



T. Dimpfl · W. Janni · R. Kreienberg · N. Maass · O. Ortman
T. Strowitzki · K. Vetter · R. Zimmermann *Hrsg.*

Weiterbildung Gynäkologie und Geburtshilfe

CME-Beiträge aus:
Der Gynäkologe,
Juli 2014 – Dezember 2015

Weiterbildung Gynäkologie und Geburtshilfe

Thomas Dimpfl
Wolfgang Janni
Rolf Kreienberg
Nicolai Maass
Olaf Ortmann
Thomas Strowitzki
Klaus Vetter
Roland Zimmermann
(Hrsg.)

Weiterbildung Gynäkologie und Geburtshilfe

CME-Beiträge aus: Der Gynäkologie
Juli 2014 – Dezember 2015

Mit 95 größtenteils farbigen Abbildungen

Herausgeber

Prof. Dr. med. Thomas Dimpfl
Klinikum Kassel, Frauenklinik
Kassel, Deutschland

Prof. Dr. med. Wolfgang Janni
Universitätsklinik Ulm, Frauenklinik
Ulm, Deutschland

Prof. Dr. med. Rolf Kreienberg
Landshut, Deutschland

Prof. Dr. med. Nicolai Maass
Universitätsklinik Kiel
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Kiel, Deutschland

Prof. Dr. med. Olaf Ortmann
Caritas-Krankenhaus St. Josef
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Regensburg, Deutschland

Prof. Dr. med. Thomas Strowitzki
Universitätsklinik Heidelberg
Frauenklinik
Heidelberg, Deutschland

Prof. Dr. med. Klaus Vetter
Vivantes Klinikum Neukölln
Klinik für Frauenheilkunde
Berlin, Deutschland

Prof. Dr. med. Roland Zimmermann
Universitätsspital Zürich, USZ
Klinik für Geburtshilfe
Zürich, Schweiz

Prof. Dr. med. Barbara Sonntag
amedes experts Hamburg
Facharzt-Zentrum für Kinderwunsch,
Pränatale Medizin, Endokrinologie und Osteologie
Hamburg, Deutschland

ISBN 978-3-662-49479-0
DOI 10.1007/978-3-662-49480-6

ISBN 978-3-662-49480-6 (eBook)

Auszug aus: Der Gynäkologie Juli 2014 – Dezember 2015

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen.

Umschlaggestaltung: deblik Berlin

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer ist Teil von Springer Nature
Die eingetragene Gesellschaft ist Springer-Verlag GmbH Berlin Heidelberg

Inhaltsverzeichnis

1	Venöse Thromboembolien, Thrombophilie und Thromboseprophylaxe in Gynäkologie und Geburtshilfe	1
	<i>M. A. Pestka, R. E. Scharf</i>	
2	Versorgung verletzter schwangerer Patientinnen	13
	<i>F. Martiny, E. Jelinek, M. C. Fleisch, S. Flohé</i>	
3	Update operative Therapie des Mammakarzinoms	25
	<i>V. Fink, L. Schwentner, W. Janni</i>	
4	Myome in der Schwangerschaft	33
	<i>M. Wallwiener, S. Gawlik</i>	
5	Sonographische Beurteilung der Einstellung und des Höhenstandes vor vaginal-operativer Entbindung	43
	<i>A. M. Dückelmann, K. D. Kalache</i>	
6	Borderline-Tumoren des Ovars	49
	<i>I. Meinhold-Heerlein</i>	
7	Anästhesieverfahren in Gynäkologie und Geburtshilfe	59
	<i>T. Breuer, G. Marx, D. Bauerschlag, N. Maass, C. Brülls</i>	
8	Sonographie in der Gynäkologie – Teil 2: suspekte und pathologische Befunde	71
	<i>F. Voigt, F. Faschingbauer, U. Dammer, M. Vasku, N. Maass, T. W. Goecke</i>	
9	Gynäkologische Notfälle	89
	<i>J. Serno, T. Papathemelis, N. Maass</i>	
10	Venöse Thromboembolien, Thrombophilie und Thromboseprophylaxe in Gynäkologie und Geburtshilfe	97
	<i>R. E. Scharf, M.-A. Pestka</i>	
11	Hyperprolaktinämie	113
	<i>F. Nawroth</i>	
12	Gestörte Frühschwangerschaft – Diagnostik und Therapie	123
	<i>M. Korell</i>	
13	Schilddrüse, Fertilität und Schwangerschaft	135
	<i>C. Bullmann, T. Minnemann</i>	
14	Schwierige Kindesentwicklung bei der Sectio	145
	<i>R. Zimmermann</i>	
15	Zervixkarzinom – Vorsorge und Früherkennung	157
	<i>P. Soergel, M. Jentschke, M. Noskowitz, P. Hillemanns</i>	
16	Lymphonodektomie beim Vulvakarzinom	167
	<i>L. Wölber, S. Mahner, D. Grimm, F. Trillsch, K. Prieske</i>	
17	Schwangerschaftscholestase	177
	<i>C. Haslinger, M. Gonser</i>	
18	Hyperandrogenämie – Diagnostik und Therapiekonzepte	187
	<i>C. Keck, S. E. Segerer</i>	

Korrespondierende Autoren

Breuer, T., Dr.

Klinik für operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Universitätsklinik der RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen
tbreuer@ukaachen.de

Bullmann, C., Dr.

Endokrinologie und Diabetologie, Osteologin (DVO), amedes Facharztzentrum für Kinderwunsch, pränatale Medizin, Endokrinologie und Osteologie
Mönckebergstr. 10, 20095 Hamburg
Catharina.Bullmann@amedes-group.com

Dückelmann, A.M., Dr.

Klinik für Gynäkologie, Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin
Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin
anna-maria.dueckelmann@charite.de

Fink, V.

Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universität Ulm
Prittwitzstr. 43, 89075 Ulm
visnja.fink@uniklinik-ulm.de

Haslinger, C., Dr. med.

Klinik für Geburtshilfe, Universitäts-Spital Zürich
Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zürich, Schweiz
christian.haslinger@usz.ch

Keck, C., Prof. Dr.

Endokrinologikum Hamburg
Lornsenstraße 4–6, 22765 Hamburg
christoph.keck@amedes-group.com

Korell, M., Prof. Dr.

Frauenklinik, Johanna-Etienne-Krankenhaus
Am Hasenberg 46, 41462 Neuss
m.korell@ak-neuss.de

Martiny, F., Dr.

Klinik für Orthopädie und orthopädische Chirurgie, Universitätsklinik Düsseldorf
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
friederike.martiny@med.uni-duesseldorf.de

Meinhold-Heerlein, I., Prof. Dr.

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen
imeinhold@ukaachen.de

Nawroth, F., Prof. Dr.

Facharzt-Zentrum für Kinderwunsch, Pränatale Medizin, Endokrinologie und Osteologie, amedes experts Hamburg
Mönckebergstr. 10 (Barkhof), 20095 Hamburg
Frank.Nawroth@amedes-group.com

Scharf, R.E., Prof. Dr., F.A.H.A.,

Institut für Hämostaseologie, Hämotherapie und Transfusionsmedizin und Hemophilia Comprehensive Care Center, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
rscharf@uni-duesseldorf.de

Seegerer, S. E., PD Dr.

Facharztzentrum für Kinderwunsch, Pränatale Medizin, Endokrinologie und Osteologie
Mönckebergstr. 10, 20095 Hamburg

Serno, J., Dr.

Frauenklinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin, Universitätsklinikum Aachen AÖR
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen
jserno@ukaachen.de

Soergel, P., PD Dr.

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
soergel.philipp@mh-hannover.de

Voigt, F., Dr.

Frauenklinik, Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen
fvoigt@ukaachen.de

Wallwiener, M., PD Dr., MHBA

Universitäts-Frauenklinik
Im Neuenheimer Feld 440, 69120 Heidelberg
markus.wallwiener@med.uni-heidelberg.de

Wölber, L., PD Dr.

Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistrasse 52, 20246 Hamburg
lwoelber@uke.de

Zimmermann, R., Prof. Dr.

Klinik für Geburtshilfe, UniversitätsSpital Zürich
Frauenklinikstr. 10, 8091 Zürich, Schweiz
roland.zimmermann@usz.ch

Redaktion

T. Dimpfl, Kassel
W. Janni, Ulm
R. Kreienberg, Landshut
N. Maass, Aachen
O. Ortmann, Regensburg
T. Strowitzki, Heidelberg
K. Vetter, Berlin
R. Zimmermann, Zürich

M.A. Pestka¹ · R.E. Scharf F.A.H.A.²

¹ Universitäts-Frauenklinik, Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie & Klinik für Geburtshilfe und Perinatalogie, Universitätsklinikum Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

² Institut für Hämostaseologie, Hämotherapie und Transfusionsmedizin und Hemophilia Comprehensive Care Center, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Venöse Thromboembolien, Thrombophilie und Thromboseprophylaxe in Gynäkologie und Geburtshilfe

Teil I: Häufigkeit, Pathophysiologie, klinische Risikokonstellationen und Prinzipien zur Prophylaxe venöser Thromboembolien

Zusammenfassung

Venöse Thromboembolien (VTE) gehen mit hoher Morbidität und Mortalität einher. Die demographische Entwicklung und die Zunahme ausgedehnter Eingriffe tragen dazu bei, das Risiko für thromboembolische Komplikationen zu erhöhen. Die Identifikation genetisch bedingter thrombophiler Varianten und die Beurteilung erworbener Gefährdungspotenziale erlauben es heute, das individuelle VTE-Risikoprofil einzuschätzen und eine risikoadaptierte VTE-Prophylaxe vorzunehmen. Auf der Grundlage aktualisierter Leitlinien werden in Teil I dieser Beitragsserie Prinzipien und Strategien zur Thromboembolieprophylaxe dargestellt und dazu allgemeine und physikalische Maßnahmen erörtert.

Schlüsselwörter

Thrombophilie · Tumorkrankheit · Schwangerschaft · Prinzipien der Thromboembolieprophylaxe · Physikalische Maßnahmen

Dieser Weiterbildungsbeitrag ist der erste Teil eines Doppelbeitrags. Den zweiten Teil, „Medikamentöse Thromboembolieprophylaxe in Gynäkologie und Geburtshilfe“, finden Sie in Heft 8/2014 von *Der Gynäkologe*.

Lernziele

Diese Übersicht befasst sich mit dem Problem venöser thromboembolischer Komplikationen und ihrer Prävention in Gynäkologie und Geburtshilfe. Zur Pathophysiologie der Thromboseentstehung werden in Teil I angeborene und erworbene Risikofaktoren erläutert, die eine Thromboseneigung begünstigen und bei Zusammenwirken eine Thrombose hervorrufen können. Speziell wird auf krankheits-, eingriffs- und schwangerschaftsassozierte Gefährdungspotenziale eingegangen. Prinzipien, Maßnahmen und Durchführung der individuell risikoadaptierten Thromboembolieprophylaxe werden vorgestellt und unter Nutzen-Risiko-Aspekten diskutiert. Ziel ist es, folgende Kenntnisse zu vermitteln:

- Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen in Gynäkologie und Geburtshilfe,
- Phänomen der Thrombophilie,
- genetisch bedingte und erworbene Risikofaktoren, die eine Thromboseneigung hervorrufen,
- Ermittlung des individuellen Risikoprofils im Hinblick auf die Thrombosegefährdung,
- synoptische Beurteilung eingriffs- und patientenbezogener Thromboembolierisiken,
- Prinzipien, Maßnahmen, Management und Probleme der Thromboembolieprophylaxe sowie
- physikalische Maßnahmen zur Thromboembolieprophylaxe.

Venöse Thromboembolien – ein relevantes klinisches Problem

Tiefe Bein- oder Beckenvenenthrombosen und resultierende Lungenarterienembolien, nachfolgend als venöse Thromboembolien (VTE) zusammengefasst, sind eine häufige Komplikation bei ambulanten und stationären Patienten und haben beträchtliche Auswirkung auf Morbidität und Mortalität [1]. Das Problem lässt sich anhand weniger Daten verdeutlichen: in den USA wird eine VTE bei etwa 900.000 Patienten pro Jahr diagnostiziert und stellt in etwa 300.000 Fällen die Todesursache dar [2, 3]. Vergleichbare Schätzungen in 6 Ländern der Europäischen Union (Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Schweden, Großbritannien) liegen bei etwa 465.000 Patienten mit tiefer Venenthrombose (TVT) und nahezu 300.000 Patienten mit Lungenarterienembolie (jeweils pro Jahr) [4]. Venöse Thrombosen und Lungenarterienembolien sind außerdem ein Altersproblem: während eine VTE im Kindesalter eine Rarität darstellt (Häufigkeit beim Neugeborenen etwa 1:100.000), beträgt die jährliche Inzidenz in der Gruppe 65- bis 69-jähriger 1,8 pro 1000 Patientenjahre und steigt

Venous thromboembolisms, thrombophilia and thrombosis prophylaxis in gynecology and obstetrics · Part I: Incidence, pathophysiology, clinical risk constellations and principles suitable for the prophylaxis of venous thromboembolism

Abstract

Venous thromboembolism (VTE) is associated with high morbidity and mortality. Both demographic changes and the increasing number of extensive interventions contribute to enhance the risk of thromboembolic complications. Identification of genetically determined thrombophilic variants and assessment of acquired risk potentials provide a rationale to define the individual VTE risk profile and, consequently, to perform risk-adapted prophylaxis. Based on recent revisions of corresponding guidelines, part I of this series provides an overview of the current principles and strategies for thromboembolism prophylaxis and discusses general and specific mechanical methods.

Keywords

Thrombophilia · Cancer · Pregnancy · Principles for thromboembolism prophylaxis · Mechanical measures

bei 85- bis 89-Jährigen sogar auf 3 pro 1000 Patientenjahre an [5]. In der Gynäkologie und Geburtshilfe dürfte sich die demographische Entwicklung gleich in doppelter Sicht auf das Thromboseproblem auswirken: 1) die mit höherem Lebensalter zunehmenden gynäkologischen Tumoren führen zu einem Anstieg malignomassoziierter Thrombosen, 2) das heute durchschnittlich ältere Alter bei Erstgravidität begünstigt eine Zunahme von Schwangerschaftsthrombosen. Beide Phänomene machen eine adäquate Thromboembolieprophylaxe bei betroffenen Patientinnen zwingend erforderlich.

Venöse Thrombogenese

Eine Thrombenbildung in der venösen Strombahn, vornehmlich in den tiefen Bein- und Beckenvenen, resultiert aus einer abnormen Aktivierung plasmatischer Hämostasekomponenten (**Gerinnungsfaktoren**).

Auslösende Mechanismen können sein

- Veränderungen des Blutflusses (Stase),
- Veränderungen der Venenwandung (Trauma, Entzündungsprozesse) oder
- Veränderungen der Blutzusammensetzung mit gesteigerter Gerinnungsneigung (Hyperkoagulabilität).

Diese Grundzüge der **Virchow-Trias** sind unvermindert aktuell und haben durch Aufklärung molekularer Mechanismen, die eine Hyperkoagulabilität hervorrufen, neuen Aufwind erfahren (s. Thrombophilie). Als funktionelles und strukturelles Bindeglied zwischen inflammatorischen Prozessen und Aktivierung des Hämostasesystems wurden kürzlich neutrophile Granulozyten identifiziert. Bei ihrer Aktivierung setzen sie DNA und Histone frei, die ein **fibrilläres Netzwerk** („neutrophil extracellular traps“) im Plasma bilden, das ein Gerüst für die Gerinnselbildung im Gefäßsystem bietet und das Thrombuswachstum fördert [6].

Konzepte zur Pathogenese der VTE

Die Entstehung tiefer Venenthrombosen ist kein monokausaler Mechanismus; vielmehr interagieren

- unspezifische Gefährdungspotenziale (Alter, Übergewicht, Bewegungsmangel),
- expositionelle Risikokonstellationen (Immobilisation, Operationen, orale Kontrazeption, Hormonersatztherapie, antihormonelle Karzinombehandlung) und
- dispositionelle Risikofaktoren.

Eine Erhöhung bestimmter Plasmaproteine, die erworben oder genetisch bedingt sein kann, fördert die Thrombogenese (■ Tab. 1).

Thrombophilie

Als übergeordnete Bezeichnung einer Thromboseneigung wurde 1952 von Rudolf Marx – in Analogie zur Hämophilie – der inzwischen international übliche Begriff Thrombophilie eingeführt. Dieser primär klinische Terminus wird heute durch **Laborkorrelate** (Mangel an Inhibitoren wie Antithrombin, Protein C, Protein S; genetische Varianten von Gerinnungsfaktoren; Autoantikörper gegen Hämostasekomponenten) belegt und lässt sich als *individuelles Risikoprofil* definieren. Hieraus ergibt sich die Grundlage einer individuell risikoadaptierten antithrombotischen Prophylaxe bzw. Therapie.

Erworbener Mangel an Antithrombin, Protein C oder Protein S

Herabgesetzte Spiegel an Antithrombin (AT), Protein C (PC) oder Protein S (PS) werden nahezu regelhaft bei akuten und chronischen Lebererkrankungen gefunden. Aufgrund des **hepatozellulären Synthesedefekts** sind hier prothrombotische Kapazität (Gerinnungsfaktoren) und Inhibitoren auf annähernd gleiches Niveau herabgesetzt, infolgedessen resultiert *keine* erworbene Thrombophilie. Gleiches gilt bei Vitamin-K-Mangel mit erniedrigten Aktivitäten der Faktoren II, VII, IX und X und der Vitamin-K-abhängigen Inhibitoren PC und PS.

Anders verhält es sich bei einem erworbenen **isolierten Inhibitordefizit**, das eine Thromboseneigung fördert und verschiedene Ursachen hat. Schwere Sepsis kann zu PC-Mangel, Schwanger-

Tiefe venöse Thrombosen resultieren aus einer abnormen Aktivierung plasmatischer Hämostasekomponenten

Funktionelles wie strukturelles Bindeglied zwischen inflammatorischen Prozessen und Aktivierung des Hämostasesystems sind neutrophile Granulozyten

Das individuelle Risikoprofil ist die Basis einer risikoadaptierten antithrombotischen Prophylaxe bzw. Therapie

Tab. 1 Risikodeterminanten und Risikokonstellationen als Ursache venöser Thromboembolien (VTE). (Mod. nach [10, 32])

Erworben (expositionell)	Hereditär (dispositionell)	Erworben oder hereditär
– Alter (>60 Jahre) – Adipositas (BMI >30 kg/m²) – Immobilisation – Parese der unteren Extremitäten – Operationen (Bauch oder Becken) – Trauma – VTE (TVT oder LE) in der Vorge-schichte – Varikose der Bein- oder Becken-venen – Schwangerschaft und Postpar-talphase – Kompression venöser Strom-bahnen (durch graviden Uterus, Tumor oder Hämatom) – Orale Kontrazeption – Hormonersatztherapie – Tumorkrankheit – Karzinombehandlung (Chemo-, Radio- oder antihormonelle Therapie mit Östrogenrezeptor-modulatoren) – Zentralvenöse Katheter oder Port-Systeme – Antiphospholipidsyndrom – Myeloproliferatives Syndrome – Kongestive Herzinsuffizienz – Nephrotisches Syndrom – Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen – Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie – Behandlung mit Erythrozytopo-ese-stimulierenden Substanzen	– G1681A-Mutation im FV-Gen – G20210A-Mutation im FII-Gen (Prothrombinmutation) – G4/G5-Mutation im PAI-1-Gen (Deletion/Insertion) – C677T-Mutation im MTHFR-Gen – C10334T-Mutation im Gen der Fibrinogen-γ-Kette – Isolierter Mangel an: • Antithrombin • Protein C • Protein S – Dysfibrinogenämie	– Hyperhomocysteinämie – Erhöhte Aktivitäten von: • Fibrinogen • Faktor II • Faktor VII • Faktor VIII:C • Faktor IX • Faktor XI • Von-Willebrand-Faktor – Erworbene kombinierte Mangel-zustände^a an: • Antithrombin • Protein C • Protein S

BMi Körpermasseindex, *LE* Lungenarterienembolie, *MTHFR* Methylentetrahydrofolat-Reduktase, *PAI-1* Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1, *TVT* tiefe Venenthrombose, *VTE* venöse Thromboembolie, *FV-Gen* Faktor-V-Leiden-Gen; ^aKombinierte Mangelzu-stände der Inhibitoren Antithrombin, Protein C und Protein S, wie sie bei Lebererkrankungen auftreten, wirken nicht unbedingt thrombophil (s. Text).

schaft oder Einnahme von Ovulationshemmern können zu PS-Mangel führen. AT-Mangel resul-tiert aus Verlust (nephrotisches Syndrom) oder Verbrauch (Heparintherapie; disseminierte intrava-sale Koagulopathie).

Hereditärer Mangel an Antithrombin, Protein C oder Protein S

Angeborene Mangelzustände an AT, PC oder PS sind Ursache einer familiären Thrombophilie [7, 8]. Die Prävalenz dieser hereditären Defekte ist in der Normalbevölkerung gering und beträgt für AT-Mangel <1%, für PC-Mangel 0,3% und für PS-Mangel <1% [9]. Bei diesen Defekten kann eine venöse VTE bereits vor dem 20. Lebensjahr auftreten [10].

Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C

Aktiviertes Protein C (APC) wirkt als **endogenes Antikoagulans**. Dies lässt sich in vitro simulie-ren: Der Zusatz steigender Konzentrationen an APC zu einer Plasmaprobe ruft eine lineare Verlän-gerung der **aktivierten partiellen Thromboplastinzeit** (aPTT) hervor. Dahlbäck et al. [11] identi-fizierten 1993 ein Individuum, dessen Plasma nicht mit adäquater Verlängerung der Gerinnungszeit auf APC-Zugabe reagierte und nannten dieses abnorme Verhalten Resistenz gegenüber APC. Ursa-

Bei hereditärem AT-, PC- oder PS-Mangel kann eine venöse VTE vor dem 20. Lebensjahr auftreten

Ursache für eine APC-Resistenz ist eine Punktmutation im Faktor-V-Gen

che ist eine Punktmutation im Faktor-V-Gen, die nach ihrer Erstbeschreibung in Leiden (NL) Faktor-V-Leiden-Mutation genannt wird [12].

Faktor-V-Leiden-Mutation

Die Mutation im Faktor-V(FV)-Gen mit Substitution von Guanin durch Adenin bedingt im FV-Molekül einen Austausch von Arginin gegen Glutamin an Position 506 [12], einer Spaltstelle für APC. Aus dieser Punktmutation resultiert ein **funktionell abnormer FV**, der nach Aktivierung (FVa) im Vergleich zu normalem FVa 10-fach langsamer durch APC gespalten und damit inaktiviert wird. FV-Leiden wirkt also prothrombotisch. Die Prävalenz dieser Gain-of-Function-Mutation beträgt in der westeuropäischen Bevölkerung 5–8% [13]. Bei unselektionierten Patienten mit VTE wird in etwa 20–25%, bei familiärer Thrombophilie in etwa 50% eine FV-Leiden-Mutation nachgewiesen [9, 13]. Heterozygote Merkmalsträger haben ein 5-fach, homozygote Individuen gar ein 50-fach erhöhtes Risiko einer VTE.

Faktor-II-G20210A-Mutation

Ein Basenaustausch (G→A) an Position 20210 in der nichttranslatierten 3'-UT-Region des Prothrombin(Faktor II)-Gens führt zu erhöhten Prothrombinspiegeln [14]. Diese **Gain-of-Function-Mutation** ist mit einer Prävalenz von 2–3% in der westeuropäischen Bevölkerung ebenfalls häufig. Homozygote Merkmalsträger sind äußerst selten, phänotypisch heterogen und in etwa 40% asymptomatisch [15]. Heterozygote Merkmalsträger haben ein etwa 3-fach erhöhtes VTE-Risiko. Die Prothrombinvariante lässt sich bei etwa 6% aller Patienten mit VTE nachweisen [9, 13].

Weitere genetisch determinierte Risikofaktoren

Der Deletions-/Insertionspolymorphismus (4G/5G) im Gen des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors-1 (PAI-1) beeinflusst die Synthese: 4G/4G- und 4G/5G-Genotypen können mit erhöhten PAI-1-Spiegeln im Plasma assoziiert sein und fibrinolysehemmend wirken [16]. Allerdings ist die Datenlage zu dem damit verbundenen Thromboserisiko keineswegs eindeutig [10, 17]. Für die klinische Praxis relevant ist, dass ein abweichender Genotyp ohne Belang bleibt, wenn Aktivität und Konzentration von PAI-1 im Plasma normwertig ausfallen.

Der homozygote 677TT-Genotyp der **Methylentetrahydrofolat-Reduktase** (MTHFR) kann zu einer Hyperhomozysteinämie führen und mit erhöhten Thromboseraten assoziiert sein [10, 13]. Die Prävalenz dieser Enzymvariante liegt bei 10% [13]. Träger einer Mutation der Fibrinogen-γ-Kette (C10034T-Variante) haben bei homozygotem 10034TT-Genotyp ein 2-fach erhöhtes VTE-Risiko [13]. Auch funktionell abnorme Fibrinogene (Dysfibrinogenämien) können Ursache venöser Thromboembolien sein (■ Tab. 1).

Genetische Kombinationsdefekte

Im Vergleich zu kongenitalen Mangelzuständen an AT, PC oder PS, die Hochrisikofaktoren für eine VTE sind, ist die Thrombosegefährdung bei einer Faktor-V-Leiden- oder Prothrombin-G20210A-Mutation eher moderat, wie epidemiologische Studien zeigen [10, 13]. Diese Feststellung gilt aber nur, solange keine genetischen Kombinationsdefekte vorliegen und keine expositionellen Risikokonstellationen hinzutreten. Aufgrund der hohen Prävalenz der FV-Leiden- und Prothrombinmutation in der Bevölkerung ist es keineswegs außergewöhnlich, dass beide Varianten bei einzelnen Individuen in Kombination auftreten. Heterozygote Merkmalsträger beider Mutationen haben ein 20-fach gesteigertes Thromboserisiko im Vergleich zu Individuen ohne FV- oder Prothrombinmutation [10, 13].

Gewichtung genetischer Risikofaktoren

Kongenitale Mangelzustände an AT, PC oder PS bedingen ein hohes Thromboserisiko [13]. Hingegen löst eine FV Leiden- oder Prothrombinmutation allein kaum eine VTE aus. Basierend auf der **Virchow-Trias** beruht die Ätiologie venöser Thromboembolien nach derzeitigem Verständnis auf dem multifaktoriellen und multikausalen Zusammenwirken erworbener (expositioneller) und hereditärer

FV-Leiden wirkt prothrombotisch

Heterozygote Merkmalsträger haben ein 5-fach, homozygote ein 50-fach erhöhtes VTE-Risiko

Heterozygote Merkmalsträger haben ein etwa 3-fach erhöhtes VTE-Risiko

Ein abweichender Genotyp ist nicht relevant, wenn Aktivität und Konzentration von PAI-1 im Plasma normwertig sind

Auch funktionell abnorme Fibrinogene können Ursache von VTE sein

Wegen der Prävalenz der FV-Leiden- und Prothrombinmutation ist es nicht außergewöhnlich, dass beide Varianten bei Einzelnen in Kombination auftreten

Ein kongenitaler AT-, PC- oder PS-Mangel bedingt ein hohes Thromboserisiko

Im Verlauf einer normalen Schwangerschaft treten regelhaft thrombosebegünstigende Veränderungen auf

Liegt kein genetisch determinierter thrombophiler Risikofaktor vor, ist von einer VTE-Inzidenz von 1:1500 Schwangerschaften auszugehen

Schwangerschaftsassozierte Thrombosen entstehen als Folge des Zusammentreffens expositioneller und dispositioneller Risiken

(dispositioneller) Risikokonstellationen und resultierender Gefährdungspotenziale. Exemplarisch für diesen **Synergismus** ist die Interaktion zwischen genetischen Risikofaktoren und Schwangerschaft.

Prädisposition zu schwangerschaftsassoziierter VTE

Die Gravidität an sich stellt bereits eine erworbene Risikokonstellation für eine VTE dar (■ **Tab. 1**). So ist die Thrombosegefährdung etwa 5-fach höher im Vergleich zu einer nichtschwangeren Frau gleichen Alters [18]. Außerhalb einer Schwangerschaft steht das Hämostasesystem in einem fein ausbalancierten, dynamischen Gleichgewicht zwischen gerinnungsfördernden und gerinnungshemmenden Vorgängen. Im Verlauf einer normalen Schwangerschaft treten regelhaft thrombosebegünstigende Veränderungen auf, die das Hämostasesystem aus dem Gleichgewicht bringen können. Hierzu zählt in erster Linie eine Zunahme des *prokoagulatorischen* Potenzials, gekennzeichnet durch Anstieg der Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren I (Fibrinogen), V und VIII:C sowie des **Von-Willebrand-Faktors**. Zugleich kommt es in der Schwangerschaft zu einem Abfall der Aktivitäten von Protein S und Antithrombin, also des Inhibitorpotenzials, ebenso zu einem Rückgang der **Fibrinolysekapazität**. Diese schwangerschaftsassozierten, gleichsam noch physiologischen Veränderungen sind im Zusammenhang mit der bevorstehenden Geburt zu sehen und dürften eine evolutionäre Adaption unseres Blutstillungsmechanismus an die Entbindung darstellen [10, 19, 20]. Von solchen „naturbedingten Anpassungen“ und Abweichungen des Hämostasesystems im Laufe einer Gravidität sind andere belastende **Risikodeterminanten** abzugrenzen, die eine Thrombosegefährdung erhöhen, etwa Alter (>35 Jahre), Sectio, Übergewicht (>80 kg), Mehrfachschwangerschaften ($n \geq 4$) und, vor allem, bereits in der Vorgeschichte aufgetretene VTE.

Bedeutung genetisch bedingter thrombophiler Risikofaktoren für Schwangerschaftsthrombosen

Das Thromboserisiko durch einzeln oder in Kombination auftretende hereditäre thrombophile Risikodeterminanten wie eine Faktor-V-Leiden- oder Prothrombinmutation in der Gravidität oder Postpartalphase war noch bis Anfang 2000 nicht bekannt. Wir haben daher bei Patientinnen mit schwangerschaftsassoziierter VTE in der Vorgeschichte die Prävalenzen genetischer Risikofaktoren in einer retrospektiven Studie ermittelt [21]: Eine FV-Leiden-Mutation bestand bei 43,7% der Patientinnen mit VTE gegenüber 7,7% bei gesunden Frauen (relatives Risiko, RR, 9,3), eine Prothrombinmutation bei 17% der Patientinnen gegenüber 1,3% (RR 15,2). Die Kombination beider Mutationen wurde bei 9,3% der Patientinnen, hingegen bei keiner Frau ohne VTE gefunden (geschätztes RR 107). Diese Ergebnisse erlaubten erstmals, eine statistisch gestützte Abschätzung der individuellen Thrombosegefährdung während Schwangerschaft und Wochenbett vorzunehmen. Liegt kein genetisch determinierter thrombophiler Risikofaktor vor, ist von einer VTE-Inzidenz von 1:1500 Schwangerschaften auszugehen [21]. Bei heterozygoter FV-Leiden- oder heterozygoter Prothrombinmutation muss mit einer Thrombose auf 400 bzw. 300 Schwangerschaften gerechnet werden. Das absolute Thromboserisiko ist also gering. Hingegen liegt die Thrombosewahrscheinlichkeit bei 1:80, wenn eine homozygote Mutation von Faktor V (Leiden) oder Prothrombin besteht [22]. Ebenso steigt bei *gleichzeitigem* Vorliegen beider thrombophiler Mutationen in **heterozygoter Konstellation** das Risiko überproportional auf etwa ein thromboembolisches Ereignis bei jeder 20. Schwangerschaft [21] an (■ **Tab. 2**). Die Interaktion mehrerer dispositioneller Risikofaktoren wirkt sich also nicht additiv, sondern multiplikativ auf das VTE-Risiko aus. Angesichts der Prävalenz kombinierter thrombophiler Defekte von immerhin etwa 1 auf 1000 Individuen ist dieses Ergebnis von großer Bedeutung. Zugleich stützen die Resultate das Konzept einer multikausalen und multifaktoriellen Genese schwangerschaftsassoziierter Thrombosen als Folge einer Interaktion kombinierter hereditärer Defekte bzw. als Folge des Zusammentreffens *expositioneller* und *dispositioneller* Risiken.

Thrombose- und Lungenarterienembolien in Gynäkologie und Geburtshilfe

Bei Patientinnen, die sich großen gynäkologischen Operationen unterziehen, können VTE mit einer Prävalenz von 14–38% auftreten, wenn keine (oder keine adäquate) medikamentöse Thrombose-

Tab. 2 Thromboserisiko in Schwangerschaft und Postpartalphase bei genetisch determinierten thrombophilen Einzel- oder Kombinationsdefekten. Statistisch gesicherte Abschätzung der individuellen Thrombosegefährdung. (Aus [21, 22])

Konstellation	Thromboserisiko
Kein genetischer thrombophiler Risikofaktor	0,07% 1:1500
Faktor-V-Leiden-Mutation (heterozygot)	0,25% 1:400
Prothrombin-G20210A-Mutation (heterozygot)	0,33% 1:300
Faktor-V-Leiden-Mutation (homozygot)	1,25% 1:80
Faktor-V-Leiden- und Prothrombin-G20210A-Mutation (jeweils heterozygot) in Kombination	5,00% 1:20

prophylaxe durchgeführt wird [18, 23, 24]. Dabei ist die Thrombosegefährdung bei Tumorchirurgie deutlich höher als bei Operationen gutartiger Prozesse. Die Häufigkeit perioperativer Lungenarterienembolien beträgt bei gynäkologischen Malignomen etwa 3% und ist mit 7% am höchsten bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom [24]. Epidemiologische Daten zur Einschätzung des thromboembolischen Basisrisikos bei gynäkologischen Karzinomen bietet die Auswertung eines niederländischen Krebsregisters unter Einschluss von über 66.300 Patienten. Danach betragen die kumulativen VTE-Inzidenzraten pro 1000 Patientinnen in den ersten 6 Monate bei Mammakarzinom 8,0, bei Uteruskarzinom 10,5 und bei Ovarialtumoren 32,6 [25]. Interessanterweise wiesen in dieser Studie Patientinnen mit Ovarialkarzinomen eine hohe TVT-Rate bereits im Jahr vor Diagnosestellung der Neoplasie auf. Die seit Erstbeschreibung 1865 durch Armand Trousseau bekannte **paraneoplastische Assoziation** von Tumorkrankheit und Thrombose verdeutlicht, dass Malignome, insbesondere Adenokarzinome, eine Thrombophilie darstellen [26] und in etwa 20% die Ursache einer VTE sind [1, 27].

Die Inzidenzrate venöser Thrombosen während Gravidität und Postpartalphase liegt bei etwa 0,5–1 pro 1000 Schwangerschaften [21, 28] und steigt bei notfallmäßiger Entbindung an [29]. Lungenarterienembolien treten mit einer Rate von 0,4:1000 häufiger nach Sectio caesarea als nach vaginaler Entbindung auf, sodass heute eine Kaiserschnittentbindung per se als Risikofaktor einer VTE angesehen wird [29]. Diese Gefährdung kann durch andere Risikofaktoren (Präeklampsie, Eklampsie, Thrombophilie, Infektion) und zusätzliche Risikokonstellationen (Immobilisation, Parese der unteren Extremitäten, deutliches Übergewicht, Herzinsuffizienz) noch gesteigert sein.

Strategien zur Prävention venöser Thromboembolien

Hierzu stellen sich in der klinischen Praxis folgende Kernfragen:

- Welche Patientinnen sind a) aufgrund ihres individuellen Risikoprofils und b) nach Art und Umfang des anstehenden Eingriffs thrombosegefährdet und benötigen daher eine adäquate Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE)?
- Welche Maßnahmen sind zur individuell risikoadaptierten VTE-Prophylaxe geeignet?
- Wird eine medikamentöse VTE-Prophylaxe durchgeführt, bleibt zu entscheiden: womit, ab wann, in welcher Dosierung und über welche Dauer? Weiterhin: sind im Einzelfall begleitende Laboruntersuchungen zur Steuerung der Antikoagulation erforderlich?

Ermittlung des individuellen Risikoprofils

A und O zur vorläufigen Einschätzung der individuellen Thrombosegefährdung und zur gezielten problemorientierten Diagnostik sind zunächst a) präzise Anamnese (Thrombosen in der Vorgeschichte oder bei Verwandten? Hinweise einer familiären Thrombophilie?) und b) Erfassung expositioneller Risikomerkmale bzw. -konstellationen (■ **Tab. 1**). Eine laboranalytische Thrombophiliediagnostik unter Einschluss molekulargenetischer Marker ist *nicht* indiziert, wenn keine anamnestischen Auffälligkeiten bestehen, hingegen obligat bei Thrombosen in der Vorgeschichte oder familiärer Thrombophilie. Im Einzelfall oder vor elektiven operativen Eingriffen wird die konsiliari-sche Hinzuziehung eines klinisch versierten Hämostaseologen ratsam sein, um *interdisziplinär* eine valide Einschätzung des individuellen Thromboserisikos vorzunehmen, die sich auf die *synoptische* Bewertung von Anamnese, klinischen Befunden, expositionellen, dispositionellen und eingriffsassozierten Risiken stützt. In diesem Zusammenhang sei auf mehrere aktuelle Probleme in der klinischen Praxis hingewiesen.

Die Thrombosegefährdung ist in der Tumorchirurgie deutlich höher als bei Operationen benigner Prozesse

Lungenarterienembolien treten häufiger nach Sectio als nach vaginaler Entbindung auf

Tab. 3 Vierstufige Risikoklassifikation und Empfehlungen zur risikoadaptierten VTE-Prophylaxe, adaptiert nach den Guidelines des American College of Obstetricians and Gynecologists mit geringen Modifikationen. (Nach [24, 32])

Risikostufe	Definition	Empfehlungen zur VTE-Prophylaxe
1 niedrig	– Kleinere operative/laparoskopische Eingriffe <30 min (z. B. bilaterale Tubenligatur) – keine zusätzlichen Risikofaktoren vorhanden (■ Tab. 1)	– Keine spezifische Prophylaxe bei komplikationslosem Verlauf
2 moderat bis intermediär	– Kleinere operative/laparoskopische Eingriffe bei Patientinnen (40–60 Jahre) mit expositionellen oder dispositionellen Risikofaktoren (■ Tab. 1) oder – große gynäkologische Operationen (z. B. abdominelle totale Hysterektomie), aber <i>keine</i> zusätzlichen Risikofaktoren vorhanden (■ Tab. 1)	– NMH oder UFH (5000 E alle 12 h s.c.) oder – intermittierende pneumatische Kompression oder – (graduierte) Kompressionsstrümpfe
3 hoch	– Große gynäkologische Operationen bei Patientinnen mit zusätzlichen expositionellen oder dispositionellen Risikofaktoren (■ Tab. 1) oder – große gynäkologische Tumorchirurgie (z. B. „Debulking“ bei Ovarialkarzinom) <i>ohne</i> zusätzliche expositionelle oder dispositionelle Risikofaktoren (■ Tab. 1)	– NMH oder UFH (5000 E alle 8 h s.c.) oder – intermittierende pneumatische Kompression oder – Kombination von s.c. Antikoagulation (NMH oder UFH) mit (graduierten) Kompressionsstrümpfen oder intermittierender pneumatischer Kompression
4 am höchsten	– Große gynäkologische Tumorchirurgie (z. B. totale Beckenexenteration) bei Patientinnen >60 J. – mit multiplen thrombophilen Risikofaktoren, insbesondere einer VTE in der Vorgeschichte (■ Tab. 1)	– NMH oder UFH (5000 E alle 8 h s.c.) <i>plus</i> – intermittierende pneumatische Kompression – oder (graduierten) Kompressionsstrümpfen – Fortführung der VTE-Prophylaxe mit NMH über 4 Wochen nach Entlassung aus stationärer Behandlung erwägen

NMH niedermolekulares Heparin, UFH unfractioniertes Heparin, VTE venöse Thromboembolie.

Laboranalytik zur Thrombophilie – Problem mit Einsendelabors

Der in den maßgeblichen Leitlinien, „Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis“, des American College of Chest Physicians (ACCP; [29, 30]) geprägte Begriff „thrombophilia screening“ ist nicht mit Suchtests, sondern mit **problemorientierter Thrombophiliediagnostik** gleichzusetzen. So werden unserem Düsseldorf-Zentrum regelmäßig Patientinnen mit auswärts erhobenen Befunden eines „Thrombophilie-Screening“ zur Beurteilung ihres individuellen Thromboserisikos zugewiesen; hierbei ist das vorgelegte Parameterspektrum laboranalytischer Risikomarker oft unvollständig, oder von der Norm abweichende Ergebnisse werden durch standardisierte Erklärungen („Textbausteine“) eines Einsendelabors interpretiert. Beispielsweise ist eine herabgesetzte Protein S (PS)-Aktivität bei einer Gravida nicht unbedingt Ausdruck eines hereditären PS-Mangels, sondern stellt eher eine schwangerschaftsassoziierte Abweichung dar. Ebenso bleibt der Nachweis einer APC-Resistenz auf dem Boden einer heterozygoten FV-Leiden-Mutation ohne Belang, sofern keine Thrombosen in der Eigen- oder Familienanamnese bestehen. Die pauschalisierte Beurteilung eines x-fach erhöhten Thromboserisikos durch das Einsendelabor ohne Kenntnis von Anamnese und Klinik verursacht in derartigen Fällen also Unsicherheit auf Seiten der Patientinnen und wirft zusätzliche Fragen der behandelnden Ärzte auf zu Empfehlungen des Einsendelabors, etwa zur Indikation und Verlaufskontrolle bei prophylaktischer Antikoagulation. Im konkreten Einzelfall ist die **synoptische Bewertung** von Anamnese, klinischen Befunden und Laborergebnissen unerlässlich. Zu beachten bleibt auch, dass gerade die Bestimmung gerinnungsphysiologischer Parameter präanalytischen Einflüssen und Störungen (Blutentnahme, Transport- und Temperaturbedingungen, Intervall bis zur Analytik) unterliegt, die Ursache abweichender Laborergebnisse sein können.

Eine pauschalisierte Bewertung des Thromboserisikos ohne Kenntnis von Anamnese und Klinik verursacht häufig Unsicherheit

Einteilung des VTE-Risikos nach eingriffsbezogenen Kriterien

Die aktuellen S3-Leitlinien der DGGG sehen bei anstehenden gynäkologischen Operationen primär eine Einteilung nach Art, Umfang und Dauer des Eingriffs bzw. der Grunderkrankung (z. B. malignom) in 3 Kategorien (niedriges, mittleres, hohes VTE-Risiko) vor [31]. Die Stratifikation der Patientinnen erfolgt in eine dieser Gruppen, der jeweils Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe zugeordnet sind. Liegt zusätzlich ein dispositionelles Risiko vor, wird die Patientin in eine höhere Risikokategorie eingestuft. Demgegenüber schlägt das American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) in Anpassung an die **ACCP-Guidelines** eine Risikoklassifikation in 4 Gruppen (niedriges, moderat bis intermediäres, hohes und höchstes VTE-Risiko) vor [18, 24, 32]; zu jeder Risikostufe werden Empfehlungen zur VTE-Prophylaxe gegeben (■ **Tab. 3**). Eine Überlegenheit der 4-stufigen (ACOG, ACCP) gegenüber der 3-stufigen Risikoklassifikation (DGGG) ist unseres Wissens nicht dokumentiert.

Prinzipien der VTE-Prophylaxe

Perioperativen tiefen Venenthrombosen und embolischen Komplikationen kann durch eine Reihe von Maßnahmen wirksam vorgebeugt werden. Hierzu zählen:

- allgemeine Basismaßnahmen (Frühmobilisation; Atemgymnastik, Hochlagern der Beine, passive und aktive Bewegungsübungen mit isometrischer Kontraktion der Wadenmuskulatur)
- physikalische Maßnahmen (elastische Antithrombose- bzw. graduierte Kompressionsstrümpfe; intermittierende pneumatische Kompression; elektrische Stimulation der Wadenmuskulatur)
- medikamentöse Maßnahmen (Pharmakoprophyaxe mittels Antikoagulation)

Beurteilungskriterien der Verfahren zur VTE-Prophylaxe sind primär ihre Wirksamkeit und Sicherheit bzw. ihr **Nutzen-Risiko-Verhältnis**. Weiterhin sollten Kosten, Akzeptanz bzw. Compliance, Patientenzufriedenheit, Durchführbarkeit bzw. adäquate Umsetzung im klinischen Ablauf in Betracht gezogen werden. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte ergeben sich einige bemerkenswerte Unterschiede zwischen den für die Risikostufen 2 und 3 (■ **Tab. 3**) zur Wahl stehenden Verfahren.

Prinzipielle Vor- und Nachteile der verschiedenen Optionen zur VTE-Prophylaxe

Antikoagulanzen gleich welcher Substanzgruppe können, auch in prophylaktischer Dosierung verabreicht, eine Blutungsneigung, im Einzelfall auch manifeste Blutung induzieren, da die verschiedenen derzeit verfügbaren Medikamente nicht selektiv antithrombotisch, sondern zugleich antihämostatisch wirken und somit die physiologische Blutstillung hemmen. Demgegenüber besitzen physikalische Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe den Vorteil, keine Blutungsneigung auszulösen. Die ACCP-Guidelines empfehlen deshalb, graduierte **Kompressionsstrümpfe** oder intermittierende pneumatische Kompressionsverfahren bei Patienten einzusetzen, bei denen eine perioperative medikamentöse Thromboseprophylaxe wegen eines vorbestehenden Hämostasedefekts und des daher erhöhten Blutungsrisikos kontraindiziert ist [32]. Die mechanische Thromboseprophylaxe hat allerdings den Nachteil, dass ihre Anwendung aufwendiger als die Antikoagulation ist. Zudem ist eine mechanische Prophylaxe nur dann wirksam, wenn sie korrekt durchgeführt wird; ist dies nicht gewährleistet, können die Verfahren sogar eher thrombosefördernd wirken [32]. Dies gilt auch bei inadäquater Durchführung der intermittierenden pneumatischen Kompression, die sich – im Gegensatz zu Großbritannien und den USA – in Deutschland aus ökonomischen Gründen („kostspielige Zusatzmaßnahme“) trotz bewiesener Wirksamkeit [24, 33] kaum durchgesetzt hat. Die Effizienz einer elektrischen Wadenstimulation zur VTE-Prophylaxe ist bisher nicht durch randomisierte Studien belegt.

Praxisrelevante Probleme und Begriffswirrwarr: Kompressions- oder Antithrombosestrümpfe?

Medizinische Kompressionsstrümpfe (farbig) werden nach einem standardisierten, qualitätskontrollierten Verfahren in 4 **Kompressionsklassen** hergestellt, aber *nicht* zur akuten Thromboseprophylaxe bettlägeriger Patienten verwendet. Für elastische Antithrombosestrümpfe (weiß), wie sie als medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe (MTPS) von den meisten operativen Disziplinen in Deutsch-

Liegt zusätzlich ein dispositionelles Risiko vor, wird die Patientin in eine höhere Risikokategorie eingestuft

Physikalische Maßnahmen zur VTE-Prophylaxe lösen keine Blutungsneigung aus

Eine nicht korrekt durchgeführte mechanische Prophylaxe kann sogar eher thrombosefördernd wirken

Der international übliche Begriff „graduated compression stockings“ ist missverständlich

Die Sectio als solche ist ein dispositioneller VTE-Risikofaktor

land routinemäßig eingesetzt werden, existieren bisher keine verbindlich vorgeschriebenen Kriterien zu Größe, Größenbestimmung, Druck und Druckverlauf am Bein. Eine europäische Vornorm (ENV 12719) hat 2001 zwar Vorgaben zur Längs- und Querdehnung des Materials und zum **proximal abnehmenden Druckverlauf** (13–18 mmHg im Knöchelbereich, 60–80% dieses Andrucks unterhalb des Knies, 30–70% ab Mitte Oberschenkel) gemacht, aber diese Werte sind empirisch festgelegt. Der international übliche Begriff „graduated compression stockings“ ist missverständlich. Erst recht sind zugehörige Studien kritisch zu hinterfragen, da zumeist Antithrombosestrümpfe (MTPS), keineswegs aber normierte Kompressionsstrümpfe eingesetzt wurden. Dies betrifft beispielsweise eine Empfehlung des National Institute for Health and Care Excellence [34], der eine Auswertung von 9 randomisierten, kontrollierten Studien unter Einschluss von über 1300 Patienten zugrunde liegt [35]. Die aktuellen ACCP-Guidelines führen unter mechanischer VTE-Prophylaxe zutreffend jetzt auch „elastic stockings“ an [36]. Praxisrelevante Probleme kommen hinzu:

- Elastische MTPS sind individuell nicht angepasst.
- Ein graduierter Anlagedruck am Bein ist nicht gewährleistet.
- Schlecht sitzende MTPS (z. B. Schnürfurchen in der Kniekehle) sind geradezu kontraproduktiv für die VTE-Prophylaxe.
- Die Compliance der Patienten ist gering (Unbequemlichkeit, Wärmestau, Juckreiz; MTPS werden bei stationärer Behandlung nach dem Baden oder Gehen oft nicht wieder angezogen).

Die aktuellen DGGG-Leitlinien verzichten auf eine allgemeine Empfehlung zum Einsatz von MTPS [31]. Andererseits gilt: Kann wegen bestehender Kontraindikation keine medikamentöse VTE-Prophylaxe vorgenommen werden, ist unbedingt auf eine penible Durchführung mechanischer Maßnahmen zu achten.

Frage aus der Praxis: Sind nach Sectio caesarea Antithrombosestrümpfe indiziert, auch wenn kein Zusatzrisiko besteht?

Patientinnen nach Sectio caesarea haben gegenüber Schwangeren, die vaginal entbunden wurden, eine bis zu 7-fach höhere Thrombosegefährdung. So liegt die Rate venöser Thromboembolien (VTE) bei 0,173 pro 1000 nach vaginaler Entbindung, hingegen zwischen 0,424 und 0,521 pro 1000 nach Kaiserschnittentbindung, ist nahezu doppelt so hoch bei notfallmäßiger Sectio und steigt auf 1,2 pro 1000 nach Notfall-Sectio bei Patientinnen >35 Jahre an [29]. Die Kaiserschnittentbindung als solche ist daher als dispositionelles Risiko einer VTE zu bewerten. Gleichwohl ist nach Sectio caesarea keine generelle medikamentöse VTE-Prophylaxe geboten, sofern *keine* unspezifischen Gefährdungspotenziale (z. B. Alter >35 Jahre, Gewicht >80 kg) und *keine* definierten thrombophilen Risikodeterminanten vorliegen. Nutzen-Risiko-Analysen belegen, dass in solchen Fällen keine VTE-Prophylaxe mit Heparin indiziert ist [29]. Als Methode der Wahl werden hier die **Frühmobilisation** und – für die Dauer des Krankenhausaufenthalts – Antithrombosestrümpfe empfohlen [30]. Diese Empfehlung stützt sich nicht auf eine kontrollierte klinische Studie in der Geburtshilfe, sondern beruht auf indirekten Schlussfolgerungen an allgemein chirurgischen Patienten [30]. Spezielle Aspekte der medikamentösen VTE-Prophylaxe nach Kaiserschnittentbindung werden in Teil II dieser Beitragsreihe dargestellt.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. R.E. Scharf F.A.H.A.

Institut für Hämostaseologie, Hämotherapie und Transfusionsmedizin und Hemophilia Comprehensive Care Center, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
rscharf@uni-duesseldorf.de

Danksagung. Die Autoren danken Frau Uta Vandercappelle und Frau Heike Lehoux für redaktionelle Assistenz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R.E.S. ist Berater von Bayer HealthCare, Biotest, CSL Behring und Pfizer und hat Forschungsförderung für „investigator-initiated trials (unrestricted grants)“ von Baxter Deutschland und CSL Behring sowie Vortragshonorare dieser pharmazeutischen Unternehmen erhalten. M.A.P. gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Heit JA (2008) The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28(3):370–372
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al (2012) Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 125(1):188–197
- Raskob GE, Silverstein R, Bratzler DW et al (2010) Surveillance for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: recommendations from a national workshop. *Am J Prev Med* 38(4 Suppl):S502–S509
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al (2007) Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 98(4):756–764
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN et al (1998) Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 158(6):585–593
- Fuchs TA, Brill A, Wagner DD (2012) Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32(8):1777–1783
- Egeberg O (1965) Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 13:516–530
- Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS et al (1981) Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 68(5):1370–1373
- Mannhalter C (2008) Molecular biology and haemostasis. *Haemostaseologie* 28(5):272–288
- Scharf RE (2011) Hemostatic disorders: clinical management based on molecular mechanisms. *Fortschr Neurol Psychiatr* 79(3):171–185 (quiz 186–178)
- Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ (1993) Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 90(3):1004–1008
- Bertina RM, Koeleman BP, Koster T et al (1994) Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369(6475):64–67
- Rosendaal FR, Reitsma PH (2009) Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 7(Suppl 1):301–304
- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM (1996) A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 88(10):3698–3703
- Bosler D, Mattson J, Crisan D (2006) Phenotypic Heterogeneity in Patients with Homozygous Prothrombin 20210AA Genotype. A paper from the 2005 William Beaumont Hospital Symposium on Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 8(4):420–425
- Sartori MT, Wiman B, Vettore S et al (1998) 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene promoter and fibrinolytic capacity in patients with deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 80(6):956–960
- Francis CW (2002) Plasminogen activator inhibitor-1 levels and polymorphisms. *Arch Pathol Lab Med* 126(11):1401–1404
- Krivak TC, Zorn KK (2007) Venous thromboembolism in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 109(3):761–777
- Greer IA (1999) Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 353(9160):1258–1265
- Greer IA (2000) The challenge of thrombophilia in maternal-fetal medicine. *N Engl J Med* 342(6):424–425
- Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW et al (2000) Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 342(6):374–380
- Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE (2003) A rebuttal: inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 89(4):769–770
- Bonnar J (1999) Can more be done in obstetric and gynecologic practice to reduce morbidity and mortality associated with venous thromboembolism? *Am J Obstet Gynecol* 180(4):784–791
- Clarke-Pearson DL, Abaid LN (2012) Prevention of venous thromboembolic events after gynecologic surgery. *Obstet Gynecol* 119(1):155–167
- Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ et al (2006) Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 4(3):529–535
- Scharf RE (2011) Cancer, thromboembolia and antithrombotic therapy: is there an anticoagulant of choice? *Dtsch Med Wochenschr* 136(47):2403
- Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM et al (2002) Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 162(11):1245–1248
- Statement NIHCDCC (1986) Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. *JAMA* 256:744–749
- Bates SM, Greer IA, Pabinger I et al (2008) Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 8th edn. *Chest* 133(6 Suppl):844S–886S
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al (2012) VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141(2 Suppl):e691S–e736S
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe eV (2009) S-3 Leitlinie zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie. <http://www.dggg.de/Leitlinien/1-7-1-thromboembolie-2009-kurzfassung.pdf>
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al (2008) Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edn). *Chest* 133(6 Suppl):381S–453S
- Nicolaides A, Goldhaber SZ, Maxwell GL et al (2008) Cost benefit of intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prophylaxis in general surgery. *Int Angiol* 27(6):500–506

34. National Institute for Health and Clinical Excellence (2007) Venous thromboembolism. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery. Clinical guideline No 46. <http://www.nice.org.uk/guidance/index>
35. Phillips SM, Gallagher M, Buchan H (2008) Use graduated compression stockings postoperatively to prevent deep vein thrombosis. *BMJ* 336(7650):943–944
36. Gould MK, Garcia DA, Wren SM et al (2012) Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141(2 Suppl):e227S–e277S
37. Gerhardt A, Scharf RE, Zotz RB (2009) Successful use of danaparoid in two pregnant women with heart valve prosthesis and heparin-induced thrombocytopenia Type II (HIT). *Clin Appl Thromb Hemost* 15(4):461–464
38. Gerhardt A, Zotz RB, Stockschrader M, Scharf RE (2007) Fondaparinux is an effective alternative anticoagulant in pregnant women with high risk of venous thromboembolism and intolerance to low-molecular-weight heparins and heparinoids. *Thromb Haemost* 97(3):496–497
39. Seidel H KH, Buchbinder S, Hoffmann T, Scharf RE (2014) Monitoring of argatroban and hirudin: what is the input of laboratory values in, real life? (zur Veröffentlichung eingebracht)
40. Schinzel H (2007) Einsatz von niedermolekularen Heparinen bei Niereninsuffizienz. *Vasc Care* 12(1):18–31
41. Hull RD, Pineo GF, Stein PD et al (2001) Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med* 161(16):1952–1960
42. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M et al (2012) Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141(2 Suppl):7S–47S
43. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jørgensen P (2009) Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD004318
44. Peedicayil A, Weaver A, Li X et al (2011) Incidence and timing of venous thromboembolism after surgery for gynecological cancer. *Gynecol Oncol* 121(1):64–69
45. Andtbacka RH, Babiera G, Singletary SE et al (2006) Incidence and prevention of venous thromboembolism in patients undergoing breast cancer surgery and treated according to clinical pathways. *Ann Surg* 243(1):96–101
46. Friis E, Horby J, Sorensen LT et al (2004) Thromboembolic prophylaxis as a risk factor for postoperative complications after breast cancer surgery. *World J Surg* 28(6):540–543
47. Kuderer NM, Khorana AA, Lyman GH, Francis CW (2007) A meta-analysis and systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants as cancer treatment: impact on survival and bleeding complications. *Cancer* 110(5):1149–1161
48. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A et al (2007) American Society of Clinical Oncology Guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 25(34):5490–5505
49. Chan WS (2009) The 'ART' of thrombosis: a review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 21(3):207–218
50. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE (2006) Pregnancy-associated venous thromboembolic disease: prediction, prevention, and therapy. *Hämostaseologie* 26(1):63–71
51. Zotz RB, Sucker C, Gerhardt A (2008) Thrombophilia in pregnancy: venous thromboembolism, fetal loss, preeclampsia, intrauterine growth restriction. *Hämostaseologie* 28(5):455–464
52. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF (2007) Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD004659
53. Gogarten W, Aken H van, Büttner J et al (2007) Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation. 2. überarbeitete Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anasth Intensivmed* 48:S109–S124

Redaktion

T. Dimpfl, Kassel
W. Janni, Ulm
R. Kreienberg, Landshut
N. Maass, Aachen
O. Ortmann, Regensburg
T. Strowitzki, Heidelberg
K. Vetter, Berlin
R. Zimmermann, Zürich

F. Martiny¹ · E. Jelinek¹ · M.C. Fleisch² · S. Flohé³

¹ Klinik für Orthopädie und orthopädische Chirurgie, Universitätsklinik Düsseldorf

² Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinik Düsseldorf

³ Klinik für Unfall- und Handchirurgie, Universitätsklinik Düsseldorf

Versorgung verletzter schwangerer Patientinnen

Zusammenfassung

Trauma bei Schwangeren ist die führende, nicht schwangerschaftsbedingte Todesursache bei Mutter und Fetus. Bei der Behandlung müssen charakteristische anatomische und physiologische Veränderungen beachtet werden. Die mit dem mütterlichen Schock einhergehende Hypotonie stellt aufgrund einer fehlenden Autoregulation des uterinen Blutflusses die Haupttodesursache des Fetus dar. Daher sind eine großzügige Sauerstoff- und Volumentherapie erforderlich. Weiterhin sollte ab der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) die Linksseitenlage gewählt werden, um einen ausreichenden venösen Rückstrom zum Herzen sicherzustellen. Untersuchung und Behandlung erfolgen gemäß dem Algorithmus des ATLS® („advanced trauma life support“) auch bei Schwangeren nach dem ABCDE-Schema („airway“, „breathing“, „circulation“, „disability“, „exposure“), an welches sich mit F die Untersuchung und Überwachung des Fetus anschließen. Die Angst vor einer Schädigung des Fetus durch ionisierende Strahlung darf nicht dazu führen, medizinisch indizierte radiologische Diagnostik bei Schwangeren zu unterlassen. Wenn vertretbar, sollte jedoch auf MRT (Magnetresonanztomografie) und Sonogramm ausgewichen werden. Es muss vermieden werden, schwangere Traumpatientinnen unterzudiagnostizieren und unterzubehandeln.

Schlüsselwörter

Schwangerschaft · Trauma · Präklinische Versorgung · Schockraum · Transport

Dieser Beitrag erschien ursprünglich in der Zeitschrift *Notfall+Rettungsmedizin* (2014) 17:341–255, DOI 10.1007/s10049-014-1877-0. Die Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung ist nur einmal möglich.

Anatomische und physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft können Verletzungen maskieren

Der wichtigste prognostische Faktor für das Überleben des Fetus scheint der Schweregrad der Verletzung zu sein

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags ist Ihnen bekannt,

- welche anatomischen und physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft vorliegen und wie diese die Untersuchung und Behandlung beeinflussen,
- welche Verletzungsmuster bei schwangeren Traumatpatientinnen zu erwarten sind,
- welche Besonderheiten bei Lagerung, Transport, Untersuchung und Behandlung von schwangeren Traumatpatientinnen zu beachten sind.

Hintergrund

Die Herausforderung bei der Behandlung schwangerer Traumatpatientinnen besteht darin, dass mit Mutter und Fetus 2 Patienten zu versorgen sind. Anatomische und physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft können Verletzungen maskieren und damit ihre Diagnose erschweren. Trotz relativer hämodynamischer Stabilität der Mutter kann der Fetus bereits asphyktisch sein.

Die Versorgung von schwerverletzten Schwangeren erfordert ein **interdisziplinäres Team** [1], das neben den üblichen an der Schockraumversorgung Beteiligten [2] auch **Gynäkologen** und **Neonatalogen** umfassen sollte. Diese Disziplinen sind jedoch laut Weißbuch der Schwerverletztenversorgung selbst im überregionalen Traumazentrum nicht zwingend gefordert [3], sondern fakultativ. Daher sollte der Notarzt bereits am Unfallort den Transport in ein Zentrum mit assoziierter Gynäkologie mit geburtshilflicher Abteilung und bestenfalls Neonatologie in die Wege leiten, sofern dies zeitlich vertretbar ist. Die frühzeitige Anforderung eines luftgebundenen Transports sollte bedacht werden.

Inzidenz und Ätiologie

Traumata sind für einen Großteil der Mortalität bei Schwangeren ursächlich. Hierbei sind neben Verkehrsunfällen Misshandlungen (überwiegend häusliche Gewalt) und Stürze führend [4]. Das **erhöhte Sturzrisiko** ist durch die vermehrte Gelenklaxizität, die Gewichtszunahme und den verlagerten Körperschwerpunkt der Gravida bedingt.

In einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2013 [5] wurde festgestellt, dass die vorhandene Literatur in Bezug auf Traumata bei Schwangeren limitiert ist. Der wichtigste prognostische Faktor für das Überleben des Fetus scheint der Schweregrad der Verletzung [6], insbesondere bei **hämorrhagischem Schock** der Mutter [7], zu sein. Der Fetus verstarb in den meisten Fällen beim Tod der Mutter, bei Plazenta- oder Uterusverletzung, direkter Verletzung des Fetus sowie hämorrhagischem Schock der Mutter ([8], in 80% der Fälle!).

Initial management of trauma in pregnancy

Abstract

Trauma in pregnant patients accounts for the majority of deaths unrelated to pregnancy of the mother and fetus. Anatomical and physiological changes during pregnancy need to be considered in the assessment and treatment of the patients. Hypotension associated with shock results in fetal compromise due to the lack of autoregulation in the uterine blood flow; therefore, oxygen and volume should be generously administered. Furthermore, after 20 weeks of gestation the pregnant patient should not be placed in a supine position but tilted 20° to the left to ensure venous return to the heart. Pregnant patients are assessed and treated according to the advanced trauma life support (ATLS®) concept in the ABCDE (airway, breathing, circulation, disability, exposure) order, followed by F for fetal assessment and surveillance. When warranted, imaging techniques using ionizing radiation should not be withheld because of fear for the unborn child. If justifiable, magnetic resonance imaging (MRI) and sonography should be applied. Care should be taken not to underdiagnose and undertreat the pregnant trauma patient.

Keywords

Pregnancy · Trauma · Preclinical care · Emergency room · Transport