

Prophylaxe und Therapie venöser thrombotischer Ereignisse (VTE) in Schwangerschaft und Wochenbett

Prophylaxis and Therapy of Venous Thrombotic Events (VTE) in Pregnancy and the Postpartum Period



Autor

Christoph Sucker

Institut

Gerinnungszentrum Berlin Dr. Sucker, Berlin

Schlüsselwörter

Thromboembolien, Schwangerschaft, Antikoagulation, niedermolekulare Heparine, orale Antikoagulanzen

Key words

thromboembolisms, pregnancy, anticoagulation, low-molecular-weight heparins, oral anticoagulants

eingereicht 8.2.2019

revidiert 21.8.2019

akzeptiert 17.10.2019

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1030-4546>

Online-publiziert 26.11.2019 | Geburtsh Frauenheilk 2020; 80: 48–59 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Christoph Sucker
Gerinnungszentrum Berlin Dr. Sucker
Tauentzienstraße 7 b/c, 10789 Berlin
sucker@gerinnungszentrum-berlin.de

ZUSAMMENFASSUNG

Venöse Thromboembolien und Lungenembolien sind eine der Hauptursachen von Morbidität und Mortalität in der Schwangerschaft. Das durch die physiologischen Veränderungen während der Schwangerschaft bedingte erhöhte Risiko thrombotischer Ereignisse rechtfertigt alleine noch keine medikamentöse antithrombotische Prophylaxe. Kommen allerdings weitere Risikofaktoren wie Thrombosen in der Vorgeschichte, hormonelle Stimulation im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung, Thrombophilie, höheres Schwangerenalter, gravierendes Übergewicht oder prädisponierende Begleiterkrankungen hinzu, muss das Thromboserisiko – nach Möglichkeit von einem

Gerinnungsspezialisten – neu bewertet und gegebenenfalls eine medikamentöse Prophylaxe eingeleitet werden. Niedermolekulare Heparine (NMH) sind die Standardmedikation zur Prophylaxe und Therapie thrombotischer Ereignisse in Schwangerschaft und Wochenbett. Eine in der Schwangerschaft begonnene medikamentöse Thromboseprophylaxe wird aufgrund des im Wochenbett gipfelnden Thromboserisikos in der Regel für ca. 6 Wochen nach der Entbindung fortgeführt. Gleiches gilt für die therapeutische Antikoagulation nach Auftreten eines thrombotischen Ereignisses in der Schwangerschaft; hier sollte auch eine Mindestdauer der Therapie von 3 Monaten eingehalten werden. In der Stillzeit kommen NMH oder das orale Antikoagulans Warfarin in Betracht; beide Wirkstoffe gehen nicht in die Muttermilch über.

ABSTRACT

Venous thromboembolisms and pulmonary embolisms are one of the main causes of morbidity and mortality in pregnancy. The increased risk of thrombotic events caused by the physiological changes during pregnancy alone does not justify any medical antithrombotic prophylaxis. However, if there are also other risk factors such as a history of thromboses, hormonal stimulation as part of fertility treatment, thrombophilia, increased age of the pregnant woman, severe obesity or predisposing concomitant illnesses, the risk of thrombosis should be re-evaluated – if possible by a coagulation specialist – and drug prophylaxis should be initiated, where applicable. Low-molecular-weight heparins (LMWH) are the standard medication for the prophylaxis and treatment of thrombotic events in pregnancy and the postpartum period. Medical thrombosis prophylaxis started during pregnancy is generally continued for about six weeks following delivery due to the risk of thrombosis which peaks during the postpartum period. The same applies to therapeutic anticoagulation after the occurrence of a thrombotic event in pregnancy; here, a minimum duration of the therapy of three months should also be adhered to. During breastfeeding, LMWH or the oral anticoagulant warfarin can be considered; neither active substance passes into breast milk.

Einführung

Im Vergleich zu Nichtschwangeren weisen Schwangere ein deutlich erhöhtes Risiko für venöse thrombotische Ereignisse (VTE), d. h. tiefe und oberflächliche Venenthrombosen („Thrombophlebitiden“) und konsekutive Lungenarterienembolien, auf. In der westlichen Welt stellen diese Ereignisse eine führende Ursache der Morbidität und Mortalität von Schwangeren dar [1]. So zeichnen VTE für ca. 10–20% aller Todesfälle im Rahmen einer Schwangerschaft verantwortlich [1–10].

Die Inzidenz schwangerschaftsassoziierter VTE wird mit etwa 0,12% angegeben [11,12]; im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen identischen Alters weisen Schwangere somit per se ein ca. 4–5-fach gesteigertes VTE-Risiko auf. Dieses alleine durch die Schwangerschaft erhöhte thrombotische Risiko steigt weiter an, wenn zusätzliche dispositionelle und expositionelle Risikofaktoren für VTE bei der Schwangeren vorliegen. Diesbezüglich muss darauf hingewiesen werden, dass aufgrund der demografischen Entwicklung mit in den letzten Jahrzehnten deutlich ansteigendem Lebensalter der Mutter bei Erstschwangerschaft – und somit höherem Anteil „älterer“ Schwangerer – das Risiko für thrombotische und thromboembolische Ereignisse im Gesamtkollektiv der Schwangeren in den Industrienationen wie Deutschland weiter ansteigt [4,9].

Das erhöhte Thromboserisiko setzt bereits mit Beginn der Schwangerschaft ein, persistiert während der Schwangerschaft (bzw. steigt im Verlauf der Schwangerschaft weiter an) und erreicht postpartal sein Maximum; nach der Entbindung fällt das Thromboserisiko über einen Zeitraum von ca. 6 Wochen auf das Niveau vor der Schwangerschaft zurück. Etwa 50% der schwangerschaftsassozierten VTE treten in der Schwangerschaft selbst auf, 50% im „kritischen Zeitraum“ über 6 Wochen nach Entbindung [5]; somit ist das Thromboserisiko postpartal etwa 5-mal höher als in der Schwangerschaft selbst.

Prothrombotische Verschiebung des hämostatischen Gleichgewichts in der Schwangerschaft

Für das signifikant erhöhte Thromboserisiko von Schwangeren im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen ist die physiologische prothrombotische Verschiebung des hämostatischen Gleichgewichts in der Schwangerschaft von großer Bedeutung. Prokoagulatorische Faktoren steigen an (z. B. Aktivitäten der plasmatischen Gerinnungsfaktoren), während Gerinnungskomponenten, die den Gerinnungsprozess kontrollieren bzw. zügeln, signifikant abfallen; gutes Beispiel hierfür ist der physiologische Rückgang der Protein-S-Aktivität in der Schwangerschaft. Des Weiteren kommt es zu einer Modifikation der Fibrinolyse, wobei der Anstieg von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-1) in der Schwangerschaft antifibrinolytisch wirkt und somit zur prothrombotischen Verschiebung des hämostatischen Gleichgewichts beiträgt. Letztere spiegelt sich auch in einem Anstieg der Aktivierungsmarker der Hämostase (z. B. D-Dimere, Fibrinspaltprodukte [FSP], Thrombin-Anti-

► **Tab. 1** Wichtige Risikofaktoren für VTE in der Schwangerschaft.

Kategorie	Risikofaktor
allgemeine Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ familiäre Belastung hinsichtlich thrombotischer Ereignisse ▪ Alter > 35 Jahre ▪ Übergewicht ▪ Immobilität ▪ Infekte
Vor- und Begleiterkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ abgelaufene VTE (Thrombose, Lungenembolie) ▪ abgelaufene Thrombophlebitis ▪ chronisch-entzündliche Erkrankungen ▪ Sichelzellanämie ▪ Herzerkrankungen ▪ Diabetes mellitus ▪ arterielle Hypertonie ▪ Nikotinkonsum
Komplikationen von Schwangerschaft und Entbindung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mehrlingsschwangerschaft ▪ (Prä)eklampsie, HELLP-Syndrom ▪ Hyperemesis gravidarum ▪ Infektionen ▪ Blutungen ▪ Transfusion
iatrogene Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kinderwunschbehandlung (hormonelle Stimulation) ▪ Schnittentbindung (Sectio)
Thrombophilie	siehe ► Tab. 2

thrombin-Komplexe [TAT] und Prothrombinfragment) wider [9, 13–17].

In der späten Schwangerschaft nimmt das Plasmavolumen um bis zu 1600 ml gegenüber dem Ausgangswert zu [18]. Auch dies trägt in Verbindung mit einem verminderten venösen Rückfluss aufgrund des zunehmenden Druckes des graviden Uterus auf die V. cava zu einer venösen Stase und einem vermehrten Koagulationsrisiko bei.

Dispositionelle und expositionelle Risikofaktoren

Dispositionelle und expositionelle Risikofaktoren begünstigen das Auftreten von VTE in der Schwangerschaft [19]; hierbei bezeichnet die Disposition die individuelle Veranlagung der Schwangeren für thrombotische Ereignisse (intrinsisches Risiko), während expositionelle Risikofaktoren von außen auf die Schwangere einwirkende Faktoren sind, die das Thromboserisiko situativ erhöhen (sog. „Trigger“). Wichtige Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse bei Schwangeren sind in ► **Tab. 1** aufgeführt. Auf die klinisch relevantesten wird im Folgenden gesondert eingegangen.

Thrombotische Ereignisse in der Vorgeschichte

Vorausgegangene tiefe Venenthrombosen und Lungenarterienembolien, insbesondere spontane oder hormonell getriggerte Ereignisse – vor allem unter hormoneller Kontrazeption – gehen mit

► **Tab. 2** Relatives und hieraus abgeleitetes absolutes VTE-Risiko in der Schwangerschaft für Trägerinnen wichtiger hereditärer thrombophiler Risikofaktoren in Abhängigkeit von der Familienanamnese [23–30].

Risikofaktor	relatives Thromboserisiko	absolutes Thromboserisiko in Schwangerschaft und Puerperium	
		unauffällige Familienanamnese	belastete Familienanamnese
Faktor-V-Leiden-Mutation			
▪ heterozygot	8,32	0,8–1,2%	3,1%
▪ homozygot	34,4	3,4–4,8%	14%
Prothrombinmutation (G20210A)			
▪ heterozygot	6,8	0,6–1%	2,6%
▪ homozygot	26,4	2,6–3,7%	(?)
Faktor-V-Leiden-Mutation und Prothrombinmutation (G20210A)			
▪ heterozygot	50	5%	(?)
Protein-C-Mangel*	4,8–7,2	0,4–0,7%	1,7%
Protein-S-Mangel*	3,2	0,3–0,5%	6,6%
Antithrombinmangel*	4,7–64	0,4–4,1%	3,0%

* Risikosteigerung und absolutes Thromboserisiko bei Inhibitoren-Mangelzuständen abhängig von Art und Schweregrad des jeweiligen Defekts.

einem deutlich gesteigerten Rezidivrisiko im Rahmen der Schwangerschaft einher. Nach spontanen oder hormonell getriggerten Ereignissen ist ohne adäquate Thromboseprophylaxe von einem Rezidivrisiko von ca. 10% im Rahmen einer Schwangerschaft auszugehen, welches bei Vorliegen weiterer dispositioneller und expositioneller Risikofaktoren noch deutlich höher sein kann [9, 20–22]. Auch abgelaufene oberflächliche Venenthrombosen (Thrombophlebitiden) sind bei entsprechender Ausprägung mit einem um ca. das 10-fache gesteigerten VTE-Risiko in Schwangerschaft und Wochenbett verbunden. Durch eine adäquate Sekundärprophylaxe lässt sich dieses Risiko auf ca. 2–3% reduzieren.

Thrombophilie

Genetisch determinierte Thrombophilie

Auch eine genetisch determinierte oder erworbene Thrombophilie wirkt sich auf das VTE-Risiko in der Schwangerschaft aus. Die entsprechenden relativen und absoluten Risiken für Trägerinnen genetisch determinierter thrombophiler Risikofaktoren sind in ► **Tab. 2** zusammengestellt.

Neben den oben genannten etablierten genetisch determinierten Risikofaktoren für VTE sind in der Literatur eine Vielzahl weiterer Risikofaktoren beschrieben, die mit einem gesteigerten Thromboserisiko in der Schwangerschaft assoziiert sein können bzw. bei simultanem Auftreten mit anderen thrombophilen Risikofaktoren das durch diese bedingte Thromboserisiko modulieren können. Beispielhaft seien hier die homozygote Variante (4G/4G) des 4G/5G-Polymorphismus des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors Typ 1 (PAI-1), die Erhöhung des Niveaus plasmatischer Gerinnungsfaktoren sowie die Erhöhung von Lipoprotein (a) und Homocystein genannt. Der Einfluss dieser nicht generell akzeptierten und nachrangigen Risikofaktoren auf das Thromboserisiko in der Schwangerschaft ist nicht exakt geklärt, ebenso wenig deren Interaktion mit anderen thrombophilen Risikofaktoren. Somit sollten diese Faktoren im Regelfall nicht zur Abschätzung des

Thromboserisikos im Rahmen der Schwangerschaft herangezogen werden.

Erworbene Thrombophilie: Antiphospholipidsyndrom (APLS)

Unter den erworbenen Gerinnungsstörungen kommt dem APLS eine große Bedeutung für das Auftreten thrombotischer Ereignisse in der Schwangerschaft zu [25, 31]. Dieses Krankheitsbild ist neben dem Auftreten von venösen und arteriellen Thrombosen auch durch Abortneigung und sonstige Schwangerschaftskomplikationen gekennzeichnet. Bei Betroffenen lassen sich Antiphospholipid-(APL-)Antikörper nachweisen, wobei gerinnungsaktive APL-Antikörper (Lupusantikoagulanzen) von solchen, die keinen Einfluss auf Gerinnungstests haben (insbesondere Cardiolipin-Antikörper und β_2 -Glykoprotein-I-Antikörper), abzugrenzen sind. Die Diagnose eines APLS kann nur dann gestellt werden, wenn mindestens eines der oben genannten klinischen Anzeichen vorliegt und zudem im zeitlichen Zusammenhang einer oder mehrere der oben genannten APL-Antikörper bestätigt nachgewiesen werden; hingegen erlaubt der Befund positiver APL-Antikörper ohne klinisches Korrelat nicht die Diagnose eines Antiphospholipidsyndroms, lässt jedoch ein erhöhtes Risiko für Komplikationen vermuten. Eine engmaschige Betreuung asymptomatischer Schwangerer mit erhöhten APL-Antikörpern ist daher zu empfehlen.

Höheres Schwangerenalter

Der Einfluss des Alters der Schwangeren auf das Thromboserisiko wurde in zahlreichen Studien untersucht, mit nicht ganz konsistenten Ergebnissen. Fallkontrollstudien ergaben, dass das relative Risiko für schwangerschaftsassozierte VTE bei einem Lebensalter von > 35 Jahren etwa doppelt so hoch ist wie in einem Alter von \leq 35 Jahren [32].

Adipositas

Die Adipositas geht grundsätzlich mit einer leichten Risikosteigerung für VTE einher. Auch für schwangerschaftsassozierte VTE wurde bei einem Body-Mass-Index (BMI) über 30 kg/m² eine relevante Risikosteigerung nachgewiesen [9, 33, 34]. In einer großen populationsbasierten Kohortenstudie in den Vereinigten Staaten betrug bei Schwangeren mit einem (vor Schwangerschaftsbeginn gemessenen) BMI ≥ 40 kg/m² die bereinigte Odds Ratio für pränatale VTE 2,9 (95%-Konfidenzintervall 2,2–3,8) und für postpartale VTE 3,6 (95%-Konfidenzintervall 2,9–4,6), verglichen mit normalgewichtigen Schwangeren [35]. Angesichts dieses Befundes sehen die Autoren der Studie die Bedeutung des Risikofaktors Adipositas in den aktuellen Leitlinien zur VTE-Prophylaxe in der Schwangerschaft, z. B. von ACCP (American College of Chest Physicians) [36], RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) [32] und ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) [37] nur unzureichend repräsentiert. Auch in der deutschen S3-Leitlinie zur VTE-Prophylaxe wird ein BMI > 30 kg/m² nur als Risikofaktor für Nichtschwangere genannt und dessen relative Bedeutung als „mittel“ eingestuft [38].

Schnittentbindung

Im Vergleich zur spontanen Entbindung ist die Schnittentbindung (Sectio) mit einem etwa doppelt so hohen postpartalen Thromboserisiko assoziiert [6]; allerdings ist das absolute Risiko immer noch relativ gering.

Kinderwunschbehandlung

Heute werden bei Frauen mit Sterilität oder (habituellem) Abortneigung häufig „Kinderwunschbehandlungen“ durchgeführt. Bestandteil dieser Behandlungen ist in der Regel die Applikation von Sexualhormonen zur hormonellen Stimulation. Hierdurch wird in Abhängigkeit von Art und Dosierung der verabreichten Hormone eine Steigerung des Thromboserisikos induziert, vor allem im 1. Trimenon der Schwangerschaft [39–41]; dies sollte daher klinisch berücksichtigt werden. Insbesondere nach abgelaufenen thrombotischen Ereignissen und/oder bei Vorliegen einer klinisch relevanten Thrombophilie ist die Durchführung einer hormonellen Stimulation im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung unter Umständen mit einem hohen Risiko behaftet und sollte daher nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, zumal die Hormonapplikation bei bestehender Thromboseeigung formal kontraindiziert ist. Bei gefährdeten Patientinnen empfiehlt sich eine interdisziplinäre Betreuung durch das Kinderwunschzentrum und eine hämostaseologische Einrichtung, um das Thromboserisiko exakt einzuschätzen und ggf. eine optimale Strategie zur Thromboseprophylaxe unter der Stimulation und in einer eventuell nachfolgenden Schwangerschaft zu entwickeln [9, 42].

Prädisponierende Begleiterkrankungen

Bestimmte Erkrankungen können mit einer Steigerung des Thromboserisikos einhergehen und somit auch das VTE-Risiko in Schwangerschaft und Wochenbett erhöhen. Beispielfhaft seien hier Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sowie Infektionen genannt [43–45]. Hingegen geht eine unkomplizierte Varikosis der unteren Extremitäten mit

einer allenfalls geringen Steigerung des Thromboserisikos in der Schwangerschaft einher.

Operative Eingriffe und Immobilisation

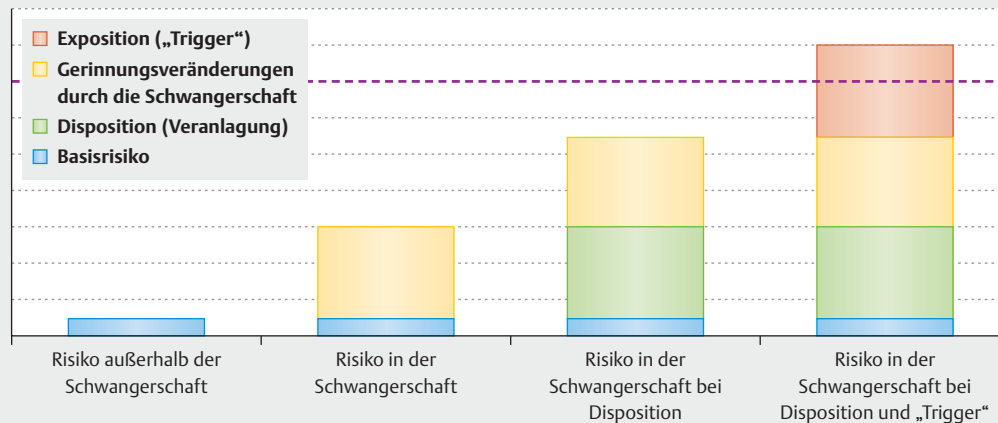
Grundsätzlich erhöhen operative Eingriffe das Thromboserisiko deutlich [46], wobei dieses ggf. durch eine postoperative Immobilität oder Komplikationen im Rahmen des Eingriffs (z. B. Infektion) noch weiter gesteigert wird. Auch unabhängig von einem Eingriff stellt eine Immobilität einen Risikofaktor für VTE, auch in Schwangerschaft und Wochenbett, dar. Gegebenenfalls muss daher das Thromboserisiko im Verlauf der Schwangerschaft anders bewertet werden, wenn bei bestehender Disposition für thrombotische Ereignisse zusätzlich eine Immobilisation eintritt.

Abschätzung des thrombotischen Risikos in der Schwangerschaft

Um die Notwendigkeit einer medikamentösen Thromboseprophylaxe im Rahmen der Schwangerschaft abzuklären, ist eine Abschätzung des Thromboserisikos erforderlich. Hierbei müssen alle bekannten dispositionellen und expositionellen Risikofaktoren der Schwangeren berücksichtigt werden [9, 32, 36, 47–51].

Rationale für die Durchführung einer medikamentösen Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft ist, dass die prothrombotische Verschiebung des hämostatischen Gleichgewichts zusammen mit dispositionellen und expositionellen Risikofaktoren zum Überschreiten einer imaginären „kritischen Schwelle“ führen kann, was dann zur Manifestation thrombotischer Ereignisse führt (► **Abb. 1**). Auf diesem Konzept fußend wurden spezielle Risikoscores für Schwangere entwickelt [32, 52]. Hierbei wird aus den vorliegenden, nach ihrer prothrombotischen Relevanz gewichteten Einzelfaktoren ein Summenscore gebildet, der Aufschluss über die Höhe des Gesamtrisikos der Schwangeren für VTE gibt. Solche Scores können für die Entscheidungsfindung für oder gegen eine medikamentöse Thromboseprophylaxe bzw. für die Überweisung der Patientin an einen Hämostaseologen sehr hilfreich sein.

An dieser Stelle sei noch einmal die Bedeutung etwaiger hereditärer und/oder erworbener thrombotischer Risikofaktoren für das Thromboserisiko in der Schwangerschaft betont. Eine Thrombophilie-Diagnostik sollte dann durchgeführt werden, wenn bereits eine besondere Disposition der Schwangeren für thrombotische Ereignisse vorliegt und sich aus dem zusätzlichen Nachweis einer Thrombophilie Konsequenzen hinsichtlich einer medikamentösen Thromboseprophylaxe ergeben würden. Wichtig ist die Thrombophilie-Diagnostik unter anderem auch in der Planungsphase einer Schwangerschaft, wenn die Familienanamnese der Frau hinsichtlich thrombotischer Ereignisse belastet ist. Die positive Familienanamnese in Kombination mit einer Thrombophilie kann eine Indikation für eine medikamentöse Thromboseprophylaxe in Schwangerschaft und Wochenbett darstellen.



► **Abb. 1** Zusammensetzung des individuellen Thromboserisikos in der Schwangerschaft. Übersteigt das Gesamtrisiko eine imaginäre „kritische Schwelle“ (gestrichelte Linie), so kommt es zur Manifestation des thrombotischen Ereignisses.

Medikamente zur Therapie und Prophylaxe thrombotischer Ereignisse in der Schwangerschaft

Niedermolekulare Heparine

Niedermolekulare Heparine (NMH) stellen die Standardmedikation zur Prophylaxe und Therapie thrombotischer Ereignisse im Rahmen von Schwangerschaft und Wochenbett dar [9, 32, 36, 38, 53–61] und haben die früher verwendeten unfraktionierten Heparine (UFH) inzwischen weitgehend verdrängt. NMH zeichnen sich gegenüber den UFH insbesondere durch das günstigere Nebenwirkungsprofil (bessere Verträglichkeit, geringes Risiko für eine heparininduzierte Thrombozytopenie [HIT]) bei mindestens vergleichbarer Wirksamkeit aus. Eine Übersicht über derzeit verfügbare Heparine und das Pentasaccharid Fondaparinux zeigt

► **Tab. 3.**

Zur *Primär- und Sekundärprophylaxe* von VTE werden NMH im Rahmen der Schwangerschaft in der Regel in einer an der Hochrisikoprophylaxe adaptierten Dosierung eingesetzt. Zur Verfügung stehen hierfür verschiedene NMH, die auch als Fertigspritze für die Selbstapplikation durch die Patientinnen zur Verfügung stehen. Unlängst hat auch Tinzaparin in einer Dosierung von 4500 IE/d die deutsche Zulassung zur Hochrisikoprophylaxe erhalten und steht nun auch als Fertigspritze zur VTE-Prophylaxe in der Schwangerschaft zur Verfügung; laut Fachinformation liegen zum Einsatz von Tinzaparin in der Schwangerschaft Daten von mehr als 2000 Fällen vor.

Zur *Therapie* thrombotischer Ereignisse in der Schwangerschaft werden NMH in therapeutischer Dosierung eingesetzt. Mit Tinzaparin ist hierbei eine therapeutische Antikoagulation mit einer 1-mal täglichen Heparinapplikation möglich, während andere NMH bei therapeutischer Anwendung 2-mal täglich appliziert werden müssen.

Eine Übersicht über die Standarddosierungen von NMH zur Prophylaxe und Therapie schwangerschaftsassoziierter VTE zeigt

► **Tab. 3** Übersicht über parenterale Antikoagulanzen für die Schwangerschaft.

Antikoagulans	mittleres Molekulargewicht (Dalton)	Verhältnis von Anti-Xa- und Anti-IIa-Wirkung	Herstellungsmethode
unfraktioniertes Heparin (UFH)	5 000–30 000	1	–
Dalteparin	6 000	2,5	Hydrolyse mit HNO ₂
Certoparin	5 200	2,2	Hydrolyse mit Isoamylnitrit
Nadroparin	4 500	2,5–4	Hydrolyse mit HNO ₂ und Fraktionierung
Enoxaparin	4 500	3,6	Benzylierung und alkalische β-Elimination
Reviparin	4 150	3,6–6,1	Hydrolyse mit HNO ₂
Tinzaparin	6 500	1,5–2,5	enzymatische β-Elimination
Fondaparinux	1 728	nur Anti-Xa-Effekt	künstliche chemische Synthese

► **Tab. 4** Dosierung von niedermolekularen Heparinen (NMH) und Fondaparinux zur Prophylaxe und Therapie thrombotischer Ereignisse in der Schwangerschaft.

Substanzgruppe	Wirkstoff	Präparat	Dosierung	
			Prophylaxe	Therapie
niedermolekulares Heparin (NMH)	Certoparin	Mono-Embolex® (Aspen)	1 × 3000 IE/d s. c.	2 × tgl. 8000 IE s. c. (vom KG unabhängig)
	Dalteparin	Fragmin® (Pfizer)	1 × 5000 IE/d s. c.	2 × tgl. 100 IE/kgKG s. c. 1 × tgl. 200 IE/kgKG s. c.
	Enoxaparin	Clexane® (Sanofi)	1 × 40 mg/d s. c.	2 × tgl. 1 mg/kgKG s. c.
	Nadroparin	Fraxiparin® (Aspen)	1 × 0,3 ml/d s. c.	2 × tgl. 0,1 ml/10 kgKG s. c.
	Tinzaparin	Innohep® (LEO Pharma)	1 × 4500 IE/d s. c.	1 × tgl. 175 IE/kgKG s. c.
Pentasaccharid	Fondaparinux	Arixtra® (Aspen)	1 × 2,5 mg/d s. c.	< 50 kgKG: 1 × tgl. 5 mg s. c. 50–100 kgKG: 1 × tgl. 7,5 mg s. c. > 100 kgKG: 1 × tgl. 10 mg s. c.

KG = Körpergewicht

► **Tab. 4;** zu betonen ist, dass in begründeten Fällen von diesen Standarddosierungen ggf. abgewichen werden muss.

Fondaparinux

Das Pentasaccharid Fondaparinux stellt eine Alternative zur Prophylaxe und Therapie von VTE in der Schwangerschaft dar [62–65]. Das Präparat zeichnet sich durch eine gute Verträglichkeit und geringe Rate allergischer Reaktionen aus. Allerdings ist Fondaparinux im Gegensatz zu NMH plazentagängig. Zwar wird diese Plazentagängigkeit im Allgemeinen als unproblematisch angesehen, dennoch sollte der Einsatz von Fondaparinux in der Schwangerschaft auf solche Fälle beschränkt werden, bei denen NMH nicht eingesetzt werden können [32, 36, 55]. So etwa bei HIT und bei einer Unverträglichkeit gegenüber (verschiedenen) NMH, insbesondere kutanen allergischen Reaktionen.

Danaparoid

Das Heparinoid Danaparoid stellt prinzipiell ebenfalls eine Alternative für die Prophylaxe und Therapie thrombotischer Ereignisse dar, wenn NMH nach abgelaufener HIT oder allergischen Reaktionen auf die Applikation von NMH nicht eingesetzt werden können. Heute wird Danaparoid im Rahmen einer Schwangerschaft nur noch sehr selten angewendet [66, 67].

Orale Antikoagulanzen

Vitamin-K-Antagonisten (VKA), insbesondere Phenprocoumon und Warfarin, sind plazentagängig; bei ihrem Einsatz in der Schwangerschaft, insbesondere im 1. Trimenon, sind embryotoxische Effekte beschrieben (sog. „Warfarin-Embryopathie“) [68]. Hierdurch verbietet sich ihre Anwendung, insbesondere in der für die Embryonalentwicklung entscheidenden Phase, dem 1. Trimenon der Schwangerschaft. In seltenen Ausnahmefällen, insbesondere bei Frauen mit mechanischem Herzklappenersatz, werden VKA nach dem 1. Trimenon zur Prophylaxe thrombotischer Komplikationen eingesetzt.

Die Erfahrungen mit nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOAK), dem direkten oralen Thrombininhibitor (DTI)

Dabigatran-Etexilat und den oralen Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban im Rahmen der Schwangerschaft sind begrenzt. Diese Antikoagulanzen sind in Schwangerschaft und Stillzeit formal nicht zugelassen. Es geht jedoch aus den wenigen vorliegenden Berichten hervor, dass es bei versehentlicher Anwendung von NOAK im 1. Trimenon der Schwangerschaft offenbar nicht gehäuft zu mütterlichen Komplikationen oder zu einer Schädigung des Embryos kommt; eine Anwendung von NOAK in der Frühschwangerschaft stellt daher nach gegenwärtigem Stand keine hinreichende Begründung für den Abbruch einer Schwangerschaft dar.

Tritt unter Exposition mit VKA oder NOAK eine Schwangerschaft ein, muss die orale Antikoagulation beendet und rasch eine Umstellung auf ein parenterales Antikoagulans, in der Regel ein NMH, vorgenommen werden [9].

Wichtig ist anzumerken, dass der VKA Phenprocoumon sowie die NOAK in der Stillzeit nicht eingesetzt werden sollten. Wird im Rahmen der Stillzeit eine orale Antikoagulation erforderlich, so kann hierfür der VKA Coumadin eingesetzt werden, der nicht in die Muttermilch übergeht. Alternativ kann im Rahmen der Stillzeit natürlich eine parenterale Antikoagulation mit einem NMH oder mit Fondaparinux durchgeführt werden [9].

Laborkontrollen unter antithrombotischer Medikation in der Schwangerschaft

Ein begleitendes Labor-Monitoring unter medikamentöser Prophylaxe oder Therapie einer VTE im Rahmen der Schwangerschaft wird kontrovers diskutiert. Aus Sicht des Autors sind aus verschiedenen Gründen periodische Laborkontrollen anzuraten [9].

Eine gefürchtete Nebenwirkung der Applikation von Heparinen ist die HIT, bei der es sich um ein schwerwiegendes thrombotisches Krankheitsbild handelt. Im Vergleich zum Einsatz von UFH ist das Risiko für eine HIT bei NMH äußerst gering; des Weiteren tritt diese Komplikation ganz überwiegend in gefährdeten operativen Patientenkollektiven auf (z. B. in der Gefäßchirurgie) und ist

im konservativen Fachgebiet, insbesondere auch in der Schwangerschaft, ausgesprochen selten. Somit werden heute routinemäßige Blutbildkontrollen bei Heparinisierung in der Schwangerschaft und im Wochenbett zur ggf. frühzeitigen Erkennung einer HIT nicht mehr empfohlen. Tritt im Rahmen der Schwangerschaft eine Thrombozytopenie unter Heparinisierung auf, so ist eine ursächliche HIT differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen; allerdings stellen Gestationsthrombozytopenie und Immunthrombozytopenie die mit Abstand häufigsten Ursachen einer Thrombozytopenie in der Schwangerschaft dar.

Da der antikoagulatorische Heparineffekt über die Schwangerschaft hinweg aufgrund der physiologischen Veränderungen der Hämostase nicht konstant ist, kann eine Dosissteigerung der Antikoagulation erforderlich werden. Der Effekt der eingesetzten parenteralen Antikoagulanzen (NMH, Fondaparinux, Danaparoid) kann durch Bestimmung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität erfasst werden, wobei das Verfahren auf das verwendete Antikoagulans kalibriert werden sollte. Um die für die Bewertung der Dosierung entscheidenden Spitzenspiegel der eingesetzten Antikoagulanzen zu erfassen, sollte die Blutentnahme ggf. etwa 3–4 Stunden nach letztmaliger Injektion des Antikoagulans erfolgen. Neben der Anti-Faktor-Xa-Aktivität können auch andere Kriterien zur Dosisanpassung der parenteralen Antikoagulanzen im Rahmen der Schwangerschaft herangezogen werden: So können unüblich hohe Aktivierungsmarker (z. B. D-Dimere) auf eine unzureichende Gerinnungshemmung hinweisen und eine Dosissteigerung erfordern.

Schließlich ist anzumerken, dass für die eingesetzten parenteralen Antikoagulanzen, insbesondere NMH, zwar eine große Erfahrung zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit besteht, diese aber formal nicht in der Schwangerschaft zugelassen sind. Somit sollte die Anwendung unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen und es sollten geeignete Kontrollen durchgeführt werden, um eine eventuelle Toxizität zu erkennen. Unter parenteraler Antikoagulation kann es zu hepatotoxischen Nebenwirkungen mit Anstieg der Leberwerte kommen, was eine Umstellung der Antikoagulation erforderlich machen kann. Da bei einer Niereninsuffizienz eine Einschränkung bez. des Einsatzes parenteraler Antikoagulanzen resultieren oder eine Dosisreduktion notwendig werden kann, wird ferner empfohlen, die Nierenfunktion – insbesondere bei therapeutischer Antikoagulation oder bei Risikopatientinnen – zu kontrollieren. Das Akkumulationspotenzial der langkettigen NMH, wie z. B. Tinzaparin und Dalteparin, ist bei Vorliegen einer renalen Funktionsstörung aufgrund eines alternativen Eliminationsweges über das retikuloendotheliale System (RES) am geringsten [62].

Medikamentöse Thromboseprophylaxe in Schwangerschaft und Wochenbett

Wie auch außerhalb der Schwangerschaft ist das Vermeiden einer Immobilität die entscheidende *Basismaßnahme* zur Prävention schwangerschaftsassoziierter VTE. Nach der Entbindung ist eine Frühmobilisation anzustreben, was ggf. durch Krankengymnastik unterstützt werden kann [9]. Hinsichtlich der Indikationsstellung zur medikamentösen Thromboseprophylaxe sind die situative

passagere Thromboseprophylaxe, die Primär- und die Sekundärprophylaxe zu unterscheiden [9, 47–51].

Passagere/situative Prophylaxe

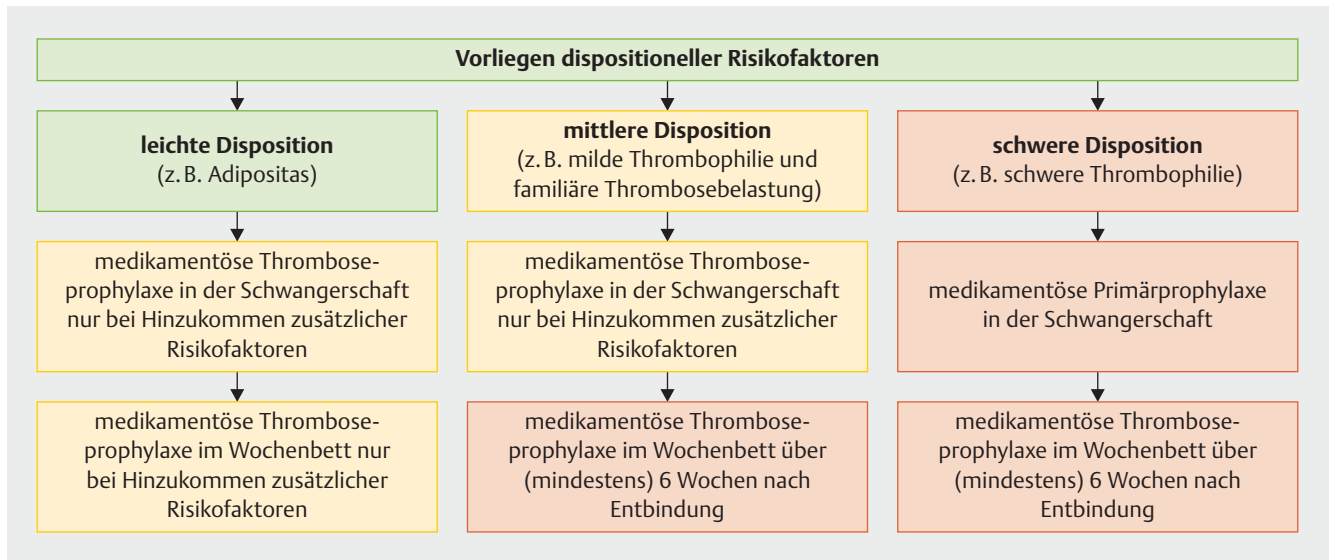
Eine zeitlich begrenzte Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft erfolgt aufgrund passagerer situativer Risikofaktoren bzw. Risikosituationen, die mit einem erhöhten Thromboserisiko der Schwangeren assoziiert sind. Hierzu zählen etwa operative Eingriffe, Immobilisierung, schwere Infekte und Langstrecken(flug)reisen mit einer Reisedauer von über 3–4 Stunden. In solchen Situationen besteht ohnehin ein erhöhtes Thromboserisiko, welches im Rahmen der Schwangerschaft nochmals weiter gesteigert ist. Grundsätzlich ist in allen Fällen, in denen auch außerhalb der Schwangerschaft eine passagere medikamentöse Thromboseprophylaxe erfolgt, eine entsprechende Prophylaxe im Rahmen einer Schwangerschaft durchzuführen; hierbei kann nach den entsprechenden Leitlinien-Empfehlungen vorgegangen werden [38].

Primärprophylaxe

Um die Indikation für eine medikamentöse Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft adäquat stellen zu können, ist eine individuelle Abwägung des Thromboserisikos der Schwangeren unter Berücksichtigung aller bekannten *dispositionellen* und *expositionellen* Risikofaktoren erforderlich. Hierbei ist auch das Vorliegen hereditärer thrombophiler Risikofaktoren von besonderer Bedeutung, vor allem Faktor-V-Leiden-Mutation (Faktor V G1691A), Prothrombinmutation (Faktor II G20210A) sowie Protein-C-, Protein-S- und Antithrombinmangel.

Die Ermittlung des absoluten Thromboserisikos in der Schwangerschaft bei Vorliegen einer genetisch-determinierten Thrombophilie ist nicht unproblematisch, da stets das Vorliegen anderer dispositioneller Risikofaktoren in die Ermittlung des Gesamtrisikos einfließen muss. Auch können gleichzeitig verschiedene thrombophile Risikofaktoren vorliegen, was dann das thrombotische Risiko – ggf. *übermultiplikativ* – erhöhen kann. So ist beispielsweise die heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation bei ansonsten fehlender Disposition mit einem Thromboserisiko von ca. 0,3% in der Schwangerschaft assoziiert [10, 23]; daher ist diese Mutation alleine keine Indikation für eine medikamentöse Primärprophylaxe in der Schwangerschaft. Hingegen rechtfertigt die homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation mit einem Thromboserisiko von ca. 1,5% und die Kombination von heterozygoter Faktor-V-Leiden- und heterozygoter Prothrombinmutation mit einem Risiko von ca. 5% in der Schwangerschaft [10, 23] in der Regel eine medikamentöse Primärprophylaxe in der Schwangerschaft, auch wenn keine sonstigen dispositionellen Risikofaktoren vorliegen. Berücksichtigt werden muss, dass die genannten absoluten Risiken sich noch deutlich erhöhen, wenn andere dispositionelle Risikofaktoren für VTE vorliegen. Beispielsweise führt die positive Familienanamnese für VTE zu einer ca. 2–4-fachen Risikosteigerung, die Adipositas verdoppelt bis verdreifacht das Thromboserisiko, und bei höherem Schwangerenalter steigt das Thromboserisiko ebenfalls an.

Während bei einer leichten Disposition für thrombotische Ereignisse (etwa einem BMI von 25–30 kg/m²) in der Regel keine medikamentöse Primärprophylaxe in Schwangerschaft und Wochenbett per se erforderlich ist, wird bei mittlerer Disposition – in der Regel bei Kombination einer milden Thrombophilie mit



► **Abb. 2** Primärprophylaxe thrombotischer Ereignisse im Rahmen der Schwangerschaft bei Vorliegen dispositioneller Risikofaktoren.

einem anderen dispositionellen Risikofaktor – primär eine medikamentöse Thromboseprophylaxe im Wochenbett empfohlen. Treten im Rahmen der Schwangerschaft zusätzliche Risikofaktoren auf, die das Thromboserisiko fördern, wird ggf. bereits in der Schwangerschaft eine medikamentöse Thromboseprophylaxe eingeleitet. Bei schwerer Disposition für thrombotische Ereignisse, etwa schwerer Thrombophilie, erfolgt über die gesamte Schwangerschaft eine medikamentöse Thromboseprophylaxe. Grundsätzlich wird eine in der Schwangerschaft begonnene medikamentöse Thromboseprophylaxe aufgrund des postpartal gipfelnden Thromboserisikos im Wochenbett zumeist für ca. 6 Wochen nach der Entbindung fortgeführt. Wird im Rahmen der Entbindung eine rückenmarksnahe Anästhesie (PDA) oder eine Sectio durchgeführt, so ist ein Abstand von mindestens 12 Stunden zwischen letzter Heparinabgabe und Durchführung der Intervention bzw. der Entbindung einzuhalten [9, 32].

Ein allgemeiner Algorithmus (► **Abb. 2**) sowie ein Algorithmus bei Vorliegen einer Thrombophilie (► **Abb. 3**) zur medikamentösen Primärprophylaxe im Rahmen einer Schwangerschaft sind grafisch dargestellt.

Sekundärprophylaxe

Bei Patientinnen mit anamnestisch vor der Schwangerschaft aufgetretenen VTE besteht in der Schwangerschaft ein erhöhtes Rezidivrisiko, welches je nach vorliegender Konstellation bei 10–20% liegen kann. Daher erhalten diese Frauen in der Regel eine medikamentöse Thromboseprophylaxe, insbesondere nach spontan aufgetretenen Ereignissen oder Ereignissen mit hormonellem Auslöser (unter hormoneller Kontrazeption, Hormon[ersatz]therapie [HRT] oder in einer früheren Schwangerschaft). Bei Patientinnen mit einem starken transienten Risikofaktor, etwa nach schwerem Trauma oder großem operativen Eingriff, ist ggf. Zuzuwarten gerechtfertigt. Da das Thromboserisiko und auch das Rezidivrisiko nach abgelaufenem Ereignis von Beginn der Schwangerschaft an erhöht sind, wird die medikamentöse Thrombosepro-

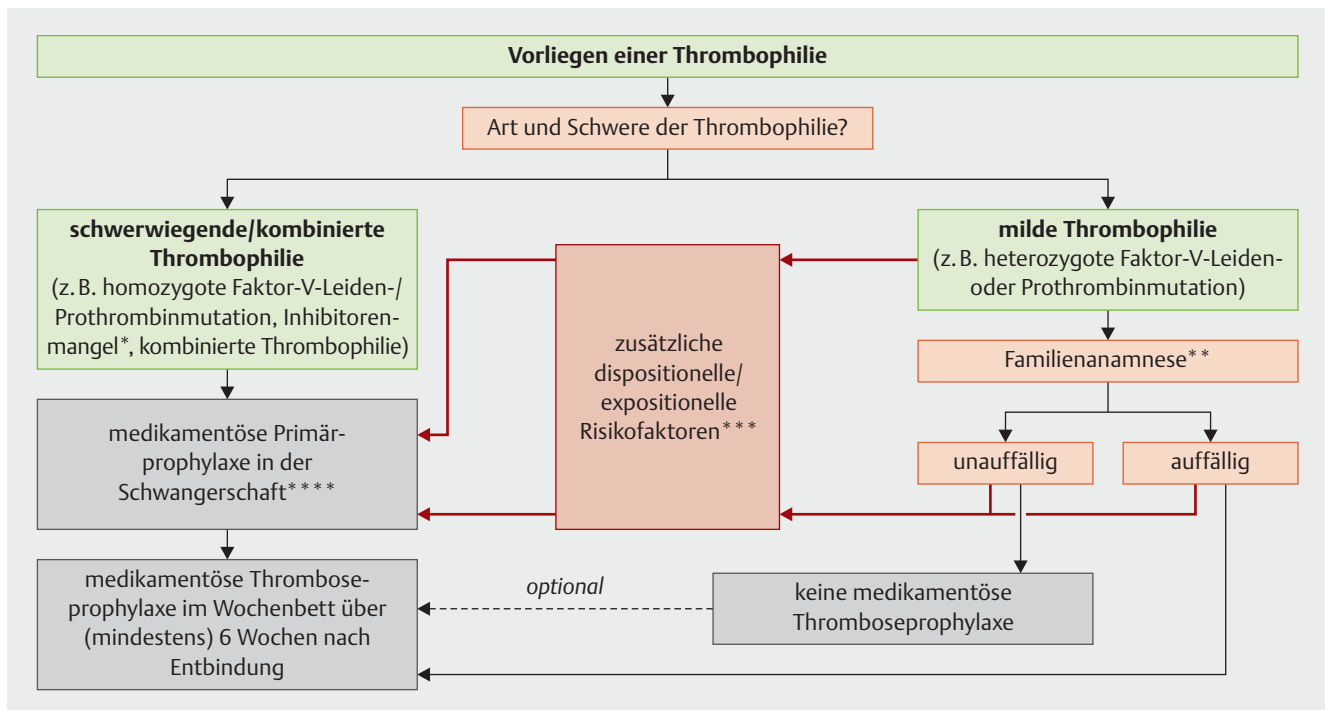
phylaxe bei Eintritt einer Schwangerschaft zeitnah begonnen und in der Regel über 6 Wochen postpartal fortgeführt; bei Persistenz situativer Risikofaktoren über mehr als 6 Wochen nach Entbindung kann ggf. eine weitere Verlängerung der medikamentösen Thromboseprophylaxe erforderlich werden [47–51]. Bei therapeutischer Heparinisierung ist zwischen letzter Heparinabgabe und Entbindung – insbesondere bei Durchführung einer PDA – ein zeitlicher Mindestabstand von 24 Stunden einzuhalten [32]. Nichtbeachten dieses Intervalls kann das Risiko für Blutungskomplikationen, insbesondere im Rahmen der PDA, deutlich erhöhen. Bei hohem Thromboserisiko kann UFH intravenös noch bis 4–6 Stunden vor dem Eingriff gegeben werden; kann das entsprechende Intervall nicht eingehalten werden, so ist ggf. auf die Durchführung einer PDA zu verzichten [9, 69].

Einen Algorithmus zur medikamentösen Sekundärprophylaxe in der Schwangerschaft nach abgelaufenen thrombotischen Ereignissen zeigt ► **Abb. 4**.

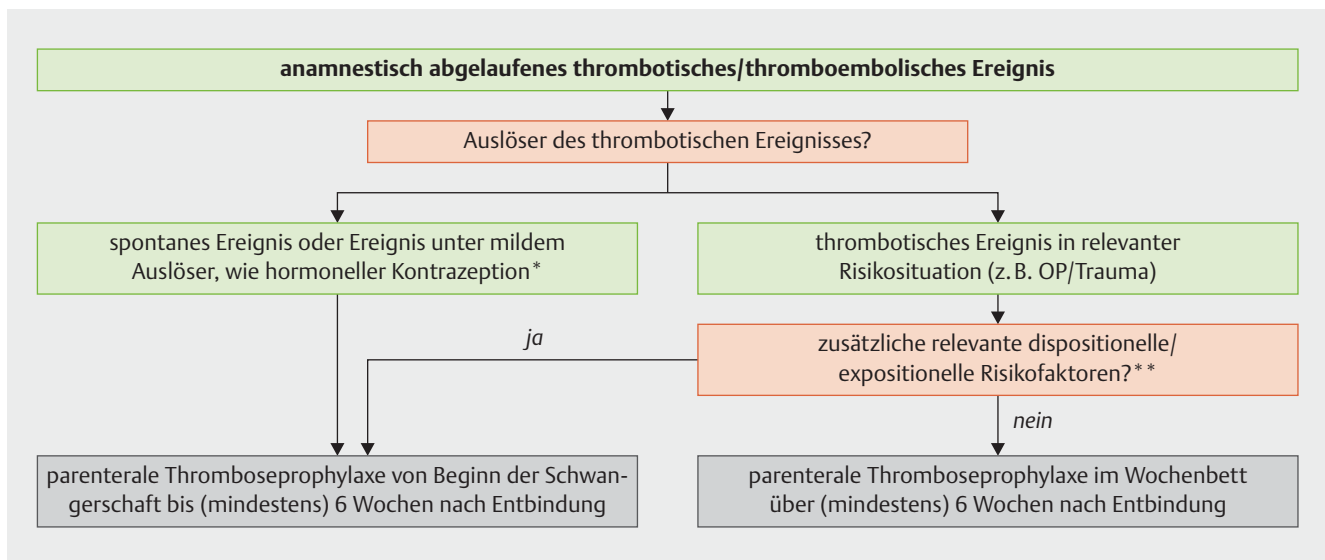
Antikoagulation bei thrombotischen Ereignissen in der Schwangerschaft

Tritt im Rahmen einer Schwangerschaft eine tiefe Venenthrombose mit oder ohne begleitende Lungenembolie auf, so wird eine therapeutische Antikoagulation erforderlich; diese wird in der Regel mit einem NMH in therapeutischer Dosierung durchgeführt, in Ausnahmefällen mit Fondaparinux in therapeutischer Dosierung [47–51]. Eine Dosisreduktion erfolgt während der Antikoagulationsdauer nicht, sofern keine besonderen Umstände – etwa eine vermehrte Blutungsneigung – unter der Antikoagulation vorliegen [9].

Grundsätzlich wird die Antikoagulation über mindestens 3 Monate durchgeführt und stets über einen Zeitraum von 6 Wochen postpartal fortgeführt, da das thrombotische Risiko im Wochenbett „gipfelt“. Postpartal kann die Antikoagulation entweder wei-



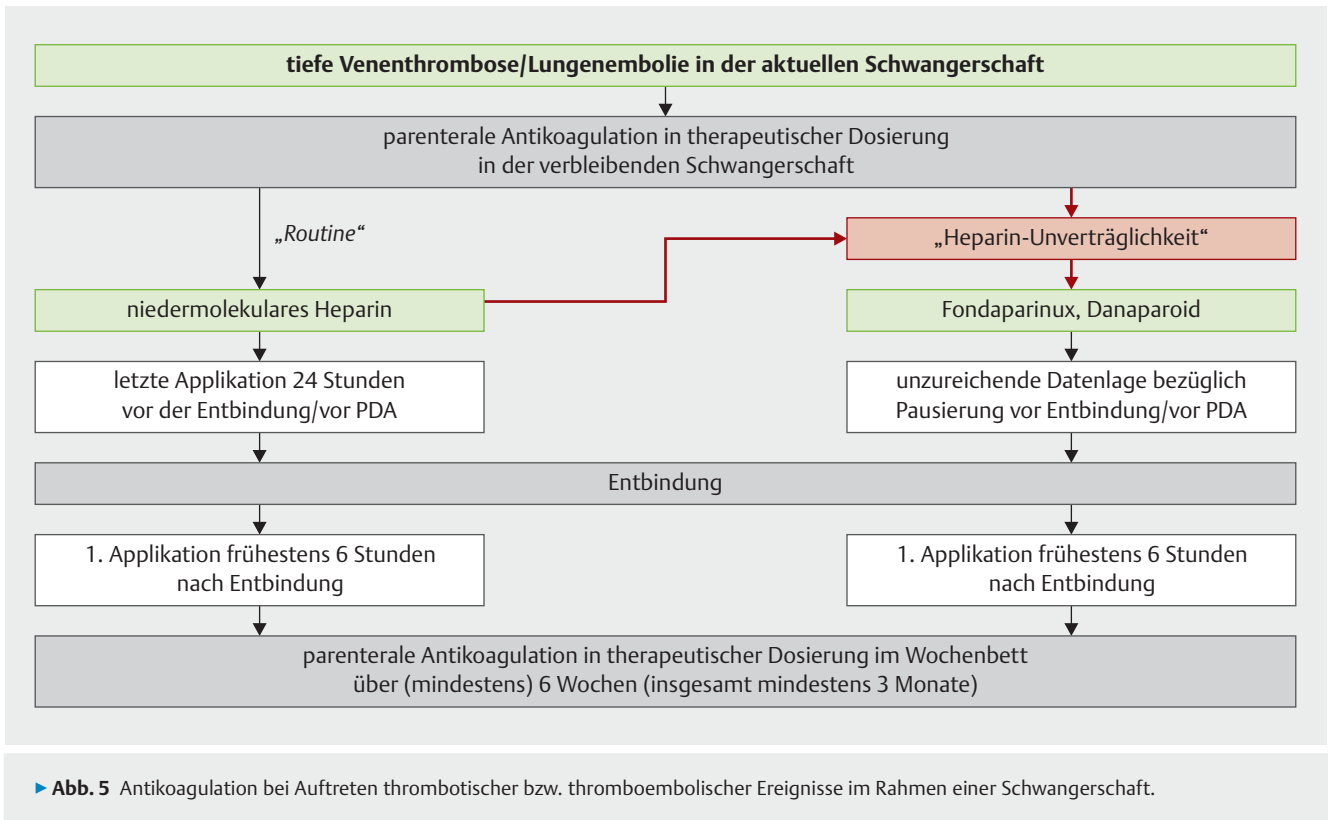
► **Abb. 3** Primärprophylaxe thrombotischer Ereignisse im Rahmen der Schwangerschaft bei Vorliegen einer Thrombophilie. * Abhängig von Art und Schwere des Inhibitorenmangels. ** Tiefe Venenthrombose insbesondere bei Verwandten 1. Grades. *** Abhängig von Art und Ausprägung des Risikofaktors, ggf. wiederholte Überprüfung in der Schwangerschaft erforderlich. **** Bei im Rahmen der Schwangerschaft durchgeführter medikamentöser Thromboseprophylaxe wird diese in der Regel auch über 6 Wochen postpartal fortgeführt.



► **Abb. 4** Sekundärprophylaxe nach abgelaufenen VTE in der Schwangerschaft. * Insbesondere hormonell getriggerte Ereignisse (unter hormoneller Kontrazeption, Hormon[ersatz]therapie [HRT] oder in früherer Schwangerschaft). ** Ggf. wiederholte Überprüfung auf erworbene/expositionelle Risikofaktoren im Rahmen der Schwangerschaft erforderlich.

ter parenteral durchgeführt werden oder aber eine Oralisierung erfolgen. Es ist aber zu berücksichtigen, dass alle derzeit verfügbaren NOAK in der Stillzeit kontraindiziert sind und dass der in Deutschland ganz überwiegend eingesetzte VKA Phenprocou-

mon in die Muttermilch übergeht und einen Vitamin-K-Mangel beim Neugeborenen induzieren oder verstärken kann. Daher kommt für die orale Antikoagulation in der Stillzeit derzeit lediglich Warfarin in Betracht, das nicht in die Muttermilch übergeht



► **Abb. 5** Antikoagulation bei Auftreten thrombotischer bzw. thromboembolischer Ereignisse im Rahmen einer Schwangerschaft.

und daher auch in der Stillzeit zugelassen ist. Die Einstellung auf Warfarin muss ggf. überlappend mit der parenteralen Antikoagulation begonnen werden; letzere kann beendet werden, wenn nach Aufsättigung der INR-Wert unter Warfarin im angestrebten Zielbereich (i. d. R. 2,0–3,0) liegt. Ist etwa bei Frauen mit wiederholten VTE eine dauerhafte Antikoagulation erforderlich, so kann diese nach Beendigung der Stillzeit oder bei nicht stillenden Frauen oralisiert werden, wobei dann alternativ ein NOAK (derzeit sind die Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban sowie der direkte orale Thrombininhibitor [DTI] Dabigatran-Etexilat verfügbar) oder ein VKA, in der Regel Phenprocoumon, eingesetzt werden können [9].

Einen Algorithmus zur Antikoagulation bei schwangerschaftsassozierten thrombotischen Ereignissen zeigt ► **Abb. 5**.

Nach schwangerschaftsassozierten thrombotischen Ereignissen ist wie bei sonstigen thrombotischen Ereignissen in definierter Risikosituation in der Regel keine langfristige bzw. dauerhafte Antikoagulation erforderlich. Abweichungen hiervon können sich jedoch ergeben, wenn eine ausgeprägte Disposition für thrombotische Ereignisse besteht bzw. ein künftig stark erhöhtes Rezidivrisiko angenommen wird; dies kann beispielsweise bei Vorliegen einer schwerwiegenden Thrombophilie oder bei rezidivierenden thrombotischen Ereignissen der Fall sein. Zur Klärung dieser Frage empfiehlt sich in entsprechenden Fällen eine Vorstellung betroffener Patientinnen in einer Gerinnungsambulanz.

Auch wenn nach schwangerschaftsassozierten VTE keine dauerhafte Antikoagulation erfolgt, ergeben sich folgende Konsequenzen [9]:

- Auf die Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva ist nach schwangerschaftsassozierten und sonstigen hormonell getriggerten Ereignissen nach Möglichkeit zu verzichten; ggf. kann ein reines Gestagenpräparat („Minipille“) zur Kontrazeption eingesetzt werden. Hierbei sind allerdings formal-juristische Aspekte zu beachten, da gemäß Fachinformation auch „Minipillen“ nach VTE kontraindiziert sind.
- In Risikosituationen sollte nach schwangerschaftsassozierten Ereignissen ggf. eine medikamentöse Thromboseprophylaxe, in der Regel mit einem NMH, durchgeführt werden.
- In einer Folgeschwangerschaft ist gemäß Leitlinie nach bereits abgelaufenem schwangerschaftsassozierten Ereignis in einer Vorschwangerschaft eine medikamentöse Thromboseprophylaxe, in der Regel mit NMH, vom Eintritt der Schwangerschaft an bis (mindestens) 6 Wochen postpartal indiziert.

Interessenkonflikt

Dr. Sucker hat von pharmazeutischen Unternehmen, die parenterale Antikoagulanzen zur Anwendung während der Schwangerschaft herstellen (Aspen, LeoPharma, Sanofi), sowie von Unternehmen, die Geräte und Reagenzien für Laboranalysen im Bereich der Hämostase anbieten (Werfen, Stago), Zahlungen für Vorträge und die Mitgliedschaft in Beiräten erhalten.

Literatur

- [1] Say L, Chou D, Gemmill A et al. Global causes of maternal deaths: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014; 2: e329–e338
- [2] De Stefano V, Martinelli I, Rossi E et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol* 2006; 135: 386–391
- [3] Gherman RB, Goodwin TM, Leung B et al. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 730–734
- [4] Heit JA, Kobbervig CE, James AH et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy and postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005; 143: 697–706
- [5] Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium – a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 233.e1–233.e7
- [6] Lindqvist P, Dahlbäck B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 595–599
- [7] Sharma S, Monga D. Venous thromboembolism during pregnancy and the post-partum period: Incidence and risk factors in a large Victorian health service. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48: 44–49
- [8] Simpson EL, Lawrenson RA, Nighingale AL et al. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG* 2001; 108: 56–60
- [9] Sucker C. *Klinische Hämostaseologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe*. Berlin, Boston: De Gruyter; 2017
- [10] Zotz RB, Sucker C, Gerhardt A. Thrombophile Hämostasestörung in der Schwangerschaft. *Haemostaseologie* 2008; 28: 455–464
- [11] Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S et al. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 132: 4–10
- [12] Parunov LA, Soshitova NP, Ovanesov MV et al. Epidemiology of venous thromboembolism (VTE) associated with pregnancy. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2015; 105: 167–184
- [13] Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16: 153–168
- [14] Cadroy Y, Grandjean H, Pichon J et al. Evaluation of six markers of haemostatic system in normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension or pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 416–420
- [15] Eichinger S. D-dimer testing in pregnancy. *Semin Vasc Med* 2005; 5: 375–378
- [16] Hoke M, Kyrle PA, Philipp K et al. Prospective evaluation of coagulation activation in pregnant women receiving low-molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 2004; 91: 935–940
- [17] Cerneca F, Ricci G, Simeone R et al. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased level of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 73: 31–36
- [18] Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol* 2014; 5: 65
- [19] Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 104–110
- [20] Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M et al.; Recurrence of a clot in This Pregnancy Study Group. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1439–1444
- [21] Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood* 2002; 100: 1060–1062
- [22] Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 949–954
- [23] Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann RE et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000; 342: 374–380
- [24] Gerhardt A, Scharf RE, Zotz RB. Effect of hemostatic risk factors on the individual probability of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *Thromb Haemost* 2003; 90: 77–85
- [25] Ogunyemi D, Cuellar F, Ku W et al. Association between inherited thrombophilias, antiphospholipid antibodies, and lipoprotein A levels and venous thromboembolism in pregnancy. *Am J Perinatol* 2003; 20: 17–24
- [26] Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR et al. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 632–637
- [27] Robertson L, Wu O, Langhorne P et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006; 132: 171–196
- [28] Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP et al. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995; 85: 1504–1508
- [29] Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: Prevalence, risk, and interaction. *Sem Hematol* 1997; 34: 171–187
- [30] Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1222–1231
- [31] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306
- [32] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green-Top Guideline No. 37a, 2015. Online: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>; Stand: 01.06.2019
- [33] Larsen TB, Sørensen HT, Gislum M et al. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study. *Thromb Res* 2007; 120: 505–509
- [34] Liston F, Davies GA. Thromboembolism in the obese pregnant woman. *Semin Perinatol* 2011; 35: 330–334
- [35] Butwick AJ, Bentley J, Leonard SA et al. Prepregnancy maternal body mass index and venous thromboembolism: a population-based cohort study. *BJOG* 2019; 126: 581–588
- [36] Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl.): e691S–e736S
- [37] James A; Committee on Practice Bulletins–Obstetrics. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 718–729
- [38] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), 2. komplett überarbeitete Auflage, Stand 15.10.2015. Online: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/003-001.html>; Stand: 01.07.2019
- [39] Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril* 2012; 97: 95–100
- [40] Henriksson P, Westerlund E, Wallén H et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ* 2013; 346: e8632

- [41] Grandone E, Di Micco PP, Villani M et al.; RIETE Investigators. Venous Thromboembolism in Women Undergoing Assisted Reproductive Technologies: Data from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2018; 118: 1962–1968
- [42] Chan WS, Dixon ME. The “ART” of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. *Thromb Res* 2008; 121: 713–726
- [43] Hansen AT, Erichsen R, Horváth-Puhó E et al. Inflammatory bowel disease and venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 702–708
- [44] Fornaro R, Caristo G, Stratta E et al. Thrombotic complications in inflammatory bowel diseases. *G Chir* 2019; 40: 14–19
- [45] Lee JJ, Pope JE. A meta-analysis of the risk of venous thromboembolism in inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: 435. doi:10.1186/s13075-014-0435-y
- [46] Sweetland S, Green J, Liu B et al.; Million Women Study collaborators. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 339: b4583. doi:10.1136/bmj.b4583
- [47] Bates SM. Management of pregnant women with thrombophilia or a history of venous thromboembolism. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 2007: 143–150
- [48] Bates SM. Pregnancy-associated venous thromboembolism: prevention and treatment. *Semin Hematol* 2011; 48: 271–284
- [49] James AH, Jamison MG, Branciazio LR et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1311–1315
- [50] James AH. Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 277–285
- [51] James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 326–331
- [52] Chauleur C, Gris JC, Laporte S et al. Use of the Delphi method to facilitate antithrombotics prescription during pregnancy. *Thromb Res* 2010; 126: 88–92
- [53] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. Green-top Guideline No. 37b, April 2015. Online: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37b.pdf>; Stand: 01.06.2019
- [54] Linnemann B, Scholz U, Rott H et al.; Working Group in Women’s Health of the Society of Thrombosis and Hemostasis. Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism – position paper from the Working Group in Women’s Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Vasa* 2016; 45: 103–118
- [55] Chan WS, Rey E, Kent NE; VTE in Pregnancy Guideline Working Group; Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36: 527–553
- [56] D’Ippolito S, Ortiz AS, Veglia M et al. Low molecular weight heparin in obstetric care: a review of the literature. *Reprod Sci* 2011; 18: 602–613
- [57] Lepercq J, Conrad J, Borel-Derlon A et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* 2001; 108: 1134–1140
- [58] Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH et al. Safety of low-molecular weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 81: 668–672
- [59] Shapiro NL, Kominiarek MA, Nutescu EA et al. Dosing and monitoring of low-molecular-weight heparin in high-risk pregnancy: single-center experience. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 678–685
- [60] Johansen KB, Balchen T. Tinzaparin and other low-molecular-weight heparins: what is the evidence for differential dependence on renal clearance? *Exp Hematol Oncol* 2013; 2: 21. doi:10.1186/2162-3619-2-21
- [61] Le Templier G, Rodger MA. Heparin-induced osteoporosis and pregnancy. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 403–407
- [62] Czurzyński M, Jankowski K, Pietrzak B et al. Use of fondaparinux in a pregnant woman with pulmonary embolism and heparin-induced thrombocytopenia. *Med Sci Monit* 2011; 17: 56–59
- [63] Dempfle CE. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med* 2004; 350: 1914–1915
- [64] Gerhardt A, Zotz RB, Stockschlaeder M et al. Fondaparinux is an effective alternative anticoagulant in pregnant women with high risk of venous thromboembolism and intolerance to low-molecular-weight heparins and heparinoids. *Thromb Haemost* 2007; 97: 496–497
- [65] Knol HM, Schultinge L, Erwich JJ et al. Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1876–1879
- [66] Lindhoff-Last E, Kreutzenbeck HJ, Magnani HN. Treatment of 51 pregnancies with danaparoid because of heparin intolerance. *Thromb Haemost* 2005; 93: 63–69
- [67] Magnani HN. An analysis of clinical outcomes of 91 pregnancies in 83 women treated with danaparoid (Orgaran). *Thromb Res* 2010; 125: 297–302
- [68] Holzgreve W, Carey JC, Hall BD. Warfarin-induced fetal abnormalities. *Lancet* 1976; 2(7991): 914–915
- [69] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. Aktueller Stand: 10. Oktober 2015. Online: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002l_S2k_VTE_2016-01.pdf; Stand: 01.07.2019