

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

GTH Akademie Highlights 2019
Aktuelle Entwicklungen
in der Hämostaseologie

Thrombophilie in der Schwangerschaft

U. Scholz
Zentrum für Blutgerinnungsstörungen Leipzig

Zentrum für Blutgerinnungsstörungen

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

Urheberrecht, Copyright und Produkthaftung

Veranstalter und Herausgeber:
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseoforschung e.V.
Geschäftsstelle
Hansring 65
5070 Xden / Germany
Telefon +49 221 3612-116
Telefax +49 221 3612-100
mail@gth-online.org
www.gth-online.org

Wissenschaftliche Leitung/ Steering Committee:
Prof. Dr. Andreas Tebbe, Hannover
PD Dr. Jan Bayer, Weizsäcker, Dresden
Prof. Dr. Andreas Greifschel, Greifswald
Prof. Dr. Ingrid Pabinger, Wien
Prof. Dr. Barbara Nagel, Freiburg

© Dieses Dokument ist urheberrechtlich geschützt. Die Weitergabe der Inhalte, Texte, Grafiken, Zeichnungen, Tabellen, Bilder o. Ä. im Ganzen oder in Teilen ist grundsätzlich untersagt. Es dürfen keinerlei Kopien oder Abschriften - auch in digitaler Form - gefertigt werden. Ausnahmen bedürfen der schriftlichen Genehmigung der GTH.

Produkthaftung:
Die Informationen der einzelnen Beiträge sind von den Autoren mit der berufsmäßigen Sorgfalt erbracht und auf der Grundlage des jeweils neuesten Standes der Wissenschaft entstanden. Die Autoren und der Veranstalter übernehmen keinerlei Haftung für etwaige Personen- oder Sachschäden, die durch den Rückgriff auf die wissenschaftlichen Beiträge entstanden sind.

2

Interessenskonflikte

Forschungsunterstützung (letzte 5 Jahre):
Bayer Vital GmbH, Werfen Group, Siemens AG

Honorare für Vorträge und Beratung (letzte 5 Jahre):
Novo Nordisk Pharma GmbH, Pfizer GmbH
CSL Behring GmbH, Pfizer GmbH, Biotest AG,
Bayer Vital GmbH, Roche Diagnostics Deutschland GmbH

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

Inhaltsübersicht

1. State of the Art
Allgemeine Faktoren der Thrombophilie
Schwangerschaftsassozierte Besonderheiten

2. Highlight 1
Hereditäre Thrombophilie in der Schwangerschaft

3. Highlight 2
Vererbare Thrombophilie und Schwangerschaftskomplikationen

4. Highlight 3
Das Antiphospholipid-Syndrom in der Schwangerschaft

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

State of the Art
Thrombophilie?

Thrombophilie:
→ **Faktoren, welche das Entstehen einer venösen Thrombose begünstigen**

a. exogene Risikofaktoren
b. endogene Risikofaktoren

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

State of the Art
Indikationen

Thromboembolische Ereignisse

- im Alter < 45 Jahren
- bei rezidivierenden Verläufen
- in atypischer Lokalisation
- ohne Risikosituationen, -faktoren
- bei positiver Familienanamnese
- bei Schwangerschaftskomplikationen
- bei veränderter kardialer Anatomie (z.B. PFO, atrialer Septumaneurysma)

CAVE: Diagnostik nicht in klinischer Akutsituation (Akut-Phase-Einfluss !)

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

State of the Art

Erworbene Risikofaktoren

- höheres Alter
- Herzinsuffizienz
- nephrotisches Syndrom
- zentralvenöser Katheter
- Thrombophlebitis / Varikosis
- Schwangerschaft, Hormonsubstitution
- Adipositas per magna
- chronisch entzündliche Erkrankungen
- maligne Erkrankungen
- Myeloproliferative Erkrankungen (ET, PV)
- PNH

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

State of the Art

Endogene Risikofaktoren

- hereditärer Antithrombin - Mangel
- APC - Resistenz (Faktor V - Mutation)
- Protein C - Mangel
- Protein S - Mangel
- Prothrombin - Mutation (G20210A)
- Antiphospholipid - Ak
- Einzelfaktorenerhöhung (z.B. VIII)
- Hyperhomocysteinämie
- Dysfibrinogenämie

➔ „laborchemische Thrombophilie“

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

State of the Art

hereditäre Risikofaktoren

Gerinnungsstörung	Prävalenz (relativ erhöhte Häufigkeit) (%)	Relatives Risiko	Thrombosen Anteil (%)
Faktor V Leiden (heterozygot) G1691A	5	7	19 – 40
Prothrombinmutante (heterozygot) G20210A	3	3	7 – 16
Faktor V L + Prothrombinmut. (heterozygot)	< 0,05	20	2,3
Faktor V Leiden (homozygot)	0,02	40	3
Persistierend erhöhter Faktor VIII	11	5	25
Protein C-Mangel	0,3	4	4 – 5
Protein S-Mangel	0,7 – 2,3	2 – 10	2 – 4
Antithrombin-Mangel	0,1	4 – 30	1,5 – 3

Koster et al. Blood 1995; 85: 2756-2761
Schnitzler et al. Haematologica 1996; 81: 1059-1061
Seligson et al. N Engl J Med 2010; 363: 1222-1231
Koster et al. Thromb Haemostas 2001; 80: 809-814
Kawabata et al. Thromb Haemostas 2005; 83: 5-9
Einhorn et al. Thromb Haemostas 1997; 77: 524-525
Palmer et al. Blood Coagulation 1992; 3

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

State of the Art

Erworbene Thrombophilie: Antiphospholipid-Antikörper

Lupus Antikoagulans (LA)

Definition: Gruppe von Antikoagulantien, die gegen Phospholipid-Protein-Komplexe gerichtet sind und zu einer Verlängerung phospholipidabhängiger Gerinnungszeiten führen

➔ LA-Antikörper: verschiedene Immunglobulinklassen (meist IgG und IgM)

➔ Nachweis mit unterschiedlichen aPTTs (verschieden empfindlich für Phospholipide: z.B.: DRVVT, Textarin, Kaolin Clotting Time)

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

State of the Art

Erworbene Thrombophilie: Antiphospholipid-Antikörper

Antiphospholipid-Antikörper

- Anticardiolipin-Ak vom Typ IgG und/oder IgM, selten IgA
- Anti-β2-Glycoprotein 1-AK IgG/IgM

Und:

- AK gegen Phosphatidylserin, Phosphatidsäure, Phosphatidylethanolamin
- AK gegen andere gerinnungsrelevante Proteine (z.B. Prothrombin)
- AK gegen Annexin V

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

State of the Art

Erworbene Thrombophilie: Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom

Klinik der systemischen Autoimmunerkrankung:

a) **Gefäßthrombosen** (venös (zirka 80%), arteriell, kapillär)

b) **Schwangerschaftskomplikationen**


- ein oder mehrere Aborte nach der 10.SSW
- ein oder mehrere Frühgeburten (vor 34.SSW) bei Eklampsie, Präeklampsie, Plazentainsuffizienz
- drei oder mehreren spontanen Aborten vor der 10. SSW

Synonym: Hughes -Syndrom (1986)

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

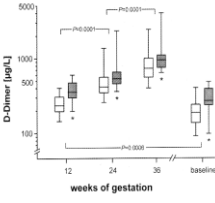
State of the Art
Schwangerschaft und Hämostase
Schwangerschaft: Virchow'sche Trias!



- **Verlangsamung der Blutströmung** (Kompression der Beckenvenen)
- **Veränderung der Zusammensetzung** (erhöhtes Gerinnungspotential)
 - Fibrinogen ↑ prokoagulatorisch
 - F VII ↑ prokoagulatorisch
 - F VIII-Komplex ↑ prokoagulatorisch
 - Protein S ↓ antikoagulatorisch
 - Fibrinolyseveränderungen
- Anstieg aller Marker, die eine **verstärkte Thrombengenerierung** anzeigen
 - D-Dimer
 - Thrombin-Antithrombin-Komplex, Prothrombinfragment F₂2
 - Fibrinopeptide, Fibrinmonomere

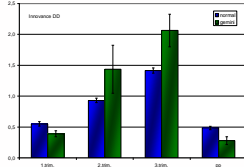
16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

State of the Art
Schwangerschaft und Hämostase
D-Dimer-Verlauf bei schwangeren Frauen mit Faktor V- Mutation (heterozygot)



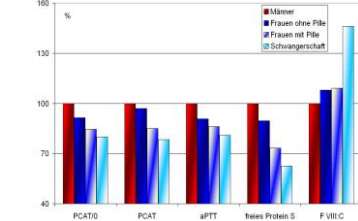
16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft Eichinger et al. J Thromb Haemost 2006

State of the Art
Schwangerschaft und Hämostase
D-Dimer und Gemini - Schwangerschaft



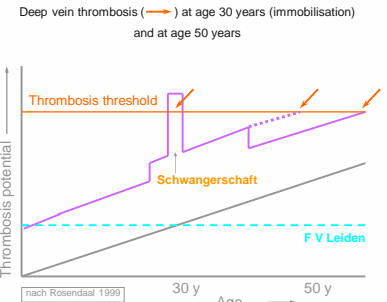
16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

State of the Art
Schwangerschaft und Hämostase
Einfluss von Geschlecht und Hormonstatus



16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

State of the Art
Deep vein thrombosis (→) at age 30 years (immobilisation) and at age 50 years



16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

State of the Art
Spezifische thrombophile Risikofaktoren in der Schwangerschaft

Pre-existing risk factors	Additional risk factors
<ul style="list-style-type: none"> • Previous venous thromboembolism • Thrombophilias (hereditary or acquired) • Age > 35 years • Obesity (body mass index >30 kg/m²) • Hypertensive disorders of pregnancy • Parity <3 • Smoking • Gross venous stasis or asymptomatic varicosis • Paraphimosis or Paronychia • Medical comorbidities, e.g., heart or lung disease, inflammatory bowel disease, inflammatory polyarthritis, systemic lupus erythematosus, nephrotic syndrome, type 1 diabetes mellitus with nephropathy, cancer, sickle cell disease 	

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

State of the Art GTH | Akademie Highlights 2019

Spezifische thrombophile Risikofaktoren in der Schwangerschaft

Pre-existing risk factors	<ul style="list-style-type: none"> Previous venous thromboembolism Thrombophilia (hereditary or acquired) Age > 35 years Obesity (body mass index >30 kg/m²) Hypertensive disorders of pregnancy Parity ≥3 Smoking Genes encoding veins or symptomatic varicose Paroxysmal atrial fibrillation Medical comorbidities, e.g., heart or lung disease, inflammatory bowel disease, inflammatory polyarthropathy, systemic lupus erythematosus, nephrotic syndrome, type 1 diabetes mellitus with nephropathy, cancer, sickle cell disease
Obstetric risk factors	<ul style="list-style-type: none"> Multiple pregnancy, assisted reproductive therapy Pain-relievers Cesarean section Prolonged labour (> 24 hours) Mild-cavity or rotational operative delivery Severe postpartum haemorrhage (PPH)

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

State of the Art GTH | Akademie Highlights 2019

Spezifische thrombophile Risikofaktoren in der Schwangerschaft

Pre-existing risk factors	<ul style="list-style-type: none"> Previous venous thromboembolism Thrombophilia (hereditary or acquired) Age > 35 years Obesity (body mass index >30 kg/m²) Hypertensive disorders of pregnancy Parity ≥3 Smoking Genes encoding veins or symptomatic varicose Paroxysmal atrial fibrillation Medical comorbidities, e.g., heart or lung disease, inflammatory bowel disease, inflammatory polyarthropathy, systemic lupus erythematosus, nephrotic syndrome, type 1 diabetes mellitus with nephropathy, cancer, sickle cell disease
Obstetric risk factors	<ul style="list-style-type: none"> Multiple pregnancy, assisted reproductive therapy Pain-relievers Cesarean section Prolonged labour (> 24 hours) Mild-cavity or rotational operative delivery Severe postpartum haemorrhage (PPH)
Treated or potentially reversible risk factors	<ul style="list-style-type: none"> Assisted reproductive technology (ART), in vitro fertilisation (IVF) Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) (first trimester) Any surgical procedure in pregnancy or postpartum (e.g. appendectomy, evacuation of retained products of conception (ERPC), postpartum sterilisation) Hypertensive decompensation Hospital stay or bed rest/immobility ≥ 3 days Systemic infection (e.g. gastroenteritis, pyelonephritis, postpartum wound infection) Long distance travel (> 4 hours)

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

State of the Art GTH | Akademie Highlights 2019

Häufigkeit der hereditären Thrombophilie und thromboembolisches Erstereignis

Thrombophilie	Prevalence, %	Relative risk/VTE OR (95% CI)	Estimated absolute risk/VTE per 1000 pregnancies ^a
Factor V Leiden mutation			
Heterozygous	2.0-7.0	8.9 (6.4-12.7)	8/1000
Homozygous	0.3-0.5	34.4 (9.8-109.1)	34/1000
Prothrombin G20210A mutation			
Heterozygous	2.0	6.8 (2.5-18.8)	6/1000
Homozygous	rare	26.4 (1.2-599.0)	26/1000
Factor V Leiden and Prothrombin G20210A mutation			
Compound heterozygous		34 (25-76)	44/1000
Antithrombin deficiency	<0.1-0.6	4.7 (1.3-17.2)	4/1000
Protein C deficiency	0.3-0.9	4.8 (2.2-10.5)	4/1000
Protein S deficiency	<0.1	3.2 (1.8-4.6)	3/1000

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

1. Highlight GTH | Akademie Highlights 2019

Hereditäre Thrombophilie in der Schwangerschaft

Committee on Practice Bulletins

Obstet Gynecol. 2018 Jul; 132(1): e18-e34

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

1. Highlight GTH | Akademie Highlights 2019

Hereditäre Thrombophilie in der Schwangerschaft

Hintergrund

Begrenzte Evidenz zur Notwendigkeit einer Diagnostik und dem Management der Thrombophilie in der Schwangerschaft

→ umfassendes Review der aktuellen Studienlage der hereditären thrombophilen Störungen und deren Auswirkungen auf das maternale Thrombosierisiko und (I)

→ abgeleitete Therapieoptionen

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

1. Highlight GTH | Akademie Highlights 2019

Hereditäre Thrombophilie in der Schwangerschaft

Empfohlene Thromboseprophylaxe bei hereditärer Thrombophilie

Clinical scenario	Antepartum management	Postpartum management
-------------------	-----------------------	-----------------------

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

1. Highlight GTH Ärztliche
Gesellschaft
für Thrombologie
und Hämostase
Highlights 2019

Hereditäre Thrombophilie in der Schwangerschaft

Empfohlene Thromboseprophylaxe bei hereditärer Thrombophilie

Clinical scenario	Antepartum management	Postpartum management
Low-risk thrombophilia without previous VTE	Surveillance without anticoagulation therapy	Surveillance without anticoagulation therapy or postpartum prophylactic anticoagulation therapy if the patient has additional risks factors

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

1. Highlight GTH Ärztliche
Gesellschaft
für Thrombologie
und Hämostase
Highlights 2019

Hereditäre Thrombophilie in der Schwangerschaft

Empfohlene Thromboseprophylaxe bei hereditärer Thrombophilie

Clinical scenario	Antepartum management	Postpartum management
Low-risk thrombophilia with a family history (first-degree relative) of VTE	Surveillance without anticoagulation therapy or prophylactic LMWH/UFH	Postpartum prophylactic anticoagulation therapy or intermediate-dose LMWH/UFH

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

1. Highlight GTH Ärztliche
Gesellschaft
für Thrombologie
und Hämostase
Highlights 2019

Hereditäre Thrombophilie in der Schwangerschaft

Empfohlene Thromboseprophylaxe bei hereditärer Thrombophilie

Clinical scenario	Antepartum management	Postpartum management
Low-risk thrombophilia with a single previous episode of VTE - not receiving long-term anticoagulation therapy	Prophylactic or intermediate-dose LMWH/UFH	Postpartum prophylactic anticoagulation therapy or intermediate-dose LMWH/UFH

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

1. Highlight GTH Ärztliche
Gesellschaft
für Thrombologie
und Hämostase
Highlights 2019

Hereditäre Thrombophilie in der Schwangerschaft

Empfohlene Thromboseprophylaxe bei hereditärer Thrombophilie

Clinical scenario	Antepartum management	Postpartum management
High-risk thrombophilia without previous VTE	Prophylactic or intermediate-dose LMWH/UFH	Postpartum prophylactic anticoagulation therapy or intermediate-dose LMWH/UFH

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

1. Highlight GTH Ärztliche
Gesellschaft
für Thrombologie
und Hämostase
Highlights 2019

Hereditäre Thrombophilie in der Schwangerschaft

Empfohlene Thromboseprophylaxe bei hereditärer Thrombophilie

Clinical scenario	Antepartum management	Postpartum management
High-risk thrombophilia with a single previous episode of VTE or an affected first-degree relative - not receiving long-term anticoagulation therapy	Prophylactic, intermediate-dose LMWH/UFH, or adjusted-dose LMWH/UFH	Postpartum prophylactic anticoagulation therapy with intermediate or adjusted-dose LMWH/UFH for 6 weeks [therapy level should be equal to the selected antepartum treatment]

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

1. Highlight GTH Ärztliche
Gesellschaft
für Thrombologie
und Hämostase
Highlights 2019

Hereditäre Thrombophilie in der Schwangerschaft

Empfohlene Thromboseprophylaxe bei hereditärer Thrombophilie

Clinical scenario	Antepartum management	Postpartum management
Thrombophilia with two or more episodes of VTE - not receiving long-term anticoagulation	Intermediate-dose or adjusted-dose LMWH/UFH	Postpartum prophylactic anticoagulation therapy, or intermediate-dose LMWH/UFH or adjusted-dose LMWH/UFH for 6 weeks [therapy level should be equal to the selected antepartum treatment]

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

1. Highlight

Hereditäre Thrombophilie in der Schwangerschaft

Empfohlene Thromboseprophylaxe bei hereditärer Thrombophilie

Clinical scenario	Antepartum management	Postpartum management
Thrombophilia with two or more episodes of VTE - receiving long-term anticoagulation	Adjusted-dose LMWH/UFH	Resumption of long-term anticoagulation therapy. Oral anticoagulants may be considered postpartum based upon planned duration of therapy, lactation, and patient preference.

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

1. Highlight

Hereditäre Thrombophilie in der Schwangerschaft

Empfohlene Thromboseprophylaxe bei hereditärer Thrombophilie

Clinical scenario	Antepartum management	Postpartum management
Low-risk thrombophilia without previous VTE	Surveillance without anticoagulation therapy	Surveillance without anticoagulation therapy or postpartum prophylactic anticoagulation therapy if the patient has additional risk factors
Low-risk thrombophilia with a family history (first degree relative) of VTE	Surveillance without anticoagulation therapy or prophylactic LMWH/UFH	Postpartum prophylactic anticoagulation therapy or intermediate-dose LMWH/UFH
Low-risk thrombophilia with a single previous episode of VTE - not receiving long-term anticoagulation therapy	Prophylactic or intermediate-dose LMWH/UFH	Postpartum prophylactic anticoagulation therapy or intermediate-dose LMWH/UFH
High-risk thrombophilia without previous VTE	Prophylactic or intermediate-dose LMWH/UFH	Postpartum prophylactic anticoagulation therapy or intermediate-dose LMWH/UFH
High-risk thrombophilia with a single previous episode of VTE or an affected first degree relative - not receiving long-term anticoagulation therapy	Prophylactic, intermediate-dose LMWH/UFH, or adjusted-dose LMWH/UFH	Postpartum prophylactic anticoagulation therapy with intermediate or adjusted-dose LMWH/UFH for 4 weeks (therapy level should be equal to the antepartum treatment)
Thrombophilia with two or more episodes of VTE - not receiving long-term anticoagulation	Intermediate-dose or adjusted-dose LMWH/UFH	Postpartum prophylactic anticoagulation therapy, or intermediate-dose LMWH/UFH or adjusted-dose LMWH/UFH for 4 weeks (therapy level should be equal to the antepartum treatment)
Thrombophilia with two or more episodes of VTE - receiving long-term anticoagulation	Adjusted-dose LMWH/UFH	Resumption of long-term anticoagulation therapy. Oral anticoagulants may be considered postpartum based upon planned duration of therapy, lactation, and patient preference.

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

Niedermolekulare Heparine: Präparate

Drug	Brand Name	Manufacturer	Strength	Dose
Certoparin	Mono-Embolex *	Novartis	8000 I.E. s.c.	2x/d
Dalteparin	Fragmin *	Pfizer	200 aXa/kg	1x/d
Enoxaparin	Clexane *	Sanofi-Aventis	1,0mg/kg KG s.c.	2x/d
Nadroparin	Fraxiparin *	GSK	0,1 ml/10 kg KG s.c.	2x/d
	Fraxodi *	GSK	0,1 ml/10 kg KG s.c.	1x/d
Tinzaparin	Innohep *	LEO	175 I.E./kg KG s.c.	1x/d
Reviparin	Clivarin *	Abbott	5726 IE	1x/d
Fondaparinux	Arixtra *	GSK	7,5mg s.c.	1x/d
			<50kg: 5mg;	1x/d
			>100kg: 10mg	1x/d

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

1. Highlight

Hereditäre Thrombophilie in der Schwangerschaft

Dosismöglichkeiten der Antikoagulation

Anticoagulation regimen	Anticoagulation dosage
Prophylactic LMWH	Enoxaparin, 40 mg SC once daily
	Dalteparin, 5,000 units SC once daily
	Tinzaparin, 5,000 units SC once daily
	Nadroparin, 2,850 units SC once daily

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

1. Highlight

Hereditäre Thrombophilie in der Schwangerschaft

Dosismöglichkeiten der Antikoagulation

Anticoagulation regimen	Anticoagulation dosage
Intermediate-dose LMWH	Enoxaparin, 40 mg SC once daily
	Dalteparin, 5,000 units SC once daily

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

1. Highlight

Hereditäre Thrombophilie in der Schwangerschaft

Dosismöglichkeiten der Antikoagulation

Anticoagulation regimen	Anticoagulation dosage
Adjusted-dose LMWH	Enoxaparin, 1 mg/kg every 12 hours
	Dalteparin, 200 units/kg SC once daily
	Tinzaparin, 175 units/kg once daily
	Dalteparin, 100 units/kg every 12 hours
	Target an anti-Xa level in the therapeutic range of 0.6-1.0 units/mL 4 hours after last injection for twice-daily regimen; slightly higher doses may be needed for a once-daily regimen

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

1. Highlight

Hereditäre Thrombophilie in der Schwangerschaft

Dosismöglichkeiten der Antikoagulation

Anticoagulation regimen	Anticoagulation dosage
Prophylactic UFH	UFH, 5,000 - 7,500 units SC every 12 hours in first trimester
	UFH, 7,500 - 10,000 units SC every 12 hours in second trimester
	UFH, 10,000 units SC every 12 hours in third trimester, unless the aPTT is elevated

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

1. Highlight

Hereditäre Thrombophilie in der Schwangerschaft

Dosismöglichkeiten der Antikoagulation

Anticoagulation regimen	Anticoagulation dosage
Adjusted-dose (therapeutic) UFH	UFH, 10,000 units or more SC every 12 hours adjusted to target aPTT in the therapeutic range (1.5 - 2.5 * control) 6 hours after injection

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

1. Highlight

Hereditäre Thrombophilie in der Schwangerschaft

Dosismöglichkeiten der Antikoagulation

Anticoagulation regimen	Anticoagulation dosage
Postpartum anticoagulation	Prophylactic, intermediate, or adjusted dose LMWH for 6 - 8 weeks as indicated. Oral anticoagulants may be considered postpartum based upon planned duration of therapy, lactation, and patient preference

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

1. Highlight

Hereditäre Thrombophilie in der Schwangerschaft

Dosismöglichkeiten der Antikoagulation

Anticoagulation regimen	Anticoagulation dosage
Prophylactic LMWH	Enoxaparin, 40 mg SC once daily Dalteparin, 5000 units SC once daily Tinzaparin, 4500 units SC once daily Nadroparin, 3000 units SC once daily
Intermediate dose LMWH	Enoxaparin, 60 mg SC once daily Dalteparin, 7500 units SC once daily Tinzaparin, 6750 units SC once daily
Adjusted dose LMWH	Enoxaparin, 1 mg/kg every 12 hours Dalteparin, 100 units/kg SC once daily Tinzaparin, 125 units/kg once daily
	Dalteparin, 100 units/kg every 12 hours Target an aPTT in the therapeutic range of 1.5 - 2.5 times control
Prophylactic UFH	UFH, 5,000 - 7,500 units SC every 12 hours in first trimester UFH, 7,500 - 10,000 units SC every 12 hours in second trimester UFH, 10,000 units SC every 12 hours in third trimester, unless the aPTT is elevated
Adjusted-dose (therapeutic) UFH	UFH, 10,000 units or more SC every 12 hours adjusted to target aPTT in the therapeutic range (1.5 - 2.5 * control) 6 hours after injection
Postpartum anticoagulation	Prophylactic, intermediate, or adjusted dose LMWH for 6 - 8 weeks as indicated. Oral anticoagulants may be considered postpartum based upon planned duration of therapy, lactation, and patient preference
Contraception	Clinical vigilance and appropriate objective investigation of women with symptoms suspicious of deep vein thrombosis or pulmonary embolism. VTE risk assessment should be performed prepartum or early in pregnancy and repeated if complications develop, particularly those necessitating hospitalization/prolonged immobility.

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

1. Highlight

Hereditäre Thrombophilie in der Schwangerschaft

Zusammenfassung

- Eine Diagnostik ist indiziert bei Patientinnen mit abgelaufenem thromboembolischem Ereignis und /oder betroffenen Familienangehörigen 1. Grades.
- Es sollten folgende hereditäre Störungen ausgeschlossen werden:
 - Faktor V-Mutation (R506Q)
 - Prothrombinmutation (G20210A)
 - Protein C-/S-Mangel
 - Antithrombinmangel
 - Alle weiteren Parameter (MTHFR, PAI, Protein Z etc.) sind als nicht gesichert zu betrachten
- Aus der Diagnostik wird eine angepasste Form der Antikoagulation ausgewählt.
- Andere Schwangerschaftskomplikationen (Frühabort, Wachstumsretardierung, Plazentalösung) stellen nach aktuellem Wissenstand keine umfassend gesicherte Indikation zur Diagnostik einer Thrombophilie dar.

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

2. Highlight

Vererbare Thrombophilie und Schwangerschaftskomplikationen

Arachchilage DRI, Makris M

Semin Thromb Hemost. 2019 Feb; 45(1): 50-60

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

2. Highlight

Vererbare Thrombophilie und Schwangerschaftskomplikationen

Hintergrund

Derzeit unterschiedliche Evidenz zu thrombophilen Störungen und Schwangerschaftskomplikationen

→ Review der aktuellen Datenlage und Therapieoptionen

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

2. Highlight

Vererbare Thrombophilie und Schwangerschaftskomplikationen

Definition und Terminologie der schwangerschaftsassozierten Komplikationen

Terminologie	Definition
Miscarriage	WHO revised glossary on ART terminology, 2008: pregnancy loss from the time of conception until 20 wk gestation
First trimester	ICOG guideline 2011: spontaneous loss of pregnancy before the fetus has reached viability at 13 wk
Second trimester	Time period extending from the first day of the last menstrual period through 20 wk gestation
Early pregnancy loss and late pregnancy loss	Revised terminology by the European Society of Human Reproduction and Embryology and NICE: loss of fetal heart activity prior to 13 wk gestation and late pregnancy loss for loss of fetal heart activity at or after 13 gestation
Recurrent miscarriage	ICOG guideline 2011: three or more first trimester miscarriages
Recurrent pregnancy loss	Recurrent pregnancy loss is a distinct disorder defined by two or more failed clinical pregnancies
Recurrent miscarriage	ICOG guideline 2011 and 2006: recurrent miscarriage consists of three early (12 wk) consecutive losses or two late consecutive (after 13, before 20 wk) pregnancy losses
Miscarriage	ICOG and NICE guidelines: Miscarriage is an estimated first trimester miscarriage <100 percentiles as observed
Stillbirth	ICOG and NICE guidelines: A fetus in utero is an estimated first trimester miscarriage <100 percentiles as observed that, due to a pathological process, has not attained biologically determined growth potential
Preeclampsia	Typical blood pressure >140 mm Hg and/or diastolic blood pressure >90 mm Hg associated with proteinuria or adverse conditions occurring after 20 wk gestation and not preexisting hypertensive disorder
Gestational diabetes	WHO 2010: A body mass index in the range of 30 kg/m ² or higher at the time of the known to have died after 20 completed weeks of pregnancy
ICOG	ICOG guideline 2008: A body mass index >30 kg/m ² at onset
IVF failure	ICOG guideline 2008: more than three high-quality IVF or implantation failures with transfer of a 10 embryos in multiple transfers with exact numbers to be determined by each center

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

2. Highlight

Vererbare Thrombophilie und Schwangerschaftskomplikationen

Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie

Clinical scenario	Personal recommendations
Recurrent early miscarriage/pregnancy loss	Inherited thrombophilia testing is NOT required
	Antithrombotic prophylaxis is NOT recommended during pregnancy even if a thrombophilic defect is found

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

2. Highlight

Vererbare Thrombophilie und Schwangerschaftskomplikationen

Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie

Clinical scenario	Personal recommendations
Single or recurrent late miscarriage/pregnancy loss	Inherited thrombophilia testing is NOT required
	Antithrombotic prophylaxis is NOT recommended during pregnancy even if a thrombophilic defect is found

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

2. Highlight

Vererbare Thrombophilie und Schwangerschaftskomplikationen

Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie

Clinical scenario	Personal recommendations
High risk of Preeclampsia	Low-dose aspirin should be started from the second trimester regardless of the presence of thrombophilia
Late pregnancy complications other than preeclampsia/eclampsia	Inherited thrombophilia testing or antithrombotic prophylaxis during pregnancy is NOT recommended

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

2. Highlight

Vererbare Thrombophilie und Schwangerschaftskomplikationen

Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie

Clinical scenario	Personal recommendations
women with IVF failure	Routine thrombophilia testing or thromboprophylaxis in women undergoing assisted reproduction is NOT recommended

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

2. Highlight GTH Akademie Highlights 2019

Vererbare Thrombophilie und Schwangerschaftskomplikationen

Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie

Clinical scenario	Assessed recommendation
Recurrent early miscarriage/pregnancy loss	Inherited thrombophilia testing is NOT required
Single or recurrent late miscarriage/pregnancy loss	Antithrombotic prophylaxis is NOT recommended during pregnancy event if a thrombophilic defect is found
High risk of thrombophilia	Antithrombotic prophylaxis is NOT recommended during pregnancy event if a thrombophilic defect is found
Low-dose aspirin should be started from the second trimester regardless of the presence of thrombophilia	
Late pregnancy complications other than pre-eclampsia/HELLP	Inherited thrombophilia testing or antithrombotic prophylaxis during pregnancy is NOT recommended
Women with IVF failure	Prostate thrombophilia testing or thromboprophylaxis in women undergoing assisted reproduction is NOT recommended

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

2. Highlight GTH Akademie Highlights 2019

Vererbare Thrombophilie und Schwangerschaftskomplikationen

Zusammenfassung

- Derzeit besteht keine gesicherte Indikation zur Diagnostik einer angeborenen Thrombophilie bei Patientinnen mit Schwangerschaftskomplikationen.
- Aber: Bei Patientinnen mit thrombotischen Ereignissen in Eigen- und Familienanamnese muss dieser Aspekt auch bei der Behandlung mit hormonellen Präparaten beachtet werden!

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

3. Highlight GTH Akademie Highlights 2019

Das Antiphospholipid-Syndrom in der Schwangerschaft

M. Kemp, W. Thomas
Lupus 2018;27: 28-31

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

3. Highlight GTH Akademie Highlights 2019

Das Antiphospholipid-Syndrom in der Schwangerschaft

Antiphospholipid-Syndrom ?!

Key Events in Antiphospholipid Syndrome

- 1941: First description of thrombotic thrombocytopenic syndrome (TTP) by Ricklefs and colleagues.
- 1956: First description of thrombotic thrombocytopenic syndrome (TTP) by Ricklefs and colleagues.
- 1961: First description of thrombotic thrombocytopenic syndrome (TTP) by Ricklefs and colleagues.
- 1965: Hughes first description of Antiphospholipid Syndrome (APS) in a patient with recurrent miscarriages.
- 1970: First description of APS in a patient with recurrent miscarriages.
- 1975: First description of APS in a patient with recurrent miscarriages.
- 1980: First description of APS in a patient with recurrent miscarriages.
- 1985: First description of APS in a patient with recurrent miscarriages.
- 1990: First description of APS in a patient with recurrent miscarriages.
- 1995: First description of APS in a patient with recurrent miscarriages.
- 2000: First description of APS in a patient with recurrent miscarriages.
- 2005: First description of APS in a patient with recurrent miscarriages.
- 2010: First description of APS in a patient with recurrent miscarriages.
- 2015: First description of APS in a patient with recurrent miscarriages.
- 2018: First description of APS in a patient with recurrent miscarriages.

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft Aeschbacher et al., Br J Haematol 2017;176(2):181-95

3. Highlight GTH Akademie Highlights 2019

Das Antiphospholipid-Syndrom in der Schwangerschaft

Erworbene Thrombophilie: Antiphospholipid-Antikörper

Schematic representation of folded and unfolded conformation of β_2 GPI and subsequent binding to anti- β_2 GPI¹

β_2 -glycoprotein I changes conformation on antibody binding²

¹Aeschbacher DR et al., Br J Haematol 2017;176(2):181-95
²de Groot AS. The significance of autoantibodies against β_2 -glycoprotein I. Blood 2012;120:266-274

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

3. Highlight GTH Akademie Highlights 2019

Das Antiphospholipid-Syndrom in der Schwangerschaft

Erworbene Thrombophilie: Antiphospholipid-Antikörper

Binding of β_2 -glycoprotein I to phospholipid vesicles¹

Sequence of events leading to cellular activation by β_2 GPI-antibody complexes²

¹de Groot PG et al., Semin Thromb Hemost 2015;41(6):607-14
²de Groot AS. Blood 2012;120:266-274

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

3. Highlight
Das Antiphospholipid-Syndrom in der Schwangerschaft
 Erworbene Thrombophilie: Antiphospholipid-Antikörper

Art der Komplikation	Erklärung
Intraplacentare Thrombose	APL Bindung an Monozyten, Endothelzellen, Thrombozyten etc. und nachfolgender Gerinnungskaskade
Entzündung	APL Reaktion mit Dezidualzellen
Gestörte Annexin V-Funktion	Verminderte Bindung zur Oberfläche von Trophoblastzellen
Hemmung der Synzytium/Trophoblast-Differenzierung	APL binden an Trophoblastzellen und verändern damit zelluläre Funktionen (z.B. Apoptose)
Komplementaktivierung	Wachstumsretardierung

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft Anschützberger et al. Br J Haematol 2017;176(2):183-95

3. Highlight
Das Antiphospholipid-Syndrom in der Schwangerschaft
 Antiphospholipid-Syndrom: Histo-, Makropathologie

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft Faust H et al. Pathologie 2016;18:248-59

3. Highlight
Das Antiphospholipid-Syndrom in der Schwangerschaft
 Antiphospholipid-Antikörper: Klinische Relevanz?

Primary and main outcomes in pregnant women with primary antiphospholipid syndrome according to the antibody profile

Variable	Total positive (n = 26, 2.7%) n (%)	Double positive and triple antiphospholipid positive (n = 16, 12.0%) n (%)	Single antiphospholipid positive (n = 10, 7.7%) n (%)	Anticardiolipin antibody alone (n = 4/06, 8.1%) n (%)	Anti-β ₂ glycoprotein-1 antibody (n = 1/22, 17.7%) n (%)
Caesarean	6 (23.1)	28 (147.2)	42 (17.6)	258 (106.3)	81 (47.7)
Placental infarct severe features	13 (50.0)	49 (244.4)	4 (17.1)	136 (54.3)	87 (47.7)
Placental infarct with severe features	5 (25.0)	20 (102.2)	0	66 (14.4)	22 (17.2)
Intrauterine growth restriction	14 (70.0)	45 (225.0)	14 (25.5)	183 (48.4)	62 (48.4)
Stillbirth	9 (45.0)	31 (154.6)	4 (7.4)	97 (27.3)	38 (29.3)

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft Saccone et al. Am J Obstet Gynecol 2017; 216:525-41-12

3. Highlight
Das Antiphospholipid-Syndrom in der Schwangerschaft
 Zusammenfassung

- Bei positivem Nachweis ohne Thrombose: Acetylsalicylsäure (low dose) bis ca. 36. Schwangerschaftswoche und Heparinprophylaxe
- Bei Patientinnen mit Nachweis und abgelaufenem thrombotischen Ereignis (und damit Indikation zur dauerhaften Antikoagulation): Acetylsalicylsäure und intermediäre/therapeutische Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

Take-Home Messages

- Die Hämostaseveränderungen in der Schwangerschaft können zu Erkrankungen bei nachgewiesener Thrombophilie führen.
- Hereditäre thrombophile Risikofaktoren sind zum Vermeiden von thrombembolischen Komplikationen in der Schwangerschaft zu beachten.
- Das Auftreten von Antiphospholipid-Antikörpern kann zu Schwangerschaftskomplikationen führen.

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

16.03.2019 Thrombophilie in der Schwangerschaft

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

