

Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft

Was ist sinnvoll und belegt?

Unverkennbar haben sich die Indikationsstellungen zum prophylaktischen und therapeutischen Einsatz von Heparinen in der Schwangerschaft in den letzten Jahren ausgeweitet. Angesichts divergierender Behandlungsempfehlungen stellt sich die Frage nach den Grundlagen, hier aus der Sicht eines Geburtshelfers.

Als habitueller Abort wird gemäss WHO-Definition ein mindestens dreimaliges, konsekutives spontanes Abortgeschehen bezeichnet. Mehr und mehr werden Abklärungen nach bereits zwei konsekutiven Spontanaborten vorgenommen, nicht zuletzt wegen des steigenden Alters und damit des „Erfolgsdrucks“ der Schwangeren. Die Literatur spricht dann von „rezidivierenden Spontanaborten“ (RSA; recurrent miscarriages).

Es bestehen Hinweise (nebst retrospektiven Studien 2 RCT: Gris 2004, Brenner 2005; beide ohne Placeboarm) darauf, dass bei (gewissen) Thrombophilien und klinischen TE-Ereignissen oder Abortgeschehen der Einsatz von UFH oder NMH die Lebendgeburtenrate erhöht. Der Laborbefund einer Thrombophilie allein (z.B. im Rahmen einer Familienabklärung) stellt keine Indikation für Heparine dar (ausser Homozygotie für Faktor-V-Leiden-Mutation). Belege zum Nutzen von Heparinen bei kausal unklarem habituellem Abort fehlen bislang. Zu dieser und anderen Fragen rund um eine „Effektive Therapie mit Heparin in der Gravidität“ wie Beginn, Dauer und beste Substanz laufen derzeit diverse RCT, z.B. in Deutschland die ETHIG-II-Studie (<http://www.geburtshilfe.uniklinikum-jena.de/ETHIG-II-Studie.html>).

ASS hat sich für diese Indikation als ungeeignet erwiesen (RCT von Gris 2004 und Kaandorp 2010). Das Wissen um potenziell störende Einflüsse einer aktivierten Gerinnung auf die Plazentation führt auch im Rahmen von ART zu einem relativ grosszügigen Einsatz von Heparinen bis etwa zum Ende des ersten Trimenons. Bei der Betreuung solcher Schwangerschaften

übernimmt man am besten den Behandlungsplan des zuständigen IVF-Zentrums.

Bedeutung von Thrombophilien für weitere SS-Komplikationen

In zahlreichen retrospektiven Kohortenstudien wiesen die Thrombophilien (Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin-Gen G20210A-Mutation, APC-Resistenz, Protein C-/S-Mangel, AT-

TAB. 1 VTE-Risikokonstellation in der Schwangerschaft	
Niedriges VTE-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Schwangere mit familiärer Thromboseanamnese* ▶ Schwangere mit thrombophilen Faktoren ohne eigene oder familiäre Thromboseanamnese*
Mittleres VTE-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Schwangere mit Thrombose in der Eigenanamnese ohne hereditäres thrombophiles Risiko* ▶ Schwangere mit wiederholten Spontanaborten oder schwerer Präeklampsie/HELLP-Syndrom und Thrombophilie (angeboren, erworben) ohne Thrombose in der Eigenanamnese* ▶ Schwangere mit homozygoter Faktor V-Leiden-Mutation in der Eigenanamnese* ▶ Schwangere mit niedrigem Risiko und zusätzlichen Risikofaktoren (Adipositas, Präeklampsie, Infektion, Bettlägerigkeit)
Hohes VTE-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Schwangere mit wiederholter Thrombose in der Eigenanamnese* ▶ Schwangere mit homozygoter Faktor V-Leiden-Mutation oder kombinierten thrombophilen Faktoren und einer Thrombose in der Eigenanamnese*

* Risikokategorien für Thrombophilien bei Schwangeren

III-Mangel, MTHFR-Mangel), jede für sich unterschiedlich, eine deutlich höhere Gefährdung für VTE-Ereignisse und plazentare Komplikationen auf. Neuere prospektive Studien relativieren das tatsächliche Gefährdungspotenzial insbesondere der Thrombophilien mit hoher Prävalenz in der Bevölkerung (FVL-M, PT-M), sofern keine anamnestic Belastung für VTE-Ereignisse vorliegt.

Für diese Konstellationen ist das Gefährdungspotenzial für die Schwangere selbst erheblich. Jede Schwangere sollte zu Beginn der Schwangerschaft eine VTE-Risikoeinschätzung erhalten (Tab. 1, 2).

Demgegenüber ist der Nutzen von Heparinen zur Rezidivprophylaxe eines unglücklichen Schwangerschaftsausgangs (habituellem Abort, Spätabort, IUFT, Präeklampsie, IUWR, Frühgeburtlichkeit, vorzeitige Plazentalösung) mit und ohne Thrombophilie trotz einer Fülle von Studien letztlich immer noch unklar, wenn nicht schon gar fragwürdig. Aus diesem Grund rät das ACOG bei den genannten Ereignissen von der Abklärung auf hereditäre Thrombophilie neustens sogar explizit ab. Streng wissenschaftlich betrachtet dürfte diese Einschätzung momentan richtig sein. Ob sie sich auf Dauer halten lässt, wird man sehen. Einschlägige RCT sind im Gang und differenziertere Empfehlungen sind zu erhoffen.

Antiphospholipid-Syndrom (APS)

Beim APS wird in der Literatur einhellig die Kombination von „low-dose aspirin“ und Heparinen empfohlen. Unklar sind derzeit Beginn und präferenzielle Substanzen (d.h. UFH zwölfstündlich oder NMH 24- oder evtl. auch 12-stündlich). Es scheint, dass ein Beginn mit ASS präkonzeptionell (!) und ein Beginn mit Heparin rasch nach positivem Schwangerschaftstest zu den besten Resultaten führt.

Den Heparinen wird nicht nur ein antikoagulatorischer, sondern auch ein antiinflammatorischer Effekt zugeschrieben. Anmerkung: Beim Lupus erythematoses wird ebenfalls Heparin, und beim Nachweis von AP AK (ss2-Glykoprotein, Anticardiolipin-AK, Lupus Antikoagulans: bei Abklärung auf Thrombophilien auch zu suchen) zusätzlich ASS empfohlen.

TAB. 2 Umfang der VTE-Prophylaxe		
	VTE-Prophylaxe mit: (hohe Evidenzstärke)	ggf. zusätzlich: (schwache Evidenzstärke)
Niedriges VTE-Risiko	Basismassnahmen: Frühmobilisation, Bewegungsübungen, adäquate Hydratierung	Medizinische Thrombose-Prophylaxe-Strümpfe (MTPS)
Mittleres VTE-Risiko	Medikamentöse VTE-Prophylaxe & Basismassnahmen	Medizinische Thrombose-Prophylaxe-Strümpfe (MTPS)
Hohes VTE-Risiko	Medikamentöse VTE-Prophylaxe & Basismassnahmen	Medizinische Thrombose-Prophylaxe-Strümpfe (MTPS)

Quelle: der DGGG-Leitlinie, AWMF; S3 Leitlinie 2009

Dr. med. Gero Drack, St. Gallen

Facharzt FMH für Gynäkologie u. Geburtshilfe, spez. Geburtshilfe u. Feto-Maternale Medizin
Kantonsspital St. Gallen, Frauenklinik,
Rorschacher Strasse 95, 9007 St. Gallen
gero.drack@kssg.ch

Literaturauswahl:

1. Beinder E. Thrombophilie: Gibt es noch eine sorgenfreie Schwangerschaft ohne Heparin? Vortrag am 58.DGGG-Kongress, München, 5.10.2010. Bohlmann MK, Luedders DW, Weichen J, Baumann K, Thill M, Diedrich K, Schleussner E, Hornemann A.
2. Thrombophile Gerinnungsstörungen als Risikofaktoren für habituelle Aborte. Gynäkologie 2009; 42: 17-24. Branch DW. The Truth About Inherited Thrombophilias and Pregnancy. (Edit.) Obstet Gynecol 2010; 115: 2-4. Greer IA. Antithrombotic Therapy for Recurrent Miscarriage? (Edit.) N Engl J Med 2010; 362 (17): 1630-1631. Rogenhofer N, Bohlmann MK, Thaler CJ, Friese K, Toth B. Habituelle Abortneigung: Evidenzbasierte
3. Diagnostik und Therapie. Geburtsh Frauenheilk 2010; 70: 544-552. Richtlinien inkl. Literaturverweise von Fachgesellschaften:
4. ACOG Practice Bulletin Nr. 111, April 2010. Inherited Thrombophilias in Pregnancy. DGGG AWMF-Leitlinie 1.7.1. September 2009. Prophylaxe der venösen Thrombembolie (S3) – Kurzfassung der DGGG. RCOG Green-top Guideline Nr. 37, November 2009. Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium. (siehe auch Guideline Nr. 28 vom Februar 2008).