

Antithrombotische Therapie und Prophylaxe in Schwangerschaft und Puerperium

9. ACCP-Guidelines über antithrombotische Behandlung*

Françoise Boehlen^a, Franziska Demarmels Biasiutti^b

Quintessenz

- Schwangerschaft und Wochenbett sind mit einem erhöhten Risiko für thrombotische Komplikationen, insbesondere Venenthrombose und Lungenembolie, assoziiert.
- Randomisierte Doppelblindstudien bei schwangeren Frauen sind selten.
- Empfehlungen bezüglich der Prophylaxe und Behandlung der venösen Thromboembolie während der Schwangerschaft basieren auf Expertenmeinungen und stimmen nicht immer überein.
- Während der Schwangerschaft verabreichte Medikamente müssen besondere Anforderungen erfüllen: Sie dürfen weder für die Mutter noch für das Kind eine Gefahr darstellen.

Während der Schwangerschaft und im Wochenbett ist die Inzidenz der venösen Thromboembolie (VTE) deutlich erhöht. Bei zusätzlich vorhandenen Risikofaktoren (insbesondere bei erblicher oder erworbener Thrombophilie, einer positiven Eigen- oder Familienanamnese von VTE, Immobilisation, einem chirurgischen Eingriff usw.) wird das Risiko für das Auftreten einer VTE weiter erhöht. In diesen Situationen muss die Indikation zur Verschreibung einer antithrombotischen Prophylaxe oder Therapie diskutiert werden.

Die besonderen Aspekte der antithrombotischen Prophylaxe und Therapie während der Schwangerschaft und des Wochenbetts werden im Folgenden auf der Grundlage der im Jahr 2012 veröffentlichten ACCP-Richtlinien behandelt.

Einsatz der Antithrombotika

Während der Schwangerschaft

- Für die Prävention und Behandlung von VTE während der Schwangerschaft werden die niedermolekularen Heparine (NMH) empfohlen und dem unfractionierten Heparin (UFH) vorgezogen (Grad 1B). Die Heparine passieren die Plazentaschranke nicht.
- Ebenso sind die NMH den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) bei Frauen vorzuziehen, die eine Langzeittherapie mit Antikoagulantien erhalten, sowohl im 1. (Grad 1A), 2. und 3. Trimenon (Grad 1B) als auch am Ende der Schwangerschaft, wenn die Entbindung unmittelbar bevorsteht (Grad 1A). Bei Frauen, die eine dauerhafte Antikoagulation mit VKA erhalten:
 - Wird vorgeschlagen, eher häufig Schwangerschaftstests vorzunehmen als in Erwartung einer Schwangerschaft die VKA durch ein NMH zu ersetzen. Die Umstellung auf ein NMH kann auch vor der Emp-

fängnis vorgenommen werden, insbesondere bei Frauen, bei denen damit zu rechnen ist, dass sie schnell schwanger werden.

- Wird empfohlen, die VKA vor der 6. Schwangerschaftswoche abzusetzen. Die VKA passieren die Plazentaschranke und können im Fall einer Exposition im Lauf des 1. Trimenons eine Cumarin-Embryopathie verursachen (Malformationen im Gesicht, epiphysäre Anomalien usw.). Die VKA stehen auch im Verdacht, zu Anomalien des zentralen Nervensystems bei einer Exposition des Fötus in gleich welchem Trimenon zu führen, doch eine derartige Schädigung scheint selten zu sein. Diese Hirnschäden könnten neuropsychologische Veränderungen verursachen, die oft erst zum Zeitpunkt der Einschulung des Kindes erkannt werden. Die VKA können ausserdem die Gefahr von hämorrhagischen Komplikationen beim Fötus erhöhen, dessen Leber noch unreif ist und der einen Mangel an Vitamin-K-abhängigen Faktoren aufweist. Darüber hinaus erhöhen die VKA die Gefahr von Fehlgeburten.
- Bei Frauen, bei denen die VKA nach der 13. Schwangerschaftswoche wieder begonnen wurden, wird empfohlen, am Ende der Schwangerschaft auf zwei NMH-Injektionen pro Tag in therapeutischer Dosis überzugehen. Die Verabreichung von NMH muss mindestens 24 Stunden vor der Entbindung unterbrochen werden. Anmerkung der SEG: In bestimmten Situationen ist es gerechtfertigt, unmittelbar vor der Geburt zwischenzeitlich auf ein UFH umzusteigen. Es ist ratsam, vor dem Setzen eines Katheters der Periduralanästhesie bei am Ende der Schwangerschaft stehenden Frauen, die durch Verabreichungsdosen von NMH behandelt werden, die Anti-Xa-Aktivität zu kontrollieren.
- Auf der Grundlage der aktuellen Kenntnisse wird vorgeschlagen, die Verwendung von Fondaparinux und direkten Thrombin-Hemmern (Bivalirudin, Argatroban) einzuschränken auf Schwangere mit schweren allergischen Reaktionen auf Heparine (z.B. im Fall von Heparin-induzierter Thrombozytopenie), die ausserdem kein Danaparoid erhalten können (Grad 2C).

^a Unité d'hémostase, service d'angiologie et d'hémostase, Hôpitaux Universitaires de Genève

^b Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital Bern

* Die Kommentare von Schweizer Experten zu den 9. ACCP-Richtlinien wurden durch die Firmen Bayer (Schweiz) AG, GlaxoSmith-Kline und Sanofi-Aventis (Schweiz) AG in uneingeschränkter Weise unterstützt.

- Es wird empfohlen, den Einsatz neuer oraler Antikoagulantien (Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban) während der Schwangerschaft zu unterlassen (Grad 1C).

Im Wochenbett

Im Wochenbett können alle Antithrombotika (UFH, NMH, Fondaparinux, VKA, neue orale Antikoagulantien usw.) eingesetzt werden, ausser diejenigen, von welchen während der Stillzeit abgeraten wird.

Während der Stillzeit

Die meisten Antikoagulantien wie VKA und UFH (Grad 1A), NMH, Danaparoid und Derivate von Hirudin (Grad 1B) können stillenden Frauen verschrieben werden. Es wird vorgeschlagen, diese Antikoagulantien dem Fondaparinux vorzuziehen (Grad 2C). Es wird empfohlen, die neuen Antikoagulantien (Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban) in diesem Zeitraum nicht zu verschreiben (Grad 1C). Aspirin kann bei stillenden Müttern weiter verabreicht werden (Grad 2C).

UFH gelangen nicht in die Muttermilch, von NMH nur sehr geringe Mengen. Aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit der oral aufgenommenen NMH ist es unwahrscheinlich, dass die NMH eine relevante Auswirkung auf das Neugeborene haben könnten. Das Gleiche gilt für Fondaparinux. Bei einer Behandlung mit VKA kann dem Säugling während der Stillzeit Vitamin K (Konaktion® 1 mg peroral pro Woche) verabreicht werden. Eine Substitution mit Vitamin K beim Neugeborenen wäre jedoch bei einer Behandlung der Mutter mit Warfarin oder Acenocoumarol nicht angezeigt, da diese weniger lipophil sind als Phenprocoumon.

Antikoagulation während der Schwangerschaft und des Wochenbetts

Venöse antithrombotische Prophylaxe

Prävention von VTE bei Frauen mit einer VTE-Anamnese

- Bei Frauen mit einer VTE-Anamnese wird vorgeschlagen, eine antithrombotische Prophylaxe durch NMH (mit prophylaktischer oder intermediärer Dosis) oder durch VKA (INR zwischen 2,0 und 3,0) über sechs Wochen nach der Niederkunft zu verschreiben (Grad 2B).
- Bei Frauen mit einer VTE-Anamnese, deren Rezidivgefahr während der Schwangerschaft gering ist (Anamnese einer einzigen thrombotischen Episode mit einem transienten Risiko, das nicht mit einer Schwangerschaft bzw. mit einer Einnahme von Östrogenen verbunden ist), wird eine klinische Überwachung vor der Geburt vorgeschlagen (anstelle einer Prophylaxe) (Grad 2C).
- Bei Frauen mit einer Anamnese von VTE, deren thrombotische Rezidivgefahr während der Schwangerschaft als mittel bis hoch betrachtet wird (Anamnese von unprovoked VTE in Verbindung mit einer Schwangerschaft oder der Einnahme von Östrogenen oder im Fall von mehreren Episoden von idiopathischer VTE bei einer Patientin ohne Langzeittherapie mit Antikoagulantien), wird eine antithrombotische Prophylaxe mit einem NMH in prophylaktischer oder intermediärer

Dosis vorgeschlagen (anstelle einer blossen klinischen Überwachung) (Grad 2C).

- Bei Frauen mit einer Anamnese von VTE, die mit einer Langzeittherapie mit VKA behandelt werden, wird während der gesamten Schwangerschaft ein NMH in einer an die Anti-Xa-Aktivität angepassten Dosis oder ein NMH mit 75% der Verabreichungsdosis (anstelle einer Antikoagulation durch NMH in prophylaktischer Dosis) vorgeschlagen (Grad 2C).

Prävention von VTE bei Frauen mit einer Thrombophilie ohne VTE-Anamnese

- Bei Frauen ohne Eigen- oder Familienanamnese von VTE, bei denen eine Faktor-V-Leiden-Mutation oder Prothrombin-Mutation G20210A homozygot bekannt ist, wird eine klinische Überwachung während der Schwangerschaft und ein NMH in prophylaktischer oder intermediärer Dosis über sechs Wochen nach der Entbindung vorgeschlagen (mit der Möglichkeit, im Wochenbett VKA zu verschreiben, und einer INR zwischen 2,0 und 3,0) (Grad 2B). Anmerkung der Autorinnen: Es sollte eine vorsichtiger Vorgehensweise während der Schwangerschaft avisiert werden, wenn die Schwangere homozygot für eine der beiden Mutationen ist und die Eltern der Patientin die Faktor-V-Leiden-Mutation oder Prothrombin-Mutation G20210A nur heterozygot (nicht homozygot) aufweisen.
- Bei Frauen ohne Eigen-, jedoch positiver Familienanamnese für VTE, bei denen eine Faktor-V-Leiden-Mutation oder Prothrombin-Mutation G20210A homozygot bekannt ist, wird während der Schwangerschaft ein NMH in prophylaktischer oder intermediärer Dosis empfohlen. Diese Behandlung muss sechs Wochen nach der Entbindung fortgesetzt werden (mit der Möglichkeit, NMH im Wochenbett durch VKA zu ersetzen, INR 2,0–3,0) (Grad 2B).
- Bei Schwangeren, die eine andere Anomalie in der Thrombophilie-Diagnostik ohne Eigen- oder Familienanamnese von VTE aufweisen, gilt eine klinische Überwachung während der Schwangerschaft und nach der Geburt als ausreichend (Grad 2C).
- Bei Schwangeren, die eine andere Anomalie in der Thrombophilie-Diagnostik ohne Eigenanamnese von VTE, jedoch mit einer Familienanamnese von VTE aufweisen, gilt eine klinische Überwachung während der Schwangerschaft (mit Kompressionstherapie) und eine Wochenbett-Prophylaxe mit NMH (in prophylaktischer oder intermediärer Dosis) über 6 Wochen als ausreichend. Alternativ kann mit VKA antikoaguliert werden (INR 2,0–3,0), ausser bei Frauen mit einem C-Protein- oder S-Protein-Mangel (Grad 2C). Anmerkung der SEG: Bei einem Antithrombin-Mangel muss eine vorsichtiger Verhaltensweise während der Schwangerschaft avisiert werden.

Prävention von VTE bei einem Kaiserschnitt

- Eine antithrombotische Prophylaxe (anders als die frühzeitige Mobilisierung) wird im Fall eines Kaiserschnitts nicht empfohlen, wenn es keine sonstigen VTE-Risikofaktoren gibt (Grad 1B). Anmerkung der SEG: Es wird oft eine Unterscheidung zwischen einem Wahlkaiserschnitt (mit geringem Thromboseisiko) und einem Notfallkaiserschnitt (mit höherem Thromboseisiko) gemacht.

- Eine Prophylaxe durch ein NMH wird im Fall eines zusätzlichen Thromboserisikos empfohlen, unabhängig davon, ob es sich um einen hohen Risikofaktor (VTE-Anamnese, Immobilisierung während ≥ 1 Woche, Hämorrhagie nach der Geburt, die einen chirurgischen Eingriff erforderte, Präeklampsie mit Wachstumsverzögerung im Mutterleib, Thrombophilie, Infektion nach der Geburt usw.) oder um zwei geringe Risikofaktoren (Adipositas, Nikotin usw.) handelt. Bei Frauen mit einer Kontraindikation für NMH muss die antithrombotische Prophylaxe durch mechanische Mittel gewährleistet werden (Kompressionstherapie oder intermittierende pneumatische Kompression) (Grad 2B).
- Bei Frauen mit sehr hohem VTE-Risiko im Wochenbett (aufgrund zahlreicher, im Wochenbett fortbestehender Risikofaktoren) wird eine Prophylaxe sowohl durch ein NMH als auch durch mechanische Mittel empfohlen (Grad 2C) und dies für bis sechs Wochen nach der Geburt (Grad 2C).

Prävention von VTE bei einer künstlichen Befruchtung

- In dieser Situation wird eine routinemässige antithrombotische Prophylaxe nicht empfohlen (Grad 1B).
- Bei Frauen, die ein starkes ovarielles Überstimulationssyndrom entwickeln, wird eine antithrombotische Prophylaxe mit NMH empfohlen, die nach Abklingen der Symptome drei Monate lang fortzusetzen ist (Grad 2C).

Behandlung von VTE während der Schwangerschaft

Bei Frauen, die im Lauf ihrer Schwangerschaft eine VTE erleiden, wird ein NMH (in an die Anti-Xa-Aktivität angepassten Dosen) eher empfohlen als ein UFH (Grad 1B) oder VKA (Grad 1A). Die antithrombotische Behandlung muss während der gesamten Schwangerschaft und mindestens sechs Wochen nach der Geburt fortgesetzt werden, die Gesamtdauer der Behandlung muss mindestens drei Monate betragen (Grad 2C). Die NMH müssen mindestens 24 Stunden vor Einleitung der Entbindung oder vor einem Kaiserschnitt (oder einer Periduralanästhesie) abgesetzt werden. Anmerkung der SEG: In bestimmten Situationen ist es gerechtfertigt, unmittelbar vor der Niederkunft zwischenzeitlich zu UFH zu wechseln. Es ist ratsam, bei am Ende der Schwangerschaft stehenden und mit therapeutischen NMH-Dosen behandelten Frauen vor dem Setzen eines Katheters für die Periduralanästhesie die Anti-Xa-Aktivität zu kontrollieren.

Frauen mit wiederholten Fehlgeburten und sonstigen Entbindungskomplikationen

- Bei Frauen, die wiederholt Fehlgeburten erleiden (≥ 3 vor der 10. Schwangerschaftswoche), wird empfohlen, nach Antiphospholipid-Antikörpern zu suchen (Grad 1B).
- Bei Frauen, die eine Anamnese mit Entbindungskomplikationen aufweisen, wird vorgeschlagen, nicht nach einer erblichen Thrombophilie zu forschen (Antithrombin-Mangel, Protein C- und S-Mangel, Faktor-V-Leiden-Mutation und Prothrombin-Mutation G20210A) (Grad 2C).
- Bei Frauen, die eine Anamnese von ≥ 3 Fehlgeburten vor der 10. Schwangerschaftswoche und die Kriterien

für ein Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom erfüllen, wird die Verabreichung von UFH (in prophylaktischer oder intermediärer Dosis) oder NMH (in prophylaktischer Dosis) in Verbindung mit niedrigen Dosen Aspirin empfohlen (75–100 mg/d) (Grad 1B). Anmerkung der SEG: In dieser Situation ist ein NMH in prophylaktischer Dosis angeraten (anstelle eines UFH).

- Bei Frauen mit einer erblichen Thrombophilie und einer Anamnese mit Entbindungskomplikationen (ohne Eigen- oder Familienanamnese für VTE) wird von einer antithrombotischen Prophylaxe abgeraten (Grad 2C).
- Bei Frauen mit ≥ 2 Fehlgeburten ohne Antiphospholipid-Antikörper oder Thrombophilie wird von einer antithrombotischen Prophylaxe abgeraten (Grad 1B).
- Bei Frauen mit Präeklampsie-Risiko wird ab dem 2. Trimenon der Schwangerschaft die Verabreichung geringer Dosen Aspirin empfohlen (Grad 1B).

Frauen mit künstlicher Herzklappe

- Bei Frauen mit mechanischer Herzklappe wird bezüglich der Antikoagulation eine der drei folgenden Verhaltensweisen empfohlen:
 - NMH mit Verabreichungsdosis $2 \times /d$ während der gesamten Schwangerschaft; es wird vorgeschlagen, die NMH-Dosis mittels Kontrolle der Anti-Xa-Aktivität vier Stunden nach subkutaner Injektion anzupassen (Grad 1A).
 - UFH mit Verabreichungsdosis $2 \times /d$ während der gesamten Schwangerschaft; es wird vorgeschlagen, die UFH-Dosen nach Kontrolle der aPTT oder der Anti-Xa-Aktivität sechs Stunden nach einer subkutanen Injektion anzupassen (Grad 1A). Anmerkung der SEG: Die aPTT ist während der Schwangerschaft nicht zuverlässig, und daher wird in dieser Situation eine Überwachung anhand der Anti-Xa-Aktivität empfohlen.
 - Bis zur 13. Schwangerschaftswoche NMH oder UFH (wie oben vorgeschlagen), dann Wechsel zu VKA und vor der Entbindung erneuter Wechsel zu NMH oder UFH.
- Bei Frauen mit sehr hohem Thromboembolie-Risiko, bei denen es Zweifel an der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung durch NMH oder UFH zu den oben beschriebenen Bedingungen gibt (z.B. alte Generation von mechanischen Mitralklappen oder eine Thromboembolie-Anamnese), wird vorgeschlagen, die VKA während der gesamten Schwangerschaft beizubehalten und vor der Entbindung zu einem UFH oder NMH zu wechseln (Grad 2C).
- Bei Frauen mit Herzklappe und hohem Thromboembolie-Risiko wird die zusätzliche Verabreichung einer niedrigen Dosis Aspirin (75–100 mg/d) empfohlen (Grad 2C).

Korrespondenz:

Dr. med. Françoise Boehlen
 Unité d'hémostase, service d'angiologie et d'hémostase
 Hôpitaux Universitaires de Genève
 Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
 CH-1211 Genève 14
[francoise.boehlen\[at\]hcuge.ch](mailto:francoise.boehlen[at]hcuge.ch)