

Diagnostik und Therapie der Venenthrombose in der Schwangerschaft

Management of deep venous thrombosis in pregnancy

Autoren

V. Hach-Wunderle^{1,2} F. Präve¹ M. Düx² A. Hoffmann¹ M. Zegelman² W. Hach¹

Institut

¹ Praxis für Innere Medizin und Gefäßkrankheiten, Frankfurt a. M.

² Gefäßzentrum am Krankenhaus Nordwest, Frankfurt a. M.

Einleitung

Eine thromboembolische Krankheit in der Schwangerschaft geht mit einem erheblichen Risiko für Mutter und Kind einher [7]. Für das ungeborene Kind sind die Risiken bei der Abklärung und Behandlung der Krankheit zu berücksichtigen, insbesondere im Hinblick auf eine Strahlenexposition und auf die transplazentare Passage von Medikamenten.

Die Angaben zur Häufigkeit der tiefen Venenthrombose (TVT) und der Lungenarterienembolie (LAE) in der Schwangerschaft und nach der Entbindung schwanken. Nach einer retrospektiven Untersuchung von mehr als 72000 Schwangeren in Schottland errechneten Mc Coll et al. [11] innerhalb eines 11-Jahres-Zeitraums die Inzidenz der TVT mit 0,71 auf 1000 Geburten (0,50 ante partum; 0,21 post partum) und die der LAE mit 0,15 auf 1000 Geburten (0,07 ante partum; 0,08 post partum). Die Inzidenz der TVT liegt also bei 50 bis 100 pro 100000, entsprechend 1 Ereignis pro 1000 bis 2000 Schwangerschaften; sie ist damit fünffach höher als bei gleichaltrigen nicht-schwangeren Frauen [8].

Pathogenese

Thrombose-fördernde Faktoren durch die Schwangerschaft

In der Schwangerschaft wirken sich mehrere physiologische Mechanismen begünstigend auf die Thrombogenese aus [8]. Dazu gehören der abnehmende Venentonus unter dem Einfluss von Progesteron und der Kompressionseffekt auf die Beckenvenen und Vena cava inferior durch die zunehmende Vergrößerung des Uterus. Von großer Bedeutung sind Veränderungen der Blutgerinnung und der Fibrinolyse. Prokoagulatorisch wirken der Anstieg von Gerinnungsfaktoren wie Fibrinogen und Faktor VIII:C bzw. die Verminderung von Gerinnungsinhibitoren (Pro-

tein-S-Mangel und erworbene Resistenz gegen aktiviertes Protein C [APC]). Profibrinolytisch wirkt die Erhöhung von Gewebe-Plasminogenaktivator. Der Nachweis von Reaktionsprodukten wie Thrombin-Antithrombin-Komplexen, Fibrinopeptiden und Fibrinmonomeren sowie das Auftreten von D-Dimeren spiegeln eine vermehrte Aktivität beider Systeme wider.

Thrombose-fördernde Faktoren unabhängig von der Schwangerschaft

Zu den allgemeinen Risikofaktoren zählen das zunehmende Lebensalter der werdenden Mutter (> 35 Jahre), Multiparität (> 4 Geburten), Adipositas (BMI > 30 kg/m²), Immobilität, eine ausgeprägte primäre Varikose und schwere internistische Grundkrankheiten. Ein individuell erhöhtes Risiko besteht bei einer positiven eigenen und/oder familiären Vorgeschichte. Zu den häufigsten und wichtigsten angeborenen Thrombophiliedefekten zählen die Faktor-V-Mutation und die Prothrombin-Mutation. Weiterhin ist eine Verminderung der Gerinnungsinhibitoren Antithrombin, Protein C und Protein S von Bedeutung, v. a. von Antithrombin. Bei den erworbenen Defekten kommt den Antiphospholipid-Antikörpern besondere Bedeutung zu. Eine Kombination dieser Defekte sowie die homozygote Mutation von Faktor V oder Prothrombin erhöhen das Thromboserisiko um ein Vielfaches (Tab. 1; [16]). Die Indikation zur Durchführung eines Thrombophilie-Screenings und zur Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft geht aus der **Abb. 1** hervor.

kurzgefasst

Das Thromboserisiko in der Schwangerschaft setzt sich aus angeborenen und erworbenen Risikofaktoren zusammen. Neben allgemeinen Risiken sind eine thromboembolische Vorgeschichte und thrombophile Gerinnungsstörungen von großer Bedeutung.

Gynäkologie, Angiologie

Schlüsselwörter

- ▶ Venenthrombose
- ▶ Schwangerschaft
- ▶ Thrombophilie
- ▶ Antikoagulation

Key words

- ▶ deep vein thrombosis
- ▶ pregnancy
- ▶ thrombophilia
- ▶ anticoagulation

eingereicht 17.12.2007

akzeptiert 25.2.2008

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2008-1046744
Dtsch Med Wochenschr 2008;
133: 521–526 · © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York ·
ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. Viola Hach-Wunderle
Krankenhaus Nordwest
Gefäßzentrum
Sektion Angiologie
Steinbacher Hohl 2–26
60488 Frankfurt am Main
eMail Hach-Wunderle@
t-online.de

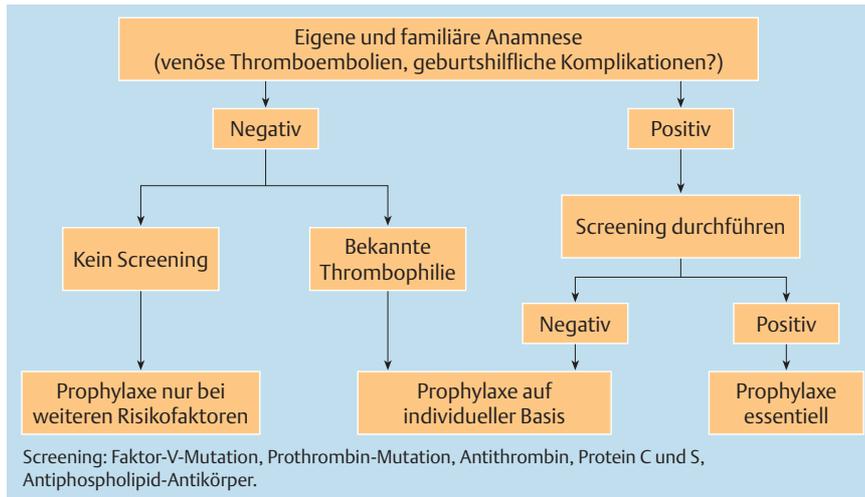


Abb. 1 Thrombophilie-Screening und Thromboseprophylaxe bei geplanter Schwangerschaft.

Tab. 1 Thrombophilie und venöses Thromboserisiko in der Schwangerschaft (nach [16]).

Thrombophilie	Thromboserisiko (Odds Ratio)
Faktor-V-Leiden (homozygot)	34,4
Prothrombin-Mutation (homozygot)	26,4
Faktor-V-Leiden (heterozygot)	8,3
Prothrombin-Mutation (heterozygot)	6,8
Protein-C-Mangel	4,8
Antithrombin-Mangel	4,7
Protein-S-Mangel	3,2

Diagnostik der Venenthrombose

Wegen des hohen Risikos für Mutter und Kind muss jeder Verdacht auf eine Venenthrombose (TVT) sofort und definitiv geklärt werden [4, 7]. Zu den typischen Zeichen einer TVT gehören das Ödem, der Schmerz und die Zyanose sowie eine verstärkte oberflächliche Kollateralvenenbildung und bestimmte Druck- und Dehnungsschmerzzeichen (u.a. Homans, Payr) an der betroffenen Extremität. Die Inkonsistenz dieser Befunde im Einzelfall ist aber zu bedenken. Verschiedene Scores zur Erfassung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Thrombose haben sich als wichtiges diagnostisches Instrument bewährt; sie wurden jedoch bisher nicht in der Schwangerschaft getestet. **D-Dimere** steigen häufig während der Schwangerschaft an, und zwar sowohl unter physiologischen als auch unter pathophysiologischen Bedingungen (z.B. Gerinnungsaktivierung bei vorzeitiger Plazentalösung oder beim HELLP-Syndrom). Ein positiver D-Dimer-Test ist wegen seiner geringen Spezifität nicht aussagekräftig. Ein negativer D-Dimer-Test besitzt zwar eine hohe Sensitivität; allerdings wurde seine Validität in der Schwangerschaft bisher nicht geprüft. Die weiterführende bildgebende Diagnostik ist deshalb bei jedem Thromboseverdacht in der Schwangerschaft angezeigt. Methode der Wahl ist auch in der Schwangerschaft die **Kompressionssonographie**. Für die Beurteilung der Beckenvenenstrombahn und auch für die kruralen Venen ist die **Duplexsonographie**, ggf. mit Farbkodierung, von Vorteil. Untersuchungsmethoden mit jodhaltigem Kontrastmittel sollten vor allem wegen der Strahlenbelastung, aber auch wegen der Gefahr einer Schilddrüsenfunktionsstörung des Kindes in Schwangerschaft und Stillperiode nach Möglichkeit vermieden werden. Mit einer abdominalen Abschirmung lässt sich zwar das Strahlenrisiko der **Phlebographie** von 3,14 auf unter 0,5 mSv reduzieren, allerdings sinkt damit auch die Aussagekraft für die in der Schwangerschaft häufige Beckenvenenthrombo-

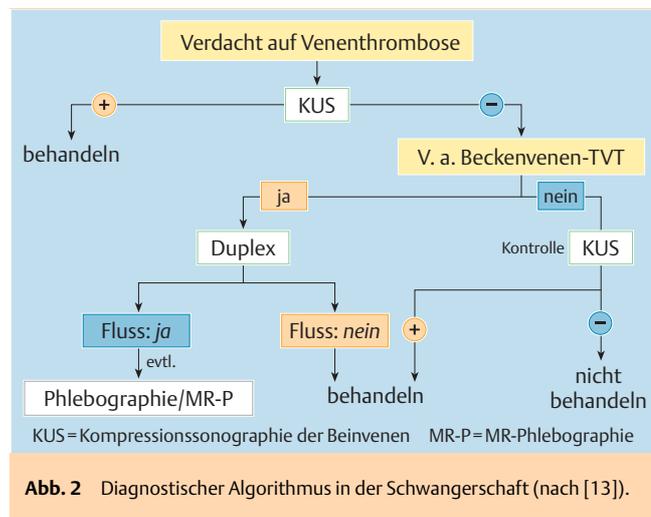


Abb. 2 Diagnostischer Algorithmus in der Schwangerschaft (nach [13]).

se. Das Strahlenrisiko ist bei der Phlebographie deutlich höher als bei der **Computertomographie**, wenn diese mit einer volumenreduzierten Dosis („care-dose-program“) durchgeführt wird. Für die Einzeilen-CT ergibt sich damit eine Strahlendosis von 0,026 mSv, die bei der Mehrzeilen-CT noch einmal auf die Hälfte reduziert werden kann, nämlich auf 0,013 mSv [13]. Die **MR-Phlebographie** gilt wegen der fehlenden Strahlenbelastung als Methode der Wahl bei einer weit proximal gelegenen Venenthrombose, also in den Beckenvenen, der V. cava inferior und in den Ovarialvenen. Allerdings liegen in der Schwangerschaft bisher nur begrenzte Erfahrungen mit diesem Verfahren vor.

Ein **diagnostischer Algorithmus** liegt für Schwangere nicht vor [4]. Nijkeuter et al. [13] haben einen Vorschlag erstellt, der praktikabel erscheint, aber nicht in prospektiven Studien evaluiert und deshalb mit der entsprechenden Vorsicht anzuwenden ist (Abb. 2). Die Arbeitsgruppe schlägt vor, bei Verdacht auf eine Venenthrombose die Kompressionssonographie durchzuführen. Fällt sie positiv aus, wird behandelt. Ist sie negativ, hängt die weitere Vorgehensweise davon ab, ob der Verdacht auf eine Beckenvenenthrombose (lumbale Schmerzen und evtl. zusätzliche Beinschwellung) besteht oder nicht. Wenn nicht, wird im Prinzip nicht behandelt. Gegebenenfalls kann kurzfristig die Sonographie erneut erfolgen, um eine zwischenzeitlich eingetretene Progredienz der Thrombose zu erfassen. Bei Verdacht auf eine Beckenvenenthrombose empfiehlt sich die Duplexsonographie

Tab. 2 Antikoagulation der akuten Venenthrombose mit Heparinen (Zulassungsstand Januar 2008; modifiziert nach [4] und [7]). **Hinweis:** Eine explizite Zulassung für die Behandlung mit NMH in der Schwangerschaft liegt nicht vor. Unter UFH sind APTT-Kontrollen erforderlich, unter NMH Anti-Xa-Tests nur in besonderen Fällen. Multi-Dose-Präparationen sollten wegen der Konservierungsstoffe in der Schwangerschaft nicht verwendet werden! Vor Therapiebeginn sind die Gebrauchsinformationen der Hersteller zu beachten. Dalteparin (Fragmin®) ist nicht zur Therapie, aber zur Prophylaxe der TVT zugelassen.

Wirkstoff	Präparat	Hersteller	Dosierung	Intervall
niedermolekulare Heparine (NMH)				
Certoparin	Mono-Embolex® Therapie	Novartis	8000 A-Xa-IE s. c.	2x tgl
Enoxaparin	Clexane®	Sanofi-Aventis	1,0 mg /kg KG s. c.	2x tgl
Nadroparin	Fraxiparin®	GlaxoSmithKline	90 A-Xa-IE /kg KG s. c.	2x tgl
	Fraxodi®	GlaxoSmithKline	180 A-Xa-IE /kg KG s. c.	1x tgl
Reviparin	Clivarin®	Abbott	0,5–0,9 ml s. c. KG-adaptiert	2x tgl
	Clivarodi®	Abbott	0,6 ml s. c. bei KG > 60 kg	1x tgl
Tinzaparin	innohep®	LEO	175 A-Xa-IE/ kg KG s. c.	1x tgl
unfraktionierte Heparine (UFH)				
Heparin-Calcium	Calciparin®	Sanofi-Aventis		
	Heparin-Calcium®	ratiopharm	Bolus 5000 IE i. v., dann 15–20 IE/kg KG/h i. v.	
Heparin-Natrium	Liquemin®	Roche	als Dauerinfusion oder mit gleicher Dosis	2x s. c./Tag
	Heparin-Natrium®	Braun, LEO, ratiopharm		

A-Xa-IE = Anti-Faktor-Xa-Internationale Einheiten; KG = Körpergewicht

der Beckenvenen. Ist die Beckenvenenstrombahn thrombotisch verschlossen, wird behandelt. Ist die Strombahn offen, eine partielle Thrombosierung aber nicht auszuschließen, kann der Verdacht durch konventionelle (cave Strahlenbelastung!) oder MR-Phlebographie definitiv geklärt werden.

kurzgefasst

Jeder Verdacht auf eine Venenthrombose in der Schwangerschaft ist definitiv abzuklären. Die Methode der Wahl ist die Sonographie (B-Bild mit Kompression, ggf. Duplex). Ein allgemein anerkannter diagnostischer Algorithmus existiert für die Schwangerschaft bisher nicht.

Therapie der Venenthrombose

Das vorrangige Behandlungsziel ist die Verhütung einer Lungenarterienembolie. Längerfristig geht es darum, ein postthrombotisches Syndrom zu vermeiden. Beide Behandlungsziele werden durch die kombinierte Anwendung von Antikoagulation und Kompressionstherapie nach den heutigen Möglichkeiten bestmöglich erreicht. Es gibt keine prospektiven randomisierten Studien, die eine Überlegenheit der Thrombektomie oder der Thrombolysen gegenüber der alleinigen Antikoagulation belegen. Deshalb sind die invasiven Verfahren nur Einzelfällen mit besonderer Begründung vorbehalten [4, 7].

Antikoagulation

Die Standardtherapie der Venenthrombose in der Schwangerschaft und im Wochenbett besteht in der Verabreichung von Heparin, wobei niedermolekulare Heparine für diese Indikation nicht explizit zugelassen, aber auch nicht kontraindiziert sind. Die Dosierung erfolgt initial immer in therapeutischer Dosis. Ob die Dosis etwa 4 Wochen nach dem akuten Ereignis auf die Hälfte reduziert werden kann, ohne eine Progredienz der Thrombose zu riskieren, bedarf weiterer Untersuchungen. Bisher wurde diese Behandlung nur in einer Studie für valide befunden, allerdings nicht bei Schwangeren überprüft [9]. Die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten kann für Mutter und Kind problematisch sein und sollte deshalb in der Schwangerschaft vermieden werden, nicht aber im Wochenbett. Andere antithrombotische

Substanzen wie Danaparoid haben insbesondere ihre Indikation bei einer lokalen Unverträglichkeit von Heparinen und bei der Heparin-induzierten Thrombozytopenie vom Typ II.

Heparine Unfraktionierte (UFH) und niedermolekulare Heparine (NMH) sind nicht plazentagängig und werden deshalb für den Fötus als sicher eingestuft [1]. Die Heparine sollten in der Schwangerschaft allerdings nicht aus sog. Multi-dose-Präparationen entnommen werden, da die darin enthaltenen Konservierungsmittel, wie Benzylalkohol, plazentagängig sind und damit den fetalen Stoffwechsel negativ beeinflussen können.

Unfraktionierte Heparine (UFH) gelten als die altbewährte Standardmedikation bei einer Venenthrombose in der Schwangerschaft. Nach einer Bolusinjektion wird die Therapie in einer körperlsgewichtsadaptierten Dosis intravenös oder subkutan fortgeführt (Tab. 2; [4, 7]). Dabei sind Laborkontrollen mit der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (APTT) obligat. Es wird eine Verlängerung des Ausgangswerts der APTT auf das 1,5–2,5fache angestrebt. Bei subkutaner Anwendung empfiehlt sich die Laborkontrolle 6 Stunden nach Applikation. Bei schwerer Niereninsuffizienz sollten UFH bevorzugt angewandt werden, da sie nicht so stark kumulieren wie NMH.

Niedermolekulare Heparine (NMH) werden seit mehr als 15 Jahren erfolgreich bei der Schwangerschaftsthrumbose eingesetzt. Wenngleich keine vergleichenden randomisierten Studien vorliegen, erscheinen NMH aufgrund ihrer längeren Halbwertszeit und der günstigeren Dosis-Wirkungs-Beziehung sowie einer geringeren Komplikationsrate als gute, eigentlich als die bessere Alternative zu UFH. Darüberhinaus hat die bessere Handhabbarkeit (geringere Anzahl von subkutanen Applikationen und Verzicht auf routinemäßige Laborkontrollen) entscheidend dazu beigetragen, dass NMH heute als Medikation der ersten Wahl gelten. Bei einer Venenthrombose erfolgt die Therapie als subkutane Injektion mit einer Fertigspritze (Tab. 2; [4, 7]). Eine 2-malige Applikation ist wahrscheinlich gegenüber einer 1-maligen Applikation von Vorteil, da die Halbwertszeit von NMH im Verlauf der Schwangerschaft abnimmt [1]. In jedem Fall ist die Dosis an das zunehmende Körpergewicht der Mutter anzupassen; ggf. kann dabei eine Überprüfung der Gerinnungs-

Tab. 3 Komplikationen durch niedermolekulare Heparine in der Schwangerschaft (nach [6]).

Komplikationen	Häufigkeit (n, %)	95%-KI
venöse Thrombembolie (neu bzw. Rezidiv)	24/2777 0,86%	0,55–1,28
arterielle Thrombembolie	14/2777 0,50%	0,28–0,84
Blutungen	55/2777 1,98%	1,50–2,57
– antepartal	12/2777 0,43%	0,22–0,75
– postpartal (>500ml)	26/2777 0,94%	0,61–1,37
– Wundhämatome	17/2777 0,61%	0,36–0,98
allergische Hautreaktionen	50/2777 1,80%	1,34–2,37
– mit Nadroparin	18/530 3,4%	
– mit Dalteparin	14/789 1,8%	
– mit Enoxaparin	6/1247 0,48%	
Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II)		0%
– Thrombozytenabfall < 100 x 10 ⁹ /l	3/2777 0,11%	0,02–0,32
osteoporotische Fraktur	1/2777 0,04%	< 0,01–0,20

aktivität mit einem Anti-Faktor-Xa-Test erfolgen. Der Zielbereich sollte dann 3–4 Stunden nach der morgendlichen Applikation zwischen 0,5 und 1,2 IU/ml liegen [1]. Sicherheitshalber sollten zusätzlich die Produktinformationen des angewandten Präparats berücksichtigt werden.

Zu den relevanten **Komplikationen** einer Heparintherapie zählen Blutungen und in seltenen Fällen die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II) sowie Osteoporose. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist bei einer Therapie mit NMH eher geringer als unter UFH. Greer und Nelson-Piercy [6] berichteten über die Anwendung von NMH bei 2777 Schwangeren, davon in 2603 Fällen in prophylaktischer und in 174 Fällen in therapeutischer Dosis (Tab. 3). In der Reihenfolge der Häufigkeit wurden die Substanzen Enoxaparin (n = 1247), Dalteparin (n = 789) und Nadroparin (n = 530) eingesetzt. Die Zahl der signifikanten Blutungen (Blutverlust > 500ml) belief sich auf knapp 2% mit doppelt so häufigem Auftreten postpartal gegenüber antepartal. Über eine osteoporotische Fraktur wurde in einem Fall berichtet (0,04%), eine HIT II wurde nicht beobachtet. Mit einer HIT II ist unter der Therapie mit UFH in bis zu 1% der Behandlungsfälle zu rechnen. Unter NMH tritt die Komplikation seltener auf. Das Krankheitsbild ist durch einen Thrombozytenabfall auf unter die Hälfte des Ausgangswerts in Kombination mit neuen thrombotischen Komplikationen charakterisiert. Die Thrombozyten sollten deshalb vor Therapiebeginn (Ausgangswert!) und in den folgenden 3 Wochen einer Heparinisierung regelmäßig kontrolliert werden, etwa 2-mal pro Woche. Bereits bei Verdacht auf eine HIT II ist Heparin unverzüglich abzusetzen und durch ein anderes Antikoagulum zu ersetzen. In der Schwangerschaft hat sich Danaparoid bewährt [18]; allerdings ist in 10% der Fälle mit einer Kreuzreaktivität der HIT-Antikörper zu rechnen. Für diese Situation bietet sich als alternatives Antikoagulum Fondaparinux an. Das Medikament wurde in einzelnen Fällen erfolgreich angewandt [10]; eine geringe Plazentagängigkeit ist nicht auszuschließen. Hirudin sollte wegen der plazentaren Passage während der Schwangerschaft nicht angewandt werden.

Unter Behandlung mit Heparin wird ein erhöhtes Osteoporoserisiko angenommen, vornehmlich bei UFH gegenüber NMH und in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer und Dosis. Die Stu-

diendaten sind jedoch kontrovers [12, 14, 17]. Die Empfehlung, bei einer länger als 6 Wochen dauernden Heparintherapie 1000 mg Calcium und 400 IE Calciferol pro Tag zu geben, wurde bisher noch nicht in einer kontrollierten Studie belegt.

Vitamin-K-Antagonisten Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sind plazentagängig. Sie sollten in der Schwangerschaft nur ausnahmsweise angewandt werden. Die ersten 6 Wochen der Gravität gelten als relativ sicherer Zeitraum für die orale Antikoagulation; unter Phenprocoumon ist allerdings die lange Halbwertszeit von ca. 7 Tagen zu berücksichtigen. Die gefährliche Phase liegt zwischen der 6. und 12. Schwangerschaftswoche (SSW); hier ist mit fetalen Fehlbildungen in 15 bis 30% und mit Spontanaborten in 25 bis 44% zu rechnen. Im dritten Trimenon, ab der 28. SSW, sind in 5 bis 10% fetale oder plazentare Blutungen zu befürchten. In jeder Phase der Schwangerschaft können sich – wenn auch seltener – Fehlbildungen des kindlichen Gehirns manifestieren. Postpartal werden VKA als unbedenklich eingestuft; in der Stillperiode sollte Warfarin gegenüber Phenprocoumon bevorzugt werden. Für die Therapie der Venenthrombose erfolgt die Einstellung auf eine International Normalized Ratio (INR) von 2,0 bis 3,0. Bei der Umstellung von Heparin darf die Heparinisierung erst beendet werden, wenn ein stabiler INR von 2,0 über mindestens 2 Tage erreicht ist.

Weitere Antikoagulanzen/Thrombozytenfunktionshemmer

Für die Antikoagulation mit dem Heparinoid **Danaparoid** liegen bei Patientinnen mit HIT II und akuter oder abgelaufener Venenthrombose einige Erfahrungen in der Schwangerschaft und Stillperiode vor [18]. Allerdings ist in bis zu 10% der Fälle mit einer Kreuzreaktivität der Antikörper zu rechnen, sodass die Therapie erneut umgestellt werden muss. Für das Pentasaccharid **Fondaparinux** gibt es in Schwangerschaft und Stillzeit bisher kaum Erfahrungen. Es weist eine geringe Plazentagängigkeit auf und tritt in die Muttermilch über. Die Anwendung sollte sich deshalb auf Ausnahmefälle beschränken. Über eine erfolgreiche prophylaktische Behandlung bei einer Patientin mit schwerer allergischer Hautreaktion gegen UFH, NMH und Danaparoid und Zustand nach früherer Venenthrombose in der Schwangerschaft wurde kürzlich berichtet [10]. Der Thrombinantagonist **Hirudin** ist plazentagängig und sollte in der Schwangerschaft nicht verabreicht werden. Ein Übertritt in die Muttermilch wurde jedoch nicht beobachtet, sodass Hirudin bei bekannter HIT II in der Stillperiode als Alternative zu Danaparoid eingesetzt werden kann. **Acetylsalicylsäure** wird bei bestimmten Indikationen in geringer Dosis (< 150 mg/d) eingesetzt [1], z.B. bei Patientinnen mit Venenthrombose und Antiphospholipid-Syndrom zusätzlich zur Heparinisierung. Die Kontrolle der Gerinnungsaktivität lässt sich unter Danaparoid und Fondaparinux mit einem Anti-Faktor-Xa-Test und unter Hirudin mit der Ecarinzeit steuern.

Besondere Aspekte bei der Entbindung Zum Zeitpunkt der Entbindung wird bei einer Venenthrombose einerseits das Risiko der Lungenarterienembolie und andererseits das Risiko einer schweren Blutung gefürchtet. In dieser Situation ist es empfehlenswert, wenige Stunden oder Tage vor der erwarteten Geburt, spätestens aber mit Beginn der Wehentätigkeit von dem lang wirksamen niedermolekularen auf das kurz wirksame unfraktionierte Heparin (APTT-Kontrolle!) umzustellen. Bei Fortführung einer therapeutischen Heparinisierung mit UFH bis maximal 4–6 Stunden bzw. von NMH bis maximal 18–24 Stunden vor der Geburt ist nicht mit einem erhöhten Blutungsrisiko zu rechnen.

Wenn von vornherein ein hohes Blutungsrisiko bei gleichzeitig hohem Embolierisiko besteht, kommt als Alternative zur geburtsnahen Heparinisierung die Implantation eines passageren Cavafilters in Betracht [1]. Die Antikoagulation kann bei fehlenden Blutungszeichen 4–6 Stunden nach vaginaler und 6–12 Stunden nach operativer Entbindung fortgesetzt werden.

Beim Anlegen und Entfernen einer rückenmarksnahen Regionalanästhesie ist das Auftreten von Hämatomen gefürchtet, vor allem unter den länger wirkenden niedermolekularen Heparinen in höherer Dosis. Die Medikation von NMH sollte deshalb bei therapeutischer Dosierung etwa 24 Stunden vor einer rückenmarksnahen Punktion beendet werden; sie kann 2 bis 4 Stunden nach Entfernung des Katheters wieder aufgenommen werden (Näheres dazu bei [5]).

Dauer der Antikoagulation Über die optimale Dauer der Antikoagulation bei einer in der Schwangerschaft entstehenden Venenthrombose liegen keine Daten vor. Wenige Tage nach der Geburt ist das Thromboembolierisiko deutlich erhöht. Aus diesem Grund sollte die Gerinnungshemmung postpartal mindestens über 6 Wochen fortgeführt werden. Postpartal kann Heparin oder ein VKA (Phenprocoumon, Warfarin) eingesetzt werden. In der Stillzeit gelten Heparine für Mutter und Kind als unbedenklich. Bei den VKA ist Warfarin zu bevorzugen, da es **nicht** in aktiver Form in die Muttermilch sezerniert wird. Bei nachgewiesener HIT II können in der Stillperiode Danaparoid, Hirudin oder Warfarin (Achtung: vorsichtige Anfangsdosis zur Vermeidung einer Kumarinnekrose!) zur Anwendung kommen.

Kompression und aktive Bewegungstherapie

Zu den typischen Symptomen einer schweren Beinvenenthrombose gehören der lageabhängige Schmerz und die Schwellung. Die Beschwerden bilden sich durch das sachgerechte Anlegen von Kompressionsverbänden bis zur Leiste mit Kurz- oder Mittelzugbinden innerhalb von wenigen Tagen zurück. Ein Kompressionsstrumpf kommt zur Anwendung, wenn die Thrombose keine wesentlichen Beschwerden (mehr) verursacht und keine ausgeprägte Schwellung besteht. In der Regel wird ein Strumpf der Klasse II mit einem Andruck an der Fessel von 23–32 mm Hg verwendet. Die Strumpflänge richtet sich initial meist nach der Lokalisation der Thrombose, bei einer Oberschenkel- und/oder Beckenvenenthrombose bis zur Leiste (=Strumpflänge A–G) und bei einer Unterschenkelvenenthrombose bis zum Knie (A–D). Langfristig genügt dann in den meisten Fällen ein Wadenkompressionsstrumpf (A–D), und zwar unabhängig von der ursprünglichen Ausdehnung der Thrombose.

In klinischen Studien (ohne Einbeziehung von Schwangeren!) wurde bereits initial ein Wadenkompressionsstrumpf eingesetzt und zwar unabhängig von der Thromboselokalisation [3, 15]. Die Inzidenz schwerer postthrombotischer Veränderungen ließ sich durch Kompression gegenüber keiner Kompression nach den Untersuchungen von Brandjes et al. [3] nach 5 Jahren von 23% auf 11% und in der Studie von Prandoni et al. [15] nach 2 Jahren von 11% auf 3% reduzieren. Die Dauer einer Kompression richtet sich nach dem Ergebnis von phlebologischen Kontrolluntersuchungen. Bei einem persistierenden venösen Funktionsdefizit mit Ödemneigung ist eine Fortsetzung empfehlenswert, ansonsten kann sie nach der aktuellen Studienlage spätestens nach zwei Jahren beendet werden.

Die aktive Bewegungstherapie bei akuter Venenthrombose wirkt sich bei gleichzeitiger Kompressionsbehandlung und adäquater Antikoagulation günstig auf die Schmerzen und die Schwellungsneigung der Extremität aus. In umgekehrter Weise gilt die strenge Bettruhe als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung und Progredienz der Thrombose. Demnach ist die Immobilisierung auf absolut notwendige Indikationen zu beschränken. Diese Erkenntnisse wurden bei nicht schwangeren Patienten gewonnen. Vom pathophysiologischen Standpunkt her ist aber davon auszugehen, dass sie auch auf die schwangere Patientin mit Venenthrombose zutreffen. Wegen der besonderen Situation mit oftmals gesteigertem Angstgefühl und fehlenden klinischen Studien erscheint es empfehlenswert, eine Schwangere mit akuter Venenthrombose für eine kurze Zeit stationär aufzunehmen und dabei nach Möglichkeit mobil zu halten.

Thrombektomie und Thrombolys In der Schwangerschaft ist mit einer höheren Rate an Beckenvenenthrombosen zu rechnen; deshalb wurde der venösen Thrombektomie vielerorts ein besonderer Stellenwert eingeräumt. In einer retrospektiven Untersuchung [19] bei 45 Schwangeren mit Beckenvenenthrombose erbrachte die Thrombektomie jedoch keinen entscheidenden Vorteil gegenüber der alleinigen Antikoagulation. Die Indikation zur thrombolytischen Behandlung in der Schwangerschaft ist wegen der Risiken für Mutter und Kind mit großer Zurückhaltung zu stellen.

Thromboseprophylaxe

Für die medikamentöse Prophylaxe einer Venenthrombose in der Schwangerschaft liegen keine kontrollierten Studien als Basis für präzise Empfehlungen vor, so dass eine sorgfältige Überprüfung des Einzelfalls erforderlich ist. Mit den Ergebnissen der prospektiven, multizentrischen, nicht-randomisierten Ethic-Studie (**Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravity**) verfügen wir aber über eine wertvolle Entscheidungshilfe für Indikation, Dosis und Dauer einer Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin (**Tab. 4**; [2]). In die Studie wurden 810 schwangere Frauen eingeschlossen und nach ihrem individuellen Risikoprofil einer von drei Behandlungsgruppen zugeordnet. Ein Thrombophilie-Screening mit Bestimmung der Faktor-V- und Prothrombin-Mutationen, von Antithrombin, Protein C und S sowie von Antiphospholipid-Antikörpern war hierfür obligat. Eine postpartale medikamentöse Thromboseprophylaxe mit dem NMH Dalteparin erfolgte in allen drei Risikogruppen – jedoch mit risikoadaptierter Behandlungsdauer. Eine präpartale Therapie wurde in den Gruppen 2 (hohes Risiko) und 3 (sehr hohes Risiko) mit einer risikoadaptierten Dosis während der gesamten Schwangerschaft durchgeführt, nicht jedoch in Gruppe 1 (geringes Risiko). Die Dosierung von Dalteparin erfolgte in allen Gruppen nach einem bestimmten körpergewichtsadaptierten Schema, in Gruppe 3 mit der Empfehlung zur Überprüfung und Anpassung der Gerinnungsaktivität mittels Anti-Faktor-Xa-Test. Unmittelbar peripartal wurde empfohlen, auf die intravenöse Gabe von UFH umzustellen oder die Dosis von Dalteparin zu reduzieren. Symptomatische venöse Thromboembolien wurden bei 5 der insgesamt 810 Frauen (0,6%; 95%-VI: 0,2–1,5%) objektiviert, davon n=0/225 in Gruppe 1, n=3/469 in Gruppe 2 und n=2/116 in Gruppe 3. Schwere Blutungen traten in 3,0% (95%-VI: 1,9–4,4%) der Fälle auf. Eine HIT Typ II wurde nicht, eine Osteoporose in einem Fall beobachtet. Die Autoren schließen aus ihren Untersuchungen, dass die risikoadaptierte präpartale Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin eine effektive und sichere Maßnahme darstellt.

Tab. 4 Risikostratifizierung zur Verhütung von venösen Thromboembolien in der Schwangerschaft und postpartal (nach [2]).

Risikogruppen und Kriterien zur Risikostratifizierung	Intervention
Gruppe 1 – geringes Risiko Thrombophilie ohne Thromboembolie stattgehabte sekundäre Thromboembolie (nicht assoziiert mit Thrombophilie, Schwangerschaft, oraler Kontrazeption) Patientinnen mit ≥ 2 Risikofaktoren asymptomatische Patientinnen mit Antiphospholipid-Antikörpern	Klinische Verlaufsbeobachtung und nicht-medikamentöse Thromboseprophylaxe Dalteparin 50–100 IU/kg/Tag postpartal für 2 Wochen; vor der Entbindung nur bei zusätzlichen Risikofaktoren
Gruppe 2 – hohes Risiko stattgehabte Thromboembolie und Thrombophilie stattgehabte idiopathische Thromboembolie stattgehabte Thromboembolie während der Schwangerschaft oder unter oraler Kontrazeption rezidivierende sekundäre Thromboembolien Antithrombin-Mangel Typ I und II (außer Typ IIc) ohne vorherige Thromboembolie anamnestisch ≥ 2 Fehlgeburten und Antiphospholipid-Syndrom	Dalteparin 50–100 IU/kg/Tag antepartal und postpartal 6 Wochen
Gruppe 3 – sehr hohes Risiko Antithrombin-Mangel und stattgehabte Thromboembolie Antiphospholipid-Syndrom und stattgehabte venöse oder arterielle Thromboembolie** Patientinnen unter oraler Dauerantikoagulation Akute Thromboembolie bei bestehender Schwangerschaft nach dem 11. Tag	Dalteparin 100–150 IU/kg/Tag* antepartal und postpartal für 6 Wochen oder bis zur Umstellung auf Vitamin K-Antagonisten
*In bestimmten Fällen (Patientinnen mit akuter Thromboembolie oder mechanischem Herzklappenersatz) wurde eine Dosis von 200 IU/Tag verabreicht; **zusätzlich 100 mg/d Acetylsalicylsäure in der 12. bis 36. Schwangerschaftswoche	

kurzgefasst

Die Therapie der Wahl bei einer akuten Venenthrombose in der Schwangerschaft besteht in der Applikation von niedermolekularem Heparin. Die postpartale Antikoagulation erfolgt über mindestens 6 Wochen.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ In der Schwangerschaft besteht ein erhöhtes Risiko für eine venöse Thromboembolie.
- ▶ Die Diagnostik der Bein- und Beckenvenenthrombose erfolgt mit der Sonographie (B-Bild mit Kompression, ggf. Duplex); bei unklaren Befunden im Bauchraum ist die MRT hilfreich.
- ▶ Die Standardtherapie der Venenthrombose umfasst die körperegewichtsadaptierte Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin sowie die Kompressionstherapie.
- ▶ In Kenntnis von Anamnese und Gerinnungssituation kann das Thromboserisiko abgeschätzt werden und eine risikoadaptierte Prophylaxe in Schwangerschaft und Wochenbett erfolgen.

Autorenklärung: VHW erhielt Vortrags- und Beratungshonore von Sanofi-Aventis und GlaxoSmithKline sowie finanzielle Unterstützung bei wissenschaftlichen Tagungen von Medi Bayreuth und Juzo. FP bekam Vortragshonore von Sanofi-Aventis und GlaxoSmithKline. Die übrigen Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Literatur

- 1 Bates SM et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 627S–644S
- 2 Bauersachs RM et al. for the EthIG Investigators. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. *Thromb Haemost* 2008, in press

- 3 Brandjes DP et al. Randomized trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997; 349: 759–62
- 4 Interdisziplinäre S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Bein- und Beckenvenenthrombose und der Lungenembolie. *VASA* 2005; 34, Suppl
- 5 Gogarten W et al. Rückenmarksnähe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe / antithrombotische Medikation. *Anästhesiologie Intensivmedizin* 2007; 48: 109–124
- 6 Greer IA, 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: 401–407
- 7 Hach-Wunderle V. Die Venenthrombose in der Schwangerschaft. *VASA* 2003; 32: 61–68
- 8 Heinrich F. Venenthrombosen und Lungenembolien in der Schwangerschaft und im Wochenbett. *Med Welt* 2000; 51, Suppl. 1
- 9 Lopaciuk S et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 81: 26–31
- 10 Mazzolai L et al. Fondaparinux is a safe alternative in case of heparin intolerance during pregnancy. *Blood* 2006; 108: 1569–1570
- 11 McColl MD et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1183–8
- 12 Monreal M et al. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications for coumarin. *Thromb Haemost* 1994; 71: 7–11
- 13 Nijkeuter M et al. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 496–500
- 14 Pettilä V et al. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb Haemost* 2002; 87: 182–186
- 15 Prandoni P et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the postthrombotic syndrome: a randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 249–56
- 16 Robertson L et al. for the TREATS Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2005; 132: 171–196
- 17 Rodger MA et al. Long-term dalteparin in pregnancy not associated with a decrease in bone mineral density. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1600–06
- 18 Schindewolf M et al. Danaparoid in der Schwangerschaft bei Heparinunverträglichkeit. *Hämostaseologie* 2007; 27: 89–97
- 19 Törnqvist S et al. The long-term outcome of proximal vein thrombosis during pregnancy is not improved by the addition of surgical thrombectomy to anticoagulant treatment. *Eur J Vasc Surg* 1996; 12: 31–36
- 20 Turrentine MA et al. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50: 534–541