



Thrombozyten assoziierte Schwangerschaft Komplikationen

HÄMOSTASEOLOGIE UPDATE 2019
20. NOVEMBER 2019





Schwangerschaft und Hämostase

■ Hyperkoagulabilität:

- erhöhte Faktoren Konz.:	II und V	+/-	
	Fibrinogen (I)	++	(100%)

Hypothesen der Gestation Thrombozytopenie

- Physiologische Hämodilution in der Schwangerschaft
- erhöhter Plättchenverbrauch im Bereich des Mutterkuchens
- Erhöhte Thrombozytenaggregation aufgrund erhöhter Thromboxane A₂-Spiegel

■ Thrombozytopenie:

6 -12 % aller Schwangeren:

< 150.000 – 100.000 / μ L



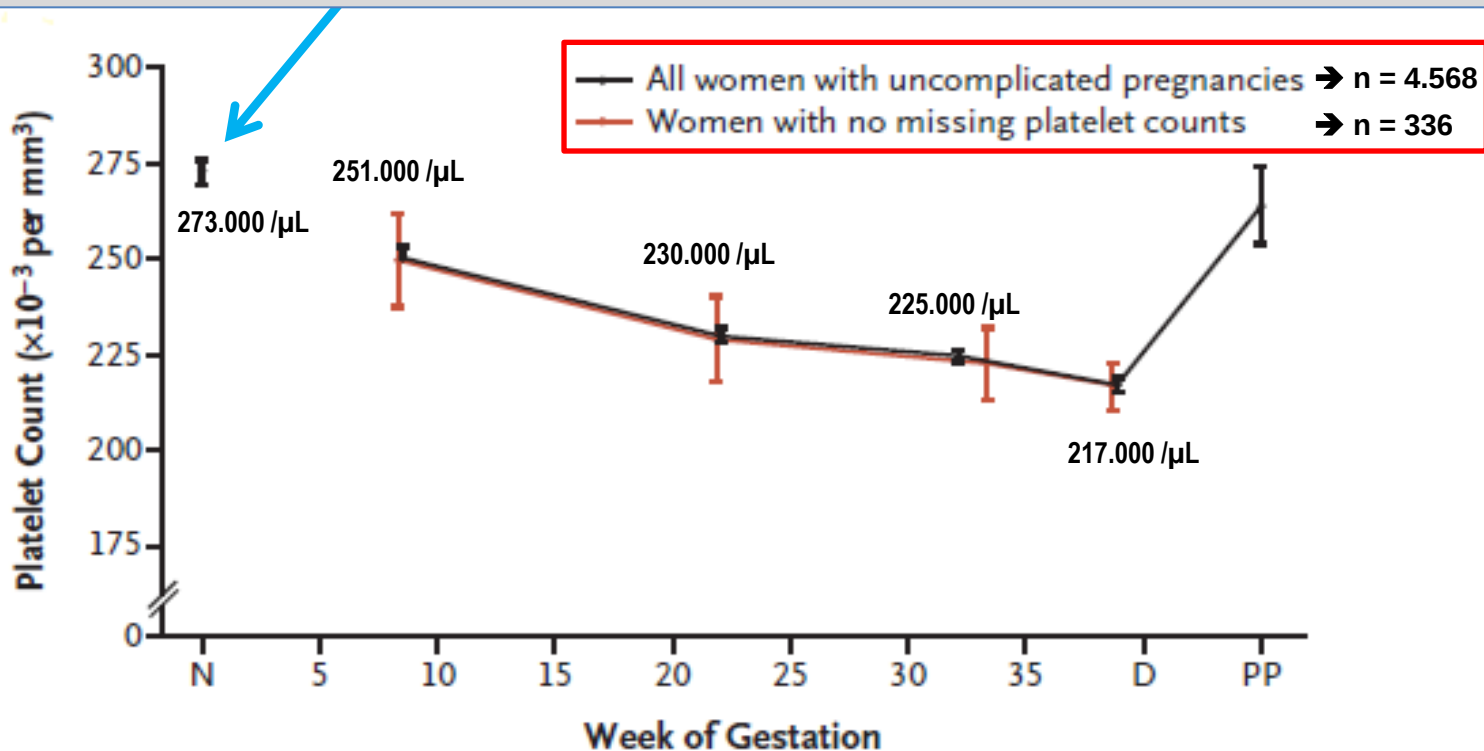


Platelet Counts during Pregnancy

Reese et al. N Engl J Med. 2018;379:32-43

Mittelwerte Vergleich

- Unterschied Nichtschwangere vs. I. Trimester → ~ 8 %
- Veränderung I. vs. II. Trimester → ~ 8 %
- Veränderung I. vs. III. Trimester → ~ 10 %





Platelet Counts during Pregnancy

Reese et al. N Engl J Med. 2018;379:32-43

2.586 Frauen mit Komplikationen während der Schwangerschaft

Complication	No. (%)	US prevalence (%)	Platelet counts <80,000/ μ L No. (%)
Hypertension, including preeclampsia	1,469 (20.0%)	10.5% ¹	17 (1.2%)
HELLP syndrome	25 (0.3%)	0.7% ²	7 (28%)
Diabetes	668 (9.1%)	7.0% ³	9 (1.3%)
Preterm birth (<37 weeks)	1,199 (16.3%)	12.0% ⁴	16 (1.3%)
Stillbirth	110 (1.5%)	0.6% ⁵	4 (3.6%)
Placental abruption, previa, accreta	39 (0.5%)	1.7% ⁶⁻⁸	0
No. of complications	3510		2% (n=53)



Platelet Counts during Pregnancy

Reese et al. N Engl J Med. 2018;379:32-43

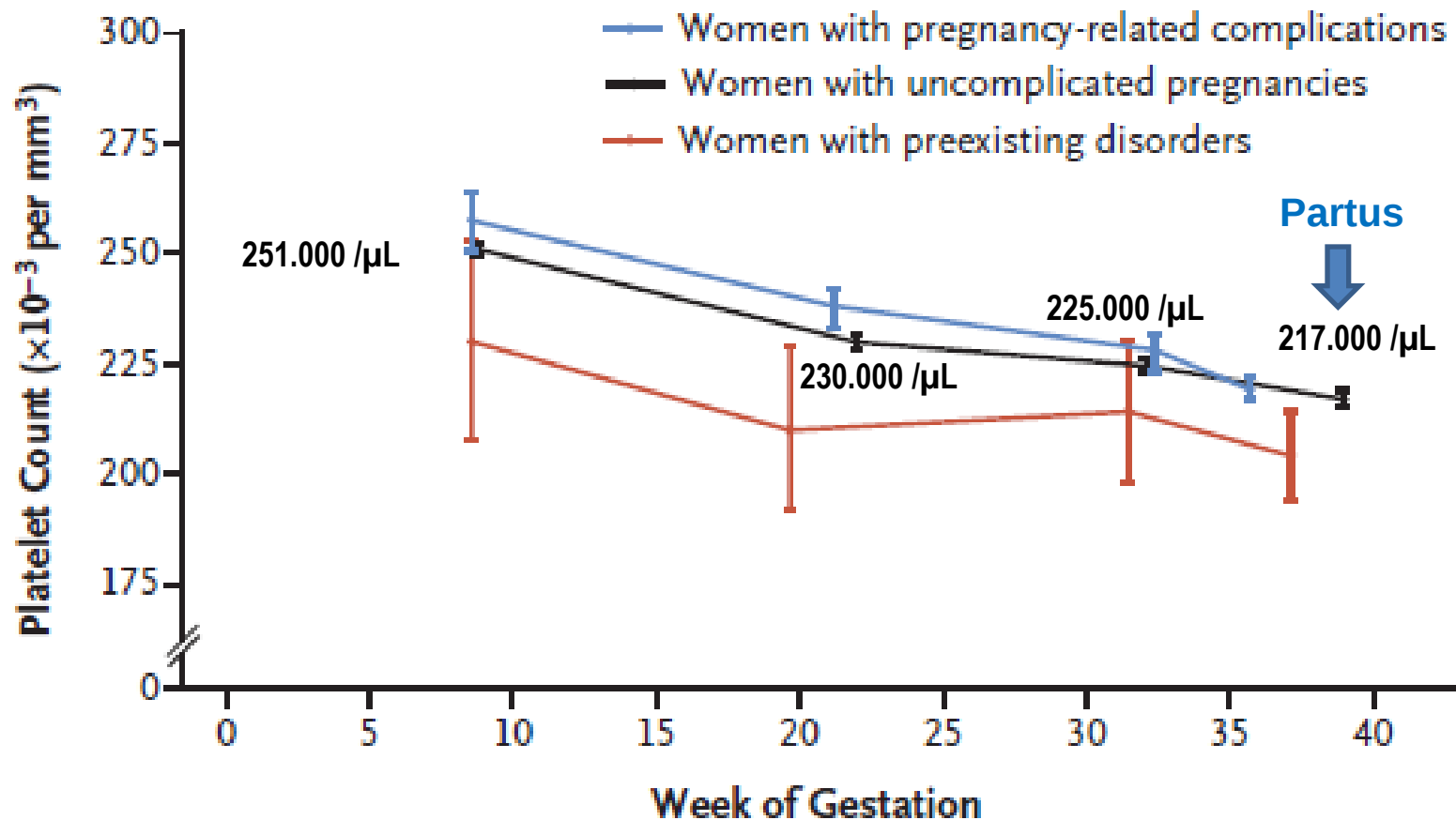
197 Frauen mit präexistenten Thrombozytopenie – assoziierten Erkrankungen

Disorder	No. (%)	Platelet counts <80,000/ μ L No. (%)
Immune thrombocytopenia (ITP)	24 (0.3%)	13 (54.2%)
Systemic lupus erythematosus (SLE)	67 (0.9%)	4 (6.0%)
Human immunodeficiency virus (HIV)	40 (0.5%)	1 (2.5%)
Hepatitis	71 (1.0%)	1 (1.4%)
No. of preexisting disorders	202	9,6% (n =19)



Platelet Counts during Pregnancy

Reese et al. N Engl J Med. 2018;379:32-43





Platelet Counts during Pregnancy

Reese et al. N Engl J Med. 2018;379:32-43

Gestationsthrombozytopenie:

Thrombozytopenie
~ 5 Mal häufiger
3. vs. 1. Trimester

- Thrombozyten $< 150.000 /\mu\text{l}$ → Trim I: 1,8 %; Trim II: 4,8 %; Trim III: 8,5 %; Geburt: 9,9 %
- Thrombozyten $< 80.000 /\mu\text{l}$ → $n = 5/12$ (0,1 %) während Schwangerschaft und/oder Geburt

Platelet count (per mm^3) < 80.000 Women with uncomplicated pregnancies alternative cause for thrombocytopenia	First Trimester	Second Trimester	Third Trimester	Delivery
		number of women (percent)		
60,000–79,000	0	2 (0.1)	1 (<0.1)	3 (0.1)
$< 60,000$	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0

$n = 2$ → ITP

$n = 2$ → Pseudo Thrombozytopenie (in vitro Verklumpung)

$n = 2$ → Fehlbestimmung

$n = 1$ → hereditäre Thrombozytopenie

$n = 5$ → Gestationsthrombozytopenie





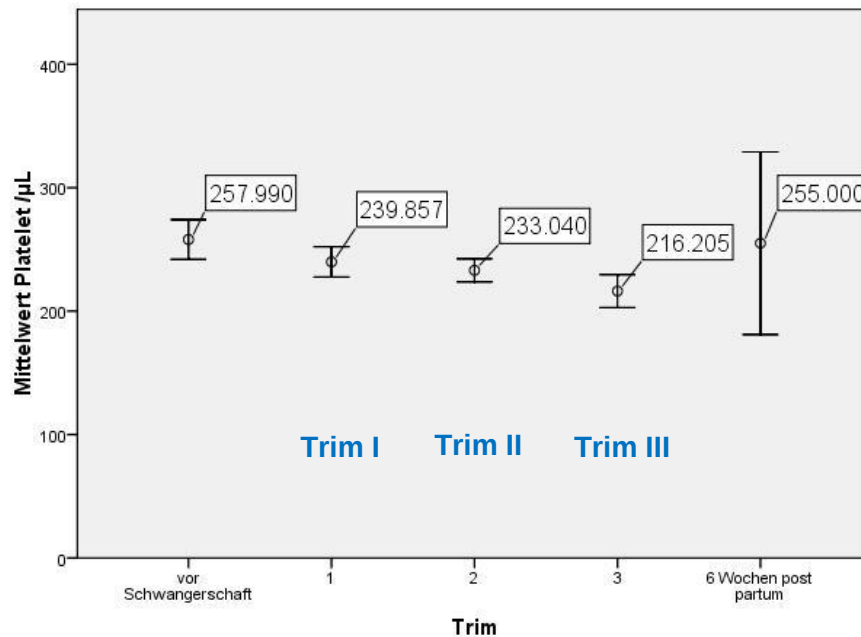
Monitoring of Platelets during Immunologic treatment for the prevention of recurrent abortion

Tsikouras P, Rath W, Mehling I, v.Tempelhoff G-F. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2019 in press

210 Frauen mit ≥ 3 Fehlgeburten vor Schwangerschaft und vor jedem IVIG Zyklus

24 Monate Intervall (1/2016 bis 12/2017)

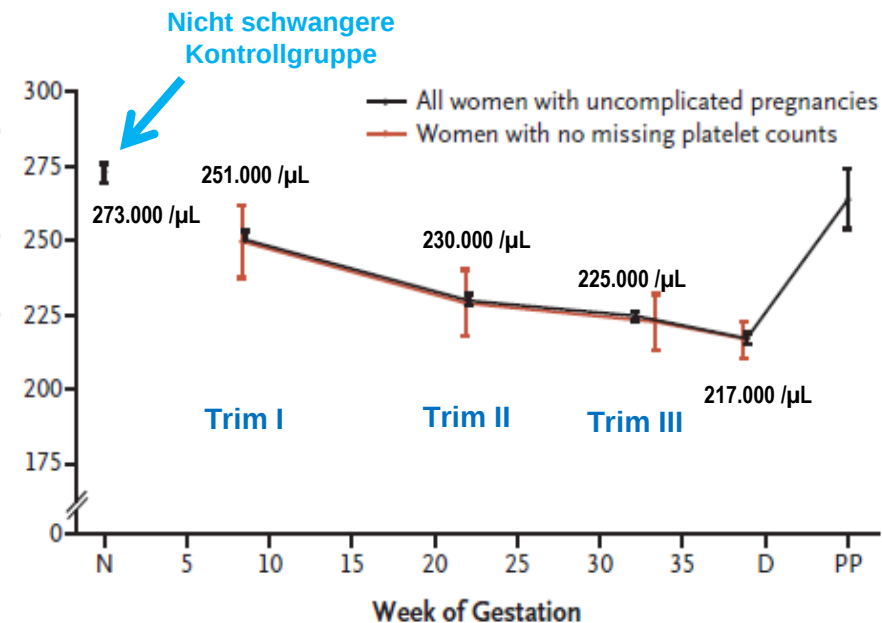
Wehrfritz O et al. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2019



Error Bars: 95% CI

Platelet Counts during Pregnancy

Reese et al. N Engl J Med. 2018





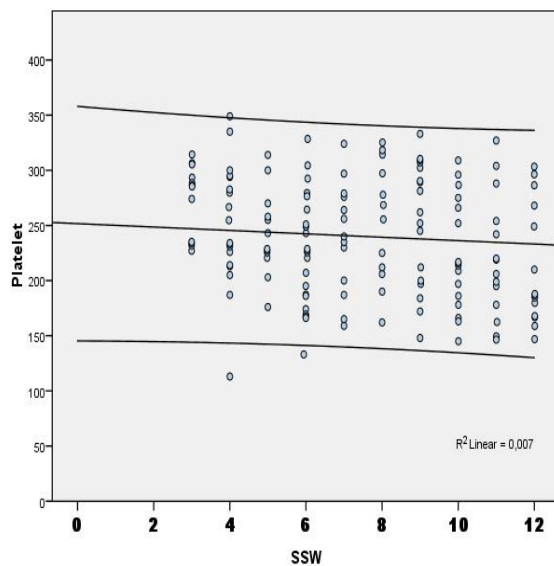
Monitoring of Platelets during Immunologic treatment for the prevention of recurrent abortion

Tsikouras P, Rath W, Mehling I, v.Tempelhoff G-F. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2019 in press

210 Frauen mit ≥ 3 Fehlgeburten Bestimmungen vor jedem IVIG Zyklus
24 Monate Intervall (1/2016bis 12/2018)

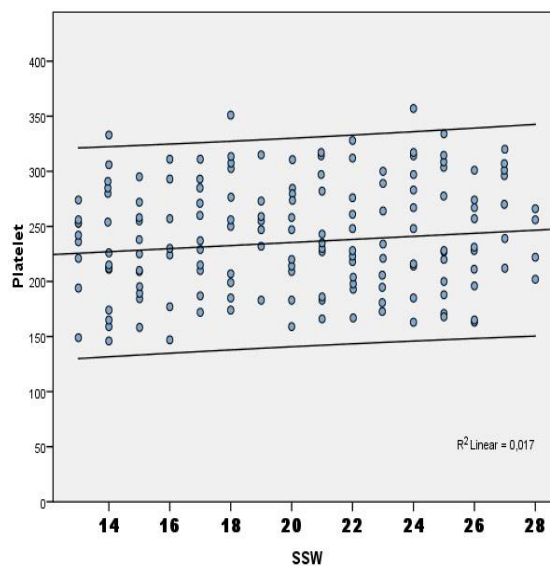
Erste Trimester

$r = -0,08$; n.s.



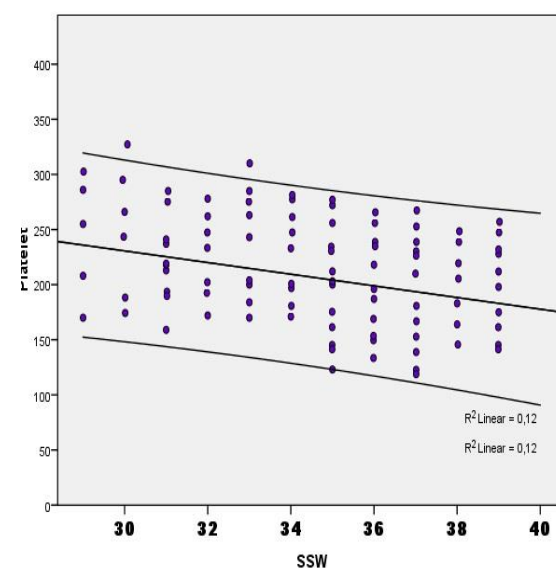
Zweites Trimester

$r = 0,13$; n.s.



Drittes Trimester

$r = -0,34$; $p 0,03$

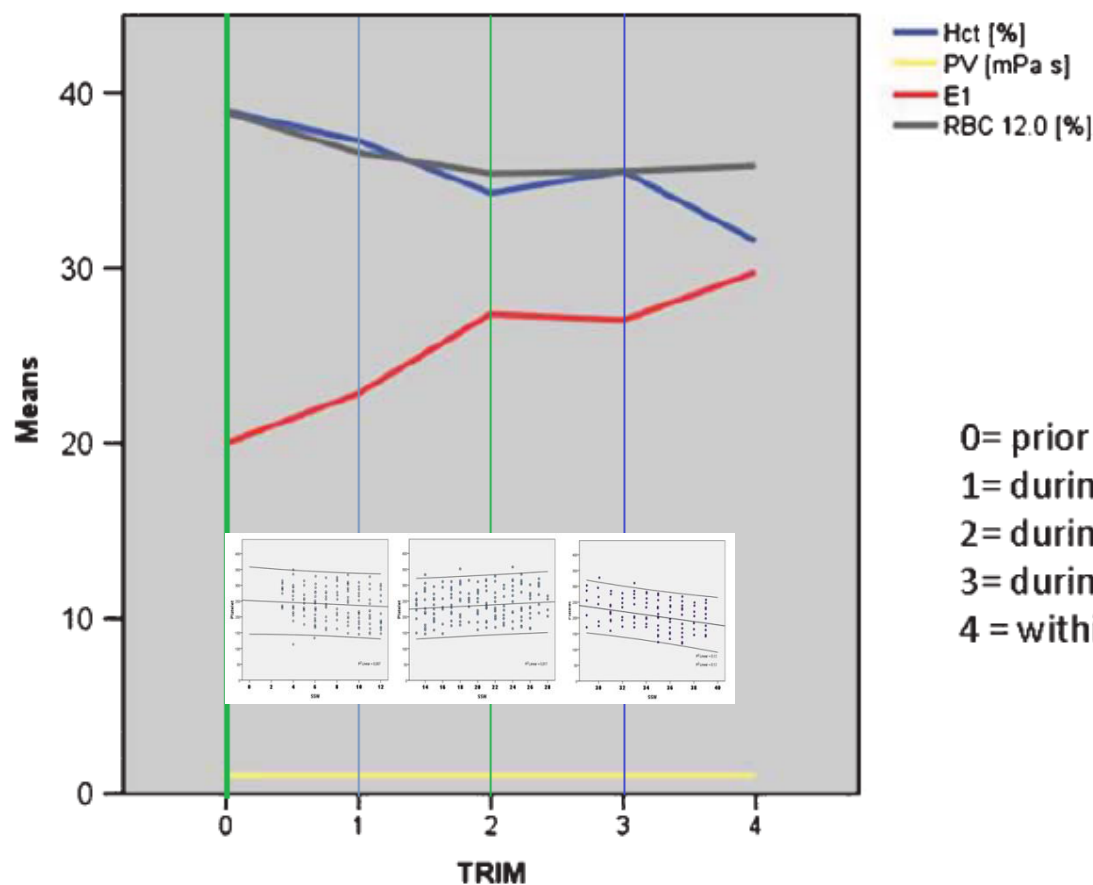




Bloodrheology during normal pregnancy

Tsikouras P, Wehrfritz O, Rath W, v.Tempelhoff G-F. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2018;69:101-14

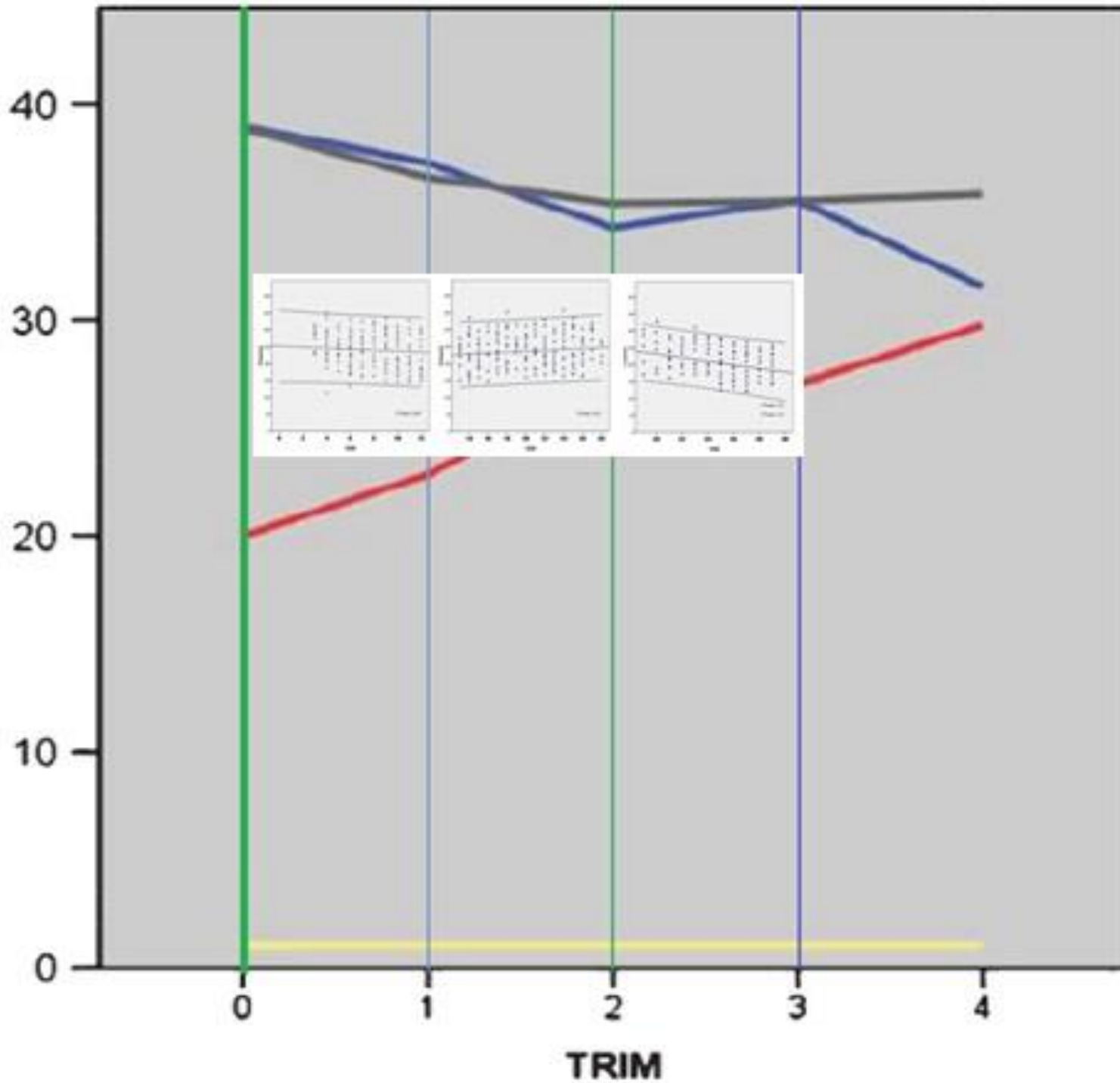
945 pregnant women in the course of their pregnancy (n= 1.259) and upto 1 week post partum (n=654)



Veränderungen vor SS bis 3. Trimenon

HCT: - 9,0 %
 PV: ± 0 %
 RBC agg: + 30 %
 RBC def: - 5%

0= prior to pregnancy
 1= during 1st Trimester
 2= during 2nd Trimester
 3= during 3rd Trimester
 4 = within 1st week of puerperium





Dynamic Platelet Function testing in 21 third trimester pregnant women and 21 healthy controls

Cowman J, Müllers S, et al. Sci Rep. 2017 ;7:6354.

Parallel-plate flow chamber coated with immobilized VWF digital-image microscopy / platelet-tracking software

- Platelet Tracks → number of platelets that interact with the VWF surface (via GP-1b alpha).
- Translocating Platelets → the number of platelets that translocate over VWF.
- Translocating Speed → the average speed at which platelet translocation occurs.
- Static Platelets → the number of platelets that stably adhere to the VWF-coated surface (via GP IIb IIIa)
- % Surface Coverage → percent surface coverage on the final frame.

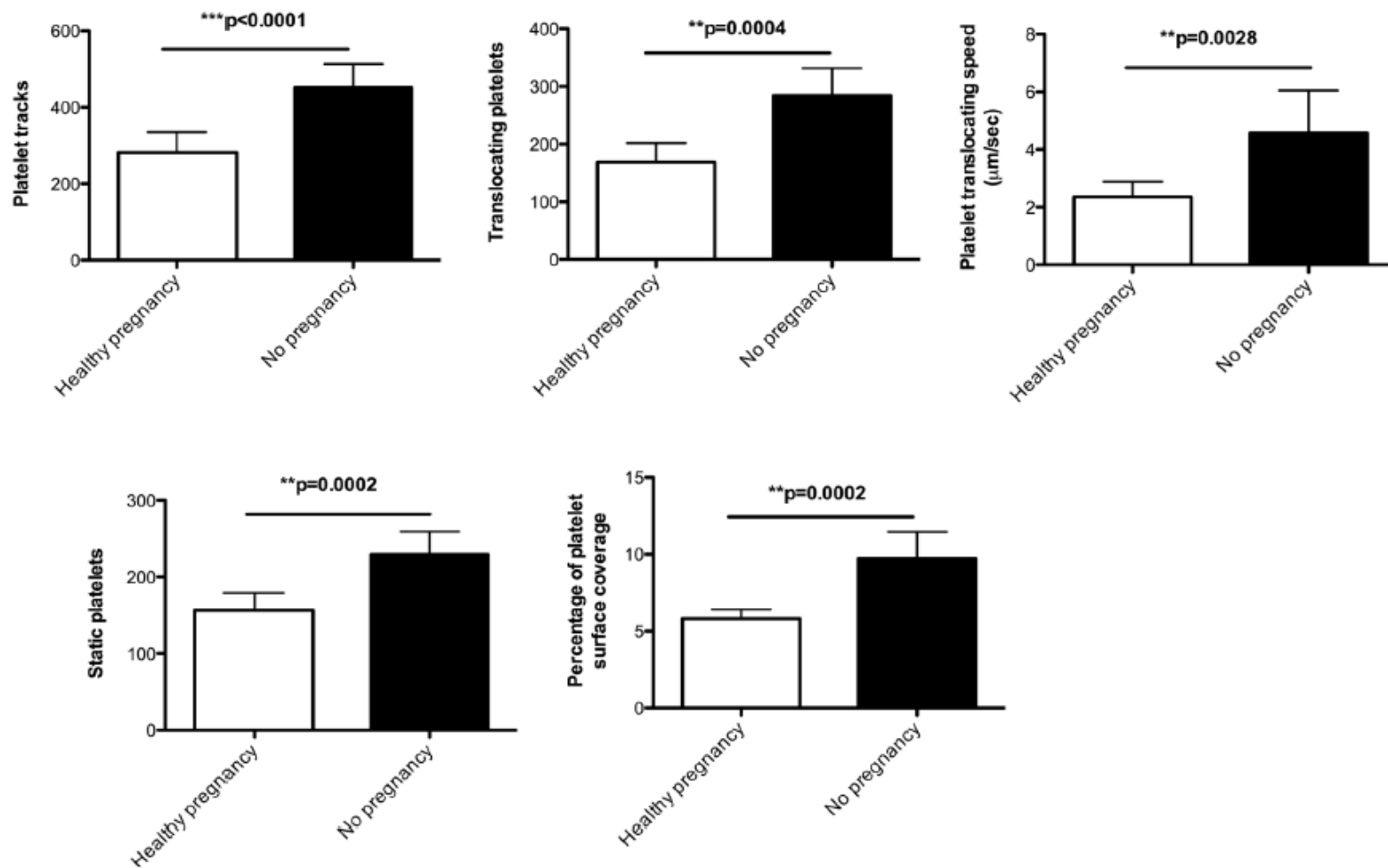




Dynamic Platelet Function testing in pregnant women and healthy controls

Cowman J, Müllers S, et al. Sci Rep. 2017 ;7:6354.

Schwangere Frauen im dritten Trimester (n = 21) vs. gesunde Nichtschwangere (n = 21)

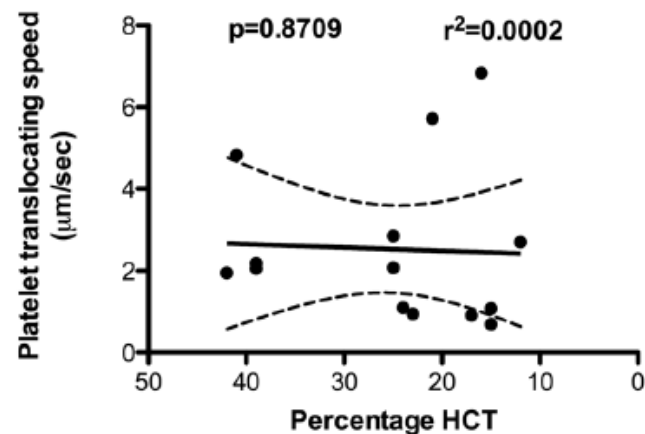
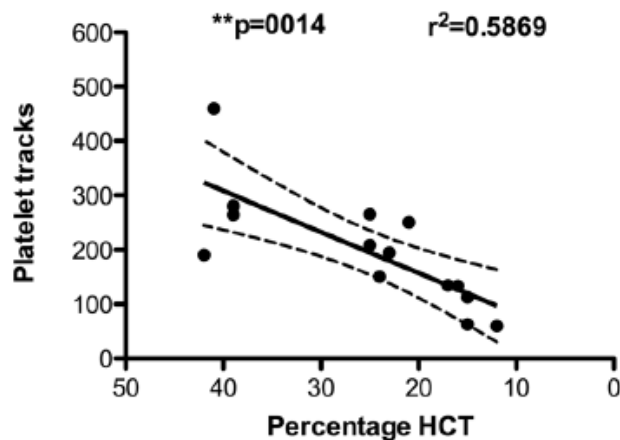
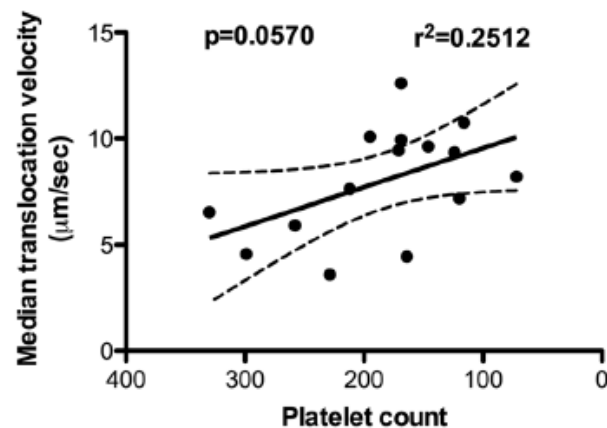
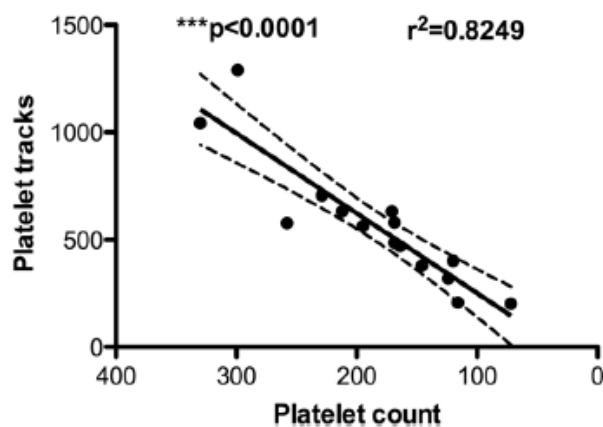




Dynamic Platelet Function testing in pregnant women and healthy controls

Cowman J, Müllers S, et al. *Sci Rep.* 2017 ;7:6354.

Einfluss der Thrombozytenzahlen / Hämodilution auf die Thrombozyten Funktion bei gesunden Nichtschwangeren





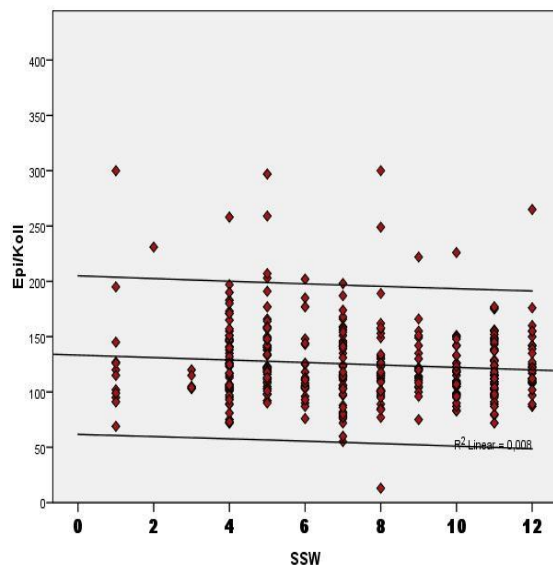
Monitoring of Platelets during Immunologic treatment for the prevention of recurrent abortion

Tsikouras P, Rath W, Mehling I, v.Tempelhoff G-F. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2019 in press

In vitro Blutungszeit (PFA 100) im Verlauf der Schwangerschaft – Epinephrin/Kollagen

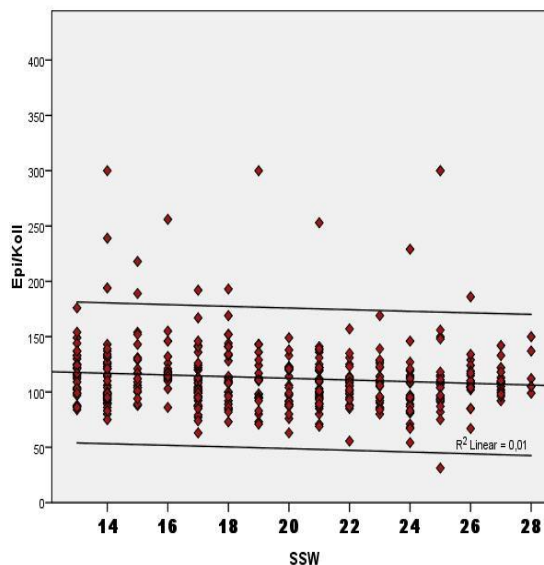
Erste Trimester

$r = -0,09$; n.s.



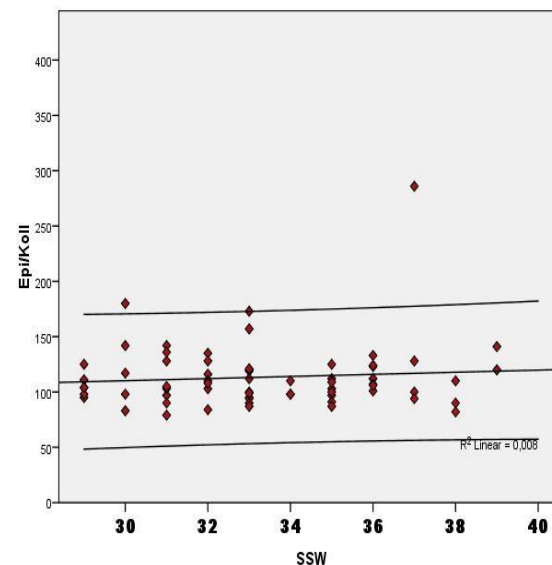
Zweites Trimester

$r = -0,1$; $p = 0,04$



Drittes Trimester

$r = 0,09$; n.s.





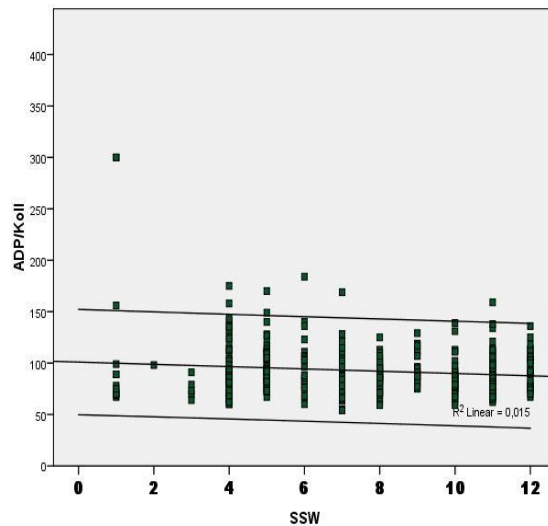
Monitoring of Platelets during Immunologic treatment for the prevention of recurrent abortion

Tsikouras P, Rath W, Mehling I, v.Tempelhoff G-F. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2019 in press

In vitro Blutungszeit (PFA 100) im Verlauf der Schwangerschaft – ADP/Kollagen

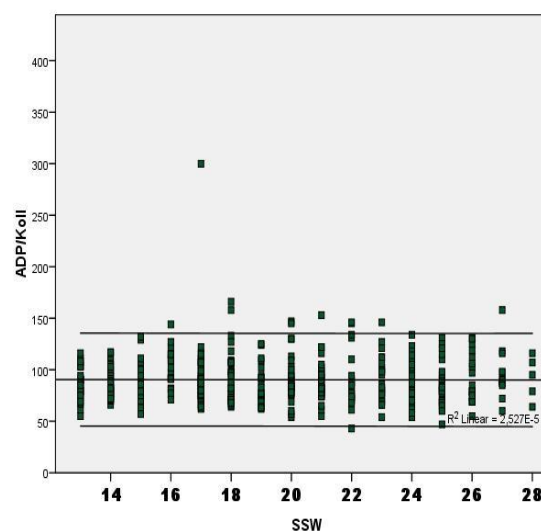
Erste Trimester

$r = -0,12; p=0,017$



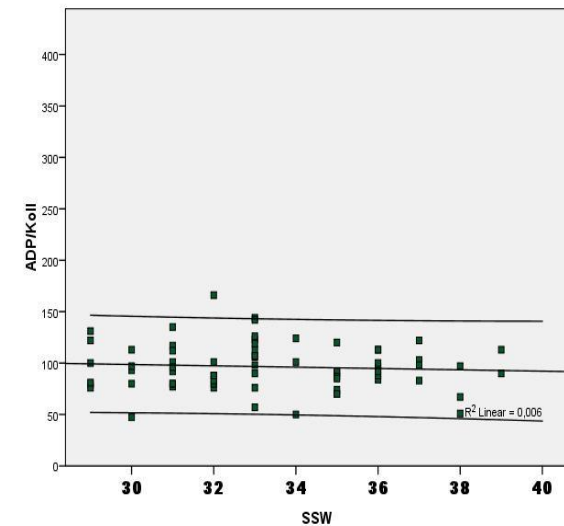
Zweites Trimester

$r = 0,005 ; n.s.$



Drittes Trimester

$r = -0,07; n.s.$





Thrombozyten Zahl und Aktivität in der Schwangerschaft

- Die physiologische Gestation Thrombozytopenie korreliert in unseren Untersuchungen nicht mit dem Verlauf des Hämatokrits in der Schwangerschaft (*Plasmavolumen Expansion*).
- Die Thrombozytenaktivität ist gemessen an den *in vitro* Blutungszeiten (PFA 100) während der Schwangerschaft kaum verändert und nach Maßgabe der *in vitro* Bindungsdynamik unabhängig vom Ausmaß der Hämodilution sogar erniedrigt.



Hereditäre Thrombozytopathien in der Schwangerschaft

- δ -Storage Pool Disease (δ -SPD) → SPD
- Morbus Glanzmann–Naegeli (Glanzmann Thrombastenie) → GT



Thrombozyten Granula

- α -Granula → > 300 Proteine (Gerinnungsfaktoren, Adhensionsmoleküle, Entzündungsmediatoren, Wachstumsfaktoren).

Granula	Inhaltsstoffe	Funktion
alpha	Von-Willebrand-Faktor (vWF)	Bindungsprotein zwischen Thrombozyten GPIb-Rezeptor und freigelegtem Kollagen → Adhäsion
	Fibrinogen	Thrombozytenbindung untereinander GPIIb / IIIa-Rezeptor → Aggregation
	Faktor V	Cofaktor von Faktor X
	Faktor VIII	Cofaktor von Faktor IX
	Fibronectin	Thrombozyten -Adhäsion und -Aggregation Bindet kovalent an Fibrin → Fibrin-Netz wird dichter
	Wachstumsfaktoren: (PDGF , VEGF , FGF ,TGF- β)	Wundheilung /Angiogenese
	α2-Antiplasmin	Fibrinolyse Inhibitor





Thrombozyten Granula

- drei bis acht dichte Granula / Thrombozyte (ø 100 to 300 nm).

Granula	Inhaltsstoffe	Funktion
delta	ADP	Thrombozytenaggregation
	Ca²⁺	Cofaktor für Thrombozyten Aggregation und Serinproteasen der sekundären Hämostase
	Serotonin	Thrombozytenaktivierung Vasokonstriktion
lambda	Saure Hydrolasen	Baktericid



Platelet δ -storage pool disease (δ -SPD)

Verminderte Zahl / Ausschüttung der delta Granula

- ➔ reduzierte Gerinnungsaktivierung nach Gefäßverletzung
- ➔ geringe bis deutliche hemorrhagische Diatheseneigung

- Hereditäre isolierte Erkrankungsform (Prävalenz unbekannt)
- Congenital (Hermansky–Pudlak and Chédiak–Higashi Syndrom)
- Erworbene Form (hematologische Neoplasien, myeloproliferative Syndrome, akute Leukämie, myelodysplastische Syndrome)



Thrombasthenie Glanzmann (GT)

- Autosomal-rezessiver Erbgang.
- fehlende Plättchenaggregation in Folge einer quantitativen und/oder qualitativen Anomalien des GP Alpha-2b/Beta-3a-Integrins (Fibrinogen/vWF-Bindung).
- Prävalenz ist unbekannt
(1:1.000.000 → Deutschland ~ 50 Patienten mit TG).
- Das Ausmaß der Blutungsneigung ist unterschiedlich (minimale Sugillationen bis hin häufige, schwere und potentiell letale Blutungen.
- Häufig Blutungen schon sehr bald nach der Geburt.
- nicht selten aber auch erst im späteren Leben diagnostiziert.





Thrombasthenie Glanzmann (GT)

- Typ 1 ➔ weniger als 5% normale GP IIb–IIIa Expression.
- Typ 2 ➔ 10-20 % normal GP IIb–IIIa Expression.
- Typ 3 ➔ normale GP IIb–IIIa Rezeptorexpression aber funktionale Inaktivität.



Platelet δ -storage pool disease (δ -SPD)

Kasuistiken

	Präkonzeptionell	Therapie	Komplikationen SS	Geburt	Post partum	Kind
<i>Edozien 1995</i>	Hämatome Epistaxis	keine	Thrombozytopenie	spontan 39. SSW Blutverlust ~400ml <u>Prophylaxe:</u> 1 TK	<u>Prophylaxe:</u> 1 TK Desmopressin	Gesund
<i>Jewell 2003</i>	Blutungs- Hämatom- neigung, Menorrhagie	<u>Prophylaxe:</u> Desmopressin Tranexamsäure	Gravida 1: keine Komplikationen	Spontan 37. SSW	10 Tage p.p. sek. Blutungen Therapie konservativ	Gesund
			Gravida 2: vaginale Blutung 29. SSW	Sectio <u>Prophylaxe:</u> 1TK+Desmopressin Blutverlust ~1000ml	30 IE Oxytocin i.v., 1 TK	Gesund
<i>Rahman 2008</i>	k. A.	k. A.	Gravida 1-3: k. A.	Gravida 1-3:	jeweils sek. Blutung 2x Plazentaretention	2 Kinder erkrankt
			Gravida 4: keine Komplikationen	spontan 38. SSW <u>Prophylaxe:</u> Desmopressin Tranexamsäure	massive sek. Blutung, Oxytocin, Ergometrin, PG, Misoprostol rek, abdominale HE → 14 EKs, 7 TKs, 8 FFP, 4 Kryopräz, Blutverlust ~8.000ml	





Analysis of 65 pregnancies in 34 women with five different forms of inherited platelet function disorders

Civashi et al. British Journal of Haematology, 2015, 170, 559–63

Multizentrische retrospektive → 4 Länder → 12 Zentren

- Nicht Syndrom bedingtes **δ-SPD** n=20
- Glanzmann Thrombasthenie (**GT**) n=10



Analysis of 65 pregnancies in 34 women with different forms of inherited platelet function disorders

Civashi et al. British Journal of Haematology, 2015, 170, 559–63

	δ-SPD	<u>Glanzmann</u> <u>Thrombasthenie</u>
Anzahl [n]	40	17
Alter Median [J]	30 (25-34)	27 (25-34)
Fehlgeburten	3 (8 %)	2 (12 %)
Frühgeburt < 36. SSW	3/32 (9 %)	0/13
Sectio	5/31 (16 %)	8/14 (57 %)
Prophylaxe (TKs)	5/36 (14%)	11/14 (79 %)
Prophylaxe (<u>Tranexam</u>)	0/36	6/14 (43 %)
Blutung trotz TKs/ <u>Tanexam</u>	0/5	6 /11 (54 %)
<u>Sub partu exzessive</u> <u>Blutung + Transfusionen</u>	0	7/14 (50 %)
<u>Sub partu exzessive</u> <u>Blutung</u> Ø Transfusion	5/36 (14 %)	0
Morbide NGB	8/28 (29 %)	0/15





Peripartale Behandlung bei Blutungen

- Tranexamsäure
 - TK's Zurückhaltung
 - ➔ Alloimmunisierung ➔ NAIT **Neonatale Alloimmune Thrombozytopenie**
 - Bevorzugt HLA-kompatible Transfusion.
 - Sekundäre Blutungen p.p. häufigste Blutungskomplikation
 - Ggbs. rekombinanter Faktor VIIa (90µg/kg Körpergewicht).
-
- Prophylaxe ➔ Desmopressin (kurzfristiger Effekt)
 - (0,3µg/kg Körpergewicht)
 - Responserate inter-, intraindividuell unterschiedlich.
 - nach frustraner Gabe bei einem zweiten Versuch gutes Ansprechen möglich (Beesley et al. 2008).
 - In der Schwangerschaft Desmopressin erst gegen Ende einsetzen kann Kontraktionen auslösen (Poddar et al. 2004).





Peri/Post -partales Management Glanzmann Thrombasthenie

- Jede Geburt ist mit einem hohen Blutungsrisiko verbunden!
- Regionalanästhesie ist kontraindiziert.
- Zurückhaltung bei:
 - vaginal operativen Verfahren (Vakuum, Forzeps).
 - Fetale MBU und interne KSE Ableitung.
- Thrombozytopenie aufgrund diaplazentaren Übergang maternaler Thrombozytenantikörper.
- Vaginal Entbindung anstreben.

Postpartum

- Postpartale Blutung bis zu 2 Wochen möglich.
- Tranexamsäure sollte mindestens 2 Wochen p.p. fortgesetzt werden.

