

Epidemiologie, Risikofaktoren und Risikostratifizierung venöser Thromboembolien (VTE) in Schwangerschaft und Wochenbett

Epidemiology, Risk Factors and Risk Stratification of Venous Thromboembolism in Pregnancy and the Puerperium

Autoren

Panagiotis Tsikouras¹, Georg-Friedrich von Tempelhoff², Werner Rath³

Institute

- 1 Department of Obstetrics and Gynecology, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece
- 2 Gynäkologie und Geburtshilfe, St. Vinzenz-Hospital, Hanau
- 3 Medizinische Fakultät Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel

Schlüsselwörter

venöse Thromboembolien, Schwangerschaft und Wochenbett, Epidemiologie, Risikofaktoren, Risikostratifizierung

Key words

venous thromboembolism, pregnancy and puerperium, epidemiology, risk factors, risk stratification

eingereicht 10.02.2017

akzeptiert 17.03.2017

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-107618>

Z Geburtsh Neonatol 2017; 221: 161–174

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0948-2393

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. Werner Rath
Medizinische Fakultät Gynäkologie und Geburtshilfe
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Arnold-Heller-Straße 3
24105, Kiel
Werner.Rath@uksh.de

ZUSAMMENFASSUNG

Venöse Thromboembolien (VTE) gehören zu den häufigsten Ursachen direkter Müttersterbefälle in den Industrieländern. Ihre Inzidenz hat in den letzten 20 Jahren signifikant zugenommen. Das absolute Risiko für VTE liegt in der Schwangerschaft zwischen 0,6–2,2/1000 Geburten, im Vergleich zu Nichtschwangeren ist das tägliche Risiko für VTE in der Schwangerschaft um das 7- bis 10-fache höher und im Wochenbett um

das 15- bis 35-fache. Die Inzidenz an Lungenembolien (LE) ist während der ersten 6 Wochen nach der Geburt um das 15-fache höher als in der Schwangerschaft und bleibt bis zu 12 Wochen postpartum noch signifikant erhöht. Die fallbezogene Sterblichkeit der LE liegt zwischen 2,2–6,6%.

Grundlage der medikamentösen VTE-Prophylaxe ist eine sorgfältige Erfassung individueller Risikofaktoren und eine adäquate Risikostratifizierung. Zu unterscheiden sind präexistente mütterliche von transienten Schwangerschafts-spezifischen Risikofaktoren. Das höchste Risiko für VTE weisen Frauen mit vorangegangener VTE oder mit angeborenen Hochrisiko-Thrombophilien oder mit Antiphospholipid-Syndrom auf. Weitere bedeutende Schwangerschafts-spezifische Risikofaktoren antenatal sind das schwere ovarielle Hyperstimulationssyndrom, die Hyperemesis, größere Operationen, schwere Komorbidität (z. B. systemischer Lupus erythematodes), Hospitalisierung bei Frauen mit einem Body-Mass-Index > 25 kg/m² und entzündliche Darmerkrankungen.

Herzkrankungen, Totgeburt, systemische Infektionen, schwere postpartale Blutung in Kombination mit der Substitution von Erythrozytenkonzentraten/Gerinnungsfaktoren und/oder Operationen sowie die sekundäre Sectio sind die stärksten Risikofaktoren im Wochenbett.

Empfehlungen zu Risikostratifizierungen sind in aktuellen internationalen Leitlinien unterschiedlich. Nach der Leitlinie der Kanadischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie 2014 (SOGC) wird eine medikamentöse VTE-Prophylaxe dann empfohlen, wenn das VTE-Risiko eines einzelnen oder mehrerer Risikofaktoren > 1% beträgt. Die ACCP (American College of Chest Physicians)-Leitlinie 2012 bezieht sich ausschließlich auf eine Risiko-basierte VTE-Prophylaxe nach Sectio caesarea. Die jüngste RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)-Leitlinie No. 37a 2015 empfiehlt die Risikostratifizierung für VTE auf der Grundlage eines speziellen „risk scoring“-Systems und gewichtet die individuellen Risikofaktoren zwischen einem Punkt (niedriges Risiko) bis maximal 4 Punkte (sehr hohes Risiko).

Jede geburtshilfliche Klinik sollte über eine Checkliste wichtiger Risikofaktoren und über einen auf aktuellen Leitlinien basierenden Handlungsplan zur medikamentösen Thrombose-Prophylaxe verfügen.

ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE) remains a leading cause of direct maternal deaths in the developed countries. The incidence of VTE has increased significantly during the past two decades. The absolute risk of VTE is estimated 0.6–2.2 per 1000 deliveries. Compared with age-matched non-pregnant women, the daily risk of VTE is increased 7- to 10-fold for antepartum VTE, but it is 15- to 35-fold for postpartum VTE. The incidence of pulmonary embolism (PE) during the first 6 weeks postpartum is nearly 15-fold higher compared to the incidence in pregnancy, and remains significantly increased up to 12 weeks postpartum. The case fatality rate of PE ranges from 2.2 to 6.6%.

The basis of VTE prevention is careful assessment of individual risk factors of VTE and proper risk stratification.

It is necessary to differentiate preexisting maternal from transient pregnancy-specific risk factors. Women with previous VTE or hereditary high-risk thrombophilias or with the antiphospholipid syndrome have the highest risk for VTE in pregnancy and the puerperium.

Other most important pregnancy-specific risk factors in the antenatal period are severe ovarian hyperstimulation syndrome, hyperemesis, major surgery, severe comorbidities (e.g.,

systemic lupus erythematoses), hospitalization in women with a body mass index > 25 kg/m², and inflammatory bowel diseases.

Heart diseases, stillbirth, systemic infections, severe postpartum hemorrhage in combination with blood product replacement and/or surgery and emergency caesarean section are predominant risk factors in the postpartum period.

Recommendations for risk stratification vary among current international guidelines. According to the SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada) 2014, pharmacologic VTE prophylaxis is recommended if the estimated absolute risk of one or multiple risk factors is greater than 1%.

The ACCP (American College of Chest Physicians) Guideline 2012 presents specific recommendations only for post-caesarean risk-factor-based prophylaxis.

The recent RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) Guideline No. 37a 2015 recommends risk stratification for VTE prophylaxis on the basis of a special risk scoring system weighting individual risk factors between one point (low risk) to a maximum of 4 points (very high risk).

A check list of important risk factors and a management plan for thromboprophylaxis based on current guidelines should be readily available in each obstetric unit.

Einleitung

In den USA und Europa ist die Inzidenz an venösen Thromboembolien (VTE) in der Bevölkerung während der letzten 20 Jahre deutlich angestiegen. Dabei spielen die Zunahme an Risikofaktoren infolge eines veränderten Lebensstils und die Verbesserung diagnostischer Verfahren zur Erfassung von VTE eine maßgebliche Rolle (Übersicht bei [1]).

Auch die Inzidenz an VTE in Schwangerschaft und Wochenbett hat in diesem Zeitraum signifikant zugenommen. Dies wird v. a. auf die steigende Sectiofrequenz, den erhöhten Anteil von Schwangeren mit präexistenten kardiovaskulären oder metabolischen Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus) sowie einem Body-Mass-Index ≥ 30 kg/m², der assistierten Reproduktion mit Erhöhung von Mehrlingsschwangerschaften, fortgeschrittenem mütterlichem Altern und einer steigenden Zahl an Schwangeren mit exogenen Noxen (z. B. Nikotinabusus) zurückgeführt (Übersichten bei [2, 3]).

VTE in Schwangerschaft und Wochenbett manifestieren sich in 75–80 % der Fälle als tiefe Beinvenenthrombose (TVT) und in 20–25 % als Lungenembolie (LE) [4, 5].

Sie stehen heute weltweit mit einem Anteil von 3,2 % nur an 5. Stelle direkter Müttersterbefälle, in den Industrieländern aber (nach Blutungen mit 16,3 %) mit einem Anteil von 13,8 % an 2. Stelle [6].

Exakte Angaben zu den Ursachen direkter Müttersterbefälle finden sich in den Statistiken des Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity. Die jüngsten Daten (Zeitraum 2010–2013) weisen VTE mit einem Anteil von 33,3 % an 1. Stelle direkter Müttersterbefälle auf [7].

Nach einer Analyse der AQUA-Daten 2010–2014 standen in Deutschland in diesem Zeitraum thromboembolische Komplikati-

onen (einschließlich Fruchtwasserembolien) mit einem Anteil von 39 % an 1. Stelle direkter Müttersterbefälle.

Für die klinische Praxis ist von Bedeutung, dass ausweislich systematisch erhobener Daten aus England [8] bei 79–89 % der Schwangeren, die an einer LE in Schwangerschaft und Wochenbett versterben, identifizierbare Risikofaktoren für VTE vorliegen, laut UKOSS (UK Obstetric Surveillance System)-Statistik bei 70 % der Schwangeren mit tödlichen und nicht-tödlichen LE [9]. Zu vergleichbaren Ergebnissen kam auch eine jüngste Analyse mütterlicher Sterbefälle aus Kalifornien [10]. Dabei wird darauf hingewiesen, dass in 50–60 % dieser Fälle ein sogenannter „substandard care“ vorliegt [8, 10, 11], und diese Sterbefälle daher als potenziell vermeidbar gelten. Die häufigsten Probleme in diesem Zusammenhang sind die unzureichende Risikoerfassung, die inadäquate Thromboembolie-Prophylaxe und die mangelhafte interdisziplinäre Kooperation.

Nicht nur die mütterlichen Sterbefälle sondern auch die durch VTE bedingte schwere mütterliche Morbidität und die Langzeitfolgen sollten berücksichtigt werden. Immerhin stehen VTE in den USA an 1. Stelle der maternalen Morbidität [12]. Nach Schwangerschafts-assoziierten tiefen Venenthrombosen (TVT) muss innerhalb eines Zeitraumes von 3–16 Jahren in 42 % der Fälle mit einem postthrombotischen Syndrom gerechnet werden, 0,4–4 % der Frauen mit LE entwickeln eine chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie als schwere Komplikation einer Schwangerschafts-bedingten LE [13].

Eckpfeiler der Prävention von VTE in Schwangerschaft und Wochenbett sind die sorgfältige Erfassung thrombogener Risikofaktoren und deren Einschätzung sowie daraus abgeleitet die physikalische und medikamentöse VTE-Prophylaxe. In diesem Zusammenhang kommt epidemiologischen Untersuchungen besondere

Bedeutung zu, die das Gesamtrisiko für VTE, die zeitliche Zuordnung zu Schwangerschaft und Wochenbett sowie die Bedeutung einzelner Risikofaktoren darstellen.

Epidemiologische Untersuchungen

Zu berücksichtigen ist, dass die Angaben zu Inzidenz von VTE in Schwangerschaft und Wochenbett erhebliche Unterschiede aufweisen. Diese Unterschiede sind v. a. auf die differente Methodologie in Studien (z. B. Analyse aus ICD-Codes ohne Fallvalidierung mit möglicher Risikoüberschätzung oder Risikokalkulation aus der Anzahl der Schwangerschaften als Denominator), der Heterogenität in Studien bezüglich Risikofaktoren, die unterschiedlichen Diagnosekriterien und Diagnosezeitpunkte der VTE, unterschiedliche Beobachtungszeiträume der Studien, differente Bezugsgrößen (z. B. Schwangerschaften, Geburten, Frauenjahre) sowie auf länderspezifische Unterschiede in der VTE-Prophylaxe zurückzuführen. Wie aktuelle Studien von Sultan et al. [14, 15] zeigten, spielt für die Analyse der VTE-Inzidenz die Definition eine maßgebliche Rolle. Dabei geht es zum einen um die Erfassung stationärer und ambulanter Schwangerer, v. a. aber in Ergänzung zu den Diagnose-ICD-Codes um die Erfassung der Frauen, denen Antikoagulanzen verordnet wurden oder die innerhalb eines Zeitraumes von 30 Tagen nach dem Ereignis an einer VTE verstarben. Wie eine jüngste, nationenweite Kohortenstudie aus Schweden ergab [15], führt die ausschließliche Bewertung von ICD-Codes (ohne Angabe zu Antikoagulanzen-Behandlung) zu einer hohen Rate falsch-positiver Fälle, dies betrifft v. a. ambulante Schwangere, bei denen eine Überschätzung des VTE-Risikos (z. B. Codierung einer oberflächlichen Thrombophlebitis als VTE) zu verzeichnen war. Interessant in diesem Zusammenhang ist eine vor kurzem publizierte Metaanalyse aus 17 Studien von Schwangeren, die sich in Notfallabteilungen von Kliniken mit Verdacht auf LE vorstellten [16]. Die Rate diagnostisch gesicherter LE lag bei Schwangeren nur bei 4,1 % und war bei Nichtschwangeren mit 12,4 % signifikant höher. Die Autoren leiten daraus ab, dass bei symptomatischen Schwangeren das

tatsächliche Risiko für LE überschätzt und daher häufig eine „Überdiagnostik“ durchgeführt wird.

Meist ambulant diagnostizierte superfizielle Venenthrombosen (betreffen meist die Vena saphena) sollten allerdings nicht unterschätzt werden, da diese – laut einer jüngsten Metaanalyse – in der Schwangerschaft in bis zu 4,5 % der Fälle mit TVT assoziiert sind [17].

Nach einer jüngsten Analyse von 15 epidemiologischen Studien, publiziert von Mc Lintock [18], soll die Rate an VTE in der Schwangerschaft um das 5- bis 10-fache höher liegen als bei Nichtschwangeren vergleichbaren Alters, in durchschnittlich 23,5 % lag eine LE vor (mittlere fallbezogene Sterblichkeit 3,3 %). Nach der Geburt (bis zu 12 Wochen) ist das VTE-Risiko im Vergleich zu Nichtschwangeren sogar um das 20- bis 60-fache höher, wobei die Rate für LE innerhalb der ersten 3 Monate postpartum um das 15-fache höher ist als in der Schwangerschaft [19, 20].

In ▶ **Tab. 1** sind die Ergebnisse aus epidemiologischen Studien, publiziert ab 2005, zu Schwangerschafts-assoziierten VTE dargestellt. In den Jahren 2014–2016 wurden 4 systematische Übersichten/Metaanalysen zu epidemiologischen Daten von VTE in Schwangerschaft und Wochenbett veröffentlicht:

1. Mc Lintock [18] berichtete (Zeitraum 1999–2013) über eine Inzidenz Schwangerschafts-assoziiert VTE von 0,61–2,2/1000 Geburten, unter Einschluss von 18 Studien über eine Verteilung der VTE von 50,1 % antenatal und 49,9 % postpartum; 95 % der postpartalen VTE manifestierten sich in den ersten 6 Wochen (höchstes Risiko in den ersten 3 Wochen), 5 % zwischen der 7.–12. Woche nach der Geburt. Die Häufigkeit an LE betrug antenatal 0,06/1000 Geburten und im Wochenbett 0,22/1000 Geburten.
2. Die systematische Übersicht von Parunov et al. 2015 [28] analysierte 15 epidemiologische Studien (Zeitraum 1996–2013) aus verschiedenen Industrieländern. Das absolute Risiko für antenatale VTE betrug 5,7/10000 Geburten (2,7–12,2/10000 Geburten). Die Häufigkeit an VTE lag im I. Trimenon bei 1/10000 Schwangerschaften (Bereich 0,86–1,1/10000 Schwangerschaften), im II. Trimenon bei 1,4/10000 Schwangerschaften (Bereich 1,0–1,8/10000 Schwangerschaften) und im III. Trimenon bei

▶ **Tab. 1** Epidemiologische Studien zum antepartalen Risiko für VTE (Publikationen ab 2005).

Land	Beobachtungszeitraum	Geburten (n)	VTE (n)	Rate an VTE/1000 Geburten	Lungenembolien (%)
USA [19]	1966–1995	50080	100	2,0	24
Norwegen [21]	1990–2003	613232	615	1,0	keine Angaben
USA [5]	2000–2001	8330927	14335	1,72	21,0
Schottland [22]	1990–2005	1475301	2006	1,36	14,5
Dänemark [23]	1980–2001	71729	129	1,8	13,2
Kanada [24]	1991–2006	3852569	6821	2,22	50,0
USA [25]	2003–2008	33311	74	2,22	50,0
Australien [26]	1999–2006	6987	8	1,14	0
UK [14]	1995–2009	376153	500	1,33+	keine Angaben
Dänemark [27]	1995–2005	460464	727	1,58+	keine Angaben
Schweden [15]	2005–2011	509198	995	1,42+	keine Angaben

+ Angaben bezogen auf 1000 Personen- oder Schwangerschafts-Jahre; modifiziert nach Mc Lintock C. 2014 [15] und Parunov L.A. et al. 2015 [28].

3/10000 Schwangerschaften (Bereich 1,2–5,7/10000 Schwangerschaften). In den ersten 3 Monaten nach der Geburt war die Rate an VTE unter Einschluss von 15 epidemiologischen Studien im Median 5,1/10.000 Geburten (Bereich 2,9–7,9/10000 Geburten). Diese vergleichbare Inzidenz an VTE in Schwangerschaft und Wochenbett erklärt sich aus der Diskrepanz zwischen der lang dauernden Schwangerschaft (40 Wochen) mit niedrigem spezifischem Risiko und der kurzen Postpartalphase (4–6 Wochen) mit hohem spezifischem Risiko. Zwischen der 7.–12. Woche nach der Geburt war das Risiko für VTE immer noch um das 1,8-fache höher als bei Nichtschwangeren.

- Die Metaanalyse von Meng et al. 2016 [29] schloss 27 retrospektive Kohorten- und Beobachtungsstudien zwischen 1983 und 2012 ein. Die gepoolte Inzidenz für VTE betrug 1,4 % (Bereich 1,0–1,8 %), die an TVT 1,1 % (Bereich 1,0–1,3 %) und die an LE 0,3 % (Bereich 0,2–0,4 %). Die fallbezogene Sterblichkeit für LE wurde mit 6,6 % (95 % KI 3,3–13,1 %) angegeben. Im I. Trimenon traten 21,3 %, im II. 22,7 % und im III. Trimenon 56 % aller VTE auf.

Unter Einschluss von 13 Studien war im Median in 27,9 % die TVT rechtsseitig lokalisiert und in 5 % bilateral, in der bereits erwähnten systematischen Übersicht von Mc Lintock (10 Studien) 28 % rechtsseitig, 69 % linksseitig und 3 % bilateral. Diese Prädisposition der linken Seite (May-Thurner-Syndrom) ist bei Nichtschwangeren mit 25 % niedriger und bei Schwangeren auf die Kompression der linken Vena iliaca communis durch den vergrößerten, graviden Uterus an der Stelle, an der die rechte Iliacalarterie die Vene kreuzt zurückzuführen (Übersicht bei [30]).

- Nach der Metaanalyse von Kourlaba et al. 2016 [31], die 20 prospektive und retrospektive Kohorten- sowie case-control-Studien zwischen 2000 und 2012 evaluierte, lag die gepoolte Inzidenz Schwangerschafts-assoziiertes VTE bei insgesamt 1,2/1000 Geburten (95 % KI 0,6–1,8), die an TVT bei 1,1/1000 Geburten (95 % KI 1,0–1,2) und die an LE bei 0,4/1000 Geburten (95 % KI 0,2–0,6). Im Vergleich zu anderen Untersuchungen (s. o.) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der VTE-Inzidenz in Schwangerschaft und Wochenbett (6 Studien höheres Risiko postpartum, 2 Studien keine Unterschiede, 3 Studien signifikant niedrigere VTE-Inzidenz in der Postpartalperiode). Die gepoolte, fallbezogene Sterblichkeit für VTE war 0,68 % (95 % KI 0,41–0,96 %) und die für LE 2,0 % (95 % KI 1,44–2,56 %). Ausweislich von 4 Studien lag das Wiederholungsrisiko für VTE in einer Folgeschwangerschaft zwischen 1,5 % und 8,1 % mit einer gepoolten Inzidenz von 4,27 % (95 % KI 1,20–7,30 %). Das gepoolte Risiko für schwere Blutungen in Schwangerschaft und Wochenbett unter Antikoagulanzen-Medikation wurde mit 1,05 % (95 % KI 0,10–2,0 %) angegeben.

Nach einer umfangreichen retrospektiven, Bevölkerungs-basierten Studie (n = 2,673986) aus den USA hat sich nach vaginaler Geburt bei hospitalisierten Schwangeren die Inzidenz an VTE zwischen 2006 (15,6/100000 Geburten) und 2012 (29,8/100000 Geburten) nahezu verdoppelt [32]. Diese Risikoerhöhung wird v. a. auf eine steigende Frequenz an VTE-assoziierten Risikofaktoren (z. B. fortgeschrittenes mütterliches Alter, Adipositas, Rauchen, Präeklampsie) zurückgeführt. Die steigende Häufigkeit an VTE bei hospitalisierten Schwangeren ist auch aus anderen internationalen Studien bekannt [33–35]. Beispielsweise zeigte eine nationenweite Analyse hospita-

lisierter Schwangerer aus Schottland über einen Zeitraum von 26 Jahren einen signifikanten Anstieg der VTE-Inzidenz von 13,7 auf 18,3/10000 Geburten, besonders auffällig war die Zunahme an antenatalen TVT von 8,8 auf 12,12/10000 Geburten bei gleichzeitigem Abfall postpartaler VTE von 4,2 auf 2,7/10000 Geburten, der auf eine Verbesserung der medikamentösen Thromboembolie-Prophylaxe nach der Geburt zurückgeführt wurde [22].

Risikofaktoren für VTE

Die Schwangerschaft erfüllt die Bedingungen der Virchow-Trias bestehend aus Hyperkoagulabilität (gesteigerte Produktion plasmatischer Gerinnungsfaktoren, verminderte fibrinolytische Aktivität), venöser Stase (Weitstellung der Venen, verminderte Blutflussgeschwindigkeit v. a. im Becken und in der unteren Extremität) und Gefäßwandläsionen (u. a. Tiefertreten des Kopfes mit Druck auf Beckenbindegewebe, geburtshilfliche Operationen/Traumata). Weitgehend kompensiert wird diese Schwangerschafts-physiologische low-grade-Gerinnungsaktivierung (Thrombinaktivierung) v. a. durch die Schwangerschafts-induzierte Hämodilution mit Steigerung der kapillären Perfusion. Diese „Balance“ wird gestört, wenn zusätzliche thrombogene Risikofaktoren vorliegen. Die Kenntnis dieser thrombogenen Risikofaktoren, deren sorgfältige und individuelle Erfassung sowie daraus folgende Risikostratifizierung stellen die Grundlage für eine adäquate (risikoadaptierte) medikamentöse VTE-Prophylaxe dar [39]. Zu unterscheiden sind dispositionelle (präexistente) und expositionelle (neu auftretende oder transiente) Risikofaktoren [40]. Präexistente Risikofaktoren sind in erster Linie Schwangerschafts-unabhängige mütterliche Risikofaktoren, die Schwangerschaft und Wochenbett betreffen, expositionelle Risikofaktoren v. a. Schwangerschafts-spezifische Risikofaktoren, die den Zeitraum vom I. Trimenon (z. B. Hyperemesis gravidarum) bis zur frühen Postpartalphase (z. B. postpartale Blutungen) umfassen und die mit einem unterschiedlich hohem VTE-Risiko in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Manifestation der VTE assoziiert sind. Unklar ist bisher die relative Bedeutung dieser einzelnen Risikofaktoren im Hinblick auf das Gesamtrisiko für VTE [39], unklar ist auch, wie hoch der Einfluss multipler Risikofaktoren auf das individuelle Gesamtrisiko für VTE ist.

Mütterliche (präexistente) Risikofaktoren

In ▶ **Tab. 2** sind die wichtigsten 25 Risikofaktoren für VTE in Schwangerschaft und Wochenbett zusammengestellt.

Vorangegangene VTE

stellen mit einer adjustierten OR von 24,8 (95 % KI 17,0–36,0) den stärksten Risikofaktor für VTE dar [41]. Zu differenzieren sind: vorangegangene provozierte VTE im Zusammenhang mit größeren Operationen/Traumata, bei denen das Wiederholungsrisiko in der Folgeschwangerschaft in 3 Studien 0 war [42–44] und die daher antenatal als niedriges bis mittleres Risiko eingestuft werden [36, 45, 46]. Die RCOG-Leitlinie 2015 empfiehlt in diesen Fällen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin (NMH) ab der 28. Woche bis 6 Wochen postpartum.

Das Risiko nach vorangegangener unprovozierter VTE oder VTE im Zusammenhang mit der Einnahme kombinierter oraler Kontrazepti-

► **Tab. 2** Die „25 wichtigsten“ Risikofaktoren für VTE in Schwangerschaft und Wochenbett (*außer Thrombophilien*).

A	Schwangerschaftsunabhängige Risikofaktoren	adjustierte OR
1.	vorangegangene VTE	4,2–24,8
2.	Antiphospholipid-Syndrom	5,1–15,8
3.	systemischer Lupus erythematodes	2,3–8,7
4.	Herzerkrankungen (<i>nicht spezifiziert</i>)	3,2–7,1
5.	entzündliche Darmerkrankungen	3,5–4,6
6.	BMI \geq 30	1,7–5,3
7.	Varikosis (<i>ausgeprägt</i>)	2,4–3,8
8.	Alter > 35 Jahre	1,0–2,7
9.	Diabetes mellitus	1,4–2,0
10.	Rauchen (<i>10–30 Zigaretten/Tag</i>) ↓ Rauchen in der Schwangerschaft (<i>nicht spezifiziert</i>)	2,0–5,5 1,7–2,7
B	Schwangerschaftsspezifische Risikofaktoren	adjustierte OR
11.	assistierte Reproduktion	1,8–4,4
12.	Hyperemesis gravidarum	2,5–4,4
13.	Mehrlingsschwangerschaft	1,6–4,2
14.	Frühgeburt < 37. SSW	1,8–4,5
15.	Totgeburt	6,0–6,2
16.	Parität \geq 3	0,8–2,8
17.	Immobilisierung (<i>abhängig u. a. von BMI & Dauer</i>)	7,7–10,8
18.	Präeklampsie mit IUGR	0,8–5,1 5,8
19.	Gestationsdiabetes	1,7–4,1
20.	jede Sectio (<i>nicht spezifiziert</i>) geplante Sectio sekundäre Sectio + postpartale Infektion	1,8–11,2 1,9–3,1 2,2–4,0 6,2
21.	postpartale Blutung > 1 l Blutverlust + operative Intervention	4,1 12,0
22.	postpartale Infektionen (<i>nicht spezifiziert</i>)	4,1–6,1
23.	Blutungen in der Schwangerschaft Placenta praevia vorzeitige Plazentalösung	1,3–1,6 3,6 2,5
24.	Bluttransfusion(en)	4,5–7,6
25.	Gewichtszunahme in der Schwangerschaft > 21 kg	1,6

aus: Rath W et al: Z Geburtsh Neonatol 2016; 220: 95-105; Legende: Bereich adjustierter Odds-Ratios aus Studien, zusammengestellt aus RCOG Guideline No. 37a 2015 [36]; Kevane B et al: J Perinat Med 2014; 42: 417 [37], Mc Lintock C: Best Practice & Research Clin Obstet Gynaecol 2014; 28: 519 [18]; Guimicheva B et al: Br J Haematol 2015; 168: 163 [38], Sultan AA et al: Blood 2013; 121: 3953 [14]; VTE: venöse Thromboembolie; VT: Venenthrombose; IUGR: intrauterine Wachstumsrestriktion.

va oder Schwangerschaft liegt ohne medikamentöse VTE-Prophylaxe antenatal bei 2,0–10,9% [44, 47, 48] und postpartal zwischen 2,5–15,5 [42–44] entsprechend einem mittlerem bis hohem VTE-Risiko (antenatale und postpartale NMH-Prophylaxe bis 6 Wochen).

Nach internationalen Leitlinien [36, 45, 46] sind mehrere vorangegangene VTE oder VTE in Kombination mit Antithrombin-Mangel oder Antiphospholipid-Syndrom als sehr hohes Risiko anzusehen, im letzteren Fall beträgt trotz NMH-Gabe in prophylaktischer oder intermediärer Dosierung das Rezidivrisiko 5% [49]: Empfeh-

lung zur antenatalen und postpartalen NMH-Prophylaxe über 6 Wochen in intermediärer oder therapeutischer Dosierung. Eine aktuelle Übersicht zu diesem Thema findet sich bei Galambosi et al. [50].

Angeborene und erworbene Thrombophilien

Das VTE-Risiko ist v. a. abhängig vom Typ der angeborenen Thrombophilie [12]. Ob dieses Risiko zusätzlich auch von der Familienanamnese für VTE (Verwandte I. Grades) abhängt, wird derzeit kontrovers diskutiert. Entgegen den Ergebnissen aus Familien-assozii-

► **Tab. 3** Absolutes Risiko für VTE in Schwangerschaft und Wochenbett bei hereditären Thrombophilien in Abhängigkeit vom Alter der Schwangeren.

Thrombophilie	Prävalenz in der Bevölkerung* (%)	VTE-Risiko bei Frauen <35 J. Basisrisiko 1: 741 (%)	VTE-Risiko bei Frauen ≥35 J. Basisrisiko 1: 483 (%)
A) FV Leiden heterozygot	2–7	0,5	0,7
homozygot	0,2–0,5	2,2	3,4
B) Prothrombin G 20210A			
heterozygot	2,0–2,5	0,4	0,6
C) A + B heterozygot	≤0,01	5,5	8,2
Antithrombinmangel (<60%)	<0,1–0,6	6,1	9,0
Protein C-Mangel (<50%)	0,2–0,3	0,7	1,1
Protein S-Mangel (<40%)	0,03–0,13	0,7	1,0

* Daten aus Robertson L et al. [84] & Guimicheva D et al. [38]; modifiziert nach Gerhardt A et al: Blood 2016; 128: 2343 [52]

ierten Studien (Übersichten bei [38, 51]) konnte eine aktuelle retrospektive Kohortenstudie (n = 243) zeigen, dass eine positive Familienanamnese keinen signifikanten Einfluss auf das VTE-Risiko bei hereditären Thrombophilien hat und daher auch nicht auf die Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe [52]. Wie aus ► **Tab. 3** hervorgeht, ergab sich aber eine signifikante Abhängigkeit des VTE-Risikos in diesen Fällen vom Alter der Schwangeren.

Nach einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie aus Kanada [24] ist bei Schwangeren mit im Vergleich zu Schwangeren ohne angeborene Thrombophilien das VTE-Risiko während der peripartalen Hospitalisierung signifikant erhöht: adjustierte OR 15,4 (95% KI 10,8–22,0), absolutes Risiko 146/10000 Geburten für TVT und 43/10000 Geburten für LE.

Interessant ist eine jüngste Metaanalyse aus 12 Gen-assoziierten (Genotyp und Phänotyp) case-control Studien [53], die unter Berücksichtigung des Erbganges keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des genetischen Risikos für VTE in der Schwangerschaft zwischen homozygoter und heterozygoter Faktor V-Leiden-Mutation (OR 7,28; 95% KI 5,3–9,6) nachweisen konnte. MTHFR-Mutationen waren ohne Einfluss auf das VTE-Risiko in der Schwangerschaft. Aus diesen Ergebnissen sowie aus den erheblichen Überlappungen der Konfidenzbereiche des VTE-Risikos beider Mutationen schlussfolgern die Autoren, dass keine gesicherte Evidenz für Unterschiede hinsichtlich des VTE-Risikos zwischen homozygoter und heterozygoter Faktor V-Leiden- und Prothrombin-Mutation besteht und empfehlen – entgegen aktuellen Leitlinien – auch bei heterozygoter Faktor V-Leiden-Mutation eine medikamentöse VTE-Prophylaxe in der Schwangerschaft.

Soeben erschien eine systematische Übersicht zur Schwangerschafts-assoziierten VTE und zum asymptomatischen Antithrombinmangel [54]. Danach ist in diesen Fällen das Risiko für VTE in graviditate um das 6-fache erhöht, das absolute Risiko beträgt 11,6%.

Das Risiko für VTE in der Schwangerschaft ist beim Antiphospholipid-Syndrom um das bis zu 15,8-fache erhöht [5], nach den bevölkerungsbasierten Daten aus Kanada [24] beträgt beim APS die adjustierte OR für LE 12,9 (95% KI 4,4–38,5) und für TVT 5,1 (95% KI 1,8 – 14,3).

Familienanamnese

Eine positive Familienanamnese erhöht das VTE-Risiko um das 2-fache und um das 4-fache, wenn mehrere Verwandte I. Grades betroffen sind (OR 3,9; 95% KI 2,7–5,7) oder wenn bei Verwandten I. Grades die VTE vor dem 50. Lebensjahr auftrat (OR 2,7; 95% KI 2,2–3,4) [55, 56].

Mütterliches Alter

Die Frage, ob mütterliches Alter ≥ 35 Jahre als unabhängiger Risikofaktor für VTE in Schwangerschaft und Wochenbett anzusehen ist – wie in aktuellen Leitlinien [36, 40] propagiert – und an dem Anstieg der VTE-Inzidenz beteiligt ist, wird kontrovers diskutiert [41, 57].

Nach einer aktuellen Übersicht [58] besteht bei diesen Schwangeren eine Risikoerhöhung um das 1,3- bis 1,5-fache, eine andere aktuelle Metaanalyse [18] kommt unter Einschluss von 10 epidemiologischen Studien zu einer adjustierten OR für VTE von 1,0–2,7. Nach den UKOSS-Daten 2008 [9] ist das relative Risiko für LE bei mütterlichem Alter > 35 mit einer adjustierten OR von 1,3 (95% KI 0,8–2,1) statistisch nicht signifikant erhöht. In Übereinstimmung mit epidemiologischen Untersuchungen von Heit et al. [19] zeigten Analysen des dänischen Geburtenregisters der Jahre 1995–2005 [27] sowie der Jahre 2003–2010 [59] keine signifikante Risikoerhöhung für VTE bei mütterlichem Alter ≥ 35 Jahre. Peripartal durchgeführte Gerinnungsanalysen mittels Thrombelastografie ergaben keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Thrombinbildung bei Schwangeren <v. ≥ 35 Jahre [60]. Nach einer longitudinalen Beobachtungsstudie aus Italien [61] soll nach elektiver Sectio mütterliches Alter ≥ 35 Jahre allein nicht als unabhängiger Risikofaktor für die Entscheidung zur medikamentösen VTE-Prophylaxe berücksichtigt werden.

Zu anderslautenden Ergebnissen kam eine jüngste case-control Studie [62], bei der sich in der multivariaten Regressionsanalyse mütterliches Alter ≥ 35 Jahre als unabhängiger Risikofaktor erwies, allerdings sind ältere Schwangere häufig mit zusätzlichen Risikofaktoren wie Multiparität, Totgeburt, Adipositas und Schwangerschafts-induzierter Hypertonie belastet, die sämtlich ebenfalls als unabhängige Risikofaktoren für VTE gelten (Übersicht bei [62]). Nach anderen epidemiologischen Untersuchungen [63, 64] betrifft die Risikoerhö-

hung v. a. das Wochenbett und weniger die Schwangerschaft. Dafür spricht auch die Bevölkerungs-basierte Studie von Sultan et al. 2011 [65], nach der das Risiko für VTE in der Schwangerschaft nicht erhöht ist, im Wochenbett aber bei Schwangeren ≥ 35 Jahre um 70 % höher liegt als bei Schwangeren im Alter zwischen 25–34 Jahren.

Ethnische Zugehörigkeit

Vor dem Hintergrund steigender Zahlen von Migrantinnen, auch aus dem afrikanischen Raum, ist zu berücksichtigen, dass bei diesen Frauen das Risiko für TVT und LE im Wochenbett um bis zu 50 % höher liegt als bei Schwangeren kaukasischer Herkunft (adjustierte OR 1,5; 95 % KI 1,10–2,04), diese Risikoerhöhung gilt v. a. für VTE nach Sectio caesarea (adjustierte OR 2,05; 95 % KI 1,34–3,07) [66, 67]. Thrombelastografische Untersuchungen konnten bei Afrikanerinnen im Vergleich zu Kaukasierinnen eine signifikant gesteigerte Thrombinbildung nachweisen [68]. Bei 0,2 % aller Afrikanerinnen besteht eine Sichelzellanämie, die mit einem um das 1,3- bis 6,7-fach erhöhten Risiko für VTE assoziiert ist (Übersichten bei [18, 37]).

Nach bevölkerungsbasierten Daten aus den USA [5] ist das VTE-Risiko in Schwangerschaft und Wochenbett bei Asiatinnen (10,7/10000 Geburten) und bei Schwangeren spanischer Herkunft (12,5/10000 Geburten) deutlich niedriger als bei weißen Schwangeren (17,5/10000 Geburten), am höchsten ist das Risiko bei farbigen Frauen (26,4/10000 Geburten, 18), bei denen die ethnische Zugehörigkeit prädiktiv für das Risiko tödlicher VTE sein soll [35].

Erhöhter Body-Mass-Index (BMI) – Adipositas

In den USA sind 1/3 aller Frauen im reproduktiven Alter adipös (BMI ≥ 30 kg/m²), 15 % weisen einen BMI > 35 bzw. ≥ 40 auf [67]. In England ist die Rate an Schwangeren mit einem BMI ≥ 30 von 9 % im Jahr 1990 auf derzeit 21 % angestiegen [70]. Nach UKOSS-Daten aus England liegt bei 2,2 % aller Schwangeren im Alter zwischen 25 und 34 Jahre ein BMI ≥ 40 vor [71]. In der CMACE-Statistik 2006–2008 war Adipositas der wichtigste Risikofaktor für mütterliche Sterbefälle infolge VTE [8].

Als Ursachen für diese Risikoerhöhung werden diskutiert [72, 73]: erhöhte Thrombinbildung, erhöhte Plasminogen-Aktiva-tor-Inhibitor I-Spiegel mit verminderter fibrinolytischer Aktivität und Erhöhung der Leptinspiegel (fördern Thrombozytenaggregation), erhöhter oxydativer Stress in Verbindung mit Thrombozytenaktivierung, endotheliale Dysfunktion mit Freisetzung von thrombogen-wirksamen Mikropartikeln subendothelialer Herkunft [74].

Eine vor kurzem publizierte Gerinnungsstudie bei Schwangeren mit unterschiedlichem BMI ergab keine signifikante Korrelation zwischen prothrombotischen Veränderungen und einem erhöhten BMI [74]. Die Autoren dieser Studie vermuten eine gesteigerte venöse Stase (fördert Hyperkoagulabilität und hemmt fibrinolytische Aktivität) und endotheliale Dysfunktion mit chronischer systemischer inflammatorischer Reaktion als wichtige pathogenetische Faktoren bei übergewichtigen Schwangeren. Hinzukommen weitere mit VTE assoziierte Risikofaktoren bei adipösen Schwangeren wie erhöhte Sectio-Rate, gesteigerte Frequenz an postpartalen Blutungen mit Transfusionsbedarf sowie gesteigerte Infektionsmorbidity und Immobilität (Übersichten bei [38, 69]).

Nach Untersuchungen von Larsen et al. [23] steigt das Risiko für Schwangerschafts-assoziierte VTE mit zunehmendem BMI an (BMI 25–30: OR 1,4; BMI > 30 : OR 5,3). Dabei ist bei Adipositas das Risiko

stärker mit dem Auftreten von LE (OR 14,9; 95 % KI 3,0–74,8) assoziiert als von TVT (OR 4,4; 95 % KI 1,6–11,9). Insgesamt ergibt sich unter Einschluss von 7 epidemiologischen Studien für einen BMI > 30 eine adjustierte OR für VTE zwischen 1,5–5,3 [18]. Von klinischem Interesse ist, dass das VTE-Risiko bei einem BMI ≥ 30 in Schwangerschaft und Wochenbett unterschiedlich zu bewerten ist. Sowohl in den Analysen der dänischen Geburtenregister der Jahre 1995–2009 [75] und der Jahre 2003–2010 [59] als auch nach den Daten des Health Improvement Network aus England [76] waren ein BMI ≥ 30 oder > 35 nur in der Postpartalperiode mit einer 2,1- bis 3,5-fachen bzw. 3,75-fachen Risikoerhöhung für VTE assoziiert, nicht aber während der Schwangerschaft. Ein Vergleich des VTE-Risikos nach Sectio vs. vaginaler Geburt zeigte bei einem BMI von 25–35 ein 2,4-fach höheres und bei einem BMI > 35 ein 4-fach höheres Risiko nach Kaiserschnitt [77].

Eine soeben publizierte bevölkerungsbasierte case-control Studie [69] wies darauf hin, dass sowohl ein erhöhter BMI vor der Schwangerschaft („prepregnancy“ BMI) als auch vor der Geburt als signifikante unabhängige Risikofaktoren für VTE in der Postpartalperiode anzusehen sind. Das höchste Risiko im Vergleich zu normgewichtigen Frauen bestand bei einem „prepregnancy“ BMI > 40 (OR 4,0; 95 % KI 2,7–6,3). Als prädiktiven Parameter für eine postpartale VTE empfehlen die Autoren die Bestimmung des „prepregnancy“ BMI, evtl. in Kombination mit einer Gewichtszunahme in der Schwangerschaft > 22 kg (OR 1,5; 95 % KI 1,3–2,2). Die folgende Metaanalyse ergab signifikante Risiken für postpartale VTE in Abhängigkeit vom BMI: BMI 25–30: OR 1,5; BMI > 30 : OR 2,5; BMI > 35 : OR 2,9 und BMI > 40 : OR 4,6. Diese Ergebnisse sind für die postpartale medikamentöse VTE-Prophylaxe von klinischer Relevanz ebenso wie die Daten aus einer Register-basierten, case-control Studie von Jacobsen et al. [21]: danach weisen erhöhter BMI und Immobilisierung einen multiplikativen Effekt auf das VTE-Risiko auf: BMI ≥ 25 in Verbindung mit Immobilisierung (Bettruhe ≥ 1 Woche) erhöhen sowohl in der Schwangerschaft (OR 62,3; 95 % KI 11,5–337,0) als auch postpartal (OR 40,1; 95 % KI 8,0–201,5) das Risiko für VTE drastisch.

Schwangerschaftsspezifische Risikofaktoren

Assistierte Reproduktion (ART), In-vitro-Fertilisation (IVF), Mehrlingsschwangerschaft

Die zunehmende Verbreitung der assistierten Reproduktion (v. a. IVF) hat das Problem assoziierter VTE in den Fokus des Interesses gerückt. Dehydratation, Hämokonzentration und Hyperkoagulabilität sind in diesem Zusammenhang pathophysiologische Faktoren.

Nach Grandone 2015 [78] liegt die Häufigkeit an VTE bei IVF zwischen 0,1–0,5 %/Behandlungszyklus, nach Angaben von Rova et al. 2012 [79] im I. Trimenon bei 0,2 %, entsprechend einem 10-fachen Anstieg im Vergleich zum Basisrisiko für VTE in der Bevölkerung.

Eine Register-basierte Studie aus Norwegen [21] gab nach ART (nicht näher spezifiziert) eine adjustierte OR für VTE von 4,3 (95 % KI 2,0–9,4) an, bei Mehrlingsschwangerschaften nach ART erhöhte sich das Risiko signifikant (OR 6,6; 95 % KI 2,2–21,0) im Vergleich zu Mehrlingen nach spontaner Konzeption (gepoolte Daten aus 7 epidemiologischen Studien adjustierte OR 0,8–2,7, 18).

Eine weitere nationenweite Register-basierte Kohortenstudie (Zeitraum 1995–2005) aus Dänemark [80] kam zu folgenden Ergebnissen: erhöhtes Risiko für VTE nach IVF im Vergleich zu Schwangerschaften ohne IVF in graviditate OR 3,2 (95 % KI 2,3–4,5) und postpartum: absolutes Risiko 27,9/10000 Frauenjahre vs. 17,5/10000 Frauenjahre, signifikant höheres antenatales VTE-Risiko bei Mehrlings- im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften: OR 4,4 (95 % KI 2,4–8,3) vs. OR 2,8 (95 % KI 1,9–4,1), postpartum: OR 3,9 (95 % KI 1,7–8,5) vs. OR 1,2 (95 % KI 0,8–2,8) ohne signifikante Beeinflussung durch mütterliche Risikofaktoren wie z. B. Alter, Rauchen und Parität, höchstes Risiko für VTE im I. Trimenon: Einlingsschwangerschaft: OR 5,9 (95 % KI 2,7–13,0) und Mehrlingsschwangerschaft: OR 8,0 (95 % KI 2,5–25,5), Risikoerhöhung während des gesamten Schwangerschaftsverlaufes! Postpartum zeigte sich eine Risikoerhöhung bis 6 Wochen nach der Geburt, 3,9-fach erhöht für Mehrlingsschwangerschaften und 1,2-fach erhöht für Einlingsschwangerschaften.

Eine aktuelle bevölkerungsbasierte Studie aus Schweden analysierte im Zeitraum zwischen 1990–2008 die Häufigkeit an VTE nach IVF [81]: absolutes Risiko für VTE 4,2/1000 Frauen im Vergleich zu 2,5/1000 Frauen nach spontaner Konzeption (HR 1,77; 95 % KI 1,4–2,2), absolutes Risiko für LE im I. Trimenon 3,0/10000 Frauen nach IVF im Vergleich zu 0,4/10000 Frauen nach spontaner Konzeption (HR 6,97; 95 % KI 2,2–22), gleichbedeutend mit 2–3 zusätzlichen LE/10000 Schwangerschaften. Im Gegensatz zu den epidemiologischen Daten von Rova et al. (Risikoerhöhung nur im I. Trimenon, [79]) war in dieser Studie das VTE-Risiko über die gesamte Schwangerschaft erhöht, am höchsten im I. Trimenon nach IVF (1,5/1000 Frauen). Der BMI hatte keinen signifikanten Einfluss auf das VTE-Risiko.

Besonders hoch ist das Risiko für VTE im Zusammenhang mit einem ovariellen Hyperstimulationssyndrom (OHSS), welches älteren Studien zufolge mit einer VTE-Inzidenz zwischen 0,8–2,4 % assoziiert ist (Übersicht bei [78]). Nach einer jüngsten bevölkerungsbasierten Studie aus Schweden [79] erhöht das OHSS in Abhängigkeit vom Schweregrad das Risiko für VTE um das bis zu 100-fache im Vergleich zu einer 5-fachen Erhöhung bei ART ohne OHSS, nach der dänischen Register-Studie [80] um das 14,2-fache im I. Trimenon.

Eine aktuelle Analyse von 140 Fällen mit arteriellen und venösen thrombotischen Verschlüssen unterschiedlicher Lokalisationen nach OHSS findet sich bei Mor & Schenker [82], hier lag das Risiko für LE bei 8 %.

Dementsprechend empfiehlt die ACCP-Leitlinie 2012 [45] eine medikamentöse Thromboembolie-Prophylaxe nach schwerem OHSS für 3 Monate.

Hyperemesis gravidarum

Ein häufig unterschätzter Risikofaktor für VTE im I. Trimenon ist die Hyperemesis gravidarum mit einer Risikoerhöhung um durchschnittlich das 2,5-fache [5]. Detailliertere Daten aus epidemiologischen Studien [57, 75] ergaben eine adjustierte Inzidenz-Ratio (berechnet mittels Poisson-Regressionsanalyse) von 2,5 (95 % KI 1,4–4,5) bzw. von 2,05 (95 % KI 1,16–3,71). Das absolute Risiko betrug im dänischen Geburtenregister [59] 2,8/1000 Geburten (95 % KI 1,6–4,6) und erwies sich in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse mit einer Hazard-Ratio von 2,40 (95 % KI 1,43–4,04) als signifikanter unabhängiger Risikofaktor. Bei Hyperemesis gravidarum

um und Hospitalisierung lag die adjustierte Inzidenzratio für VTE bei 15,2/10000 Frauenjahre und ohne Hospitalisierung bei 6,3/10000 Frauenjahre [75].

Dementsprechend wurde in dem Risiko-Score der RCOG-Leitlinie 2015 [36] die Hyperemesis gravidarum mit 3 Punkten (s. u.) als hohes Risiko eingestuft.

Antenatale Hospitalisierung

Sie ist in Verbindung mit Immobilisierung (z.B vorzeitige Wehen) ebenfalls ein häufig unterschätzter Risikofaktor für VTE, insbesondere aufgrund der unzureichenden individuellen Risikoerfassung zu Beginn des stationären Aufenthaltes [32]. Internationale Studien belegen eine Zunahme antenataler VTE bei hospitalisierten Schwangeren und in diesem Zusammenhang eine steigende Rate letal verlaufender VTE [22, 33, 34, 83]. In einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie aus England [57] fand sich eine altersabhängige Erhöhung des VTE-Risikos während des stationären Krankenhausaufenthaltes um das insgesamt 17,5-fache (16,6 VTE/1000 Personenjahre), nach der Entlassung um das 7,6-fache und bis zu 28 Tagen nach Hospitalisierung noch um das 6-fache (5,8 VTE/1000 Personenjahre) im Vergleich zu nicht hospitalisierten Schwangeren unabhängig von zugrundeliegenden Risikofaktoren. Das höchste Risiko für VTE wiesen Schwangere > 35 Jahre im III. Trimenon auf. Darüber hinaus war das VTE-Risiko von der stationären Verweildauer abhängig: < 3 Tage: adjustierte Inzidenzratio (IR): 5,85 (95 % KI 3,37–10,1), ≥ 3 Tage: adjustierte IR: 15,7 (95 % KI 8,7–28,5). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die nationenweite Analyse des dänischen Geburtsregisters [75]: danach war die antenatale Hospitalisierung der Schwangeren von 1–2 Tagen mit einem 10,3-fach (35 VTE/10000 Frauenjahre) und die von 3–7 Tagen mit einem 12,2-fach (42 VTE/10000 Frauenjahre) erhöhten VTE-Risiko belastet, postpartal war dieses Risiko erst bei einem Krankenhausaufenthalt von 8–14 Tagen und länger signifikant erhöht (adj. IR 4,2; 95 % KI 3,5–6,2, 55 VTE/10000 Frauenjahre), bei kürzerem postpartalem Krankenhausaufenthalt geringfügiger (adj. IR 1,5; 95 % KI 1,0–2,1). In jedem Fall ist das Vorliegen von weiteren Risikofaktoren, die das VTE-Risiko zusätzlich erhöhen können, zu beachten (vgl. ► **Tab. 2**).

In bisherigen Leitlinien werden diese aktuellen Ergebnisse nur unzureichend berücksichtigt. Immerhin empfiehlt die SOGC-Leitlinie 2015 [46] bei antenataler Bettruhe ≥ 7 Tage und einem BMI > 25 kg/m² eine medikamentöse VTE-Prophylaxe, die RCOG-Leitlinie 2015 [36] stuft einen Krankenhausaufenthalt ≥ 3 Tage nur postpartum als mittleres Risiko mit Empfehlung zu einer medikamentösen VTE-Prophylaxe über 10 Tage ein.

Sectio caesarea

In einer Metaanalyse 2016 [85] wurden 28 retrospektive case-control- und Kohortenstudien (Zeitraum 1980–11/2015) hinsichtlich des VTE-Risikos untersucht. Ungeachtet einer erheblichen Heterogenität zwischen den Studien (z. B. unterschiedliches Risikoprofil und VTE-Prophylaxe) ergab sich für die Sectio insgesamt ein 4-fach höheres VTE-Risiko als nach vaginaler Geburt (gepoolte OR 3,7; 95 % KI 3,0–4,6) ohne signifikanten Einfluss von mütterlichem Alter und BMI. Im Vergleich zur vaginalen Geburt betrug nach elektiver Sectio die OR 2,3 (95 % KI 1,7–3,1) und nach sekundärer Sectio 3,6 (95 % KI 2,8–4,7), die adjustierte OR 2,1 (95 % KI 1,5–2,9) bzw. 2,8

(95 % KI 2,1–3,6). Im Vergleich zur vaginalen Geburt mit 31 % war der Anteil an LE an allen VTE nach Sectio mit 49 % deutlich höher.

Aus der Analyse von 32 prospektiven Beobachtungsstudien errechnete sich eine gepoolte Gesamt-Inzidenz für VTE von 2,6/1000 Sectiones (95 % KI 1,3–3,5), in 9 Studien mit hoher Qualität von insgesamt 4,3/1000 Sectiones (95 % KI 1,4–8,4), nach elektiver Sectio von 1,6/1000 Sectiones, nach sekundärer Sectio von 2,4/1000 Sectiones und nach Ausschluss von thrombogenen Risikofaktoren für VTE (niedriges Risiko) von 2,0/1000 Entbindungen (95 % KI 0,2–5,2). Der Anteil von LE an allen VTE lag in diesen Studien bei 41 %.

In anderen epidemiologischen Untersuchungen [21, 63, 75] lag die mittlere adjustierte OR für VTE nach elektiver Sectio zwischen 1,4–3,1 und für die nach sekundärer Sectio zwischen 2,2–4,0, nach Sectio und postpartaler Infektion sogar bei 6,2 (95 % KI 2,6–16,7) [21].

In einer aktuellen bevölkerungsbasierten Registerstudie aus Dänemark [77] wurde das Risiko für VTE nach Sectio in Abhängigkeit vom BMI bis zu 3 Monate postpartum evaluiert. Die Gesamtinzidenz an VTE lag bei 0,5/1000 Sectiones. Bei einem BMI von 25–35 kg/m² betrug die adjustierte OR 2,4 (95 % KI 1,3–4,3) und bei einem BMI > 35 kg/m² 4,0 (95 % KI 1,6–10,1). Überraschenderweise war das Risiko für VTE nach vaginaler Geburt (OR 0,68; 95 % KI 0,2–2,2) höher als nach elektiver Sectio. Die Autoren führen dieses Ergebnis auf die Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen bei übergewichtigen Schwangeren nach Sectio im Vergleich zu keiner NMH-Prophylaxe bei Übergewichtigen nach vaginaler Geburt zurück. Nach sekundärer Sectio ergab sich insgesamt eine adjustierte OR von 1,54 (95 % KI 0,74–3,2).

Die Stellungnahmen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe nach Sectio sind in internationalen Leitlinien sowohl hinsichtlich der Ri-

sikobewertung als auch hinsichtlich der Empfehlungen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe unterschiedlich (Übersicht bei [3]). Ebenfalls bisher nicht in aktuelle Leitlinien eingegangen sind neue Ergebnisse, nach denen das VTE-Risiko nach Sectio auch über 4 Wochen postpartum hinaus (bis 12 Wochen) signifikant erhöht ist [76, 86].

Präeklampsie/Eklampsie

Gesteigerte Thrombinbildung infolge erhöhter Freisetzung tissue-factor-enhaltender Mikropartikel aus der Plazenta, systemische Endothelzellaktivierung mit gesteigerter Plättchenadhäsivität sowie die Verminderung von Gerinnungsinhibitoren führen bei der Präeklampsie in Abhängigkeit vom Schweregrad zu einer im Vergleich zur physiologischen Schwangerschaft „gesteigerten“ Hyperkoagulabilität, die in Verbindung mit Hämokonzentration und Mikrozyklationsstörungen zur Thrombose prädisponieren (Übersicht bei [87]).

Die Analyse von 9 epidemiologischen Studien ergab bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen insgesamt eine adjustierte OR für VTE zwischen 0,5–5,8 [18]. Ausweislich von 8 bevölkerungsbasierten Studien ist aber das VTE-Risiko bei Präeklampsie in der Schwangerschaft nicht signifikant erhöht, wohl aber in der Postpartalperiode um das 1,6- bis 5-fache (Übersichten bei [27, 87]), in Kombination mit IUGR sogar um das 7-fache [75]. Diese Risikoerhöhung besteht noch 4–6 Wochen postpartum, ist aber auch noch bis zu 12 Wochen nach der Geburt in geringerem Ausmaß nachweisbar [76]. Jacobsen et al. [63] gaben das absolute Risiko für VTE bei Präeklampsie antenatal mit 4/10000 präeklampsischen Schwangerschaft-

► **Tab. 4** Signifikante Risikofaktoren für VTE antenatal und im Wochenbett.

1. Signifikante Risikofaktoren für VTE (außer vorangegangene VTE und Thrombophilien) – Ergebnisse aus bevölkerungsbasierten Kohortenstudien

antenatal (IRR *)		postpartum (IRR *)	
entzündliche Darmerkrankungen	3,5	systemischer Lupus erythematodes	6,7
präexistenter Diabetes	3,1	Herzkrankungen	6,6
Varikosis	2,7	Totgeburt	6,2
Harnwegsinfektion	1,9	entzündliche Darmerkrankungen	4,6
BMI ≥ 30 kg/m ²	1,5	Varikosis	3,8
mütterliches Alter > 35 Jahre	1,4	BMI ≥ 30 kg/m ²	3,8
		postpartale Blutungen (> 1 l)	2,9

2. Entitätsbezogenes Risiko im Verlauf des Wochenbett

Signifikant erhöhtes Risiko (IRR)	1–3 Wochen pp	4–6 Wochen pp	
PPH	2,2	1,4	signifikant bis 3 Wochen pp
Frühgeburt < 37 SSW	2,0	1,9	
Präeklampsie/Eklampsie	2,5	5,4	
akute systemische Infektionen	6,0	3,6	signifikant bis 6 Wochen pp
BMI ≥ 30 kg/m ² *	2,7	4,2	
Sectio caesarea (ges.) *	1,9	7,0	

* IRR = risikoadaptierte Inzidenz-Ratio; * VTE-Prophylaxe nur unmittelbar pp; 1. Sultan AA et al: Blood 2013; 121: 3951-61 [14] 2. Sultan AA et al: Blood 2014; 124: 2672-80 [76].

ten und postpartum mit 20/10000 präeklampsischen Schwangerschaften an, Jensen et al. [59] mit 1,2/1000 Geburten.

Die Datenlage zum VTE-Risiko bei schwerer Präeklampsie/Eklampsie ist bisher unzureichend [28]. Die RCOG-Leitlinie 2015 [36] stufte die Präeklampsie unabhängig vom Schweregrad antenatal und postpartum als niedriges Risiko ein, die SOGC-Leitlinie 2014 [46] nur als postpartalen Risikofaktor mit einer Inzidenz symptomatischer VTE < 0,5 %.

Klärungsbedarf besteht, warum das VTE-Risiko postpartum signifikant höher ist als in der Schwangerschaft sowie zum VTE-Risiko in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung.

Weitere mütterliche und Schwangerschafts-spezifische Risikofaktoren (auszugsweise)

Die Bedeutung verschiedener anderer Risikofaktoren für antenatale und postpartale VTE wurde vor kurzem in 2 bevölkerungsbasierten Kohortenstudien aus England mittels Poisson-Regressions-

analyse evaluiert [14, 76]. ► **Tab. 4** gibt eine Übersicht über die Risiko-adaptierte Inzidenzratio signifikanter Risikofaktoren. Erstmals konnte gezeigt werden, dass entzündliche Darmerkrankungen sowohl in der Schwangerschaft als auch nach der Geburt das VTE-Risiko deutlich steigern. Bereits aus früheren epidemiologischen Untersuchungen [5, 21] war bekannt, dass postpartale Infektionen das VTE-Risiko um das 4- bis 6-fache erhöhen, nach vaginaler Geburt betrug die adjustierte OR für VTE 20,2 (95 % KI 6,4–63,5) und nach Sectio 6,2 (95 % KI 2,4–16,2), wobei in diesen Fällen die niedrigere VTE-Inzidenz im Vergleich zur vaginalen Geburt auf die mehrheitlich durchgeführte medikamentöse VTE-Prophylaxe zurückgeführt wurde [18].

Eine jüngste, bevölkerungsbasierte case-control-Studie aus den USA konnte zeigen, dass niedriges Geburtsgewicht des Kindes (< 2500 g) im Vergleich zu normalem Geburtsgewicht (2500–4000 g) als unabhängiger Risikofaktor für postpartale VTE mit einer 3-fachen Risikoerhöhung assoziiert ist [88]. Nach anderen retrospek-

► **Tab. 5** Risikostratifizierung für VTE: Indikationen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe - Empfehlungen der SOGC-Leitlinie 2014-.

antenatal: absolutes Risiko für VTE > 1 %	postpartal: absolutes Risiko > 1 %
<ul style="list-style-type: none"> – multiple vorangegangene VTE – vorangegangene VTE + Hochrisiko-Thrombophilien (z. B. APS) – vorangegangene VTE im Zusammenhang mit oralen Kontrazeptiva oder Schwangerschaft – vorangegangene provozierte VTE + Niedrig-Risiko-Thrombophilie – asymptomatische homozygote Faktor V-Leiden- oder Prothrombinmutation – nicht geburtshilfliche Operationen – Bettruhe ≥ 7 Tage + BMI > 25 kg/m² – mehrere Risikofaktoren mit Gesamtrisiko > 1 % besonders bei Hospitalisierung 	<p>A: 1 Risikofaktor– vorangegangene VTE</p> <ul style="list-style-type: none"> – Hochrisiko-Thrombophilie: z. B. APS, homozygote Faktor V-Leiden- oder Prothrombinmutation – Bettruhe ≥ 7 Tage vor der Geburt – postpartale Blutung ≥ 1 l oder Gabe von Erythrozytenkonzentraten/ Gerinnungsfaktoren und Operation im Wochenbett
	<p>B: 2 Risikofaktoren → kumulatives Risiko ≥ 1 %– BMI ≥ 30 kg/m²</p> <ul style="list-style-type: none"> – Zigarettenkonsum > 10/Tag vor der Geburt – Präeklampsie, IUGR – Placenta praevia – sekundäre Sectio – postpartale Blutung > 1 l oder Bluttransfusionen

Chan W-J et al: J Obstet Gynaecol Can 2014; 36: 527-53 [46].

► **Tab. 6** Risikofaktoren für VTE bei Sectio caesarea: Indikationen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe - Empfehlungen aus der ACCP-Leitlinie 2012.

Hochrisikofaktoren: mind. 1 Risikofaktor mit OR > 6/postpartales VTE-Risiko > 3 %	Faktoren mit niedrigem Risiko: ≥ 2 Risikofaktoren oder sekundäre Sectio mit einem Risikofaktor → kumulative OR > 6/postpartales VTE-Risiko > 3 %
<ul style="list-style-type: none"> – Bettruhe ≥ 1 Woche antepartum – postpartale Blutung ≥ 1 l + Operation – vorangegangene VTE – Präeklampsie mit IUGR – Thrombophilien: Antithrombin-Mangel, homo- oder heterozygote Faktor V-Leiden- oder Prothrombinmutation – Grunderkrankungen: systemischer Lupus erythematodes, Herzerkrankungen, Bluttransfusionen, postpartale Infektionen 	<ul style="list-style-type: none"> – BMI > 30 kg/m² – Mehrlingsschwangerschaft – postpartale Blutung ≥ 1 l – IUGR < 25. Perzentile – Thrombophilien: Protein C-Mangel, Protein S-Mangel – Präeklampsie

Bates et al: Chest 2012; 141 [2] Suppl: e691S-736S [45].

tiven Kohortenstudien war bei Schwangeren mit IUGR das Risiko für postpartale VTE um das 1,2- bis 3,8-fache erhöht [24, 63, 89]. Unterschätzt wird häufig auch das VTE-Risiko nach Totgeburt. In dem Regressionsmodell von Morris et al. [89] waren nach Lupus erythematoses (aOR 8,83) und Transfusion von Erythrozytenkonzentraten/ Gerinnungsfaktoren (aOR 8,84) die Totgeburt (aOR 5,97) der stärkste Risikofaktor für postpartale VTE, was mit den Untersuchungen von Sultan et al. [14, 65] übereinstimmt (aOR 6,0 bzw. 6,2).

Die Bedeutung der postpartalen Blutung (PPH) für das VTE-Risiko im Wochenbett geht aus verschiedenen epidemiologischen Untersuchungen hervor. Für die PPH ≥ 1 Liter ergab sich eine Risikoerhöhung um das 5- bis 7-fache [5, 63, 90], bei zusätzlicher ope-

rativer Intervention infolge Blutungen sogar um das 12-fache [63]. Die Gabe von Bluttransfusionen gilt sowohl in der Schwangerschaft als auch postpartum als signifikanter unabhängiger Risikofaktor für VTE, die adjustierte OR betrug in 2 Studien 5,0 bzw. 5,7 [5, 90].

Risikostratifizierung und Indikationen zur medikamentösen VTE-Prophylaxe

Die Gewichtung einzelner Risikofaktoren (hohes thrombogenes Risiko z. B. vorangegangene unprovoked VTE) sowie das kumulative Risiko multipler Risikofaktoren (mit niedrigerem thromboge-

► **Tab. 7** Risikofaktoren für VTE in Schwangerschaft und Wochenbett: Das RCOG-Scoring-System.

A präexistente Risikofaktoren	
Risikofaktoren	Scoring-System (1–4 Punkte)
vorangegangene VTE (außer 1 Ereignis assoziiert mit größerer OP)	4
bekannte Hoch-Risiko Thrombophilie (z. B. homozygote FV-Leiden)	3
Komorbidität/internistische Erkrankungen (z. B. systemischer Lupus erythematoses)	3
positive Familienanamnese für VTE (Verwandte 1. Grades)	1
bekannte Niedrig-Risiko Thrombophilie (z. B. heterozygote FV-Leiden)	1
Alter > 35 Jahre	1
Übergewicht BMI ≥ 30	1
BMI ≥ 40	2
Parität ≥ 3	1
Rauchen	1
ausgeprägte Varikosis	1
B Geburtshilfliche Risikofaktoren	
Risikofaktoren	Scoring-System (1–4 Punkte)
Präeklampsie in jetziger Schwangerschaft	1
assistierte Reproduktion/in vitro-Fertilisation	1
Mehrlingsschwangerschaft	1
sekundäre Sectio	2
elektive Sectio	1
vaginal-operative Entbindung aus Beckenmitte	1
protrahierter Geburtsverlauf (> 24 Std.)	1
postpartale Blutung (Blutverlust > 1 l oder Bluttransfusion)	1
Frühgeburt < 37. SSW	1
Totgeburt	1
C Transiente Risikofaktoren	
Risikofaktoren	Scoring-System (1–4 Punkte)
jeder chirurgische Eingriff in Schwangerschaft oder Wochenbett (ausgenommen z. B. sofortige Versorgung von Dammverletzungen, Appendektomie, postpartale Sterilisation)	3
Hyperemesis	3
ovarielles Hyperstimulationssyndrom (nur im I. Trimenon)	3
systemische Infektion in der Schwangerschaft	1
Immobilisierung, Dehydratation	1

modifiziert nach RCOG-Guideline No. 37a, 2015 [36].

nen Risiko), abgeleitet aus den Ergebnissen epidemiologischer Studien (s. o.), ist Grundlage für die Risikostratifizierung, aus der sich die Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe ergibt. Da randomisierte, kontrollierte Studien fehlen [91] basieren aktuelle Empfehlungen zur antenatalen und postpartalen VTE-Prophylaxe auf Konsensusstatements von Experten. Dabei ist das Risiko von Heparin-assoziierten Nebenwirkungen (z. B. Blutungen) gegen das individuelle absolute VTE-Risiko abzuwägen [92]. Klinische Orientierungshilfen liefern die SOGC- [46], die ACCP- [45] sowie die RCOG-Leitlinie 2015 [36].

Die SOGC-Leitlinie propagiert die medikamentöse VTE-Prophylaxe mit NMH, wenn antenatal oder postpartal das absolute Risiko für VTE > 1 % beträgt (► **Tab. 5**); Frauen mit vorangegangener VTE und Hochrisiko-Thrombophilien (z. B. Antithrombin-Mangel, Antiphospholipid-Syndrom) sollten NMH während der Schwangerschaft in intermediärer (50–75 % der therapeutischen Dosierung) oder therapeutischer Dosierung erhalten.

Die ACCP-Leitlinie [45] bezieht sich auf die risikostratifizierte VTE-Prophylaxe mit NMH nach primärer und sekundärer Sectio und empfiehlt eine NMH-Prophylaxe bei einer OR > 6 entsprechend einem absolutem postpartalen VTE-Risiko > 3 %, resultierend entweder aus einem „major risk factor“ oder kumulativ aus mehreren „minor risk factors“ bzw. einem zusätzlichem Risikofaktor bei sekundärer Sectio (► **Tab. 6**).

Das von der RCOG 2015 vorgeschlagene Scoring-System (► **Tab. 7**) gewichtet die verschiedenen Risikofaktoren zwischen 1 (gering) und 4 (hoch) und gibt für die medikamentöse VTE-Prophylaxe folgende Empfehlungen ab:

- Score ≥ 4: NMH antenatal ab Beginn der Schwangerschaft
- Score 3: antenatal: NMH ab 28. SSW
- Score ≥ 2: postpartal für mind. 10 Tage
- bei jedem antenatalen Krankenhausaufenthalt
- postpartal bei Krankenhausaufenthalt > 3 Tage oder bei erneuter Hospitalisierung

Ein weiteres von Experten aus Frankreich mittels Delphi-Methode entwickeltes Scoring-System [93] wird derzeit in einer bisher noch nicht abgeschlossenen Studie evaluiert.

Klinikinterne Handlungsanweisungen zur VTE-Prophylaxe in Schwangerschaft und Wochenbett sollten sich nach einer dieser Risikostratifizierungen richten, nach Auffassung der Autoren ist das Scoring-System des RCOG dafür am besten geeignet.

Literatur

- [1] Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 3–14
- [2] Friedman AM, Ananth CV. Obstetrical venous thromboembolism: Epidemiology and strategies for prophylaxis. *Semin Perinatol* 2016; 40: 81–86
- [3] Rath W. Venöse Thromboembolien in Schwangerschaft und Wochenbett. In: *Handbuch Gynäkologie/Geburtshilfe* 2016/2017. Dimpfl Th, Fischer Th, Hasenberg A, Jackisch Ch., (Hrsg.). med public; 2016 ISBN: 978-3-86302-365-2
- [4] Blanco-Molina A, Rota LL, Di Miccio P et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost* 2010; 103: 11
- [5] James AH, Jamison MG, Brancaccio LR et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *AJOG* 2006; 194: 1311–1315
- [6] Say L, Chou D, Gemmill A et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014; 2: e329–e338
- [7] Knight M, Kenyon S, Brocklehurst P et al. on behalf of MBRRACE-UK Saving Lives 'Improving Mother's' Care. Lessons learned to inform future maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009–2012 Oxford National Published Epidemiology Unit, University of Oxford. 2014; ISBN 978-0-9931 267-1-0
- [8] Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G et al. Saving mother's lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The eighth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011; 118: (Suppl 1): 1–203
- [9] Knight M on behalf of UKOSS. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG* 2008; 115: 453–461
- [10] Main EK, Mc Cain CL, Martini CH et al. Pregnancy-related mortality in California. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 938–947
- [11] Sancedo M, Deneaux-Tharaux C, Bouvier-Colle MH. French National Experts Committee on Maternal Mortality: Ten years of confidential inquiries into maternal deaths in France 1998–2008. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 752–760
- [12] ACOG Practice Bulletin No. 138. Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 706–717
- [13] Wik HS, Jacobsen AF, Sandvik I et al. Prevalence and predictors for post-thrombotic syndrome 3 to 16 years after pregnancy-related venous thrombosis: a population-based, cross-sectional, case-control study. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 840–847
- [14] Sultan AA, Tata LJ, West J et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood* 2013; 121: 3953–3961
- [15] Sultan AA, West J, Stephansson O et al. Defining venous thromboembolism and measuring its incidence using Swedish health registries: a nationwide pregnancy cohort study. *BMJ Open* 2015; 5: e008864
- [16] Kline JA, Richardson DM, Than MP et al. Systematic review and meta-analysis of pregnant patients investigated for suspected pulmonary embolism in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2014; 21: 449–459
- [17] Di Minno MND, Ambrosino P, Ambrosini E et al. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 964–972
- [18] Mc Lintock C. Thromboembolism in pregnancy: Challenges and controversies in the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism and management of anticoagulation in women with mechanical prosthetic heart valves. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 29: 519–536
- [19] Heit JA, Kobbervig CE, James AH et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005; 143: 697–706
- [20] Pomp ER, Unselig AM, Roosendaal FR et al. Pregnancy and postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 632–637
- [21] Jacobsen AF, Skeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk pattern of venous thromboembolisms in pregnancy and puerperium – a register-based case control study. *AJOG* 2008; 198: 233e1–23e7e
- [22] Kane EV, Calderwood C, Dobbie R et al. A population-based study of venous thrombosis in pregnancy in Scotland 1980–2005. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 169: 223–229

- [23] 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
- [24] Liu S, Rouleau J, Joseph KS et al. Maternal health study group of the canadian perinatal surveillance system. Epidemiology of pregnancy – associated venous thromboembolism. A population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31: 611–620
- [25] O'Connor DJ, Scher LA, Gargiulo NJ et al. Incidence and characteristics of venous thromboembolic disease during pregnancy and the postnatal period: a contemporary series. *Ann Vasc Surg* 2011; 25: 9–14
- [26] Sharma S, Monga D. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence and risk factors in a large Victoria healthy service. *Austr NZJ Obstet Gynaecol* 2008; 48: 44–49
- [27] Virkus RA, Lokkegaard ECL, Berghoff Th et al. Venous thromboembolism in pregnancy and puerperal women in Denmark 1995-2005. *Thromb Haemost* 2011; 106: 304–309
- [28] Parunov LA, Soshitova NP, Ovanesov MV et al. Epidemiology of venous thromboembolism (VTE) associated with pregnancy. *Birth Defects Research* 2015; 105: 167–184
- [29] Meng K, Hu X, Peng Y et al. Incidence of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a systematic review and meta-analysis. *J Maternal-Fetal Neonatal Med* 2014; 28: 245–253
- [30] Marshall AL. Diagnosis, treatment, and prevention of venous thromboembolism in pregnancy. *Postgr Med* 2014; 126: 25–34
- [31] 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 Gynecol Obstet* 2016; 132: 4–10
- [32] Friedman AM, Ananth CV, Prendergast E et al. Thromboembolism incidence and prophylaxis during vaginal delivery hospitalizations. *AJOG* 2015; 212: 221e1–e12
- [33] Ghaji N, Boulet SL, Tepper N et al. Trends in venous thromboembolism among pregnancy-related hospitalizations, United States 1994-2009. *AJOG* 2013; 209: 433e1–43e8e
- [34] Callaghan WM, Creanga AA, Kuklina EV. Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in the United States. *Obstet Gynecol* 2012; 36: 2–6
- [35] Abbasi N, Balayla J, Laporta DP et al. Trends, risk factors and mortality among women with venous thromboembolism during labour and delivery: a population-based study of 8 million births. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 275–284
- [36] RCOG Green-top Guideline No. 37a. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. London: RCOG; 2015
- [37] Kevane B, Donnelly J, Di Alton M et al. Risk factors for pregnancy-associated venous thromboembolism: a review. *J Perinat Med* 2014; 42: 417–425
- [38] Guimicheva B, Czuprynska J, Arya R. The prevention of pregnancy-related venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2015; 168: 163–174
- [39] Rath W, Tsikouras P, von Tempelhoff G-F. Medikamentöse Thromboembolie-Prophylaxe in Schwangerschaft und Wochenbett: neue Leitlinienempfehlungen und kritischer Leitlinienvergleich. *Z Geburtsh Neonatol* 2016; 220: 95–105
- [40] AWMF-Leitlinie 003/001 (S3): Prophylaxe der venösen Thromboembolie. 2. Komplett überarbeitete Auflage, 15.10.2015. <http://leitlinien.net> 1–186
- [41] James AH. Pregnancy and thrombotic risk. *Crit Care Med* 2010; 38: 557–563
- [42] Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M et al. for the Recurrence of Clot in This Pregnancy (ROCIT) Study Group: Safety of withholding antepartum heparin in women with a previous episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1439–1444
- [43] Pabinger I, Grafenhofer H, Kaiider A et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Throm Haemost* 2005; 3: 949–954
- [44] 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
- [45] Bates SM, Greer I, Middeldorp S et al. VTE, Thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians: Evidenced-based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e691S–e735S
- [46] Chan W-S, Rey E, Kent NE. SOGC Clinical Practice Guideline No. 308. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *JOGC* 2014; 36: 527–553
- [47] Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrie 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
- [48] White RH, Cheng WI, Zhou H et al. Recurrent venous thromboembolism after pregnancy-associated venous unprovoked thromboembolism. *Thromb Haemost* 2008; 100: 246–252
- [49] Bramham K, Hunt BJ, Germain S et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010; 19: 58–64
- [50] Galambosi PJ, Vlander VM, Kaaja RJ. The incidence and risk-factors of recurrent venous thromboembolism during pregnancy. *Thromb Res* 2014; 134: 240–245
- [51] Barco S, Nijkeuter M, Middeldorp S. Pregnancy and venous thromboembolism. *Semin Throm Hemost* 2013; 39: 549–558
- [52] Gerhardt A, Scharf RE, Greer IA et al. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood* 2016; 128: 2343–2349
- [53] Ziakas PD, Poulou LS, Pavlou M et al. Thrombophilia and venous thromboembolism in pregnancy: a meta-analysis of genetic risk. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 191: 106–111
- [54] Rhéaume M, Durand M, Mahone M. Pregnancy-related venous thromboembolism in asymptomatic women with antithrombin deficiency: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2016; 127: 649–656
- [55] Bezemer ID, van der Meer FIM, Eikenboom JCJ et al. The value of family history as a risk indication for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 610–615
- [56] Sorensen HT, Rüs AH, Diaz IJ et al. Familial risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011; 9: 320–324
- [57] Sultan AA, West J, Teta LJ et al. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population-based cohort study from England. *BMJ* 2013; 347: f6099
- [58] James AH. Thrombosis in pregnancy and maternal outcome's. *Birth Defects Research* 2015; 105: 159–166
- [59] Jensen TB, Gerds ThA, Gron R et al. Risk factors for venous thromboembolism in pregnancy. *Pharmacoepidemiol and Drug Safety* 2013; 22: 1283–1291
- [60] Butwick A, Gutierrez MC, Hilton G. The impact of advanced maternal age on peripartum thromboelastographic coagulation profiles: a prospective observational exploratory study. *Can J Anesth* 2015; 62: 504–512
- [61] Gizzo S, Noventa M, Anis O et al. Pharmacological anti-thrombotic prophylaxis after elective caesarean delivery in thrombophilia unscreened women: should maternal age have a role in decision making? *J Perinatal Med* 2014; 42: 339–347

- [62] Waldman M, Sheiner E, Sergienko R et al. Can we identify risk factors during pregnancy for thrombo-embolic events during the puerperium and later in life? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 28: 1005–1009
- [63] Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Anti- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 905–912
- [64] Lindquist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 595–599
- [65] Sultan AA, West J, Tata LJ et al. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol* 2011; 156: 366–373
- [66] White RH, Keenan CR. Effects of race and ethnicity on the incidence of venous thromboembolism. *Thromb Res* 2009; 123: S11–S17
- [67] Blondon M, Harrington LB, Righini M et al. Racial and ethnic differences in the risk of postpartum venous thromboembolism: a population-based, case-control study. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 2002–2009
- [68] Roberts LN, Patel RK, Chitongo P et al. African-Caribbean ethnicity is associated with a hypercoagulable state as measured by thrombin generation. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 2013; 24: 40–49
- [69] Blondon M, Harrington LB, Boehlen F et al. Pre-Pregnancy BMI, delivery BMI, gestational weight gain and the risk of postpartum venous thrombosis. *Thromb Res* 2016; 145: 151–156
- [70] Drife J. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in obese women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29: 365–376
- [71] Knight M, Kurinczuk JJ, Spark P et al. Extreme obesity in pregnancy in the United Kingdom. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 989–997
- [72] Beijers HJ, Ferreira I, Spronk HM et al. Body composition as determinant of thrombin generation is plasma: the Hoorn study. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2010; 30: 2639–2647
- [73] Reaven GM, Scott EM, Grant PJ et al. Hemostatic abnormalities associated with obesity and the metabolic syndrome. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1074–1085
- [74] Morgan ES, Wilson E, Melody T et al. An observational study of haemostatic changes, leptin and soluble endoglin during pregnancy in women with different BMIs. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016 (Epub ahead of print)
- [75] Virkus RA, Lokhegard E, Lidegaard Ø et al. Risk factors for venous thromboembolism in 1.3 Million pregnancies: a nationwide prospective cohort. *PLoS One* 2014; 9: e96495
- [76] Sultan A, Grainge MJ, West J et al. Impact of risk factors on the timing of first postpartum venous thromboembolism: a population-based cohort study from England. *Blood* 2014; 124: 2872–2880
- [77] Colmorn LB, Ladelund S, Rasmussen S et al. Risk of venous thromboembolic episode due to caesarean section and BMI: A study in northern Denmark covering 2000–2010. *J Obstet Gynaecol* 2014; 34: 313–316
- [78] Grandone E, Villani M. Assisted reproductive technologies and thrombosis. *Thromb Res* 2015; 135: (Suppl 1): S44–S45
- [79] Rova K, Passmark H, Lindquist 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
- [80] Hansen AT, Kesmodel OS, Juul S et al. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2014; 29: 611–617
- [81] Henrikssen P, Westerland E, Wallen H et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilization: cross sentinel study. *BMJ* 2013; 346: e8632
- [82] Mor YS, Schenker JG. Ovarian hyperstimulation syndrome and thrombotic events. *Am J Reprod Immunol* 2014; 72: 541–548
- [83] Tanaka H, Katsuragi S, Osato K et al. Increase in maternal-death-related venous thromboembolism during pregnancy in Japan (2010–2013). *Circ J* 2015; 79: 1357–1362
- [84] Robertson L, Wu O, Langhorne P et al. Thrombosis: Risk and Economic assessment of thrombophilia Screening (TREATS) Study: Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006; 132: 171–196
- [85] Blondon M, Casini A, Hoppe KK et al. Risks of venous thromboembolism after cesarean section: A meta-analysis. *Chest* 2016; 150: 572–596
- [86] Tepper NK, Boulet SL, Whiteman MK et al. Postpartum venous thromboembolism: Incidence and risk factors. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 987–996
- [87] Egan K, Kevane B, Aivile FW. Elevated venous thromboembolism risk in preeclampsia: molecular mechanisms and clinical impact. *Biochem Soc Trans* 2015; 43: 696–701
- [88] Blondon M, Quon BS, Harrington LB et al. Association between newborn birth weight and the risk of postpartum maternal venous thromboembolism – a population-based case-control study. *Circulation* 2015; 131: 1471–1476
- [89] Morris JM, Algert CS, Roberts CL. Incidence and risk factors for pulmonary embolism in the postpartum period. *Thromb Haemost* 2010; 8: 998–1003
- [90] Danielenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or postpartum: a population-based, case-control study. *AJOG* 2001; 184: 104–110
- [91] Bain E, Wilson A, Tooher R et al. Prophylaxis for venous thromboembolism disease in pregnancy and the early postnatal period (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014 CD 001659
- [92] Rodger M. Pregnancy and venous thromboembolism `TIPPS` for risk stratification. *ASH Education Book* 2014; 1: 387–392
- [93] Chaleur C, Gris JC, Laporte S et al. Use of a Delphi method to facilitate antithrombotic prescription during pregnancy. *Thromb Res* 2010; 126: 88–92