

Gerinnungssprech- stunde Gynäkologie

HämostaseThromboseZentrum
Zürich

**labor
team**



Das HTZ

Im November 2022 hat labor team das Hämostase ThromboseZentrum Zürich (HTZ) übernommen. Das HTZ ist ein renommiertes Zentrum für Hämostaseologie und wegweisend in der Diagnostik und Behandlung von Blutgerinnungsstörungen. Patientinnen und Patienten, welche für eine Gerinnungssprechstunde ans HTZ überwiesen werden, erhalten basierend auf dem aktuellsten Wissensstand eine exzellente und individuelle Betreuung. Ein besonderer Fokus gilt den Risikoschwangerschaften und Frauen mit Kinderwunsch.

**HämostaseThromboseZentrum
Zürich**

www.blutgerinnung.ch

Thrombophilien

Thrombophilien umfassen Übergerinnbarkeits-Zustände, die das Risiko venöser Thromboembolien (VTE) und in einigen Fällen auch arterieller Thromboembolien (ATE) erhöhen. Ein Grossteil der Thrombophilien ist auch mit einem erhöhten Risiko für geburtshilfliche Komplikationen assoziiert, wie Fehlgeburten, intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) oder Fruchttod (IUFT), Präeklampsie/ Eklampsie/HELLP-Syndrom, vorzeitige Plazentalösung und Frühgeburten.

Gerinnungsstörungen können in Schwangerschaft und Wochenbett Thromboembolien (TE), geburtshilfliche Komplikationen (GK) sowie Blutungen und Wundheilungsstörungen verursachen oder begünstigen.

Hämorrhagische Diathesen (HD)

Hämorrhagische Diathesen gehen mit einer Blutungsneigung und häufig auch mit Wundheilungsstörungen einher. Eine Hyperfibrinolyse kann auch das Risiko für geburtshilfliche Komplikationen erhöhen.

Varianten der Hämostase, die ausschliesslich das Risiko für geburtshilfliche Komplikationen erhöhen, sind die Polymorphismen im Gen für Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) C677T und A1298C und der Faktor XII-Mangel.



Überweisungen an das HämostaseThrombose Zentrum Zürich (HTZ)

Die Spezialisten des HTZ bieten den Patientinnen eine exzellente Betreuung. Die Diagnostik und Behandlung erfolgen mit modernster Technik und höchster Qualität.

In der Gerinnungssprechstunde erfolgt zuerst ein ausführliches Gespräch mit Dr. med. Birgit Stelzer-Reinhard oder Prof. Dr. med. Peter Hellstern. Danach erfolgt die Labordiagnostik. HTZ schickt den Befund und die Empfehlungen an die zuweisende Praxis sowie an die Patientin. Für die Anmeldung zur Gerinnungssprechstunde kontaktieren Sie das Team vom HTZ unter +41 44 360 80 70 an. Alternativ kann auch die Patientin direkt auf dieser Nummer anrufen.

Wie laufen Termine beim HTZ ab?

- 1** Erstkontakt der Patientin durch HTZ nach Anmeldung durch ihren Arzt / ihre Ärztin. Die Patientin kann alternativ das HTZ Team direkt kontaktieren. Tel +41 44 360 80 70
- 2** Patientin erhält Terminbestätigung inkl. Fragebogen und ggf. weitere Bögen zur Information und Aufklärung.
- 3** Termin (Konsultation und Blutentnahme) findet statt.
- 4** HTZ schickt Befund an zuweisende Praxis und an Patientin, ggf. Zwischenbericht, Notfallausweis und Rezept an Patientin.

Warum und wen testen?

Die Diagnostik von Hämostasestörungen ist immer dann indiziert, wenn die Resultate Konsequenzen für Prophylaxe oder Therapie von Thromboembolien, geburtshilflichen Komplikationen oder Blutungen in Schwangerschaft und Wochenbett haben.

Indikationen zum Testen auf Thrombophilie:



Frühere venöse Thromboembolien oder familiäre Belastung hinsichtlich venöser Thromboembolien oder Thrombophilie bei Verwandten 1. Grades (Eltern, Geschwister, Kinder)



Mindestens 2 unerklärte Fehlgeburten oder mindestens 1 unerklärte Fehlgeburt ab 10. SSW



Intrauterine Wachstumsretardierung, Fruchttod, Präeklampsie, vorzeitige Plazentalösung oder Frühgeburt in früherer Schwangerschaft

Indikationen zum Ausschluss einer hämorrhagischen Diathese:



Auffällige Blutungsanamnese



Pathologischer Screeningtest: Thrombozytenzahl, Quickwert, APTT, Thrombinzeit

Was und wie testen?

Die Thrombophilie-Diagnostik ist nicht trivial, wie folgende Beispiele zeigen:

- Ein Antiphospholipidsyndrom (APS) entgeht der Diagnose, wenn die Bedingungen für Transport und Vorbehandlung der Proben nicht eingehalten (doppelte Zentrifugation innerhalb 4 h nach Blutentnahme) oder unempfindliche Labortests verwendet werden.
- Wichtige thrombophile Risikomarker wie z.B. die Spiegel der Gerinnungsfaktoren VIII und XI werden häufig nicht untersucht.
- Die Bestimmung von Antithrombin, Protein C oder Protein S mit nur jeweils einer Methode kann nicht alle Subtypen der bekannten hereditären Mängel erfassen.

Eine komplette, zuverlässige Thrombophilie-Diagnostik erfordert die Zuweisung der Patientinnen in ein Gerinnungszentrum.

Bei Verdacht auf hämorrhagische Diathese aufgrund eines auffälligen Laborscreenings oder einer positiven Blutungsanamnese sollte eine komplette Abklärung in einem Gerinnungszentrum erfolgen, mit Ausschluss einer Thrombozytopenie, Thrombozytopathie, Koagulopathie, Hyperfibrinolyse oder eines von Willebrand-Syndroms.

Wann testen?

Die Untersuchungen sollten in ausreichendem Abstand zu einer Schwangerschaft erfolgen, um Überlagerungen durch die gestationsbedingte Übergerinnbarkeit zu vermeiden. Diese kann milde hämorrhagische Diathesen wie z.B. niedrige von Willebrand-Faktor (VWF)-Spiegel «maskieren» und andererseits den falschen Verdacht auf eine Thrombophilie erwecken, z.B. auf einen hereditären Protein S-Mangel.

Die gestationsbedingte Übergerinnbarkeit verändert sich im Lauf der Schwangerschaft unvorhersehbar. Häufig verstärkt eine meistens nicht infektiös bedingte Inflammation die Übergerinnbarkeit. Eine Schwangerschaft mit erhöhtem Risiko für Thromboembolien, geburtshilfliche Komplikationen oder Blutungen als Folge einer Thromboembolie oder einer hämorrhagischen Diathese sollte von einem erfahrenen Gerinnungsspezialisten mitbetreut werden, um eine Prophylaxe oder Therapie rechtzeitig einleiten oder modifizieren zu können.

Optimale Zeitpunkte der hämostaseologischen Diagnostik sind:

- **Thrombophilie-Diagnostik oder Ausschluss einer hämorrhagischen Diathese:**
Vor einer Schwangerschaft oder frühestens 3 Monate postpartal.
- **Bei bekannten Risiken für Thromboembolien oder geburtshilfliche Komplikationen:**
1. Kontrolle etwa in der 8. SSW, dann in etwa 5-wöchigen Abständen, bei Risiko für Thromboembolien letzte Kontrolle 5. Woche postpartal.
- **Risiko peripartale Blutungen wegen bekannter hämorrhagischer Diathesen:**
zwischen 32. und 36. SSW.



Therapeutische Konsequenzen

Prophylaxe von venösen Thromboembolien (VTE) und Rezidiven:

Derzeit sind 6 verschiedene nationale und internationale Leitlinien zur VTE-Prophylaxe während der Schwangerschaft verfügbar. Deren Anwendung ist jedoch nicht immer einfach, insbesondere bei Patientinnen mit mehreren Risikofaktoren für VTE und geburtshilfliche Komplikationen. Die optimale Strategie für komplexe klinische Fälle bleibt unklar, zumal die Leitlinien sich in ihren durchwegs nicht validierten Empfehlungen unterscheiden. Demgegenüber konnte eine französische Arbeitsgruppe zeigen, dass ein von Experten entwickeltes, einfaches Risiko-Scoring zur Steuerung der medikamentösen Prophylaxe von VTE und geburtshilflichen Komplikationen die Komplikationsraten deutlich vermindern konnte.¹

Aus einem Score von klinischen und laboranalytischen Risiken leiten sich unterschiedliche Massnahmen zur Prophylaxe und ggf. Therapie der VTE und geburtshilflichen Komplikationen ab. Nutzen und Risiken der Massnahmen werden abgewogen. Hierauf beruht unser modifiziertes Risiko-Scoring-System (Tabelle 1). Die Risikoreduktion gelingt mit niedermolekularen Heparinen (NMH), die teilweise mit low dose Aspirin (LDA) und ggf. weiteren Präparaten kombiniert werden.

Bei den folgenden Konstellationen besteht Konsens, dass von Beginn einer Schwangerschaft an bis einschliesslich 6–8 Wochen post partum eine VTE-Rezidivprophylaxe (venöse Thromboembolien) durchgeführt werden muss, da das Risiko für erneute VTE in allen Phasen der Schwangerschaft bis zu 10 % beträgt, wenn keine Prophylaxe erfolgt:

- Frühere venöse Thromboembolien unter estrogenhaltiger Kontrazeption oder während Schwangerschaft oder post partum
- Frühere unprovizierte venöse Thromboembolien
- Frühere venöse Thromboembolien, die eine dauerhafte medikamentöse Rezidivprophylaxe erfordern

Prophylaxe von geburts- hilflichen Komplikationen

Niedermolekulare Heparine (NMH) und low dose Aspirin (LDA) werden häufig zur Verminderung des Risikos für geburts-
hilfliche Komplikationen eingesetzt, wenn in früheren Schwangerschaften bereits geburts-
hilfliche Komplikationen aufgetreten sind oder eine Hämostasestörung mit hohem Risiko für geburts-
hilfliche Komplikationen vorliegt. Die Wirksamkeit der Antithrombotika beruht hierbei in erster Linie auf ihren antiinflammatorischen und immunmodulierenden Effekten. Praktisch unumstrittene Indikationen für NMH und LDA sind das Antiphospholipidsyndrom (APS) und die Präeklampsie. Beim APS werden NMH und LDA praktisch immer, bei Präeklampsie häufig kombiniert (Tabelle 2). Eine neue Metaanalyse von 15 Studien konnte zeigen, dass NMH in Kombination mit LDA wesentlich effektiver eine Präeklampsie verhindert als LDA allein.²

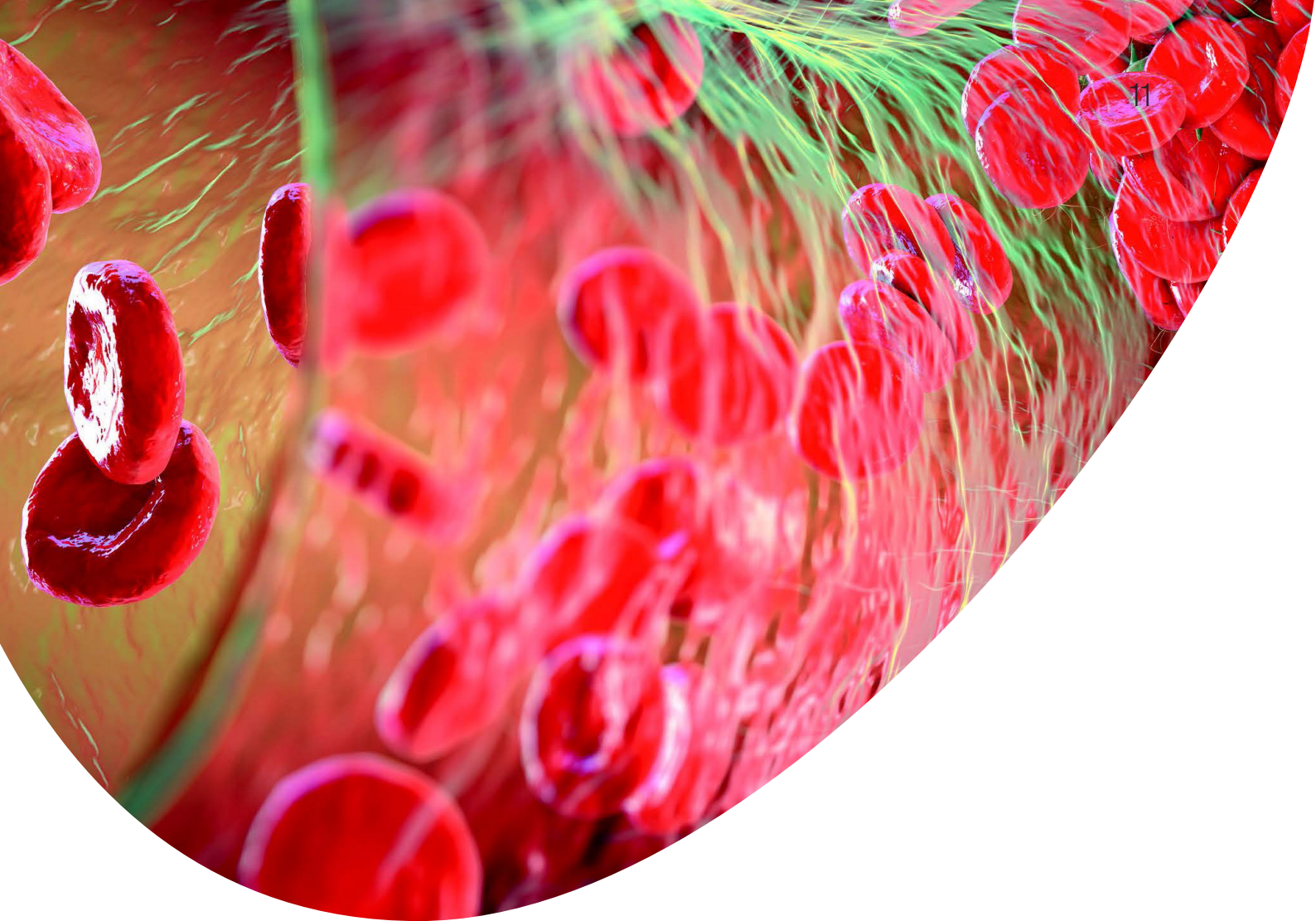
Umstritten ist, ob NMH und LDA in anderen klinischen Situationen wie z.B. bei idiopathischen seriellen Frühaborten in folgenden Schwangerschaften das Risiko mindern können. Hierzu liegen solide klinische Studien mit positivem und mit negativem Ergebnis vor. Wir entscheiden mithilfe des Risiko- Scorings gemäss Tabelle 1, ob ein entsprechender therapeutischer Ansatz sinnvoll erscheint. Bei bestimmten MTHFR-Konstellationen (C677T heterozygot oder homozygot, A1298C homozygot) ergibt sich ein Therapieansatz, der sich aus einer klinischen Studie ableitet.⁴ Danach lässt sich das erhöhte Risiko für Fehlgeburten durch NMH + LDA + hochdosierter Folsäure wesentlich deutlicher senken als mit LDA und hochdosierter Folsäure allein.

Neben NMH und LDA spielen weitere Substanzen zur Minderung des Risikos von geburts-
hilflichen Komplikationen bzw. zur Erhöhung der Lebendgeburt-Rate eine wichtige Rolle (Tabelle 2).

Bei Patientinnen mit APS und hohem Risiko für geburts-
hilfliche Komplikationen lässt sich mit der zusätzlichen Gabe von Hydroxychloroquin (HYC) zu NMH und LDA das Risiko nochmals deutlich senken. Zur Minderung des Risikos für geburts-
hilfliche Komplikationen bei Antiphospholipidsyndrom haben sich auch Glukokortikoide (Prednisolon bzw. Prednison) und intravenöse Immunglobuline bewährt. Letztere sind allerdings teuer und aufwändig und belastend in der Anwendung, ohne dass sie gegenüber Hydroxychloroquin oder Glukokortikoiden einen Vorteil hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit haben.

Multivitamin- und Mineralstoffpräparate senken nachweislich das Risiko für geburts-
hilfliche Komplikationen, wobei die B-Vitamine einschliesslich Folsäure, Vitamin D und Selenium die bedeutendsten Komponenten zu sein scheinen. Die Aminosäuren Arginin/Citrullin und Ubiquinon (Q10) bzw. Ubiquinol (aktive Form von Q10) können offenbar auch das Risiko für Präeklampsie senken.





Hämorrhagische Diathesen-Prophylaxe von Blutungen und Wundheilungsstörungen

Bei Schwangeren mit bekannten hämorrhagischen Diathesen schwächt sich die Blutungsneigung durch die gestationsbedingte Übergerinnbarkeit meistens deutlich ab. Die Spiegel der meisten Gerinnungsfaktoren steigen im Verlauf der Schwangerschaft an, so auch der von Willebrand-Faktor (VWF). Andererseits fallen Faktor XI und Faktor XIII ab und verminderte Thrombozytenfunktionen normalisieren sich selten während einer Schwangerschaft. Bei Schwangeren mit bekannten hämorrhagischen Diathesen klärt eine Kontrolle in der Spätschwangerschaft, ob sich die Hämostasestörung normalisiert hat oder ob peripartal Hämostyptika wie z.B. Cyklokapron, DDAVP, VWF-Konzentrat oder Faktor XIII-Konzentrat einmalig oder wiederholt verabreicht werden müssen.

Konzept zur Risikoscore geleiteten Prophylaxe von Thromboembolien und geburtshilflichen Komplikationen

Frühere VTE oder ATE	Score
Mehrere VTE, mindestens 1 proximale TVT oder 1 PE, oder dauerhafte medikamentöse Rezidivprophylaxe	12
Einmalige proximale TVT oder PE	5
Einmalige distale TVT	2
VTE mit starkem Trigger, z.B. schweres Trauma	minus 2
VTE während SS, postpartal oder unter Estrogenen	plus 2
Familiäre Belastung VTE: Eltern, Kinder, Geschwister	2
Früher Stroke, AMI, periphere arterielle Thromboembolien	1/LDA

Frühere geburtshilfliche Komplikationen (GK)	
≥ 2 Aborte oder ≥ 1 Abort in ≥ 10. SSW	1/LDA
Präeklampsie oder HELLP-Syndrom, Plazentalösung	1/LDA
Intrauterine Wachstumsretardierung	2/LDA
Intrauteriner foetaler Tod	2/LDA

Andere Risiken	
ALTER >35 JAHRE, MULTIPARA >3, GEMINI-SS JE 0.5	je 0.5
Varikosis, PTS, Hyperemesis, Blutung	je 0.5
BMI >30, Inflammation, PCOS, ART	je 1
Autoimmunerkrankung, entzündliche Darmerkrankung	je 2

Thrombophilie/Risiken für GK	Score
Antithrombinmangel, ausser Typ II HBS Mutationen = Score 3	7
Protein C-Mangel oder Protein S-Mangel	4
Faktor V Leiden oder Prothrombin G20210A homozygot	5
Faktor V Leiden und Prothrombin G20210A heterozygot	5**
Faktor V Leiden oder Prothrombin G20210A heterozygot	3
Persistierend hoher FVIII ausserhalb SS (>180 %)	2-3
Persistierend hoher FIX (>130 %) oder FXI (>120 %)	1.5
APS, je nach Konstellation LA, aCL, aß2GPI	2-12/LDA
Übermässige gestationsbedingte Hyperkoagulabilität	1-3
Protein Z-Mangel	1.5
Sticky Platelet-Syndrom, Lipoprotein(a) >50mg/dl	je 1.5/LDA
MTHFR C677T und A1298C, ausser nur A1298C heterozygot	Fol+LDA+NMH**
Hyperhomozysteinämie	0/Fol+B6+B12

Therapie

Ab Score 1	Graduierte Kompressionsstrümpfe
Score 2-3	Prophylaxe mit NMH 6-8 Wochen postpartal
Score 4	Präpartal temporäre Prophylaxe mit NMH und 6-8 Wochen postpartal
Score 5-11	Präpartal gesamte SS Prophylaxe mit NMH und 6-8 Wochen postpartal
Score 12	Therapie mit NMH, Dosis adjustiert nach KG und/oder Plasmaspiegel
LDA	Aspirin, alleine oder kombiniert mit NMH

Tabelle 1: aCL, anti-Cardiolipin; aß2GPI, anti-ß2-Glykoprotein I; AMI, akuter Myokardinfarkt; APS, Antiphospholipidsyndrom; ART, artifizielle Reproduktionstechnologien; ATE, arterielle Thromboembolien; B6, Vitamin B6, Pyridoxalphosphat, B12, Vitamin B12, Methylcobalamin; BMI, Body mass index; F, Faktor; Fol, Folsäure bzw. Methyltetrahydrofolat; KG, Körpergewicht; GK, geburtshilfliche Komplikationen; HBS, Heparin binding site; LA, Lupusantikoagulans, Lupusinhibitor; LDA, low dose Aspirin, Acetylsalicylsäure; NMH, niedermolekulares Heparin, PCOS, polyzystisches Ovarsyndrom; PE, Pulmonalarterienembolie; PTS, postthrombotisches Syndrom; SS, Schwangerschaft; SSW, Schwangerschaftswoche, TVT, tiefe Venenthrombose; VTE, venöse Thromboembolien. *modifiziert nach Chauleur C et al. Thromb Haemost 2018;118:1564-71. **nach Gerhardt A et al. Blood 2016;128: 2343-9. *** Nach mehreren Fehlgeburten, nach Merviel P et al. J Int Med Res 2017; 45:1720-30.

Medikamentöse Prophylaxe geburtshilflicher Komplikationen (GK)

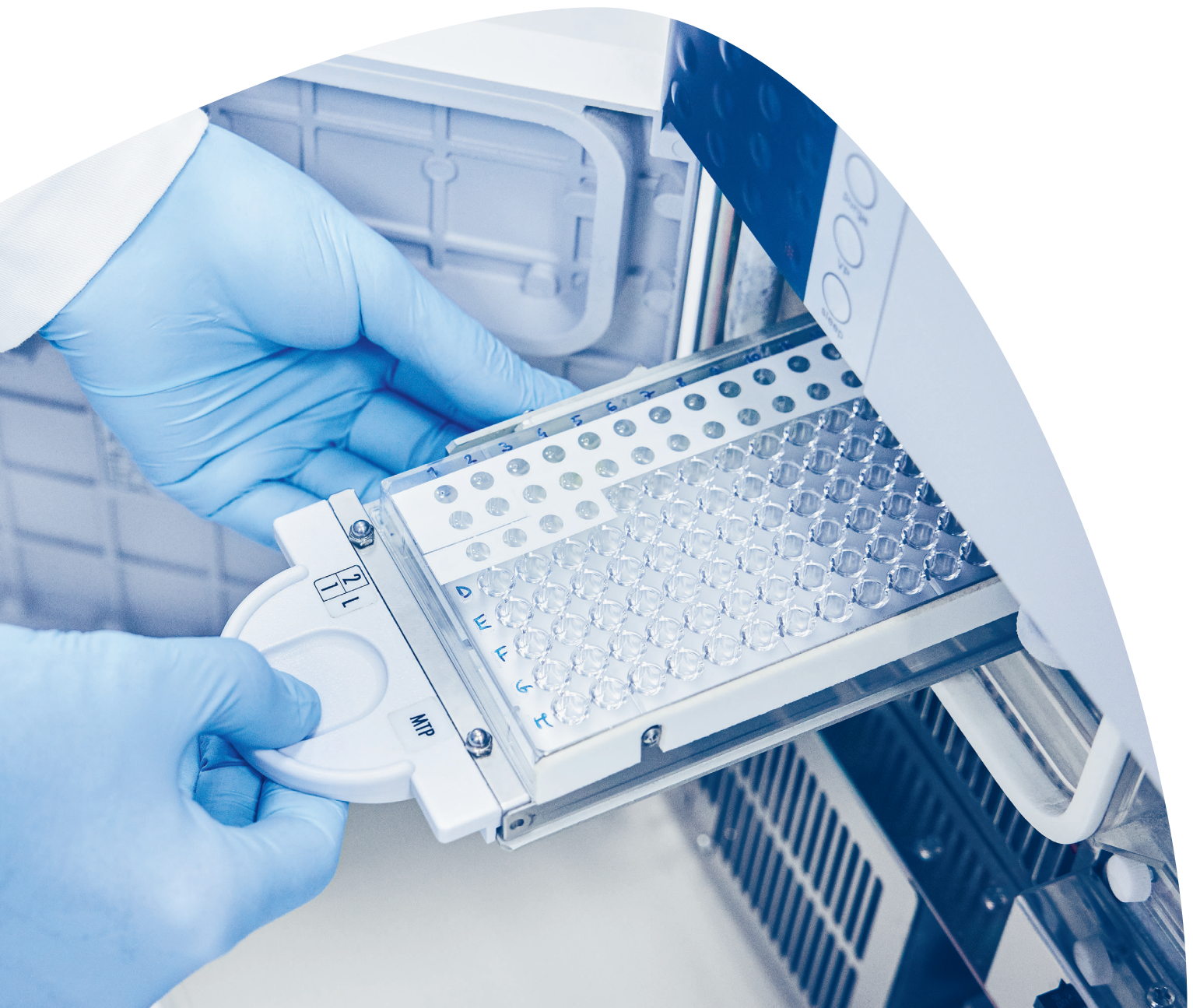
Präparat	Gesicherte Indikation	Umstrittene Indikation
NMH, z.B. Fragmin, Clexane	APS IUGR	Fehlgeburten idiopathisch oder bei MTHFR Konstellation; Präeklampsie; IUFT, vorzeitige Plazentalösung
Aspirin	APS Präeklampsie	Fehlgeburten idiopathisch oder bei MTHFR Konstellation; IUGR, IUFT
Hydroxychloroquin	APS	Fehlgeburten idiopathisch
Prednison, Prednisolon	APS	Fehlgeburten idiopathisch
IVIg	plus 2	APS; Fehlgeburten idiopathisch
Multivitamine, Vitamin D		Fehlgeburten idiopathisch
Folsäure	Präeklampsie	Präeklampsie; Frühaborte
Selenium		Präeklampsie
Arginin/Citrullin		Präeklampsie
Ubiquinol, Q10		Präeklampsie

Tabelle 2: APS, Antiphospholipidsyndrom; IUFT, intrauteriner Fruchttod; IUGR, intrauterine Wachstumsretardierung; IVIg, intravenöse Immunglobuline; MTHFR, Methylentetrahydrofolatreduktase; NMH, niedermolekulare Heparine



Literatur

- (1) Chauleur C et al. Benefit of risk score-guided prophylaxis in pregnant women at risk of thrombotic events: A controlled before-and-after implementation study. *Thromb Haemost* 2018; 118: 1564-71.
- (2) Cruz-Lemini M et al. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226: S1126-S1144.
- (3) Gerhardt A et al. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood* 2016; 128: 2343-9.
- (4) Merviel P et al. Comparison of two preventive treatments for patients with recurrent miscarriages carrying a C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation: 5-year experience. *J Int Med Res* 2017; 45: 1720-30.



labor team w ag

Blumeneggstrasse 55
9403 Goldach
+41 71 844 45 45
info@team-w.ch
www.laborteam.ch

**labor
team**