

## ÜBERSICHTSARBEIT

# Differenzialdiagnose der Thrombozytopenie in der Schwangerschaft

Eine interdisziplinäre Herausforderung

Frauke Bergmann, Werner Rath

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Die Thrombozytopenie ist mit 6,6–11,2 % nach der Anämie die zweithäufigste pathologische Blutbildveränderung in der Schwangerschaft. Die diagnostische Abklärung ihrer vielfältigen Ursachen möglichst in der Frühschwangerschaft ist wegweisend für das geburtshilfliche Management und die Auswirkungen auf das Neugeborene. Gemeinsame klinische Symptome und laborchemische Befunde zugrundeliegender Erkrankungen bereiten häufig differenzialdiagnostische Probleme und sind daher eine interdisziplinäre Herausforderung.

**Methode:** Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche in PubMed aus dem Zeitraum 2000 bis Januar 2015.

**Ergebnisse:** Die Gestationsthrombozytopenie ist mit 75 % die häufigste Ursache, gefolgt von schwerer Präeklampsie/HELLP-Syndrom (HELLP, „hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count“) mit 15–22 % und der Autoimmunthrombozytopenie (ITP) mit 1–4 %. Die Gestationsthrombozytopenie und ITP unterscheiden sich in der Blutungsanamnese, dem Schweregrad der Thrombozytopenie, der Häufigkeit von Thrombozytopenien beim Neugeborenen und der unterschiedlich raschen Normalisierung der Thrombozytenzahl post partum. Das HELLP-Syndrom und seltenere mikroangiopathische hämolytische Anämien (beispielsweise thrombotisch-thrombozytopenische Purpura) können durch die klinischen Leitsymptome, wie Hypertonie/Proteinurie und Oberbauchschmerzen, den Schweregrad von Hämolyse und Thrombozytopenie, der Transaminasenerhöhung sowie der postpartalen Remission klinischer und laborchemischer Befunde differenziert werden. Im Rahmen der Stufendiagnostik sind beispielsweise durch Infektionen, Immunerkrankungen oder Medikamente erworbene von seltenen hereditären Thrombozytopenien differenzialdiagnostisch abzugrenzen.

**Schlussfolgerung:** Die frühzeitige interdisziplinäre Abklärung einer Thrombozytopenie in der Schwangerschaft ist unabdingbare Voraussetzung für die optimale Betreuung von Mutter und Kind. Künftiges Ziel sollte die Erarbeitung evidenzbasierter, fachübergreifender Handlungsempfehlungen sein.

### ► Zitierweise

Bergmann F, Rath W: The differential diagnosis of thrombocytopenia in pregnancy—an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 795–802. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0795

Die Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 150 G/L) ist in Europa mit 6,6–11,6 % im III. Trimenon nach der Anämie (18,7 %) die zweithäufigste pathologische Blutbildveränderung in der Schwangerschaft (1–3, e1–e4). Zu unterscheiden sind schwangerschaftsspezifische (zum Beispiel Gestationsthrombozytopenie), schwangerschaftsassozierte, aber nichtspezifische (zum Beispiel thrombotisch-thrombozytopenische Purpura) und von der Schwangerschaft unabhängige (zum Beispiel Autoimmunthrombozytopenie) Ursachen (Kasten 1).

Die Differenzialdiagnose der Thrombozytopenie ist hinsichtlich der unterschiedlichen Blutungsgefährdung von Mutter und Kind, schwerer mütterlicher Komplikationen und den differenten Therapien, von ausschlaggebender Bedeutung. Während die häufigste Form der Thrombozytopenie in der Schwangerschaft, die Gestationsthrombozytopenie, für Mutter und Kind keine Gefährdung darstellen, kann die Autoimmunthrombozytopenie vor allem peripartal zu einer erhöhten Blutungsneigung bei der Mutter führen, beim Neugeborenen infolge diaplazentaren Übertritts von Thrombozyten-Antikörpern zu schweren Blutungen. Im Hinblick auf die Vermeidung lebensbedrohlicher Komplikationen (zum Beispiel Hirnblutungen, Organversagen) ist die differenzialdiagnostische Abgrenzung zwischen HELLP-Syndrom („hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count“) und anderen, selteneren mikroangiopathischen hämolytischen Anämien (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, hämolytisch-urämisches Syndrom) maßgeblich für eine zielgerichtete Therapie. Die variablen klinischen und laborchemischen Befunde thrombozytopenieassoziiierter Erkrankungen und die damit häufig schwierige Differenzialdiagnose sind eine interdisziplinäre Herausforderung.

Daher soll diese Thematik aus labormedizinischer, hämatologischer und geburtshilflicher Sicht diskutiert werden.

### Methode

Für den Zeitraum Januar 2000 bis Januar 2015 wurde eine Literaturrecherche in PubMed mit den Stichwörtern „thrombocytopenia“ und „pregnancy“ durchgeführt. Die aktuellen Empfehlungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften wurden berücksichtigt, ebenso grundlegende Publikationen vor dem Jahr 2000.

**KASTEN 1**

Ursachen und Inzidenzen von Thrombozytopenien in der Schwangerschaft (4–6)

- **schwangerschaftsassozierte Ursachen**
  - Gestationsthrombozytopenie 70–80 %: isolierte Thrombozytopenie
  - Thrombozytopenie assoziiert mit systemischer Erkrankung, zusätzliche Symptome
    - Präeklampsie (schwer) 15–20 %
    - HELLP-Syndrom < 1 %
  - akute Schwangerschaftsfettleber < 1 %
- **nichtschwangerschaftsassozierte Ursachen: (zum Teil assoziiert mit Systemerkrankungen, zum Teil Erstmanifestation in der Schwangerschaft)**
  - Angeboren:
    - von-Willebrand-Syndrom Typ 2B < 1 %
    - hereditäre Thrombozytopenien (z. B. MYH9-Erkrankungen) < 1 %
  - Erworben
    - immunologisch:
      - Autoimmunthrombozytopenie: 1–4 %: isolierte Thrombozytopenie
      - systemischer Lupus erythematodes < 1 %
      - Antiphospholipid-Syndrom < 1 %
      - medikamentös-induzierte Thrombozytopenie < 1 %
      - thrombotisch-thrombozytopenische Purpura\*, hämolytisch-urämisches Syndrom < 1 %
    - nichtimmunologisch:
      - sekundäre Thrombozytopenien in Verbindung mit Infektionen (z.B. HIV, HCV, EBV)
      - Knochenmarkserkrankungen (akute Leukämie, PNH) < 1 %
      - Mangelernährung, Folat- oder Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel < 1 %
      - Hypersplenismus < 1 %

\*auch angeborene ADAMTS13- Defizienz möglich  
 EBV, Epstein-Barr-Virus; HBV, Hepatitis-B-Virus; HCV, Hepatitis-C-Virus;  
 HIV, Humanes Immundefizienz-Virus; MYH9, myosin heavy polypeptide  
 9; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

**Diagnostischer Algorithmus**

Wegweisend sind Familien-, Eigen-, Medikamentenanamnese und Ernährungsgewohnheiten, die klinische Untersuchung (zum Beispiel Hämatome, Petechien), laborchemische Basisuntersuchungen (*Kasten 2*) sowie eine rationale Stufendiagnostik (*Grafik*), die sich nach der relativen Inzidenz der Ursachen der Thrombozytopenie in der Schwangerschaft (*Kasten 1*) und der vorliegenden Schwangerschaftspathologie zu richten hat.

Abgeklärt werden sollte jede Thrombozytopenie:

- die bereits vor der Schwangerschaft aufgetreten ist beziehungsweise seit der Kindheit bekannt ist
- die sich im I./II. Trimenon manifestiert
- bei Thrombozytenzahl < 80 G/L während der Schwangerschaft
- unabhängig von aktueller Thrombozytenzahl und Gestationsalter bei Blutungsneigung in der Eigen- und Familienanamnese.

**Laborchemische Diagnostik**

Da die maschinelle Thrombozytenzählung falschniedrige Ergebnisse zeigen kann (e5), sollte zunächst eine Pseudothrombozytopenie (< 1 % der EDTA-Blutbildanalysen) durch eine parallele Thrombozytenzählung im Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)- und Zitratantikoagulierte Blut ausgeschlossen werden. Zur Erstdiagnostik und Differenzierung der Thrombozytopenie gehört der Blutausschick (e6), beurteilt durch eine erfahrene Medizinisch-technische Laboratoriumsassistentin (MTA) oder Labormediziner(in) (*Kasten 2*).

Die *Abbildung* zeigt Thrombozytenaggregate im peripheren Blutausschick bei klassischer Pseudothrombozytopenie.

**Differenzialdiagnose der Gestationsthrombozytopenie**

Die Gestationsthrombozytopenie betrifft 5–8 % aller Schwangeren und ist mit einem Anteil von 75 % die häufigste Ursache der Thrombozytopenie in der Schwangerschaft (7, e7, e8). Sie wird verursacht durch schwangerschaftsinduzierte Hämodilution und einen erhöhten Thrombozytenumsatz (8). Bei 75 % der Schwangeren liegt die Thrombozytenzahl über 130–150 G/L, nur in 10 % der Fälle liegt sie unter 100 G/L (7, e9). Die Gestationsthrombozytopenie verläuft asymptomatisch, ohne erhöhtes Blutungsrisiko für Mutter und Kind (5, 6, 9). Im Gegensatz zur Autoimmunthrombozytopenie ist die Thrombozytenzahl beim Neugeborenen normal (10). Die Gestationsthrombozytopenie beeinflusst den Entbindungsmodus nicht (6). Die Thrombozytenzahl normalisiert sich nach Erfahrung der Autoren innerhalb von zwei Wochen post partum. Eine Therapie ist nicht erforderlich, ausreichend sind Kontrollen der Thrombozytenzahl im Rahmen der routinemäßigen Schwangerenvorsorge (11).

Die wichtigste Differenzialdiagnose der Gestationsthrombozytopenie ist die Autoimmunthrombozytopenie (Prävalenz 1:1 000–10 000 Schwangerschaften), die 1–4 % der Thrombozytopenien in der Schwangerschaft ausmacht (13, e10) (*Tabelle 1*). Die primäre Autoimmunthrombozytopenie ist definiert als isolierte Thrombozytopenie < 100 G/L ohne klinisch apparente Begleiterkrankungen oder Ursachen (14, 15, e11), bedingt durch die Bildung spezifischer Antikörper der IgG-Klasse gegen Glykoproteinkomplexe der Thrombozytenmembran mit konsekutiver Sequestrierung zirkulierender Throm-

bozyten in der Milz. Nach McCrae (8) gilt eine Thrombozytenzahl < 100 G/L im I. Trimenon mit progredienter Thrombozytenverminderung im Schwangerschaftsverlauf als Hinweis auf eine Autoimmunthrombozytopenie.

In zwei Drittel der Fälle ist die Diagnose aufgrund der typischen Blutungsanamnese vor der Schwangerschaft bekannt, in einem Drittel wird sie aber erst in der Schwangerschaft oder vor der Geburt gestellt (16). Diese Schwangeren sind meist asymptomatisch, bedürfen keiner Therapie und weisen einen unkomplizierten Schwangerschaftsverlauf auf (4, 6). Deshalb kann die Abgrenzung zur Gestationsthrombozytopenie schwierig sein und die Diagnose dann erst retrospektiv aus dem Thrombozytenverlauf post partum gestellt werden (5, 6).

Angaben aus retrospektiven Studien bei Schwangeren zur Häufigkeit schwerer Thrombozytopenien bei Autoimmunthrombozytopenie weisen infolge differenter Einschlusskriterien erhebliche Unterschiede zwischen 8,6 % und 42,1 % auf (16, 17, e12).

Gestationsthrombozytopenie und Autoimmunthrombozytopenie sind Ausschlussdiagnosen. Spezielle Labortests zur definitiven Klärung der Diagnose stehen in der Routine nicht zur Verfügung.

Die Bestimmung von Thrombozyten-Antikörpern wird nicht als Routineuntersuchung empfohlen (Empfehlungsgrad B, [11]), weil diese in Abhängigkeit vom Testsystem in überlappender Häufigkeit bei beiden Entitäten nachweisbar sind (18, e13) und ein negatives Testergebnis die Diagnose der Autoimmunthrombozytopenie nicht ausschließt (11). Der Nachweis gebundener glykoproteinspezifischer Antikörper unterstützt die Verdachtsdiagnose Autoimmunthrombozytopenie (Spezifität etwa 80 % und Sensitivität etwa 60 % [e14]). Die Differenzierung zwischen Gestationsthrombozytopenie und Autoimmunthrombozytopenie ist aus folgenden Gründen wichtig:

Bei der Auto-Immuntrombozytopenie kommt es infolge diaplazentaren Übertritts von Thrombozyten-Antikörpern bei 15–50 % der Neugeborenen zu einer Thrombozytopenie < 100 G/L, bei 8–30 % < 50 G/L und bei 1–9 % < 20 G/L (14–16, e1, e15). Thrombozytopenie-gefährdet sind alle Neugeborenen von Müttern mit Splenektomie wegen Autoimmunthrombozytopenie, auch wenn die Schwangere normale Thrombozytenzahlen hat, mütterliche Thrombozytenzahlen im Verlauf der Schwangerschaft < 50 G/L und/oder am Termin < 100 G/L (19). Die Rate intrakranieller Blutungen in diesen Fällen liegt < 1,5 % (19, e15, e16) im Gegensatz zur selteneren, während der Schwangerschaft erworbenen schweren fetalen/neonatalen Alloimmunthrombozytopenie (Inzidenz 5 : 10 000 Schwangerschaften, [20, e17]) mit einem Risiko für schwere intrakranielle Blutungen von 6 % (e17) bis zu 25 % (20). Im Gegensatz zur Autoimmunthrombozytopenie besteht keine Thrombozytopenie bei der Mutter.

**KASTEN 2**

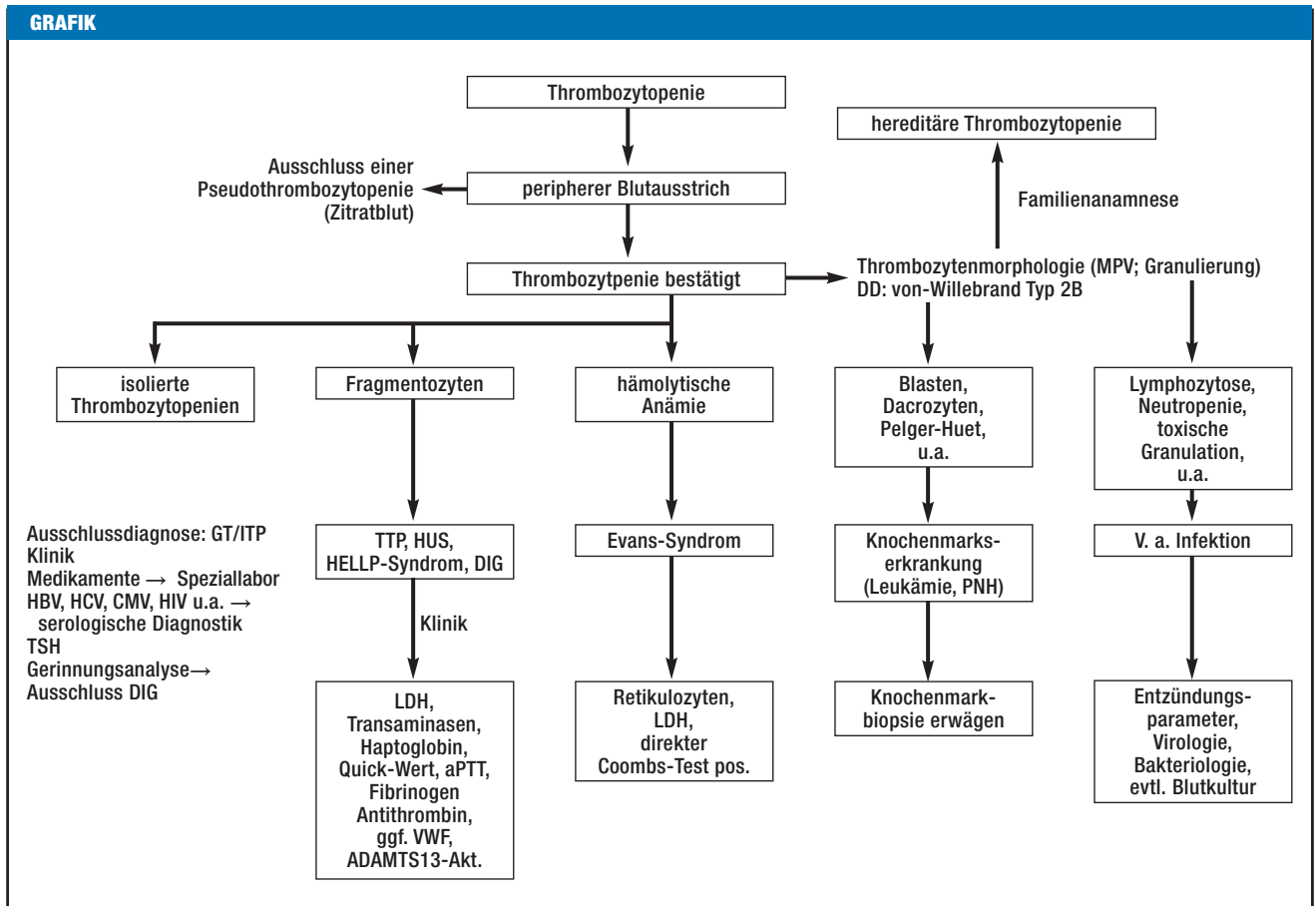
**Differenzialdiagnose der Thrombozytopenie in der Schwangerschaft**

- **Ausschluss einer Pseudothrombozytopenie**
  - parallele Thrombozytenzählung im EDTA- und Zitrat-antikoagulierten Blut, Material darf nicht zentrifugiert werden, gegebenenfalls Spezialabnahmesystem verwenden
  - ist die Thrombozytenzahl im Zitratblut normal oder deutlich höher, ist das beweisend für eine Pseudothrombozytopenie, ggf. weitere Verifizierung durch Blutaussstrich im Labor.
- **Beurteilung des Blutaussstrichs**
  - **Thrombozyten:** Riesenthrombozyten (z. B. Bernhard-Soulier-Syndrom); pathologische Granulafärbung oder granulaarme Thrombozyten bei seltenen hereditären Thrombozytopathien/-penien (z. B. „gray-platelet“-Syndrom); Thrombozytenaggregate im EDTA- und Zitratblut, ggf. Messung aus Nativblut direkt im Labor (z. B. Verdacht auf von-Willebrand-Syndrom Typ 2B).
  - **Leukozyten:** Döhle-Einschlusskörper in den Granulozyten: May-Hegglin-Anomalie und andere MYH9-Erkrankungen.
  - **Erythrozyten:** Fragmentozyten bei mikroangiopathischer, hämolytischer Anämie (z. B. bei HELLP-Syndrom: Anteil < 1 %, bei thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura 2–5 % [12]).
- **laborchemische Basisuntersuchungen**
  - großes Blutbild mit Retikulozytenzahl
  - direkter Antiglobulin/Coombs-Test
  - Leber- und Schilddrüsenfunktionstests
  - virologische Diagnostik (z. B. HIV, HBV, HCV, CMV)
- **weiterführende Diagnostik**
  - Antiphospholipid Antikörper (inklusive Lupusantikoagulanz)
  - antinukleäre Antikörper
  - Ausschluss des von Willebrand-Syndroms-Typ 2B oder Defekte der VWF-spaltenden Protease

CMV, Zytomegalievirus; EDTA, Ethylendiamintetraessigsäure; HBV, Hepatitis-B-Virus; HCV, Hepatitis-C-Virus; HIV, Humanes Immundefizienz-Virus; MYH9, myosin heavy polypeptide; VWF, von-Willebrand-Faktor

Liegt eine Auto-Immuntrombozytopenie vor, so sind folgende Maßnahmen zu berücksichtigen:

- **invasive Maßnahmen** (zum Beispiel Skalpelektrode und vaginal-operative Entbindungen sollten im Hinblick auf das kindliche Blutungsrisiko unterbleiben [11, 14, 15], eine Indikation zur Sectio caesarea besteht nicht, vor Kaiserschnitt/Spinalanästhesie sollte die Thrombozytenzahl über 50 G/L und bei Periduralanästhesie über 80 G/L liegen [12]).
- **unmittelbar nach der Geburt** sollte die kindliche Thrombozytenzahl aus dem Nabelschnurb Blut bestimmt und über eine Woche kontrolliert werden (Thrombozyten nadir: 2.–5. Lebenstag), bei Thrombozytenzahlen des Neugeborenen < 50 G/L wird eine transkraniale Ultraschalluntersuchung empfohlen



**Stufendiagnostik zur Differenzierung der Thrombozytopenie in der Schwangerschaft**

CMV, Cytomegalie-Virus; DD, Differenzialdiagnose; DIG, disseminierte intravasale Gerinnung; GT, Gestationsthrombozytopenie; HBV, Hepatitis-B-Virus; HCV, Hepatitis-C-Virus; HIV, Humanes Immundefizienz-Virus; HUS, hämolytisch-urämisches Syndrom; ITP, Auto-Immuntrombozytopenie; LDH, Laktatdehydrogenase; MPV, „mean platelet volume“ (durchschnittliches Thrombozytenvolumen); PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; TSH, Thyreoida-stimulierendes Hormon; TTP, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; V. a., Verdacht auf; VWF, von Willebrand-Faktor; modifiziert nach (4).

len, bei Blutungszeichen oder Thrombozytenzahlen < 20 G/L die intravenöse Immunglobulin-Gabe (19), oder Steroide (11). Weder die maternale Thrombozytenzahl noch der Nachweis von Thrombozytenantikörpern korrelieren mit der Thrombozytenzahl des Neugeborenen (6).

- Im Gegensatz zur Gestationsthrombozytopenie ist bei der Autoimmunthrombozytopenie innerhalb der ersten 24–48 Stunden post partum das Risiko postpartaler Blutungen erhöht (17), thrombozytenfunktionshemmende Analgetika (zum Beispiel Ibuprofen) sind zu vermeiden.
- Im Gegensatz zur Gestationsthrombozytopenie ist bei 31–49 % der Frauen mit Autoimmunthrombozytopenie während der Schwangerschaft, vor der Geburt oder unmittelbar postpartum eine Therapie mit Glukokortikoiden (zum Beispiel Prednison)/Immunglobulin G zur Steigerung der Thrombozytenzahl (> 20–30 G/L) erforderlich (16, 17, e13). Indikationsbezogene Behandlungsempfehlungen finden sich in aktuellen Leitlinien (11, 15).

**Differenzialdiagnose Präeklampsie/HELLP-Syndrom und weitere**

Präeklampsie (2–3 % aller Schwangerschaften) und HELLP-Syndrom (0,5–0,9 % aller Schwangerschaften) machen 15–22 % der Thrombozytopenien in der Schwangerschaft aus (4, 6, e18). In Abhängigkeit vom Schweregrad weisen 15–50 % der Schwangeren mit Präeklampsie eine Thrombozytopenie auf (7, 8).

Beim HELLP-Syndrom ist die Thrombozytopenie (< 100 G/L) obligater Bestandteil der laborchemischen Trias. Sie ist pathophysiologisch bedingt durch eine Zytokin-vermittelte Endotheldysfunktion mit systemischer Gerinnungsaktivierung und intravasalem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten.

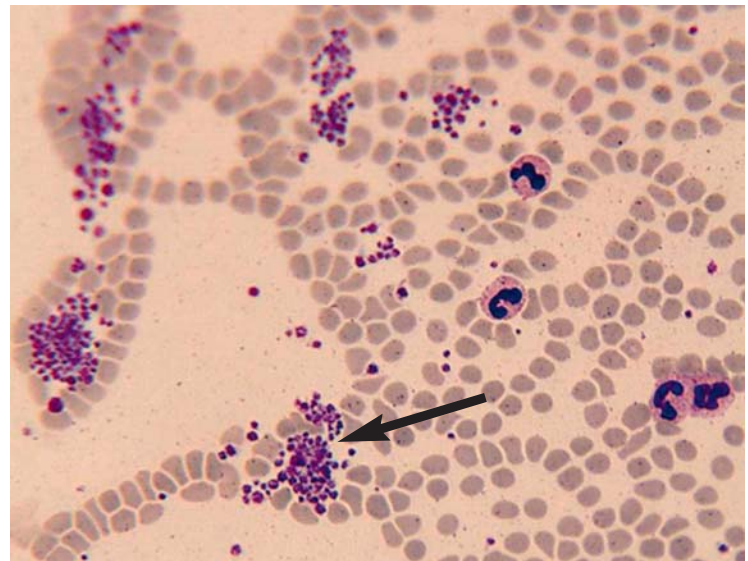
Klinisch richtungweisend sind die rechtsseitigen Oberbauchschmerzen in über 90 % der Fälle sowie die Hypertonie und Proteinurie (> 300 mg/24-h-Urin) nach der 20. SSW bei einer zuvor normotensiven Schwangeren, allerdings können bei 15–20 % der Betroffenen Hypertonie und/oder Proteinurie fehlen (21, e19). Der Schweregrad der Thrombozytopenie korreliert mit der mütterlichen Morbidität und der perinatalen Mortalität

(22). Bei Thrombozytenzahlen < 50 G/L beträgt die Rate mütterlicher Komplikationen 64 % und die perinatale Mortalität 16,4 %, bei Thrombozytenzahlen von 50–100 G/L 54 % beziehungsweise 14,4 % und bei Thrombozytenzahlen > 100–150 G/L 40 % beziehungsweise 11,7 % (22, e20). Der Thrombozytennadir wird 23–29 Stunden post partum erreicht (23) mit anschließender Normalisierung der Thrombozytenzahl innerhalb von 6–11 Tagen. In 10–30 % der Fälle tritt das HELLP-Syndrom erst bis zu 72 Stunden post partum auf (23, e21). Das HELLP-Syndrom ist nicht mit einer Thrombozytopenie des Kindes assoziiert (e22).

Aufgrund der krankheitsspezifischen Symptome bereitet die Abgrenzung zur Gestationsthrombozytopenie und Autoimmunthrombozytopenie keine Schwierigkeiten, wohl aber die zwischen HELLP-Syndrom und seltenen mikroangiopathisch-hämolytischen Anämien wie thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura und hämolytisch-urämischem Syndrom (1 : 25 000 bis 1 : 100 000 Schwangerschaften [24, 25]).

Nach aktueller Auffassung muss bei Coombs-negativer (fehlender Nachweis von inkompletten IgG-Antikörpern gegen Erythrozyten) hämolytischer Anämie und Thrombozytopenie ohne erklärbare andere Ursache von einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura ausgegangen werden, unabhängig von der Höhe der Aktivität von *ADAMTS13* („a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 domains, no.13“), der von-Willebrand Faktor-spaltenden Protease (26, 27, e23), deren schwere Defizienz (Aktivität < 5 %) die Diagnose der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura bestätigt (28, 29). Pathophysiologisch kommt es zu einer generalisierten Plättchenaggregation mit Thrombosierung der Mikrostrombahn und konsekutivem Endorganversagen.

Zu unterscheiden ist die durch Mutationen des *ADAMTS13*-Gens bedingte, kongenitale thrombo-



**Abbildung** : Thrombozytenaggregate (s. Pfeil) im peripheren Blutausstrich bei klassischer Pseudothrombozytopenie. Ursächlich ist eine Freilegung von Kryptantigenen und Bindung von antithrombozytären Autoantikörpern bei Kalziumentzug.

tisch-thrombozytopenische Purpura (Upshaw-Schulman-Syndrom, [25]) von der durch inaktivierende Autoantikörper gegen *ADAMTS13* erworbenen thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura.

Die Schwangerschaft gilt als Trigger der akuten kongenitalen und erworbenen thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (27, 30), bedingt durch den schwangerschaftsinduzierten Anstieg des von-Willebrand-Faktors (vWF) und der absoluten Zunahme der ungespaltenen, hochmolekularen vWF-Multimere (27, e24). Nach der bisher größten Kohortenstudie zur schwangerschaftsassozierten thrombotisch-thrombozytopeni-

**TABELLE 1**

Differenzialdiagnose Gestationsthrombozytopenie versus Autoimmunthrombozytopenie

Kriterien	Gestationsthrombozytopenie	Autoimmunthrombozytopenie
Anteil an Thrombozytopenien in der SS	ca. 75 %	ca. 3 %
Manifestation in der SS (mehrheitlich)	spätes II./III. Trimenon	I./frühes II. Trimenon
Verlauf in der Schwangerschaft	asymptomatisch	erhöhtes Spontanblutungsrisiko bei Thrombozytenzahl < 20 G/L
Anamnese	keine Hinweise	vor der SS bekannte Blutungsdiathese (z. B. Petechien)
Thrombozytenzahl hinweisend auf Diagnose	≥ 100 G/L	< 100 G/L
fetale Thrombozytopenie	keine	möglich <sup>*1</sup>
Thrombozytenverlauf nach der Geburt	Normalisierung innerhalb von 2 Wochen	Anstieg der Thrombozyten möglich
Therapie	keine	initial: Predniso(lo)n 20–30 mg/Tag <sup>*2</sup>

<sup>\*1</sup> 15–50 % < 100 G/L, 10 % < 50 G/L

<sup>\*2</sup> bei Blutungen, bei Thrombozytenzahlen < 20–30 G/L im I. und II. Trimenon, < 50 G/L im III. Trimenon  
SS: Schwangerschaft  
(modifiziert nach [4, 16])

**TABELLE 2**

Differenzialdiagnose von Mikroangiopathien/Thrombozytopenien in der Schwangerschaft\*

Parameter	Präeklampsie	HELLP	TTP	aHUS	ASFL	APS	SLE
Hypertonie	+++	+++	+	++	+	+/-	++
Proteinurie	+++	+++	+/-	+++	+/-	+/-	+++
Oberbauchschmerzen	+/-	+++	+/-	+/-	++	+/-	+/-
neurologische Symptome	+	+	++	+/-	+	+	+
Thrombozytopenie	+	+++	+++	+++	+	+	+
Hämolyse	+/-	+++	+++	+++	+	+/-	+
Nierenfunktionsstörung	+/-	+	+	+++	++	+/-	++
Transaminasenerhöhung	+	+++	+/-	+/-	+++	+/-	+
disseminierte intravasale Gerinnung	+/-	+	+/-	+/-	+++	+/-	+/-
Manifestationsgebiet	III. Trimenon	III. Trimenon postpartum	II./III. Trimenon	post partum	III. Trimenon	jederzeit	jederzeit
Vorgehen	schwer: rasche Entbindung	rasche Entbindung	Plasmaaustausch	(Plasmaaustausch/-infusion) Eculizumab	supportiv rasche Entbindung	ASS NMH	Hydroxychloroquin Kortikosteroide und andere Immunsuppressiva

TTP, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; aHUS, atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom; ASFL, akute Schwangerschaftsfehlleber; APS, Antiphospholipid-Syndrom; ASS, N-Acetylsalicylsäure; NMH, niedermolekulare Heparine; SLE, systemischer Lupus erythematosus; +/- gelegentlich (0–20 %); + mäßig/häufig (20–50 %); ++ häufig (50–80 %); +++ sehr häufig/konstant (80–100 %) (modifiziert nach [4–6, 28])

schon Purpura manifestierte sich bei 35 von 47 Patientinnen die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura erstmals in der Schwangerschaft, mehrheitlich ab der 30. SSW und postpartum, bei 23 dieser Schwangeren lag eine vorher nicht bekannte, kongenitale thrombotisch-thrombozytopenische Purpura vor (31).

Die klassische Pentade der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura aus mikroangiopathischer, hämolytischer Anämie, ausgeprägter Thrombozytopenie, neurologischen Symptomen, Fieber und Nierenfunktionsstörungen ist in weniger als 40 % der Fälle nachweisbar (26, e23, e25).

Die differenzialdiagnostische Abgrenzung zwischen HELLP-Syndrom und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura ist richtungsweisend für das klinische Vorgehen. Nach Konsensusempfehlungen (Evidenzniveau IV) wird beim HELLP-Syndrom die rasche Entbindung nach der 34. SSW empfohlen (21), bei der akuten, erworbenen thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura ausweislich von Registerstudien und Leitlinienempfehlungen (Evidenzniveau III, [28]) der Plasmaaustausch möglichst innerhalb von 4–8 Stunden nach Manifestation der mikroangiopathischen-hämolytischen Anämie und Thrombozytopenie (28), der zu einer Senkung der mütterlichen Letalität von 90 % (unbehandelt) auf 10–20 % geführt hat (28, e25).

Die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura ist vom HELLP-Syndrom noch am ehesten durch die stärkere Ausprägung der Hämolyse und der Thrombozytopenie, das Fieber, die geringere Frequenz an Oberbauchschmerzen, Hypertonie und Proteinurie, die Dominanz neurologischer Symptome, den geringen oder fehlenden Anstieg der Transaminasen, dem meist unauffälligen Gerinnungsstatus (Quick-Wert, aPTT) sowie der Persistenz der klinischen Symptome über 72 Stunden nach der Geburt hinaus zu unterscheiden (4, 6, 32, e25), (Tabelle 2).

Die im Vergleich zum HELLP-Syndrom (e26) niedrigere ADAMTS13-Aktivität bei der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (28) ist für die rasche Therapieentscheidung ohne Relevanz, da diesbezügliche Testverfahren Speziallaboren vorbehalten und aufgrund der verzögerten Verfügbarkeit (24–48 Stunden) für die Akutdiagnostik ungeeignet sind (e23, e27).

Eine Lactatdehydrogenase Aspartataminotransferase Ratio > 22 im III. Trimenon soll in Verbindung mit Hämaturie und einer schweren Thrombozytopenie eine Abgrenzung der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura vom HELLP-Syndrom ermöglichen (33, e28).

Dominierend beim atypischen, Diarrhö-negativen hämolytisch-urämischem Syndrom, das bei Frauen einige Tage bis zu zehn Wochen post partum auftritt, ist die primäre Einschränkung der Nierenfunktion (Oligurie, Anurie) mit akutem Nierenversagen und Dialysepflicht sowie die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz in 76 % der Fälle (29, 34, 35), allerdings ist die klinische Differenzierung zwischen hämolytisch-urämischem Syndrom und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura in der Akutsituation oft schwierig (36).

Als Ursache des hämolytisch-urämischen Syndroms wird eine genetisch determinierte Dysregulation des Komplementsystems angesehen, dessen unkontrollierte Aktivierung zur Endothelzellschädigung und zur thrombotischen Mikroangiopathie mit Manifestation vor allem in der Niere führt (29, 35). Im Gegensatz zur thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura findet sich beim hämolytisch-urämischen Syndrom kein schwerer ADAMTS13-Mangel (36). Die differenzialdiagnostische Abgrenzung des hämolytisch-urämischen Syndroms zum HELLP-Syndrom und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura ist insofern relevant, weil beim hämolytisch-urämischen Syndrom mit der Gabe des terminalen Komplementinhibitors Eculizumab eine effektive Therapie zur Verfügung steht, die in einer prospektiven Studie nach einer Therapie-dauer von 26 Wochen zu einer Normalisierung der Thrombozytenzahl in 82 % und einer signifikanten Verbesserung der Nierenfunktion in 47 % der Fälle geführt hat (37).

Die differenzialdiagnostischen Unterschiede zu der seltenen akuten Schwangerschaftsfettleber (1:5 000–10 000 Geburten) sind in *Tabelle 2* dargestellt. Hinweisend auf diese lebensbedrohliche Erkrankung (mütterliche Letalität etwa 10 %, [e29]) sind ausgeprägte Übelkeit und Erbrechen, schwere Hypoglykämie, Leukozytose, Hyperbilirubinämie, Verbrauchs-koagulopathie und Enzephalopathie (3, 38, e29), bis zu 50 % der Betroffenen weisen die Symptome einer Präeklampsie auf. Allerdings sind Thrombozytopenie und Hämolyse weniger ausgeprägt als beim HELLP-Syndrom, der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura und dem hämolytisch-urämischem Syndrom (4, e30). Die Therapie besteht in supportiven Maßnahmen (Volumen- und Glukosezufuhr, Korrektur der Gerinnungsstörung) und der sofortigen Entbindung (Evidenzniveau III, [3, e29]); kontrovers diskutiert wird zurzeit die Bedeutung der Plasmaaustausch-Therapie (e29, e31).

### Thrombozytopenien aus anderen Ursachen

Sekundäre Thrombozytopenien infolge eines systemischen Lupus erythematodes oder eines Antiphospholipid-Syndroms lassen sich differenzialdiagnostisch durch die Anamnese, die unterschiedliche Ausprägung einzelner Symptome (*Tabelle 2*) und vor allem durch spezifische laborchemische Untersuchungen von den genannten Erkrankungen abgrenzen. Zu beachten ist, dass beim systemischen Lupus erythematodes das Präeklampsierisiko 15 %, bei Lupusnephritis bis zu 60 % und beim Antiphospholipid-Syndrom bis zu 50 % beträgt (32).

Hereditäre Thrombozytopenien werden häufig erst im jungen Erwachsenenalter diagnostiziert (39), sofern es sich um milde Formen mit geringen Funktionsdefekten handelt. Nach einer aktuellen retrospektiven Analyse von 339 Schwangerschaften mit 13 verschiedenen Formen hereditärer Thrombozytopenien verstärkt die Schwangerschaft weder den Schweregrad der Thrombozytopenie noch die Blutungsneigung. Das Risiko postpartaler Blutungen ist erhöht (40), nicht jedoch bei

der May-Hegglin-Anomalie. Diagnostisch wegweisend sind die Familien- und Eigenanamnese sowie der Blutausstrich.

Auf die medikamentös induzierten Thrombozytopenien kann hier nicht eingegangen werden (Informationen unter [www.ouhsc.edu/platelets/ditp.html](http://www.ouhsc.edu/platelets/ditp.html)). Das Risiko einer heparininduzierten Thrombozytopenie liegt bei Gabe von niedermolekularem Heparin bei < 1 % (e32), daher wird die routinemäßige Kontrolle der Thrombozytenzahl in den ersten beiden Wochen der Exposition auch nicht mehr gefordert (e33).

### KERNAUSSAGEN

- Die differenzialdiagnostische Abklärung einer Thrombozytopenie in der Schwangerschaft ist im Hinblick auf die Blutungsgefährdung von Mutter und Kind sowie auf die unterschiedlichen Therapiemodalitäten von ausschlaggebender Bedeutung.
- Wegweisend sind die Anamnese, die Beurteilung des Blutausstrichs (inklusive Ausschluss Pseudothrombozytopenie) sowie eine sich an der Inzidenz der Erkrankungen in der Schwangerschaft orientierende Stufendiagnostik.
- Die Gestationsthrombozytopenie betrifft 5–8 % aller Schwangeren und stellt keine Gefährdung für Mutter und Kind dar. Sie muss aber von der mit einem erhöhten Blutungsrisiko für das Kind verbundenen Autoimmunthrombozytopenie (Prävalenz: 1 : 1 000–10 000 Schwangerschaften) unterschieden werden.
- Die häufig schwierige Differenzialdiagnose zwischen HELLP-Syndrom (0,5–0,8 % aller Schwangerschaften) und selteneren mikroangiopathisch-hämolytischen Anämien ist wichtig für das therapeutische Vorgehen.
- Die Abklärung und Behandlung einer Thrombozytopenie in der Schwangerschaft erfordert eine optimale interdisziplinäre Kooperation.

### Interessenkonflikt

Frau Dr. Bergmann bekam Honorare für Beratertätigkeit von der Firma Instrumentation Laboratories. Für die Vorbereitung von wissenschaftlichen Fortbildungsveranstaltungen wurde sie honoriert von den Firmen Roche und Siemens.

Prof. Rath erhielt Vortragshonorare von CSL Behring und Ferring Arzneimittel.

### Manuskriptdaten

eingereicht: 17. 3. 2015, revidierte Fassung angenommen: 16. 7. 2015

### LITERATUR

1. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cummingham FG: Pregnancy and laboratory administrative data, a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol* 2006; 114: 1326–31.
2. Boehlen F, Hohlfeld H, Extermann P, Perneger T, Moerloose de P: Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 30.
3. Burrows RF, Kelton JG: Thrombocytopenia at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 731–34.

4. Gernsheimer T, James AH, Stasi R: How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2013; 121: 38–47.
5. Adams TM, Allaf MB, Vintzileos AM: Maternal thrombocytopenia in pregnancy: diagnosis and management. *Clin Lab Med* 2013; 33: 327–41.
6. Myers B: Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Br J Haematol* 2012; 158: 3–15.
7. Burrows RF, Kelton JG: Platelet and pregnancy. In: *Current Obstetric Medicine*: Lee RV (ed.): St. Louis: Mosby-Year Book. 1993; Vol. 2: 83–94.
8. McCrae KR: Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis and management. *Blood Rev* 2003; 17: 7–14.
9. Gernsheimer TB: Thrombocytopenia in pregnancy: is this immune thrombocytopenia or ....? *Hematology* 2012; 2012: 198–202.
10. Kamphuis MM, Oepkes D: Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: prenatal interventions. *Prenat Diagn* 2011; 31: 712–9.
11. Matzdorf A, Eberl W, Giagounidis A, Imbach P, Pabinger I, Wörmann B: Immunthrombozytopenie (ITP) 2013. [www.dgho-onkopedia/leitlinien/immunthrombozytopenie-ityp](http://www.dgho-onkopedia/leitlinien/immunthrombozytopenie-ityp) (last accessed on 10 January 2015).
12. Stella CL, Dacus J, Guzman E, et al.: The diagnostic dilemma of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the obstetric triage and emergency department: lessons from 4 tertiary hospitals. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 381: e1–6.
13. Segal JB, Powe NR: Prevalence of immune thrombocytopenia: analysis of administrative data. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2377–83.
14. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al.: International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168–86.
15. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA: The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190–207.
16. Weibert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG: A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombotic purpura. *Blood* 2003; 102: 4306–11.
17. Loustou V, Debouverie O, Canoui-Poitrine F, et al.: Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 52 women. *Br J Haematol* 2014; 166: 929–35.
18. Lakshmanan S, Cuker A: Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1988–98.
19. Koyama S, Tomimatsu T, Kanagawa T, Kumasawa K, Tsutsui T, Kimura T: Reliable predictors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women with idiopathic thrombotic purpura. *Am J Hematol* 2012; 87: 15–21.
20. Kamphuis MM, Paridaans NP, Porcelijn L, Lopriore E, Oepkes D: Incidence and consequences of neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Pediatrics* 2014; 133: 715–21.
21. AWMF-Leitlinie 015/018: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-018\\_S1\\_Diagnostik\\_Therapie\\_hypertensiver\\_Schwangerschaftserkrankungen\\_2014-01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018_S1_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2014-01.pdf) (last accessed on 10 January 2015).
22. Martin JN Jr., Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG: The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1373–84.
23. Rath W, Faridi A, Dudenhausen JW: HELLP syndrome. *J Perinat Med* 2000; 28: 249–60.
24. Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG: The long-term consequences of thrombotic microangiopathy in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 662–8.
25. Galbusera M, Noris M, Remuzzi G: Thrombotic thrombotic purpura—then and now. *Semin Thromb Haemost* 2006; 32: 81–9.
26. George JN: How I treat patients with thrombotic thrombotic purpura. *Blood* 2010; 116: 4060–69.
27. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al.: Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombotic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012; 158: 323–35.
28. George JN, Nester CM: Syndrome of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; 371: 654–66.
29. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, et al.: Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombotic purpura. *Blood* 2012; 119: 5888–97.
30. von Auer C, von Krogh AS, Kremer Hovinga JA, Lämmle B: Current insights into thrombotic microangiopathies: Thrombotic thrombotic purpura and pregnancy. *Thromb Res* 2015; 135: (Suppl.1): 30–3.
31. Scully M, Thomas M, Underwood M, et al.: Thrombotic thrombotic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood* 2014; 124: 211–9.
32. Rath W: Das HELLP-Syndrom – eine interdisziplinäre Herausforderung. *Dtsch Arztebl* 1998; 95: A2997–3002.
33. Keiser SD, Boyd KW, Rehberg JF, et al.: A high LDH to AST ratio helps to differentiate pregnancy-associated thrombotic thrombotic purpura (TTP) from HELLP-syndrome. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 1059–63.
34. Fakhouri F, Roumenina I, Provot E, et al.: Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 859–67.
35. Noris M, Remuzzi G: Atypical hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361: 1676–87.
36. Cataland SR, Wu HM: How I treat: the clinical differentiation and initial treatment of adult patients with hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2014; 123: 2476–84.
37. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al.: Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2169–81.
38. Boregowada G: Gastrointestinal and liver diseases in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013; 27: 835–53.
39. Balduini CL, Savoia A, Seri M: Inherited thrombotic purpuras frequently diagnosed in adults. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1006–9. Noris P, Schlegel N, Kiersy C, et al.: Analysis of 339 pregnancies in 181 women with 13 different forms of inherited thrombotic purpura. *Haematologica* 2014; 99: 1387–94.

**Anschrift für die Verfasser**  
 Dr. med. Frauke Bergmann  
 MVZ wagnerstibbe, amedes Gruppe  
 Georgstraße 50  
 30159 Hannover  
[frau.bergmann@amedes-group.com](mailto:frau.bergmann@amedes-group.com)

**Zitierweise**  
 Bergmann F, Rath W: The differential diagnosis of thrombotic purpura in pregnancy—an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 795–802. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0795

@ The English version of this article is available online:  
[www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)  
**Zusatzmaterial**  
 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:  
[www.aerzteblatt.de/lit4715](http://www.aerzteblatt.de/lit4715) oder über QR-Code



Zusatzmaterial zu:

## Differenzialdiagnose der Thrombozytopenie in der Schwangerschaft

Eine interdisziplinäre Herausforderung

Frauke Bergmann, Werner Rath

Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 795–802. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0795

### eLITERATUR

- e1. Jensen JF, Wiedmeier SE, Henry E, Silver R, Christensen RD: Linking maternal platelet counts with neonatal platelet counts and outcomes using the data repositories of a multi-hospital health care system. *Am J Perinatol* 2011; 28: 597–604.
- e2. World Health Organization: Worldwide prevalence of Anaemia, Report 1993–2005. WHO Global Database of Anaemia, WHO 2008.
- e3. Sullivan CA, Martin JN, Jr.: Management of obstetric patient with thrombocytopenia. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 35: 521–34.
- e4. Saino S, Kekomaki R, Rijkonen S, Terano K: Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 744–49.
- e5. Solanki DL, Blackburn BC: Spurious leukocytosis and thrombocytopenia. A dual phenomenon caused by clumping of platelets in vitro. *JAMA* 1983; 250: 2514–5.
- e6. Shalev O, Lotman A: Pseudothrombocytopenia. *New Engl J Med* 1993; 329: 1467.
- e7. Mc Crae KR, Samuels P, Schreiber AD: Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Blood* 1992; 80: 2697–714.
- e8. Crowther MA, Burrows RF, Ginsberg J, Kelton JG: Thrombocytopenia in pregnancy: diagnosis, pathogenesis and management. *Blood Rev* 1996; 10: 8–18.
- e9. Win N, Rowley M, Pollard C, Beard J, Hamley H, Broker M: Severe gestational (incidental) thrombocytopenia to treat or not to treat. *Haematologica* 2005; 10: 69–72.
- e10. Gill KK, Kelton JG: Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol* 2000; 37: 275–89.
- e11. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al.: Standardization of terminology, definition, and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2386–93.
- e12. Jahromi BN, Shiravani Z, Salarian L: Perinatal outcome of pregnancies complicated by immune thrombocytopenia. *Iran Rev Crescent Med J* 2012; 14: 430–5.
- e13. Lescale KB, Eddleman KA, Cines DB, et al.: Antiplatelet antibody testing in thrombocytopenic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1014–19.
- e14. McMillian R, Wang, L, Tani P: Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J Thromb Haemost* 2003; 3: 485–91.
- e15. van der Lugt NM, van Kampen A, Walther FJ, Brand A, Lopriore E: Outcome and management in neonatal thrombocytopenia due to maternal idiopathic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang* 2013; 105: 236–43.
- e16. Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T, et al.: Nationwide study of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnant women and the clinical influence on neonates. *Int J Hematol* 2002; 75: 426–33.
- e17. Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G, et al.: A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood* 2007; 110: 833–39.
- e18. Onisai M, Vladaraneanu AM, Delcea C, et al.: Perinatal outcome for pregnancies complicated with thrombocytopenia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 1622–6.
- e19. Rath W, Fischer T: The diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy: new findings for antenatal and inpatient care. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 733–8.
- e20. Martin JN, Jr.: Milestones in the quest for best management of patients with HELLP syndrome (microangiopathic hemolytic anemia, hepatic dysfunction, thrombocytopenia). *Int J Gynecol Obstet* 2013; 121: 202–7.
- e21. Kirkpatrick CA: The HELLP syndrome. *Acta Clinica* 2010; 65: 91–7.
- e22. Harms K, Rath W, Hertig E, Kuhn W: Maternal hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count, and neonatal outcome. *Am J Perinatol* 1995; 12: 1–6.
- e23. George JN, Charania RS: Evaluation of patients with microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39: 153–60.
- e24. Furlan M, Lämmle B: Aetiology and pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome: the role of von Willebrand factor–cleaving protease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14: 437–54.
- e25. Kappler S, Ronan-Bentle S, Graham A: Thrombotic microangiopathies (TTP, HUS, HELLP). *Emerg Med Clin N Am* 2014; 32: 649–71.
- e26. Hulstein JJJ, van Runnard Heimel PJ, Franx A, et al.: Acute activation of the endothelium results in increased levels of active von Willebrand factor in hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2569–75.
- e27. Owens MY, Martin JN, Jr., Wallace K, et al.: Postpartum thrombotic microangiopathic syndrome. *Transfus Apher Sci* 2013; 48: 51–7.
- e28. Martin JN jr, Bailey AP, Rehberg JP, Owens MT, Keiser SD, May WL: Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 96–104.
- e29. Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG: Acute fatty liver or pregnancy: clinical outcomes and expected duration of recovers. *AJOG* 2013; 209: 456e1–7.
- e30. Papafragkakis H, Singhal S, Anand S: Acute fatty liver of pregnancy. *South Med J* 2013; 106: 588–93.
- e31. Jin F, Cao M, Bai Y, et al.: Therapeutic effects of plasma exchange for the treatment of 39 patients with acute fatty liver of pregnancy. *Discov Med* 2012; 13: 369–73.
- e32. Greer JA, Nelson-Piercy C: Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106: 401–7.
- e33. Watson H, Davidson S, Keeling D: Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. *Br J Haematol* 2012; 159: 528–40.