

Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft

bei hereditärer Thrombophilie oder vorausgegangener venöser Thromboembolie (VTE)

Empfehlungen basierend auf dem Positionspaper der AG Women's Health der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)*

Evaluation des venösen Thromboembolierisikos



Empfehlung 1

Eine Einschätzung des individuellen Risikos für venöse Thromboembolien (VTE) sollte allen Frauen vor oder zu Beginn einer Schwangerschaft angeboten werden. Darüber hinaus ist eine Reevaluation und ggf. Anpassung der Therapieentscheidungen bei Auftreten klinischer Probleme (z.B. Immobilisierung), Krankenhauseinweisung oder zum Entbindungstermin sinnvoll.



Empfehlung 2

Schwangere mit erhöhtem VTE-Risiko müssen über Symptome einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) aufgeklärt werden und informiert sein, bei entsprechender Klinik umgehend ihren Arzt oder die Notaufnahme des nächstgelegenen Klinikums aufzusuchen, um die Verdachtsdiagnose zeitnah zu bestätigen oder auszuschließen.



Empfehlung 3

Für die Entscheidung zur Thromboseprophylaxe ist das absolute VTE-Risiko ausschlaggebend. Damit Nutzen und Risiken in einem adäquaten Verhältnis stehen, sollte eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erst erwogen werden, wenn das VTE-Risiko über 3 % liegt. Wichtige Risikofaktoren sind VTE in der Vorgeschichte, angeborene Thrombophilien und eine positive Familienanamnese für VTE-Ereignisse. Weitere Risikofaktoren (Tab. 1) erhöhen das Risiko zusätzlich, wobei unklar ist, ob sich die Effekte addieren, multiplizieren oder potenzieren.

* Christina Hart, Rupert Bauersachs, Ute Scholz, Rainer Zotz, Frauke Bergmann, Hannelore Rott, Birgit Linnemann: Prevention of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium with a Special Focus on Women with Hereditary Thrombophilia or Prior VTE – Position Paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). Hämostaseologie 2020; Jun 26. doi: 10.1055/a-1132-0750.

Tabelle 1: Risikofaktoren für VTE in der Schwangerschaft und Wochenbettphase

Vorbestehende Risiken	Spezielle Risiken in der Schwangerschaft	Spezielle Risiken in der Wochenbettphase
<ul style="list-style-type: none"> • VTE in der Vorgeschichte • Hereditäre Thrombophilie • Antiphospholipid-Syndrom • Familienanamnese für VTE • Höheres Lebensalter (> 35 Jahre) • Adipositas ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) • Rauchen (> 10 Zigaretten/Tag) • Varikosis • Komorbiditäten wie Herzerkrankung, Sichelzellanämie, systemischer Lupus erythematodes, chronisch entzündliche Darmerkrankung, Diabetes mellitus, maligne Grunderkrankung, Paraplegie 	<ul style="list-style-type: none"> • Mehrlingsschwangerschaft • Gewichtszunahme > 21 kg • Künstliche Befruchtung • Ovarielles Hyperstimulations-syndrom (OHSS) • Hyperemesis gravidarum • Präeklampsie • Immobilisation in der Schwangerschaft (≥ 4 Tage) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sectio caesarea • Postpartale Infektion • Peripartaler Blutverlust (> 1000 mL) • Transfusion • Frühgeburt < 37. SSW • Totgeburt

Modifiziert nach Hart C et al. Hämostaseologie 2020; Jun 26. doi: 10.1055/a-1132-0750.

Hereditäre Thrombophilie ohne VTE in der Vorgeschichte



Empfehlung 4

Bei hereditärer Thrombophilie ohne vorausgegangene VTE hängt die Entscheidung für oder gegen eine medikamentöse Prophylaxe von der Art der Gerinnungsstörung ab, wobei VTE-Ereignisse in der Familienanamnese und weitere VTE-Risikofaktoren zu berücksichtigen sind. Wird eine schwangerschafts-begleitende Thromboseprophylaxe empfohlen, so sollte diese generell im ersten Trimester eingeleitet und bis mindestens 6 Wochen postpartum fortgesetzt werden. Niedermolekulare Heparine (NMH) in einer Dosierung für die Hochrisikoprophylaxe sind hierbei Mittel der Wahl.

Faktor-V-Leiden-Mutation und/oder Prothrombin-Mutation



Empfehlung 5

Bei Niedrigrisiko-Thrombophilie (z.B. heterozygoter Faktor-V Leiden (FVL) oder Prothrombin-G20210A-Mutation (PTM)) ohne vorherige VTE oder weitere Risikofaktoren ist angesichts des niedrigen VTE-Risikos eine medikamentöse Prophylaxe in der Schwangerschaft oder Wochenbettphase nicht generell zu empfehlen. Bei positiver Familienanamnese oder weiteren VTE-Risikofaktoren sollte eine postpartale und ggf. auch schwangerschaftsbegleitende Prophylaxe erwogen werden. Aufgrund des wesentlich höheren VTE-Risikos bei Homozygotie oder kombinierter Heterozygotie für FVL und/oder PTM wird eine ante- und postpartale Thromboseprophylaxe empfohlen.

Heterozygote FVL oder PTM mit negativer Familienanamnese

(VTE-Inzidenz $\approx 1\%$)

VTE-Prophylaxe in der Schwangerschaft bei weiteren Risikofaktoren bzw. passager in Risikosituationen (z.B. Immobilisierung)

Schwangerschaft

VTE-Prophylaxe nur bei weiteren VTE-Risikofaktoren

Wochenbett

Heterozygote FVL oder PTM mit positiver Familienanamnese

(VTE-Inzidenz $\approx 3\%$)

VTE-Prophylaxe in der Schwangerschaft bei weiteren Risikofaktoren bzw. passager in Risikosituationen (z.B. Immobilisierung)

Schwangerschaft

VTE-Prophylaxe für ca. 6 Wochen post partum

Wochenbett

Homozygote FVL oder PTM oder kombiniert heterozygote FVL/PTM

mit negativer Familienanamnese

(VTE-Inzidenz $\approx 4\%$)

VTE-Prophylaxe in der Schwangerschaft bei weiteren Risikofaktoren bzw. passager in Risikosituationen (z.B. Immobilisierung)

Schwangerschaft

VTE-Prophylaxe für ca. 6 Wochen post partum

Wochenbett

Homozygote FVL oder PTM oder kombiniert heterozygote FVL/PTM

mit positiver Familienanamnese

(VTE-Inzidenz $\approx 14\%$)

Schwangerschaftsbegleitende medikamentöse VTE-Prophylaxe mit NMH in Dosierung für Hochrisikoprophylaxe ab 1. Trimenon

Schwangerschaft

VTE-Prophylaxe für ca. 6 Wochen post partum

Wochenbett

Hereditärer Mangel an Protein C, Protein S oder Antithrombin



Empfehlung 6

Das VTE-Risiko von Schwangeren mit einem der seltenen Mangelzustände an physiologischen Gerinnungsinhibitoren ohne vorausgegangene VTE-Ereignisse lässt sich nur schwer vorhersagen, zumal die Thrombogenität von der zugrundeliegenden Mutation beeinflusst wird. Bei schwerem Mangel (d.h. Aktivität von Antithrombin < 60%, Protein C < 50% oder Protein S < 40%)*, positiver Familienanamnese oder zusätzlichen VTE-Risikofaktoren wird eine Thromboseprophylaxe für 6 Wochen postpartum zu empfohlen. Wird das VTE-Risiko in der Schwangerschaft ebenfalls als deutlich erhöht angesehen, sollte die Prophylaxe auch den gesamten Schwangerschaftsverlauf abdecken. In Ermangelung valider Studiendaten ist die Entscheidung für oder gegen eine medikamentöse Therapie immer individuell und unter Berücksichtigung des Patientinnenwunsches zu treffen. Frauen mit diesen seltenen Thrombophilien sollten in einem Zentrum mit hämostaseologischer Expertise beraten werden.

Hereditärer Mangel an Antithrombin, Protein S oder Protein C mit negativer Familienanamnese

(VTE-Inzidenz \approx 1 %)

VTE-Prophylaxe in der Schwangerschaft bei weiteren Risikofaktoren bzw. passager in Risikosituationen (z.B. Immobilisierung)

Schwangerschaft

VTE-Prophylaxe bei weiteren VTE-Risikofaktoren oder schwerem Mangel

Wochenbett

Hereditärer Mangel an Antithrombin, Protein S oder Protein C mit positiver Familienanamnese

(VTE-Inzidenz \approx 2-6 %)

Schwangerschaftsbegleitende medikamentöse VTE-Prophylaxe bei schwerem Mangel (Aktivität von AT < 60%, PC < 50% oder PS < 40%)* mit NMH in Dosierung für Hochrisikoprophylaxe ab 1. Trimenon

Schwangerschaft

VTE-Prophylaxe für ca. 6 Wochen post partum

Wochenbett

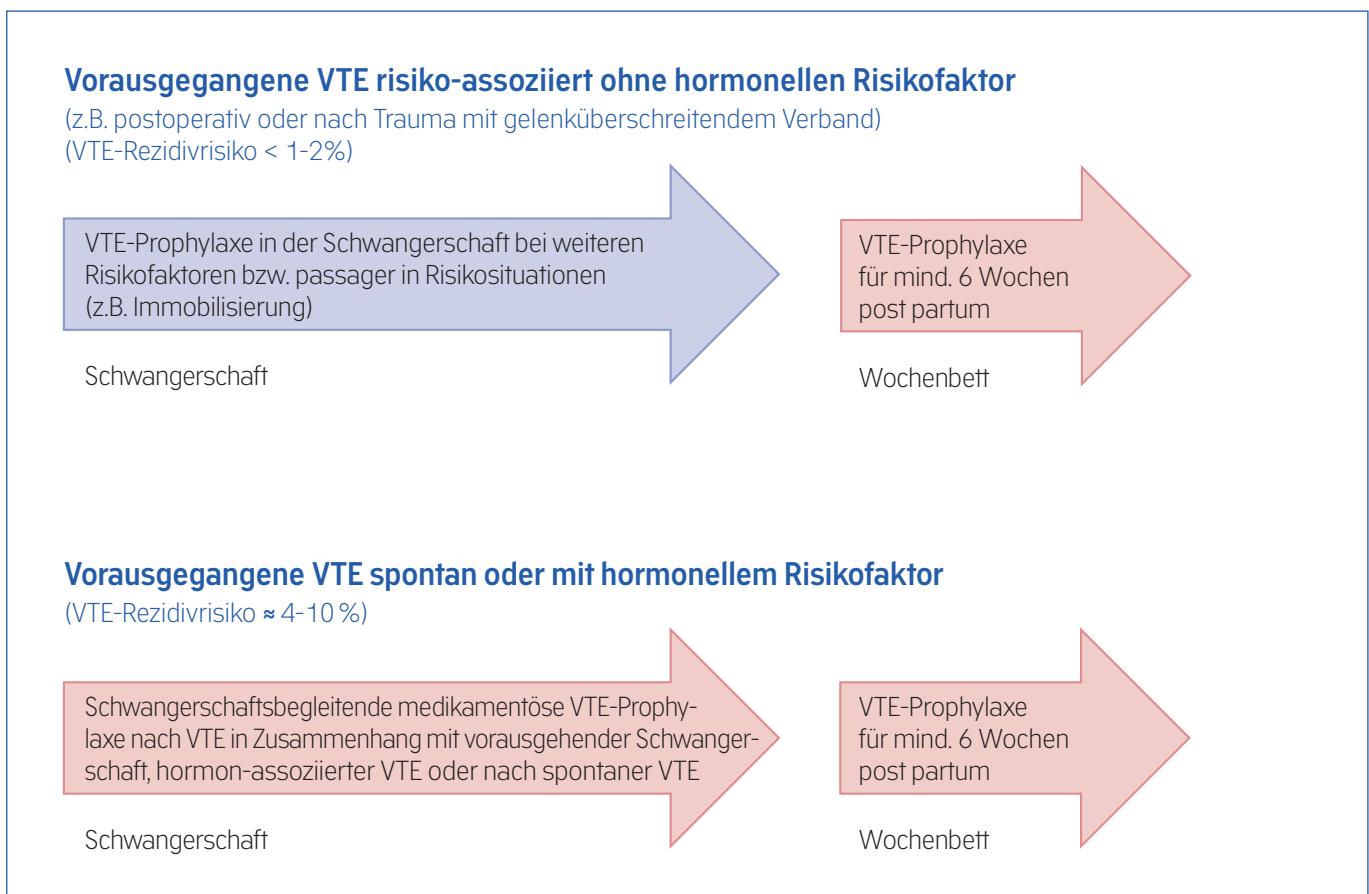
* Gerhardt A et al. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Blood 2016; 128(19): p. 2343-2349

Vorausgegangene VTE mit beendeter Antikoagulation



Empfehlung 7

Frauen mit vorausgegangener VTE sollten postpartal für mindestens 6 Wochen eine medikamentöse Prophylaxe erhalten. Das VTE-Rezidivrisiko ist besonders hoch, wenn das Erstereignis spontan oder in Zusammenhang mit einer Hormontherapie oder einer vorausgegangenen Schwangerschaft aufgetreten ist. In diesen Fällen ist eine medikamentöse Rezidivprophylaxe während des gesamten Schwangerschaftsverlaufs und der Wochenbettphase indiziert. Das Rezidivrisiko ist niedriger, wenn die vorausgegangene VTE in Zusammenhang mit einem starken transienten, nicht-hormonalen Risikofaktor (z.B. OP, Trauma) aufgetreten ist. In diesen Fällen kann eine „wait and watch“-Strategie verfolgt und die VTE-Prophylaxe auf die Wochenbettphase beschränkt werden.



Vorausgegangene VTE mit fortgesetzter Antikoagulation



Empfehlung 8

Frauen in gebärfähigem Alter, die mit einem oralen Antikoagulans behandelt werden, müssen über die potenziell teratogenen Effekte dieser Medikamente (erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und embryonale Fehlbildungen) aufgeklärt sein. Direkte orale Antikoagulanzien (DOAK) und Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sind für die VTE-Therapie bzw. Sekundärprävention während der Schwangerschaft kontraindiziert. Bei Kinderwunsch muss eine präkonzeptionelle Beratung zur Planung der Antikoagulation zum Zeitpunkt der Konzeption und im Verlauf der Schwangerschaft angestrebt werden.

Familienplanung unter DOAK-Therapie



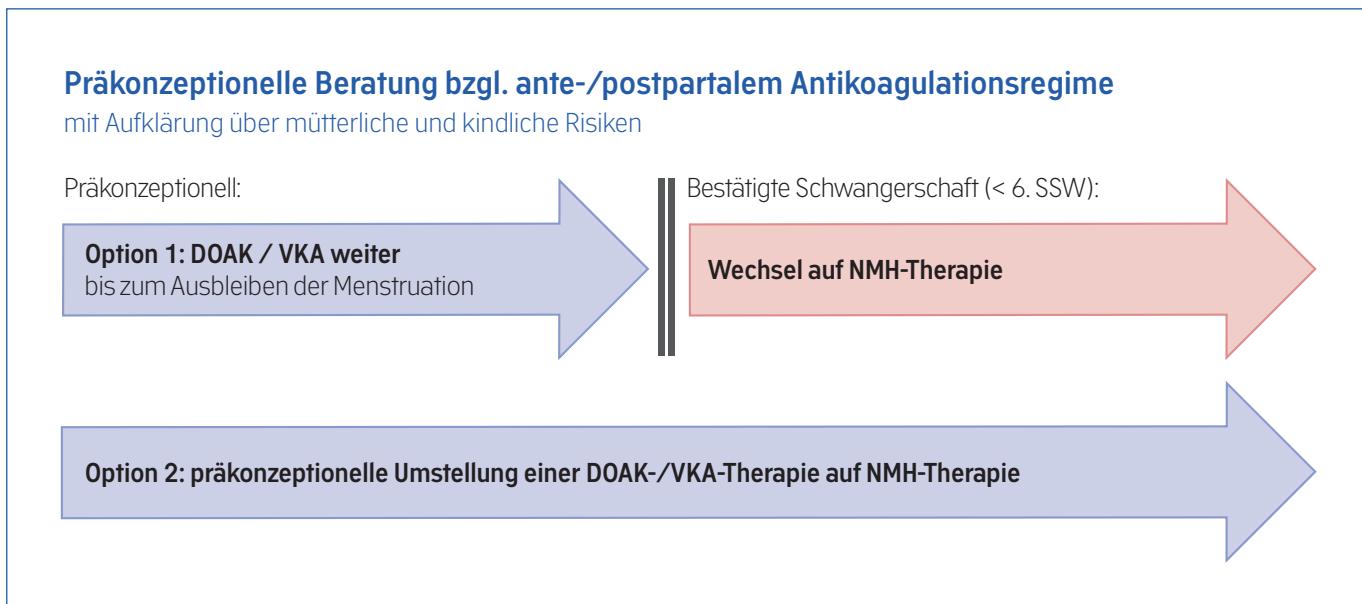
Empfehlung 9

Eine Therapie mit DOAK kann aufgrund der kurzen Halbwertszeit bei regelmäßiger Menstruationszyklus präkonzeptionell beibehalten werden. Mit Ausbleiben der Menstruation und Bestätigung der Schwangerschaft (vor der 6. SSW!) muss umgehend eine Umstellung auf ein NMH erfolgen.



Empfehlung 10

Bei Frauen mit vorausgegangener VTE, die mit VKA (z.B. Phenprocoumon) behandelt werden, ist bei Kinderwunsch eine präkonzeptionelle Beratung hinsichtlich fötaler und mütterlicher Risiken der Antikoagulanzientherapie erforderlich. Die Vor- und Nachteile der verschiedenen Therapieregime, d.h. Umstellung auf NMH entweder präkonzeptionell oder unmittelbar nach Bestätigung einer Schwangerschaft (vor der 6. SSW!), sind mit der Patientin kritisch zu diskutieren. Für Frauen mit unregelmäßigem Menstruationszyklus ist bereits präkonzeptionell eine Umstellung auf ein NMH zu erwägen. Grundsätzlich sollten beide Optionen besprochen werden.



Empfehlung 11

Nach derzeitigem Kenntnisstand scheint das Fehlbildungsrisiko nach DOAK-Exposition in der Frühschwangerschaft gering zu sein. DOAK haben mit 9-17 h eine wesentlich kürzere Halbwertszeit als Phenprocoumon (7-10 Tage!). Eine aktuelle Studie konnte zeigen, dass nach Phenprocoumon-Exposition in der Frühschwangerschaft das Fehlbildungsrisiko gering zu sein scheint (2,4 %), wenn die Therapie vor der 6. SSW beendet wird. Ein Schwangerschaftsabbruch allein aufgrund einer Exposition vor der 6. SSW erscheint daher nicht gerechtfertigt. Vielmehr sollte der Schwangeren zu einer engmaschigen gynäkologischen Überwachung geraten werden.

Niedermolekulare Heparine und Dosierung



Empfehlung 12

Die Evidenz aus klinischen Studien zur optimalen Dosierung von NMH zur Prophylaxe schwangerschafts-assozierter VTE-Ereignisse ist gering. Frauen mit erhöhtem VTE-Risiko, die in der Schwangerschaft oder im Wochenbett eine VTE-Prophylaxe benötigen und vor der Schwangerschaft nicht unter Antikoagulantientherapie standen, sollten mit NMH in prophylaktischer Dosierung behandelt werden. Ist das VTE-Risiko deutlich erhöht (z. B. vorausgegangene VTE und Hochrisiko-Thrombophilie), so kann eine intermediäre NMH-Dosis (d.h. 50-75 % der volltherapeutischen Dosis) in Betracht gezogen werden. Frauen, die präkonzeptionell antikoaguliert sind, werden in der Schwangerschaft vorzugsweise mit NMH in intermediärer oder therapeutischer Dosierung behandelt. Eine therapeutische NMH-Dosierung ist für diejenigen Frauen zu empfehlen, die aufgrund eines hohen VTE-Risikos unter zeitlich unbefristeter Antikoagulation stehen oder die wegen einer akuten VTE behandelt werden.

Tabelle 2: Niedermolekulare Heparine und Standarddosierungen

Niedermolekulares Heparin ¹	Prophylaxe-Dosis (Hochrisikobereich)	Intermediäre Dosis (i.e. 50-75% der therapeutischen Dosis)	Therapeutische Dosis (gewichtsadaptiert)
Dalteparin	1 x 5.000 IE	1 x 100-150 IE/kg 2 x 50-75 IE/kg	1 x 200 IE/kg 2 x 100 IE/kg
Enoxaparin	1 x 4.000 IE	1 x 100 IE/kg oder 2 x 50 IE/kg	2 x 100 IE/kg 1 x 150 IE/kg
Tinzaparin	1 x 4.500 IE	1 x 85 IE/kg	1 x 175 IE/kg
Nadroparin	1 x 2.850 IE	1 x 85 IE/kg	2 x 85 IE/kg oder 1 x 171 IE/kg

¹ Aufgeführt sind Tagesdosen von NMH, für die in der Literatur Studien oder Fallserien zur Anwendung in der Schwangerschaft vorliegen.

Peripartale Antikoagulation



Empfehlung 13

Schwangere, die während der Schwangerschaft mit Antikoagulanzen behandelt werden, sollten rechtzeitig (z.B. zwischen der 32. und 36. SSW) zu Fragen des peripartalen Therapieregimes und den Möglichkeiten einer Periduralanästhesie oder alternativen Maßnahmen zur Schmerzreduktion bei der Entbindung beraten werden.



Empfehlung 14

Die Applikation von NMH ist mit Einsetzen von Wehen, bei der Geburtseinleitung bzw. mindestens 12 Stunden vor einer Sectio caesarea zu pausieren. Für die Periduralanästhesie (PDA) beträgt der Mindestabstand zur letzten NMH-Gabe bei prophylaktischer Dosierung 12 Stunden und bei höherer Dosierung 24 Stunden*. Frauen mit intermediärer oder therapeutischer Antikoagulation sind nach einer PDA hinsichtlich der Entwicklung eines Spinalhämatoms klinisch zu überwachen.

Nach vaginaler Geburt kann die Applikation von NMH in prophylaktischer Dosierung nach 4-6 Stunden und in intermediärer/ therapeutischer Dosierung nach 6-12 Stunden erfolgen. Nach Sectio caesarea kann die Wiederaufnahme von NMH in prophylaktischer Dosierung nach 6-12 Stunden und in intermediärer/ therapeutischer Dosierung nach 12-24 Stunden erfolgen. Voraussetzung hierfür ist das Fehlen klinisch relevanter Blutungen.



Empfehlung 15

In der Wochenbettphase und Stillzeit kann die Applikation von NMH fortgeführt werden. Alternativ ist bei fortbestehender Indikation einer therapeutischen Antikoagulation die überlappende Umstellung auf einen VKA möglich. Kinder von Frauen, die während der Stillzeit mit VKA behandelt werden, sollten mit Vitamin K supplementiert werden. Der Einsatz von DOAK in der Stillzeit wird nicht empfohlen.

* Gogarten W et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2010; 27(12): p. 9 99-1015.



Mit freundlicher Unterstützung von