



Labor im Dialog

1 / 2008

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

mit der Erstausgabe des „Labor im Dialog“ stellt sich Ihnen das Hämostasikum München vor. Wir verstehen uns als „Vollanbieter“ hämostaseologischer Labordiagnostik: Wir bieten die Blutentnahme - die oftmals heiklen präanalytischen Vorgaben für eine valide Gerinnungsdiagnostik vor Augen - im Hämostasikum an. Oder Blutproben werden durch unseren Kurierdienst abgeholt, der diese besonderen Bedingungen einhält (keine Sammelfahrten, sondern eine „sternförmige“ Aussendung der Fahrer). Überweisende Kollegen erhalten nicht nur einen Laborbefund, sondern – nach spätestens 10 Tagen - einen Arztbrief mit therapeutischen Empfehlungen. In

den Arztbrief gehen gleichwertig Laborbefund und Anamnese ein. Bei Blutentnahme im Hämostasikum erheben wir eine sorgfältige Anamnese. Oder der Patient füllt einen detaillierten Anamnesebogen in der Praxis des überweisenden Arztes aus, der mit den Blutproben verschickt wird. Wir lesen für Sie mit einem kritischen Auge die aktuelle Literatur und berichten Ihnen in kompakter Form über neue Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie von Blutgerinnungsstörungen. Diesen Zweck erfüllt „Labor im Dialog“, das mit dieser Ausgabe einen geburtshilflich-gynäkologischen Schwerpunkt setzt.

Thromboserisiken in der Schwangerschaft: Immobilisation und BMI neu bewertet

Aus einem höchst umfangreichen Datenmaterial – das norwegische Geburtsregister umfasst 613 232 Geburten - konnten Wissenschaftler um Jacobsen (1) schöpfen und klinisch fassbare prä- als auch postpartale Thromboserisiken neu bewerten. Immobilisation und hoher BMI erhöhten drastisch die Thrombosegefahr. Präpartale Immobilisation erhöht sogar das Thromboserisiko im Wochenbett.

Fall-Kontroll-Studien stützen ihre Schlussfolgerungen auf nur geringe Patientenzahlen mit limitierter statistischer Aussagekraft. Es wird aber eine Vielzahl von Risikofaktoren erfasst. Register-basierte Studien hingegen können auf große Patientenzahlen zurückgreifen, doch die Zahl an untersuchten Risikofaktoren ist in aller Regel überschaubar. Die Studie von Jacobsen et al. verknüpft die Vorteile beider Studientypen, um noch mehr

Aussagen zu typischen und untypischen Risikofaktoren in und nach der Schwangerschaft zu gewinnen. Es wurden nahezu die gleichen Fälle herangezogen wie zuvor bei einer rein-registerbasierten Studie. Die Kontrollgruppe wurde aber – im Gegensatz zu den Registerdaten aus den verschiedensten Krankenhäusern des Landes – nach exakt den gleichen Kriterien untersucht wie die detailliert dokumentierten Fälle. Das Resultat sind statistisch gut untermauerte Daten zu Risikosituationen in der Schwangerschaft und im Wochenbett. Letztlich gingen 559 Thrombosefälle und 1229 Kontrollpatientinnen in die Studie ein.

Von allen präpartalen Risiken ragen BMI und Immobilisation heraus. Ein BMI > 25 erhöht das Risiko nur um das 2-fache, Immobilisation für mehr als eine Woche um das 8-fache. In der Kombination addiert sich das Risiko nicht,

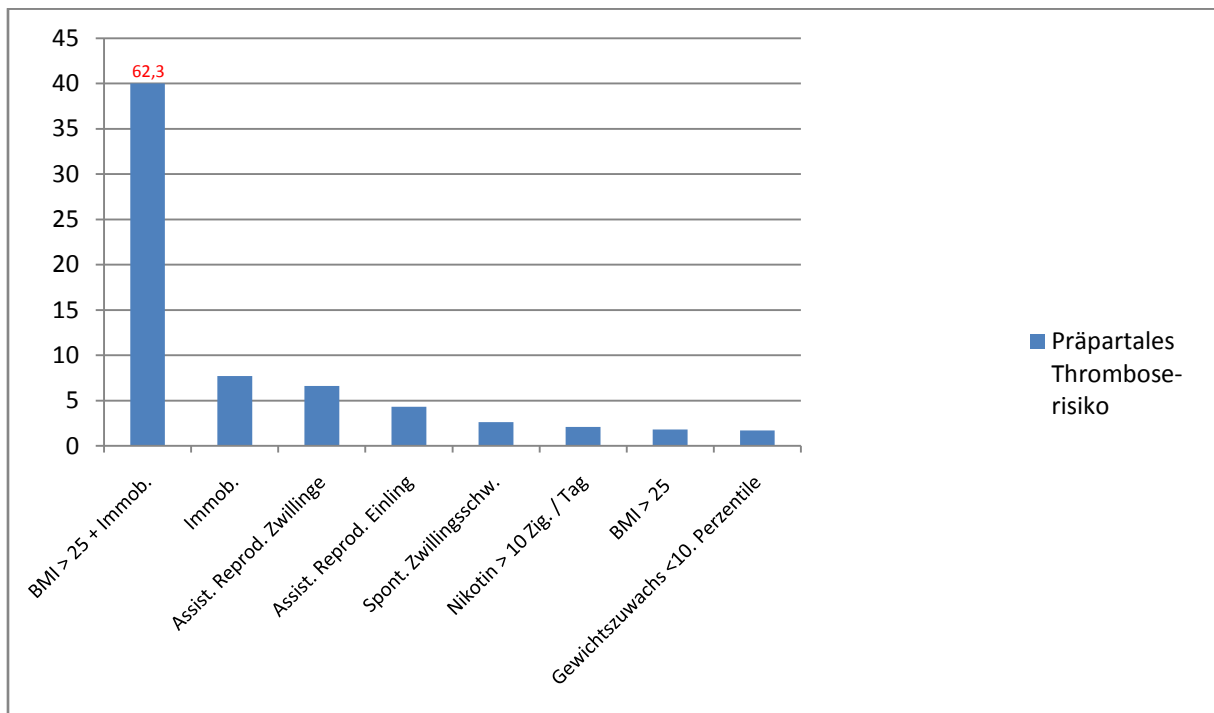
es potenziert sich sogar: Hoher BMI und Immobilisation lassen das Thromboserisiko um das mehr als 60-fache anwachsen. 80 % der immobilisierten Frauen erlitten innerhalb der ersten 4 Monate nach Immobilisation ein Thromboseereignis. Drei frühere Fall-Kontroll-Studien lieferten eher widersprüchliche Ergebnisse für das klinisch offenkundige Risiko Immobilisation. Der Stellenwert anderer Risiken bestätigt sich wie das Hyperstimulationssyndrom. Alter, geringer Zigarettenkonsum und auch Präeklampsie oder Gestationsdiabetes stellen dieser Studie zufolge kein Thromboserisiko dar.

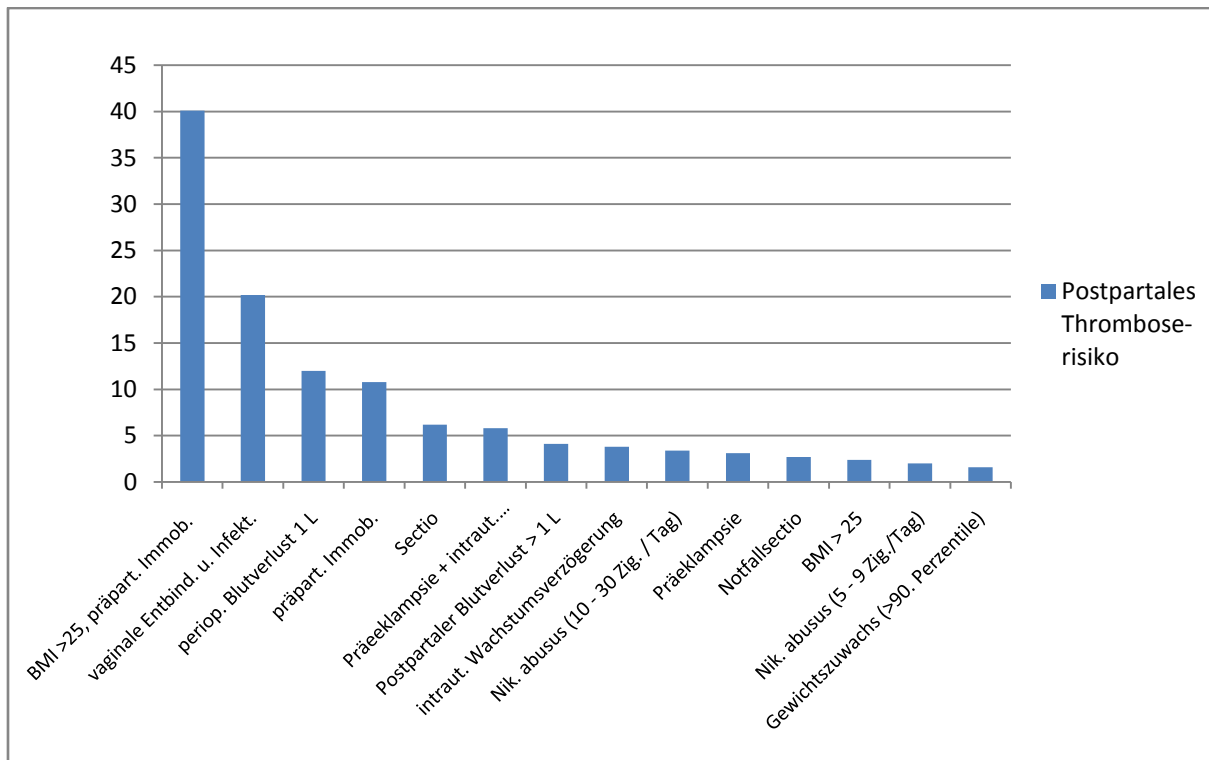
Bei der Auswertung der postpartalen Risiken gab es bemerkenswerte Ergebnisse: Eine präpartale Immobilisation erhöhte das Thromboserisiko im Wochenbett um das 11-fache. Zusammen mit einem hohen BMI war sogar von einem 40-fachen Risiko auszugehen. 54% der Frauen mit postpartaler Thrombose waren vor ihrer Entbindung mehr als 4 Wochen immobilisiert. Und nur die Notfall- nicht die geplante Sectio erhöht das Thromboserisiko. Kam es post partum bei einem operativen Eingriff „done on indication“ zu einem hohen Blutverlust, stieg das Thromboserisiko um das 12-fache an.

Die neuen ACCP guidelines (2) gehen nicht auf Adipositas und Immobilisation als Risiken ein, denen gezielt durch eine Thromboseprophylaxe zu entgegenen wäre. 25% aller Thrombosefälle im Wochenbett wiesen drei oder mehr Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie auf. Frauen mit solchen Risikokonstellationen wären Kandidaten für eine prolongierte Thromboseprophylaxe für mehr als eine Woche.

(1) Jacobsen et al. JTH 2008;6:905-12.

(2) Bates et al. Chest 2008;133:844-86.





Abortrate von Patientinnen mit thrombophilen Defekt sinkt unter Antikoagulation

Es ist die fünfte Studie, die die Wirkung einer Antikoagulation auf den Erhalt einer Schwangerschaft untersucht (3). Nach der quasi-randomisierten Studie von Gris et al. (4) veröffentlichte ein holländisches Team nun eine prospektive Beobachtungsstudie zur Abortrate unter antikoagulatorischer Therapie.

Ausgewählt wurden Patientinnen mit einem Antithrombin-, Protein C- oder S-Mangel und deren leiblich Verwandte. Eine Antikoagulation wurde allen defizienten Patientinnen während der gesamten Schwangerschaft und in den ersten sechs Wochen post partum empfohlen. Nicht-defizienten Verwandten wurde zu dieser Vorgehensweise nur bei positiver Eigenanamnese einer Venenthrombose geraten. Antikoaguliert wurde hauptsächlich mit niedermolekularem Heparin in therapeutischer Dosierung, aber auch mit unfraktioniertem Heparin oder in den Wochen 16 bis 36 sogar mit Cumarinderivaten.

55 Patientinnen gingen letztlich in die Auswertung ein. 26 (also 70%) defiziente Frauen erhielten eine Antikoagulation gegenüber 3 (17%) nicht-defizienten Frauen. Keine der 26 defizienten Patientinnen unter

Antikoagulation hatte einen Abort zu beklagen, sehr wohl aber 5 von 11 (45%) defizienten Frauen ohne Antikoagulation. Weitere thrombophile Defekte wie z.B. die häufige Faktor V Leiden-Mutation waren in keiner dieser Gruppen häufiger nachzuweisen. Statistisch fand sich kein Unterschied zwischen defizienten Frauen unter Prophylaxe und unbehandelten nicht-defizienten Frauen.

Vier der fünf Studien, so auch diese Studie, beurteilen eine Antikoagulation von Frauen mit Abortneigung vorteilhaft. Methodisch erfüllt keine der Studien hohe Ansprüche. Der Zahl der Patientinnen war meist gering, eine regelgerechte Randomisierung wurde nicht durchgeführt, ein Kontrollarm aus unbehandelten oder mit Placebo versorgten Patientinnen war nicht vorgesehen. Natürlich ist aus ethischer Sicht ein Studiendesign mit einer klassischen Kontrollgruppe bedenklich, aber so stehen weiterhin Empfehlungen „auf wackeligen Beinen“. Die Studien liefern dennoch eine Rationale, im Einzelfall eine Antikoagulation zu empfehlen.

(3) Folkeringa et al. Br J Haematol 2007;136:656-61.

(4) Gris et al. Blood 2004;103:3695-9.

Thrombose unter postmenopausaler Hormonsubstitution: Macht die Blutgruppe den Unterschied?

Seit langem ist der Einfluss der Blutgruppe auf das Thromboserisiko bekannt. Unter postmenopausaler Hormonsubstitution scheint die Blutgruppe eine besondere Rolle zu spielen. Doch warum erhöht die Blutgruppe A, B oder AB unter dieser Medikation so deutlich das Thromboserisiko? Möglicherweise ist der Faktor VIII-Spiegel der Schlüssel.

Die orale postmenopausale Hormonsubstitution stellt ganz im Gegensatz zur transdermalen Applikation ein Thromboserisiko dar. Diese Beobachtung verdanken wir im Besonderen der ESTrogen and THrombo-Embolic Risk Study, kurz ESTHER-Studie. 271 Fälle mit „idiopathischer“ Venenthrombose wurden mit 610 gemachten Kontrollen verglichen. Die Daten dieser Studie waren Ausgangspunkt, den Zusammenhang zwischen Blutgruppe und Thromboserisiko zu beleuchten (5).

Die Kombination aus Blutgruppe „nicht-0“ und oraler Hormonsubstitution bewirkte ein zusätzliches 5,4-faches Risiko, unabhängig von dem Einzelrisiko infolge Blutgruppe oder oraler Hormongabe. Dieses zusätzliche Risiko hatte nach dem Rechenmodell der Autoren einen Anteil von 68% am Gesamtrisiko aus Blutgruppe und oraler Hormongabe. Kein überschießendes Risiko zeigte das Zusam-

enspiel von Blutgruppe mit transdermalen Gabe, BMI, Varikosis, Familienanamnese, Faktor V Leiden oder Prothrombin G20210A-Polymorphismus. Faktor VIII wurde nicht untersucht.

Im Gegensatz zur transdermalen Applikation müssen bei oraler Anwendung aufgrund des First-pass-Effektes höhere Dosierungen verabreicht werden und dadurch wird die Synthese von Gerinnungsfaktoren in der Leber verstärkt. Faktor VIII steht zudem unter dem Einfluss der Blutgruppe und steigt kontinuierlich mit dem Alter an. Hohe Spiegel dieses Gerinnungsfaktors gilt heute als unabhängiges Risiko für venöse Thromboembolien, vergleichbar der Faktor V Leiden-Mutation. Für eine familiäre Komponente gibt es etliche Indizien. In der Summe steigern orale Hormongabe, Blutgruppe, Alter und Genotyp via eines hohen Faktor VIII-Spiegels das Thromboserisiko deutlich.

(5) Canonico et al. Thromb & Haemost 2008;99:246-8.

Veranstaltungshinweis

Herr Dr. A. Rank wird am 11. Oktober 2008 zu geburtshilflich gynäkologischen Thromboserisiken im Rahmen des Seeoner Gerinnungsforums sprechen. Das detaillierte Programm finden Sie auf www.haemostasikum.de.

Herausgegeben von:

Hämostasikum München

Priv.-Doz. Dr. med.

Christian M. Schambeck

Laborarzt – Hämostaseologie

Haderunstr. 10

81375 München

Tel. 089/520 46 16-0, Fax: -16

E-Mail: info@haemostasikum.de

Internet: www.haemostasikum.de