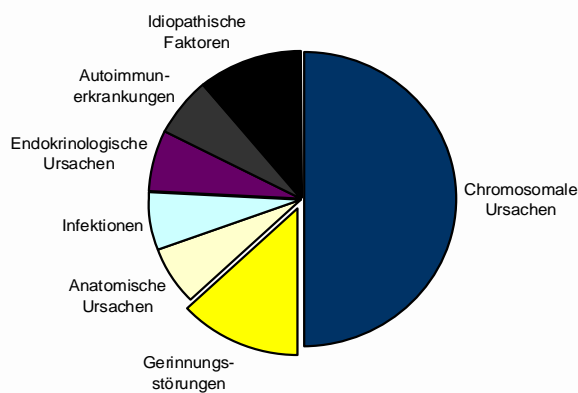


## Thrombophiliediagnostik bei Schwangerschaftskomplikationen

Dr. med. Christian Haas

Abortneigung ist ein häufiges Problem und für die betroffenen Paare eine große emotionale Belastung. Etwa 20 % der gebärfähigen Frauen erleiden mindestens einen und 5 % zwei oder mehr spontane Aborte. Allerdings spricht man von einer habituellen Abortneigung erst nach drei oder mehr aufeinanderfolgenden Spontanaborten. Nach den chromosomalen Ursachen stehen die sog. vaskulären Schwangerschaftskomplikationen – bedingt u.a. durch eine angeborene oder erworbene Thrombophilie - mit an vorderster Stelle der Ursachen für habituelle Aborte (Abb. 1).



Zu den vaskulären Schwangerschaftskomplikationen, die etwa 8 - 14 % der Schwangerschaften betreffen, zählen neben der habituellen Abortneigung Präeklampsie / HELLP, vorzeitige Plazentalösung, intrauterine Wachstumsretardierung, intrauteriner Fruchttod und Frühgeburtlichkeit.

### Hyperkoagulabilität in der Schwangerschaft

Für die Entwicklung einer normalen Schwangerschaft ist eine ungestörte uteroplazentare Zirkulation erforderlich. Plazentare Ischämien und endotheliale Dysfunktionen

sind daher relevante Ursachen schwangerschaftsassoziierter Komplikationen.

So besteht schon während jeder unauffälligen Schwangerschaft aufgrund vielfältiger Faktoren ein Zustand erhöhter Koagulabilität. Dazu zählen eine vermehrte Bildung von Gerinnungsfaktoren wie Faktor-VIII, von-Willebrand-Faktor oder Fibrinogen, eine verminderte Aktivität der Gerinnungsinhibitoren wie Protein S, eine verstärkte Thrombozytenaggregabilität und eine verminderte Fibrinolyse. Zudem exprimieren Trophoblastzellen besonders viel Gewebefaktor (tissue factor), den eigentlichen Initiator der Blutgerinnung.

Hinzu kommen individuell erworbene sowie hereditäre Ursachen einer Thrombophilie, die das Risiko für Ischämien im „venösen System“ Plazenta (niedriger Blutdruck, niedrige Flussgeschwindigkeit) weiter erhöhen. Viele Studien, u.a. eine Metaanalyse von Robertson et al (1), die 25 Studien mit 7167 Frauen umfasst, bestätigen die Verbindung zwischen Thrombophilie und vaskulären Schwangerschaftskomplikationen (Tab. 1).

Tab.1: Assoziation zwischen Thrombophilie und vaskulären Schwangerschaftskomplikationen (Nach Robertson et al. Br J Haematol 2006)

	Habituelle Aborte	Intrauteriner Fruchttot	Präeklampsie
Lupusantikoagulanz	7,8 (2,3 – 26,5)	2,4 (0,8 – 7,0)	1,5 (0,8 – 2,8)
Cardiolipin-AK	5,1 (1,8 – 14)	3,3 (1,6 – 6,7)	2,7 (1,7 – 4,5)
F-V-Mutation	2 (1,1 -3,6)	2,1 (1,1 – 3,9)	2,2 (1,5 – 3,3)
F-II-Mutation	2,7 (1,4 – 5,3)	2,7 (1,3 – 5,5)	2,5 (1,5 – 4,2)
Hyperhomocysteinämie	2,7 (1,4 – 5,2)	1 (0,2 – 5,6)	3,5 (1,2 -10,1)

## Das Antiphospholipid-Syndrom (APS)

Autoimmunphänomene spielen beim habituellen Abortgeschehen eine wesentliche Rolle. Bei etwa 9 – 17 % der Frauen mit wiederholten Aborten lässt sich ein Antiphospholipidsyndrom (APS) nachweisen. Das APS ist charakterisiert durch eine Kombination von klinischen Ereignissen wie arteriellen oder venösen Thromboembolien, wiederholten Aborten oder anderen vaskulären Schwangerschaftskomplikationen sowie den Nachweis relevanter Titer von Antiphospholipidantikörpern (APA).

Der Nachweis dieser APA umfasst eine Gruppe von Auto-Antikörpern gegen negativ geladene Phospholipid-Protein-Komplexe. Zu diesen Ziel-Proteinen zählen insbesondere  $\beta$ 2-Glykoprotein I ( $\beta$ 2-GP I), aber auch Prothrombin oder Protein S. Einige dieser Antikörper haben die Eigenschaft, in vitro phospholipidabhängige Gerinnungszeiten wie die PTT zu verlängern. Diese APA nennt man Lupusantikoagulanzen (LA).

In Abhängigkeit vom APA-Typ und die Titerhöhe steigt das Abortrisiko auf das Zwei- bis Zehnfache. Da APA passager aber auch bei 2 – 4 % der gesunden Normalbevölkerung (Untersuchung an Blutspenderkollektiven) nachgewiesen werden können, sind strenge Kriterien (2) aufgestellt worden, um ein Überdiagnostizieren dieser Gerinnungsstörung zu verhindern (Tab. 2).

Tab. 2: Labordiagnostik des Anti-Phospholipid-AK-Syndroms, Sydney-Klassifikation 2006 (Miyakis et al. J Thromb Haemost 2006)

Lupusantikoagulanz:	Zwei Screening- und ggf. Bestätigungsteste entsprechend den ISTH*-Empfehlungen
Anti-Cardiolipin-AK:	IgG und/oder IgM Elisa Titerhöhe: >40 GPL/MPL bzw. > 99th perc.
$\beta$ 2-Glykoprotein-AK:	IgG und/oder IgM Elisa

Jedes positive Ergebnis muss im Abstand von 12 Wochen bestätigt werden.  
\*Intern. Society on Thrombosis and Haemostasis

## Hereditäre Thrombophilie

Die zahlenmäßig bedeutsamsten Störungen sind die sog. Faktor-V-Leiden-Mutation (APC-Resistenz) und die Faktor-II- (Prothrombin-) Gen-Mutation.

Die Prävalenz in der Normalbevölkerung liegt für die Faktor-V-Mutation bei 5 – 7 %, für die Faktor II Mutation bei 1 – 3 %. Beide Mutationen führen nicht zu einem Mangel an einem Gerinnungsfaktor, sondern zu einer Aktivitätssteigerung.

Bei einer Faktor-V-Leiden-Mutation kann der aktivierte Faktor-V durch den Inhibitor Protein C, welcher in normaler Konzentration vorliegt, nicht ausreichend inaktiviert werden. Der Faktor-V ist damit resistent gegenüber aktiviertem Protein C (= APC-Resistenz).

Bei einer Faktor-II-Mutation wird mehr Faktor-II gebildet. Auch gelten beständig erhöhte Faktor VIII-Spiegel als unabhängiger Risikofaktor für thromboembolische Komplikationen.

Ob erhöhte FVIII-Werte auch einen Risikofaktor für Aborte darstellen, wird noch kontrovers diskutiert.

Seltener, aber klinisch meist relevanter ist ein Mangel der Gerinnungsinhibitoren wie Antithrombin, Protein S oder Protein C.

Allen hereditären Risikofaktoren gemeinsam ist das Verschieben des Hämostasegleichgewichts in Richtung Hyperkoagulabilität. Der Zusammenhang mit habituellen Aborten gilt als belegt.

## Hyperhomocysteinämie

Homocystein ist eine toxische Aminosäure. Sie entsteht aus Methionin nach Abgabe einer Methylgruppe. Ein besonders hoher Bedarf an diesen Methylgruppen besteht in der Schwangerschaft u.a. zur Synthese von DNA und Neurotransmittern. Homocystein kann zu Methionin remethyliert werden, dazu werden Vitamin B12 und Folsäure benötigt. Zudem wird Homocystein – Vitamin-B6-abhängig – über Cystathionin zum Teil eliminiert.

Neben einem Mangel an diesen Faktoren ist relativ häufig ein Polymorphismus im Gen der Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) für erhöhte Homocysteinspiegel mitverantwortlich. Anzumerken ist jedoch, dass weniger die MTHFR-Variante als die Höhe des Homocysteinspiegels mit einer Abortneigung assoziiert ist.

Weiter erhöhen Störungen der Magen-, Darm- oder Leberfunktion, Medikamente, Genussmittel oder eine Hypothreose den Homocysteinspiegel. Eine Hyperhomocysteinämie führt u.a. zu einer Endothelzellschädigung sowie zu einer Schädigung der Vaskularisation der Plazentazotten.

Die bei einer Hyperhomocysteinämie übliche kombinierte Therapie mit Folsäure und Vitamin B6/B12 wurde bisher hinsichtlich ihres Effekts bei habitueller Abortneigung zwar noch nicht prospektiv evaluiert. Dennoch erscheint vom physiologischen Standpunkt eine Substitution indiziert, vor allem auch angesichts der unabhängig davon bestehenden Notwendigkeit einer Folsäuresubstitution zur Prophylaxe von Neuralrohrverschlussstörungen.

## Lipoprotein (a)

Kürzlich konnte ein weiterer Thrombophilie-Risikofaktor als Ursache vaskulärer Schwangerschaftskomplikationen identifiziert werden, das Lipoprotein (a) (4). Erhöhte Lp(a)-Werte führen u.a. zu einer verminderten fibrinolytischen Aktivität, da Lp(a) eine strukturelle Homologie mit Plasminogen hat. Erhöhte Lp(a)-Werte gelten zudem als atherogen.

## Untersuchungsspektrum

Angesichts der hohen Prävalenz der genannten Risikofaktoren in der Allgemeinbevölkerung ist bei Patientinnen mit vaskulären Schwangerschaftskomplikationen häufig mit thrombogenen Risikofaktoren zu rechnen. Milde Risikofaktoren können sich zudem potenzieren, da nicht selten eine Kombination von Risikofaktoren (z.B. FV-Mutation + Hyperhomocysteinämie) vorliegt.

Hieraus leitet sich die Notwendigkeit ab, Risikokonstellationen bei Schwangeren zu identifizieren, um eine gezielte, individualisierte und risikoadaptierte Prävention vaskulärer Schwangerschaftskomplikationen zu erreichen (Tab. 3).

Auch wenn die Ergebnisse großer randomisierter Placebo-kontrollierter Therapiestudien wie der ALIFE Studie (Anticoagulants for Living Fetuses, Middeldorp Holland) noch fehlen, existieren viele Studien, z.B. Gries et al 2004 (4), die den Nutzen einer antikoagulatorischen Therapie bei habituellen Aborten belegen.

Tab. 3: Thrombophiliediagnostik bei Abortneigung, Untersuchungsspektrum

- Faktor APC-Resistenz / V-Gen-Mutation
- Faktor II-Gen-Mutation
- Antithrombin, Protein C und Protein S
- Anti-Phospholipid- Syndrom (Sydney-Klassifikation2006)
- Homocystein
- Ergänzend:**
- Faktor VIII
- Lipoprotein (a)
- Prothrombin-AK, Protein-S-AK

## Untersuchungsmaterial

2 ml gefrorenes Citratplasma

2 ml EDTA-Blut

2 ml Serum (½ Std. nach Abnahme abzentrifugieren und abpipettieren, da Homocystein aus Erythrozyten freigesetzt wird und dies zu falsch hohen Werten führt).

## Literatur:

1. Robertson et al; Thrombophilia in pregnancy A systematic review. Br J Haematology 2006;132, 171-196
2. Miyakis et al; International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). 2006 J Thromb Haemost 4:295–306
3. Krause et al, "Lipoprotein (a) and further prothrombotic risk factors in white women with unexplained recurrent miscarriage – Results of a multicenter case-control study", 2005 Thromb Haemost 93: 867-71
4. Gries et al Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. 2004 BLOOD, 103 (10): 3695