

## Neue Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen Thrombophilie und Schwangerschaftskomplikationen sowie Gerinnungsaktivierung und Fertilitätsstörungen

Thrombosen entstehen auf der Grundlage hereditärer und erworbener Risikofaktoren, wobei ein einzelner genetischer Defekt i. a. nicht ausreicht, um die Entwicklung einer Thrombose auszulösen.

In der Schwangerschaft gelten jedoch Besonderheiten. Das sind

- Veränderungen der Blutzusammensetzung im Sinne einer Hyperkoagulabilität durch Verminderung von Protein S., Erhöhung von Faktor VIII/ von-Willebrand-Faktor und verminderte Fibrinolyseaktivität.

Zu diesen physiologischen Veränderungen addieren sich

- hereditäre und erworbene Risikofaktoren wie das Vorliegen von Faktor V-Leiden, Prothrombinmutation 20210 GA, Lupus Antikoagulantien und Hyperhomocysteinämie.

Zunehmendes Alter der Schwangeren, Übergewicht, Immobilisation und das Vorliegen künstlicher Herzklappen komplizieren die Therapieführung. Wenn auch noch nicht alle Aspekte der zunehmenden Gerinnungsaktivierung in der Schwangerschaft geklärt sind, so sind doch in den letzten Jahren grundlegende Arbeiten zum Verständnis dieses Zusammenhanges publiziert worden und die aus der Thrombosedagnostik bekannten Laborparameter auf gynäkologische Fragestellungen ausgedehnt worden.

Aufgrund messbarer hämostaseologischer Veränderungen, die eine nicht dem normalen Schwangerschaftsablauf adäquate Gerinnungsaktivierung anzeigen, sind analog der Thrombosedagnostik zahlreiche Einsatzgebiete niedermolekularer Heparine in der Schwangerschaft etabliert worden. Unklare Gerinnungsaktivierung, bedingt durch thrombogene Risikofaktoren, sind ebenfalls oft **Ursache von Fertilitätsstörungen**. Auch hier sollte der Einsatz niedermolekularer Heparine in Betracht gezogen werden.

Entsprechend der klinischen Fragestellung sollte an folgende Laboruntersuchungen gedacht werden:

### Rezidivierende Aborte - intrauteriner Fruchttod

- Vorliegen von Lupus Antikoagulantien
- Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern einschließlich Anti- $\beta$ 2-Glykoprotein-1-Antikörpern

Diese Patientinnen neigen zu Thrombosen. Leitsymptom eines Lupus Antikoagulans ist oftmals (nicht immer) eine verlängerte PTT. Patientinnen mit Antiphospholipid-Antikörpern haben normale Gerinnungsbefunde. Lupus Antikoagulantien und Antiphospholipid-Antikörper sind nicht identisch; sie können sowohl isoliert als auch gemeinsam auftreten. *Treten rezidivierende Aborte auf*, ist immer zuerst an das Antiphospholipid-Syndrom zu denken. Die Suche nach Antiphospholipid-Antikörpern ist i. a. eine Suche nach Anticardiolipin-Antikörpern und Anti- $\beta$ 2-Glykoprotein-Antikörpern.

Betreffende Patientinnen können mit niedermolekularen Heparinen (und/oder ASS) therapiert werden.

## **Hereditäre Risikofaktoren und Schwangerschaft bzw. postpartale Periode**

- Faktor V-Leiden, Prothrombinmutation 20210 GA, Protein C/S- und AT-III-Mangel

Das Vorliegen thrombogener Mutationen (heterozygoter Faktor V-Leiden, Prothrombinmutation 20210 GA) bzw. Inhibitordefekte (Protein C/S/AT-III-Mangel sind mit *Schwangerschaftskomplikationen* assoziiert. Die letztgenannten Faktoren sind schwache Risikofaktoren. Liegen diese aber in Kombination vor, können diese zu thromboembolischen Komplikationen in der Schwangerschaft bzw. zu Aborten oder Totgeburten führen (z. B. Kombination von F V-Leiden und Prothrombinmutation, oder F V-Leiden in Kombination mit Antiphospholipidsyndrom). Das Risiko bei Kombinationsdefekten steigt disproportional an. Auch ein homozygoter F V-Leiden ist ein relativ starker Risikofaktor, sowohl für Thrombosen als auch für Aborte. Die homozygote Form der Prothrombinmutation ist ebenfalls ein starker Risikofaktor, aber extrem selten.

Vorangegangene Thrombosen erhöhen das Risiko erneuter Thrombosen deutlich. Eine Gerinnungsdiagnostik sollte dann veranlaßt werden, wenn die vorangegangene Thrombose "idiopathisch" war. Wichtig ist auch die Familienanamnese. Je mehr Familienmitglieder von einer Thrombose betroffen sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer hereditären Thrombophilie.

Zu beachten ist dabei: Protein S fällt in der Schwangerschaft kontinuierlich ab; eine Befundinterpretation ist schwierig und gelingt nur bei Angabe der aktuellen Schwangerschaftswoche.

Der postpartale Anstieg erfolgt ebenfalls verzögert. Für Kontrolluntersuchungen empfiehlt sich eine Wartezeit von ca. 10 Wochen.

## **Thrombophiliediagnostik bei Erstanwenderinnen der Pille**

Es liegen umfangreiche Daten zum Zusammenhang zwischen F V-Leiden und thromboembolischen Komplikationen bei Anwenderinnen der Pille vor. Auch unter sozioökonomischen Aspekten wurden in einer großen bayrischen Studie Daten zum Zusammenhang zwischen Pillenanwendung und Faktor V-Leiden zusammengetragen (Die bayrische Thromboembolierisiko-Kohortenstudie, W. Schramm et al., Dtsch. Med. Wschr. 125 (2000), 2-6).

Umfangreiche Arbeiten existieren zum Zusammenhang zwischen Protein C/S- und Antithrombin-III-Mangel und der Anwendung oraler Kontrazeptiva. 1996 wurde eine weitere Mutation (Prothrombin 20210 GA) beschrieben, die zu erhöhten Prothrombinspiegeln führt und über diesen Mechanismus thrombogen wirkt. Für diese Mutation gibt es keinen Screeningtest;

die einzige zuverlässige Nachweismethode ist der Nachweis mit molekularbiologischen Techniken.

Hohe Faktor-VIII-Spiegel (häufig) in Zusammenhang mit oralen Kontrazeptiva steigern das Risiko venöser Thrombosen (Venous Thrombosis, Oral Contraceptives and High Factor VIII Levels, KWH. Bloemenkamp et al., Thromb Haemost 82 (1999), 1024-27.

Bei allen diesen Faktoren gilt: Das Vorliegen eines einzigen Defekts (Ausnahme: homozygoter F V-Leiden/homozygote Prothrombinmutation oder schwerer AT-III-Mangel) sind milde Risikofaktoren. Liegen allerdings mehrere thrombogene Risikofaktoren vor (z. B. F V-Leiden und Prothrombinmutation, F V-Leiden und hohe F-VIII-Spiegel), dann steigt das Risiko enorm an. Kommt z. B. bei einem Unfall noch eine Immobilisation dazu, kann es zum Überschreiten der Thromboseschwelle kommen.

Entscheidet man sich für eine Thrombophiliediagnostik, dann ist es sinnvoll ein erweitertes Programm durchzuführen, um die Koexistenz von Risikofaktoren zu ermitteln. Für diese fünf genannten Risikofaktoren gilt: einmalige Diagnostik unter optimalen Bedingungen, und das ist in der Regel der ambulante Patient vor der Einleitung einer Therapie. Dabei ist die positive Familienanamnese i. a. ein Hinweis für das Vorliegen eines hereditären Risikofaktors.

Daher kann die Verabreichung der Pille bei Patientinnen mit Thrombophilie immer nur eine individuelle Entscheidung sein, bei der erworbene und hereditäre Risikofaktoren in ihrer Gesamtheit betrachtet werden sollten.

## Information zur Thrombophiliediagnostik

Bisher wurde das Thrombophiliescreening mit den Parametern Protein C, Protein S, AT III, APC-Resistenz, Cardiolipin und Homocystein durchgeführt. Das sind zweifelsfrei die wichtigsten Parameter; nach neueren Erkenntnissen treten thrombogene Risikofaktoren jedoch in der folgenden Häufigkeit auf:

<b>Thrombogener Risikofaktor</b>	<b>Häufigkeit</b>
F V-Leiden (APC-Resistenz), Faktor-VIII-Erhöhung, Prothrombinmutation 20210 G→A, MTHFR-Gen, Hyperhomocysteinämie	mehr als 1 : 100
Lupus Antikoagulantien (Anti-Cardiolipin-AK)	1 : 200 bis 1 : 500
Protein C-Mangel/Protein S-Mangel	1 : 1000
Antithrombin-III-Mangel	< 1 : 10000

Protein C und Protein S werden Vitamin-K-abhängig in der Leber synthetisiert. Unter der Therapie mit oralen Antikoagulantien sollten diese nicht bestimmt werden. Die APC-Resistenz dagegen wird weder von Heparin (bis 1.0 U/ml) noch von oralen Antikoagulantien beeinflusst, da der Test zur Erhöhung der Sensitivität gegenüber Faktor V-Leiden in der Verdünnung mit Faktor V-Mangelplasma durchgeführt wird. Lupus-Antikoagulantien können ebenfalls unter der Therapie mit oralen Antikoagulantien bestimmt werden. Niedermolekulare Heparinen stören den

Test ebenfalls nicht. Bei therapeutischer Heparinisierung empfiehlt sich die Bestimmung des Lupus Antikoagulans und der Gerinnungsfaktoren dagegen nicht.

Weitere thrombogene Risikofaktoren sind: Erhöhung von F VIII (PA Kyrle et al., N Engl J Med. 2000;343:457-62.) und erhöhte Spiegel des Gerinnungsfaktor XI (JCM Meijers et al., N Engl J Med 2000;342:696-701.) sowie erhöhte Prothrombinspiegel (Faktor II). Die erhöhten Prothrombinspiegel treten im Zusammenhang mit dem Vorliegen der o.g. Prothrombinmutation 20210 G→A auf (SR Poort et al. Blood 1996;88:547-53.). Dabei ist zu beachten, daß es für die Prothrombinmutation keinen Screeningtest gibt. Hohe Faktor-II-Spiegel sind zwar ein Hinweis auf das Vorliegen der Mutation, **einzige sichere Methode ist die Durchführung der molekularbiologischen Untersuchung.**

Bei allen genannten Gerinnungsfaktoren gilt: Je höher die Konzentration des gemessenen Gerinnungsfaktors, desto höher das thrombogene Risiko. Die kritischen Grenzen sind:

Faktor VIII	> 150 %
Faktor XI	> 130 %
Faktor II	> 115 %

Bei pathologischen Ergebnissen empfehlen wir die Verlaufskontrolle, da ein Teil der Gerinnungsfaktoren (i. w. F VIII) auch als Akute-Phase-Proteine zu betrachten sind.

***Es ist sinnvoll, einmal und unter optimalen Bedingungen ein Thrombophiliescreening durchzuführen und dabei alle thrombogenen Risikofaktoren zu bestimmen, weil nach neuesten Erkenntnissen die Thrombose eine Multigendefekt ist. Je mehr thrombogene Risikofaktoren gleichzeitig vorliegen, desto höher ist die Thrombosegefahr. Dabei müssen sowohl hereditäre als auch erworbene Risikofaktoren in Betracht gezogen werden.***

Einzusendende Materialien:

Homocystein	→ Kapillarblut (Gefäße bitte im Labor anfordern) → EDTA-Blut oder EDTA-Plasma (möglichst zentrifugieren)
F V-Leiden, Prothrombinmutation	→ EDTA, unzentrifugiert
Restliche Parameter	→ Citratblut, Citratplasma