

Venenthrombose und Lungenembolie

Thromboseprävention in der Schwangerschaft 2004

I. A. Greer

Eu J Med Res

Universität Glasgow, Glasgow, Schottland, Großbritannien

Abstract: Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) sind in den Industrieländern die wichtigste schwangerschaftsassozierte Todesursache. Um die VTE-Inzidenz bei Schwangeren zu senken und die Verläufe manifester Thrombosen zu verbessern ist ein tieferes Verständnis der Risikofaktoren, eine zuverlässigere Identifikation der Risikogruppen und eine effektive Thromboembolieprophylaxe erforderlich. Die häufigsten Risikofaktoren für VTE in der Schwangerschaft sind: Alter über 35 Jahre, Adipositas, Schnittentbindung (besonders Notfallsectio nach Einsetzen der Wehen), Thrombophilie, bzw. familiäre oder individuelle Thromboseanamnese mit Verdacht auf Thrombophilie. Da Cumarinderivate in der Schwangerschaft wegen des Embryopathierisikos und der Gefahr fötaler Blutungen ungeeignet sind, konzentriert sich die Thromboseprophylaxe in der Gravidität auf den Einsatz niedermolekularer Heparine (NMH). Wirksamkeit und Verträglichkeit von NMH in der Schwangerschaft sind inzwischen auf breiter Basis untersucht. NMH wie Enoxaparin und Dalteparin sind den unfraktionierten Heparinen vom klinischen und praktischen Aspekt vorzuziehen, da sie besser verträglich sind (signifikant geringe Inzidenz von Osteoporose und heparininduzierter Thrombozytopenie) und bei der Mehrzahl der Patientinnen einmal täglich gegeben werden können. NMH sind daher heute die Substanzen der Wahl zur medikamentösen Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft.

Einführung

Lungenembolien (LE) sind eine der Hauptursachen der graviditätsassozierten Mortalität und in Großbritannien die wichtigste unmittelbare Ursache maternaler Todesfälle [1]. Sie entstehen im Gefolge tiefer Venenthrombosen (TVT), die mit einem erheblichen Risiko für Rezidivthrombosen und die Insuffizienz tiefer Venen einhergehen, während nach Lungenembolien eine pulmonale Hypertonie entstehen kann. Thrombosen in der Schwangerschaft können auch das erste Indiz einer Thrombophilie sein, die nicht nur für Venenthrombosen, sondern auch andere Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie und intrauterine Wachstumsverzögerung (IUGR) prädestiniert.

In Großbritannien wird seit den fünfziger Jahren ein umfangreiches Monitoring der maternalen Mortalität durchgeführt. Die in dreijährigem Turnus publizierten

Eine risikoadaptierte Thromboseprophylaxe ist nur dann durchführbar, wenn das individuelle Risiko der Schwangeren bekannt ist. Der Gefährdungsgrad sollte bereits vor oder jedenfalls früh in der Schwangerschaft bestimmt werden. Häufige Risikofaktoren sind Alter > 35 Jahre, Adipositas, operative Entbindung (besonders Kaiserschnitt nach Einsätzen der Wehen), Thrombophilie und familiäre oder individuelle

Risikofaktoren für VTE in der Schwangerschaft

hilflichen Versorgung.

Prävention von Thrombosen ist also weiterhin ein essenzieller Aspekt der geburts-
Fälle in nichtgeburtsärztlichen Einrichtungen diagnostiziert werden. Die effektive
zu postpartalen Venenthrombosen sind jedoch kaum verfügbar, da viele dieser
partalen TVT treten nach Entlassung aus der Entbindungsklinik auf, genaue Daten
traum nach der Entbindung als der kritischere einzustufen ist. Etwa 40% der post-
Anzahl der Thrombosen/Zeiteinheit in der Puerperalphase höher, so dass der Zeit-
in absoluten Zahlen gemessen häufiger auftreten als post partum [2,3], liegt die
bei Frauen über 35 Jahren 0,72/1000 Schwangerschaften. Obwohl TVT präpartal
rombosen beträgt bei Frauen unter 35 Jahren 0,304/1000 Schwangerschaften und
Schwangerschaften etwa doppelt so hoch. Die postpartale Inzidenz tiefer Venenth-
Schwangerschaften, bei Schwangeren über 35 Jahren ist sie mit 1,216/1000
tiefer Venenthrombosen beträgt bei Schwangeren unter 35 Jahren 0,615/1000
ven VTE-Diagnose und unzureichende Thrombosetherapie. Die pränatale Inzidenz
VTE-Risiken, fehlende Prophylaxe bei Risikoschwangeren. Fehlen einer objektivi-
sind mit inadäquater Versorgungsqualität assoziiert, darunter Nichterkennen von
boombohscher Komplikationen in der Schwangerschaft [1]. Viele der Todesfälle
gen deutlich die Notwendigkeit einer adäquaten Diagnose und Therapie throm-
gen. Die Ergebnisse der britischen Confidential Inquiries into Maternal Death zeit-
phylaxe in der Geburtshilfe seit Mitte der neunziger Jahre drastisch zurückgegan-
britannien allerdings seit der flächendeckenden Einführung der Thrombosepro-
ger Jahren kaum verändert. Die Gesamtmortalität nach Kaiserschnitt ist in Groß-
sowie in der Prophylaxe, Diagnose und Therapie von Thrombosen seit den fünfzi-
sich trotz großer Fortschritte bei der Identifikation von Risikoschwangerschaften,
bindung nicht mehr rückläufig [1] und die Anzahl der pränatalen Todesfälle hat
wickelt, denn in den letzten Jahren ist die maternale Mortalität nach vaginaler Ent-
zuführen ist. Die Zahlen haben sich jedoch nicht in jeder Hinsicht so günstig ent-
der Entbindung, rascherer Mobilisierung und verkürztem Geburtsvorgang zurück-
die „Dehospitalisierung“ der Geburt mit kürzeren Krankenhausaufenthalten nach
der Mortalität nach vaginaler Entbindung zu verzeichnen, was wahrscheinlich auf
letzten 40-50 Jahren erheblich gesunken ist. Der stärkste Rückgang ist jedoch bei
Ergebnisse zeigen, dass die Inzidenz letal verlaufender Lungembolien in den

Tabelle 1. Häufige Risikofaktoren für VTE in der Schwangerschaft.

Patientenassoziierte Faktoren

Alter über 35 Jahre
Adipositas (BMI >29 kg/m²) in der frühen Schwangerschaft
Thrombophilie
VTE in der Anamnese (besonders idiopathisch oder thrombophilieassoziiert)
Ausgeprägte Varikosis
Bestehende Grunderkrankung (z. B. nephrotisches Syndrom)
Bestehende Infektion oder inflammatorischer Prozess (z. B. aktive chronisch-entzündliche Darmerkrankung oder Harnwegsinfektion)
Immobilität (z. B. Bettruhe oder Fraktur einer unteren Extremität)
Paraplegie
Kurz zurückliegender Langstreckenflug
I.v.-Drogenabusus
Ovarielle Hyperstimulation

Schwangerschaftsassozierte/geburtshilfliche Faktoren

Kaiserschnitt, besonders Notfallsectio nach Einsetzen der Wehen
Operative vaginale Entbindung
Größere graviditätsassoziierte Blutung
Hyperemesis gravidarum
Präeklampsie
Notfallsectio besonders nach Einsetzen der Wehen

duelle Thromboseanamnese mit Verdacht auf Thrombophilie [8]. Weitere Risikofaktoren sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Zu wenig beachtet wird das Thromboserisiko bei ovarieller Hyperstimulation, die mit prokoagulatorischen Verschiebungen der Hämostase und Fibrinolyse einhergeht [5]. Etwa bei 1-2% der durch in-vitro-Fertilisation initiierten Schwangerschaften kommt es zu einer ausgeprägten Hyperstimulation der Ovarien. Dadurch können sowohl venöse als auch arterielle Thrombosen induziert werden, die absolute Häufigkeit ist allerdings gering. Bei ovarieller Hyperstimulation auftretende Thrombosen sind häufig in der Vena jugularis interna lokalisiert und verursachen Schmerzen und Schwellungen im Halsbereich [6]. Unter Hyperstimulation mit gleichzeitig bestehender Thrombophilie kann das Thromboserisiko erheblich erhöht sein. Bei Frauen mit assistierter Konzeption sollte also das Thromboserisiko bestimmt und bei erhöhtem Risiko eine adäquate Thromboseprophylaxe durchgeführt werden.

Langfristige Morbidität nach schwangerschaftsassoziierter Venenthrombose

Bei Patientinnen mit Thromboseanamnese besteht das Risiko einer Rezidivthrombose. Eine weitere mögliche Konsequenz ist eine Veneninsuffizienz: 80% aller Patientinnen mit VTE entwickeln ein postthrombotisches Syndrom und über 60% leiden nach einer TVT trotz Therapie an einer objektiv verifizierbaren Insuffizienz tiefer Venen [7]. Das Risiko einer venösen Insuffizienz ist nach TVT höher als nach Lungenembolien (Odds Ratio 10,9 [95%CI 4,2 bis 28,0] nach TVT vs. 3,8 [95% CI 1,2-12,3] nach Lungenembolie) [7]. Dies mag damit zusammenhängen, dass sich die venösen Thromben bei einer Lungenembolie zumindest teilweise aus den Beinvenen lösen und daher im tiefen venösen System weniger Schäden verursachen können. Das postthrombotische Syndrom ist eine schwerwiegende Spätfolge einer TVT. Bergqvist et al. [8] berichten, dass 21% der Patientinnen, die in der Schwangerschaft wegen einer TVT behandelt wurden, nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren Kompressionsbandagen verwenden mussten und 6% ein Ulcus cruris entwickelten. Retrospektive Untersuchungen zeigen, dass die Inzidenz des Ulcus cruris nach unbehandelter TVT in einem Nachbeobachtungszeitraum von 6-31 Jahren bei 19-28% liegt [8].

Pathophysiologische Mechanismen bei Thrombosen in der Schwangerschaft

Die Virchow'schen Trias mit Hyperkoagulabilität, venöser Stase und Gefäßwandschädigung ist selbst bei der unkomplizierten Schwangerschaft zu beobachten. Die Plasmaspiegel von Gerinnungsfaktoren wie von-Willebrand-Faktor, Faktor VIII und Fibrinogen sind deutlich erhöht. Bei etwa 40% der Schwangeren kommt es zur Resistenz gegen aktiviertes Protein C, einem endogenen Inhibitor des Gerinnungssystems. Der Plasmaspiegel des Protein S, einem Kofaktor von Protein C, ist auch in der normalen Schwangerschaft vermindert [9]. Die Fibrinolyse wiederum wird durch erhöhte Konzentrationen an Plasminogenaktivator-Inhibitor PAI-1 und PAI-2 gehemmt, von denen letzterer in der Plazenta gebildet wird [10]. Hohe Faktor-VIII-Spiegel und Resistenz gegen aktiviertes Protein C sind unabhängig von einer Gravität mit einem erhöhten Thromboserisiko assoziiert, so dass allein diese physiologischen Veränderungen das erhöhte VTE-Risiko in der Schwangerschaft bereits zum Teil erklären. Eine sonographisch nachweisbare Verlangsamung des venösen Blutflusses um bis zu 50% setzt mit der 25. bis 29. Schwangerschaftswoche ein und erreicht in der 36. SSW ihr Maximum [11]. Erst sechs Wochen post partum werden wieder die normalen venösen Flussraten gesunder nichtschwangerer Frauen erreicht [12]. Eine gewisse Traumatisierung des Endothels der Becken-

gefäße erscheint zudem sowohl bei Sectio als auch bei der vaginalen Entbindung unvermeidlich.

Etwa 90% der schwangerschaftsassozierten TVT betreffen die linke Körperseite, im Gegensatz zu nur 55% der Beinvenenthrombosen bei nichtschwangeren Patientinnen [4,13]. Dies mag dadurch bedingt sein, dass die rechte Arteria iliaca und die Arteria ovarica die linke Vena iliaca communis kreuzen und in gewissem Maße komprimieren. Etwa 70% der TVT in der Schwangerschaft betreffen die ilio-femorale Abschnitte des venösen Systems im Gegensatz zu nur 9% bei nichtschwangeren Frauen, bei denen Thrombosen hauptsächlich in den Unterschenkelvenen auftreten. Dies ist ein wichtiger Aspekt, da es bei iliofemorale TVT häufiger zu Embolien kommt.

Thrombophilien und Thrombosen in der Schwangerschaft

Bei etwa 50% der Schwangeren mit Thrombose ist mindestens ein Gendefekt nachweisbar, der eine Thrombophilie induziert. Die wichtigsten derzeit bekannten erblichen Thrombophilien sind der Mangel an endogenen Gerinnungshemmern wie Antithrombin-III, Protein C und Protein S sowie Mutationen von prokoagulatorischen Proteinen wie Faktor V Leiden und die Prothrombin-Variante G20210A.

Mutationen von Antithrombin, Protein C oder Protein S, die zu qualitativen oder quantitativen Defekten dieser wichtigen antikoagulatorischen Faktoren führen, sind selten. Ihre Prävalenz beträgt insgesamt unter 1% [14] und sie verursachen weniger als 10% der Thrombosen in der Schwangerschaft.

Die Faktor V-Leiden-Mutation äußert sich funktionell durch eine Resistenz gegen aktiviertes Protein C, eine Protease, die Faktor Va und Faktor VIIIa durch Spaltung inaktiviert. Die Resistenz beruht auf einer Punktmutation im Faktor V-Gen mit einer Veränderung der Aminosäuresequenz (R506Q) genau an der Stelle, wo aktiviertes Protein C angreift. Da Faktor Va nicht durch aktiviertes Protein C (APC) gespalten werden kann, resultiert eine Hyperkoagulabilität. Die Faktor V-Leiden-Mutation hat in der Bevölkerung Westeuropas eine Prävalenz von 2-7% [14] und ist bei 20-40% der Schwangeren/Patientinnen [15] mit VTE nachweisbar. Die APC-Resistenz ist auch bei anderen genetischen Anomalien des Faktors V wie Faktor V Cambridge und dem Faktor-V-Haplotyp HR2 sowie weiteren Erkrankungen mit Thromboseneigung wie dem Antiphospholipidantikörper-Syndrom nachweisbar. Faktor V Cambridge ist relativ selten, während der HR2-Haplotyp häufiger auftritt und bei Hochrisikopatient/innen – darunter auch Schwangeren – zu einer weiteren Erhöhung des Thrombosegefährdung (OR 1,8; 95% CI 1,1-2,8) führt [16]. Die durch Faktor V Leiden bedingte Erhöhung des VTE-Risikos betrifft hauptsächlich tiefe Venenthrombosen. Außerhalb der Schwangerschaft ist die Prävalenz des Faktors V Leiden bei Patienten mit Lungenembolien etwa halb so hoch

wie bei TVT [17]. Dieses Verhältnis steht im Gegensatz zu anderen Thrombophilien, wie Prothrombin G20210A, die bei Patienten mit TVT und Lungenembolie gleich häufig nachzuweisen sind. Die Ursache für diese Diskrepanz ist nicht geklärt. Möglicherweise entstehen bei Faktor V Leiden aufgrund der verstärkten lokalen Thrombinbildung stabilere Thromben mit geringerem Embolierisiko. Ob dies auch für Schwangere mit Faktor V Leiden gilt, ist nicht bekannt.

Die Prävalenz der heterozygoten Prothrombin G20210A-Mutation beträgt in der westeuropäischen Bevölkerung etwa 2%. Dieser Genotyp manifestiert sich in Form erhöhter Prothrombin-Plasmaspiegel und erhöht das Thromboserisiko gegenüber der Normalbevölkerung um das dreifache [18]. Prothrombin G20210A ist bei 6% der Patienten mit VTE nachweisbar. Bei Individuen, in deren Familie gehäuft thromboembolische Ereignisse vorkommen, beträgt die Prävalenz der Mutation 20% [18]. Auch VTE in der Schwangerschaft können mit diesem Genotyp assoziiert sein [19, 20].

Die Prävalenzen des Faktor V Leiden und des Prothrombin G20210A-Allels sind nicht in allen Populationen gleich. Bei Taiwanesen zum Beispiel wurden beide Marker nur bei je 0,2% der untersuchten Personen nachgewiesen, im Gegensatz zu 4,8% bzw. 1,2% eines Kontrollkollektivs von Einwohnern Neufundlands [21].

Auch die Hyperhomocysteinämie ist mit Venenthrombosen außerhalb der Schwangerschaft in Verbindung gebracht worden [22]. Dabei ist häufig homozygot eine Variante des Methylentetrahydrofolatreduktase-Gens (MTHFR C677T) nachweisbar. Dieser Genotyp ist für sich genommen nicht mit einem erhöhten Thromboserisiko assoziiert, nur bei gleichzeitig bestehendem Vitamin B-Mangel kommt es gehäuft zu arteriellen und venösen Thrombosen. MTHFR C677T ist ein häufiger Polymorphismus und das Allel ist homozygot bei 10% der europäischen Bevölkerung nachweisbar. Die Zusammenhänge sind noch nicht völlig geklärt, dieser Genotyp verursacht jedoch offenbar kein erhöhtes Risiko für Thrombosen in der Schwangerschaft [19, 23, 24]. Da klinisch apparente Thrombosen bei Homozygoten nur bei einem relativen Mangel an B-Vitaminen wie Folsäure auftreten, kommen die schwangerschaftsbedingte physiologische Abnahme des Homocysteinspiegels und /oder die inzwischen weitverbreitete Folsäuresubstitution in der Schwangerschaft als Erklärung in Frage.

Hereditäre Thrombophilien sind häufig – in den westlichen Ländern sind etwa 15% der Bevölkerung betroffen [25, 26] und etwa 50% der schwangerschaftsassozierten VTE entstehen auf der Grundlage solcher Prädispositionen. Allerdings tritt im Durchschnitt nur bei jeder tausendsten Schwangerschaft eine Thrombose auf, so dass eine Thrombophilie alleine anscheinend selbst im Kontext der graviditätsassozierten Verschiebungen hämostaseologischer Parameter nicht zwangsläufig zu einem manifesten VTE führt. Klinisch apparente Thrombosen sind also multifaktoriell bedingt und entstehen durch die Interaktion erbter und erworbener Faktoren

[26]. Das Thromboserisiko hängt also von Art und Anzahl der hereditären thrombophilen Dispositionen, der Thrombocytanämie und weiteren Risikofaktoren, wie

zum Beispiel Adipositas ab. Bei Frauen mit erblicher Thrombophilie sollte eine Abschätzung des Thromboserisikos in der Schwangerschaft vorgenommen werden um nötigenfalls eine adäquate Prophylaxe zu gewährleisten. Die Ergebnisse mehrerer aktueller Studien ermöglichen eine Abschätzung des Risikos schwangerschaftsassoziierter Thrombosen für die häufigeren Thrombophilien [4, 19, 24, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33]. Einige Daten aus diesen Untersuchungen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Bei Patientinnen mit mehreren Thrombophilien ist das Risiko eines VTE erheblich erhöht, bei der Kombination Faktor V Leiden und Prothrombin G20210A liegt das Risikogoutent bei 107. Auch homozygote Allelträger sind stärker thrombosegefährdet. Das absolute VTE-Risiko dieser Patientinnen liegt bei 9,5% (95% CI 6-149) [35]. Diese Daten eignen sich zur risikoadaptierten Indikationsstellung für eine Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft.

Derzeit besteht keine Indikation für ein generelles Thrombophiliescreening in der Schwangerschaft – weder zur Prävention von VTE noch anderer Schwangerschaftskomplikationen. Der „natürliche Verlauf“ vieler hereditärer Thrombophilien – besonders bei Patienten, in deren Familien noch keine Thrombosen dokumentiert sind – ist noch nicht ausreichend untersucht; zudem ist unklar, welche Form der Intervention adäquat wäre und auch die Kosten/Nutzen-Relation ist unbekannt. Ein generelles Screening auf Faktor V Leiden ist nach den Ergebnissen einer aktuellen Studie offenbar nicht kosteneffektiv ist [36].

Hingegen könnte ein selektives Screening von Patientinnen mit VTE in der Schwangerschaft bzw. mit dokumentierter eigener oder familiärer VTE-Anamnese sinnvoll sein, da bei etwa 50% dieser Patientinnen eine hereditäre Thrombophilie nachweisbar ist. Patientinnen mit VTE-Anamnese und Thrombophilie sollten während der Schwangerschaft ein niedermolekulares Heparin (NMH), während der Puerperiums ein NMH oder ein Cumarinderivat zur Prophylaxe erhalten [37]. Patientinnen mit mehreren Spontanaborten, intrauterinem Fruchtod, fötaler Wachstumsretardierung und schwerer Präeklampsie – also Schwangerschaftskomplikationen, denen eine Thrombophilie mit VTE-Risiko zugrunde liegen kann, sind ebenfalls Kandidaten für ein Thrombophilie-Screening [25]. Eine effektive Intervention ist jedoch bis auf den Fall wiederholter Spontanaborte bei Antiphospholipid-Antikörperyndrom bisher nicht beschrieben. Bei Vorliegen einer Thrombophilie mit Schwangerschaftskomplikationen kann natürlich auch das Thromboserisiko erhöht sein, etwa aufgrund multipler Risikofaktoren oder wenn es sich um eine schwere Thrombophilie wie zum Beispiel einen Antithrombinmangel handelt, der für sich genommen bereits eine entsprechende Prophylaxe rechtfertigt. Beständigt jedes Screenings sollte natürlich eine geeignete Beratung sein.

Tabelle 2. VTE-Risiko in der Schwangerschaft bei Thrombophilie.

Ursache der Thrombophilie	Odds Ratio (95% CI) für VTE in der Schwangerschaft*	Relatives Risiko (95% CI) für VTE in der Schwangerschaft**	Relatives Risiko für VTE in Schwangerschaft oder Wochenbett ***
AT-Mangel Typ I (quantitativer Mangel)	282 (31 – 2532)	n. a.	n. a.
AT-Mangel Typ II (qualitativer Mangel)	28 (5,5 – 142)	n. a.	n. a.
AT-Mangel (Aktivität <80%)	n. a.	10,4 (2,2 – 62,5)	n. a.
Faktor V Leiden heterozygot	4,5 (2,1 – 14,5)	6,9 (3,3 – 15,2)	8,7 (3,4 – 22,5)
Prothrombin 20210A heterozygot	4,4 (1,2 – 16)	9,5 (2,1 – 66,7)	1,8 (0,6 – 5,4)
MTHFR C677T homozygot	0,45 (0,13 – 1,58)	Keine Risikoerhöhung (RR nicht angegeben)	n. a.
Thrombophilie	n. a.	n. a.	9,0 (4,7 – 17,1)
Antithrombin-, Protein C- oder Protein S- Mangel (nicht korrigiert für Anzahl der vorangegangenen Schwangerschaften)	n. a.	n. a.	13,1 (5,0 – 34,5)

* Daten einer retrospektiven Studie mit 93.000 Schwangeren: Untersuchung der Prävalenz von Thrombophilien bei Patientinnen mit VTE in der Schwangerschaft. Berechnung der *Odds Ratio* im Verhältnis zur bekannten Prävalenz der Thrombophilien in der Allgemeinbevölkerung. [34]

** Daten einer Studie, in der 199 Patientinnen mit Thrombosen in der Schwangerschaft und 233 Teilnehmerinnen ohne Thrombose auf angeborene Thrombophilien untersucht wurden. Berechnung des relativen Risikos nach logistischer Regression und Korrektur für Alter, Body-Mass-Index, Einnahme oraler Kontrazeptiva, sowie Protein C- und Protein S-Aktivität, Faktor V Leiden, Prothrombin G20210A MTHFR 677TT und Antithrombinaktivität. [(ZITAT ?)]

*** Daten einer Fallkontrollstudie: 119 Patienten mit einem ersten objektivierten VTE in Schwangerschaft oder Puerperium und 232 Kontrollen. Relatives Risiko korrigiert für Anzahl der Schwangerschaften. Es wurden keine Unterschiede in relativem Risiko in der Schwangerschaft vs. Puerperalphase gefunden. [29]

Tabelle 3. Kosteneffektivität des Screenings auf Faktor V Leiden (FVL) in der Schwangerschaft [36].

	Kein Screening (n = 967)	Selektives Screening (n = 113)	Generelles Screening (n = 967)
Kosten des Mutationsscreenings	0	1.305,31 £	11.543,29 £
Kosten der NMH-Prophylaxe post partum bei FVL-positiven Patientinnen	0	595,48 £	5.959,80 £
Kosten der NMH-Prophylaxe (12.-40. SSW) bei FVL-positiven Schwangeren	0	2.774,94 £	27.787,20 £
Vermiedene Kosten der Behandlung vaskulärer Komplikationen (50% Reduktion durch Prophylaxe vorausgesetzt)	0	908,13 £	5.448,81 £
Nettotherapiekosten der Gesamtkohorte	158.013,40 £	157.105,30 £	152.566,60 £
Gesamtkosten der Strategie	158.013,40 £	161.781,00 £	197.856,90 £
Anzahl der identifizierten FVL-positiven Schwangeren	0	3	30
Anzahl der Patientinnen mit FVL-assoziierten Komplikationen	87	1	6
Anzahl der durch Screening verhinderten VTE (50% Reduktion durch Prophylaxe angenommen)	0	0,5	3

Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft

Um eine Gefährdung des Fötus durch orale Antikoagulantien (Warfarin) zu vermeiden, werden zur Prophylaxe schwangerschaftsassoziierter VTE hauptsächlich unfractionierte (UFH) und niedermolekulare Heparine (NMH) eingesetzt [38]. Warfarin wird zwar nicht in klinisch relevanten Mengen in die Muttermilch sezerniert und kann in der Stillzeit ohne Sicherheitsbedenken eingesetzt werden, die Substanz passiert jedoch die Plazenta und ist bekanntermaßen teratogen. Die Warfarin-Embryopathie manifestiert sich in einer Hypoplasie des Mittelgesichts, punktuellen

Knorpelkalzifikationen, Skoliose, sowie verkürzten proximalen Extremitätenknorpeln und Phalangen. Gefährdet sind Embryonen mit Exposition zwischen der sechsten und neunten Schwangerschaftswoche. In dieser Phase nimmt die Länge der Nasenschleimhaut bei normaler Entwicklung um das Doppelte zu. Der Kausatzusammenhang ist durch Experimente in einem Rattemodell der Warfarin-Embryopathie belegt, in dem es zur ektopischen Kalzifikation des Nasenknorpels mit reduziertem Längenauswuchs der Nasenschleimhaut und maxillonasaler Hypoplasie kommt [39]. Eine Hypoplasie des Nasenskeletts kann chirurgisch korrigiert werden [40]. Die Inzidenz bei Warfarin-Embryopathie liegt bei 5% der exponierten Embryonen [38]. Sie ist vermeidbar, wenn orale Antikoagulantien im ersten Trimenon durch Heparin ersetzt werden. Das Risiko einer Embryopathie steigt vermutlich mit der Warfarin-Dosis: über ein erhöhtes Risiko bei Dosen über 5 mg/kg wurde berichtet [41]. Weitere mögliche Komplikationen sind fötale Blutungen. Die unreife Leber des Fötus ist noch nicht in der Lage, suffiziente Mengen von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren zu synthetisieren, so dass eine maternale Warfarin-prophylaxe im wirksamen Dosisbereich beim Fötus eine übermäßige Antikoagulation und damit eine erhöhte Blutungsgefahr zur Folge hat. Aktuelle Daten zeigen zudem, dass eine pränatale Cumarinexposition mit einem erhöhten Risiko für Entwicklungsstörungen einhergeht, darunter verschiedene geringgradige neurologische Dysfunktionen und ein vermindertes Intelligenzquotient im Schulalter. Das Risiko der Manifestation von ≥ 2 dieser Effekte ist bei exponierten gegenüber nichtexponierten Kindern um das 7,6-fache erhöht [42]. Wegen des erhöhten Blutungsrisikos für Mutter und Kind sollte Warfarin auch in der Perinatalphase nicht gegeben werden. Die orale Antikoagulation wird daher normalerweise in der 36. SSW abgesetzt – bzw. schon vorher, wenn eine vorgezogene Geburtseinleitung geplant oder zu erwarten ist [38, 43].

Wie durch Messung der anti-Faktor-Xa-Aktivität im fötalen Blut nachgewiesen wurde, passieren weder UFH [42] noch NMH [44, 45] die Plazenta. Auch teratogene Effekte oder erhöhte Blutungsrisiken sind nicht beschrieben. Eine systematische Analyse der fötalen Risiken ergab keine Sicherheitsbedenken gegen den Einsatz von NMH [46]. Heparine gehen nicht in die Muttermilch über und können auch während der Stillzeit gegeben werden. Allerdings kann eine langfristige Therapie mit UFH eine Osteoporose verursachen, dabei beträgt die Inzidenz pathologischer Frakturen, Allergien und heparininduzierter Thrombozytopenien 2% [47]. Bei NMH ist das Osteoporoserisiko offenbar wesentlich geringer. In einer kürzlich veröffentlichten randomisierten Studie zur Thromboseprophylaxe mit UFH vs. Dalteparin in der Schwangerschaft wurde die Knochenichte der Lendenwirbelsäule bestimmt [48]. Zwischen der Dalteparin-Gruppe und nichtbehandelten Kontrollpersonen fanden sich keine Unterschiede in der Knochenichte, in der UFH-Gruppe war sie jedoch sowohl gegenüber der Dalteparin-Gruppe wie auch dem

Kontrollkollektiv signifikant vermindert. Eine multiple Regressionsanalyse ergab als einzige mit vermindertem Knochenbruch assoziierte Variable die Art des verab-

reichten Heparins. Die heparininduzierte Thrombozytopenie (Typ II (HIT-II)) ist eine seltene aber wichtige Komplikation. Es handelt sich um eine idiopathische Immunreaktion gegen Thrombozyten, die mit massiven venösen oder arteriellen Thrombosen einhergeht. Meist tritt sie 5 bis 15 Tage nach Beginn der Heparintherapie auf. Das Risiko einer HIT-II beträgt bei Verabreichung unfraktionierter Heparine 1-3%, bei NMH ist es praktisch vernachlässigbar [49]. Allergische Reaktionen auf Heparin äußern sich meist in Form juckender, erythematischer Ausschläge an der Injektionsstelle. Die Umstellung auf ein anderes Heparinpräparat kann Abhilfe schaffen. Kreuzreaktionen kommen jedoch vor [50]. Allergische Reaktionen sind sorgfältig von Gewebeläsionen durch inadäquate Injektionstechnik zu unterscheiden. Heute werden bei Schwangeren bevorzugt NMH eingesetzt, da sie ein günstigeres Nebenwirkungsprofil, gute Sicherheitsdaten für Mutter und Kind und ein für die Prophylaxe günstiges Dosisintervall aufweisen [46, 51, 52, 53, 54, 55, 56]. In den bisher publizierten Studien zur Prophylaxe mit Enoxaparin und Dalteparin, die zur Anwendung in der Schwangerschaft am besten untersuchten NMH, wurden insgesamt etwa 1500 Patientinnen behandelt. Das Risiko eines VTE-Rezidivs unter Prophylaxe liegt bei 1,2%, zu symptomatischen osteoporotischen Frakturen kommt es in etwa 0,007% der Fälle (nicht publizierte Daten).

Hirudin, ein direkter Thrombininhibitor, wird außerhalb der Schwangerschaft bei heparininduzierter Thrombozytopenie eingesetzt und kann alternativ zu Heparin auch zur postoperativen Thromboseprophylaxe verwendet werden. Da Hirudin die Placenta passiert, sollte es präparat im Allgemeinen nicht zum Einsatz kommen. Allerdings wurde die Substanz in einigen Fällen bei Schwangeren mit heparininduzierter Thrombozytopenie verwendet. Eine Schwangere mit systemischem Lupus erythematoses und rezidivierenden Venenthrombosen, die unter Therapie mit Dalteparin eine heparininduzierte Thrombozytopenie mit Kreuzreaktion gegen Danaparoid entwickelte, wurde erfolgreich mit Hirudin behandelt. Die Thromboseprophylaxe mit r-Hirudin (15 mg zweimal täglich subkutan) wurde in der 25. Schwangerschaftswoche begonnen und bis zur Entbindung fortgeführt. Es kam nicht zu Thromboembolien, Blutungen oder Anzeichen toxischer Effekte auf den Fetus [57]. Auch bei einer Stillenden wurde r-Hirudin eingesetzt, nachdem die Patientin eine heparininduzierte Thrombozytopenie entwickelt hatte. Hirudin war in der Muttermilch nicht nachweisbar [58]. Als nichtinflammatorisches Protein ist Hirudin potenziell immunogen. Vierzig Prozent der Patienten, die wegen einer HIT für 2 bis 10 Tage Lepirudin zur Thromboseprophylaxe erhielten, entwickelten Antikörper gegen die Substanz [59]. Die Wahrscheinlichkeit der Antikörperbildung hing dabei von der Therapiedauer ab. Interessanterweise steigern die Antikörper die anti-ko-

gulatorische Wirkung von Lepirudin. Daher sollte die Gerinnungsfunktion bei längerer Lepirudintherapie regelmäßig untersucht werden, um Blutungskomplikationen zu vermeiden.

Auch Dextrane wurden zur peripartalen Thromboseprophylaxe besonderes beim Kaiserschnitt eingesetzt. Das Risiko anaphylaktischer und anaphylaktoider Reaktionen ist allerdings hoch. Maternale anaphylaktoide Reaktionen sind mit uterinem Hypertonus, einer erheblichen Kreislaufbelastung des Fetus, schweren neurologischen Schäden und einer hohen Abortrate verbunden [60]. Dextran sollte daher zur Thromboseprophylaxe vor der Geburt nicht eingesetzt werden.

Elastische Kompressionsstrümpfe haben sich außerhalb der Schwangerschaft bewährt und sind angesichts der schwangerschaftsbedingten Veränderungen am venösen System auch in der Schwangerschaft und postpartal sinnvoll einsetzbar. Möglicherweise verhindert die Kompression eine Überdehnung der Beinvenen und verhindern so Endothelschäden und damit die Exposition des subendothelialen Kollagens, die zu einer Aktivierung der Gerinnungskaskade führen kann [61]. Andere mechanische Techniken wie die intermittierende pneumatische Kompression sind perioperativ bei Sectio und in der unmittelbaren postpartalen Phase von Nutzen.

Der Einsatz von Acetylsalicylsäure (ASS) zur Prophylaxe tiefer Venenthrombosen erwies sich in einer Metaanalyse als wirksam. Die Eignung von ASS zur Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft ist jedoch nicht im Vergleich zu Heparinen untersucht. Obwohl von einem gewissen Benefit auszugehen ist, wird die Wirksamkeit von ASS sicherlich geringer sein als die unfraktionierter Heparine oder niedermolekularer Heparine [62]. Schwangere, bei denen Heparin kontraindiziert ist, oder bei denen die Nutzen/Risikoabwägung den Einsatz von Heparinen nicht rechtfertigt, können von einer ASS-Prophylaxe profitieren. Bei geringer Dosierung (60-75 mg/d ASS) treten im 2. und 3. Trimenon keine Schwangerschaftskomplikationen auf [63, 64].

Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft

Die Vorgehensweise bei Schwangeren mit einem einzelnen anamnestischen VTE war bis vor kurzem umstritten, da die publizierten Zahlen für das Thromboserisiko (1-13%) erheblich variieren [37, 65, 66, 67, 68]. Außerdem bestehen Bedenken hinsichtlich der möglichen Auswirkungen einer langfristigen Therapie mit unfraktionierten Heparinen, insbesondere der Osteoporose. Die höheren der zum VTE-Risiko publizierten Zahlen veranlassten viele Kliniker, ihren Patientinnen eine Thromboseprophylaxe mit UFH oder NMH in Schwangerschaft und Puerperium zu verschreiben. Die veröffentlichten Thromboseraten sind jedoch nur begrenzt aussagefähig. Zum einen wurden die Thrombosen nicht in allen Fällen objektiv verifiziert, viele Studien waren retrospektiv und in den prospektiven Studien sind nur relativ

kleine Fallzahlen untersucht worden. Brill-Edwards et al. [69] publizierten eine prospektive Studie mit 125 schwangeren Teilnehmerinnen, bei denen anamnestisch ein einzelnes VTE objektiv dokumentiert war. Hier wurde präpartal keine Heparinprophylaxe durchgeführt. Post partum wurden nach einer kurzen initialen Prophylaxe mit NMH für vier bis sechs Wochen orale Antikoagulantien, üblicherweise Warfarin, verabreicht. Die VTE-Gesamtrezidivrate lag in diesem Kollektiv präpartal bei 2,4% (95%-CI: 0,2-6,9). Interessanterweise entwickelte keine der 44 Frauen (95%-CI: 0,0-8,0), bei denen keine Thrombophilie bestand und deren vorangegangenes VTE durch temporäre Risikofaktoren bedingt war, während der Schwangerschaft eine Rezidivthrombose, im Gegensatz zu 5,9% (95%-CI: 1,2-16) der Frauen mit Thrombophilie, deren vorangegangenes VTE idiopathischer Natur war. Da die Schwangerschaft mit erhöhten Östrogenspiegeln einhergeht, sollte sie vermutlich zumindest bei Frauen, die unter oralen Kontrazeptiva oder einer vorangegangenen Schwangerschaft eine Thrombose erlitten hatten, als Risikofaktor für ein erneutes VTE angesehen werden.

Bei Patientinnen, deren vorangegangenes VTE nicht mit einer Schwangerschaft assoziiert war, sondern mit einem Risikofaktor, der nicht mehr besteht, und bei denen aktuell keine Risikofaktoren oder eine Thrombophilie nachgewiesen sind, ist eine präpartale NMH-Prophylaxe nicht routinemäßig indiziert. Angesichts der breiten Konfidenzintervalle der Studie von Brill-Edwards et al. (95%-CI 0-8,0 für Schwangere ohne Thrombophilie) sollte die Vorgehensweise jedoch mit jeder Schwangeren individuell besprochen und ihre Auffassung berücksichtigt werden. Zur präpartalen VTE-Prophylaxe kommen in diesen Fällen elastische Kompressionsstrümpfe und/oder niedrigdosiertes ASS in Frage. Post partum sollte jedoch für mindestens 6 Wochen eine Thromboseprophylaxe mit NMH (z.B. 40 mg Enoxaparin oder 5000 I.E. Dalteparin täglich) oder mit oralen Antikoagulantien (Warfarin; Ziel-INR 2,0-3,0 mit initialer NMH-Gabe bis zu einer INR >2,0) durchgeführt werden, optional ergänzt durch das Tragen von elastischen Kompressionsstrümpfen (Tabelle 4).

Bei Schwangeren mit einem vorangegangenen VTE und Thrombophilie bzw. wenn das VTE mit einer früheren Schwangerschaft oder oralen Kontrazeptiva assoziiert war, bzw. wenn aktuell zusätzliche Risikofaktoren wie Adipositas oder ein nephrotisches Syndrom bestehen, ist eine NMH-Prophylaxe eher angezeigt. Präpartal sollten diese Patientinnen NMH in prophylaktischen Dosen erhalten (z.B. täglich 40 mg Enoxaparin oder 5000 I.E. Dalteparin) und eventuell elastische Kompressionsstrümpfe tragen. Die Prophylaxe sollte so früh wie möglich nach Diagnose der Schwangerschaft beginnen. In der Regel wird bei einem Antithrombin-Mangel eine dosisintensivierte NMH-Prophylaxe verschrieben (z. B. 0,5 bis 1 mg/kg Enoxaparin oder 50-100 I.E./kg Dalteparin alle 12 h); allerdings erhalten viele Frauen mit VTE-Anamnese und Antithrombin-Mangel eine Dauertherapie mit ora-

Table 4. Vorschläge für das Management unterschiedlicher klinischer Situationen (Anm.: In vielen der genannten Situationen ist für das individuelle Management der Patienten die Konsultation eines Spezialisten angeraten).

Klinische Situation	Vorgeschlagene Strategie
Einzelnes vorangegangenes VTE (nicht mit Schwangerschaft oder oralen Kontrazeptiva assoziiert) im Zusammenhang mit einem transienten Risikofaktor und keinen weiteren bestehenden Risiken wie z. B. Adipositas	<p>Primärat: Überwachung oder prophylaktische NMH-Gabe (z. B. täglich 40 mg Enoxaparin oder 5000 I.E. Dalteparin), ± elastische Kompressionsstrümpfe. Entscheidung über präparale NMH-Gabe mit der Schwangerschaft abstimmen.</p> <p>Post partum: Thromboseprophylaxe über mindestens 6 Wochen (z. B. täglich 40 mg Enoxaparin oder 5000 I.E. Dalteparin oder Warfarin (Ziel-INR 2-3) überlappend mit NMH bis INR > 2,0), ± elastische Kompressionsstrümpfe.</p>
Einzelnes vorangegangenes idiopathisches VTE oder einzelnes vorangegangenes VTE bei bestehender Thrombophilie ohne langfristige Antikoagulationstherapie; oder einzelnes vorangegangenes VTE und zusätzliche/r Risikofaktor/en (z. B. pathologische Adipositas, nephritisches Syndrom)	<p>Primärat: Prophylaktische Gabe von NMH (z. B. täglich 40 mg Enoxaparin oder 5000 I.E. Dalteparin) ± elastische Kompressionsstrümpfe. Anm.: Hoher Evidenzgrad für Dosisintensivierung bei Antithrombinmangel (z. B. 0,5-1 mg/kg Enoxaparin oder 50-100 I.E./kg Dalteparin alle 12 h)</p> <p>Post partum: Thromboseprophylaxe für mindestens 6 Wochen (z. B. täglich 40 mg Enoxaparin oder 5000 I.E. Dalteparin oder Warfarin (Ziel-INR 2-3) überlappend mit NMH bis INR > 2,0) ± elastische Kompressionsstrümpfe.</p>
Mehr als ein vorangegangenes VTE ohne Thrombophilie und ohne langfristige Antikoagulationstherapie	<p>Primärat: Prophylaxe mit NMH (z. B. täglich 40 mg Enoxaparin oder 5000 I.E. Dalteparin) + elastische Kompressionsstrümpfe.</p> <p>Post partum: Thromboseprophylaxe für mindestens 6 Wochen (z. B. täglich 40 mg Enoxaparin oder 5000 I.E. Dalteparin oder Warfarin (Ziel-INR 2-3) überlappend mit NMH bis INR > 2,0) + elastische Kompressionsstrümpfe.</p>
Vorangegene VTE-Episode/n bei Patientinnen unter Dauertherapie mit Antikoagulantien (z. B. bei Thrombophilie)	<p>Primärat: Umstellung von oralen Antikoagulantien auf NMH (z. B. 0,5-1 mg/kg Enoxaparin alle 12 h oder 50-100 I.E./kg Dalteparin alle 12 h) in der 6. SSW + elastische Kompressionsstrümpfe.</p> <p>Post partum: Wiederaufnahme der Dauertherapie mit oralen Antikoagulantien, überlappende NMH-Prophylaxe bis INR im therapeutischen Bereich, + elastische Kompressionsstrümpfe</p>

Klinische Situation

Vorgeschlagene Strategie

Thrombophilie (bestätigter Laborbefund), jedoch kein vorangegangenes VTE	Pränatal: Überwachung oder Prophylaxe mit NMH ± elastische Kompressionsstrümpfe. Medikamentöse Prophylaxe ist bei Patientinnen mit AT-Mangel, mit VTE in der Familienanamnese und mit zusätzlichen Risikofaktoren eindeutiger indiziert als bei Patientinnen mit anderen Thrombophilien, ohne familiäre VTE-Anamnese und ohne zusätzliche Risikofaktoren. Post partum: Thromboseprophylaxe für mindestens 6 Wochen (z. B. täglich 40 mg Enoxaparin oder 5000 I.E. Dalteparin oder Warfarin (Ziel-INR 2-3) überlappend mit NMH bis INR > 2,0), ± elastische Kompressionsstrümpfe.
Nach Sectio oder vaginaler Entbindung	Risiko für VTE bestimmen. Bei zusätzlichen Risikofaktoren wie Notfallsectio nach Einsetzen der Wehen, Alter >35 Jahre, hoher BMI etc. eventuell Thromboseprophylaxe mit NMH (z. B. täglich 40 mg Enoxaparin oder 5000 I.E. Dalteparin) ± elastische Kompressionsstrümpfe.

len Antikoagulantien (siehe unten). Die Thromboseprophylaxe sollte post partum für mindestens 6 Wochen weitergeführt werden (z. B. täglich 40 mg Enoxaparin, 5000 I.E. Dalteparin oder Warfarin (Ziel-INR 2-3) überlappend mit NMH bis zum Erreichen einer INR >2,0) eventuell ergänzt durch das Tragen von elastischen Kompressionsstrümpfen (Tabelle 4).

Bei Schwangeren mit multiplen VTE in der Anamnese ohne Nachweis einer Thrombophilie, die keine Dauertherapie mit oralen Antikoagulantien erhalten, besteht Konsens über die Notwendigkeit einer präpartalen NMH-Prophylaxe (z.B. täglich 40 mg Enoxaparin oder 5000 I.E. Dalteparin), ergänzt durch das Tragen von elastische Kompressionsstrümpfen. Die Prophylaxe sollte so früh wie möglich nach der Diagnose der Schwangerschaft eingeleitet werden. Postpartal muss die Thromboseprophylaxe für mindestens 6 Wochen mit NMH oder Warfarin weitergeführt werden. Falls post partum auf Warfarin umgestellt wird, liegt die Ziel-INR bei 2-3 und die NMH-Gabe ist bis zum Erreichen einer INR \geq 2.0 fortzuführen. Patientinnen mit zusätzlichen Risikofaktoren sollten eventuell eine verlängerte postpartale Prophylaxe erhalten.

Bei Frauen mit sehr geringem oder sehr hohem Körpergewicht müssen die zur Prophylaxe verwendeten NMH-Dosen eventuell angepasst werden. Bei Frauen mit geringem Körpergewicht (<50 kg oder BMI unter 20 kg/m²) kann eine geringere Dosierung (z. B. täglich 20 mg Enoxaparin oder 2500 I.E. Dalteparin), während bei

adipösen Patientinnen (BMI in der frühen Schwangerschaft >30) eine Erhöhung der Dosisleistung in Betracht zu ziehen ist. Um eine beginnende heparininduzierte Thrombozytopenie rechtzeitig zu erfassen, sollte die Thrombozytenzahl vor und eine Woche nach Beginn der Thromboseprophylaxe und danach in monatlichen Abständen bestimmt werden [70].

Bei Schwangeren mit VTE-Anamnese, die eine Dauermedikation mit oralen Antikoagulantien erhalten, sollte die Thromboseprophylaxe in der sechsten Schwangerschaftswoche auf NMH plus elastische Kompressionsstrümpfe umgestellt werden. Das präparate VTE-Risiko ist bei diesen Patientinnen sehr hoch, die Thrombose sollte daher über die gesamte Dauer der Schwangerschaft fortgeführt werden. Sie sollten im besten Fall schon vor einer Cranialdiät darüber aufgeklärt werden, dass die Thromboseprophylaxe sofort nach Diagnose der Schwangerschaft von Warfarin auf NMH umgestellt werden muss. Es sollten in diesen Fällen bevorzugt die bei der Therapie von TVT üblichen Dosen eingesetzt werden (z. B. 0,5 bis 1 mg/kg Enoxaparin oder 50-100 I.E./kg Dalteparin alle 12 h; Anmerkung: das 12-stündige Dosisintervall ist aufgrund der bei Schwangeren erhöhten Clearance möglicherweise der täglich einmaligen Verabreichung vorzuziehen). Dabei ist zur Dosisberechnung das Körpergewicht in der frühen Schwangerschaft zugrunde zu legen [70]. Obwohl eine heparininduzierte Thrombozytopenie extrem unwahrscheinlich ist, sollte die Thrombozytenzahl vor und eine Woche nach Beginn der Thromboseprophylaxe und danach in monatlichen Abständen bestimmt werden. Postpartal sollte die Thromboseprophylaxe mit oralen Antikoagulantien fortgeführt werden, bei der Umstellung ist die NMH-Gabe so lange fortzusetzen, bis die INR den vor der Schwangerschaft festgelegten therapeutischen Bereich erreicht. Zusätzlich können elastische Kompressionsstrümpfe getragen werden.

Bei Schwangeren mit einer laboranalytisch nachgewiesenen Thrombophilie ohne VTE-Anamnese ist pränatal eine engmaschige Überwachung oder NMH-Prophylaxe angezeigt. Die Indikation zur medikamentösen Prophylaxe ist bei Antithrombin-Mangel eher gegeben (die Dosisleistung sollte bei 50-100 I.E./kg Dalteparin oder 0,5 bis 1 mg/kg Enoxaparin alle 12 h liegen) als bei anderen Thrombophilien. Auch bei VTE in der Familienanamnese ist eher an eine NMH-Prophylaxe zu denken als in Fällen ohne Verwandte mit VTE in der Vorgeschichte. Weitere Risikofaktoren wie Adipositas oder Immobilitisierung sprechen ebenfalls für eine präpartale Thromboseprophylaxe mit NMH. Post partum sollte die Prophylaxe bei diesen Patientinnen für mindestens 6 Wochen weitergeführt werden (z. B. täglich 40 mg Enoxaparin, 5000 I.E. Dalteparin oder Warfarin (Ziel-INR 2-3) überlappend mit NMH bis zum Erreichen einer INR $>2,0$). Zusätzlich können elastische Kompressionsstrümpfe getragen werden. In der Regel sollten diese Patientinnen von entsprechend erfahrenen Klinikern betreut werden.

Bei allen Schwangeren sollte vor der Entbindung, gleichgültig ob ein Kaiserschnitt oder eine vaginale Geburt geplant ist, eine Abschätzung des Thromboserisikos vorgenommen werden [52]. Bei zusätzlichen Risikofaktoren wie Notfallsectio, Alter >35 Jahre oder hoher BMI vorliegen, ist beim Kaiserschnitt eine Thromboseprophylaxe angezeigt (z. B. einmal täglich 40 mg Enoxaparin oder 5000 I.E. Dalteparin). Patientinnen mit hohem Thromboserisiko sollten zusätzlich elastische Kompressionsstrümpfe tragen. Diese Maßnahme ist auch bei Kontraindikationen gegen Heparine angezeigt. Die Vorgehensweise bei vaginaler Entbindung ist ähnlich. Eine NMH-Prophylaxe ist indiziert, wenn entweder zwei zusätzliche nachrangige Risikofaktoren oder ein Hauptrisikofaktor, z. B. ausgeprägte Adipositas, vorliegen [1].

Durch Spontanmeldungen an die Gesundheitsbehörden wurden NMH nach der Markteinführung vor allem in den USA mit epiduralen Blutungen in Zusammenhang gebracht. Bei den Betroffenen handelte es sich in der Regel um ältere Patientinnen (Altersmedian 75 Jahre), die sich einer orthopädischen Operation unterzogen. In einigen Fällen wurden weitere prädisponierende Faktoren ermittelt, wie etwa eine begleitende Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (die das Blutungsrisiko gerade bei älteren Patienten erhöhen können) oder mehrfache Lumbalpunktionen. Realistische Zahlen zur Inzidenz dieser Komplikation sind nicht verfügbar, da die Größe der Grundgesamtheit nicht bekannt ist. Zudem unterscheiden sich die in Europa verwendeten Dosen (20 bzw. 40 mg/d) von den in den USA gebräuchlichen (30 mg zweimal täglich). Aufgrund des völlig verschiedenen Patientenguts und der fachspezifisch unterschiedlichen Therapiegewohnheiten ist eine Extrapolation dieser Beobachtungen auf die Geburtshilfe nicht sinnvoll. Die NMH-Prophylaxe sollte jedoch wohl bei Schwangeren, die unter Spinalanästhesie entbinden, mit einer gewissen Vorsicht angewendet werden. Im allgemeinen sollte das Intervall zwischen der letzten präoperativen NMH-Gabe und der Spinalanästhesie mindestens 12 Stunden betragen. Bei Schwangeren unter NMH in therapeutischer Dosierung, sollte eine Regionalanästhesie frühestens 24 h nach der letzten Heparin-gabe vorgenommen werden. Die erste postoperative NMH-Dosis sollte frühestens drei Stunden nach Entfernung des Epiduralkatheters verabreicht werden. Umgekehrt sollte der Katheter frühestens 10-12 h nach der letzten NMH-Dosis entfernt werden [71, 72, 73].

Literatur

1. The National Institute for Clinical Excellence, Scottish Executive Health Department and Department of Health, Social Services and Public Safety; Northern Ireland (2001) Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom 1997-99. TSO, London
2. Macklon NS, Greer IA (1996) Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. *Scott Med J* 41: 83-86

3. Rutherford S, Montoro M, McGhee W et al. (1991) Thromboembolic disease associated with pregnancy: an 11-year review (abstract). *Am J Obstet Gynecol* 164 Suppl: 286
4. McColl M, Ramsay JE, Tait RC, et al. (1997) Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 78: 1183-1188
5. Kodama H, Fukuda J, Karube NN, et al. (1996) Status of the coagulation and fibrinolytic systems in ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 3: 417-424
6. Roopen A, Hassan A, Shehata, et al. (2001) Internal jugular vein thrombosis after assisted conception therapy. *Br J Haematol* 115: 153-155
7. McColl M, Ellison J, Greer IA, et al. (2000) Prevalence of the post-thrombotic syndrome in young women with previous venous thromboembolism. *Br J Haematol* 108: 272-274
8. Bergqvist D, Bergqvist A, Lindhagen A, et al. (1992) Long-term outcome of patients with venous thromboembolism during pregnancy. In: Greer IA, Turpie AGG, Forbes CD (eds) *Haemostasis and Thrombosis in Obstetrics and Gynaecology*. Chapman and Hall, London, pp 349-359
9. Clarke P, Brennand J, Conkie JA et al. (1998) Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 79:1166-1170
10. Greer IA (1994) Haemostasis and thrombosis in pregnancy. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD (eds) *Haemostasis and Thrombosis*. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 987-1015
11. Macklon NS, Greer IA, Bowman AW (1997) An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 104: 191-197
12. Macklon NS, Greer IA (1997) The deep leg venous system in the puerperium. An ultrasound study. *Br J Obstet Gynaecol* 104: 198-200
13. Lindhagen A, Bergqvist A, Bergqvist D et al. (1996) Late venous function in the leg after deep venous thrombosis occurring in relation to pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 93: 348-352
14. Walker ID (1997) Congenital thrombophilia. In: Greer IA (ed) *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology - Thromboembolic Disease in Obstetrics and Gynaecology*. Bailliere Tindall, London, pp 431-445
15. Zoller B, Holm J, Dahlback B (1996) Resistance to activated protein C due to a Factor V gene mutation: the most common inherited risk factor of thrombosis. *Trends Cardiovasc Med* 6: 45
16. Margaglione M, Bossone A, Coalizzo D, et al. (2002) FV HR2 haplotype as additional inherited risk factor for deep venous thrombosis in individuals with a high risk profile. *Thromb Haemost* 87: 32-36
17. Bounameaux H (2000) Factor V Leiden paradox: risk of deep-vein thrombosis but not of pulmonary embolism. *Lancet* 356: 182-183
18. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH et al. (1996) A common genetic variation in the three untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 88: 3698
19. McColl MD, Ellison J, Reid F, et al. (2000) Prothrombin 20210GA, MTHFR C677T mutations in women with venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 107: 567-569
20. McColl MD, Walker ID, Greer IA (1998) A mutation in the prothrombin gene contributing to venous thrombosis in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 105:923-925
21. Zheng H, Tzeng CC, Butt C et al. (2002) An extremely low prevalence of factor V Leiden, F11G20210A and FXIII V34I, in Taiwan Chinese population. *Thromb Haemost* 87: 1081-1082
22. Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. (1998) Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *New England Journal of Medicine* 334:12: 759 -762

23. Greer IA (2000) The challenge of thrombophilia in maternal-fetal medicine. *New Engl J Med* 342: 424-425
24. Gerhardt A, Scharf RE, Beckman MW et al. (2000) Prothrombin and factor V mutations in women with thrombosis during pregnancy and the puerperium. *New Engl J Med* 342: 374-380
25. Greer IA (1999) Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 353: 1258-1265
26. Rosendaal FR (1999) Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 353: 1167-1173
27. Dilley A, Austin H, El Jamil M et al. (2000) Genetic factors associated with thrombosis in pregnancy in a United States population. *Am J Obstet Gynecol* 183: 1271-1277
28. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D et al. (1998) Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism: roles of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations. [see comments.]. *Am J Obstet Gynecol* 179: 1324-1328
29. Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P et al. (2001) Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 86: 800-803
30. Murphy RP, Donoghue C, Nallen RJ et al. (2000) Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol* 20: 266-270
31. Ogunyemi D, Cuellar F, Ku W et al. (2003) Association between inherited thrombophilias, antiphospholipid antibodies, and lipoprotein a levels and venous thromboembolism in pregnancy. *Am J Perinatol* NN: 17-24
32. Pabinger I, Nemes L, Rintelen C et al. (2000) Pregnancy-associated risk for venous thromboembolism and pregnancy outcome in women homozygous for factor V Leiden. *Hematol J* 1: 37-41
33. Tormene D, Simioni P, Prandoni P et al. (2001) Factor V Leiden mutation and the risk of venous thromboembolism in pregnant women. *Haematologica* 86: 1305-1309
34. Cadroy Y, Grandjean H, Pichon J, et al. (1993) Evaluation of six markers of haemostatic system in normal pregnancy and pregnancy complication by hypertension or pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 100: 416
35. Middeldorp S, van der Meer J, Hamulyak K et al. (2001) Counselling women with factor V Leiden homozygosity: use absolute instead of relative risks. *Thromb Haemost* 87: 360-361
36. Clark P, Twaddle S, Walker ID et al. (2002) Cost effectiveness of screening for the Factor V Leiden mutation in pregnant women. *Lancet* 359:1919– 920
37. Ginsberg J, Greer IA, Hirsh J (2001) Sixth ACCP consensus conference on antithrombotic therapy. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 119: 122S–131S
38. Bates SM, Ginsberg JS (1997) Anticoagulants in pregnancy: fetal defects. In: Greer IA (ed). *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology. Thromboembolic Disease in Obstetrics and Gynaecology*. Bailliere Tindall, London, pp 479–488
39. Howe AM, Webster WS (1992) The warfarin embryopathy: a rat model showing maxillo-nasal hypoplasia and other skeletal disturbances *Teratology* 46:379
40. Bradley JP, Kawamoto HK, Taub P (2003) Correction of warfarin-induced nasal hypoplasia. *Plast Reconstr Surg* 115: 1680-1687
41. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, et al. (1999) Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 33: 1642-1645
42. Flessa HC, Klapstrom AB, Glueck MJ, et al. (1965) Placental transport of heparin. *American J Obstet Gynecol* 93: 570-573
43. Letsky E (1997) Peripartum prophylaxis of thromboembolism. In: Greer IA (ed) *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology - Thromboembolic Disease in Obstetrics and Gynaecology*. Bailliere Tindall, London, pp 523-543

44. Forestier F, Daffos F, Capella-Pavlovsky M (1984) Low molecular weight heparin (PK 10169) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy: study by direct fetal blood sampling under ultrasound. *Thromb Res* 34: 557-560
45. Forestier F, Daffos F, Rainaut M, et al. (1987) Low molecular weight heparin (CY 216) does not cross the placenta during the third trimester of pregnancy. *Thromb Haemost* 57: 234
46. Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH, et al. (1999) Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: A systematic review. *Thromb Haemost* 81: 668-672
47. Nelson-Piercy C (1997) Hazards of heparin: allergy, heparin-induced thrombocytopenia and osteoporosis. In: Greer IA (ed) *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology – Thromboembolic Disease in Obstetrics and Gynaecology*. Bailliere Tindall, London, pp 489–509
48. Pettila V, Leinonen P, Markkola A et al. (2002) Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb Haemost* 87: 182-186
49. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J et al. (1995) Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 332: 1330-1335
50. Mora A, Belchi J, Contreras L et al. (2002) Delayed-type hypersensitivity skin reactions to low molecular weight heparins in a pregnant woman. *Contact Dermatitis* 47: 177–178
51. Nelson-Piercy C, Letsky EA, de Swiet M (1997) Low molecular-weight heparin for obstetric thromboprophylaxis: experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk. *Am J Obstet Gynecol* 176: 1062-1068
52. Greer IA (1997) Epidemiology, risk factors and prophylaxis of venous thromboembolism in obstetrics and gynaecology. In: Greer IA (ed) *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology – Thromboembolic Disease in Obstetrics and Gynaecology*. Bailliere Tindall, London, pp 403–430
53. Ellison J, Walker ID, Greer IA (2000) Antifactor Xa profiles in pregnant women receiving antenatal thromboprophylaxis with enoxaparin for prevention and treatment of thromboembolism in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 107: 1116-1121
54. Lepereq J, Conard J, Borel-Derlon A et al. (2001) Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 108: 1134-1140
55. Hunt BJ, Doughty HA, Majumdar G et al. (1997) Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) in high risk pregnancies. *Thromb Haemost* 77: 39-43
56. Blomback M, Bremme K, Hellgren M, et al. (1998) Thromboprophylaxis with low molecular mass heparin, "Fragmin" (dalteparin), during pregnancy – longitudinal safety study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 9: 1-9
57. Huhle G, Geberth M, Hoffmann U et al. (2000) Management of heparin-associated thrombocytopenia in pregnancy with subcutaneous r-hirudin *Gynecol Obstet Invest* 49: 167-169
58. Lindoff-Last E, Willeke A, Thalhammer C, et al. (2000) Hirudin treatment in a breastfeeding woman. *Lancet* 355: 467-468
59. Eichler P, Friesen HJ, Lubenow N et al. (2000) Antihirudin antibodies in patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin: incidence, effects on aPTT, and clinical relevance. *Blood* 96(7): 2373-2378
60. Barbier P, Jongville AP, Autre TE et al. (1992) Fetal risks with dextran during delivery *Drug Safety* 7: 71-73
61. Macklon NS, Greer IA (1995) Technical note: compression stockings and posture – a comparative study of their effects on the proximal deep veins in the leg at rest. *Br J Radiol* 68: 515–518
62. Clagett GP, Anderson FA, Geerts W, et al. (1998) Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 114: 521S-560S

63. CLASP Collaborative Group (1994) CLASP: A randomised trial of low dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9,364 pregnant women. *Lancet* 343: 619-629
64. Imperiale TF, Petrulis AS (1991) A meta-analysis of low-dose aspirin for prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. *J Am Med Ass* 266: 260-264
65. De Swiet M, Floyd E, Letsky E (1987) Low risk of recurrent thromboembolism in pregnancy [letter]. *Br J Hosp Med* 38: 264
66. Howell R, Fidler J, Letsky E, et al. (1983) The risk of antenatal subcutaneous heparin prophylaxis: A controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 90: 1124-1128
67. Badaracco MA, Vessey M (1974) Recurrent venous thromboembolic disease and use of oral contraceptives. *Br Med J* 1: 215-217
68. Tengborn L (1989) Recurrent thromboembolism in pregnancy and puerperium: Is there a need for thromboprophylaxis? *Am J Obstet Gynecol* 160: 90-94
69. Brill-Edwards P, Ginsberg JS for the Recurrence Of Clot In This Pregnancy (ROCIT) Study Group (2000) Safety of withholding antepartum heparin in women with a previous episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 343: 1439-1444
70. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2002) Prophylaxis of venous thromboembolism. A national clinical guideline. Edinburgh ISBN 1 899893 03 2
71. Checketts MR, Wildsmith JAW (1999) Central nerve block and thromboprophylaxis – Is there a problem? *Br J Anaesth* 82: 164-167
72. Horlocker TT, Wedel DJ (1998) Spinal and epidural blockade and perioperative low molecular weight heparin: smooth sailing on the Titanic. *Anesth Analg* 86: 1153-1156
73. http://www.asra.com/items_of_interest/consensus_statements/
(Current website with consensus statement on anticoagulants and neuraxial anaesthesia from the American Society of Regional Anesthesia)

Korrespondenzadresse:

Professor Ian A. Greer
 University of Glasgow
 Division of Developmental Medicine
 Maternal and Reproductive Medicine
 Glasgow Royal Infirmary
 10 Alexandra Parade
 Glasgow G31 2ER
 Scotland
 U.K.
 Tel. +141-211 4703
 Fax +141-553 1367
 E-Mail: I.A.Greer@clinmed.gla.ac.uk

Prof. Dr. med. René G. Holzheimer
 Facharzt f. Chirurgie - Sportmedizin
 Tegernseer Landstr. 8, 82054 Sauerlach
 T 08104-668454, F 08104-668453
www.praxisklinik-sauerlach.de
RGHolzheimer@t-online.de