

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

eine Schwangerschaft hat physiologische Veränderungen der Blutgerinnung zur Folge, die einen Sinn haben: Schwangere und Kind sollen geschützt werden, z. B. vor peripartalen Blutverlusten. Somit kann man nicht von „Störungen“ sprechen. Die einzelnen Veränderungen im Sinne einer Hyperkoagulabilität werden als Übersicht dargestellt. Diese beinhalten auch Gefahren: Aus physiologischen Veränderungen können pathophysiologische werden. Dies zeigt die Kasuistik. So steht in dieser Ausgabe die Thrombosegefahr durch zusätzliche Risikofaktoren (z. B. das Antiphospholipidsyndrom) und deren Management im Mittelpunkt. Bei der Therapie ist u. a. der Einsatz niedermolekularen Heparins (NMH) sinnvoll.

Im „Sonderthema“ (Seite 8) wird abschließend auf die Bedeutung von NMH bei Tumorpatienten eingegangen.

Doch nicht zu vergessen: Eine Schwangerschaft kann auch zu Veränderungen mit Blutungsgefahren führen. Hierzu verweisen wir auf Gerinnungsforum 3/2003: www.cme-terminal.de, „hier punkten“, oder www.gerinnungsforum.net: „Fruchtwasserembolie mit tragischem Ausgang“. Erwerben Sie dort – wie zu weiteren Kasuistiken – CME-Punkte!

Dr. med. Peter Kohler
Facharzt für Anästhesiologie

Inhalt

Der aktuelle Fall
Thrombose in der Schwangerschaft 1–3

Zum aktuellen Fall
Schwangerschaft und Thromboserisiko 3–5

Expertenforum
Management des Thromboserisikos 6–8

Sonderthema
NMH bei Tumorpatienten 8



Der aktuelle Fall

Thrombose in der Schwangerschaft

Eine 34 Jahre alte Patientin stellte sich in der Schwangerschaftssprechstunde wegen akut aufgetretener Schmerzen in der linken Leiste und Anschwellen des linken Beins vor. Sie war in der 23. Woche ihrer zweiten Schwangerschaft. Beim Vater der Patientin trat im Alter von 50 Jahren eine Lungenembolie ohne erkennbaren Anlass auf. Dieses Wissen beunruhigte die Patientin.

Verdacht auf Thrombose bei positiver Familienanamnese

Neben der Embolie des Vaters war bei einem Bruder ein fraglicher Protein-S-Mangel bekannt. Eine Thrombophiliediagnostik wurde bei der Patientin bisher nicht durchgeführt. Die weitere frühere Anamnese war, bis auf eine fragliche Penicillinallergie, ohne Besonderheiten. Insbesondere gab es keinen Hinweis auf eine durchgemachte tiefe Venenthrombose oder eine Lungenembolie. Auch die erste Schwangerschaft drei Jahre zuvor verlief ohne Komplikationen.

Die Patientin war in der **Frühschwangerschaft** wegen einer **Hyperemesis gravidarum** stationär behandelt worden. Da sie in dieser Zeit für zwei Wochen **bettlägerig** war, wurde eine Thrombosepro-

phylaxe mit **niedermolekularem Heparin** in prophylaktischer Dosis durchgeführt. Nach Entlassung aus der stationären Behandlung wurde die Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin **nicht weiter fortgesetzt**.

Klinischer Verdacht auf Beinvenenthrombose

Bei der körperlichen Untersuchung zeigte sich eine deutliche Umfangszunahme des linken Beins (Umfangsdifferenz 20 cm oberhalb des Kniegelenkspalts: 6 cm mehr als rechts). Gleichzeitig bestand eine livide Verfärbung des linken Beins. Der Blutdruck betrug 110/70 mmHg, die Herzfrequenz 108/min. Die Atemfrequenz lag bei 12/min. Eine Dyspnoe bestand nicht. Der pulmonale Auskultationsbefund war unauffällig.

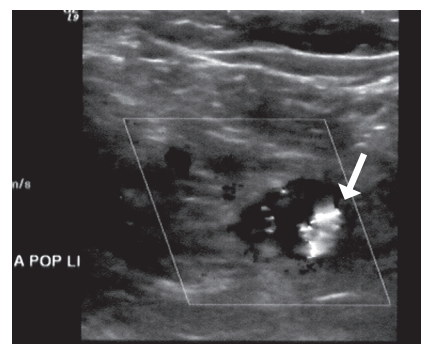


Abb. 1: Ultraschallbild der Thrombose (←) in der linken Vena poplitea.

Die gynäkologische vaginale Untersuchung ergab einen normalen Befund. Die fetale Ultraschalluntersuchung zeigte eine intakte unauffällige Schwangerschaft mit einem Gestationsalter von 22+4, bei einem rechnerischen Gestationsalter von 22+6.

Im Aufnahmelabor fanden sich

- › normale Leber- und Nierenwerte,
- › ein CRP von 3,5 mg/dl (Normwert < 0,5 mg/dl).

Im Blutbild fiel auf:

- › eine Leukozytose von 16.000/ μ l bei normalem Differenzialblutbild,
- › eine Anämie von 9,9 g/dl,
- › Thrombozytenzahl mit 265.000/ μ l im Normbereich,
- › Quickwert 95 %,
- › aPTT 40 sec und
- › D-Dimere mit 1,6 μ g/ml leicht erhöht.

Es wurde die Verdachtsdiagnose einer **tiefen Beinvenenthrombose** links gestellt. Eine Sonografie der Beinvenen wurde umgehend angefordert.

Diagnose gesichert

Die Doppler-Duplexsonografie beider Extremitäten und des Beckens erbrachte folgenden Befund (Abb. 1):

- › Thrombose beginnend im Unterschenkel links, betreffend die Vena poplitea, Vena femoralis superficialis und Vena femoralis communis.
- › Das Thrombusende stellte sich etwa in Höhe des Leistenbands dar.
- › Die Beckenvene war aufgrund der Schwangerschaft nicht weiter nach proximal zu verfolgen.
- › Proximal davon war ein minimaler Fluss ohne Atemmodulation (AM) nachweisbar.

- › Ein sicherer Thrombus ließ sich in der Vena iliaca externa jedoch nicht nachweisen.
- › Rechtsseitig zeigte sich ein Abstrom der Venen mit regelrechtem Flussmuster und erhaltener Atemmodulation (AM).

Die Diagnose lautete daher: **Linksseitige tiefe Beinvenenthrombose in zwei Etagen** (Unterschenkel und Oberschenkel bis in die Höhe des Leistenbands, proximal davon deutlich reduzierter Fluss ohne direkten Thrombusnachweis). Die Vena cava war offensichtlich durchgängig (erhaltene AM rechts).

Ein EKG zeigte eine Sinustachykardie von 108/min. **Hinweise auf eine Lungenembolie** (Rechtsherzbelastung, S1-Q3 Typ) fanden sich **nicht**.

Immobilisation

Die Patientin wurde stationär aufgenommen. Die Gynäkologen ordneten Bettruhe an. Eine Antikoagulation mit dem niedermolekularen Heparin Tinzaparin (innohep®) wurde in körpergewichtsadaptierter Dosis (0,7 ml = 14.000 I. E.) eingeleitet. Die Patientin erhielt Antithrombosestrümpfe.

Am nächsten Morgen zeigte sich eine deutlich rückläufige Beinschwellung (Umfangsdifferenz zu rechts noch 3 cm). Weiterhin bestand keine Dyspnoe.

Laborkontrolle

Die Kontrolle der Laborwerte ergab am dritten Tag nach der Aufnahme einen Anstieg des CRP bis 5,5 mg/dl. Im weiteren Verlauf war das CRP rückläufig. Im Blutbild zeigte sich ebenfalls ein Rückgang der Leukozytose bis auf 11.800/ μ l. Die Thrombozyten wurden – um eine

HIT II rechtzeitig zu erkennen – jeden zweiten Tag kontrolliert. Sie stiegen im Verlauf bis auf 605.000/ μ l an. Auffällig war eine leichtgradige **Erhöhung der alkalischen Phosphatase** bei normaler Gamma-GT, die sich nach einer Woche entwickelte. Auch die **Transaminasen stiegen** nach einer Woche an (GPT 114 U/l, GOT 59 U/l).

Mobilisierung möglich?

Eine Woche nach der Aufnahme wurde ein internistisches hämostaseologisches Konsil angefordert. Der Konsiliarius empfahl eine Kontrolle des Ultraschallbefundes.

Hierbei zeigten sich weiterhin eine aufgetriebene Vena femoralis communis und superficialis mit echoarmem Material und nur streckenweise nachweisbarem Restfluss. Die Venen waren nicht komprimierbar. Die Vena iliaca externa zeigte jetzt ebenfalls thrombotisches Material. Die Vena poplitea war aufgetrieben und enthielt einen Thrombus. Sie war nicht komprimierbar.

Entlassung

Aufgrund dieses weitgehend unveränderten Befundes bei deutlicher Abschwellung des Beinumfangs wurde die Patientin mobilisiert. Dies gelang ohne Probleme, die Patientin konnte **drei Wochen nach der stationären Aufnahme entlassen** werden. Vor der Entlassung wurde ein **Kompressionsknie-Strumpf** der Kompressionsklasse II angepasst. Das linke Bein zeigte noch eine geringgradige Umfangsvermehrung von 1,5 cm. Die Patientin wurde angewiesen, die **Therapie mit dem niedermolekularen Heparin bis zur Geburt fortzusetzen**. Da gelegentlich eine Dosisanpassung des niedermolekularen

Heparins notwendig ist, sollten die Anti-Xa-Spiegel vor allem im dritten Trimenon kontrolliert werden. Die Thrombophiliediagnostik war hier bis auf eine schwangerschaftsassozierte Erniedrigung der Protein S-Aktivität negativ.

Fazit

Bei der Betrachtung des Falls ergeben sich einige Fragen:

Während des stationären Aufenthalts wegen der Hyperemesis war die Patientin einem erhöhten Thromboserisiko ausgesetzt (Immobilisierung, Exsikkose). Folgerichtig wurde eine **prophylaktische Antikoagulation** begonnen. Diese wurde **bei Entlassung abgesetzt**. Prompt entwickelte sich in der Folge eine **Thrombose**. Retrospektiv wäre es sinnvoll gewesen, die Antikoagulation auch nach der Entlassung bis zur vollständigen Mobilisierung im häuslichen Umfeld noch für mindestens zwei bis vier Wochen fortzusetzen.

Die nach der Diagnose der Thrombose angeordnete **Bettruhe** erscheint aus heutiger Sicht nicht notwendig. Zwar gibt es verlässliche Daten nur aus Studien ohne Schwangerschaft, dort zumindest ist eine Immobilisation allein aufgrund der Beinvenenthrombose nicht gerechtfertigt. Das Risiko, eine Lungenembolie zu erleiden (der Hauptgrund für die Immobilisierung) ist nicht größer bei mobilisierten Patienten. Daher gibt es in Analogie auch in diesem Fall **keinen zwingenden Grund**, die Patientin **zu immobilisieren**.

Ebenso scheint die oft geübte **Praxis des Wickelns** der Beine **fragwürdig**. Nur selten gelingt es technisch, den gewünschten Effekt zu erzielen: einen abgestuften Druck

auf das Venensystem auszuüben, welcher der Stauung entgegenwirkt. Vielmehr ist das Wickeln zeitaufwändig. Es kann bei zu hohem proximalen Druck sogar zu einer vermehrten Stauung führen und wird darüber hinaus von den Patienten oft als unangenehm empfunden. Wichtig ist dagegen: **Sobald** das Bein ausreichend **abgeschwollen** ist, sollten **Kompressionsstrümpfe angepasst werden**, die wirksam ein **postthrombotisches Syndrom** verhindern können.

Der bei der Patientin beobachtete **Anstieg der Transaminasen** ist in

der Schwangerschaft bedeutsam, da schwangerschaftsassozierte Erkrankungen (z. B. HELLP) zu einer solchen führen können. Aber auch für Heparin wurde schon früh ein reversibler Anstieg der Transaminasen beschrieben. Dieser tritt sowohl nach unfraktioniertem als auch nach niedermolekularem Heparin auf. Da er bei der o. g. Patientin in zeitlichem Zusammenhang mit der Heparinexposition auftrat, ist eine Kausalität wahrscheinlich.

Prof. Dr. med. Helmut Ostermann, München

Die Literaturliste finden Sie auf unserer Webseite unter: www.gerinnungsforum.net, Button Literatur

Zum aktuellen Fall

Schwangerschaft und Thromboserisiko

Den Einfluss einer Schwangerschaft auf die Blutgerinnung kann man eigentlich nicht als Gerinnungs-„Störung“ bezeichnen. Vielmehr handelt es sich um physiologische Veränderungen, die einen Sinn haben: Schwangere und Kind sollen geschützt werden. So wird z. B. die Gefahr eines gefährlichen Blutverlusts peripartal vermindert. Dennoch muss der Behandler die Einflüsse kennen, da sie mit Risiken verbunden sind.

Die **physiologischen Veränderungen** während einer Schwangerschaft betreffen sowohl das Gerinnungs- als auch das Fibrinolyse-System. Meist wird das normale Gleichgewicht zu Gunsten einer Hyperkoagulabilität verschoben. Dies bedeutet ein erhöhtes Risiko **thromboembolischer Komplikationen** während der Schwangerschaft, aber auch im Wo-

chenbett. Ebenso sind – wenn auch seltener – **Blutungskomplikationen** möglich. Neben den physiologischen Veränderungen gibt es **erworbene** oder **ererbte** Imbalancen im Gerinnungs- und Fibrinolyse-System, die zusätzliche Risiken darstellen. Im Schwerpunkt dieses Beitrags stehen exemplarische Veränderungen, welche zum erhöhten **Thromboserisiko** führen.

Physiologische Veränderungen

Das bis zu fünffach erhöhte Thromboserisiko in der Schwangerschaft ist u. a. begründet durch einen Progesteronanstieg. Dieser führt schon in den ersten Wochen der Gravidität zur Senkung des Venentonus. Die Weitstellung der Venen führt zu einem verlangsamten Blutstrom, was eine Thrombozytenaggregation fördern kann¹. Mechanisch wird

der venöse Rückstrom im Bereich der unteren Extremitäten und des Beckens durch Venenkompression behindert.

Die Veränderungen des **Gerinnungsstatus** im Sinne einer Hyperkoagulabilität lassen sich im Überblick wie folgt zusammenfassen:

- › Anstieg vieler Gerinnungsfaktoren,
- › Abfall einiger antikoagulatorisch wirkender Faktoren sowie
- › Abnahme der fibrinolytischen Aktivität.

Die Verschiebung des Gleichgewichts in Richtung **Hyperkoagulabilität** ist besonders ausgeprägt um den Geburtstermin und die postpartale Phase. Etwa vier Wochen nach der Entbindung entspricht die Gerinnung wieder dem Zustand vor der Schwangerschaft². Als Ursache der Veränderungen werden lokal ablaufende Gerinnungsvorgänge in der Plazenta unterstellt. Desweiteren scheinen die Freisetzung plazentaren Thromboplastins, hormonelle Veränderungen sowie die Induktion einer Akute-Phase-Reaktion eine Rolle zu spielen.

Gerinnungsfaktoren im Einzelnen

Die Tabelle 1 zeigt die wichtigsten Veränderungen der Gerinnungsfaktoren während der Schwangerschaft im Vergleich zur Nicht-Schwangerschaft.

Deutliche Anstiege finden sich in den Konzentrationen des **Faktors VIII**, des **von Willebrand-Faktors** und des **Faktors VII**².

Die Konzentration zirkulierenden **Fibrinogens** steigt stetig bis nahezu auf das Doppelte².

Die Konzentration von Faktor **XIII** (Fibrin-stabilisierender Faktor)

steigt in der frühen Phase der Schwangerschaft. Während des dritten Trimenons fällt sie nahezu auf den Normalbereich zurück².

Die Spiegel der Faktoren **X** und **XII** steigen im Verlauf der Schwangerschaft³.

Der Anstieg des Faktors **IX** ist gering⁴.

Für Faktor **XI** gibt es unterschiedliche Aussagen: vom leichten Abfall, über gleich bleibende Konzentrationen bis hin zum leichten Anstieg^{4,5,6}.

Ähnlich uneinheitlich sind die Aussagen zu Prothrombin (**Faktor II**): Einige Autoren beschreiben einen frühen Anstieg, gefolgt von einem kontinuierlichen Abfall bis auf Werte wie vor der Schwangerschaft⁷. Andere Arbeiten zeigen keine Veränderungen der Konzentrationen⁸.

Die **Faktor V**-Spiegel steigen zu Beginn der Schwangerschaft, fallen wieder ab und stabilisieren sich⁷.

Gerinnungsinhibition und fibrinolytische Aktivität

Die inhibitorische Aktivität von **Protein S** nimmt ab. Gegen aktiviertes **Protein C** (APC) lässt sich eine **vermehrte Resistenz** beobachten.

Auch die fibrinolytische Aktivität nimmt ab. Ursache ist eine verminderte Aktivität des **tissue-type plasminogen activators (t-PA)**. Sie ist erklärt durch erhöhte Spiegel der Plasminogenaktivatoren-Inhibitoren **PAI 1 und 2**.

Weitere Hinweise auf eine Hyperkoagulabilität bei normaler Schwangerschaft sind erhöhte Spiegel von D-Dimeren und Thrombin-induzierten Aktivierungspeptiden wie:

- › Thrombin-Antithrombin-Komplexen
- › Prothrombinfragment 1 + 2
- › Fibrinopeptid A

Der Nachweis der Thrombin-induzierten Aktivierungspeptide ist aufwändig und teuer. Ausreichende Information gibt der Nachweis erhöhter Konzentrationen von D-Dimeren.

Thrombozyten

Einige Untersuchungen weisen auf eine diskrete Thrombozytopenie im Schwangerschaftsverlauf hin. So ist die Thrombozytenzahl in der 24. Schwangerschaftswoche (SSW) niedriger als in der 12. SSW⁹.

Untersuchungen der **Thrombozytenfunktion** deuten auf eine **gesteigerte Aktivität** im zweiten

Parameter	Veränderung
Thrombozytenzahl	↓
Fibrinogen, von Willebrand-Faktor	↑
Faktoren VII, VIII, IX, X, XII	↑
Faktor XI	=/↓
Faktor V, XIII	↑ / ↓
Antithrombin, Protein C	=
Protein S	↓
Tissue-type Plasminogen Aktivator (t-PA)	↓
Plasminogen Aktivator Inhibitor-1 (PAI 1)	↑
Prothrombinfragment 1+2, Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT), D-Dimere, Fibrinopeptid A (FPA)	↑

Tabelle 1: Veränderungen der Gerinnungsfaktoren während Schwangerschaft im Überblick (im Vergleich zur Nicht-Schwangerschaft) (mod. nach [2])

und dritten Trimenon hin. Dafür sprechen auch erhöhte Spiegel von Plättchenfaktor 4 und beta-Thromboglobulin. Ebenso sind die Thromboxan A₂-Konzentrationen schon im frühen Stadium der Graviddität erhöht.

„Zwischenbilanz“

Zusammenfassend resultiert aus oben genannten Veränderungen somit eine Hyperkoagulabilität. Diese ist per se zwar ein **Risiko**, aber bei einem normalen Schwangerschaftsverlauf und normaler Mobilisation **nicht therapiebedürftig**. Doch muss im individuellen Fall eine entsprechende Einschätzung stattfinden: **Wann ist eine prophylaktische oder gar therapeutische Antikoagulation erforderlich?** Denn: Sobald weitere Risiken im Sinne pathophysiologischer Gerinnungsstörungen hinzu kommen, können die beschriebenen **physiologischen Veränderungen pathophysiologische Relevanz** bekommen (s. S. 6).

Zusätzliche Risiken

Das **Antiphospholipidsyndrom (APS)** äußert sich laborchemisch zwar in verlängerten Blutungszeiten, geht aber klinisch einher mit einer

- › gesteigerten **Thrombose-neigung** und
- › Komplikationen in der Schwangerschaft (Aborte, Tot- oder Frühgeburten).

Diese Erkrankung kann isoliert ohne erkennbare Ursache oder in Verbindung mit **Lupus erythematoses**, lymphatischen Systemerkrankungen, paraneoplastisch sowie parainfektios auftreten. Typische Kriterien sind Tot- oder Frühgeburten in der Zeit bis zur 34. SSW sowie unerklärte Spontanaborte vor der 10. SSW.

An dieser Autoimmunerkrankung sind Antikörper beteiligt: „Lupus-Antikoagulans“, Anticardiolipin-Antikörper, Anti-beta 2-glycoprotein I-Antikörper. Der klinische Verdacht wird durch Antikörperbestimmungen bestätigt. Eine Thrombose kann alle Organe und Gefäße – gleich welcher Größe – betreffen.

Pathogenese des APS

Zur Pathogenese gibt es einige Hypothesen. Am wahrscheinlichsten scheint ein Zusammenspiel von Antiphospholipid-Antikörpern mit der normalen in vivo-Funktion von Phospholipiden oder Phospholipid-Bindungsproteinen zu sein, welche für die Regulation der Gerinnung entscheidend ist. So bindet physiologisch z. B. Beta 2-glycoprotein I als natürliches Antikoagulans an negativ geladene Phospholipide, wodurch die Kontaktaktivierung des „intrinsic Systems“ gehemmt wird. Diese **phospholipid-abhängigen Reaktionen im Hämostasesystem werden gestört**. Darüber hinaus werden Störungen der Thrombozyten-Endothel-Interaktion und des Protein C/Protein S-Systems diskutiert.

Zur Therapie wird u. a. **niedermolekulares Heparin** eingesetzt.

Weitere Risiken

Abschließend sei erwähnt, dass die bekannten angeborenen thrombophilen Diathesen natürlich auch in der Schwangerschaft und im Wochenbett das Thromboembolierisiko erhöhen:

- › Faktor-V-Leiden-Mutation: hereditäre Form der Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC) Punktmutation der Position 1691 im Faktor-V-Gen

- › Erworbene Zustände der APC-Resistenz (z. B. bei Zuständen mit Akute-Phase-Reaktion und bei Schwangerschaft, klinische Relevanz unklar¹⁰)
- › Prothrombin-Polymorphismus
- › Zurückliegendes Thromboembolieereignis
- › Hyperhomocysteinämie
- › Antithrombinmangel
- › Hereditärer Protein C- und Protein S-Mangel (zu differenzieren von den o. g. physiologischen Einflüssen auf diese Proteine in der Schwangerschaft)

Daneben sind weitere patientenseitige Risikofaktoren zu beachten, wie z. B. Alter > 35 Jahre, Adipositas oder Trägerinnen künstlicher Herzklappen.

Schlussbemerkung

Das thromboembolische Risiko ist am höchsten in der unmittelbaren postpartalen Phase, besonders nach einem Kaiserschnitt^{11,12}.

In diesem Beitrag sind die physiologischen und pathophysiologischen Hintergründe thromboembolischer Komplikationen in der Schwangerschaft beschrieben worden.

Da aber auch Blutungskomplikationen ein hohes Risiko in Schwangerschaft und Wochenbett darstellen können, verweisen wir hierzu auf: Gerinnungsforum 3/2003: www.cme-terminal.de, „hier punkten“, oder www.gerinnungsforum.net: „Fruchtwasserembolie mit tragischem Ausgang“.

Dr. med. Peter Kohler, Koblenz

Die Literaturliste finden Sie auf unserer Webseite unter: www.gerinnungsforum.net, Button Literatur

Management des Thromboserisikos – in Schwangerschaft und Wochenbett –

Thrombosen und Thromboembolien sind die Hauptursachen für schwerwiegende Erkrankungen. Sie sind aber auch als wichtige Mortalitätsursachen während Schwangerschaft und Wochenbett identifiziert worden¹. So stellt die Lungenembolie in Industrieländern die häufigste nichtgynäkologische Todesursache im Verlauf einer Schwangerschaft dar². Die Inzidenz beträgt 1 pro 100.000. Es ist daher dringend notwendig, das Management von Thrombophilien bei diesen Patientinnen in das ständig zunehmende pathophysiologische Wissen einfließen zu lassen. Schließlich bedrohen diese Ereignisse nicht nur die Schwangerschaft, sondern auch das Leben von Mutter und Kind.

Allerdings bleibt festzustellen: Große Studien liegen kaum vor, und der Nachweis des besseren Ergebnisses eines geänderten Managements in klinischen Untersuchungen bei Schwangeren ist extrem schwer zu führen. Das erschwert zusätzlich die Abwägung von Nutzen und Risiko unter diesen besonderen Bedingungen.

Ursachen

Als Ursachen von Thromboembolien werden in erster Linie hereditäre oder erworbene Gerinnungsdefekte während der Schwangerschaft identifiziert¹ (Risikofaktoren „Zum aktuellen Fall“).

Bei bis zu 50 % der Patientinnen mit thromboembolischem Ereignis während der Schwangerschaft kann so z. B. eine Faktor-V-Leiden-Mutation nachgewiesen werden¹. Auch

ist eine relativ hohe Dunkelziffer von thrombophilen Ursachen bei Schwangerschaftsverläufen mit Abort oder Todgeburten anzunehmen, da oft keine genaue Analyse des Gerinnungssystems erfolgt. Die Inzidenzen für Thromboembolien in der Schwangerschaft variieren je nach Studie daher zwischen 0,013 bis 0,3 %².

Besonders hoch ist das Risiko, wenn mehrere angeborene oder erworbene thrombogene Trigger gleichzeitig vorliegen.

Risikoeinschätzung

› Bei individueller oder familienanamnestischer thrombophiler Disposition ist daher auf jeden Fall vor oder zu Beginn einer Schwangerschaft ein Thrombophilie-Screening durchzuführen.

Molekularbiologische Untersuchungen werden durch die Schwangerschaft nicht beeinflusst. Allerdings müssen bei der funktionellen Diagnostik von Hämostasedefekten physiologische Veränderungen, die allein durch die Gravidität bedingt sind, berücksichtigt werden. Hier kann z. B. bei der Bestimmung der Protein S-Aktivität oder der Messung des Gesamtprotein S und des freien Protein S-Antigenanteils nicht sicher zwischen einer normalen physiologischen Anpassung der Hämostase im Rahmen der Schwangerschaft oder einer tatsächlichen hereditären Störung unterschieden werden.

Dies bedeutet: Genetische Tests bei familiärer Belastung, aber auch bei individuell bereits eingetretenen Komplikationen vor Schwanger-

schaft, lassen das Risiko exakter vorbestimmen und ermöglichen die zielgerichtete Einleitung prophylaktischer Gerinnungsbeeinflussungen.

Schwangerschaft und zusätzliches Risiko

Eine zunehmend wichtige Gruppe der Patienten mit hohem Thrombophilierisiken sind Patientinnen, die z. B. mit Herzklappenersatz unter Gerinnungshemmung mit Vitamin-K-Antagonisten stehen. Schwerwiegende Folgen sind Blutungen bei oraler Antikoagolanzenztherapie – insbesondere in der Frühschwangerschaft und am Ende des dritten Trimenons. Desweiteren können sie im ersten Trimenon eine Embryopathie und im letzten Trimenon eine Hepatopathie beim Föten auslösen³, so dass eine Kontraindikation für eine Therapie mit Phenprocoumon während der Schwangerschaft besteht.

Daher ist es notwendig, eine Alternative für die Thromboembolieprophylaxe bei Frauen mit Schwangerschaft zu entwickeln.

Thromboseprophylaxe

Sowohl in der Schwangerschaft als auch im Wochenbett stellt die subcutane Gabe von fraktionierten oder niedermolekularen Heparinen in risikoadaptierter Dosis eine gesicherte Therapieoption dar⁴. Dies gilt einmal für die Indikationsgruppe mit biochemisch charakterisierbaren und klinisch bedeutsamen thrombophilen Risikofaktoren, aber auch bei den Patientinnen, die ein stark erhöhtes Thromboembolierisiko aufgrund der Anamnese vorweisen können. Entsprechende Nutzen-/Risikoabwägung und Aufklärung sowie eine gemeinsam mit der Schwangeren zu treffende Entscheidung sind dabei notwendig.

Beispiele

Patientinnen mit symptomatischem Lupusantikoagulans- bzw. Antiphospholipidsyndrom (s. „Zum aktuellen Fall“) werden in der Regel primär mit Heparin und ASS in niedriger Dosierung therapiert. Zielsetzung ist die Vermeidung venöser und arterieller Thromboembolien, aber auch die Verhinderung der Thrombosierung von Plazentagefäßen mit einem drohenden intrauterinen Fruchttod. Diese Prophylaxe muss während der gesamten Schwangerschaft und postpartal zwei bis sechs Wochen darüber hinaus fortgesetzt werden. Bereits eingetretene venöse Thromboembolien werden nach den gängigen Kriterien diagnostiziert und behandelt. Eingetretene Lungembolien müssen nach ihrem Schweregrad und den üblichen Vorsichtsmaßnahmen behandelt werden.

Niedermolekulares Heparin

Niedermolekulare Heparine (NMH) besitzen Vorteile gegenüber unfraktionierten Heparinen:

- › Hohe Bioverfügbarkeit
- › Sichere Vorhersage der Effektivität bei definierter Dosis
- › Keine Laborkontrollen notwendig
- › Geringe Rate an HIT und Osteoporose

Die optimale Dosierung und das Monitoring während einer Schwangerschaft ist in einigen Studien untersucht worden. Es zeigt sich: Die Anwendung von Tinzaparin erzielt eine adäquate **Anti-Xa-Aktivität**, und die Komplikationsrate während Schwangerschaft ist – bei Mutter und Kind – vertretbar gering. Tinzaparin konnte seine Effektivität bezüglich der Thromboseprophylaxe in der Allgemeinchirurgie, aber auch während Schwangerschaft und Geburt nachweisen. **NMH** scheinen die Plazentaschranke nicht zu passieren. Auch das

hämorrhagische Risiko ist niedriger als bei äquivalenter Dosierung mit unfraktionierten Heparinen. Für Schwangere mit **mäßigem Thromboembolierisiko** (z. B. APS) wird eine Dosierung von 75 I. E. Anti-Xa pro Kilogramm und Tag empfohlen, um maximale Anti-Xa-Aktivitäten im angestrebten Bereich von 0,1 bis 0,5 I.E./ml zu erzielen.

Für Frauen mit **hohem** Thromboembolierisiko und zur Behandlung eines akuten venösen Thromboembolieereignisses ist aber eine Dosierung von etwa 175 I. E. pro Kilogramm und Tag notwendig, um eine Anti-Xa-Aktivität von 0,3 bis 1,0 I.E./ml zu erreichen⁵. Während der 28. bis 36. Woche sollte ein Anti-Xa-Monitoring durchgeführt werden, um die Patientinnen zu identifizieren, die eine Dosisanpassung benötigen. Bei der zunehmenden Gruppe von Patientinnen nach mechanischem Herzklappenersatz und eingetretener Schwangerschaft, welche die Umstellung einer oralen Antikoagulation-Behandlung aus o. g. Gründen benötigen, bietet sich der Wechsel auf eine kontinuierliche **niedermolekulare Heparintherapie** an. Auch hier ist eine therapeutische **Dosis von ca. 175 I. E. pro Kilogramm und Tag** zu empfehlen.

In einigen Studien wird die Umstellung wegen des Missbildungsrisikos der Cumarinderivate mit dem Eintritt der Konzeption als notwendig angesehen. Durch Einsatz der **niedermolekularen** Heparine wird zusätzlich das **Risiko** einer heparinbedingten Verstärkung der Schwangerschafts-Osteoporose sowie einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ II eindeutig gegenüber unfraktionierten Heparinen **vermindert**. So fanden JORGENSEN et al. in einer Untersuchung mit NMH bei Schwangerschaft keinen Hinweis auf Thrombozytopenie oder symptomatische Osteoporose⁶. Ein Hinweis auf ein

durch Heparin bedingtes fetales Risiko besteht nicht⁵.

Zu der begleitenden laboranalytischen Kontrolle des erreichten Antikoagulationsstatus mittels Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität gilt das bereits oben gesagte. Da der Geburtsvorgang einen normalisierten Gerinnungsstatus erfordert, wird empfohlen, das niedermolekulare Heparin etwa 24 h vor der Entbindung abzusetzen und bei Beginn der Wehentätigkeit den Gerinnungsstatus zu kontrollieren. Unmittelbar post partum kann die Antikoagulation in Abhängigkeit vom Geburtsverlauf (z. B. operativ) auf Cumarinderivate auch während der Stillphase umgestellt werden. Schon sehr kleine Mengen oraler Antikoagulantien gehen vermutlich in die Muttermilch über – jedoch so wenig, dass eine Verminderung der Gerinnungsfaktoren beim Kind nicht beobachtet wird (außer in den ersten Lebenswochen). Hier stellen auch in der Stillphase NMH eine Alternative dar.

Zusammenfassung

Aufgrund der eingangs beschriebenen Probleme liegen große Fallstudien zur Antikoagulation bei Schwangeren mit hohem Thromboembolierisiko nicht vor. Die vorliegenden Daten und die in den letzten Jahren gesammelten Erfahrungen weisen jedoch darauf hin, dass in Hochrisikosituationen eine Prophylaxe mit **niedermolekularem Heparin** durchzuführen ist. Auch die Therapie der manifesten Thromboembolien in der Schwangerschaft sollte mit niedermolekularem Heparin erfolgen.

Bei anamnestischem oder familiärem Risiko sollten schon vor Eintritt der Schwangerschaft entsprechende molekularbiologische Untersuchungen zur exakteren Diagnostik der thrombophilen Diathese durchgeführt werden. Zu diesen Risikogruppen gehören auch

Patientinnen mit anamnestisch ermittelten Aborten und Todgeburten.

Generell sind NMH zur Prophylaxe und Therapie geeignet. Größere „statistische Sicherheit“ könnten nur Studien bieten, die zurzeit durchgeführt werden und deren Zwischenergebnisse die vermuteten Vorteile der niedermolekularen Heparine bestätigen⁶.

Prof. Dr. med. Michael Albrecht, Dresden

Sonderthema

NMH bei Tumorpatienten

In dieser Ausgabe wurde die Bedeutung niedermolekularer Heparine im Zusammenhang mit dem thromboembolischen Risiko bei Schwangerschaft und Wochenbett hervorgehoben. Da auch ein Zusammenhang zwischen einer Tumorerkrankung und der Entstehung einer Thrombose schon seit langem bekannt ist, soll dieser Aspekt ebenfalls kurz beleuchtet werden. Welchen Einfluss hat hier niedermolekulares Heparin?

Risikofaktoren

Thrombosen können als so genanntes „paraneoplastisches Syndrom“ einerseits der Diagnose eines Tumors Monate bis Jahre vorausgehen. Dann gilt die Thrombose als ein Risikofaktor und früher Marker für die Tumorerkrankung. Andererseits haben Patienten mit Tumoren aber auch ein erhöhtes Risiko, an einer Thrombose zu erkranken. Das erklärt, weshalb die venöse Thromboembolie die zweithäufigste Todesursache bei Tumorpatienten darstellt¹. Verschiedene patienteneigene (z. B. Immobilisierung, venöse Obstruktion durch den Tumor) und tumorassoziierte Risikofaktoren (Expression gerin-

nungsaktiver Substanzen durch den Tumor, Unterdrückung der Fibrinolyse), tragen zur hohen Inzidenz der Thrombose bei Patienten mit soliden Tumoren bei.

Aus diesen Gründen sollte bei Tumorpatienten auf eine sorgfältige und großzügige **Thromboseprophylaxe** geachtet werden.

Therapie

Tritt eine Thrombose bei einem Tumorpatienten auf, sollte umgehend eine Heparintherapie eingeleitet werden. Diese sollte heute mit **niedermolekularem Heparin (NMH)** erfolgen.

Bei Patienten ohne eine Tumorerkrankung ist in aller Regel die rasche Umstellung auf eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon Mittel der Wahl. Cumarinderivate werden jedoch bei Tumorpatienten als „schwierige“ Medikamente angesehen (schwierige Einstellung durch wechselnde Nahrungsaufnahme, Übelkeit und Anorexie, sowie oft sinkende Thrombozytenzahlen nach Chemotherapie). Daher wurde in Studien die Effektivität und Sicherheit von NMH in der Therapie von tiefen Venenthrombosen untersucht.

Die bislang wichtigste Studie auf diesem Gebiet ist die **CLOT Studie**². In ihr wurde eine sechsmonatige orale Antikoagulation mit einer gleichlangen Therapie mit Dalteparin, einem NMH, verglichen.

Das überraschende Ergebnis dieser Studie war: Die Thromboserezidivrate konnte mit NMH um etwa die Hälfte gesenkt werden (17 % vs. 9 %). Weitere Erfahrungen zum Einsatz von NMH bei Tumorpatienten liegen für Nadroparin und Tinzaparin vor^{3,4,5,8}.

Niedermolekulares Heparin ist wesentlich wirksamer in der Verhinderung einer Rethrombose als eine orale Antikoagulation mit Cumarinderivaten und sollte daher die **Standardtherapie** darstellen.

Eine weitere retrospektive Analyse dieser Daten zeigte sogar einen Überlebensvorteil der mit NMH behandelten Patienten (20 % gegenüber 36 %), wenn sie zum Zeitpunkt des Therapiebeginns noch keine Metastasen aufwiesen⁶.

Effekte auf die Tumorerkrankung

Mehrere kleinere Studien geben Hinweise auf einen direkten **positiven Einfluss einer Heparintherapie auf die Tumorerkrankung**, auch unabhängig von einer Thrombose. Heparine könnten einen Einfluss auf das Metastasierungsverhalten von Tumoren haben, da vor allem Patienten mit einer guten Prognose ohne Metastasen von einer solchen prophylaktischen Therapie zu profitieren scheinen^{1,7,8}. Gestützt werden diese klinischen Daten durch bekannte experimentelle Befunde, nach denen NMH das Tumorwachstum u. a. durch Einfluss auf die Angiogenese hemmen können^{9,10}.

Insgesamt hat niedermolekulares Heparin einen deutlich positiven Einfluss auf den Verlauf von Tumorpatienten, die eine Thrombose entwickeln. Niedermolekulare Heparine könnten auch einen positiven Effekt auf die Tumorerkrankung per se haben.

Prof. Dr. med. Helmut Ostermann (München)

Die Literaturlisten finden Sie auf unserer Webseite unter: www.gerinnungsforum.net, Button Literatur

Impressum

Schriftleitung: Prof. Dr. med. D. Michael Albrecht (alb), Prof. Dr. med. Helmut Ostermann (ost)

Herausgeber und verantwortlicher Redakteur: Dr. med. Peter Kohler (pk)

Verlag: MEDI DIDAC GmbH, Friedrich-Wilhelm-Str. 160, 56077 Koblenz
Tel. (0261) 9730700, Fax (0261) 9730702, Mail ask@medi-didac.de

Redaktion: Rotraut Flörkemeier, Dr. med. S. Rödel, Dr. med. M. Rode, Dr. phil. nat. K. Bonik, Dr. rer. nat. L. Rodewald

Ein Projekt der ZLB Behring GmbH
CME: www.gerinnungsforum.net

Gestaltung: Q, Wiesbaden **Druck:** Görres Druckerei, Koblenz
ISSN 1619-747X

Herausgeber, Autoren und Verlag können keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben zu Medikation und den Dosierungen übernehmen. Der Leser muss sich in eigener Verantwortung, z. B. an Hand von Beipackzetteln und Herstellerunterlagen, kritisch informieren.