



# Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft?

>...|

Liebe Kolleginnen,  
liebe Kollegen!

Thrombosen, also die unerwünschte Bildung von Blutgerinnseln, sind ein wichtiges Problem der medizinischen Praxis. Die Bildung von Thrombosen wird durch 3 verschiedene Faktoren gefördert:

1. Veränderung der Gefäßwand (z.B. Arteriosklerose)
2. Verlangsamung der Blutströmung (z.B. lange Bettruhe, Flüge)
3. Verstärkung der Gerinnungstendenz (z.B. Unfälle, Operationen)

Thrombosen können letal verlaufen, weil die entstandenen Thromben Blutgefäße verstopfen und auf diese Weise z.B. eine Lungenembolie oder einen Schlaganfall auslösen können. Deshalb wird der Thromboseprophylaxe ein großer Stellenwert eingeräumt. Während bei arteriellen Thrombosen Veränderungen der Blutgefäßwand (z.B. Arteriosklerose) als Ursache im Vordergrund stehen, bilden sich venöse Thrombosen vor allem bei einer Verringerung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes (z.B. Immobilisation, Varizen). Zu den typischen Indikationen für eine Thromboseprophylaxe gehören unter anderem Operationen (z.B. orthopädische Eingriffe), Vorhofflimmern, Unfälle (schwere Knochenbrüche oder Weichteilverletzungen), Immobilisation (Bettlägerigkeit) und verschiedene Erkrankungen der Blutgefäße (Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz, vor allem Hirninfarkt).

Sie haben wahrscheinlich von dem tragischen Fall der jungen Frau gehört, die nach einem langen Überseeflug (Immobilisation) an einer Thrombose verstorben ist. Dies ist sicherlich ein Einzelfall. Normalerweise ist eine medikamentöse Thromboseprophylaxe vor einem Langstreckenflug bei einem gesunden Menschen nicht notwendig. Hier genügt es in den meisten Fällen hin und wieder aufzustehen sowie die Wadenmuskulatur mittels entsprechender Übungen regelmäßig zu betätigen. Anders liegt der Fall bei Menschen, die ein erhöhtes Thromboserisiko aufweisen. Grundsätzlich gilt, dass jedes durchgemachte thrombotische Ereignis mit einem erhöhten Risiko einer zweiten Thrombose verbunden ist. Zu weiteren Faktoren, die ein erhöhtes Thromboserisiko nach sich ziehen, gehören – neben den oben bereits genannten – unter anderem auch die Einnahme von Kontrazeptiva bei

Raucherinnen, eine erhöhte Thrombozytenzahl (Thrombozytose), Diabetes mellitus, ein hohes Lebensalter und Störungen des Gerinnungssystems, die auch genetisch bedingt sein können. In solchen Fällen kann auch bei Langstreckenflügen eine Thromboseprophylaxe – z.B. durch niedermolekulare Heparine (u.a. Dalteparin, Enoxaparin) – sinnvoll sein. Der Vorteil niedermolekularer Heparine gegenüber Standardheparin besteht in der einfacheren Anwendung (einmal täglich subkutan).

## Thrombosen in der Schwangerschaft

Obwohl Thrombosen in der Schwangerschaft eher selten sind (0,05–0,1 %), stellen sie einen wichtigen Grund für maternale Todesfälle dar. Es wird davon ausgegangen, dass auch hier eine bereits durchgemachte Thrombose einen besonderen Risikofaktor darstellt. Diese Einschätzung hat dazu geführt, dass von verschiedenen Seiten eine prä- und postnatale Thromboseprophylaxe mit Heparin bei Schwangeren mit Thrombosen in der Anamnese empfohlen wird. Die hierfür zugrunde gelegte Datenlage ist allerdings nicht eindeutig. Darüber hinaus ist die Gabe von Heparin mit nicht unerheblichen Risiken verbunden, zu welchen vor allem Blutungen und Osteoporose zählen. Außerdem ist die Therapie teuer und für die betroffenen Patientinnen sehr unbequem, auch wenn sie – im Gegensatz zu den Cumarinen – für den Fetus keine Gefahr darstellt (keine Penetration durch die Placentarschranke). In der klinischen Studie, die ich Ihnen heute vorstellen möchte, wurde der Stellenwert einer Thromboseprophylaxe vor der Entbindung bei Schwangeren mit venöser Thromboembolie in der Vorgeschichte geprüft (Brill-Edwards et al., N Engl. J. Med. 2000;343:1439-44).

## Die Patientinnen der Studie

Es wurden insgesamt 125 Schwangere (< 20. Woche) mit einem mittleren Alter von  $30 \pm 5$  Jahren, die eine einzelne tiefe Beinvenenthrombose in der Anamnese aufwiesen, in die Studie einbezogen. Ausgeschlossen wurden Schwangere, bei welchen (1) die Thrombose weniger als 3 Monate zurücklag, (2) mehrere thrombotische Episoden aufgetreten waren und (3) Laborergebnisse mit Hinweis auf eine verstärkte Blutgerin-



>> FORTSETZUNG VON SEITE 3

nungsneigung vorlagen (z.B. Faktor V Leiden, eine Mutation des Gerinnungsfaktors V). Von 95 der 125 Schwangeren wurde eine Plasmaprobe für die Labordiagnostik gewonnen. Keine der Frauen erhielt eine Thromboseprophylaxe vor der Entbindung, während innerhalb der ersten 24 h nach der Geburt eine Therapie mit unfraktioniertem Heparin (5000 oder 7500 U 2-mal täglich s.c.) kombiniert mit Warfarin begonnen wurde. Bei der Entlassung aus der stationären Behandlung wurde die Heparinbehandlung abgesetzt. Dagegen erhielten die Frauen weiterhin Warfarin in einer Dosis, die zu einem INR (International Normalized Ratio) von 2-3 führte (Heute erfolgt die Einstellung einer antikoagulatorischen Pharmakotherapie nach dem INR. Je größer dieser Wert, umso stärker ist die Cumarin-Wirkung. Unter der Therapie werden Werte von 2-4 angestrebt, was einem Quickwert von 35-20 % entspricht). Daran schlossen sich eine telefonische Nachkontrolle (3 Monate postpartum) sowie ein weiterer Klinikbesuch zur Beendigung der Warfarin-Therapie an.

**Die Assoziation von Thrombosen mit bestimmten Risikofaktoren**

Während der Studie trat bei 3 von 125 Schwangeren vor der Entbindung eine wiederholte Thrombose auf. In einem der Fälle kam es bereits in der 9. Schwangerschaftswoche zu einer Lungenembolie. Die weitere Analyse der Studie zeigte dann, dass diese thrombotischen Ereignisse mit der Konstellation der Risikofaktoren zusammenhängen. So stellte sich heraus, dass entweder eine Primärthrombose ohne bekann-

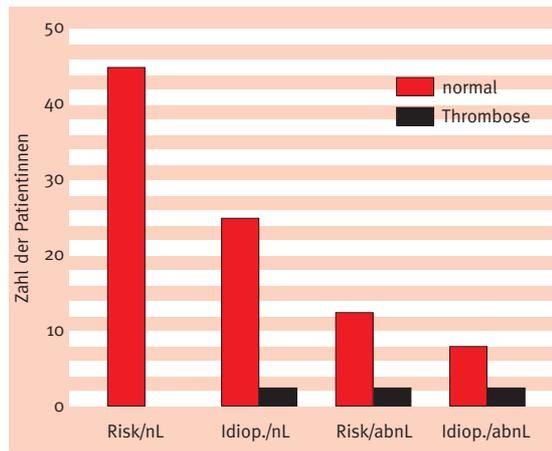
Temporärer Risikofaktor	Zahl
Schwangerschaft	31
Orale Kontrazeptiva	20
Operation	16
Trauma	12
Immobilisierung	4
Chemotherapie	1

**Tabelle 1:**  
**Temporäre Risikofaktoren beim primären thromboembolischen Ereignis der Studienteilnehmerinnen.**

ten Risikofaktor (idiopathisch) oder abnormale Laborwerte (z.B. Faktor V Leiden) prädisponierend wirken (Abb. 1). In krassem Gegensatz dazu trat bei den 44 Studienteilnehmerinnen, deren Primärthrombose mit einem temporären Risikofaktor assoziiert war (Tab. 1) und die normale Laborwerte aufwiesen, keine Thrombose auf (Abb. 1). Ähnliches galt auch für die

**Gendiagnostik zur Risikostratifizierung**

Ein weiteres Ergebnis der Studie ist, dass spezifische Mutationen von Genen, die für wichtige Gerinnungsproteine kodieren, von besonderer Bedeutung für das Thromboserisiko während der Schwangerschaft sind. Damit werden Daten früherer Studien bestätigt. In einer erst kürzlich publizierten Arbeit zu dieser Thematik konnten Gerhardt et al. zeigen, dass die Kombination von nur zwei solcher Mutationen das Throm-



**Abbildung 1:**  
**Temporäre Risikofaktoren (Risk) und normale (nL) bzw. abnormale Labortests beim primären thromboembolischen Ereignis der Studienteilnehmerinnen.**

boserisiko drastisch erhöht (Gerhardt et al., N Engl. J. Med. 2000;342:374-380). Untersucht hatten die Autoren u.a. Mutationen der Gene für Faktor V und für Prothrombin bei 119 Frauen, die während der Schwangerschaft eine Thrombose erlitten hatten. Während Trägerinnen von nur einer Mutation bereits ein 9,0-fach (Faktor V) bzw. ein 10,8-fach (Prothrombin) höheres relatives Thromboserisiko aufwiesen, waren Trägerinnen beider Mutationen mit einem 69-fach höherem relativen Thromboserisiko belastet. Vergleicht man die Prävalenz solcher Mutationen zwischen den beiden Studien, fallen allerdings große Unterschiede auf. Während die Prävalenz der Faktor V Mutation in der Studie von Gerhardt et al. 43,7 % betrug, berichten Brill-Edwards et al. eine Prävalenz von 11,6 %. Diese Zahlen machen zwar die Unsicherheiten deutlich, die eine gendiagnostische Risikostratifizierung in sich birgt, sie zeigen aber auch, welche große Rolle Mutationen von „Gerinnungs-Genen“ für das Thromboserisiko während der Schwangerschaft spielen.

**Fazit**

Brill-Edwards et al. kommen nach ihrer Studie zu dem Schluss, dass das Risiko eines thrombotischen Ereignisses in der Schwangerschaft bei Frauen, die ein thromboembolisches Ereignis in der Anamnese aufweisen, insgesamt gering ist. Solche Schwangeren sind jedoch stärker gefährdet, wenn (1) die erste Thrombose keine erkennbare Ursache hatte und (2) bestimmte Mutationen von Genen vorliegen, die für wichtige Gerinnungsfaktoren (Faktor 5, Prothrombin) kodieren. Die Autoren empfehlen zwar eine entsprechende Diagnostik sowie eine Antikoagulation nach der Geburt, halten jedoch eine routinemäßige antikoagulatorische Therapie vor der Geburt, – angesichts der Therapierisiken – für nicht gerechtfertigt.

**Thrombosetagung in Düsseldorf**

Abschließend möchte ich Sie im Namen des Tagungspräsidenten, Herrn Prof. Dr. Karsten Schrör, Leiter des Institutes für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie, der auch den Hauptartikel dieser Ausgabe verfasst hat, herzlich zu der 45. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V., vom 14.-17.2.2000 in Düsseldorf einladen.

Herzlichst Ihr



**EIN BERICHT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT**