

DOAKs und Schwangerschaft

B. Linnemann

Praxis am Grüneburgweg, Facharztpraxis für Angiologie/Hämostaseologie, Frankfurt am Main

▲ Aufgrund ihrer Effizienz, Sicherheit und einfachen Anwendung werden die direkten oralen Thrombin- und Faktor-Xa-Inhibitoren (DOAKs) inzwischen routinemäßig zur Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) eingesetzt. Zunehmend häufiger werden so auch Frauen im reproduktionsfähigen Alter mit DOAKs behandelt. Das ist nicht unproblematisch, da eine vorbestehende hormonelle Kontrazeption oftmals mit der Diagnose einer akuten VTE beendet wird und die aus der DOAK-Therapie resultierenden Risiken für den Verlauf einer möglicherweise eintretenden Schwangerschaft zum jetzigen Zeitpunkt nicht klar abzuschätzen sind.

Tierexperimentelle Studien haben Hinweise für ein erhöhtes Abort- und Fehlbildungsrisiko unter Dabigatran, Edoxaban bzw. Rivaroxaban ergeben (1). Aufgrund ihrer geringen Molekülgröße ist zu erwarten, dass diese Substanzen auch beim Menschen plazentagängig sind. Dies wurde inzwischen in einem Ex-vivo-Perfusionsmodell für

humanes Plazentagewebe bestätigt (2–4). Die Autoren dieser Arbeiten errechneten, dass unter Steady-State-Bedingungen etwa 35–90 % der mütterlichen Apixaban-Plasmaspiegel im Nabelschnurblut von Neugeborenen nachzuweisen sind (2). Ob dies auf alle Phasen der Schwangerschaft so übertragbar ist und was dies für Auswirkungen auf den Fötus hat, ist unklar. Die entsprechenden Fachinformationen der Hersteller raten jedoch klar von einem Einsatz dieser Substanzen bei Schwangeren ab.

In der Fachliteratur mehren sich Fallberichte über Frauen, die ungewollt schwanger wurden und in Unkenntnis ihrer Schwangerschaft zum Teil über etliche Wochen die DOAK-Therapie fortsetzten (5, 6). In einer aktuellen Arbeit haben *Beyer-Westendorf et al.* alle verfügbaren Daten zum Outcome von Schwangeren mit DOAK-Exposition zusammengetragen (7). Insgesamt konnten 233 Fälle identifiziert werden, wobei nur in 137 Fällen (58,8 %) Angaben

zum Schwangerschafts-Outcome verwertet werden konnten. Die Exposition erfolgte überwiegend im ersten Trimenon. Die durchschnittliche Expositionsdauer lag bei $6,2 \pm 4,4$ Wochen (Range: 0,1–25 Wochen). In der Regel wurde die DOAK-Therapie mit Bekanntwerden der Schwangerschaft beendet und die Antikoagulation auf ein Heparin umgestellt. Es wurden 67 Lebendgeburten (49 %), 31 Fehlgeburten (23 %) und 39 elektive Schwangerschaftsabbrüche (28 %) berichtet. In sieben Fällen (5,1 %) wurden kongenitale Anomalien diagnostiziert (Tab. 1). Die Autoren folgern, dass das Fehlbildungsrisiko unter DOAKs nicht höher einzuschätzen ist als unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten, für die in der Literatur eine Fehlbildungsrate von etwa 6 % (Range: 0,9–29 %) berichtet wird (8). Allerdings sind für eine genaue Risikobeurteilung eine Betrachtung der Einzelsubstanzen und größere Fallzahlen zu fordern.

Frauen im reproduktionsfähigen Alter, die mit einem DOAK behandelt werden, müssen über die Risiken im Falle eines Schwangerschaftseintritts aufgeklärt werden (3). Unter Therapie mit einem oralen Antikoagulans ist eine adäquate und effektive Kontrazeption wichtig. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt sein, bei positivem Schwangerschaftstest oder Verdacht auf Versagen eines Kontrazeptivums unmittelbar ihren behandelnden Arzt zu informieren. Die DOAK-Therapie ist in diesen Fällen sofort zu unterbrechen.

Fall	Fehlbildung	Outcome
1	faziale Dysmorphie, ektatisches Nierenbeckenkelchsystem	Lebendgeburt
2	Hüftgelenksdysplasie	Lebendgeburt
3	Septum-pellucidum-Zyste in der 32. SSW, nach Geburt nicht bestätigt	Lebendgeburt
4	Extremitätenfehlbildung	Abort in der 10. SSW
5	Anhydramnion	Abort in der 14. SSW
6	intrauterine Wachstumsretardierung	Abort in der 20. SSW
7	Herzfehler (systemischer Lupus erythematoses der Mutter)	elektiver Schwangerschaftsabbruch

Tab. 1: Fehlbildungen und Schwangerschafts-Outcome nach DOAK-Exposition: Fehlbildungsrate 7/137 = 5,1 %.

Ist eine Antikoagulation zur Prävention oder Behandlung von venösen Thromboembolien in der Schwangerschaft erforderlich, so sind die niedermolekularen Heparine weiterhin Mittel der Wahl, da sie nicht plazentagängig und somit nicht teratogen sind (9). Sie können auch in der Stillzeit ohne Bedenken eingesetzt werden, da sie nicht in nennenswerten Mengen in die Muttermilch übergehen und vom Föten nicht enteral resorbiert werden.

Literatur:

- Cohen H, Arachchilage DR, Middeldorp S et al. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:1673–1676.
- Bapat P, Pinto LSR, Lubetsky A et al. Examining the transplacental passage of apixaban using the dually perfused human placenta. *J Thromb Haemost* 2016;14:1436–1441.
- Bapat P, Ribeiro Pinto LS, Lubetsky A, et al. Rivaroxaban transfer across the dually perfused isolated human placental cotyledon. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:710.e1–6.
- Bapat P, Kedar R, Lubetsky A et al. Transfer of dabigatran and dabigatran etexilate mesylate across the dually perfused human placenta. *Obstet Gynecol* 2014;123:1256–1261.
- Königsbrügge O, Langer M, Hayde M et al. Oral anticoagulation with rivaroxaban during pregnancy: a case report. *Thromb Haemost* 2014;112:1323–1324.
- Myers B, Neal R, Myers O, Ruparella M. Unplanned pregnancy on a direct oral anticoagulant (Rivaroxaban): A warning. *Obstet Med* 2016;9:40–42.
- Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittel L et al. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants and the challenge of event reporting. *Thromb Haemost* 2016;116:651–658.
- Wainwright H, Beighton P. Warfarin embryopathy: fetal manifestations. *Virchows Arch* 2010;457:735–739.
- Linnemann B, Scholz U, Rott H, Halimeh S et al. Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism – position paper from the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Vasa* 2016;45:103–118.

Dieser Beitrag beruht auf einem Vortrag bei der 61. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung am 15.–18. Februar 2017 in Basel/Schweiz.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Birgit Linnemann
Praxis am Grüneburgweg
Grüneburgweg 12
60322 Frankfurt am Main
E-Mail:

linnemann@praxis-am-grueneburgweg.de

