

Interdisziplinäres Management

Mütterliche Gerinnungsstörungen in der Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft und der Postpartalperiode ist die werdende Mutter mit zahlreichen hämostaseologischen Veränderungen und Herausforderungen konfrontiert. Kommt eine angeborene oder erworbene Thrombophilie oder Blutungsneigung hinzu, können insbesondere peripartal klinisch relevante Fragestellungen und Komplikationen entstehen. Der Artikel behandelt schwerpunktmässig die Betreuung Schwangerer mit angeborener Thrombophilie und häufigen Störungen der Hämostase.

Kristina Fritsch, Anna Bettinazzi, Heike Schwarb, Jürg Hans Beer

Gerinnung in der Schwangerschaft

Die Schwangerschaft ist durch umfassende physiologische Anpassungen der Hämostase gekennzeichnet, die der Vorbereitung auf die Geburt dienen und das Risiko von Blutungen minimieren sollen. Diese Veränderungen umfassen eine Zunahme prokoagulatorischer Faktoren (VII, VIII, IX, X, XII, Fibrinogen und von-Willebrand-Faktor), eine Hemmung antikoagulatorischer Mechanismen sowie eine Hemmung der Fibrinolyse (1). Die Veränderungen beginnen, sobald der Tropho-



Kristina Fritsch
(Foto: zVg)

blast in die Dezidua eindringt und ein fetoplazentarer Blutkreislauf entsteht.

Die wichtigsten Veränderungen bei den plasmatischen Gerinnungsfaktoren verursachen einen deutlichen Anstieg des Gerinnungsfaktors VIII und des von-Willebrand-Faktors (vWF), deren Konzentrationen sich im dritten Trimenon ungefähr verdoppeln. Zusätzlich steigt das Fibrinogen auf das Doppelte des Ausgangswertes. Neben diesen prokoagulatorischen Veränderungen ist auch das System der natürlichen Gerinnungsinhibitoren betroffen: Das freie Protein S, das als Kofaktor des aktivierten Proteins C (APC) die Faktoren Va und VIIa spaltet, fällt in der Schwangerschaft typischerweise deutlich ab. Die Konzentrationen können dabei Werte erreichen, die mit einem erblichen Protein-S-Mangel nicht schwangerer Personen vergleichbar sind. Zudem kann bei 40–60% der Schwangeren eine erworbene APC-Resistenz nachgewiesen werden (2).

Darüber hinaus lassen sich während der Schwangerschaft deutlich erhöhte Werte verschiedener Marker der Gerinnungsaktivierung nachweisen, dazu gehören die D-Dimere, die Prothrombinfragmente F1+F2 sowie die Thrombin-Antithrombin-Komplexe. Diese Marker können trotz des Fehlens thrombotischer Ereignisse Konzentrationen erreichen, die sonst nur bei akuten thromboembolischen Ereignissen vorkommen. Daher ist ihre klinische Interpretation mit besonderer Vorsicht und stets im Kontext der gesamten Schwangerschaftssituation und -dauer vorzunehmen.

Die hämostaseologischen Anpassungen erreichen ihren Höhepunkt während der Geburt und normalisieren sich im Wochenbett schrittweise. Insgesamt sind diese Veränderungen in Richtung eines physiologischen Hyperkoagulationszustands essenziell für den Schwangerschaftserhalt und die Geburtsvorbereitung, jedoch wird dadurch gleichzeitig das Risiko thromboembolischer Komplikationen erhöht (1).

MERKPUNKTE:

- Bei der Interpretation hämostaseologischer Laborwerte sind die physiologischen Veränderungen während der Schwangerschaft zu beachten.
- Eine labormedizinische Thrombophiliediagnostik zusätzlich zur Gerinnungsroutineuntersuchung in der Schwangerschaft soll nur erfolgen, wenn sich daraus Konsequenzen für den weiteren Verlauf der Schwangerschaft oder der Geburt ergeben.
- Die Indikation zur prophylaktischen Antikoagulation in der Schwangerschaft hängt von der individuellen Anamnese bzgl. thromboembolischer Ereignisse, der Familienanamnese, dem Vorhandensein einer Thrombophilie sowie von weiteren individuellen thrombophilen Risikofaktoren ab und sollte interdisziplinär sowie gemeinsam mit der Patientin getroffen werden.
- Bei Patientinnen mit Blutungsneigung stehen – je nach Ursache - als therapeutische Möglichkeiten Tranexamsäure, Desmopressin, Faktorenkonzentrate sowie Thrombozytenkonzentrate zur Verfügung.
- Bei Unklarheiten ist die Rücksprache mit einer hämostaseologischen Sprechstunde empfohlen.

Tabelle 1:

Übersicht über Risikofaktoren für venöse Thromboembolien (VTE) in der Schwangerschaft

VTE-Risikofaktoren in der Schwangerschaft (2)		
Vorbestehende Risikofaktoren aOR (95%-KI)	Schwangerschafts-assoziierte Risikofaktoren aOR (95%-KI)	Transiente Risikofaktoren aOR (95%-KI)
VTE in der persönlichen Anamnese 24,8 (17,1–36)	Mehrlingsschwangerschaft 2,7 (1,6–4,5)	In-vitro-Fertilisation 2,7 (2,1–3,6)
VTE in der Familienanamnese 2,2 (1,9–2,6)	Gewichtszunahme > 21 kg 1,6 (1,1–2,6)	Ovarielles Überstimulationssyndrom 87,3 (54,1–140,8)
Adipositas (BMI \geq 30kg/m ²) 4,4 (3,4–5,7)	Präeklampsie 3,1 (1,8–5,3)	Immobilisation antepartum (> 1 Wo) Mit BMI \geq 25 kg/m ² (vor Geburt) 62,3 (11,5–337)
Alter > 35 Jahre 1,5 (1,1–2,2)	Totgeburt 6,2 (2,8–14,1)	Immobilisation antepartum (> 1 Wo) Mit BMI < 25kg/m ² (vor Geburt) 7,7 (3,2–19)
Nikotinkonsum (10–30 Zig./Tag vor oder während Schwangerschaft) 2,1 (1,3–3,4)	Frühgeburtlichkeit < 37 SSW 2,7 (2–6,6)	Hyperemesis 2,5 (2–3,2)
Anämie 2,6 (2,2–2,9)	Sectio 2,1 (1,8–2,4)	
Varikosis 2,69 (1,53–4,7)	Blutverlust (> 1 l) 4,1 (2,3–7,3)	
	Postpartale Infektion 4,1 (2,9–5,7)	
	Transfusion 7,6 (6,2–9,4)	

Thromboembolien in Schwangerschaft und Wochenbett

Thromboembolien in der Schwangerschaft sind eine der häufigsten Ursachen für mütterliche Mortalität und Morbidität in entwickelten Ländern. Eine systematische Analyse der WHO von 2014 kam zu dem Ergebnis, dass Lungenembolien für 14% der mütterlichen Todesfälle in entwickelten Ländern verantwortlich sind (3). Die Inzidenz für eine venöse Thromboembolie liegt in der Normalbevölkerung bei zirka 1:1000 pro Jahr (mit exponentiellem Anstieg ab 60 Jahren). Während der Schwangerschaft ist das Thromboserisiko etwa fünffach erhöht, wobei das Risiko während des Verlaufs der Schwangerschaft ansteigt und im Wochenbett am höchsten ist (4).

Das Thromboserisiko wird weiter erhöht, wenn zusätzliche thrombophile Faktoren vorliegen (2, 5). Das höchste Risiko für das Auftreten einer Thromboembolie in der Schwangerschaft haben Frauen, die bereits zuvor ein unproviziertes thromboembolisches Ereignis hatten. Dieses Risiko wird weiter erhöht, wenn das zurückliegende thromboembolische Ereignis unter einer Hormonbehandlung oder während einer vorherigen Schwangerschaft auftrat. *Tabelle 1* gibt eine Übersicht über die Risikofaktoren für venöse Thromboembolien (VTE) in der Schwangerschaft (2).

Bei Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses in der Schwangerschaft besteht die Indikation zur Antikoagulation in dieser Schwangerschaft sowie für mindestens 6 Wochen nach Entbindung. Insgesamt sollte bei VTE in der Schwangerschaft die Antikoagulation je nach Ausdehnung, Schweregrad

und Komorbiditäten für mindestens 3–6 Monate durchgeführt werden. Das Medikament der Wahl in der Schwangerschaft ist *niedermolekulares Heparin*.

Die Indikation zur Thrombophiliediagnostik in der Schwangerschaft ist streng zu stellen und nur durchzuführen, wenn das Ergebnis einen Einfluss auf das weitere Procedere hat. In den meisten Fällen ist es sinnvoller, diese nach Entbindung zu ergänzen (2,6,7). Die Phospholipidantikörper bilden hier eine Ausnahme (*Tabelle 2*).

Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft

Generell ist davon auszugehen, dass die Indikation zur Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft besteht, wenn das absolute Risiko für eine venöse Thromboembolie bei > 1% liegt (8).

Die internationalen Leitlinien sind nicht einheitlich. Übereinstimmend wird jedoch für Frauen, die eine Thromboembolie in der persönlichen Anamnese erlitten haben, eine prophylaktische Antikoagulation postpartum für sechs Wochen nach der Entbindung empfohlen. Für Frauen, die die Thromboembolie im Zusammenhang mit einer Hormoneinnahme oder einer Schwangerschaft erlitten haben, gilt die Empfehlung zur prophylaktischen Antikoagulation zusätzlich während der gesamten Schwangerschaft ab Bekanntwerden der Schwangerschaft (5,8).

Auch die Empfehlungen für Frauen mit bekannter Thrombophilie ohne thromboembolisches Ereignis in der persönlichen Anamnese sind in den Leitlinien nicht einheitlich (8). In

Tabelle 2:

Thrombophiliediagnostik in der Schwangerschaft

Laboranalyse	Besonderheiten
Faktor-V-Mutation	Zu jedem Zeitpunkt möglich
Prothrombin-Mutation	Zu jedem Zeitpunkt möglich
Protein C, Protein S, Antithrombin III, APC-Resistenz	Bestimmung in der Schwangerschaft nur in Einzelfällen sinnvoll, da meist schwer zu interpretieren
Lupus-Antikoagulans, IgG/IgM-anti-Beta-2-Glykoprotein, IgG/IgM-anti-Cardiolipin	Für die Bestimmung des Lupus-Antikoagulans müssen Interferenzen mit Heparinen, DOAKs, VKA ausgeschlossen sein. Durchführung des Tests ist nach DOAK-Adsorption möglich
Fibrinogen, F VIII, D-Dimere	In der Schwangerschaft physiologisch erhöht

die Beratung und Entscheidungsfindung gehen unterschiedliche Faktoren ein. Hierzu zählen insbesondere:

- das Vorhandensein einer positiven Familienanamnese,
- der Schweregrad der vorliegenden Thrombophilie sowie
- das Vorliegen weiterer Risikofaktoren.

In Abhängigkeit davon wird dann über die Empfehlung zur Thromboseprophylaxe entschieden und darüber, ob diese nur postpartum oder antepartum und postpartum durchgeführt werden soll. Zudem fließt in die Entscheidungsfindung die Evaluation des individuellen Blutungsrisikos sowie die persönliche Präferenz der Schwangeren mit ein. Da diese Empfehlung individuell getroffen werden muss und die Grundlagen zur Entscheidungsfindung komplex sind, ist es in diesen Fällen meist ratsam und hilfreich, die Entscheidung gemeinsam mit einem Hämostaseologen zu treffen.

Auch zur *prophylaktischen Antikoagulation* während der Schwangerschaft ist das Medikament der Wahl das niedermolekulare Heparin. Die prophylaktische Antikoagulation sollte mit dem Beginn der Geburtswehen oder bei Einleitung der Geburt gestoppt werden. Zudem sollte die prophylaktische Antikoagulation mindestens 12 Stunden vor einer Periduralanästhesie oder vor einer Sectio gestoppt werden. Postpartal sollte dann die prophylaktische Antikoagulation in Abhängigkeit des Geburtsverlaufs 4–6 Stunden nach einer Spontangeburt bzw. 6–12 Stunden nach einer Sectio wiederbegonnen werden.

Einen Sonderfall stellt das Vorliegen eines *Antiphospholipid-Syndroms* dar, da hier neben dem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse für die Mutter zudem ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen (multiple Frühaborte, intrauteriner Fruchttod, Präeklampsie) vorliegt. Diese erworbene Erkrankung wird charakterisiert durch das Vorhandensein von anti-Phospholipid-Antikörpern (Lupus-Antikoagulans, IgG/IgM anti-Cardiolipin, IgG/IgM anti-Beta2-Glykoprotein). Das Risiko für arterielle und venöse Thromboembolien sowie für Schwangerschaftskomplikationen steigt mit der Anzahl an positiven APL-Tests sowie mit der Höhe der nachgewiesenen Titer. Aufgrund der Komplexität des Antiphospholipid-Syndroms verweisen wir an dieser Stelle auf die entsprechende Literatur. Der Beizug des Gerinnungsspezialisten ist für diese Fälle empfehlenswert,

zumal auch die Wahl des Antikoagulans nach der Schwangerschaft und der Laktationsphase von der Konstellation der APL-Ak abhängt (9).

Hämostasestörungen in der Schwangerschaft

Das wichtigste Instrument zur Erfassung einer relevanten Blutungsneigung ist die standardisierte Anamnese (z.B. ISTH-Blutungsscore). Bei Auffälligkeiten folgt dann ggf. eine erweiterte Labordiagnostik, optimalerweise im Rahmen einer spezialisierten hämostaseologischen Abklärung. Die Basisdiagnostik besteht in der Bestimmung der Globalparameter der Gerinnung Quick, aPTT, TZ sowie Fibrinogen sowie der Thrombozytenzahl. Dazu sollte eine erweiterte Gerinnungsdiagnostik erfolgen, da Normalwerte der Globalparameter Quick und aPTT eine relevante Blutungsneigung häufig nicht ausschließen können.

Generell ist bei Schwangeren mit angeborener Blutungsneigung eine gute Zusammenarbeit zwischen Gynäkologie, Hämostaseologie, Anästhesie, Neonatologie und Transfusionsmedizin von grosser Bedeutung.

Das von-Willebrand-Syndrom

Das von-Willebrand-Syndrom (vWS) ist die häufigste angeborene Gerinnungsstörung und liegt bei bis zu 1% der Bevölkerung vor. Typische Symptome sind mukokutane Blutungen (Epistaxis, Hämatomneigung, Hypermenorrhö und Schleimhautblutungen). 80% der Patienten mit vWS haben ein vWS-Typ 1, bei dem der qualitativ normale vW-Faktor vermindert ist. Beim vWS-Typ 2 liegen qualitative Defekte des vW-Faktors vor. Der Typ 2 wird in weitere Untergruppen A, B, M und N unterteilt. Beim vWS-Typ 3 besteht ein vollkommener vW-Faktor-Mangel. vWS-Typ 3 ist sehr selten. Die Patienten leiden klinisch meist seit Kindheit unter einer schweren Blutungsneigung (14).

Der vW-Faktor und der Faktor VIII steigen im Verlauf der Schwangerschaft an. Bei Patientinnen mit vWS fallen jedoch die Spiegel postpartum rasch wieder ab, sodass 1–3 Wochen nach der Geburt wieder die ursprünglichen Werte erreicht werden. Zur Beurteilung der Blutungsneigung, wird eine Kontrolle der Laborparameter im 3. Trimenon (ca. 36. SSW) empfohlen. Patientinnen mit Spiegeln von 50% oder höher im 3. Trimenon haben in der Regel kein erhöhtes Risiko für postpar-

tale Blutungen (10). Patienten mit Blutgruppe 0 haben oft tiefnormale Werte für den vWF.

Als *therapeutische Möglichkeiten* stehen Desmopressin, vW-Faktor-Konzentrate und Antifibrinolytika wie Tranexamsäure zur Verfügung.

Desmopressin induziert die Sekretion des vW-Faktors und von Faktor VIII aus dem Endothel. Es kann intravenös oder intranasal verabreicht werden. Die übliche Dosierung liegt bei 0,3 µg/kg, maximal 25–30 µg über 30 min i.v. oder 300 µg intranasal. Die Wirkung hält typischerweise 8–12 Stunden an und kann frühestens nach 12–24 Stunden wiederholt werden. Die repetitive Gabe ist maximal ein- bis zweimal möglich, da danach die Sekretion des vW-Faktors und von Faktor VIII aus dem Endothel erschöpft ist (Tachyphylaxie). Die Indikation für Desmopressin besteht bei Patientinnen mit milder Blutungsneigung und bei Vorliegen eines vWS-Typ 1 und -Typ 2 (-A, -M, -N). Es besteht eine Kontraindikation für Desmopressin bei Patienten mit vWS-Typ-2B, da dies eine Thrombozytopenie aggravieren kann, sowie für Patienten mit vWS-Typ-3, da es hier unwirksam ist (11). Insbesondere für Patientinnen mit vWS-Typ 2-A, -M und -N sollte optimalerweise ausserhalb einer Schwangerschaft ein Desmopressin-Test erfolgen.

Alternativ stehen vW-Faktoren-Konzentrate zur Verfügung. Diese enthalten zudem den Faktor VIII. Beide Therapien sollten in Rücksprache mit einem Hämostaseologen indiziert werden. Bei Frauen mit vWS erfolgt meist zudem die Gabe von Tranexamsäure (z.B. 1 g alle 8 Stunden bis zu 2 Wochen postpartal) (1,10).

Thrombozytenfunktionsstörungen

Die Heterogenität bei Patienten mit angeborener Thrombozytenfunktionsstörung ist sehr gross. So reicht die klinische Bandbreite der Blutungsneigung von fast vernachlässigbaren Blutungen bis zu lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen. Typisch sind mukokutane Blutungen, Hämatomneigung und Hypermenorrhö. Die Symptome werden meist durch Aspirin und COX-1-Hemmer deutlich verstärkt. Die Diagnostik beinhaltet (nebst der Thrombozytenzahl) die Globaltests, PFA-200 und die gezielte Thrombozytenaggregationen im plättchenreichen Plasma. Danach erfolgt die erweiterte Spezialdiagnostik nach Bedarf. Bei milden Formen reicht häufig die Gabe von Tranexamsäure sowie das Vermeiden von nicht steroidalen Antiphlogistika und Aspirin aus. Bei Patientinnen mit milden Thrombozytenfunktionsstörungen ist zudem die Gabe von Desmopressin eine wirkungsvolle Therapieoption. Patientinnen mit schwereren Thrombozytenfunktionsstörungen benötigen häufig zusätzlich die Gabe von Thrombozyten oder auch die Gabe von rekombinantem Faktor VIIa. Allerdings ist darauf

zu achten, dass bei gewissen angeborenen Thrombozytenfunktionsstörungen wie der Glanzmann-Thrombasthenie sowie dem Bernard-Soulier-Syndrom das Risiko zur Bildung von anti-Thrombozyten-Antikörper hoch ist und deshalb Thrombozyten insgesamt zurückhaltend transfundiert werden sollen. Sollte eine Transfusion nötig sein, sind HLA-gematchte Thrombozytenkonzentrate empfohlen (12, 13). Eine Liste von erlaubten und verbotenen Medikamenten ist für betroffene PatientInnen häufig sehr nützlich und sinnvoll.

Hämophilie

Hämophilie A wird durch eine Verminderung des Faktor VIII charakterisiert, während Hämophilie B mit einer Verminderung des Faktor IX einhergeht. Beide Erkrankungen werden X-chromosomal vererbt. Konduktorinnen können in Abhängigkeit des Mangels an Faktor VIII bzw. IX in unterschiedlichem Ausmass selbst von einer relevanten Blutungsneigung betroffen sein. Die Konzentration von Faktor VIII steigt in der Schwangerschaft an, die von Faktor IX ändert sich in der Schwangerschaft nicht. Von besonderer Bedeutung ist die pränatale Identifikation von betroffenen männlichen Feten, da diese ein deutlich erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen während der Geburt haben. Diese Patientinnen sollten an einem Zentrum mit hämostaseologischer Expertise betreut werden, optimalerweise an einem Hämophiliezentrum.

Frauen mit einem Faktor VIII oder Faktor-IX-Spiegel unter 50% sollten für die Entbindung mit Faktorenkonzentraten behandelt werden. Bei Patientinnen mit grenzwertigem Faktor VIII ist zudem die Gabe von Desmopressin möglich. Zusätzlich besteht die Möglichkeit zur Behandlung mit rekombinantem Faktor VIIa. In allen diesen Fällen ist die Rücksprache mit einem Hämostaseologen empfohlen (1, 10).

Der Faktor-XI-Mangel ist selten, kann aber zu schweren Blutungskomplikationen unter der Geburt führen (15). □

Dr. med. Kristina Fritsch
(Erstautorin, Korrespondenzadresse)
LÄ Hämatologie/Onkologie
Gerinnungssprechstunde
E-Mail: kristina.fritsch@ksb.ch

Anna Bettinazzi
OÄ Gynäkologie

Dr. med. Heike Schwarb
Stv. LÄ Hämatologie/Onkologie

Prof. Dr. Jürg Hans Beer
Senior Consultant Gerinnungssprechstunde

Zentrum für Onkologie und Hämatologie
Kantonsspital Baden
5404 Baden

Quellen:

1. Katz D, Beilin Y: Disorders of coagulation in pregnancy. *Br J Anaesth.* 2015;115 (S2): ii75-ii88.
2. Hart C, Bauersachs R, Scholz U et al.: Prevention of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium with a special focus on women with hereditary thrombophilia or prior VTE – Position Paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Hämostaseologie* 2020;40(05): 572-590.
3. Say L, Chou D, Gemmill A et al.: Global causes of maternal death : a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2(06):e323-e333.
4. Heit JA, Kobbervig CE, James AH et al. : Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005;143(10):697-706.
5. Middeldorp S, Naeve C, Köhler C: Thrombophilia, thrombosis and thromboprophylaxis in pregnancy: for what and in whom? *Hämostaseologie* 2022;42:54-64.
6. Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A et al. : Thrombophilia testing : a British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol* 2022;198:443-458.
7. Middeldorp S, Nieuwland R, Baumann Kreuziger L at al: American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. *Blood adv* 2023;7(22):7101-7138.
8. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S et al.: American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism : venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood adv.* 2018;2(22):3317-3359.
9. Arachchillage DJ, Platton S, Hickey K et al.: Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2024;205(3):855-880.
10. Pacheco LD, Saade GR, James AH.: Von Willebrand disease, hemophilia, and other inherited bleeding disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2023;141(3):493-504.
11. Castaman G, James PD.: Pregnancy and delivery in women with von Willebrand disease. *Eur J Haematol.* 2019;103(2):73-79.
12. Bargehr C, Knöfler R, Streif W.: Treatment of inherited platelet disorders: current status and future options. *Hamostaseologie* 2023;43(4):261-270.
13. Dunkley S, Curtin JA, Marren AJ et al.: Updated Australian consensus statement on management of inherited bleeding disorders in pregnancy. *Med J Aust.* 2019;210(7): 326-332.
14. James P, Connell NT, Ameer B et al. : ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021;5(1):280-300.
15. Wiewl-Verschueren S, Arendz IJ, Knol HM et al.: Gynaecological and obstetrical bleeding in women with factor XI deficiency – a systematic review. *Haemophilia* 2016;22(2):188-195.