10. SAPP Tagung

Gerinnungsstörungen und Antikoagulation in Schwangerschaft und Stillzeit

Barbara Lardi

Während der Schwangerschaft treten komplexe physiologische Veränderungen im Gerinnungssystem auf. Wie Gerinnungsstörungen oder Blutungen in Schwangerschaft und Stillzeit heute behandelt werden, wurde am 16. November 2017 an der 10. Jahrestagung der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Perinatale Pharmakologie (SAPP) diskutiert.

Die Konzentrationen vieler Gerinnungsfaktoren verändern sich während der Schwangerschaft: prokoagulatorische Faktoren steigen an, die Fibrinolysekapazität und natürlichen Gerinnungsinhibitoren sinken und die Plättchenmikropartikel steigen an (vergleiche Abbildung 1). Diese physiologischen Anpassungen während der Schwangerschaft zielen darauf ab, dass die Frau unter und nach der Geburt nicht verblutet. Insgesamt wird also ein prothrombotischer Status mit einem ungefähr vierfach erhöhten Thromboserisiko generiert.
Referat von Dr. med. Martina Martinez.

Antikoagulation: Wann und wie?

Für die modernen Antikoagulantien ist noch zu wenig Erfahrung vorhanden bzw. fehlen die Daten für eine Anwendung während der Schwangerschaft. Während der Schwangerschaft stehen v.a. die niedermolekularen Heparine zur Verfügung. Vitamin K-Antagonisten sollten aufgrund der Embryotoxizität und dem Risiko für fetale ZNS-Blutungen im 1. und 3. Trimenon nicht angewendet werden; im 2. Trimenon sind sie Reservemedikamente im Falle einer schwer einstellbaren Antikoagulation mit niedermolekularen Heparinen.

Bei einer tiefen Venenthrombose während der Schwangerschaft wird mit niedermolekularem Heparin während 3–6 Monaten therapiert. Da in der Schwangerschaft im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen bis zu 30 % mehr Heparin verwendet werden muss, soll idealerweise zweimal täglich injiziert werden, damit die Volumenmenge nicht zu gross wird.

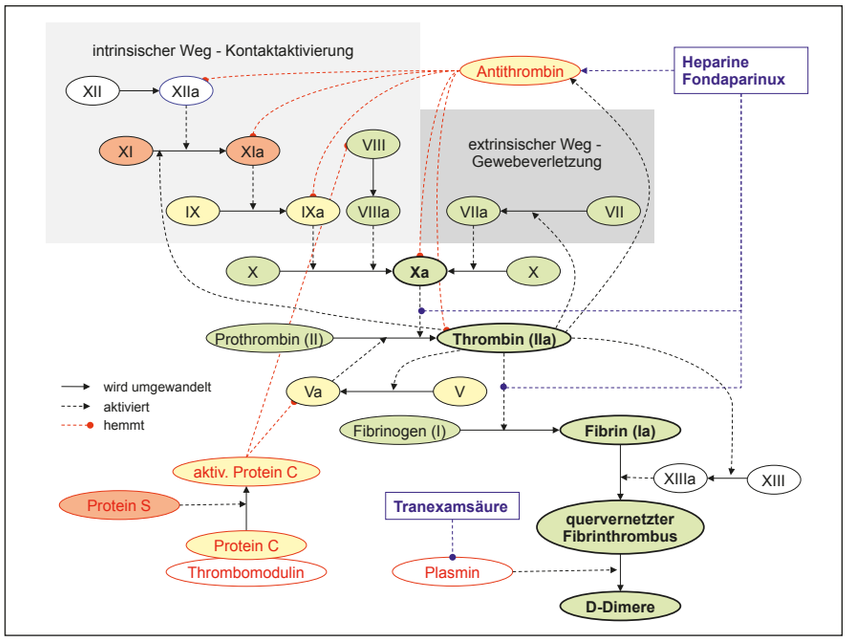
Auch wenn in der Schwangerschaft grundsätzlich das Thromboserisiko erhöht ist, wird nicht generell eine Prophylaxe empfohlen, sondern nur wenn weitere Risikofaktoren vorliegen. Diese sind auch ausschlaggebend für die Entscheidung, wann eine allfällige Prophylaxe gestartet werden soll.

Liegen nebst einer tiefen Venenthrombose in der Anamnese weitere Risikofaktoren vor, wird bereits ab der 10.–12. Schwangerschaftswoche bis 6 Wochen postpartal therapiert; bei einer tiefen Ve-

Niedermolekulare Heparine (Fragmin®) in der Schwangerschaft

- Therapie: 2 × 100 IE (oder 1 × 200 IE)/kg KG/Tag s.c. 3–6 Monate bis mindestens 6 Wochen postpartal.
- Prophylaxe: 1 × 5000 IE/Tag s.c., Dauer individuell bis 6 Wochen postpartal.

Abbildung 1: Veränderungen der Gerinnungskaskade während der Schwangerschaft.



Der extrinsische Weg wird durch eine Gewebeverletzung innerhalb von Sekunden aktiviert und führt über die Gerinnungsfaktoren VII und X zur Bildung von Thrombin und schliesslich Fibrin. Der intrinsische Weg wird innerhalb von Minuten durch Kontaktaktivierung gestartet und mündet über die Faktoren VIII bis XII in die gemeinsame Endstrecke ein. Die antithrombotische Gegenregulation ist rot und die Angriffspunkte der Heparine und der Tranexamsäure sind blau eingezeichnet. Viele Faktoren werden während der Schwangerschaft heraufreguliert (grün gefärbt) oder herunterreguliert (orange), während andere mehr oder weniger konstant bleiben (gelb). Insgesamt führen diese physiologischen Veränderungen zu einer verstärkten Gerinnungsneigung.

2 lay praxis d [P].indd 5 15.03.2018 08:10:43

Risikofaktoren für tiefe Venenthrombose

Die Risikofaktoren für tiefe Venenthrombose in der Schwangerschaft/Stillzeit sind:
- Übergewicht, BMI >30;
- Multipara, Präeklampsie;
- Kaiserschnitt;
- Ödeme;
- Hereditäre Thrombophilie;
- Veneninsuffizienz;
- Alter über 35 Jahre;
- Rauchen.

nenthrombose in der Anamnese ohne zusätzliche Risikofaktoren beschränkt sich die Prophylaxe auf die Zeit postpartal. Liegt ein Antiphospholipid-Syndrom vor, wird ab positivem Schwangerschaftstest mit niedermolekularem Heparin in Kombination mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure therapiert, um einem Schwangerschaftsverlust vorzubeugen.
Referat von Dr. med. Dimitros Tsakiris.

Low dose Aspirin®: Update

Die Präeklampsie ist weltweit für 18 % der mütterlichen Todesfälle und für 1/7 der Frühgeburten verantwortlich. Weder die Pathogenese der Präeklampsie noch die Wirkungsweise der Acetylsalicylsäure (ASS) und deren Beeinflussung des Krankheitsverlaufs sind geklärt. Nach einem ersten Fallbericht 1978 folgte 1979 eine erste Studie, welche einen Benefit der low dose Aspirin®-Gabe auf die Inzidenz von Präeklampsie nachweisen konnte.

Die Anwendung von ASS als Schmerzmittel während der Schwangerschaft wird mit kongenitalen Anomalien, neonatalen Hirnblutungen, vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus, postpartalen maternalen Blutungen und vorzeitiger Plazentalösung in Verbindung gebracht. In den niedrigen Dosierungen zur Gerinnungshemmung konnten jedoch in der täglichen klinischen Praxis seit vielen Jahren keine Hinweise auf die obigen unerwünschten Wirkungen gefunden werden. Unterdessen wurde diese Beobachtung in vielen grossen Studien und Metaanalysen bestätigt.

Die ASS in tiefen Dosierungen gilt als sicher für Mutter und Kind, ist überall verfügbar und kostengünstig, so dass einer breiten Anwendung der ASS zur

Risikoeinstufung für Präeklampsie gemäss NICE (2015)

Trifft ein Hochrisikofaktor oder mehr als ein moderater Risikofaktor zu, weist die Frau ein erhöhtes Risiko für eine Präeklampsie auf und soll niedrig dosierte ASS erhalten.

→ **Hochrisikofaktoren für Präeklampsie:**
- Hypertensive Erkrankung in früherer Schwangerschaft;
- Chronische Nierenerkrankung;
- Autoimmunerkrankung (z. B. Lupus erythematodes, Antiphospholipidsyndrom);
- Diabetes Typ I oder II;
- Chronische Hypertonie.

→ **Moderate Risikofaktoren:**
- Erste Schwangerschaft;
- Alter ≥40 Jahre;
- Schwangerschaftsintervall von mehr als 10 Jahren;
- Bodymassindex (BMI) ≥ 30 bei der ersten Visite;
- Familienanamnese von Präeklampsie;
- Mehrlingsschwangerschaft.

Präeklampsieprophylaxe nichts mehr im Weg stehen sollte. Trotzdem sind zentrale Fragen noch nicht geklärt, insbesondere welche schwangeren Frauen nun ASS bekommen sollen und ab welchem Zeitpunkt – dementsprechend variieren die internationalen Empfehlungen.

Etliche Studien weisen auf einen Vorteil der frühen niedrig dosierten ASS-Gabe hin, und zwar möglichst vor der 16. SSW. Wünschenswert wäre daher ein Screening in der Frühschwangerschaft, um Frauen mit erhöhtem Risiko für eine Präeklampsie frühzeitig zu erfassen und entsprechend behandeln zu können.

In einer spanischen Studie an 350 Schwangeren konnte gezeigt werden, dass bei der Einnahme der ASS vor dem Schlafengehen der beste Effekt zur Senkung des Präeklampsierisikos erzielt werden konnte.

Aufgrund der aktuellen Datenlage darf ASS bei vorhandenen Risikofaktoren grosszügig verschrieben werden. Die Prophylaxe soll zwischen der 12. und der 16. Schwangerschaftswoche begonnen werden und in Dosierungen von mindestens 100 mg täglich vor dem Schlafengehen eingenommen werden.
Referat von Dr. med. Monya Todesco Bernasconi.

Blutungs- und Volumenmanagement sub- und postpartal

Die peripartale Hämorrhagie ist weltweit Ursache für 25 % der mütterlichen Todesfälle. Wird die Blutung rasch und angemessen behandelt, kann die Prognose für Mutter und Neugeborenes signifikant verbessert werden. Werden die Risikofaktoren während der Schwangerschaft korrekt erkannt, ermöglicht dies die Behandlung mit den adäquaten Vorsichtsmassnahmen, wie z. B. bei Plazentationsstörungen mit dementsprechend früher Zuweisung in ein Zentrumsspital mit einem multidisziplinären Team und raschem Zugang zu labilen Blutprodukten. Während der Schwangerschaft sollte mittels entsprechender Diagnostik und gegebenenfalls Eisensubstitution einer schweren Anämie vorgebeugt werden, insbesondere bei Risikopatientinnen.

In vielen Ländern wurde eine Zunahme von postpartalen Hämorrhagien dokumentiert. Dies vermutlich v. a. weil die Zahl der Schwangeren mit Risikofaktoren ansteigt.

Meistens werden 500–1000 ml Blutverlust ohne Schocksymptome toleriert (CAVE falsche Sicherheit wegen Kreislaufstabilität). Frauen mit antepartalen Blutungen (z. B. lokale Ursache, Placenta praevia oder Plazentalösung) weisen ein erhöhtes Risiko für postpartale Hämorrhagien auf sowie ein Langzeitrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Bei einer postpartalen Hämorrhagie (gemäss WHO Blutverlust von mehr als 500 ml) wird im deutschsprachigen Raum nach dem 4-Stufen Konzept des D-A-CH-Algorithmus vorgegangen (vergl. Tabelle 1), wobei jeweils nach maximal 30 Minuten zur

Fortsetzung Seite 8

Zunahme der postpartalen Hämorrhagien

Die Gründe für eine Zunahme der postpartalen Hämorrhagien sind:
- Zunahme des mütterlichen Alters;
- Höherer BMI;
- Schwangere mit diversen medizinischen Erkrankungen;
- Zunahme von Mehrlingsschwangerschaften;
- Zunahme der Sektiorate;
- Plazentationsstörungen;
- Präeklampsie etc.

2 lay praxis d [P].indd 6 15.03.2018 08:10:48

Tabelle 1: Kurzfassung Algorithmus des 4 Stufen Konzeptes (D, A und CH).

	Massnahmen	Bemerkungen
Stufe 1	Erstmassnahmen und Uterotonika.	Kreislaufüberwachung, Labordiagnostik, adäquater venöser Zugang (2. Leitung), Urindauerkatheter, Diagnostik der Ursache der postpartalen Hämorrhagie.
	Oxytocin: 5 IE als Kurzinfusion; 40 IE in 30 min (Perfusor).	Mittel der 1. Wahl für Prävention und Behandlung uteriner Atonie. Längere Exposition führt zu Rezeptordesensitivierung, so dass höhere Dosen oder Switch zu anderem Uterotonikum notwendig wird. CAVE kardiovaskuläre UAW.
	Carbetocin: 100 µg als Kurzinfusion.	Off-label use! Synthetisches Analogon von Oxytocin mit 4–10 mal längerer Halbwertszeit; führt zu Dauerkontraktion des Uterus.
	Misoprostol: 800 µg rektal.	Off-label use! Wirkungseintritt nach 30 min.
Stufe 2	Sulproston: maximal 1500 µg/24 h.	Nur über Infusomaten, Oxytocin stoppen.
	Tranexamsäure: 2 g i. v.	Frühzeitige Gabe empfohlen, vor Fibrinogen-Gabe.
	Fibrinogen: 2–4 g i. v.	Bei persistierender schwerer Blutung, gegebenenfalls ROTEM gesteuert verabreichen.
	Blutprodukte erwägen.	**Zielwerte:** • Hämoglobin (Hb) >8 g/dl • Thrombozyten >50 000/mm³ • Fibrinogen ≥2 g/l • pH ≥7,20 • Temperatur ≥35 °C
	OP-Vorbereitung etc.	Planung, Nachtastung/-Cürettage.
	Transferkriterien in grösseres Spital überdenken.	
Stufe 3	Cavumtamponade.	Ballonapplikation (z. B. Bakri), Cavumtamponade, Sulproston weiterhin, Gerinnungskorrektur/Transfusion gemäss Zielwerten.
Stufe 4	Definitive operative Versorgung.	Kompressionsnähte, Gefässligaturen, Hysterektomie usw.
	Rekombinanter Faktor VIIa.	Nur noch in Ausnahmefällen.

Anzeige

Mit Andreafol® beugen Sie Neuralrohrdefekten vor!

Das BAG empfiehlt: «**Folsäure**-Supplementierung von **0.4 mg 4 Wochen präkonzeptionell bis zur 12. SSW**, evtl. ab der 12. SSW Vitamin-Supplementierung.»*

Kassenpflichtig

Z: Folsäure 0.4 mg. **I:** Primärprophylaxe von Neuralrohrdefekten. **D:** 1 Tablette täglich. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber einem Inhaltsstoff. **UW:** Selten allergische Reaktionen, sehr selten gastrointestinale Beschwerden. **IA:** Folsäureantagonisten, Antiepileptika, Kontrazeptiva, Analgetika in Dauertherapie, gleichzeitige Einnahme von Antacida, die Aluminium- oder Magnesiumsalze enthalten, Zink, Colestyramin. **P:** 30 und 90 Tabletten. Liste C. 10/2006.

*BAG Broschüre: Ernährung in Schwangerschaft und Stillzeit. Dezember 2008.

Ausführliche Informationen finden Sie unter www.swissmedicinfo.ch.
Andreabal AG, Binningerstrasse 95, 4123 Allschwil, Tel. 061 271 95 87, Fax 061 271 95 88, www.andreabal.ch

nächsthöheren Stufe fortgeschritten wird. Hier werden vorwiegend die medikamentösen Massnahmen besprochen. Kristalloide (Ringer Lactat/Acetat) sind effizient bei moderatem Blutverlust, um das verlorene Volumen zu kompensieren. Sie tragen jedoch zur Hämodilution und zu einer verminderten Sauerstofftransportkapazität bei, sind ineffizient bei der Behandlung einer Koagulopathie und grössere Mengen werden extravasal verschoben. Kolloide haben einen besseren Volumeneffekt, beeinträchtigen aber die Koagulation.
Referat von Dr. med. Jean-Jacques Ries.

Tranexamsäure bei Sectio caesarea

Die Tranexamsäure bildet einen Komplex mit dem Plasminogen und hindert dadurch die Aktivierung zu Plasmin (vergleiche Abbildung 1).

Die Tranexamsäure wurde früher vorwiegend in der Notfallmedizin bei Traumata eingesetzt. Nun wurde erstmals auch die Anwendung von Tranexamsäure bei postpartalen Blutungen systematisch untersucht (WOMAN Studie 2017). Unabhängig davon, ob eine natürliche Entbindung oder ein Kaiserschnitt vorlag, verbesserte die Tranexamsäure das Outcome. Analog zur Crash Studie zeigte sich auch hier, dass die Frauen nur von der Anwendung der Tranexamsäure profitieren konnten, wenn diese innert 3 Stunden verabreicht wurde.

Die Anwendung von Tranexamsäure führte zu einer Reduktion von Tod durch Verbluten um 1/5, bei Gabe innerhalb der ersten drei Stunden sogar um 1/3. Die Tranexamsäure zeigte keinen Effekt auf andere Todesursachen oder die Häufigkeit einer Hysterektomie. Es ergaben sich in der üblichen Dosierung von 1 g keine Hinweise für relevante UAW. Auch wenn die Anwendung von Tranexamsäure bei Kaiserschnitt effektiv und sicher ist, sind die aktuellen Daten noch nicht ausreichend, um eine generelle Prophylaxe mit Tranexamsäure unter Sektio zu empfehlen (Metaanalyse 2017, www.womantrial.lshtm.ac.uk).
Referat von Dr. med. Martin Brüesch.

Vitamin K Prophylaxe

Durch die standardmässige Verabreichung von Vitamin K an Neugeborene konnte das Risiko von Vitamin K-Mangelblutungen massiv reduziert werden. Am sichersten wäre die intramuskuläre Gabe, welche jedoch seit der Einführung des «mixed micellar» Vitamin K (Konakion® MM) in vielen Ländern durch die perorale Gabe abgelöst wurde. Die orale Gabe von Vitamin K erwies sich bei gesunden Säuglingen als ebenso sicher wie die intramuskuläre Gabe. Allerdings ist die Wirkung beim Vorliegen einer Cholestase nicht zuverlässig.

Auch wenn in den 90er Jahren die Vitamin K Gabe mit Krebs in Verbindung gebracht wurde, gilt heute sowohl die intramuskuläre als auch die orale Vitamin K Gabe als sicher und wirksam und trägt wesentlich dazu bei, die Inzidenz der (späten) Vitamin K-Mangelblutungen zu verringern. Ob die intramuskuläre oder die orale Applikation gewählt wird, hängt dabei vorwiegend von der lokalen Situation und der Verfügbarkeit ab.

Die Konzentrationen vieler Gerinnungsfaktoren verändern sich während der Schwangerschaft.
© Freeimages – Benjamin Earwicker

Vitamin K Substitution

Empfehlungen in der Schweiz zur Vitamin K Substitution sind Konakion® MM zur Stunde 4, am Tag 4 und in Woche 4.

Heute gilt nebst der Cholestase die elterliche Skepsis und Ablehnung der Behandlung als grösster Risikofaktor für eine Vitamin K-Mangel bedingte Hirnblutung. Hier können auch die Offizinapotheker dazu beitragen, die Eltern adäquat über die Risiken einer Unterlassung der Vitamin K Gabe zu beraten.
Referat von Prof. Dr. med. Bernard Laubscher.

Korrespondenzadressen
Dr. sc. nat. Barbara Lardi-Studler
Seeblickstrasse 11
8610 Uster
E-Mail: barbara.lardi@gmail.com

Prof. Dr. pharm. Ursula von Mandach,
Präsidentin SAPP
Universitätsspital Zürich
Postfach 125
8091 Zürich
E-Mail: ursula.vonmandach@usz.ch

2 lay praxis d [P].indd 8 15.03.2018 08:11:02