



Rationale Gerinnungsdiagnostik in der Praxis

SYLTER FORTBILDUNGSTAGE FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
15.–18. JUNI 2017

Gerinnungsdiagnostik in der Frauenheilkunde

.... ist problembehaftet, da

- für viele Fragestellungen keine Indikation besteht.
- wahllos Bestimmungen (Griff in die Schublade) erfolgen.
- häufig auffällige Ergebnisse nicht interpretierbar sind.
- Ergebnisse keine Konsequenzen haben.
- keine etablierten Referenzbereiche verfügbar sind.
- Ergebnisse dauerhaft belasten können.
- Überweisung an den Gerinnungsspezialisten die eigentliche gynäkologische/geburtshilfliche Fragestellung nicht beurteilen kann.

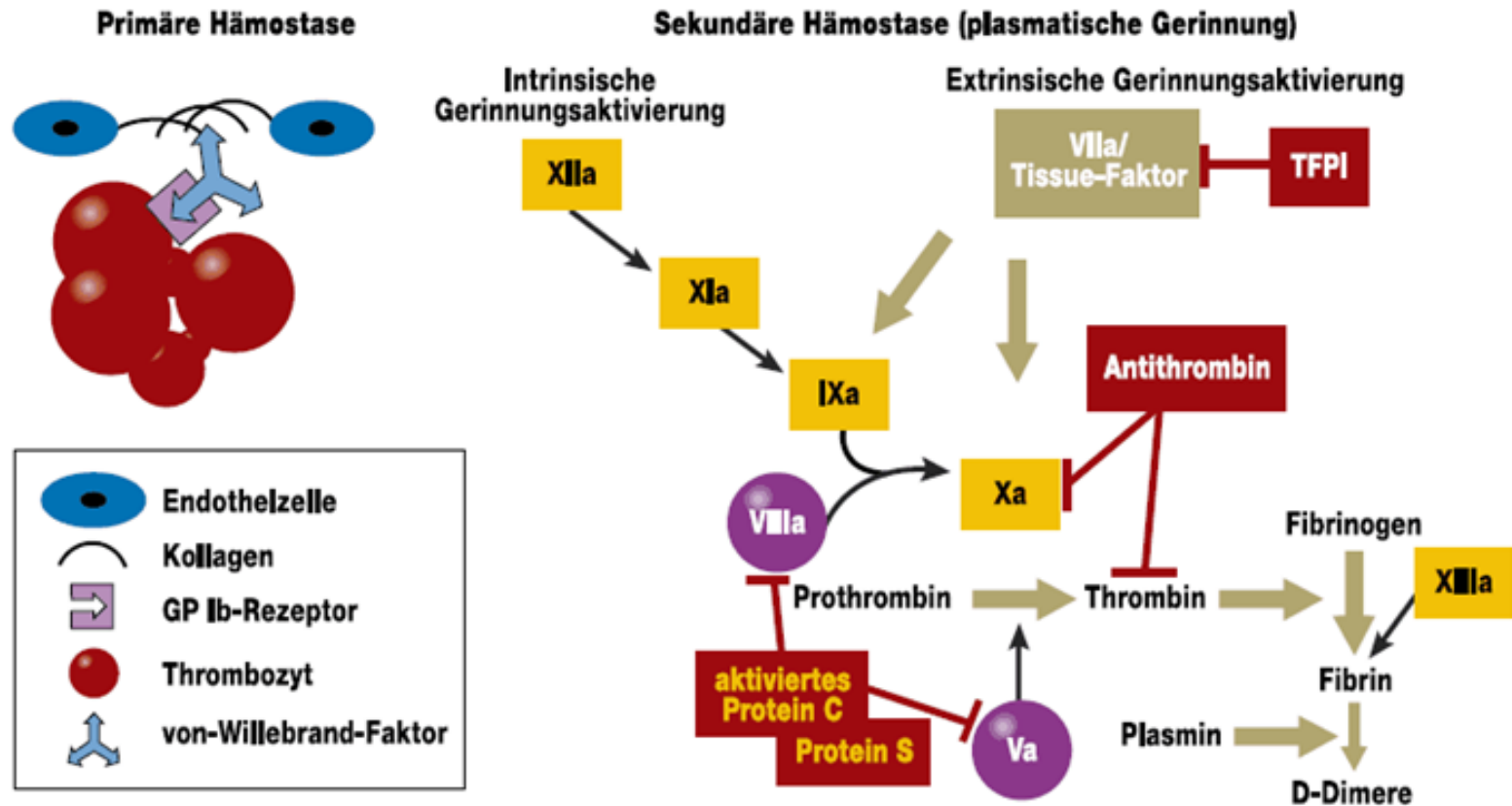


Gerinnungsdiagnostik in der Frauenheilkunde

Gynäkologie (Onkologie)	<ul style="list-style-type: none"> ■ prä- und postoperativ ■ Blutungsstörungen ■ vor hormoneller Antikonzepktion ■ Tumorprogression / Chemotherapie
Thrombose	■ Diagnostik, Therapie Monitoring, Rezidiv Risiko
Abklärungsdiagnostik	<ul style="list-style-type: none"> ■ wiederholter, Fehlgeburten, IVF Versager ■ Prä-Eklampsie, HELLP-Syndrom, ■ Mangelgeburt, IUFT, Plazentalösung
Schwangerschaft	<ul style="list-style-type: none"> ■ Thrombose –Diagnostik, -Risiko ■ Monitoring antikoagulante Therapie ■ DIG
Post partal	■ PPH

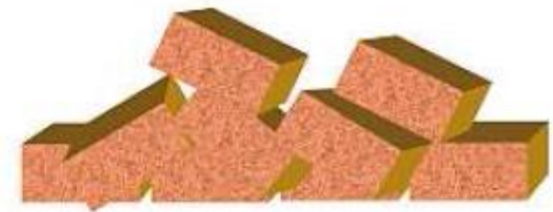
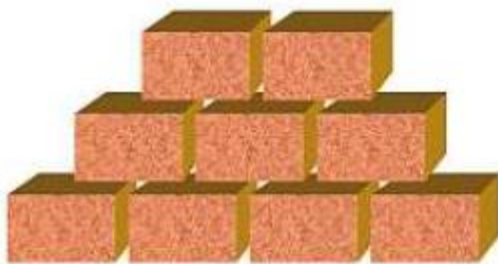
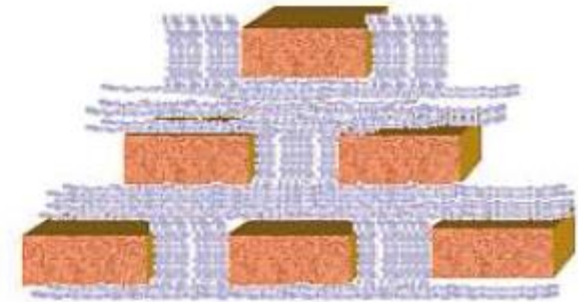
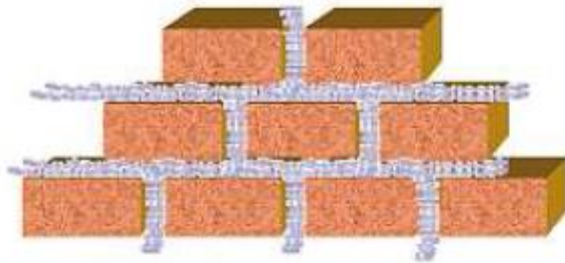


Gerinnungskaskade Primäre u. Sekundäre Hämostase





Ziegelstein / Mörtel Prinzip





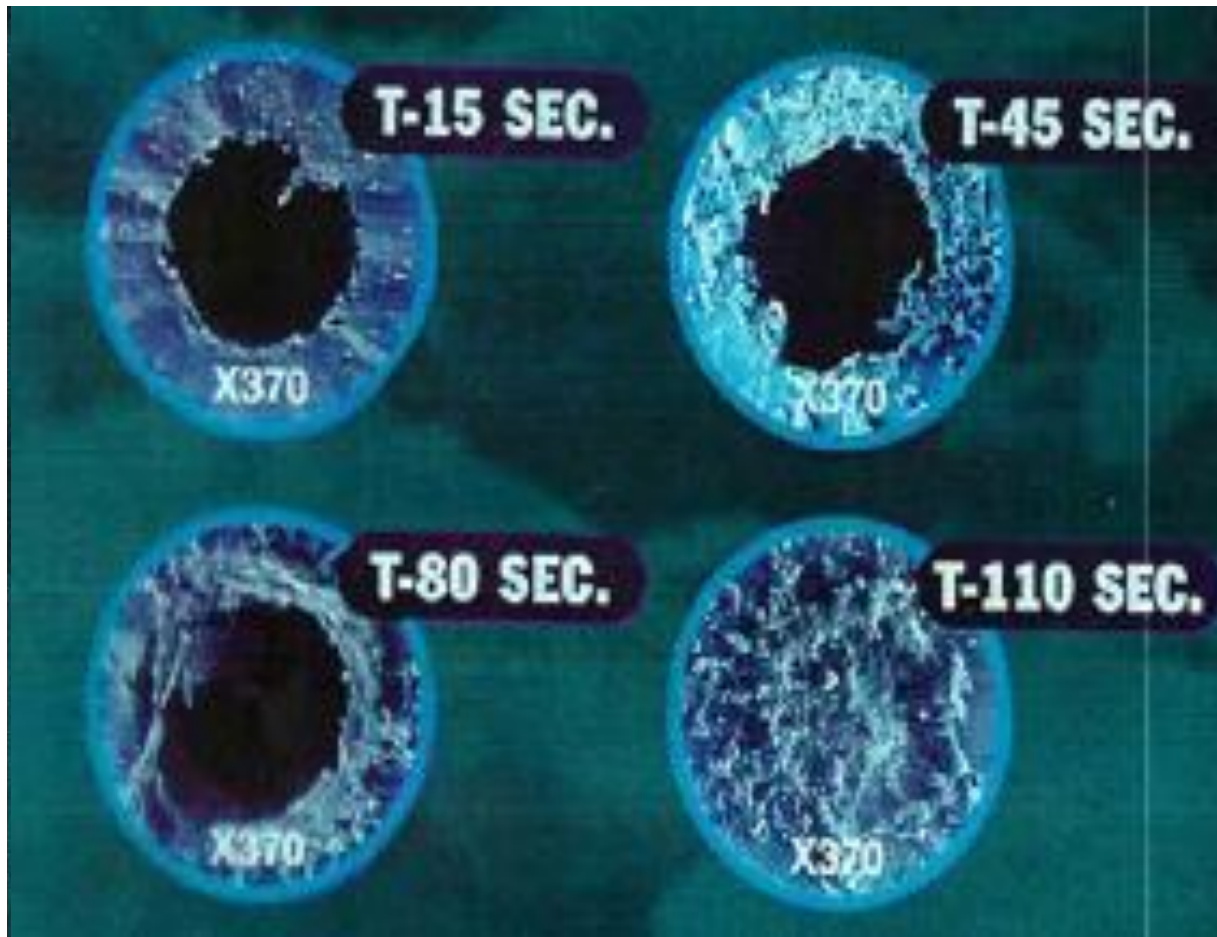
Präoperative Routine Gerinnungsdiagnostik

Dzik WH. Curr Hematol Rev Rep 2004;3:324–30

Epidemiologisch betrachtet, betreffen die häufigsten Störungen der Blutgerinnung jedoch die Thrombozytenfunktion bzw. die primäre Hämostasekapazität.



Point-of-Care Gerinnungstests Thrombozytenfunktionstestung PFA – 100



Präoperative Identifikation von Patienten mit (primären) Hämostasestörungen

Koscielny J. et al. Hämostaseologie 2007

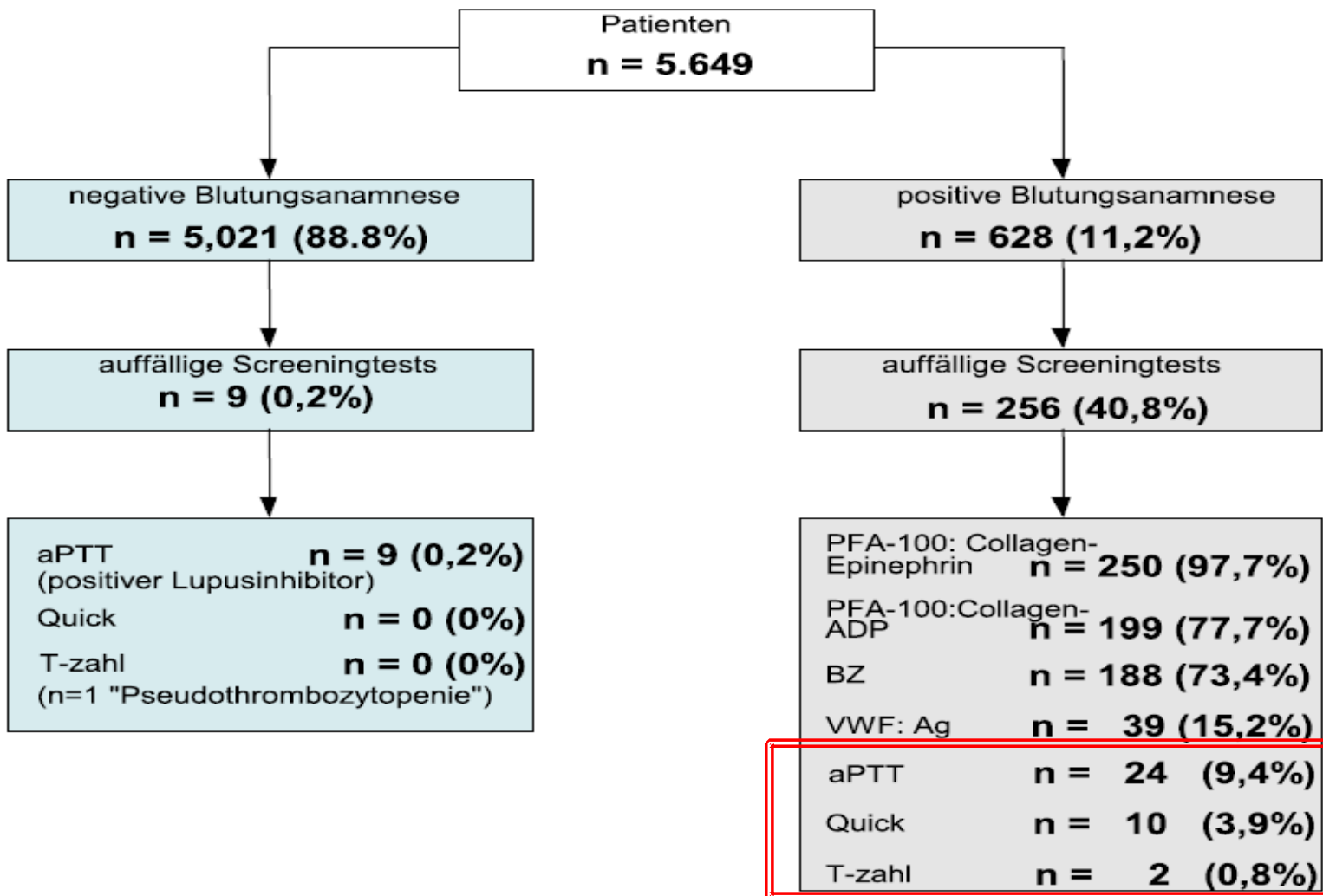
Standardisierter Blutungsanamnese Bogen

Validierter Fragebogen zur Ermittlung eines erhöhten Blutungsrisikos

1. Haben Sie vermehrt Nasenbluten, auch ohne erkennbaren Grund?
2. Treten oder traten bei Ihnen vermehrt »blaue Flecke« oder kleine, punktförmige Blutungen auf, ohne dass sie sich gestoßen haben?
3. Wie oft treten Blutungen oder »blaue Flecke« auf?
 - 1- bis 2-mal pro Monat.
 - 1- bis 2-mal pro Woche.
 - Mehr als 1- bis 2-mal pro Woche.
4. Haben Sie Zahnfleischbluten?
5. Haben Sie den Eindruck, dass es bei Schnitt- (z. B. Rasieren) oder Schürfwunden länger nachblutet?
6. Traten bei Ihnen längere und verstärkte Nachblutungen nach oder während Operationen (z. B. Mandeloperationen, Blinddarmoperationen, Geburten) auf?
7. Traten bei Ihnen längere und verstärkte Nachblutungen nach/während dem Ziehen von Zähnen auf?
8. Wurden Ihnen bei einer Operation bereits Blutkonserven oder Blutprodukte gegeben? Wenn ja, bitte geben Sie die Art der Operation(en) an.
9. Gab oder gibt es in der Familie Fälle von Blutungsneigungen?
10. Nehmen Sie Schmerz- oder Rheumamittel ein? Wenn ja, bitte Namen des Medikaments eintragen.
11. Nehmen Sie weitere freiverkäufliche Medikamente ein, die Sie nicht vom Arzt verordnet bekommen haben? Wenn ja, bitte Namen der Medikamente eintragen.
12. Nur von Frauen zu beantworten: Haben Sie den Eindruck, dass Ihre Monatsblutungen verlängert (>7 Tage) und/oder verstärkt sind (z. B. häufiger Tampon- oder Bindenwechsel)?

Präoperative Identifikation von Patienten mit (primären) Hämostasestörungen

Koscielny J. et al. Hämostaseologie 2007



Präoperative Identifikation von Patienten mit (primären) Hämostasestörungen

Koscielny J. et al. Hämostaseologie 2007

- *Bei Patienten vor elektiven Eingriffen betreffen die weitaus häufigsten Koagulopathien mit Blutungsneigung Störungen der primären Hämostase, die mittels Quick und/oder PTT Bestimmung nicht erfasst werden können.*
- *Mittels standardisierter Blutungsanamnese können Frauen mit relevanten Koagulopathien zuverlässig detektiert und einer weitergehenden Gerinnungsdiagnostik (z.B. PFA-100) auf rationale Weise zugeführt werden.*



Menorrhagie und Gerinnungsdiagnostik

Bleeding Disorders in Premenopausal Women - ASH - 2006

Bleeding Disorder	Prevalence in Women with Menorrhagia
Von Willebrand disease	5-20%
Platelet dysfunction	< 1-47%
Factor XI deficiency	< 1-4.3 %
Hemophilia carriage	< 1-3.5%
Rare factor deficiencies	< 1%



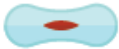







Development of a screening tool for identifying women with menorrhagia for hemostatic evaluation

Philipp et al. Am J Obstet Gynecol 2008;198:163.e1-163.

Menstruations- Blutungs Score (MBS) >100 → Menorrhagie

DATE OF START / / SCORE
 month day year
 If your total score is more than 100, see a health care professional

Pads	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
										
										
										
Clots/flooding Clots: size										

Tampons	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
										
										
										
Clots/flooding Clots: size										

If your period lasts longer than 10 days, please continue to score using a second chart.

Scoring system

Pads

- 1 point for each lightly stained pad
- 5 points for each moderately soiled pad
- 20 points if the pad is completely saturated with blood

Tampons

- 1 point for each lightly stained tampon
- 5 points for each moderately soiled tampon
- 20 points if the tampon is completely saturated with blood

Clots

- 1 point for small clots
- 5 points for large clots

Source: Jenny M. HIGHAM, R.M. S. O'BRIEN, R.W. SHAW, Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart, British Journal of Obstetrics and Gynaecology, August 1990, Vol. 97, pp. 734-739

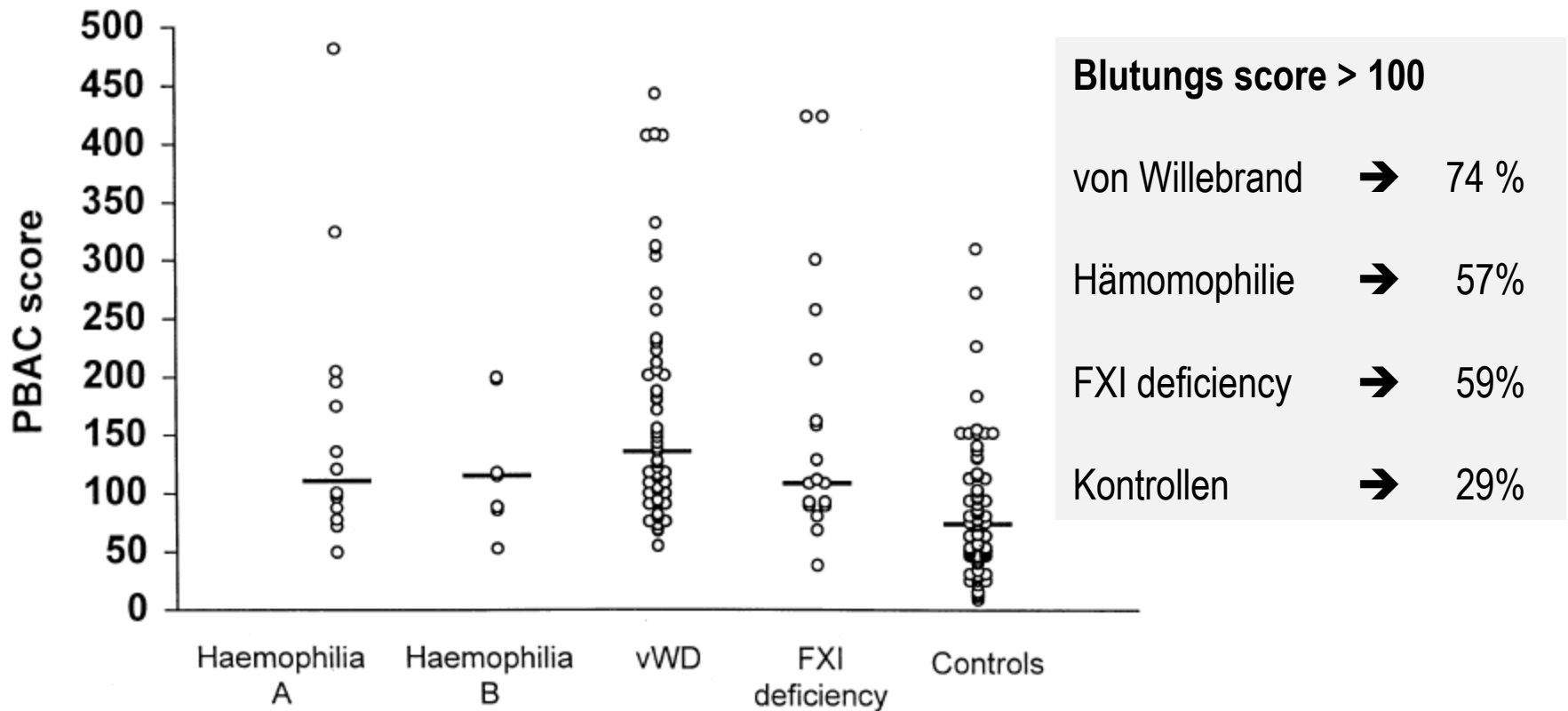




Beurteilung von Menstruationsblutverlust bei Patienten mit erblichen Blutungsstörungen.

Philipp et al. Am J Obstet Gynecol 2008;198:163.e1-163.

Menorrhagie bei 116 Frauen mit hereditärer Blutungsstörung vs. 69 Kontrollen





Development of a screening tool for identifying women with menorrhagia for hemostatic evaluation

Philipp et al. Am J Obstet Gynecol 2008;198:163.e1-163.e8.

Fragebogen zur Blutungs- und Zyklusanamnese

Frage	Ja	nein
Dauert Ihre Periode länger als 7 Tage ?		
Haben Sie während der Periode öfter Schwindelgefühle?		
Beschränkt Ihre Periode Ihre täglichen Abläufe regelmäßig (Beruf, Hausarbeit, Bewegung oder soziale Aktivität) ?		
Wurden Sie wegen Anämie jemals abgeklärt ?		
Wurden in der Familie jemals Blutungsstörung diagnostiziert?		
Blutungsneigung bei Zahnmedizinischen Eingriffen?		
Blutungsneigung bei anderen chirurgischen Eingriffen?		
Blutungsprobleme bei Entbindungen oder nach einer Fehlgeburt ?		

Development of a screening tool for identifying women with menorrhagia for hemostatic evaluation

Philipp et al. Am J Obstet Gynecol 2008;198:163.e1-163.e8.

Vorhersage

Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) for screening tool and screening tool combined with PBAC > 100 and PFA-100

	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)	PPV % (95% CI)	NPV % (95% CI)
Screening tool ^a				
Bleeding disorder ^b	82 (75-90)	24 (12-37)	71 (63-79)	38 (20-56)
VWD ^c	83 (62-100)	20 (13-27)	9 (3-14)	93 (84-100)
Platelet function defects	84 (76-91)	27 (15-40)	70 (62-78)	45 (27-63)
Screening tool ^a combined with PFA-100				
Bleeding disorder ^b	84 (77-91)	24 (12-37)	71 (63-80)	41 (22-59)
VWD ^c	92 (76-100)	19 (13-26)	9 (4-14)	96 (89-100)
Platelet function defects	85 (78-92)	25 (13-37)	70 (61-78)	44 (26-63)
Screening tool ^a combined with PBAC score > 100				
Bleeding disorder ^b	94 (89-99)	16 (5-26)	71 (64-79)	54 (27-81)
VWD ^c	92 (76-100)	9 (4-14)	8 (4-13)	92 (78-100)
Platelet function defects	94 (89-99)	15 (5-25)	69 (61-77)	54 (27-81)
Screening tool ^a combined with PBAC score > 100 and PFA-100				
Bleeding disorder ^b	95 (91-99)	16 (5-26)	72 (64-79)	58 (30-86)
VWD ^c	92 (76-100)	8 (4-13)	8 (4-13)	92 (76-100)
Platelet function defects	95 (91-99)	15 (5-25)	69 (62-77)	58 (30-86)



Menorrhagie und Gerinnungsdiagnostik

Bleeding Disorders in Premenopausal Women - ASH Education Book - 2006

- Bei bis zu 50% der Patientinnen mit Menorrhagien liegt eine Störung der primären Hämostasekapazität vor.
- Bei bis zu jeder 5. betroffenen Frau (bis dahin nicht erkannte) besteht eine von Willebrand Erkrankung.
- Mittels *Menstruations Blutungsscore* und *standardisiertem Fragebogen* können nahezu alle Frauen mit Koagulopathien identifiziert werden, die einer weiteren Gerinnungsdiagnostik zugeführt werden sollten.



Gerinnungsdiagnostik in der Geburtshilfe

- Existieren etablierte Normalbereiche in der Schwangerschaft ?
- Welche Bedeutung haben Gerinnungsbestimmungen für die Diagnostik der akuten Thrombose in der Schwangerschaft ?
- Welche Bedeutung hat die Thrombophilie Diagnostik für die Prävention/Therapie schwerer Schwangerschaftskomplikationen einschließlich Thrombose ?



Schwangerschaft und Hämostase

■ Hyperkoagulabilität:

- erhöhte Faktoren Konz.:	II und V	+/-	
	Fibrinogen (I)	++	(100%)
	VII	++++	(1.000 %)
	VIII, X, XII, vWF	++	(100 %)
- erhöhter Thrombinumsatz:	TAT	++	(100 %)
- erhöhter Fibrinogenumsatz:	D-Dimer , FPA	+++	(400 %)

■ Verminderte Gerinnungshemmung:

- reduzierte Inhibitoren:	freies Protein S	--	(-50 %)
	erworbene APC Resistenz		40 %

■ Hypofibrinolyse (Gerinnungsabbau):

- erhöhte Inhibitoren:	PAI Typ I und II	++	(150 %)
------------------------	-------------------------	----	---------

■ Thrombozytopenie:

- 6-12 % aller Schwangeren:	<150.000 – 100.000 / μ L
-----------------------------	------------------------------



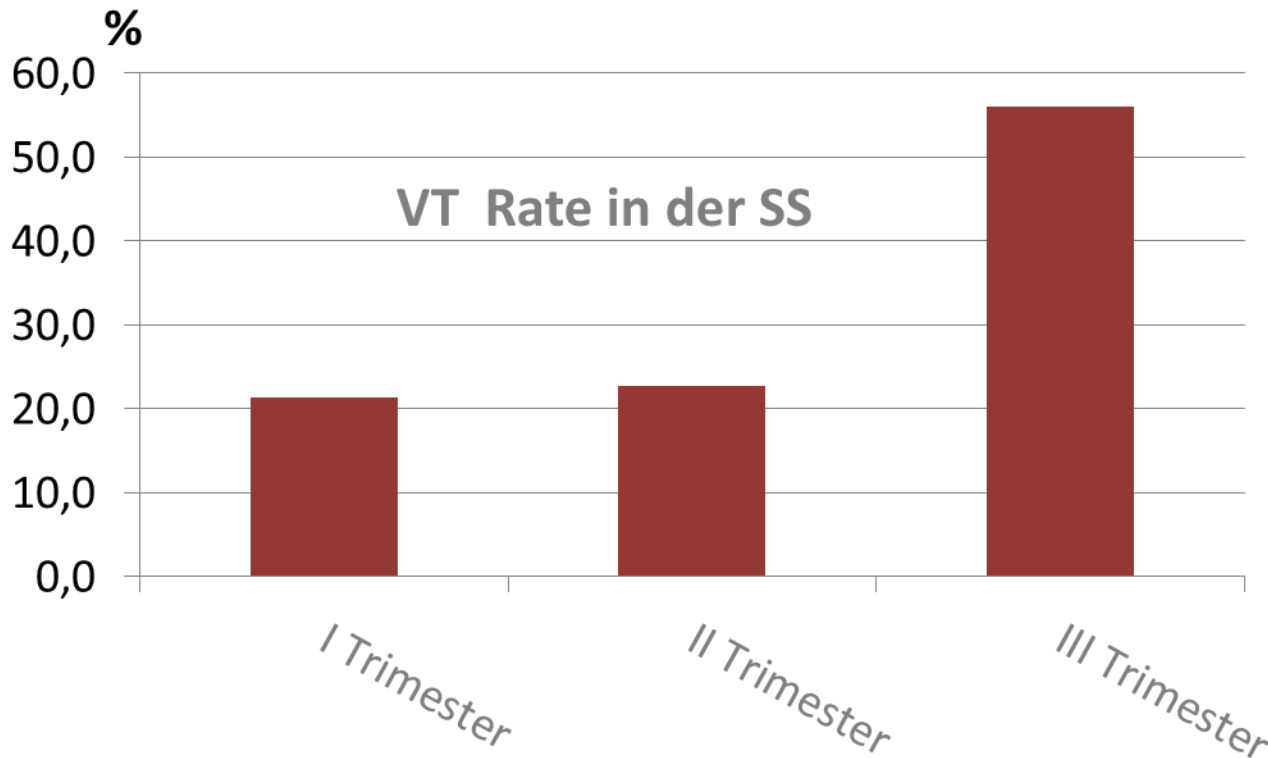


Metaanalyse - Thrombose Diagnose in der Schwangerschaft

Meng et al. J Maternal-Fetal Neonatal Med 2014; 28: 245–253

27 retrospektive Kohorten- und Beobachtungsstudien (Zeitraum 1983 bis 2012)

gepoolte Inzidenz antenataler VT : → 14,0 / 10.000 SS
post partal Inzidenz (57 % aller VT): → 18,5 / 10.000 Geburten





Schwangerschaft und Hämostase

Cunningham et al Obstet. Gynecol.2015;126:999-1011

Coagulation Parameters	Nonpregnant Adult	1st Trimester	2nd Trimester	3rd Trimester
D-dimer (micrograms/mL)	0.22-0.74	0.05-0.95	0.32-1.29	0.13-1.7
Factor (%)				
V	50-150	75-95	72-96	60-88
VII	50-150	100-146	95-153	149-211
VIII	50-150	90-210	97-312	143-353
IX	50-150	103-172	154-217	164-235
XI	50-150	80-127	82-144	65-123
XII	50-150	78-124	90-151	129-194
Fibrinogen (mg/dL)	233-496	244-510	291-538	373-619
INR	0.9-1.04	0.89-1.05	0.85-0.97	0.80-0.94
PTT, activated (sec)	26.3-39.4	24.3-38.9	24.2-38.1	24.7-35.0
Protein C, function	70-130	78-121	83-133	67-135
Protein S, function	65-140	57-95	42-68	16-42
tPA (ng/mL)	1.6-13	1.8-6.0	2.4-6.6	3.3-9.2
tPA inhibitor-1 (ng/mL)	4-43	16-33	36-55	67-92





AWMF Leitlinien-Register Nr. 065/002

Klasse S2k

Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie

Datum der Verabschiedung: 10. Oktober 2015

Gültigkeitsdatum: 09. Oktober 2020

D-Dimer Bestimmung zur Thrombosedagnostik

- D-Dimer Bestimmung nur im Anschluss an eine klinische Einschätzung der Thrombose Wahrscheinlichkeit z.B. mittels WELLS - Score.





Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie

Datum der Verabschiedung: 10. Oktober 2015

Gültigkeitsdatum: 09. Oktober 2020

D-Dimer Bestimmung zur Thrombosedagnostik

Bei nicht hoher (niedriger/ mittlerer) klinischer Wahrscheinlichkeit und normalen D-Dimeren ist keine weitere Thrombose-Diagnostik erforderlich.

Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit soll kein D-Dimer-Test durchgeführt, sondern gleich weiter diagnostiziert werden.





Verdachtsdiagnose venöse Thrombose, Lungenembolie in der Schwangerschaft

WELLS Score

Kriterium	Punktzahl
Vorliegen einer aktiven malignen Tumorerkrankung (oder in den letzten 6 Monaten behandelt)	1
Umfangsdifferenz des Unterschenkels > 3 cm im Seitenvergleich, 10 cm unterhalb der Tuberositas tibiae gemessen	1
Erweiterte oberflächliche Kollateralvenen auf der betroffenen Seite (keine Varizen)	1
Eindrückbares Ödem auf der betroffenen Seite	1
Schwellung des gesamten Beins	1
Entlang der Venen lokalisierte Schmerzen im Bein	1
Paralyse, Paresse oder Immobilisation der unteren Extremitäten	1
Bettruhe für mehr als 3 Tage, oder größere OP in den letzten 12 Wochen	1
TVT-Vorgeschichte in der Anamnese	1
Andere Diagnosen genauso wahrscheinlich	-2

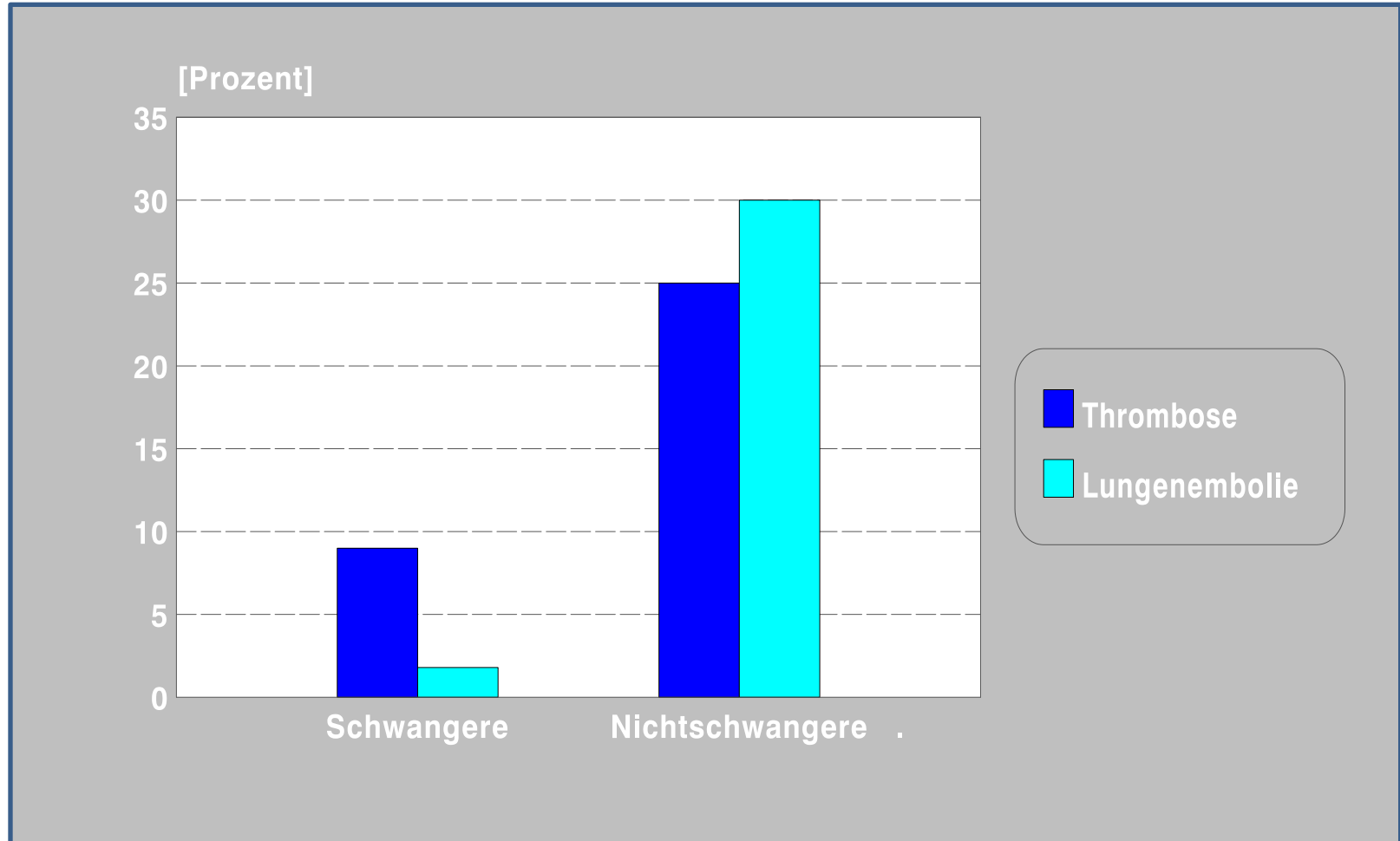
- < 1 Punkt: geringe Wahrscheinlichkeit einer TVT
- 1-2 Punkte: mittlere Wahrscheinlichkeit einer TVT
- > 2 Punkte: hohe Wahrscheinlichkeit einer TVT





Verdachtsdiagnose venöse Thrombose, Lungenembolie in der Schwangerschaft

Hull. Ann Int Med 1990; Chan. Arch Intern Med 2002



Thrombose Vorhersage mittels klinischer Einschätzung - LEFT Score

Righini et al. Haematologica, 2013;98:545-8

	N. (%)	DVT N. (%)	Odds ratio, (95%CI)	P
Side of suspicion				
Left	83 (52.9)	11 (13.3)	5.5 (1.2-25.7)*	0.017
Right	67 (42.7)	2 (3.0)		
Bilateral	7 (4.5)	0 (0.0)		
Edema (calf circumference difference \geq 2 cm)				
Yes	40 (25.5)	9 (22.5)	8.2 (2.4-28.4)	<0.001
No	117 (74.5)	4 (3.4)		
Stage of pregnancy				
First	20 (12.7)	4 (20)	3.6 (1.0-12.9)*	0.07
Second	46 (29.3)	0 (0.0)		
Third	91 (58.0)	9 (9.9)		



Thrombose Vorhersage mittels klinischer Einschätzung - LEFT Score

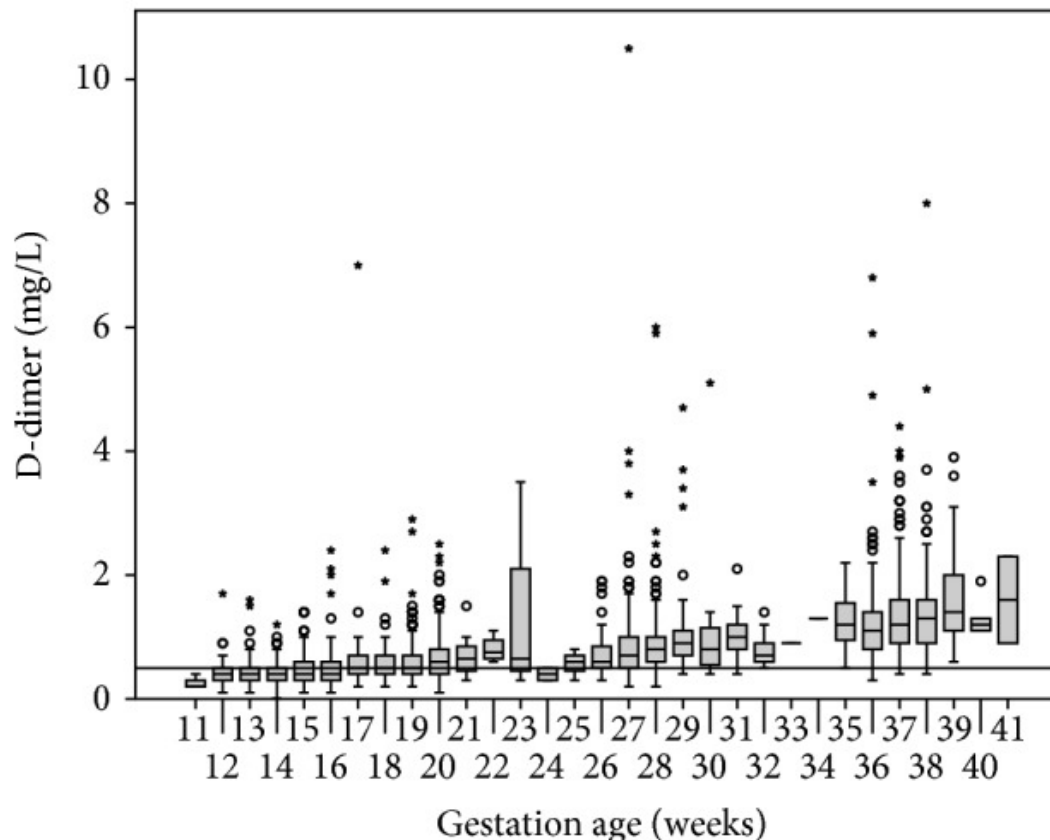
Righini et al. Haematologica, 2013;98:545-8

	N. (%)	Proportion of DVT N. (%)	P
LEFT score (points)			
0	46 (29.3)	0 (0.0)	< 0.001
1	83 (52.9)	4 (4.8)	
2	24 (15.3)	7 (29.2)	
3	4 (2.5)	2 (50.0)	
LEFT score			
0 (unlikely)	46 (29.3)	0 (0.0)	0.002
≥1 (likely)	111 (70.7)	13 (11.7)	

Large D-Dimer Fluctuation in Normal Pregnancy: A Longitudinal Cohort Study of 4,117 Samples from 714 Healthy Danish Women

Hedengran et al. Obstet Gynecol Int. 2016.

Box Whisker Plots D-Dimer während der Normalschwangerschaft



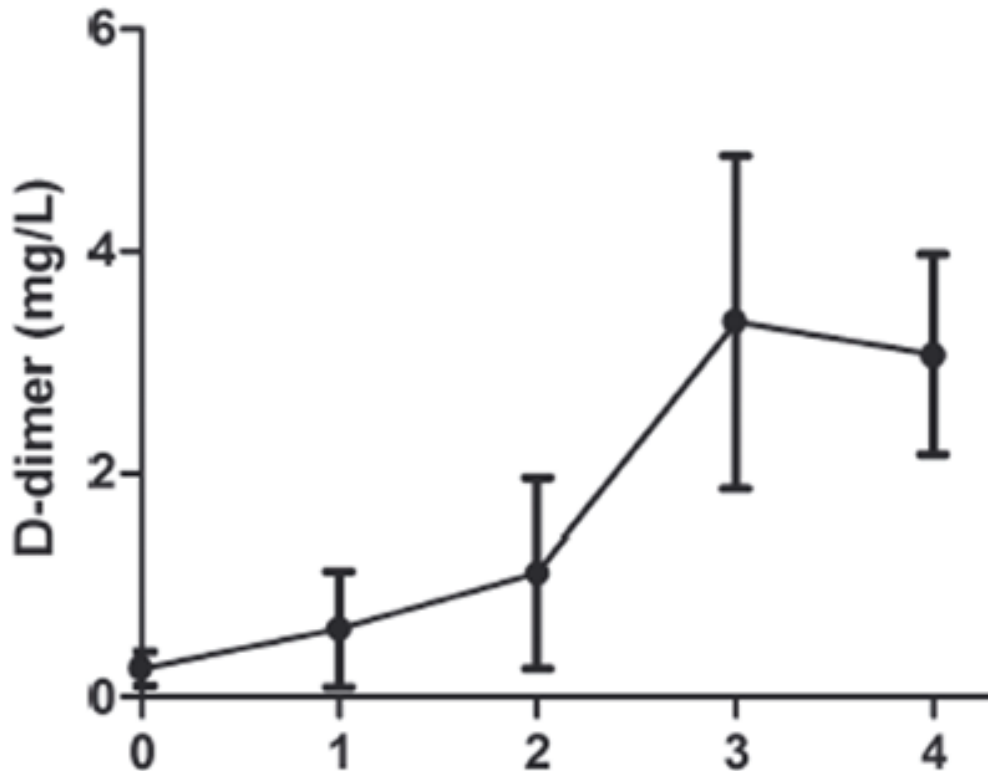


Reference Intervals of Routine Coagulation Assays During Pregnancy and Puerperium Period

Gong et al. J Clin Lab Anal 2016;30:912–7.

Mittelwerte und 95% KI

D-dimer



- 0: vor SS (n=659)
- 1: bis 12. SSW (n=4.377)
- 2: 13 - 27. SSW (n=5.067)
- 3: 28 - 42. SSW (n=736)





D-Dimer zum Ausschluss Thrombembolie in der Schwangerschaft

Tromeur et al. Thrombosis Research 2017;51:S86–S91

SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

Chan W-J et al: J Obstet Gynaecol Can 2014;36:527-53.

“Neither D-dimer alone nor clinical prediction rules should be used to **rule out** venous thromboembolism in pregnant women without objective testing. (III-D)”

„Weder D-dimer allein, noch klinische Vorhersageregeln sollten verwendet werden, um venöse Thromboembolien bei schwangeren Frauen ohne objektive Tests auszuschließen“.





Gerinnungsdiagnostik in der Geburtshilfe

- Es stehen keine etablierten Normalbereiche für die Gerinnungsdiagnostik im Verlauf der Schwangerschaft zur Verfügung, die eine klinisch verwendbare Differenzierung pathologischer Ereignisse (Blutungen, Thrombose oder andere Schwangerschaftskomplikationen) außerhalb schwerer Entgleisungen (DIG, PPH) erlauben.
- Für die klinische Routine ist das D-Dimer zur Ausschluss Diagnostik einer Thrombose in der Schwangerschaft nicht geeignet.

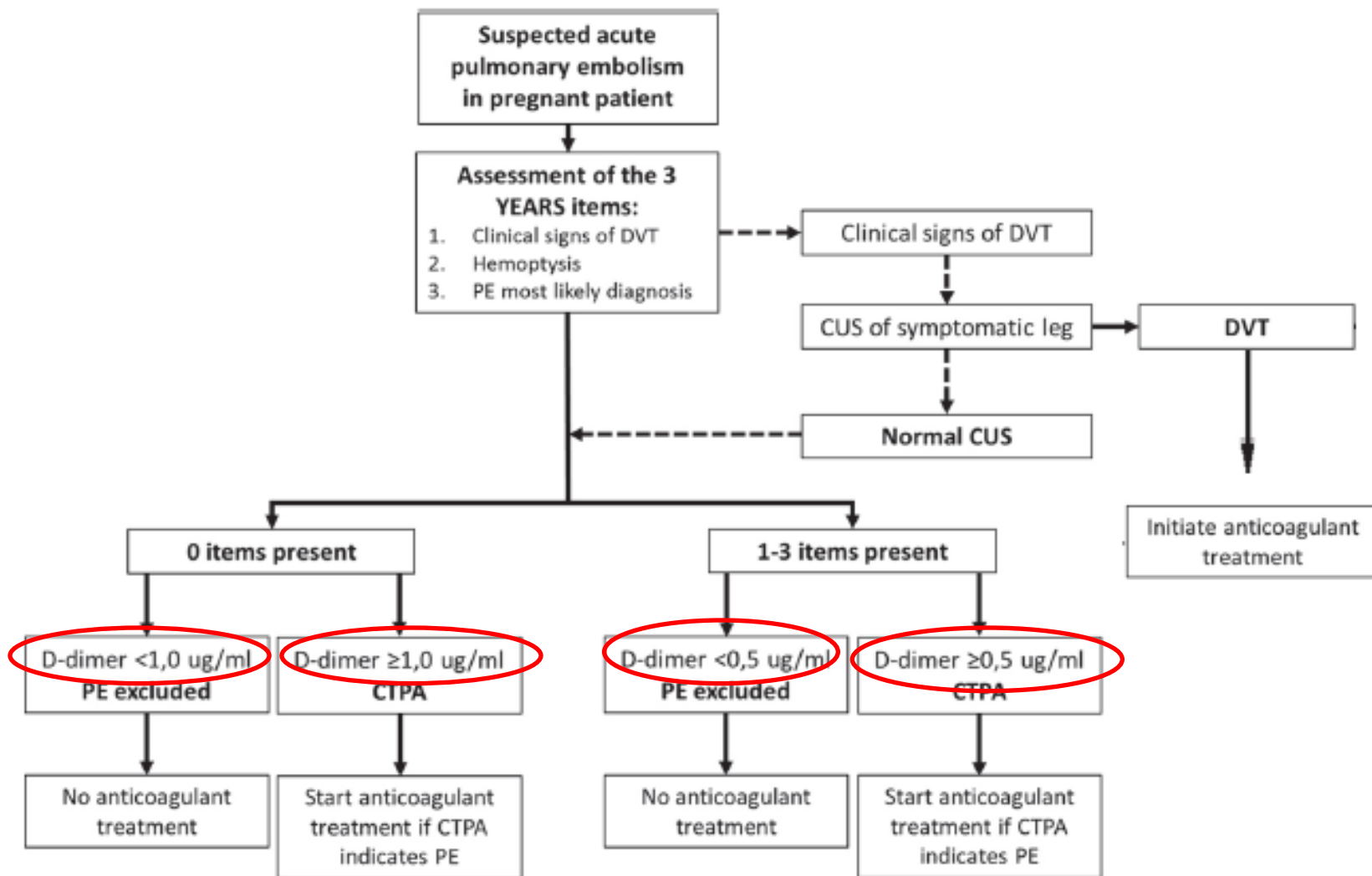


D-Dimer zum Ausschluss Thrombembolie in der Schwangerschaft

Tromeur et al. Thrombosis Research 2017;51:S86–S91

- Studie 1: „*RPE Study - (Ruling out pulmonary Embolism during pregnancy)*“: Prospektive, multizentrische Studie, in der die Sicherheit und Effektivität einer Kombination aus sequentieller klinischer Wahrscheinlichkeit und D-Dimer-Bestimmung, unter Verwendung des Kompressions-Ultraschall/Kompressionstomographie und der Mehrzeilen-Computertomographie überprüft wird“
- Studie 2: “*ARTEMIS*“ - Prospektive Studie zur Ausschlusswahrscheinlichkeit einer Lungenembolie mittels modifizierten WELLS Score (YEARS) und D-Dimer Konzentrationen.







Thrombophilie Gerinnungsstörungen in der Frauenheilkunde

- Abklärung des Thromboserisikos → vor Schwangerschaft
→ Antikonzeption

wegen:

- Thrombose Ereignisse in der Familie.
- Thrombophilie ohne VT in der Familie.

- Klärung des Wiederholungsrisikos nach Thrombose.

- Klärung Dauer der Thromboseetherapie.

- Abklärung von Schwangerschaftskomplikationen (WSA, Präeklampsie, IUGR, Plazentalösung, IUFT).



Thrombophilie und Thrombose

Luxembourg B. DÄB 2009

Koagulopathie	Venöse Thrombose (%)	Relatives Risiko*2
Faktor-V-Leiden (heterozygot) G1691A	10–64	5–10
Prothrombinmutation (heterozygot) G20210A	6–18	3
Faktor V L + Prothrombinmutation (heterozygot)	2,3	20
Faktor-V-Leiden (homozygot)	1–3	10–80
persistierend erhöhter Faktor VIII	20–30	5
Protein-C-Mangel	2–5	7–10
Protein-S-Mangel	1–7	5–11,5
Antithrombinmangel	1	20–50
erworben: Antiphospholipid-Antikörper	5–15	9



Erworbene Thrombophilie und Schwangerschaftskomplikationen

Miyakis S et al. J Thromb Haemost 2006;4:295–306

International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)

Antiphospholipid-Syndrom (APS):

- venöse oder arterielle Thromboembolien
 - Wiederholte Aborte
 - Frühe Präeklampsie (auch IUGR, IUFT)
-
- 1 bis 2 % der Normalbevölkerung
 - 5 bis 15 % der Patienten mit venösen Thromboembolien
 - 9-fach erhöhtes Thromboserisiko





Erworbene Thrombophilie und Schwangerschaftskomplikationen

Miyakis S et al. J Thromb Haemost 2006;4:295–306

International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)

Diagnose wird gestellt bei:

wiederholtem Nachweis im Abstand von 3 Monaten von erhöhten Phospholipid Antikörpern

- Lupusantikoagulants
- Cardiolipin Antikörper
- β 2 Glykoprotein 1





Thrombophilie Gerinnungsstörungen in der Frauenheilkunde

Wen würden Sie abklären ?

- A 16 Jährige vor Mikropillen Einnahme (Mutter heterozygote Faktor V Leiden Mutation , WSA, keine VT).
- B 16 Jährige vor Mikropillen Einnahme (Mutter mit VT unter Pille; Thrombophilie nicht abgeklärt).
- C 25 Jährige vor SS (Vater +/- FV Mutation und VT nach Langstreckenflug).





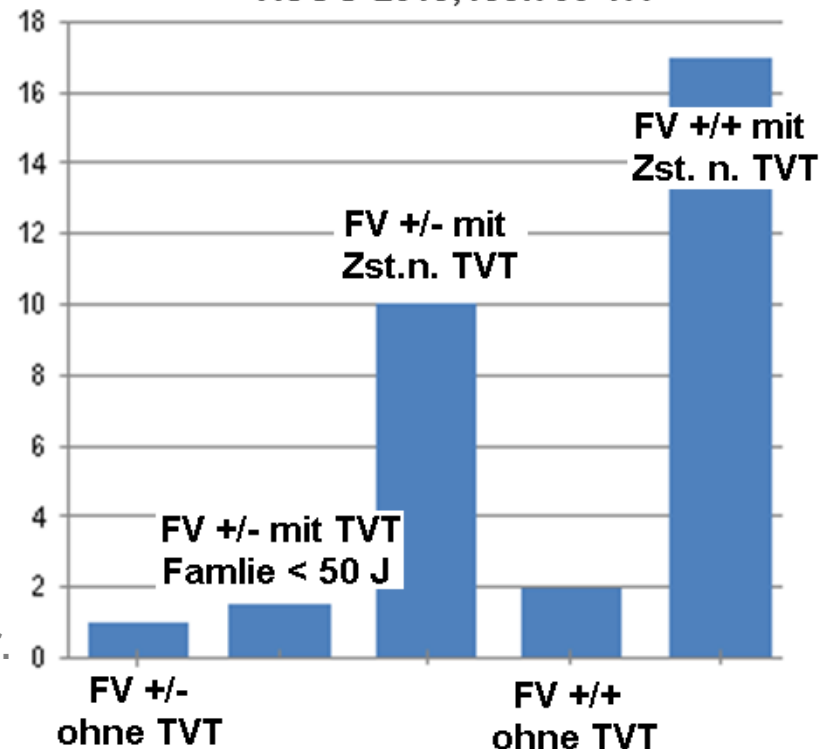
hereditäre Thrombophilien - Faktor V Leiden Mutation

ACOG 2013;138:706-17

Thromboserisiko in der Schwangerschaft

Committee on Practice Bulletins – Obstetrics
ACOG 2013;138:706-17.

- Punktmutation verhindert proteolytischen Abbau durch aktiviertes Protein C.
- Prävalenz ~ 5 % bei Europäern Amerikanern.
- Kaum nachweisbar bei Chinesen, Japanern, Afrikanern.
- Bei ~ 40 % aller Thrombosen in der Schwangerschaft nachweisbar.





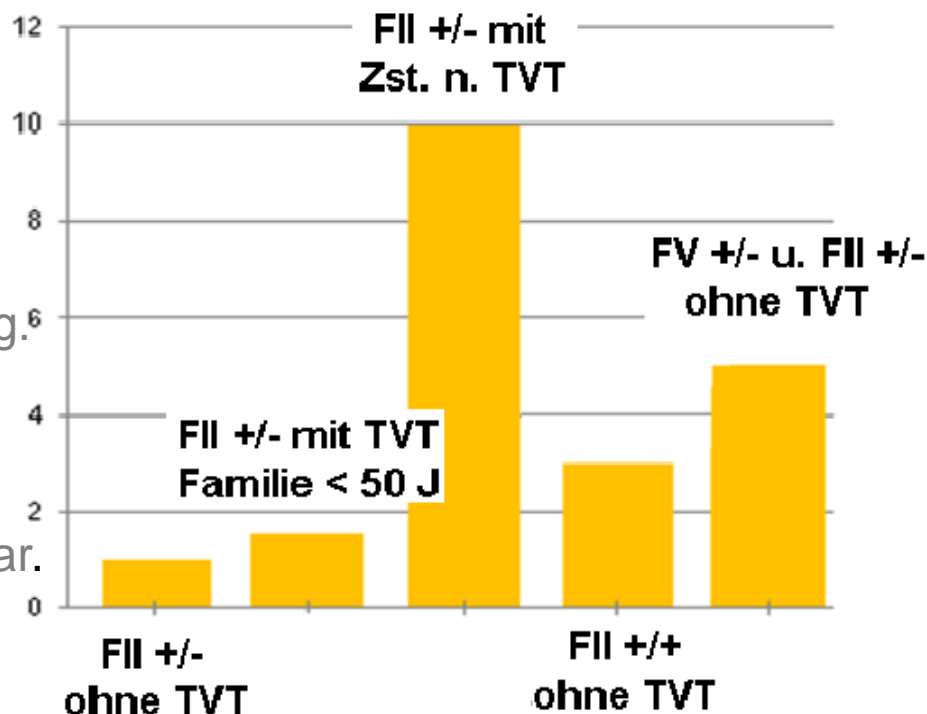
hereditäre Thrombophilien - Prothrombin Mutation

ACOG 2013;138:706-17

Thromboserisiko in der Schwangerschaft

Committee on Practice Bulletins – Obstetrics
ACOG 2013;138:706-17.

- Punktmutation führt zu erhöhten Prothrombin Konzentrationen.
- Prävalenz ~ 3 % bei Europäern Amerikanern.
- Prävalenz Kombination heterozyg. FV- + FII- Mutation 1 zu 10.000.
- Bei ~ 17 % aller Thrombosen in der Schwangerschaft nachweisbar.





hereditäre Thrombophilien - Inhibitoren Mangel

ACOG 2013;138:706-17

Thromboserisiko in der Schwangerschaft Protein S - Mangel

- Protein S – Mangel resultiert aus stummen Gen oder Gen Mutation.
 - Typ I: freies und gesamt Protein S erniedrigt.
 - Typ II: qualitativer Mangel (normales freies und gesamt Protein).
 - Typ III: gesamt Protein erniedrigt freies normal.
- Eine molekulare Testung ist möglich, für die Diagnosestellung aber nicht erforderlich.
- Bei anamnestischer (EA oder FA) VT → **Thromboserisiko in der SS: ca. 6-7 %.**
- Zst. n. TVT → **0-22 %.**





hereditäre Thrombophilien - Inhibitoren Mangel

ACOG 2013;138:706-17

Thromboserisiko in der Schwangerschaft Protein C - Mangel

- Mehr als 160 unterschiedliche Mutationen als Auslöser bekannt.
 - Verminderte Protein C Aktivität o. Konzentration (Typ I).
 - Verminderte Protein C Aktivität, Konzentration normal (Typ II).
- Prävalenz ~ 0,2-0,3 %.
- Bei familiären Thrombose → Thromboserisiko in der **SS** ca. 2-7 %.
- Zst. n. TVT → **4-17%**.





hereditäre Thrombophilien - Inhibitoren Mangel

ACOG 2013;138:706-17

Thromboserisiko in der Schwangerschaft Antithrombin - Mangel

- Mehr als 250 unterschiedliche Mutationen als Auslöser bekannt.
- Verminderte Antithrombin Aktivität, Konzentration o. Funktion.
- 25 Fach erhöhtes TVT Risiko außerhalb der SS.
- Prävalenz ~ 1 zu 2.500.
- Thromboserisiko ohne anamnestische TVT Ereignisse:
→ in der Schwangerschaft ca. 3-7 %.
- Zst n. TVT → bis zu 40 %.





Internationale Thrombose Risiko Stratifizierungen

RCOG Green-top Guideline No. 37a. RCOG; 2015

Risikofaktoren für VTE in Schwangerschaft und Wochenbett: RCOG-Scoring-System 2015

Risikofaktoren	Scoring-System (1–4 Punkte)
vorangegangene VTE (<i>außer 1 Ereignis assoziiert mit größerer OP</i>)	4
bekannte Hoch-Risiko Thrombophilie (z. B. <i>homozygote FV-Leiden</i>)	3
Komorbidität/internistische Erkrankungen (z. B. <i>systemischer Lupus erythematodes</i>)	3
positive Familienanamnese für VTE (Verwandte 1. Grades)	1
bekannte Niedrig-Risiko Thrombophilie (z. B. <i>heterozygote FV-Leiden</i>)	1
Alter > 35 Jahre	1
Übergewicht BMI ≥ 30	1
BMI ≥ 40	2
Parität ≥ 3	1
Rauchen	1
ausgeprägte Varikosis	1

Übersicht bei Rath W. et al Z Geburtsh Neonatol 2017;221:1–14.





ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy.

Obstet Gynecol. 2013;122:706-17

ACOG - Empfehlung American College of Obstetricians and Gynecologists

- Nicht antikoagulierte Frauen mit provozierter Thrombose (Fraktur, post operativ, verlängerter Immobilisierung) haben in Gegenwart einer Thrombophilie ein erhöhtes Rezidivrisiko in der Schwangerschaft (~16% OR: 6,5, 95% KI: 0,8-56,3), sodass eine **hereditäre Thrombophilieabklärung** erfolgen sollte.
- Bei Schwangeren mit Thrombose plus Thrombophilie bei Erst Gradigen Verwandten sollte eine **hereditäre Thrombophilie** getestet werden.





Metaanalysen venöse Thrombose (VT) in der Schwangerschaft

Parunov et al. Birth Defects Research 2015; 105: 167–184

Beispiel Faktor V Leiden Mutation

- absolutes Risiko antenatale VT : → **5,7/10.000 SS** (2,7–12,2/10.000 SS)
- I. Trimenon: → **1,0** / 10.000 SS (0,9 – 1,1 / 10.000 SS)
- II. Trimenon: → **1,4** / 10.000 SS (1,0 – 1,8 / 10.000 SS)
- III. Trimenon: → **3,0** / 10.000 SS (1,2 – 5,7 / 10.000 SS)
- 3 Monate PP: → **5,1** / 10.000 Geburten (2,9 – 7,9 / 10.000 Geburten)





Thrombose und Thrombophilie in der Schwangerschaft

Beispiel Faktor V Leiden Mutation

40 % der VT in der SS Trägerinnen FV Mutation → ~ **5** / 10.000 Geburten

Risiko FV +/- ohne VT Anamnese 1% → < **1** /10.000 Geburten

Risiko FV +/- mit VT Anamnese 1,5 % → < **1** /10.000 Geburten

Risiko FV +/- mit Zst. n. VT 10 % → ~ **1** /10.000 Geburten

Risiko FV ++ ohne VT Anamnese 2 % → < **1** /10.000 Geburten

Risiko FV ++ mit Zst. n. VT 17 % → ~ **2** /10.000 Geburten



Empfehlungen der SOGC-Leitlinie 2014

Chan W-J et al: J Obstet Gynaecol Can 2014;36:527-53.

SOGC Empfehlung

Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

- Frauen mit Thrombose in der Schwangerschaft sollten **nicht** routinemäßig auf **hereditäre Thrombophilien** abgeklärt werden. (III-C)
- Frauen mit familiärer Thrombose sollten **nicht** routinemäßig auf **hereditäre Thrombophilien** abgeklärt werden.

zur Klärung der Heparinbehandlungsdauer sollte:

- Ein **Protein-S-, Protein-C- und Antithrombin-Mangel** bei Thrombose in der Schwangerschaft ausgeschlossen werden, wenn diese in der Familienanamnese bestehen oder wenn Thrombose an einer ungewöhnlichen Stelle aufgetreten sind. (III-C).
- **APA** –Bestimmung nur bei untypischer Thrombose Lokalisation in der Schwangerschaft.



Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium.

Green-top Guideline No. 37a 2015

RCOG - Empfehlung

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

- **Keine Thrombophilie Abklärung** bei Schwangeren mit zurückliegender Thrombose da eine Prophylaxe in künftigen SS ohnehin indiziert ist.
- Bei Schwangeren deren Angehörige 1. Grades < 50 Jahre unprovoked oder unter Östrogenhaltiger Antikonzeption Thrombosen entwickelt hatten (und keine Thrombophilie Abklärung erfolgte), sollten **hereditäre Thrombophilien** abgeklärt werden.

zur Klärung der Heparindosierung sollte:

- Bei schwangeren Frauen mit VT in der Familie und nachgewiesenen oder ungeklärten Antithrombin-Mangel, sollte ein **Antithrombinmangel** ausgeschlossen werden.
- Schwangere mit nicht provozierte Thrombose sollten auf **Phospholipid Antikörper** abgeklärt werden.





Übereinstimmende Empfehlungen

SOGC 2014 **und RCOG** 2015

Thrombophilie Abklärung und Schwangerschaft

- Schwangere mit zurückliegender Thrombose sollten bis auf **APA** und **Antithrombin** **nicht** auf Thrombophilie getestet werden (da eine Thromboseprophylaxe i.d.R. ohnehin indiziert ist – ggf. höhere Dosis).
- Schwangere mit Angehörigen 1. Grades < 50 Jahre mit unprovoked oder unter Östrogenhaltiger Antikonzeption Thromboseentwicklung (mit unbekanntem Thrombophilie Status), sollten auf **hereditäre Thrombophilien** abgeklärt werden.





Thrombophilie bei nicht Thrombose assoziierten Schwangerschaftskomplikationen

Hereditäre und erworbene (APA) Thrombophilie bei WSA

Welche therapeutische Konsequenz hat die Thrombophilie Abklärung ?

Gabe von Heparin oder Aspirin oder beides oder nichts.

APS und Schwangerschaftskomplikationen

Abou-Nasser K et al. APS and placenta-mediated pregnancy complications: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2011;128:77–85.

Meta-Analyse: Auswertung aus 28 Studien von ursprünglich 1.794 Studien

Lupusantikoagulants

	Pre-eclampsia	IUGR	Late fetal loss > 10 weeks gestation	Late fetal loss > 20 weeks gestation
<i>Cohort studies</i>				
LA	5.17 (0.60, 44.56) 3 / 4657 76.1% 99%*	13.90 (0.66, 294.11) 1 / 2856 n/a 74%*	10.59 (1.87, 59.88) 3 / 4657 39.3%	54.18 (2.45, 1198.19) 1 / 2856 n/a



APS und Schwangerschaftskomplikationen

Abou-Nasser K et al. APS and placenta-mediated pregnancy complications: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2011;128:77–85.

Anticardiolipin

	Pre-eclampsia	IUGR	Placental abruption	Late fetal loss: > 10 weeks gestation	Late fetal loss: > 20 weeks gestation
aCL IgG/IgM	1.52 (1.05, 2.20) 14/2947 34%	1.97 (0.19, 19.96) 2/410 65.2% 48%*	1.30 (0.35, 4.78) 2/410 4.6% 48%*	4.29 (1.34, 13.68) 7/1601 71.6%	1.86 (0.39, 8.88) 3/679 57.5% 68%*
aCL IgG/IgM >20 GPL/MPL	1.95 (0.76, 4.98) 6/1236 37.1% 80%*	n/a	n/a	1.94 (1.13, 3.33) 3/655 0%	n/a
aCL IgG	1.46 (0.77, 2.77) 13/2527 44.4% 95%*	4.34 (0.68, 27.85) 2/410 0% 34%*	2.63 (0.43, 16.05) 2/410 0% 34%*	15.17 (4.29, 53.59) 4/946 0%	n/a
aCL IgG >20 MPL	1.63 (0.82, 3.26) 4/722 45.8% 48%*	n/a	n/a	n/a	n/a
aCL IgM	1.49 (1.00, 2.20) 11/2187 0% 94%*	0.79 (0.17, 3.77) 1/146 n/a 18%*	0.88 (0.18, 4.23) 1/146 n/a 18%*	3.13 (0.76, 12.83) 3/892 50.5% 63%*	n/a
aCL IgM >20 MPL	1.18 (0.34, 4.14) 4/722 0% 27%	n/a	n/a	2.77 (0.77, 9.96) 1/210 n/a 9%	n/a



APS und Schwangerschaftskomplikationen

Abou-Nasser K et al. APS and placenta-mediated pregnancy complications: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2011;128:77–85.

β2- Glykoprotein 1

	Pre-eclampsia	IUGR	Placental abruption	Late fetal loss >10 weeks gestation
<i>Cohort studies</i>				
Anti-B2 GP1 IgG/IgM	19.14 (6.34, 57.77) 2/1618 0%	20.03 (4.59, 87.43) 1/1108 n/a	2.64 (0.14, 50.63) 1/510 n/a 13%*	23.46 (1.21, 455.01) 2 / 1618 64.8%
Anti-B2 GP1 IgG	24.00 (5.81, 99.13) 1/1108 n/a	20.03 (4.59, 87.43) 1/1108 n/a	n/a	73.00 (11.76, 453.07) 1/1108 n/a

Heparin (NMH) zur Prävention wiederholter oder später Fehlgeburten > 10. SSW bei Thrombophilie

Leslie Skeith et al. Blood. 2016;127(13):1650-1655

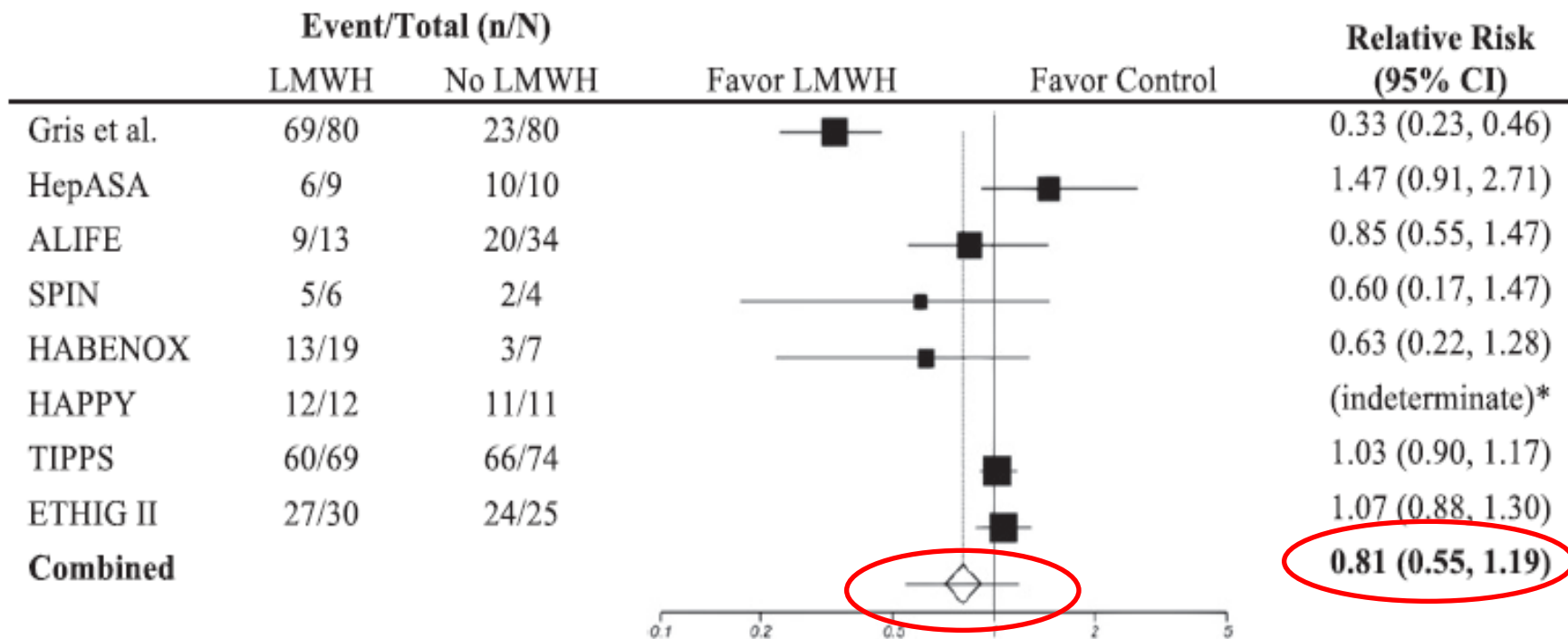
Metaanalyse - acht Studien und 483 Schwangere mit hereditärer Thrombophilie

Treatment arm 1	Treatment arm 2	Treatment arm 3	Trial (year)
Enoxaparin 40 mg	ASA 100 mg	N/A	Gris et al (2004)
Dalteparin 5000 IU + ASA 81 mg	ASA 81 mg	N/A	HepASA (2009)
Nadroparin 2850 IU + ASA 80 mg	ASA 80 mg†	Placebo	ALIFE (2010)
Enoxaparin 40 mg + ASA 75 mg	No treatment	N/A	SPIN (2010)
Enoxaparin 40 mg + ASA 100 mg	Enoxaparin 40 mg + placebo	ASA 100 mg	HABENOX (2011)
Nadroparin 3800 IU	No treatment	N/A	HAPPY (2012)
Dalteparin 5000 IU§ (ASA allowed)	No treatment (ASA allowed)	N/A	TIPPS (2014)
Dalteparin 5000 IU	No treatment	N/A	ETHIG II (2015)



Metaanalyse Heparin (NMH) zur Prävention wiederholter oder später Fehlgeburten > 10. SSW

Leslie Skeith et al. Blood. 2016;127(13):1650-1655



Metaanalyse Heparin (NMH) zur Prävention wiederholter oder später Fehlgeburten > 10. SSW

Leslie Skeith et al. Blood. 2016;127(13):1650-1655

Empfehlung der Autoren

- Frauen mit **frühen** oder **späten** wiederholten Fehlgeburten (WSA) sollten **nicht** auf **hereditäre Thrombophilien** getestet werden.
- Frauen mit **späten** WSA (≥ 10 . SSW) und **hereditärer Thrombophilie** sollten **kein** antepartales NMH erhalten.
(Grad1B, starke Empfehlung mit moderater Evidenz).
- Frauen mit **frühen** WSA (< 10 . SSW) und **hereditärer Thrombophilie** sollten **kein** antepartales NMH erhalten.
(Grad2B, schwache Empfehlung mit moderater Evidenz).



Übereinstimmende Empfehlungen

ACCP 2012, **ACOG** 2013, **SOGC** 2014 und **RCOG** 2015

Thrombophilie Abklärung und Schwangerschaftskomplikationen

- ❖ Frauen mit **frühen** oder **späten** wiederholten Fehlgeburten (WSA) sollten **nicht** auf **hereditäre Thrombophilien** getestet werden.
- ❖ Frauen mit zurückliegender Präeklampsie oder IUGR sollten **nicht** auf **hereditäre Thrombophilien** getestet werden.
- ❖ Bei Frauen mit rezidivierenden Fehlgeburten oder später Fehlgeburt sollte ein **Antiphospholipid-Syndrom** ausgeschlossen werden.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH
2014

Risk of developing a blood clot (VTE) in a year	
Women not using a combined hormonal pill/patch/ring and are not pregnant	About 2 out of 10,000 women
Women using a CHC containing levonorgestrel, norethisterone or norgestimate	About 5-7 out of 10,000 women
Women using a CHC containing etonogestrel or norelgestromin	About 6-12 out of 10,000 women
Women using a CHC containing drospirenone, gestodene or desogestrel	About 9-12 out of 10,000 women
Women using a CHC containing chlormadinone, dienogest or nomegestrol	Not yet known ¹

¹ Further studies are ongoing or planned to collect sufficient data to estimate the risk for these products.





RCOG - Statement

Thrombose, Thrombophilie und Kontrazeption

Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Nov 2014

CONDITION	CATEGORY			
	COC	P	R	CIC
DEEP VEIN THROMBOSIS (DVT)/ PULMONARY EMBOLISM (PE)*				
a) History of DVT/PE	4	4	4	4
b) Acute DVT/PE	4	4	4	4
c) DVT/PE and established on anticoagulant therapy	4	4	4	4
d) Family history TVT age < 45 Y (first-degree relatives)	3	2	2	2
e) Major surgery (l) with prolonged immobilization	4	4	4	4
KNOWN THROMBOGENIC MUTATIONS (e.g., Factor V Leiden; Prothrombin mutation; Protein S, Protein C, and Antithrombin deficiencies)	4	4	4	4
SUPERFICIAL VEIN THROMBOSIS*				
a) Varicose veins	1	1	1	1
b) Superficial thrombophlebitis	2	2	2	2
CURRENT AND HISTORY OF ISCHAEMIC HEART DISEASE	4	4	4	4
STROKE (history of cerebrovascular accident)	4	4	4	4

Kombinierte Östrogen/Progesteron- haltige Antikonzeption

COC: Mikropille
P: Pflaster
R: Vaginalring
CIC: Monatspritze

- 1 → Keine Einschränkung zur Kontrazeption.
- 2 → Vorteile der Kontrazeption überwiegen die theoretischen Risiken.
- 3 → Risiken überwiegen die Vorteile der Kontrazeption.
- 4 → Kontraindikation für Kontrazeption.



Empfehlungen zur Thrombophilie Abklärung

Scott M. Stevens J Thromb Thrombolysis (2016).

Thrombophilia	Relative (<i>absolute annualized</i>) risk of initial VTE, OCP users ^{a,b}	Relative (<i>absolute annualized</i>) risk of initial VTE, HRT users ^{a,b,c}	Relative (<i>absolute</i>) risk of initial VTE, pregnancy ^a
FVL	2.47–15.04	1.4–13.16 (1.6–5.97 %)	8.3
Heterozygous	(0.1–0.6 %)		(0.8–4.6 %)
FVL	Uncertain	Uncertain	34.4
Homozygous			(1.4–25.8 %)
PGM	3.60–8.63	(2.85 %)	6.8
Heterozygous			(0.3–5.6 %)
PGM	Uncertain	Uncertain	26
Homozygous			(0.2–78.3 %)
Compound	3.79–76.47	Uncertain	(4 %)
FVL & PGM	(0.17 %)		
Heterozygosity			
PC deficiency	1.7–23.9	(2.96 %)	4.8
	(1.7–7.1 %)		(0.4–8.9 %)
PS deficiency	1.4–17.1	(2.3 %)	3.2
	(1.3–2.4 %)		(0.2–14.7 %)
AT deficiency	1.4–115.8	(5.73 %)	4.7
	(2.5–5.1 %)		(0.08–15.8 %)
APS	0.3–3.1	(1.05–2.63 %)	15.8



RCOG Empfehlungen 2014

Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare statement

Thrombophilie Abklärung vor Östrogenhaltigen Antikonzeption

- Frauen sollten vor Östrogenhaltiger Antikonzeption **nicht** routinemäßig auf **hereditäre Thrombophilien** getestet werden.
- Frauen von Angehörigen mit nachgewiesener Thrombophilie die unter Pillen Einnahme oder in der Schwangerschaft Thrombosen entwickelt haben sollen **nicht** routinemäßig auf **hereditäre Thrombophilien** getestet werden.



Zeitpunkt Thrombophilie Diagnostik nach Thrombose

Luxembourg B. DÄB 2009

Labordiagnostik	Frische Thrombose	2 Monate nach Thrombose	1 Monat nach Absetzen der Antikoagulation	Schwangerschaft Pille	Häufigkeit des Nachweises
APC-Resistenz (Faktor-V-Leiden)	++	++	++	++	1
Prothrombinmutante	++	++	++	++	1
Erhöhter Faktor VIII	—	++	++	—	2–3
Protein C	+	—	++	(++)	1–2
Protein S	+	—	++	—	2–3
Antithrombin	(+)	++	++	++	2–3
Antiphospholipid-Antikörper	++	++	++	++	2–3
++ sinnvoll; + relativ sinnvoll; (+) ausnahmsweise sinnvoll; — nicht sinnvoll					

