2 erfolgt binnen einer Woche postpartal, wobei für die Probandinnen während des Wochenbettes ein Termin vereinbart wird. V3 wird 4 bis 6 Wochen postpartal durchgeführt. Dafür vereinbaren die Sekretärinnen der Angiologischen Ambulanz telefonisch mit den Frauen die Termine. Bei beiden Visiten wird wiederum die CUS-Untersuchung beider unterer Extremitäten durchgeführt, sowie die Evaluierung der Laborparameter.

2.5 Dokumentation und Auswertung

Die Daten der bereits eingeschlossenen und das Studienende erreichten Patientinnen wurden in dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel (Copyright © 1985-19999 Microsoft Corporation) gesammelt, sowohl an der Universitätsklinik für Gynäkologie (Basisdaten und spezifische Daten aus dem Schwangerschaftsverlauf, die eventuell einen Einfluss auf das VTE-Risiko haben können), als auch an der Klinischen Abteilung für Angiologie.

Die Auswertung erfolgte nach 44 Patientinnen, um zu evaluieren, ob der primäre Studienendpunkt (VTE Ereignis) erzielt worden ist. Die Auswertung erfolgte in der Zusammenarbeit der oben genannten Studienärzte.

Die Statistik wurde mit dem Programm PASW statistics 18 berechnet. Die Berechnung erfolgte für normalverteilte Werte mit dem parametrischen Test General Linear Model, für nichtnormalverteilte Werte mit dem Mann-Whitney-U-Test.

2.6 Datenschutz und Datenmanagement

Mit der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung erklären sich die Patientinnen damit einverstanden, dass die im Rahmen dieser epidemiologischen Studie ermittelten Daten gespeichert werden. Zudem sind die Patientinnen damit einverstanden, dass zur Überprüfung der Richtigkeit der Datenaufzeichnung, Beauftragte der zuständigen Behörden und der Ethikkommission beim Prüfarzt Einblick in die personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen dürfen. Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes 2000 beachtet.

3 Ergebnisse

Im Jahr 2009 betrug die Anzahl der Geburten am LKH Graz 2.636, darunter waren 748 Sectiones (28,4%). 2010 gab es 2.740 Geburten, davon waren 826 Sectiones (30,1%).

Insgesamt wurden im Zeitraum von Dezember 2009 bis Jänner 2011 249 Frauen in der Gebärambulanz der Universitätsklinik für Gynäkologie zur Teilnahme an der epidemiologischen Studie eingeladen. Effektiv konnten 133 Schwangere (53,4%) für die Studie rekrutiert werden. Die restlichen 116 Frauen lehnten die Teilnahme an der Studie aus Gründen des Zeitaufwands, der psychischen Belastung, u.a. ab. Frauen mit antikoagulatorischer Therapie wurden von vornherein aus der Studie ausgeschlossen.

Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Mit einer Ausfallsquote von 83% erhielten wir schlussendlich bis Ende Jänner eine Studienpopulation von 23 Frauen, die alle drei Visiten absolvierten. Eine zweite Studienpopulation mit einer Fallzahl von 44 Probandinnen welche nur zwei Visiten absolvierten, wurde gesondert untersucht. Dem entspricht eine Ausfallsquote von 67%. Von diesen 44 Frauen waren 28 (63,6%) in der Kontrollgruppe (vaginale Entbindungen), und 16 (36,4%) in der Sektiogruppe.

Tab. 10: Rekrutierung im Zeitraum von Dezember 2009 bis Jänner 2011

Insgesamt befragt	249
Die Teilnahme abgelehnt	116
Der Teilnahme zugestimmt	133
Kontrollgruppe bei n = 23	17
Sektiogruppe bei n = 23	6
Kontrollgruppe bei n = 44	28
Sektiogruppe bei n = 44	16

3.1 Basischarakteristika

Von jeder Probandin wurden Basisdaten erhoben. Aufgrund der in der rezenten Literatur beschriebenen höchsten VTE-Inzidenz unmittelbar postpartal, wurden vor allem die ersten beiden Visiten als besonders wichtig erachtet. Tabelle 11 fasst die

Basischarakteristika unserer 44 Probandinnen zusammen, welche die ersten zwei Visiten absolvierten:

Tab. 11: Basischarakteristika

Basischarakteristika	Kontrollgruppe (28)	Sektiogruppe (16)
Alter in Jahren: mean; (min - max)	30 (18 – 42)	33 (25– 40)
SSW: mean; (min – max)	39 (37 – 42)	38 (32 – 41)
Gravida 1: n(%)	15(54%)	9(56%)
Gravida 2: n(%)	11(39%)	4(25%)
Gravida 3: n(%)	1(3,5%)	2(13%)
Gravida 4: n(%)	1(3,5%)	1(6%)
Para 0: n(%)	18(64%)	11(69%)
Para 1: n(%)	8(29%)	2(12,5%)
Para 2: n(%)	2(7%)	1(6%)
Para 3: n(%)	0	2(12,5%)
<i>Früherer Geburtsmodus:</i>		
Vaginale Entbindung; n(%)	7(25%)	1(6%)
Sektio; n(%)	3(11%)	4(25%)
Aktueller BMI (kg/m ²): mean; (min – max)	28 (23 – 44)	28 (23 – 36)
BMI vor der SS (kg/m ²): mean; (min – max)	23 (18 – 33)	23 (17 – 30)
Nikotinabusus aktuell; n(%)	4(14%)	1(6%)
Nikotinabusus vor der SS; n(%)	7(25%)	4(25%)
Eigenanamnese VTE *; n(%)	0	0
Familienanamnese VTE *; n(%)	3(11%)	3(19%)
Familienanamnese KHK/zAVK *; n(%)	11(39%)	10(63%)
Bekannte arterielle Hypertonie; n(%)	1(4%)	1(6%)
Hyperlipidämie; n(%)	1(4%) 2(7%)***	1(6%)** 1(6%)***
DM/oGTT; n(%)	1(4%)** 0***	1(6%)**
Begleitmedikation		
Vitamine/	17(61%)	13(81%)
Magnesium; n(%)	2(7%)	3(19%)
Folsäure; n(%)	11(39%)	9(56%)
Eisen; n(%)	16(57%)	10(63%)
ASS; n(%)	0	0
NMH; n(%)	0	0
Statine; n(%)	0	0

* in Risikosituationen (Nikotinabusus, Immobilität, u.a.)

** während der Schwangerschaft aufgetreten

*** bereits vor der Schwangerschaft aufgetreten

Der hauptsächliche Unterschied der beiden Gruppen liegt in der Gruppengröße (16 in der Sektigruppe und 28 in der Kontrollgruppe). Anhand der Basischarakteristika sind beide Gruppen annähernd vergleichbar:

Das mittlere Alter der Kontrollgruppe liegt bei 30 Jahren, mit einer Spannweite von 18 bis 42 Jahren, in der Sektigruppe bei 33 Jahren, mit einer Spannweite von 23 bis 40 Jahren.

Die erste Visite erfolgte in beiden Gruppen frühestens in der 36. Schwangerschaftswoche. Zum Zeitpunkt des Studieneintritts waren die Probandinnen in der Sektigruppe im Mittel in der 38. SSW, in der Kontrollgruppe in der 39. SSW.

In der Kontrollgruppe waren 15 Frauen (54%) zum ersten Mal schwanger, bei 11 (39%) handelte es sich um die zweite Schwangerschaft, bei einer (4%) um die dritte und bei einer (4%) um die vierte Schwangerschaft. In der Sektigruppe fanden sich 9 Erstgravida (56%), 4 Zweitgravida (25%), 2 (13%) waren zum dritten Mal und 1 (6%) zum vierten Mal schwanger.

Achtzehn Frauen (64%) waren in der Kontrollgruppe kinderlos, 8 (29%) hatten ein Kind und 2 (7%) hatten bereits 2 Kinder. Der Geburtsmodus dieser 10 war wie folgt: 7 vaginale Entbindungen (70%) und 3 Sectiones (30%). In der Sektigruppe waren 11 (69%) kinderlos, 2 (13%) hatten ein Kind, 1 (6%) hatte zwei und 2 (13%) hatten drei Kinder. Unter den 5 Geburten waren 1 vaginale Entbindung (20%) und 4 Sectiones (80%).

Der zum Zeitpunkt des Studieneintritts mittlere aktuelle BMI war in beiden Gruppen 28kg/m^2 , vor der Schwangerschaft ermittelten wir einen mittleren BMI von 23kg/m^2 .

Vier der 28 Frauen der Kontrollgruppe (14%) rauchten aktuell in der Schwangerschaft zum Zeitpunkt des Studieneintritts. Vor der Schwangerschaft waren es 7 (25%). In der Sektigruppe rauchte aktuell nur eine (6%), vor der Schwangerschaft waren es 4 (25%).

Keine der 44 Probandinnen hatte eine positive Eigenanamnese für VTE. In der Kontrollgruppe waren 3 Frauen (11%) mit positiver Familienanamnese für VTE und 11 (39%) hatten eine positive Familienanamnese für arteriell thrombembolische Ereignisse (KHK und/oder zAVK). Drei der 16 Frauen (19%) der zweiten Gruppe hatten eine positive Familienanamnese für VTE und 10 (63%) für KHK und/oder zAVK.

In beiden Gruppen war jeweils eine Frau mit bekannter arterieller Hypertonie (das sind 4% in der Kontrollgruppe und 6% in der Sektiogruppe).

In der Kontrollgruppe entwickelte eine Frau (4%) eine Hyperlipidämie während der Schwangerschaft, bei 2 Frauen (7%) war die Hyperlipidämie bereits vor der Schwangerschaft bekannt. In der Sektiogruppe entwickelte ebenfalls eine Frau (6%) während der Schwangerschaft eine Hyperlipidämie und eine Frau (6%) hatte diese schon bereits vor der Schwangerschaft.

In beiden Gruppen entwickelte jeweils eine Frau einen Schwangerschaftsdiabetes (4% vs. 6%).

Siebzehn Frauen (61%) der Kontrollgruppe nahmen zum Zeitpunkt des Studieneintritts Vitamine ein, und zwei (7%) noch zusätzlich Magnesium. Elf nahmen Folsäure (39%) und 16 Frauen (57%) nahmen Eisen ein. In der Sektiogruppe nahmen 13 der 16 Frauen (81%) Vitamine ein, 3 nahmen außerdem Magnesium, 9 (56%) Folsäure und 10 (63%) Eisen.

Keine der 44 Teilnehmerinnen nahm ASS, NMH oder Statine.

Von den 16 Frauen der Sektiogruppe war bei dreien eine primäre Sektio geplant. Zwei von den dreien aufgrund von Zustand nach Kaiserschnitt, eine aufgrund einer Geminischwangerschaft. Bei den 13 restlichen Sectiones handelte es sich um sekundäre Sectiones mit den Indikationen pathologisches CTG, Amnioninfektionssyndrom, Geburtsstillstand, vorzeitiger Blasensprung und Beckenendlage, hoher Geradstand, vorzeitiger Blasensprung bei Status post Sektio, Geminischwangerschaft sowie ein suspektes CTG.

3.2 Endpunkte

o Thrombembolisches Ereignis 1:

Bei einer der 44 Teilnehmerinnen konnte während der 1. Visite eine Thrombophlebitis der V. saphena magna dextra im Bereich der rechten Kniekehle diagnostiziert werden.

Die Frau wurde in der 40. SSW rekrutiert, in dieser erfolgte auch die erste Untersuchung. Sie war zu diesem Zeitpunkt 40 Jahre alt. Eine primäre Varikose war bekannt. Es handelte sich um die zweite Schwangerschaft. Sie hatte bis dato noch kein Kind lebend geboren. Die Patientin wies einen aktuellen BMI von 26 auf,

bei einem BMI von 21 vor der Schwangerschaft. Vor der Schwangerschaft hatte die Patientin geraucht, mit Eintritt in die Schwangerschaft erfolgte der Rauchstop. Sie wies weder eine positive Eigenanamnese noch Familienanamnese für VTE auf. Allerdings war eine positive Familienanamnese in Bezug auf zAVK zu verzeichnen (Insult der Großmutter). Bei der Frau waren weder eine arterielle Hypertonie, noch eine Hyperlipidämie oder ein Schwangerschaftsdiabetes bekannt. Sie nahm Vitamine, Folsäure und Eisenpräparate während der Schwangerschaft ein. Bis dato hatte die Patientin noch keine NMH-Therapie erhalten.

Die klinische Untersuchung ergab eine Verhärtung der Venenwand im Bereich des medialen Kniegelenks. Eine Rötung wurde nicht beschrieben. Auf Befragung berichtete die Frau über lokalen Druckschmerz in diesem Bereich mit seit 5 Tagen bestehender Symptomatik.

Die Duplexsonographie der Beinvenen ergab folgende Befunde:

- 1. In der linken unteren Extremität konnte bis in den distalen Unterschenkelbereich kein Nachweis von thrombotischen Einlagerungen festgestellt werden.
- 2. In der rechten unteren Extremität konnte eine Thrombophlebitis der V. saphena magna in Kniegelenkshöhe objektiviert werden. Hier lag ein varikös ausgeweitetes Venensegment mit nicht vollständig okkludierendem Thrombus vor. Der Durchmesser des Thrombus betrug ca. 6mm. Die thrombotische Einlagerung war echoreich.

Folgendes Procedere wurde nach empfohlener Therapie durchgeführt:

Es erfolgte eine Antikoagulation mit NMH in halbtherapeutischer Dosierung (Fragmin 7.500 I.E. 1xtgl. s.c.) bis zum nächsten Kontrolltermin in der Gerinnungsambulanz innerhalb der ersten Woche postpartal (V2). Zusätzlich wurden physikalische Maßnahmen angewandt im Sinne von Kompression mittels Oberschenkellangen Kompressionsstrümpfen der Klasse II.

Der Geburtsmodus der Patientin war eine sekundäre Sektio aufgrund eines Geburtsstillstandes.

Die Probandin nahm an der ersten und zweiten Visite teil. Zur dritten Visite in der Gerinnungsambulanz erschien sie jedoch ohne Angabe von Gründen nicht mehr.

○ *Thrombembolisches Ereignis 2:*

Im Rahmen der 2. Visite konnte ebenfalls mit Hilfe des Kompressionsultraschalls eine Thrombophlebitis bei einer Frau, die ein Kind spontan aus Schädellage geboren hatte, diagnostiziert werden.

Die Patientin zeigte bis dato keine Symptomatik. Es handelte sich um eine 34-jährige Patientin, die während der 39. SSW für die Studie rekrutiert wurde. Es handelte sich um die zweite Schwangerschaft bei Zustand nach Sektio des ersten Kindes. Der aktuelle BMI bei Studieneintritt betrug 29, im Vergleich zu einem BMI von 25 vor der Schwangerschaft. Die Frau war von jeher Nichtraucherin und wies weder eine positive Eigenanamnese noch Familienanamnese für VTE auf. Es wurde jedoch eine positive Familienanamnese für arteriell thrombotische Ereignisse angegeben. Die Patientin hatte keine Begleiterkrankungen und nahm außer Vitaminen keine weiteren Präparate während der Schwangerschaft ein.

Die Duplexsonographie der Beinvenen ergab folgenden Befund:

- In der rechten unteren Extremität konnte eine Seitenastthrombophlebitis der V. saphena magna dextra diagnostiziert werden, bei gleichzeitig unauffälliger linker unterer Extremität.

Es wurden folgende Therapiemaßnahmen empfohlen:

Kompression der rechten unteren Extremität mit Oberschenkellangen Kompressionsstrümpfen der Klasse II. Außerdem erfolgte eine Antikoagulation mit NMH (Lovenox 40mg 2xtgl s.c.) bis zum nächsten Kontrolltermin an der Gerinnungsambulanz vier Wochen später im Rahmen der 3. Visite.

Die Probandin nahm an allen 3 Visiten teil.

○ *Inzidenz von symptomatischer und asymptomatischer VTE bei Sektio und vaginaler Geburt*

Zusammenfassend konnten wir zwei Endpunkte beobachten: Eine symptomatische VTE ereignete sich in der Schwangerschaft einer Probandin der Sektio-Gruppe und eine Probandin entwickelte eine asymptomatische VTE nach vaginaler Geburt. Nach Sektio konnten wir mit unseren diagnostischen Maßnahmen (Kompressionsultraschalluntersuchung) unter NMH Prophylaxe keinen weiteren Endpunkt mehr beobachten.

3.3 Laboruntersuchungen

Bei jeder Visite erfolgte eine Blutabnahme im Umfang von 30ml zur Evaluierung des individuellen Thromboserisikos.

Alle 44 Patientinnen absolvierten die ersten beiden Visiten. Nur 23 Patientinnen absolvierten alle 3 Visiten. Darauf basierend wurden zwei verschiedene Berechnungen durchgeführt:

- *23 Patientinnen, die alle 3 Visiten absolvierten:*

Die jeweiligen gerinnungsrelevanten Laborparameter wurden auf signifikante Unterschiede der jeweiligen Visiten zwischen den beiden Gruppen untersucht, wie in Tabelle 12 dargestellt. Die Parameter wurden zwischen Visite 1 und 2, zwischen Visite 1 und 3, sowie zwischen Visite 2 und 3 verglichen und die Differenzen zwischen der Sektio-Gruppe und der Kontrollgruppe einander gegenüber gestellt.

Tab. 12: p-Werte – Testung der Laborparameter auf Signifikanz

Labor	p-value V1-2	n	p-value V1-3	n	p-value V2-3	n
AT3	ns	23	0,001	23	0,003	23
APCR	ns	23	0,021	23	0,008	23
APTT	0,010	23	ns	23	ns	23
CRP	ns	23	ns	23	ns	23
D-Dimer	ns	23	ns	23	ns	23
Lupus- APTT (LA001)	ns	23	ns	23	ns	23
Lupus-LA1	ns	23	ns	23	ns	23
Prot C Akt- PRCA	ns	14	ns	22	ns	15
ProtSAGfr	ns	11	ns	11	ns	14
Thrombo- zyten	0,008	23	ns	23	ns	23
Fibrinogen	ns	23	ns	23	ns	23
PZ	ns	23	ns	23	ns	23
PZ-INR	ns	23	ns	23	ns	23
Vitamin D	ns	23	ns	23	ns	23

Signifikanz bei $p \leq 0,05$

Laborchemisch zeigten sich keine klinisch relevanten signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen beiden Gruppen, mit Ausnahme von AT3 (=Antithrombin3) zwischen den Visiten 1 und 3 sowie zwischen den Visiten 2 und 3 und der APTT (=aktivierte Partielle Thromboplastinzeit) zwischen den Visiten 1 und 2.

Die folgenden Abbildungen zeigen eine graphische Darstellung als Boxplots der statistisch ausgewerteten Daten der oben genannten Laborparameter:

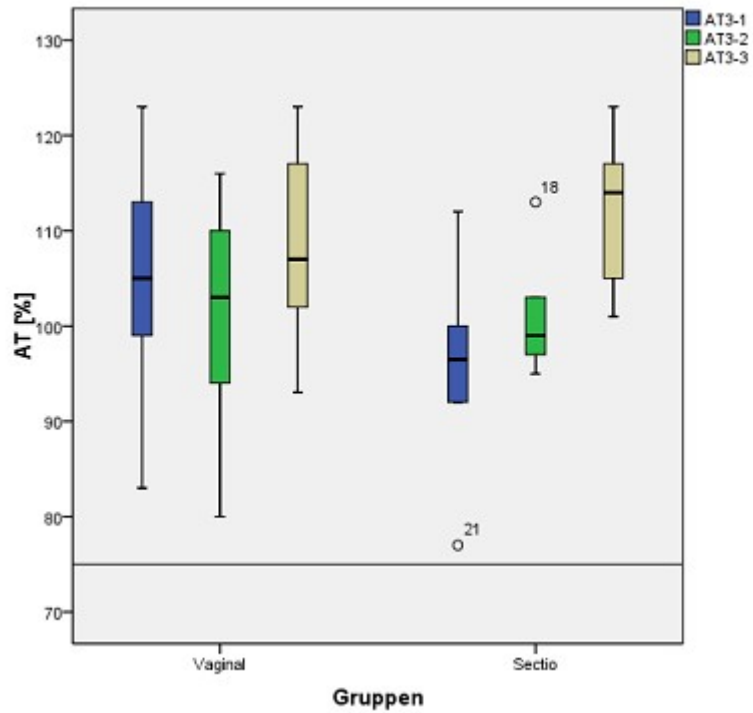


Abb. 4: Antithrombin 3

Alle Werte liegen im Normalbereich. Tendenziell sind die Werte in der Sektio-Gruppe bei V1 und V2 niedriger. Die Unterschiede der Werte zwischen Visite 1 und 3, sowie 2 und 3 zwischen beiden Gruppen sind statistisch signifikant.

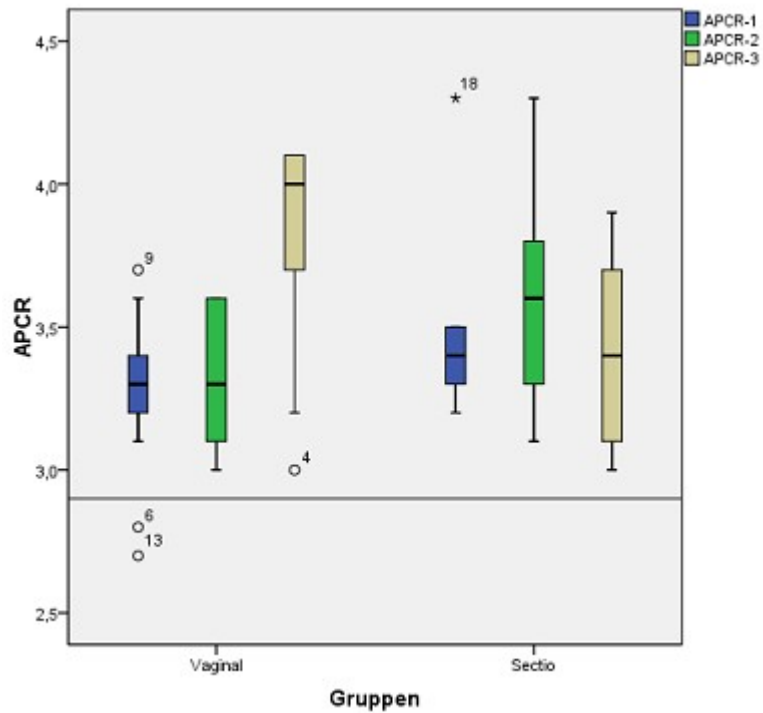


Abb. 5: APC-Resistenz

Alle Werte von APCR liegen im Normbereich (>2,9). Es konnte keine APCR nachgewiesen werden. Zwei Probandinnen lagen mit ihren Werten im Graubereich, aber bei keiner der Studienpatientinnen konnte eine Faktor-V-Leiden-Mutation festgestellt werden.

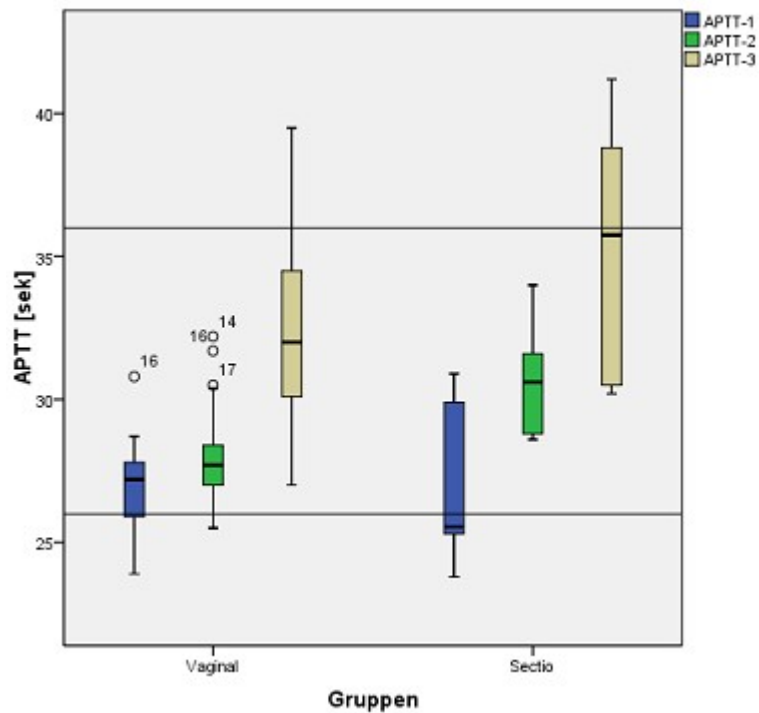


Abb. 6: aktivierte partielle Thromboplastinzeit

Es zeigte sich ein signifikanter Messunterschied der APTT zwischen V1 und V2 zwischen beiden Gruppen. Die höheren Werte bei der zweiten Messung in der Sektiogruppe sind mit der routinemäßigen NMH-Gabe nach Sektio erklärbar. Außerdem ist hier die physiologische Verminderung der APTT durch die thrombophile Situation in der Schwangerschaft anhand von V1 dargestellt.

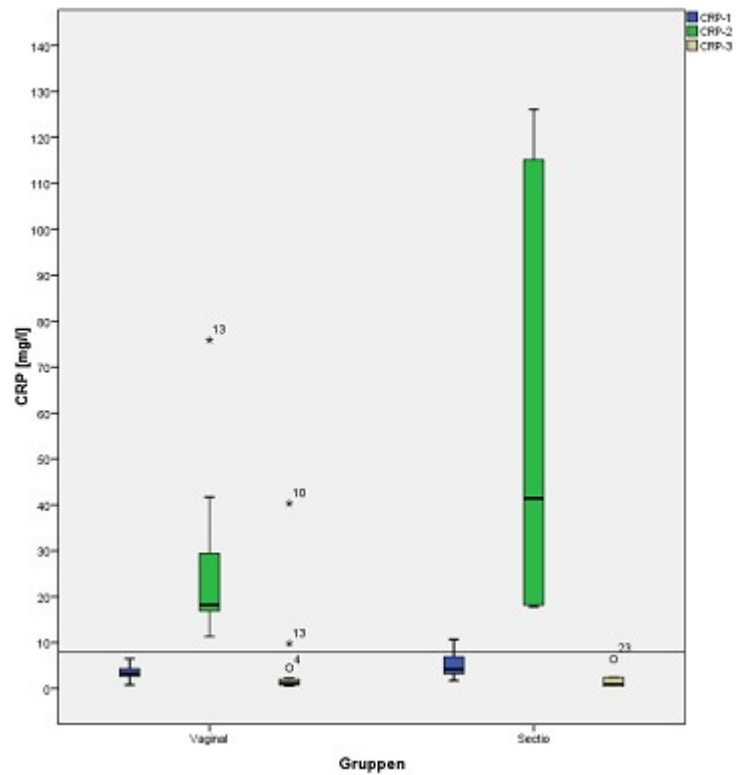


Abb. 7: C-reaktives Protein

Die Abbildung veranschaulicht die starke CRP-Erhöhung postpartal. Diese ist in der Gruppe der Sektiopatientinnen am stärksten ausgeprägt. Die Erhöhung entspricht der Akutphase peripartal.

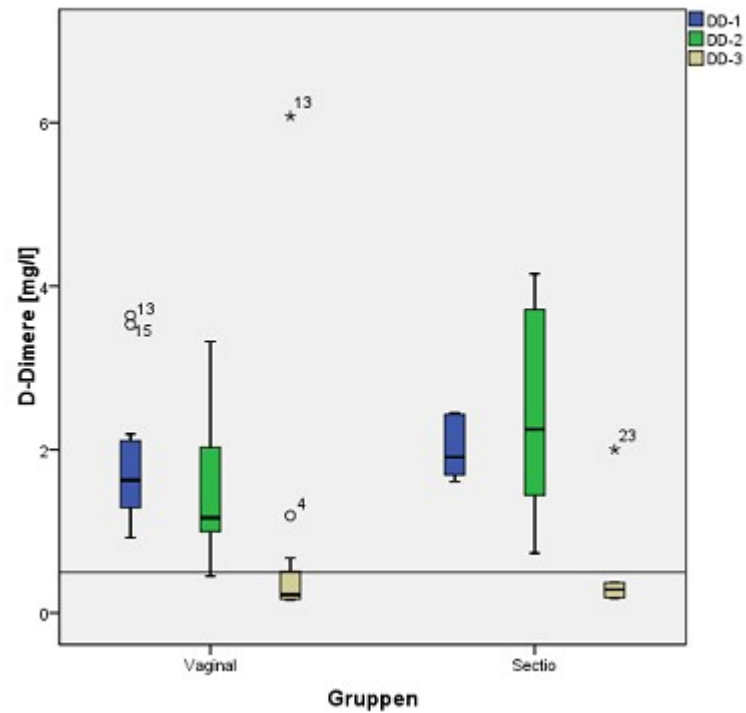


Abb. 8: D-Dimere

Der Normalbereich der D-Dimere reicht bis 0,50mg/l. Die erhöhten Werte bei V1 und V2 entsprechen der physiologischen Situation der Schwangerschaft bzw. der Geburt. Vor allem in der zweiten Gruppe finden sich mehr D-Dimere bei V2 bedingt durch die Sektio.

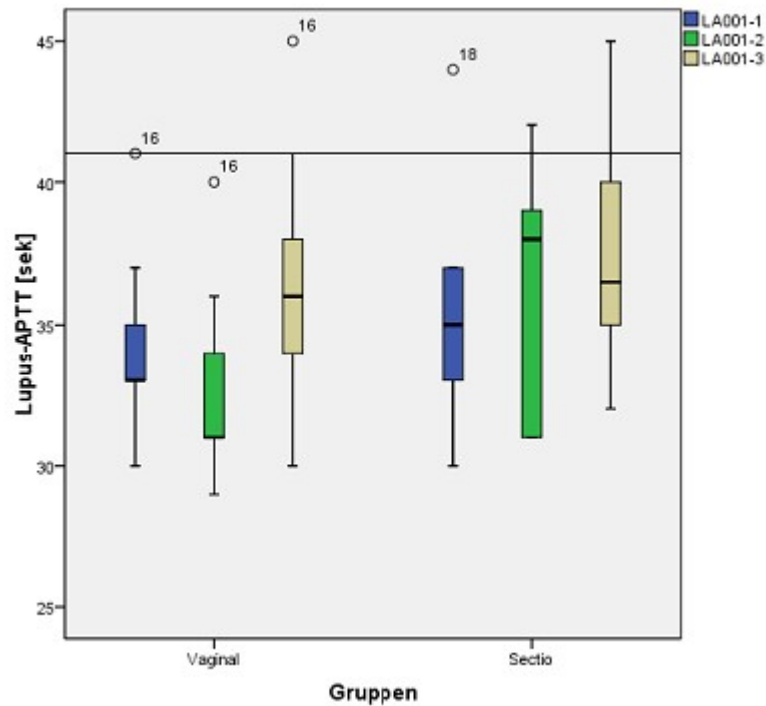


Abb. 9: Lupus-APTT

Der Normalbereich der Lupus-APTT reicht bis 41 Sekunden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den 3 Visiten. Ebenso wenig wie beim Lupuscreeningtest LA1. Die Erhöhung der Lupus-APTT bei den Probandinnen 16 und 18 als möglichen Hinweis auf das Vorliegen eines Lupus-Inhibitors bzw. Cardiolipin-Antikörpers konnte aus Voruntersuchungen nicht verifiziert werden.

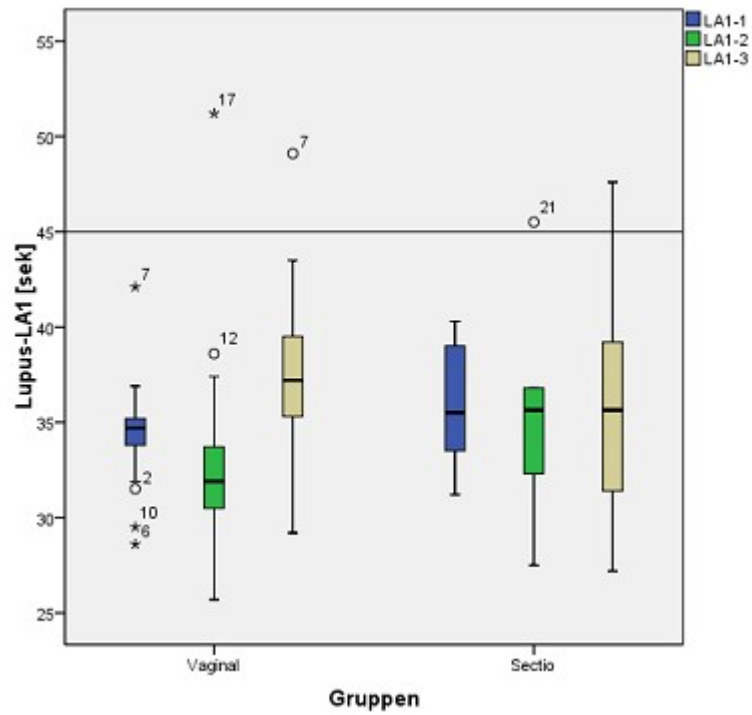


Abb. 10: Lupus LA1

Der Normalbereich der Lupus-LA1 reicht bis 45 Sekunden. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Visiten.

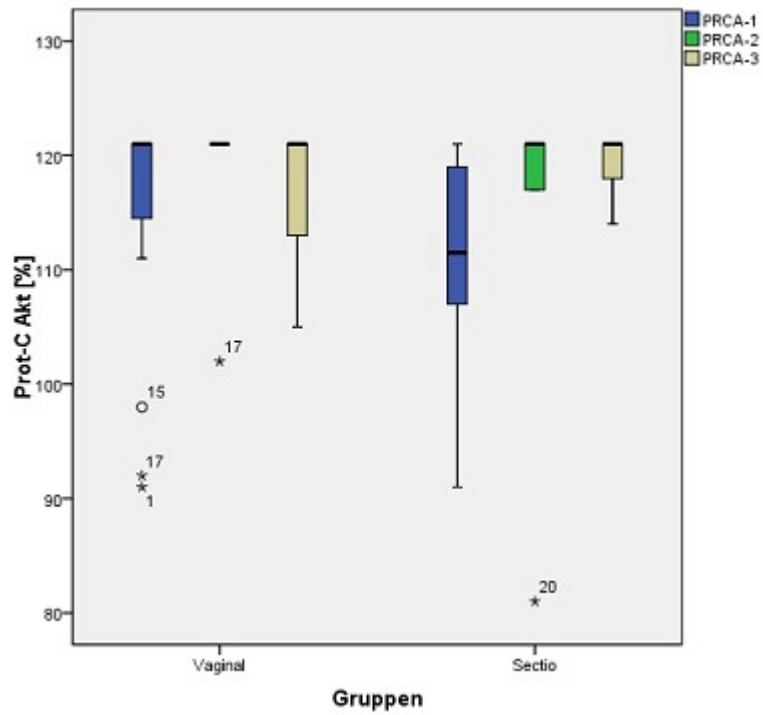


Abb. 11: Protein C Aktivität

Die Protein C Aktivität ist in beiden Gruppen bei allen drei Messpunkten normal (>70%). Bei Normalwerten der PRCA wird eine Aktivität >120% nicht weiter aufgeschlüsselt. In der graphischen Darstellung ergibt sich daher diese Form der Boxplots.

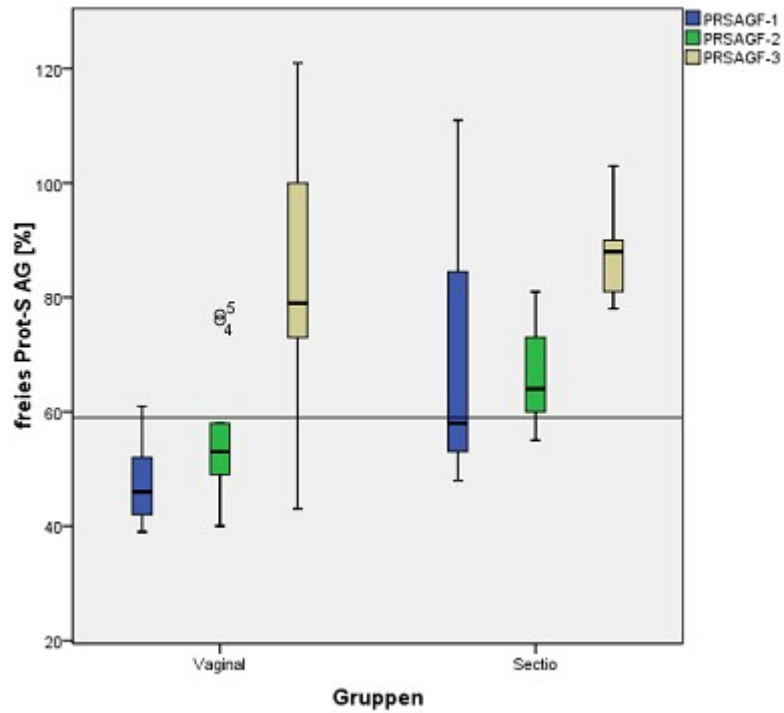


Abb. 12: freies Protein S Antigen

Freies Protein S Antigen ist in der Schwangerschaft vermindert. Es ist hier tendenziell in der Sektiogruppe höher. Der Unterschied der Messungen zwischen beiden Gruppen ist nicht signifikant.

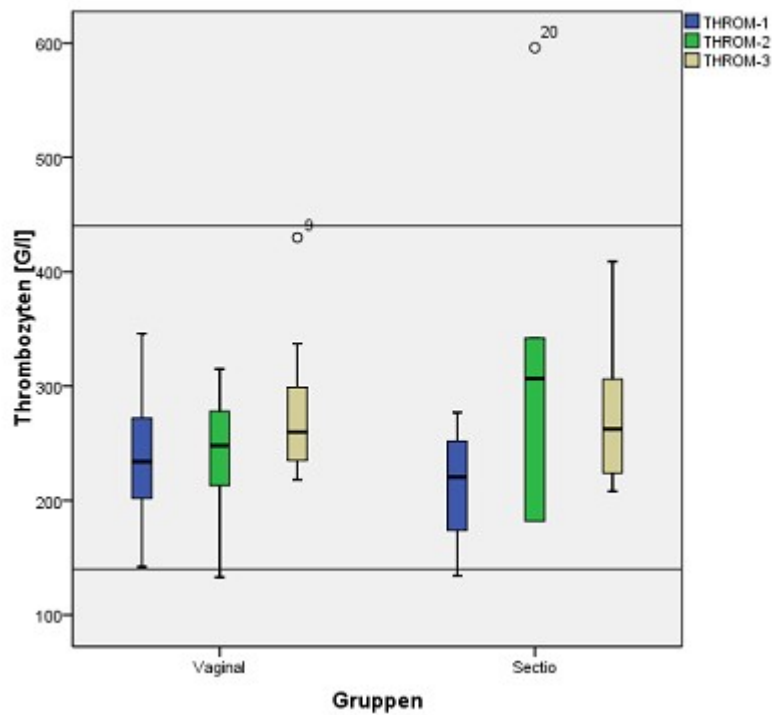


Abb. 13: Thrombozyten

Der Unterschied der beiden ersten Messungen zwischen den zwei Gruppen ist signifikant. Normale Thrombozytenzahlen liegen zwischen 140 und 440 G/l. Der hohe Wert bei V2 der Probandin 20 ist in erster Linie auf eine reaktive Thrombozytose aufgrund einer Sepsis nach Amnioninfektionssyndrom zurückzuführen.

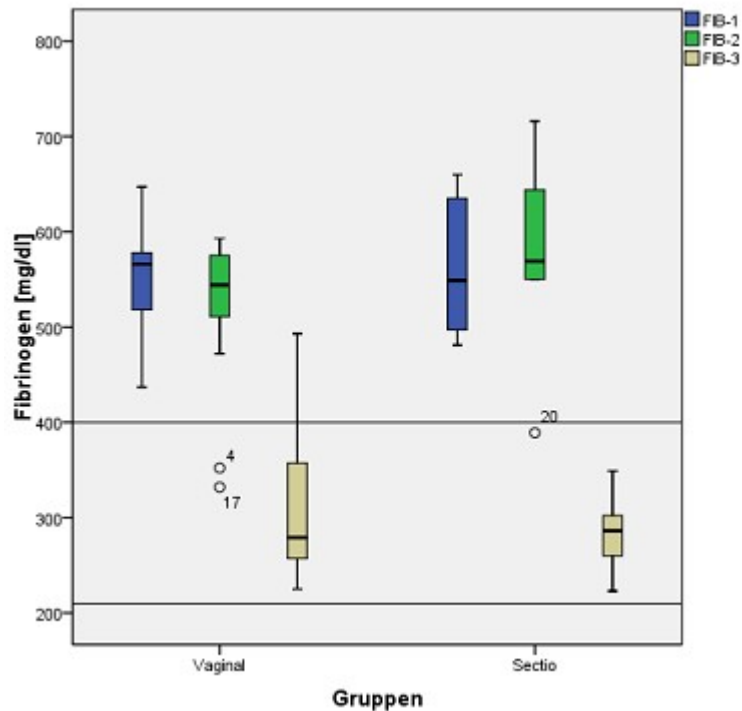


Abb. 14: Fibrinogen

Der Normalbereich des Fibrinogen liegt zwischen 210 und 400mg/dl. In der Schwangerschaft ist der Wert physiologischer Weise erhöht. Aufgrund einer Halbwertszeit von 90-120 Stunden bleiben diese erhöhten Werte dementsprechend lange postpartal bestehen. Die Abbildung zeigt, dass in der Sektiogruppe die Werte postpartal tendenziell höher liegen als in der Kontrollgruppe. Dies könnte auf das Gewebetrauma während des Kaiserschnitts zurückzuführen sein. Der Abfall in V3 entspricht der physiologischen Normalisierung der Werte nach einer Schwangerschaft.

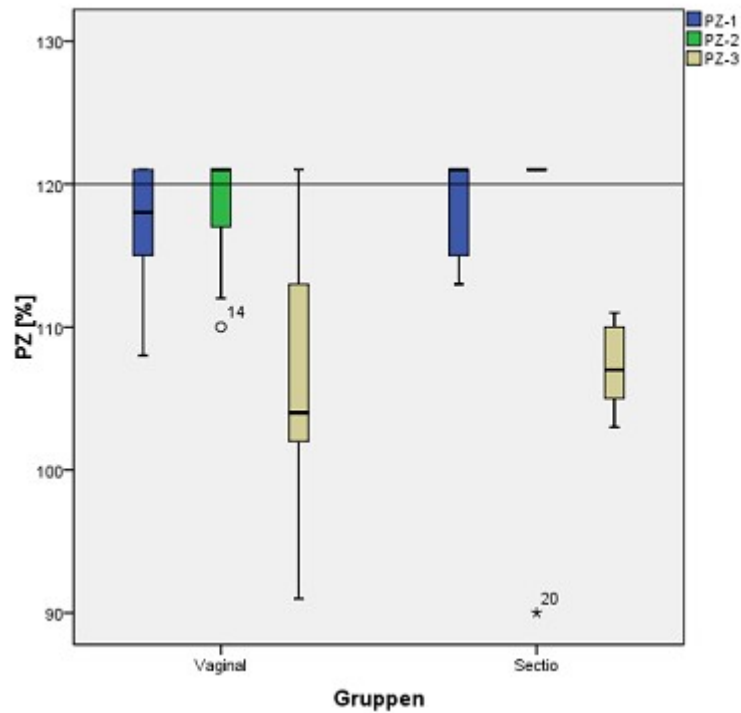


Abb. 15: Prothrombinzeit

Der Normalbereich der Prothrombinzeit liegt zwischen 70 und 120%. In der Abbildung findet sich keine Abweichung vom Normalbereich. Auch hier werden Normalwerte > 120% nicht weiter aufgeschlüsselt, was die Form der Boxplots erklärt. Die höheren Messwerte bei den beiden ersten Untersuchungen geben einen Hinweis auf die erhöhte Gerinnbarkeit in der Schwangerschaft und unmittelbar postpartal. Beim dritten Messzeitpunkt liegen die Werte deutlich niedriger. Die nächste Graphik veranschaulicht dies ebenso.

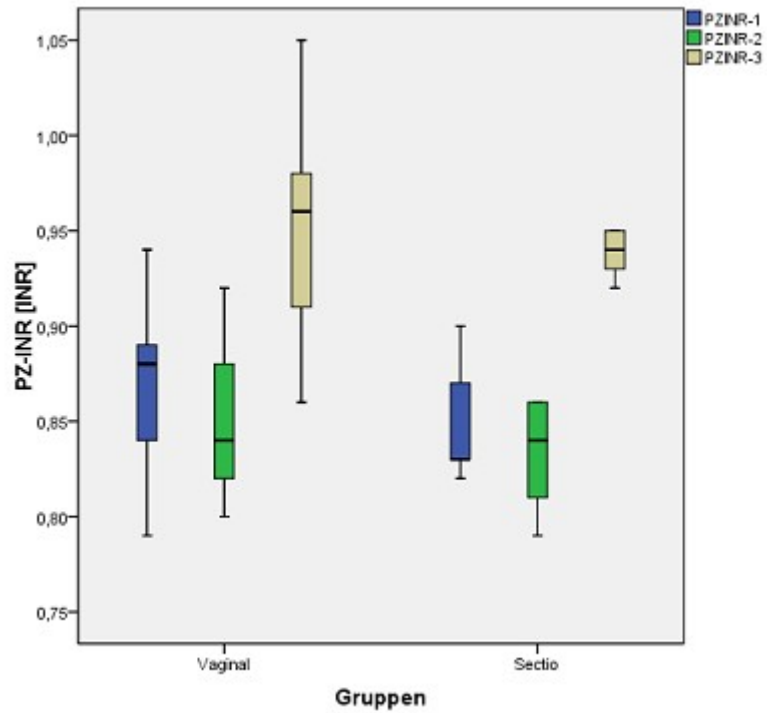


Abb. 16: Prothrombinzeit-INR

Es zeigt sich eine niedrigere INR in der Schwangerschaft und peripartal, was der physiologischen thrombophilen Situation entspricht.

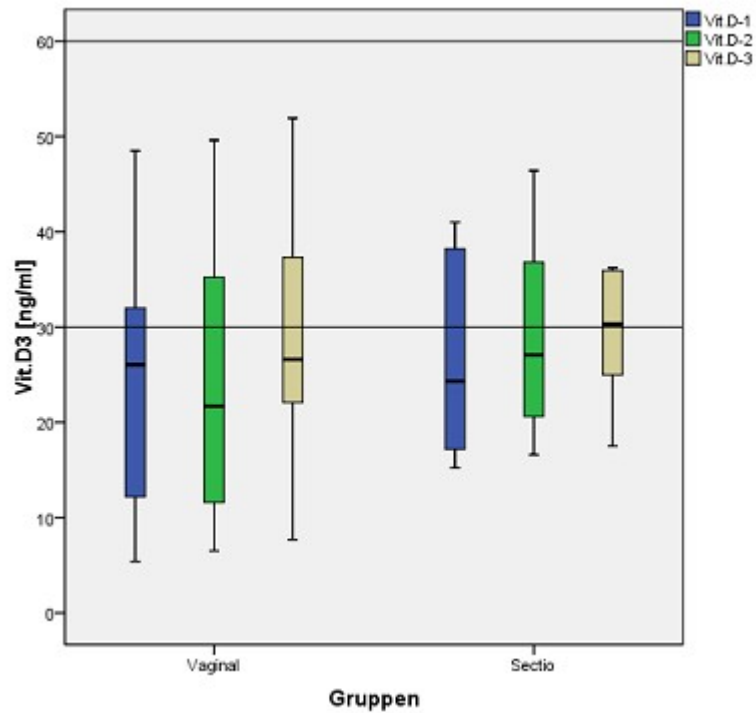


Abb. 17: Vitamin D3

Der Normalbereich liegt zwischen 30 und 60ng/ml. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Insgesamt zeigen sich eher niedrige Werte.

○

- Die Werte der 44 Probandinnen, die zwei Visiten absolvierten, wurden gesondert berechnet:

Tabelle 13 zeigt den Vergleich der untersuchten Laborparameter zwischen den Visiten 1 und 2 zwischen beiden Gruppen:

Tab. 13: p-Werte - Testung der Laborparameter auf Signifikanz

Labor	p-value V1-2	N
AT3	ns	44
APCR	ns	44
APTT	0,000	44
CRP	ns	44
D-Dimer	ns	44
Lupus-APTT (LA001)	0,002	44
Lupus-LA1	ns	44
Prot C Akt-PRCA	ns	32
ProtSAGfr	ns	22
Thrombozyten	0,019	44
Fibrinogen	ns	44
PZ	ns	44
PZ-INR	ns	44
Vitamin D	ns	44

Signifikanz bei $p \leq 0,05$

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der APTT und der Lupus-APTT (LA001). Die höheren Messwerte der APTT bei V2 in der Sektiogruppe sind, wie oben beschrieben, auf die routinemäßige NMH-Gabe nach Sektio zurückzuführen.

- *Thrombophilietestung*

Alle Patientinnen wurden auf das Vorliegen einer Prothrombinmutation, Faktor-V-Leiden-Mutation und Hyperhomozysteinämie getestet. Bei den beiden Patientinnen, die ein thrombembolisches Ereignis entwickelten, war weder ein

Prothrombin 20210A Allel, noch ein Faktor V-Leiden Allel nachweisbar. Patientin 1, welche bereits in der Schwangerschaft eine Thrombophlebitis entwickelte, war heterozygot für MTHFR 677T, Patientin 2, bei welcher nach Spontangeburt das Ereignis auftrat, war homozygot für MTHFR 677T. Dies entspricht einer Veranlagung für die bekannte Thrombophilie Hyperhomocysteinämie.

Bei der Untersuchung aller 44 Probandinnen konnte bei keiner Frau eine Faktor-V-Leiden-Mutation festgestellt werden. Hinsichtlich der Faktor II (Prothrombin) – Mutation wurden eine heterozygote Trägerin in der Kontrollgruppe und drei heterozygote Trägerinnen in der Sektigruppe identifiziert. Dies entspricht einer Prävalenz von 9% (4/44). Bei der Testung auf Hyperhomocysteinämie wiesen 11 Patientinnen der Kontrollgruppe und neun Patientinnen der Sektigruppe eine heterozygote Veranlagung für die MTHFR 677T Mutation auf, die entspricht einer Prävalenz von 45% (20/44). Sechs weitere Patientinnen der Kontrollgruppe wiesen eine homozygote Veranlagung auf, was einer Prävalenz von 14% entspricht (6/44).

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden die Inzidenzen venöser Thrombembolien nach Sektio und nach vaginaler Geburt mit Hilfe des Kompressionsultraschalls beider unterer Extremitäten und gleichzeitiger Bestimmung von gerinnungsrelevanten Laborparametern untersucht.

Für jede Frau waren 3 Untersuchungstermine vorgesehen, einer prä- und 2 postpartal. Wir haben uns deshalb für die 3-fache Kontrolle entschieden, da das Risiko für eine VTE mit dem Eintritt der Schwangerschaft steigt und in der ersten Woche postpartal am höchsten ist. Die Risikosituation hält 6-8 Wochen postpartal an, weshalb wir die letzte Untersuchung für diesen Zeitraum angesetzt haben. [14,15]

Bis dato konnten von insgesamt 249 befragten Frauen 133 Probandinnen rekrutiert werden. Die übrigen 116 Frauen lehnten die Teilnahme ohne Angabe von Gründen ab. Schlussendlich erhielten wir eine Studienpopulation von 23 Patientinnen, die alle drei Visiten absolvierten. Das entspricht einer Ausfallsquote von 83%. Gesondert wurde noch die Gruppe von 44 Probandinnen untersucht, welche zwei Visiten absolvierten. Nach Studienaufnahme wurde zunächst ein möglichst an einen Termin in der Gebärambambulanz gekoppelter Termin für die erste Untersuchung pränatal an der klinischen Abteilung für Angiologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz ausgemacht. Viele Patientinnen hatten jedoch im Zeitraum von Studieneintritt bis zur ersten Visite bereits entbunden, weshalb sie aus der Studie ausgeschlossen werden mussten.

Ein hoher Prozentsatz an Ausfällen liegt auch bei der 3. Visite. Der Aufwand einer zusätzlichen Untersuchung am Klinikum war für viele Teilnehmerinnen zu groß.

Bis zum jetzigen Studienfortschritt konnten wir zwei venös thrombotische Ereignisse objektivieren. Dies entspricht einer Inzidenz von 4,5% bezogen auf 44 Probandinnen.

Das erste Ereignis entwickelte eine Probandin in der 40. SSW. Es handelte sich um eine Thrombophlebitis der V. saphena magna dextra im Bereich der rechten

Kniekehle.

Die Schwangerschaft an sich ist aufgrund der physiologischen Veränderungen bereits ein Risikofaktor für die Ausbildung einer VTE. [4,14,23] Als weitere Risikofaktoren neben der laufenden Schwangerschaft konnte die Frau eine heterozygote MTHFR Mutation als mögliche Veranlagung für eine Hyperhomocysteinämie und einen Nikotinabusus bis zum Eintritt der Schwangerschaft vorweisen.

Das zweite Ereignis entwickelte eine Probandin in der ersten Woche postpartal nach Spontangeburt aus Schädellage. Es konnte eine Seitenastthrombophlebitis der V. saphena magna dextra objektiviert werden. Hier war als thrombophiler Risikofaktor eine homozygote MTHFR Mutation nachweisbar.

Beide Ereignisse traten in der rechten unteren Extremität auf. In der rezenten Literatur findet man jedoch ein häufigeres Auftreten von TVTs in der linken unteren Extremität. Dies kann möglicherweise auf den langsameren Blutfluss auf dieser Seite zurückzuführen sein. [21] In der Metaanalyse von Ray JG. et al. wird das Auftreten einer TVT linksseitig oder bilateral mit 82,2% angegeben. [40] In der Studie von James AH et al. zeigte sich ebenfalls ein häufigeres Auftreten einer TVT in der linken unteren Extremität (76% aller TVTs). [41]

In der rezenten Literatur findet man viele Stellen über symptomatische VTEs. Mit der Methode des Kompressionsultraschalls können ohne Strahlenbelastung für Mutter und Kind auch asymptomatische VTEs diagnostiziert werden. Bis zum jetzigen Zeitpunkt können wir eine asymptomatische Thrombophlebitis nach vaginaler Geburt und eine symptomatische Thrombophlebitis während der Schwangerschaft nachweisen. Dies entspricht einer VTE-Inzidenz von 4,5% peripartal. Um unsere ermittelten Daten mit anderen Studien vergleichen zu können, stellen wir nachfolgend Studien mit Angabe von VTE - Inzidenzen vor:

- *VTE-Inzidenz peripartal*

Gherman RB et al erarbeiteten eine retrospektive Studie, in welcher sie alle VTE-Ereignisse , das heißt TVT und PAE, die im Zeitraum von 1978 bis 1996 auftraten, miteinbezogen. Unter den 268.525 Geburten fanden sich 165 VTE-Ereignisse, das sind 0,06%. Unter diesen 165 Ereignissen waren 127 TVTs und 38 PAEs. Bei 104

der 165 Patientinnen trat das Ereignis in der linken unteren Extremität auf (81,9%). [42]

Lindqvist P et al veröffentlichten eine Studie, in der alle schwedischen Frauen, die ein schwangerschaftsassoziertes VTE-Ereignis im Zeitraum von 1990 bis 1993 entwickelten, eingeschlossen wurden. Die Inzidenz von VTE war 1,3/1.000 Geburten, das sind 0,13%. Kaiserschnittentbindungen wurden mit einem 5-fach erhöhten VTE-Risiko assoziiert, im Vergleich zu Normalgeburten. [19]

In der Kohortenstudie und Case-control Studie von Simpson EL et al wurde in einer Studienpopulation von 395.335 Frauen eine VTE-Inzidenz von 85/100.000 Mutterschaften festgestellt werden (0,085%). [43]

Andersen BS et al veröffentlichten eine retrospektive Studie, in welcher im Zeitraum von 1984 bis 1994 von 63.300 Schwangerschaften einer dänischen Population alle VTE-Ereignisse in Frauen jünger als 49 Jahre eingeschlossen wurden. Es zeigte sich eine VTE-Inzidenz von 0,49 in den Jahren 1984-89, die dann mit der Einführung des Ultraschalls auf 1,23 stieg. [44]

In der Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahr 2008 fanden Jacobsen et al. eine VTE-Inzidenz von 1 auf 1.000 Schwangerschaften (0,1%), allerdings nur bezogen auf symptomatische Ereignisse. Es wurden 616.232 Schwangerschaften in Norwegen von 1990-2003 mit einbezogen. [45]

O'Connor DJ et al. vom Albert Einstein College of Medicine in New York betrachteten rückblickend 33.311 Entbindungen im Zeitraum zwischen Juni 2003 und Juni 2008. Bei 74 Patientinnen (0,22%) konnte eine VTE diagnostiziert werden, davon hatten 40 eine TVT (0,12%) und 37 (0,11%) eine PAE. Knapp mehr als die Hälfte der TVTs (57,5%) betraf die linke untere Extremität, 51,6% der VTEs traten in der Postpartalperiode auf, die meisten davon innerhalb der ersten Woche nach der Entbindung. Der Großteil der postpartalen VTEs ereignete sich bei Patientinnen nach einer Sektio (68%). [46]

Gader, Haggaz und Adam, von der Medizinischen Fakultät der University of Khartoum, Sudan, untersuchten 14.490 Frauen, die im Zeitraum von April 2007 und März 2008 entbunden haben, mit Hilfe des Dopplerultraschalls. Bei 65 Frauen konnte eine TVT diagnostiziert werden. Auch in dieser Untersuchung war ein Großteil (78,4%) der Thrombosen in der linken unteren Extremität zu finden. [47]

Einen zusammenfassenden Überblick über die oben genannten Studien gibt Tabelle 14.

Tab. 14: Überblick der VTE-Inzidenz Studien

Autoren, Jahr der Veröffentlichung	Studiendesign	Studienpopulation	VTE-Inzidenz peripartal
Gherman RB et al, 1999	Retrospektive Studie	268.525	0,06% (165/268.525)
Lindqvist P et al, 1999	Retrospektive Studie	479.422	0,13% (13/10.000)
Simpson EL et al, 2001	Prospektive Studie	395.335	0,085% (85/100.000)
Andersen BS et al, 1998	Retrospektive Studie	63.300	0,49 – 1,23%
Jacobsen et al, 2008	Retrospektive Studie	616.232	0,1% (1/1000)
Abteilung für Gefäßchirurgie des Albert Einstein College of Medicine, New York, 2010	Retrospektive Studie	33.311	0,22% (74/33.311)
Gader et al, Sudan, 2009	Prospektive Studie	14.490	0,45% (65/14.490)

Die VTE-Inzidenzen dieser Studien reichen von 0,06% bis 1,23%. Im Vergleich dazu zeigte sich in unserer Untersuchung eine Inzidenz von 4,5% (2/44). Die geringe Fallzahl schwächt jedoch vorerst noch die Aussagekraft unserer Studie.

Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Bis dato wurde kein Ereignis nach Sektio beobachtet. Zum einen ist die Sektiogruppe mit einer Fallzahl von 16 sehr klein, zum anderen wurden die Patientinnen nach aktuellem SOP der Universitätsklinik für Gynäkologie Graz nach einer Sektio routinemäßig mit NMHs prophylaktisch versorgt.

Die folgenden Studien zeigen die jeweils ermittelte VTE-Inzidenz nach Sektio:

- *VTE-Inzidenz nach Sektio*

Sia Winnie et al untersuchten 194 Frauen in einer prospektiven Kohortenstudie mit Hilfe des Kompressionsultraschalls beider unterer Extremitäten. Eine Frau entwickelte eine TVT nach der Kaiserschnittentbindung, was einer Inzidenz von 0,5% entspricht. [32]

In China untersuchten Chan LYS et al. Patientinnen in einer prospektiven Studie mit Hilfe des Duplexultraschalls. Die Studie wurde nach 93 Patientinnen

abgebrochen, da kein einziges Ereignis (asymptomatische TVT) objektiviert werden konnte. Es wurde allerdings nur eine einzige Ultraschalluntersuchung binnen 5 Tage postpartum durchgeführt, obwohl die thrombophile Situation bis zu 6 Wochen postpartal bestehen bleibt. [48]

Macklon NS et al konnten zeigen, dass Notkaiserschnitte mit einer höheren TVT-Inzidenz einhergingen, als primäre Sectiones oder Normalgeburten. [20]

Kalro BN et al untersuchten 129 Frauen in einer prospektive Studie mit einer farbcodierten Dopplersonographie an den unteren Extremitäten zwischen dem 2. und dem 5. Tag postpartal. Es konnten keine TVT-Ereignisse evaluiert werden. Bei einer Frau wurde im frühen Wochenbett eine PAE diagnostiziert, es konnte allerdings keine persistierende Thrombose nachgewiesen werden. [49]

Jacobsen AF et al konnten in einer Studienpopulation von 59 Frauen mit geplanter Sektio keine TVT postpartal mit Hilfe der Triplex-Dopplersonographie objektivieren. Insgesamt wurden während der gesamten Studienzeit 1.067 Sectiones durchgeführt. Fünf dieser Frauen entwickelten eine symptomatische PAE. [50]

In die Studie von Bergqvist A et al wurden 169 Frauen mit Sektio eingeschlossen. Darunter waren 90 Notkaiserschnitte und 79 geplante Sectiones. Drei Probandinnen (1,8%) entwickelten eine Thrombose, alle 3 hatten zuvor eine Notsektio. [51]

Die ermittelten VTE-Inzidenzen nach Sektio der oben genannten Studien liegen zwischen 0 und 1,8%. Zwei der Studien zeigen eine erhöhte VTE-Inzidenz vor allem nach Notkaiserschnitten auf.

Wie bei unserer Studie, sind bei zwei dieser Studien ebenfalls keine Ereignisse postpartal nach Sektio aufgetreten, was sicher auch an der geringen Fallzahl liegen kann (93 und 59 Probandinnen).

Tabelle 15 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die oben genannten Studien:

Tab. 15: Überblick über die VTE-Inzidenz Studien nach Sektio

Autoren, Jahr der Veröffentlichung	Studiendesign	Studienpopulation	VTE-Inzidenz nach Sektio
Sia W et al, 2009	Prospektive Kohortenstudie	194	0,5% (1/194)
Chan LYS et al, 2005	Prospektive Studie	93	0% (0/93)
Jacobsen AF et al, 2004	Prospektive Studie	59 1067	0% TVTs (0/59) 0,5% PAEs (5/1067)
Kalro BN et al, 1999	Prospektive Studie	129	0,8% (1/129)
Bergqvist A et al, 1979	Prospektive Studie	169	1,8% (3/169)

Laboruntersuchungen:

Bei jeder Visite erfolgte auch eine Blutabnahme. In der Gruppe der Patientinnen, die alle drei Visiten absolvierten, wurden folgende Ergebnisse ausgewertet:

Alle ermittelten Werte des Antithrombin III, ein physiologischer Inhibitor der Gerinnung, lagen im Normbereich (>75%). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Werte zwischen den Visiten 1 und 3 sowie zwischen den Visiten 2 und 3 zwischen der Sektio-Gruppe und der Kontrollgruppe. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die AT III-Aktivität während der Schwangerschaft physiologisch niedriger ist und sich die Werte bis zum dritten Messzeitpunkt wieder normalisieren.

Alle Werte von APCR lagen ebenso im Normbereich (>2,9), wobei die Werte zweier Probandinnen eher im Graubereich lagen. Eine APC-Resistenz, meist hervorgerufen durch die Faktor-V-Leiden-Mutation, konnte allerdings bei keiner Probandin nachgewiesen werden. [8]

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der APTT der Visiten 1 und 2 zwischen beiden Gruppen. Dies lässt sich durch die NMH-Therapie der Sektio-Gruppe erklären. Die Patientinnen am LKH Graz werden routinemäßig nach einer Sektio mit NMHs 1xtgl. s.c. während dem gesamten stationären Aufenthalt zur VTE-Prophylaxe versorgt. Durch die gerinnungshemmende Therapie verlängert sich die APTT im Vergleich zu einer normalen Gerinnung. Aus den

Boxplots kann man auch den Unterschied der APTT zwischen V1 und V2 erkennen. Die physiologische Verminderung der APTT durch die thrombophile Situation in der Schwangerschaft lässt sich anhand des ersten Messzeitpunkts im letzten Trimenon erkennen.

Innerhalb der ersten Woche postpartal zeigt sich eine starke Erhöhung des Entzündungsparameters CRP, am stärksten zeigt sich diese Entwicklung in der Sektiogruppe. Diese Zunahme des Entzündungswertes ist postoperativ als normal zu betrachten.

Es wurden erhöhte D-Dimer Werte $> 0,50\text{mg/l}$ bei V1 und V2 beobachtet. Dabei handelt es sich um eine physiologische Veränderung während der Schwangerschaft, die bis kurz nach der Geburt andauert. [7]

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Lupus-APTT der drei Visiten zwischen den beiden Studiengruppen. Bei zwei Probandinnen wurden erhöhte Werte >41 Sekunden gemessen. Dies könnte auf das Vorliegen eines Lupus-Inhibitors bzw. Cardiolipin-Antikörpers hinweisen. Der wiederholte Nachweis dieser Antiphospholipidantikörper bedeutet eine klinisch relevante thrombophile Neigung. Der Verdacht auf das Vorliegen konnte allerdings nicht bestätigt werden. [8]

Alle Lupus-LA1 Werte lagen ebenfalls im Normalbereich. Es konnten ebenfalls keine Signifikanzen festgestellt werden.

Eine normale Protein C Aktivität $> 70\%$ ist in beiden Gruppen zu verzeichnen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Die Abnahme von freiem Protein S ist eine physiologische Veränderung in der Schwangerschaft, zurückzuführen auf die Zunahme des Bindungsproteins C4b, einer Komponente des Komplementsystems. [14] Auch für diesen Wert konnte keine Signifikanz ermittelt werden, obwohl die Werte der Sektiogruppe tendenziell höher lagen als in der Kontrollgruppe.

Bei der Messung der Thrombozytenzahl ergab sich ein signifikanter Unterschied von V1 und V2 zwischen beiden Gruppen. Eine Probandin der Sektiogruppe zeigte stark erhöhte Thrombozytenzahlen bei der zweiten Messung. Dies lässt sich durch eine reaktive Thrombozytose aufgrund einer Sepsis nach Amnioninfektionssyndrom erklären.

In der Schwangerschaft findet sich eine ausgeprägte Zunahme von Fibrinogen als physiologische Veränderung. Die Halbwertszeit von 90 bis 120 Stunden bedingt

die dementsprechend lange Erhöhung der Werte postpartal. Erhöhte Werte in der Sektiogruppe lassen sich auf das Gewebetrauma während des Kaiserschnitts zurückführen. Vier bis sechs Wochen postpartal normalisieren sich die Werte wiederum. [14]

Es können keine signifikanten Unterschiede der Messwerte der Prothrombinzeit beider Gruppen gezeigt werden. Bei den ersten beiden Visiten finden sich höhere Werte, als Ausdruck einer physiologischen höheren Gerinnbarkeit in der Schwangerschaft und postpartal. Die niedrigere PZ-INR in der Schwangerschaft und peripartal entspricht wie die höheren PZ-Werte der physiologischen Veränderung in der Schwangerschaft.

Die Vitamin D3 Werte zeigen eine insgesamt niedrigere Tendenz, die jedoch im Normalbereich liegt. Es zeigen sich keine Signifikanzen zwischen den beiden Gruppen.

44 Patientinnen absolvierten die ersten 2 Visiten. Da eine unserer Endpunktpatientinnen nur zwei Visiten absolvierte, wurden speziell in dieser Gruppe nochmals die gerinnungsrelevanten Laborparameter gesondert zwischen V1 und V2 verglichen. Die Signifikanz der APTT zwischen V1 und V2 entspricht der bereits oben genannten, erklärbar durch die NMH-Therapie.

Beide Patientinnen, die ein thrombembolisches Ereignis entwickelten, waren positiv bei der Testung auf MTHFR 677T, wobei bei einer Probandin eine homozygote Veranlagung bestand, bei der anderen zeigte sich eine heterozygote Veranlagung. Bei diesem genetischen Defekt handelt es sich um eine Punktmutation im 5,10-Methylentetrahydrofolsäure Reduktase-Gen (MTHFR). Es kommt hierbei zu einem Nukleotidaustausch von C zu T an der Position 677. Dieser Defekt führt zu einer Hyperhomozysteinämie, welche mit einer erhöhten Thromboseneigung einhergeht. [52] Daneben kann eine Hyperhomozysteinämie auch nutritiv durch Folsäure-, Vitamin B6- oder Vitamin B12-Mangel erworben werden. [8] Die MTHFR 677T Mutation wird bei gleichzeitigem Vorhandensein von einem dieser Mängelzustände verstärkt relevant. Insgesamt ergab sich bei der Testung auf Hyperhomozysteinämie eine Prävalenz der heterozygoten Trägerinnen der MTHFR Mutation von 45% (20/44). Die Prävalenz der homozygoten Veranlagung betrug 14% (6/44) Lindhoff-Last et al beschreiben eine

Prävalenz der homozygoten MTHFR Mutation von 10% in der kaukasischen Bevölkerung. [8] Aufgrund des in der Schwangerschaft vorliegenden Folsäuremangels, kann bei diesen hohen Prävalenzzahlen von einer höheren Rate an thrombembolischen Ereignissen ausgegangen werden. In Österreich wird eine Folsäuresubstitution bereits in der Frühschwangerschaft für alle Schwangeren empfohlen. Daraus resultierend zeigten sich bei der Auswertung der Laborwerte keine Anzeichen eines Folsäure- bzw. Vitamin B12-Mangels. Eine daraus resultierende megaloblastäre Anämie würde sich durch erhöhte MCV-Werte und erniedrigte Erythrozytenzahlen präsentieren.

In Bezug auf die Prothrombin 20210 Mutation fand sich eine Prävalenz von 9% an heterozygoten Trägerinnen (4/44). Es konnte keine Faktor-V-Leiden-Mutation festgestellt werden (0/44). Vergleichsweise dazu liegen die Prävalenzen in der Normalbevölkerung für Prothrombin 20210 bei 1-4%, für eine heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation bei 3,6-6,0% und für eine homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation bei 0,1-0,02%. [13]

4.1 Resumé

Eine venöse Thrombose tritt in der Schwangerschaft und postpartal gehäuft auf. Trotz der geringen Zahl an Studienpatientinnen konnten zwei Thrombophlebitis-Ereignisse objektiviert werden. Die Inzidenz von 4,5% liegt höher als die in der rezenten Literatur beschriebenen Zahlen. Für eine bessere Aussage sind mehr Studienteilnehmerinnen wünschenswert. Die Studie muss noch weiter fortgesetzt werden, um eine größere Studienpopulation wie die von Beginn an geplanten Gruppengrößen von 50 Probandinnen in der Sektio-Gruppe und in der Kontrollgruppe, erreichen zu können.

Wie wir allerdings bisher mit unseren beiden schwangerschaftsassozierten Ereignissen zeigen können, und wie auch all die oben genannten Studien zeigen, haben Themen wie Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft, peri- und postpartal oder Therapiemanagement schwangerschaftsassoziierter VTEs einen hohen Stellenwert in der Geburtshilfe.

In Österreich gibt es nach wie vor keine Guidelines zu diesen Themen, in der Gynäkologie lehnt man sich bisher an die Leitlinien der DGOG an. Aktuelle Empfehlungen in diesem Bereich sind wünschenswert.

Literaturverzeichnis

1. Vgl. Roessner A, Pfeifer U, Müller-Hermelink HK,. Allgemeine Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie: München, Urban&Fischer; 11. Auflage 2008.S.46ff
2. Vgl. Herold G,. Innere Medizin: Köln, Dr. med. Gerd Herold; 2009. S.772-776, 118-120
3. Vgl. Böcker W, Denk H, Heitz Ph,. Pathologie: München, Urban&Fischer; 2.Auflage 2001.S.225
4. Beckmann MW, Boosz AS. Kurzfassung der Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thrombembolie“. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2009
5. Vgl. Trussh A, Hartshorne T,. Ultraschalldiagnostik peripherer Gefäße: München, Urban&Fischer; 1. Auflage 2007.S.193ff
6. Vgl. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K,. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: München, Urban&Fischer; 9.Auflage 2005.S.526ff
7. Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie“. Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2010
8. Lindhoff-Last E, Luxembourg B, Pabinger I. Update thrombophilia. Hamostaseologie. 2008 Dec; 28(5): 365-75
9. Schröder W, Koesling M, Wulff K, Wehnert M, Hermann FH. Large-scale screening for factor V Leiden mutation in a north-eastern German population. Haemostasis. 1996; 26(5): 233-6
10. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Leone G. Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. Semin Thromb Haemost. 1998; 24: 367-79
11. Pai RP, Kangath RV, Brown TA. Saddle pulmonary thromboembolism with zero Well's score. Conn Med. 2011; 75(2): 89-91
12. Vgl. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K,. Prometheus, LernAtlas der Anatomie, Hals und Innere Organe: Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG; 2005. S. 120-121
13. Vormittag R, Pabinger I. Thrombophilia and pregnancy complications. Hämostaseologie 2006; 26: 59-62
14. James AH. Venous Thromboembolism in Pregnancy. American Heart Association, Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29: 326-331
15. Langfassung der Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thrombembolie“. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2009
16. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, Lopez L, Lecumberri R, Gutierrez R, Monreal M; for the RIETE Investigators. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost. 2007; 97: 186.190
17. Blanco-Molina A, Rota L, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, Monreal M; for the RIETE Investigators. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. Thromb Haemost. 2010; 103: 306-311
18. 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; 143: 697-706
19. Lindqvist P, Dahlbäck B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy : a population study. *Obstet Gynecol.* 1999; 94: 595-9
 20. Macklon NS, Greer IA; Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. *Scott Med J.* 1996; 41: 83-86
 21. Vgl. Kainer F., Facharzt Geburtsmedizin: München, Urban&Fischer; 1.Auflage 2006.S.430-434 und 1033-1037
 22. Menacker F, Hamilton BE; Recent trends in cesarean delivery in the United States. *NCHS Data Brief.* 2010; (35): 1-8
 23. Melis F, Vandenbrouke JP, Büller HR, Colly LP, Bloemenkamp KW. Estimates of risk of venous thrombosis during pregnancy and puerperium are not influenced by diagnostic suspicion and referral bias. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 825-9
 24. Hirsch DR, Mikkola KM, Marks PW, Fox EA, Dorfman DM, Ewenstein BM, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis during pregnancy or oral contraceptive use: prevalence of factor V Leiden. *Am Heart J.* 1996; 131(6): 1145-8
 25. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, Walker ID, Langhorne P, Brenkel I, Regan L, Greer I. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess.* 2006; 10(11): 1-110
 26. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thromb Res.* 2009; 123 Suppl 3: 16-21
 27. Scarsbrook AF, Evans AL, Owen AR, Gleeson FV. Diagnosis of suspected venous thromboembolic disease in pregnancy. *Clinical Radiology.* 2006; 61: 1-12
 28. Vgl. Uhl B,. Gynäkologie und Geburtshilfe compact. Stuttgart, Georg Thieme Verlag; 4. Auflage 2010.S.150
 29. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors and mortality. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 194: 1311-5
 30. Toohar R, Gates S, Dowswell T, Davis LJ; Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period (Review). *The Cochrane Library* 2010, Issue 5
 31. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun; 133 Suppl 6: 844-886
 32. Sia WW, Powrie RO, Cooper AB, Larson L, Phipps M, Spencer P, Sauve N, Rosene-Montella K. The incidence of deep vein thrombosis in women undergoing cesarean delivery. *Thrombosis Research* 2009; 123: 550-555
 33. Blondon M, Perrier A, Nendaz M, Righini M, Boehlen F, Boulvain M, De Moerloose P; Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin after cesarean delivery. *Thromb*

- Haemost. 2010; 103: 129-137
34. Green-top Guideline No. 28. Thrombembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2007
 35. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106: 401-407
 36. Sakon M et al. Incidence of venous thromboembolism following major abdominal surgery: a multi-center, prospective epidemiological study in Japan. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 581-6
 37. Schulz K Sample size calculation in trials. *Lancet* 2005; 365: 1348-53
 38. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998; 129(12): 1044-9
 39. Green-top Guideline No. 37a. Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists November 2009
 40. Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv.* 1999; 54(4): 265-71
 41. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193(1): 216-9
 42. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hethumumi R, Montoro M. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999; 94: 730-4
 43. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium *BJOG.* 2001; 108(1): 56-60
 44. Andersen BS, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olsen J. The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium—an 11 year Danish population-based study of 63.300 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998; 77(2): 170-3
 45. Jacobsen AF, Skieldestad 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; 198(2): 233.e1-7
 46. O'Connor DJ, Scher LA, Gargiulo NJ 3rd, Jang J, Suggs WD, Lipsitz EC. Incidence and Characteristics of Venous Thromboembolic Disease During Pregnancy and the Postnatal Period: A Contemporary Series. *Ann Vasc Surg.* 2010 Aug 26.
 47. Gader AA, Haggaz AE, Adam I. Epidemiology of deep venous thrombosis during pregnancy and puerperium in Sudanese women. *Vasc Health Risk Manag.* 2009; 5(1): 85-7
 48. Chan LY, Lam KY, Metreweli C, Lau TK. Duplex ultrasound screening for deep vein

- thrombosis in Chinese after cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005; 84(4): 368-70
49. Kalro BN, Davidson RA, Owen P. Low incidence of asymptomatic deep venous thrombosis following cesarean section: a Color Doppler study. *Health Bull (ednib)* 1999; 57: 418-421
 50. Jacobsen AF, Drolsum A, Klow NE, Dahl GF, Ovigstad E, Sandset PM. Deep vein thrombosis after elective cesarean section. *Thromb Res* 2004; 113: 283-288
 51. Bergqvist A, Bergqvist D, Hallböök T. Acute deep vein thrombosis (DVT) after cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1979; 58: 473-476
 52. Zheng Y, Tong J, Do X, Pu X, Zhou B. Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and its association with arterial and venous thrombosis in the Chinese population. *British Journal of Haematology.* 2000; 109: 870-874
 53. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation.* 2010; 121(14): 1630-6
 54. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, Siragusa S, Palareti G. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2010; 170(19): 1710-6
 55. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Aqnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Benqel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008; 29(18): 2276-315

Lebenslauf

- **Persönliche Daten**

Name: Claudia Anna Postlbauer
Geburtsdatum: 11.01.1987
Geburtsort: Linz
Anschrift: Feichterstrasse 17
4407 Dietach
Staatsangehörigkeit: Österreich

- **Ausbildung**

2006 - 2011: Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz
1997 - 2005: Bundesgymnasium Steyr Werndlpark, Steyr; Matura im Juni 2005
1993 - 1997: Volksschule, VS Dietach

- **Famulaturen**

2010:

- 3-wöchige Famulatur auf der Kardiologie im Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern in Linz
- 2-wöchige Famulatur auf der Radiologie am Universitätsklinikum Graz

2009:

- 2-wöchige Famulatur auf der Gynäkologie und Geburtshilfe im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Linz
- 4-wöchige Famulatur im St. Mary's Hospital, Durban in Südafrika auf der Geburtshilfe, Kinderstation und HIV-Ambulanz

2007:

- 5-wöchige Famulatur auf der Allgemeinchirurgie im Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern in Linz

- **Praktika des 6.Studienjahres**

- *Gynäkologie und Geburtshilfe* – Klinikum Passau, Deutschland
- *Allgemeinmedizin* – Dr. Einwagner Heinrich, St. Florian bei Linz
- *Urologie* – Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Linz
- *Innere Medizin, Kardiologie* – Klinikum Passau, Deutschland

- **Auslandserfahrung**

- 2003 – Woodside Highschool, Redwood City, San Francisco, USA
- 2009 – St. Mary's Hospital, Durban, Südafrika
- 2011 – Klinikum Passau, Deutschland

- **Spezielle Studienmodule**

- SSM01 - Klinisch-topografische Anatomie der Eingeweide
- SSM02 - Klinisch-topografische Anatomie der Extremitäten
- SSM18 - Chirurgische Operationslehre
- SSM38 - Gesundheits- und Medizinökonomie
- SSM47 - Cased-based Learning in Klinik und Praxis

- **Ehrenamtliche Tätigkeit**

- 2001: Altenbetreuung, Vita Mobile
- 2004 - 2006: Sanitäter beim Roten Kreuz

- **Persönliche Kompetenzen**

Fremdsprachen: Englisch fließend, Französisch konversationsfähig;
Medical English I und II

Computerkenntnisse: Word, Excel, PowerPoint

Interessen: Lesen, Natur, Musik, Klavierspielen, Reisen