

## Risikoschwangerschaft

# Spontanaborte bei Thrombophilie und Lp(a)-Erhöhung in der Vorgeschichte

V.J.J. SCHETTLER, E.G. SCHULZ, G.C. HAGENAH, C. L. NEUMANN (GÖTTINGEN)

Eine 26 Jahre alte Frau mit zwei im Alter von 19 bzw. 24 Jahren aufgetretenen Schlaganfällen wurde in unserer Lipid-Sprechstunde zur weiteren Diagnostik und Therapie vorgestellt. Sie leidet zusätzlich an einer spastischen Tetraparese, die sich durch einen bei ihrer Geburt entstandenen Sauerstoffmangel entwickelt hatte. Aufgrund ihrer frühen Schlaganfälle wurde eine erweiterte Blutgerinnungsfaktoranalyse veranlasst. Hier zeigten sich folgende Blutgerinnungsstörungen: von Willebrand-Syndrom Typ 1, ein Protein-S-Mangel sowie ein erhöhter Lipoprotein a [Lp(a)]-Spiegel, die in Summe für ein deutlich erhöhtes Thrombophilierisiko sprechen.

Jüngste Untersuchungen hatten gezeigt, dass zwei Einzelnukleotid-Polymorphismen (single nucleotide polymorphism: SNP) für das Lp(a)-Lipoprotein im LPA-Lokus (6q26–27) stark mit einer Lp(a)-Erhöhung, dem Risiko zur Ausbildung einer koronaren Herzerkrankung und einem Schlaganfallrisiko assoziiert sind [1, 2]. Eine weitverbreitete Variante (rs10455872) von LPA ließ sich bei der Patientin nachweisen, in Korrespondenz zu ihren deutlich erhöhten Lp(a)-Spiegeln.

### Therapie

Aufgrund des hochaktiven Thrombophilierisikos der Patientin und unter Berücksichtigung von mittels Kardio-MRT festgestellten deutlich verengten Herzkranzgefäßen mit hohem Risiko für ein drohendes kardiovaskuläres Ereignis wurde eine in wöchentlichen Abständen verlaufende Lipoproteinapheresebehandlung (LA) eingeleitet. Bei der Patientin konnte zusätzlich eine positive Familienanamnese für verschiedene Thrombophilie-Erkrankungen gefunden werden (Tab. 1).

Bevor die LA eingeleitet wurde, war die Patientin bereits zweimal schwanger, ver-

lor den Fetus aber einmal in der sechsten und einmal in der neunten Schwangerschaftswoche bei deutlich erhöhten Lp(a)-Spiegeln von ca. 200 mg/dl. Es ist bekannt, dass es sogar zu einem Anstieg der Lp(a)-Spiegel unter der Schwangerschaft kommen kann [3]. Im Rahmen der beiden ersten Aborte erfolgte keine zusätzliche Untersuchung der Plazenta bei der Patientin.

Unter der nun in wöchentlichen Abständen durchgeführten LA wurde die Patientin erneut schwanger. Sie verlor aber den Fötus in der 14. Schwangerschaftswoche. Zu diesem Zeitpunkt variierten die Lp(a)-Spiegel zwischen 190 mg/dl zu Beginn und 56 mg/dl am Ende der

Apheresebehandlung. Eine histopathologische Untersuchung der Plazenta ergab Hinweise auf eine fulminante Mikrozirkulationsstörung der Plazenta aufgrund von multiplen Mikrothrombosierungen.

Aufgrund dieses Verlaufs erfolgte die Intensivierung der LA auf ein zweimaliges Behandlungsintervall pro Woche. Als Verfahren wurde die Thermofiltration (Diamed®, Köln, Germany) mit einem Plasma-Volumen von 4000 ml pro Behandlung gewählt. Durch dieses Behandlungsregime gelang eine LDL- und Lp(a)-Senkung von über 75% im Vergleich zum Beginn der Apheresetherapie. Lp(a) konnte so in den Normbereich (25 mg/dl) am

**Familienanamnese für Thrombophilie und klinische Manifestationen** Tabelle 1

Familienmitglied	Störung	Klinische Ereignisse
Mutter (46 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Faktor-V-Leiden-Mutation mit erhöhter APC-Resistenz (APCR)</li> <li>— Homozygoter Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) 4G/5G Gen-Polymorphismus</li> <li>— Hereditärer Protein-S-Mangel</li> <li>— Heterozygote Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) C677T Genmutation</li> </ul>	Nein
Vater (48 Jahre)	— Keine Störungen bekannt	Nein
Schwester (23 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Homozygoter PAI 4G/5G Gen-Polymorphismus</li> <li>— Erhöhte Lp (a)- und Homocystein Spiegel</li> </ul>	Nein
Bruder (16 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation</li> <li>— Heterozygoter PAI 4G/5G Gen-Polymorphismus</li> <li>— Erhöhte Lp(a)-Spiegel</li> </ul>	Nein
Bruder (15 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Erhöhte Thyroidperoxidase (TPO)-Antikörper</li> <li>— Heterozygoter PAI 4G/5G Gen-Polymorphismus</li> <li>— Hereditärer Protein-S-Mangel</li> <li>— Homozygoter ACE D/D-Genotyp Polymorphismus</li> <li>— Erhöhte Lp(a)- und Antikern-Antikörper (ANA)-Spiegel</li> </ul>	Thrombose mit 10 Jahren
Schwester (13 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Heterozygoter PAI 4G/5G Gen-Polymorphismus</li> <li>— Erhöhte Lp(a)-Spiegel</li> </ul>	Nein
Schwester (12 Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation</li> <li>— Hereditärer Protein-S-Mangel</li> <li>— Heterozygoter PAI 4G/5G Gen-Polymorphismus</li> <li>— Heterozygote MTHFR C677T Gen-Mutation</li> </ul>	Hemiparese seit Geburt
Bruder (wenige Stunden)	— Nicht bekannt	verstorben nach Geburt

Behandlungsende gesenkt werden. Des Weiteren erfolgte eine regelmäßige Kontrolle mittels Thrombophilie-Screening sowie eine diesem angepasste, intensive Verabreichung von Gerinnungsfaktoren [Willebrand-Faktor-Ristocetin-Cofaktor-Komplex (VWF: RCO), Faktor VIII und Faktor XIII]. Erneut wurde die Patientin schwanger.

### Schwangerschaft unter LA und Gerinnungsfaktoren

Die Schwangerschaft entwickelte sich normal und ohne Komplikationen. Aufgrund der vorbekannten Mikrothrombosierungen in der Plazenta entschied man sich jetzt für eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft mittels Kaiserschnitt-Entbindung in der 34 Schwangerschaftswoche.

Obgleich Gerinnungsfaktoren soweit notwendig verabreicht wurden, erlitt die Patientin kleinere, klinisch unbedeutende Blutungen im Bereich der chirurgischen Wunde. Das weibliche Neugeborene entwickelte sich gut und konnte den Inkuba-

tor am 14. Tag nach der Entbindung verlassen. Aus dem Nabelschnurblut wurde zusätzlich ein Thrombophiliescreening veranlasst – bisher konnten keine pathologischen Befunde erhoben werden.

Bis zum jetzigen Tag sind keine weiteren signifikanten klinischen Ereignisse weder bei der Patientin noch dem Kind aufgetreten.

### Kommentar

Dieser Fall zeigt unter anderem, wie stark die Assoziation von Thrombophilie [4] zu einer Lp(a)-Erhöhung [5] in Bezug auf Aborte bei betroffenen Patientinnen sein kann. Erst durch intensive extrakorporale Lp(a)-Elimination durch LA und regelmäßige Kontrolle bzw. Substitution der Gerinnungsfaktoren konnte in diesem Fall die Schwangerschaft erfolgreich beendet werden. Es zeigt sich aber auch, wie wichtig ein gut abgestimmtes interdisziplinäres und patientenzentriertes Vorgehen im Bereich des Schwangerschaftsmanagement solcher Patientinnen ist. Ob dieses therapeuti-

sche Vorgehen in dem dargestellten Fall auch für andere betroffene Patientinnen mit Thrombophilierisiken und Schwangerschaftswunsch übertragbar ist, müssen Studien erst noch nachweisen. Erneut konnte dieser klinische Fall bestätigen, dass das Lp(a) nicht nur in den bekannten atherosklerotischen Prozessen (Apoplex der Patientin) aktiv beteiligt ist, sondern auch eine aktive Rolle im Gerinnungssystem mit weiterer Erhöhung des Thrombophilierisikos (Plazenta) zu spielen scheint.

### Literatur

[www.springermedizin.de/  
cardiovasc](http://www.springermedizin.de/cardiovasc)



PD Dr. med.  
Volker J.J. Schettler  
Nephrologisches Zentrum  
Göttingen GbR  
An der Lutter 24,  
37075 Göttingen  
v.schettler@nz-goe.de

## Neue Stellenbörse für den Gesundheitsmarkt Medizinkarrieren zum Anklicken

— Der Verlag Springer Medizin und Monster, einer der Marktführer im Bereich Online-Stellenvermittlung, haben gemeinsam eine neue Karriereplattform für Ärzte ins Netz gestellt. Dabei steuert Monster medizinische Stellenangebote bei und Springer bringt die enorme Reichweite seines Fachportals [www.springermedizin.de](http://www.springermedizin.de) mit 190 000 registrierten Nutzern ein. Die neue Stellenbörse ist in die Springer-Plattform integriert und kann über [www.springermedizin.de/jobs](http://www.springermedizin.de/jobs) direkt angesteuert werden.

Für Ärzte und anderes medizinisches Fachpersonal bietet das neue Portal ein umfangreiches Angebot an Karrieremöglichkeiten. Filtereinstellungen erlauben eine Sortierung nach Fachbereich, beruflicher Position oder Region. Stellenanbieter haben die Möglichkeit, Kombipakete zu buchen: Das Jobangebot erscheint dann nicht nur online auf [springermedizin.de](http://springermedizin.de) und bei [monster.de](http://monster.de), sondern auch gedruckt in ausgewählten Springer-Zeitschriften.

„Mehr Medizin, mehr Karriere“ verspricht die neue gemeinsame Jobplattform von Springer Medizin und Monster unter [www.springermedizin.de/jobs](http://www.springermedizin.de/jobs).

## Literatur

1. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med.* 2009;361(26):2518-2528.
2. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302(4):412-423.
3. Kostner KM, Kostner GM. Factors affecting plasma lipoprotein(a) levels: role of hormones and other nongenetic factors. *Semin Vasc Med.* 2004;4(2):211-214.
4. Robertson L, Wu O, Langhorne P et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006;132(2):171-196.
5. van Pampus MG, Koopman MM, Wolf H et al. Lipoprotein(a) concentrations in women with a history of severe preeclampsia--a case control study. *Thromb Haemost.* 1999;82(1):10-13.