

## **NMH bei wiederholten Spontanaborten und mütterlicher hereditärer Thrombophilie – aktueller Stand**

ANA-LUISA STEFANSKI<sup>1,2</sup>, THOMAS DÖRNER<sup>1</sup>, <sup>1</sup>MED. KLINIK MIT SCHWERPUNKT RHEUMATOLOGIE UND KLINISCHE IMMUNOLOGIE, CAMPUS CHARITÉ MITTE, BERLIN, DEUTSCHLAND, <sup>2</sup>KLINIK FÜR RHEUMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE UND ALLERGOLOGIE INSELSPITAL BERN, SCHWEIZ

*Wiederholte Spontanaborte (WSA) weisen eine multifaktorielle Genese auf. Dies stellt sowohl für die Patientinnen als auch für die betreuenden Ärzte eine herausfordernde Situation dar. Einerseits besteht ein hoher Leidensdruck vonseiten der Betroffenen, andererseits macht der Anteil der Frauen mit idiopathischen WSA ca. 50% des Gesamtkollektivs aus. Dabei scheinen sowohl inflammatorische als auch thromboembolische Faktoren eine pathogenetische Schlüsselrolle zu spielen, wobei beide Systeme eng vernetzt sind [1].*

*Basierend auf den Erfahrungen zum Antiphospholipidsyndrom und dessen Rolle als erworbene Thrombophilie für WSA, werden Thrombophilien häufig verallgemeinernd als Risikofaktoren in der Entstehung von wiederholten Spontanaborten diskutiert. Kontrovers erscheint allerdings der Stellenwert von hereditären Thrombophilien hinsichtlich Schwangerschaftskomplikationen inklusive WSA. Therapeutisch wird bei hereditären Thrombophilien oftmals niedermolekulares Heparin (NMH) zur Abortprophylaxe bei WSA eingesetzt, was jedoch durch die Ergebnisse jüngerer randomisiert-kontrollierten Studien nicht sicher unterstützt wird.*

*Dieser Übersichtsartikel soll über die aktuelle Literatur zur NMH-Indikation bei Patientinnen mit wiederholten Spontanaborten und mütterlicher hereditärer Thrombophilie informieren.*

## **Inzidenz und Prävalenz der wiederholten Spontanaborte**

Es wird geschätzt, dass weltweit ca. 25 bis 50% aller Frauen im reproduktionsfähigen Alter mindestens einen Spontanabort erleiden [2]. Das Alter bei der Konzeption und vorausgegangene Aborte sind dabei wichtige Faktoren für ein erhöhtes Risiko. Wiederholte Spontanaborte werden von ca. 1 bis 5% der Paare erlebt [2]. Die Heterogenität der Daten variiert je nach verwendeter Definition:

- Mindestens zwei Aborte vor der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) bei sonografisch oder histologisch gesicherten intrauterinen Schwangerschaften, gemäß der amerikanischen Leitlinien [3].
- Mindestens drei Aborte vor der 20. SSW unabhängig ob in-

trauterin oder nicht, entsprechend WHO [4].

Wiederholte Aborte weisen eine multifaktorielle Genese auf, die oft allerdings einer schlüssigen Diagnostik nicht zugänglich ist und eher einer Risikobestimmung unterliegt. Werden mögliche genetische, anatomische, endokrine, immunologische sowie hämostaseologische Faktoren ausgeschlossen, liegt der Anteil der Frauen mit idiopathischen WSA bei ca. 50% des Gesamtkollektivs [5]. In dieser Übersichtsarbeit soll der spezielle Fokus auf die angeborenen Thrombophilien als mögliche hämostaseologische Faktoren in der Entstehung von WSA gelegt werden.

Hinsichtlich der erworbenen Thrombophilien, insbesondere beim Antiphospholipidsyndrom, besteht Konsens

über die pathogenetische Bedeutung und die darauf basierenden Prophylaxemaßnahmen während der Schwangerschaft. Wir verweisen hier auf die nationalen und internationalen Empfehlungen sowie die weiterführende Literatur.

### **Gerinnung und das Immunsystem in der Schwangerschaft**

Schwangerschaft ist aus hämostaseologischer Sicht ein physiologischer Zustand erhöhter prokoagulatorischer Aktivierung. Das Risiko, venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) zu entwickeln, ist deshalb bei Schwangeren unabhängig vom Schwangerschaftstrimenon bis zu 5-fach höher als bei Nicht-Schwangeren, im Wochenbett sogar bis zu 20-fach erhöht [6]. Darüber hinaus erhöht eine Entbindung per Kaiserschnitt das VTE-Risiko um den Faktor 2-4 im Vergleich zur

Spontangeburt [7]. In den Industrieländern macht die Lungenembolie mit 1 bis 1,5 / 100.000 Geburten die häufigste maternale Todesursache postpartal aus [8].

Gerinnungsfaktoren (z.B. Prothrombin, Faktor VIII), -inhibitoren (z.B. Protein S) und Fibrinolyse-Inhibitoren (z.B. PAI-1, t-PA) spielen physiologischerweise eine wichtige Rolle innerhalb der komplexen Anpassungsvorgängen zwischen Mutter und Fetus. Von der Entwicklung der Plazenta über die Implantation des Zytotrophoblasten in die mütterlichen Spiralarterien bis zum endgültigen Geburtsvorgang ist die fetomaternale Einheit besonders vulnerabel gegenüber Hämorrhagien. Somit scheinen sich prokoagulatorische Veränderungen des Gerinnungssystems aus phylogenetischer Sicht für die Mutter-Kind-Entwicklung günstig auszuwirken [9]. Darüber hinaus sind sie auch für eine zeitgerechte Uterus-

kontraktion nach Entbindung zur physiologischen Kontrolle der postpartalen Blutung und Plazentaablösung wichtig.

Auch hinsichtlich des Immunsystems zeichnen sich während der Schwangerschaft verschiedene Anpassungsphasen ab, die Auswirkungen auf die Gerinnung haben können. Das erste und das frühe zweite Trimenon sind von Implantation und Plazentation geprägt, was bei einem verhältnismäßig hohen Zellumsatz im Sinne von „Invasion“ und „Reparation“ ein proinflammatorisches Milieu induziert.

Darauf folgt die fetale Wachstums- und Entwicklungsphase, die immunologisch betrachtet eine symbiotische Mutter-

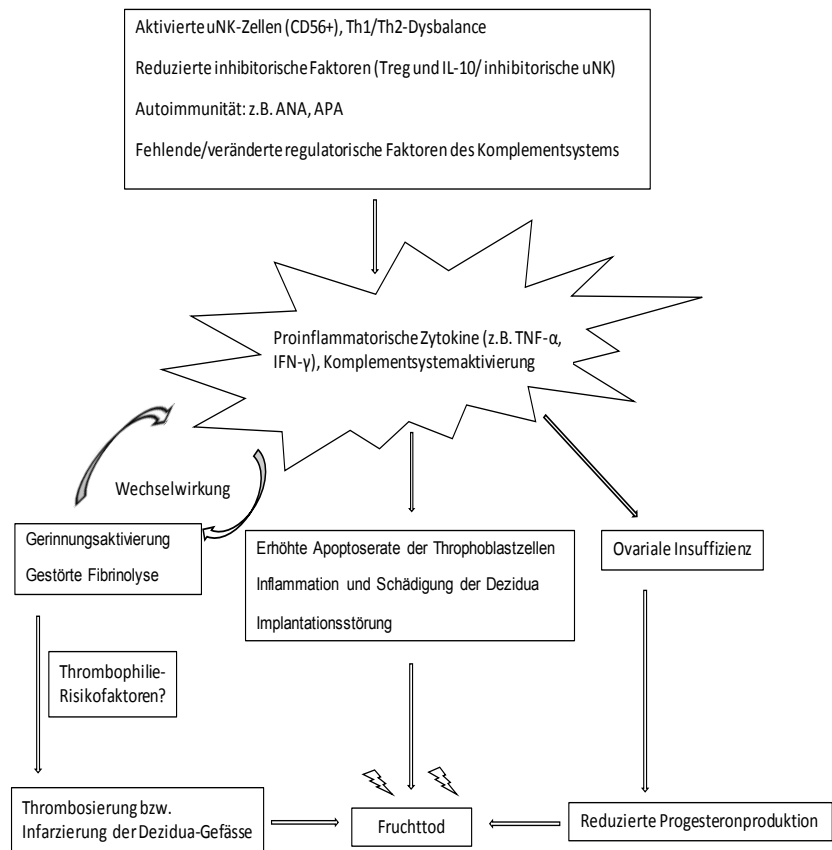


Abbildung 1: Aktuelle Hypothesen zu Wechselwirkungen zwischen Inflammation, Gerinnung und Hormonsystem bei idiopathischen wiederholten Spontanaborten (nach [12] und [13])

Kind-Periode darstellt und vor allem durch die Dominanz von antiinflammatorischen Zytokinen (z.B. IL-10) charakterisiert wird.

Die Phase um die Geburt herum ist erneut proinflammatorisch geprägt, was die Uteruskontraktion, den Geburtsvorgang und die Abstoßung der Plazenta unterstützt [10, 11].

Eine unkontrollierte lokale Inflammation zusammen mit thrombosefördernden Faktoren lässt eine für die Homöostase bzw. Gesundheit von Mutter und Fetus risikoreiche Situation entstehen, die ggf. mit einem Abort enden kann [12]. Bei weitgehend ungeklärten, idiopathischen WSA wird aktuell das Zusammenspiel von Immunsystem, Koagulation/Fibrinolyse und Hormonsystem in der Pathogenese diskutiert (zusammengefasst in Abb. 1, nach [12, 13]).

### **Hereditäre Thrombophilie – Definition und Epidemiologie**

Unter Thrombophilie versteht man eine Gruppe von genetisch determinierten bzw. erworbenen Störungen der Hämostase, die in bestimmten Risikosituationen mit einer erhöhten Neigung für thromboembolische Ereignisse (VTE) einhergehen. Thrombophilien werden als hämostaseologische Risikofaktoren in der Entwicklung von WSA vermutet und haben zugleich Bedeutung bei der Entscheidung zur thromboembolischen Prophylaxe erlangt.

Eine Vielzahl von genetischen Dispositionen, meist autosomal-dominant vererbt und unterschiedliche Genmutationen betreffend, können im Sinne angeborener Störungen auftreten. Zu den genetisch determinierten Risikofaktoren zählen Antithrombin-, Protein-C-, und Protein-S-Mangel sowie die Faktor-V-Leiden-Mutation und die Pro-

thrombinmutation G20210A. Ein geringeres VTE-Risiko wird Mutationen in Fibrinolysefaktoren (t-PA, PAI-1 und der Faktor VII-spaltenden Protease [FSAP]) sowie einer durch MTHFR-Mutation C677T assoziierten Hyperhomocysteinämie zugeschrieben.

Die genetischen Veränderungen führen zu einem unterschiedlichen Ausmaß der resultierenden Thrombogenität und sind je nach ethnischer Zugehörigkeit unterschiedlich häufig vertreten. Aufgrund epidemiologischer Studien geht man davon aus, dass bis zu 15% der kaukasischen Bevölkerung eine der genannten Thrombophilie-Störungen aufweisen. Die heterozygote Faktor-V-R506Q-Mutation (auch als Faktor-V-Leiden-Mutation/FVL bekannt) macht mit 5% die häufigste angeborene Thrombophilie der kaukasischen Bevölkerung aus, scheint allerdings kaum bei anderen Ethnien vor-

zukommen [14]. Ein weiterer hereditärer Risikofaktor ist die heterozygote Prothrombin-Mutation G20210A (PGM), die bei 2 bis 4% der Bevölkerung nachweisbar ist. Mit einer jährlichen Inzidenz für thromboembolische Ereignisse von 1 bis 1,7% bedingt der Antithrombinmangel das höchste Risiko unter den bekannten hereditären Thrombophilien [9].

Die Prävalenz der weniger thrombophilen Polymorphismen in den Genen der Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR C677T) sowie des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors-1 (PAI-1) liegt in der kaukasischen Bevölkerung bei über 10% [14], was allerdings eine geringere klinische Relevanz aufweist.

Abbildung 2 zeigt schematisch einige mit Thrombophilie assoziierten Veränderungen in der Prokoagulation und Fibrinolyse sowie deren funktionellen Ansatzpunkte (nach [15]).

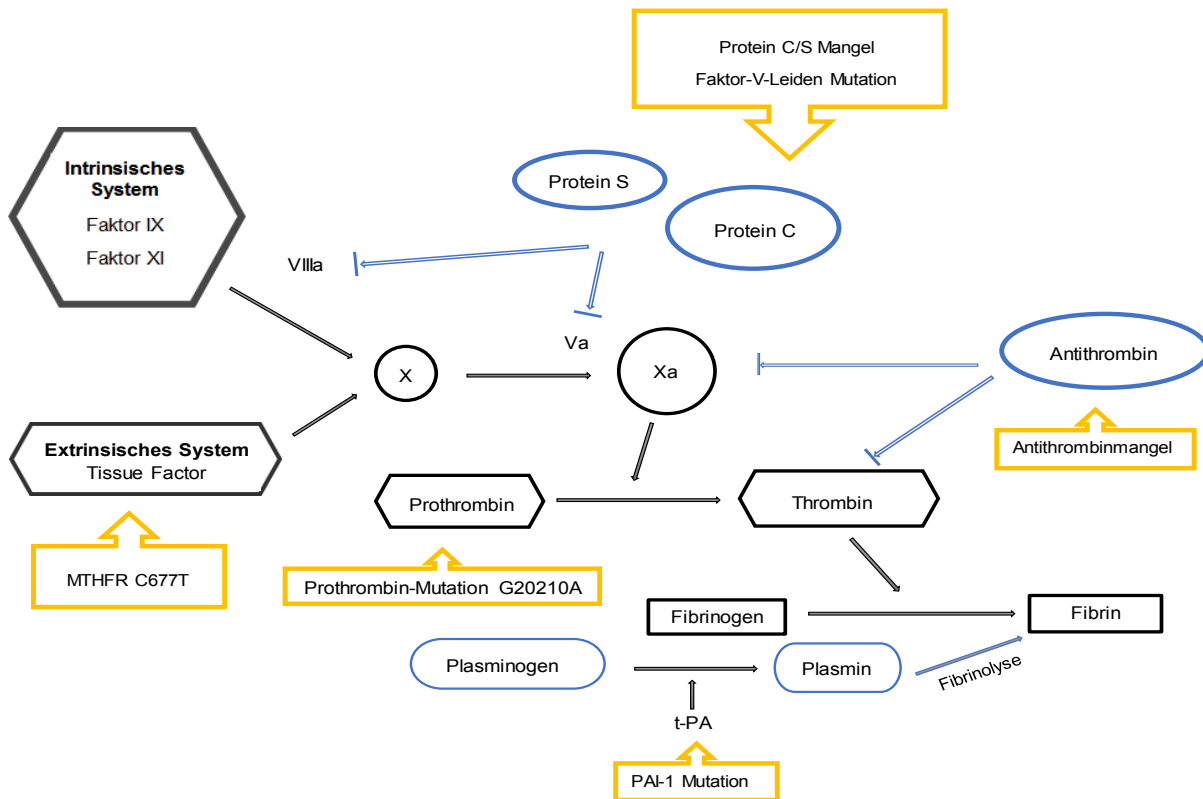


Abbildung 2: Plasmatische Gerinnung, Fibrinolyse und hereditäre Thrombophilie (nach [15])  
Die Aktivierung der Gerinnungskaskade über den konventionellen extrinsischen oder intrinsischen Weg mündet in eine Faktor-X-Aktivierung, die wiederum zur Spaltung von Prothrombin und damit zur Entstehung von Thrombin führt. Faktor V und VIII wirken bei dieser Reaktionskette als Kofaktoren. Antithrombin und Protein C/S fungieren hier als inhibitorische Faktoren (Antithrombin hemmt in geringerem Ausmaß auch andere aktivierte Gerinnungsfaktoren wie IXa, XIa, XIIa). Plasmin führt zur physiologischen körpereigenen Hemmung der Blutgerinnung (Fibrinolyse). Gelb markiert sind die häufigsten angeborenen Thrombophilieformen.

MTHFR C677T: Methylen-Tetrahydrofolat Reduktase Polymorphismus

PAI-1: Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1

t-PA: tissue plasminogen activator



## **Hereditäre Thrombophilie und WSA**

Ein Zusammenhang zwischen hereditärer Thrombophilie und Aborten wurde erstmalig bei Frauen mit positiver Familienanamnese für VTE vermutet. Darüber hinaus gab es Fallberichte über eine verminderte WSA-Rate nach Heparinbehandlung in der Gravidität. In zahlreichen, meist retrospektiven, Case-Control-Studien wurden daraufhin die unterschiedlichen Schwangerschaftskomplikationen im Zusammenhang mit hereditärer Thrombophilie untersucht. Bekannte Schwächen von Case-Control-Studien sind vor allem die Überschätzung der Risiken bei kleiner Fallzahl in der Untersuchungsgruppe und die Unterschätzung der Risiken in Kontrollgruppen. Bei prospektiven Kohortenstudien von seltenen Erkrankungen dagegen gibt es das Problem der unzureichenden Fallzahl und damit der inadäquaten statistischen Power, um auch schwache As-

soziationen aufzudecken. Als Ausweg aus diesem Dilemma wurden daher gepoolte Daten aus Studien in Metaanalysen ausgewertet. Die Schwächen dieser Methode, insbesondere die Heterogenität, sind allerdings in der Dateninterpretation ebenfalls zu berücksichtigen.

In zwei Metaanalysen von 2003 und 2006 wurden gepoolte Daten aus 31 bzw. 79 meist retrospektiven Case-Control-Studien mit unterschiedlichen Schwerpunkten analysiert [16, 17].

Die Ergebnisse für WSA insgesamt, WSA im 1. Trimenon sowie nicht rezidivierende Spätaborte sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Unterschiede in der WSA-Definition und in der Studienpopulation (z.B. Kohortengröße, Schwangerschaftswoche bei Einschluss, genetischer Hintergrund) führten zu einer deutlichen Heterogenität der Daten, insbesondere bei den sel

**Tabelle 1: Hereditäre Thrombophilie und Aborte**

Thrombophilie	WSA undifferenziert	WSA im 1. Trimenon	Nicht wiederholte Aborte im 2. Trimenon	Nicht wiederholte späte Aborte*	
FVL (homo- und heterozygot)	3,04 (2,16-4,3) <sup>16</sup>	1,91 (1,01-3,61) <sup>17</sup>	4,12 (1,93-8,81) <sup>17</sup>	3,26 (1,82-5,83) <sup>16</sup>	2,06 (1,1-3,86) <sup>17</sup>
PGM 20210 heterozygot	2,05 (1,18-3,54) <sup>16</sup>	2,70 (1,37-5,34) <sup>17</sup>	8,6 (2,18-33,95) <sup>17</sup>	2,3 (1,09-4,87) <sup>16</sup>	2,66 (1,28-5,53) <sup>17</sup>
Protein C Mangel	1,57 (0,23-10,54) <sup>16</sup>	k.A.	k.A.	3,05 (0,24-38,51) <sup>16</sup>	
Protein S Mangel	14,72 (0,99-218,01) <sup>16</sup>	k.A.	k.A.	7,39 (1,28-42,83) <sup>16</sup>	20,09 (3,7-109,15) <sup>17</sup>
Antithrombin Mangel	0,88 (0,17-4,48) <sup>16</sup>	k.A.	k.A.	7,63 (0,30-196,36) <sup>17</sup>	
MTHFR homozygot 677T	0,98 (0,55-1,72) <sup>16</sup>	0,96 (0,44-1,69) <sup>17</sup>	k.A.	1,31 (0,89-1,91) <sup>17</sup>	

Die Daten entsprechen der Odds Ratio mit 95% CI. WSA wiederholte Spontanaborte. \*Späte Aborte = gepoolte Aborte ab 20. [16] bzw. 24. SSW [17]. FVL Faktor V Leiden. PGM Prothrombin gene mutation 20210. MTHFR Methyltetrahydrofolatreduktase Mutation C677T.

teneren Thrombophilie-Entitäten wie z.B. Protein-S-Mangel.

Bei den in der kaukasischen Bevölkerung am häufigsten auftretenden Mutationen FVL (gepoolt für homozygot und heterozygot) und PGM lässt sich eine

moderate Assoziation mit WSA feststellen.

In einer nachfolgenden Metaanalyse rein prospektiver Studien von 2010 lag die gepoolte Odds Ratio für alle Aborte bei Frauen mit FVL (absolutes Risiko 4,2%) gegenüber gesunden Kontrollen

(absolutes Risiko 3,2%) bei 1,5 (95% CI 1,05-2,19) [18]. Bei allen zitierten Meta-Analysen muss allerdings kritisch vermerkt werden, dass für die selteneren, homozygoten Mutationen (sowohl bei FVL als auch bei der PGM 20210) sowie für komplexe, kombinierte hereditäre Thrombophilien kaum Daten verfügbar sind. Dies kann z.B. die klinische Relevanz der deutlich thrombophileren Varianten im Hinblick auf WSA verschleiern.

Patientinnen mit Antithrombin- und Protein-C-Mangel sowie homozygoter MTHFR 677T-Mutation scheinen kein erhöhtes WSA-Risiko zu tragen. Uneinigkeit besteht darüber, inwieweit späte Fehlgeburten (ab der 24. SSW) mit einem Antithrombin- und Protein-C-Mangel assoziiert sind [17].

Ungeachtet der spontanen Abortneigung wird auch der Zusammenhang zwischen hereditärer Thrombophilie und plazentaassoziierten Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, vorzeitiger Plazentalösung oder intrauteriner Wachstumsretardierung kontrovers diskutiert [17, 18]. In Tabelle 2 sind die verfügbaren Daten sowie die Bedeutung einzelner genetischer Thrombophiliefaktoren aufgeführt.

**Tabelle 2: Hereditäre Thrombophilie und plazenta-assoziierte Schwangerschaftskomplikationen**

Thrombophilie	Vorzeitige Plazentalösung		Wachstumsretardierung		Präeklampsie	
FVL (homozygot)	8,43 (0,41-171,20) <sup>17</sup>	1,85 (0,92-3,70) <sup>*18</sup>	1,87 (0,44-7,88) <sup>17</sup>	1,00 (0,80-1,25) <sup>*18</sup>	1,87 (0,44-7,88) <sup>17</sup>	1,23 (0,89-1,70) <sup>*18</sup>
FVL (heterozygot)	4,70 (1,13-19,59) <sup>17</sup>	1,85 (0,92-3,70) <sup>*18</sup>	2,19 (1,46-3,27) <sup>17</sup>	1,00 (0,80-1,25) <sup>*18</sup>	2,19 (1,46-3,27) <sup>17</sup>	1,23 (0,89-1,70) <sup>*18</sup>
PGM 20210 heterozygot	7,71 (3,01-19,76) <sup>17</sup>	2,02 (0,81-5,02) <sup>18</sup>	2,54 (1,52-4,23) <sup>17</sup>	1,25 (0,92-1,70) <sup>18</sup>	2,54 (1,52-4,23) <sup>17</sup>	1,25 (0,79-1,99) <sup>18</sup>
Protein-C-Mangel	5,93 (0,23-151,58) <sup>17</sup>		k.A.		5,15 (0,26-102,22) <sup>17</sup>	
Protein-S-Mangel	2,11 (0,47-9,34) <sup>17</sup>		k.A.		2,83 (0,76-10,57) <sup>17</sup>	
Antithrombin- Mangel	1,08 (0,06-18,12) <sup>17</sup>		k.A.		3,89 (0,16-97,19) <sup>17</sup>	
MTHFR homozygot 677T	1,47 (0,40-5,35) <sup>17</sup>		1,24 (0,84-1,82) <sup>17</sup>		1,37 (1,07-1,76) <sup>17</sup>	

Die Daten entsprechen der Odds Ratio mit 95% CI. *FVL* Faktor V Leiden. *PGM* Prothrombin gene mutation 20210. *MTHFR* Methyltetrahydrofolatreduktase Mutation C677T. k.A. keine Angaben. \*gepoolte Daten für homozygot und heterozygot.

### NMH bei Patientinnen mit WSA und hereditärer Thrombophilie

Analog zum erfolgreichen Einsatz von niedermolekularem Heparin beim Antiphospholipidsyndrom und der o.g. Assoziation mit angeborenen Thrombophilien erfolgten mehrere Untersu-

chungen zu Lebendgeburtsraten bei Frauen mit hereditärer Thrombophilie und WSA unter prophylaktischer Heparin-gabe. Der anfängliche Enthusiasmus basierte überwiegend auf Daten aus Beobachtungsstudien. Prospektive, randomisiert-kontrollierte Studien der letzten Jahre haben die Wirksam-

keit von verschiedenen niedermolekularen Heparinen zur Abortprophylaxe bei WSA nicht bestätigen können [19]. Die Zusammenfassung der Daten aus den acht randomisiert-kontrollierten Studien (gepoolt 483 schwangere Patientinnen) wurde in der Meta-Analyse von Skeith et al. 2016 publiziert. Weder bei rezidivierenden Frühaborten (> 2 Aborte vor der 10. SSW, Evidenzgrad 2b) noch im Falle von Aborten ab der 10. SSW, Evidenzgrad 1b) zeigt sich einen Unterschied hinsichtlich Lebendgeburtsrate durch den Einsatz von NMH in einer Folgeschwangerschaft.

Die zitierte Meta-Analyse weist aber auch einige Einschränkungen auf. Es besteht eine große Heterogenität der Daten durch die zusammenfassende Analyse der unterschiedlichen hereditären Thrombophiliefaktoren. Darüber hinaus gibt es zwischen den untersuchten Studien uneinheitliche Definitionen bezüglich WSA (ob nach 2- oder

3-maligem Abort) sowie in der Unterscheidung zwischen frühen und späten Aborten (16. bzw. 24. SSW). Viele der Patientinnen in der Kontrollgruppe ohne NMH erhielten ASS, was als Confounder nicht auszuschließen ist. Darüber hinaus, gegeben durch die seltene Prävalenz, sind auch in dieser Analyse kaum Patientinnen mit homozygoter FVL- und PGM 20210-Mutation bzw. komplexen, kombinierten Thrombophilievarianten vertreten.

Eine weitere Meta-Analyse zur Auswertung von 401 Patientinnen mit hereditärer Thrombophilie und rezidivierenden plazenta-assoziierten Komplikationen wurde darüber hinaus erst kürzlich veröffentlicht. Dabei konnte durch die Gabe von NMH kein Vorteil bezogen auf die Anzahl von Lebendgeburten festgestellt werden, wobei wir es auch hier mit ähnlichen Schwächen der Analyse zu tun haben, wie oben angemerkt [20].

Angesichts der aktuellen Datenlage ist zusammenfassend der klinische Nutzen eines breiten Screenings auf hereditäre Thrombophilie sowie die Wirksamkeit von NMH zur Prophylaxe von wiederholten Fehlgeburten nicht hinreichend belegt. Für seltenere, insbesondere für die homozygoten Thrombophilievarianten FVL und PGM 20210 und komplexe, kombinierte Mutationen liegen allerdings diesbezüglich nur unzureichende Daten vor. Aufgrund der höheren Thrombogenität dieser Mutationsvarianten wird allerdings unabhängig von WSA eine VTE-Prophylaxe mit NMH intragravidär empfohlen (sie-

he unter Risikostratifizierung, Tabelle 4). Weitere prospektive, randomisiert-kontrollierte Studien, wie z.B. die bereits laufende ALIFE2 Studie [21], werden erwartet, um die Evidenz der Datenlage zu sichern und offene Fragen zu klären.

Im Gegensatz dazu besteht weiterhin auch nach neueren Daten die Empfehlung zur Gabe von niedrigdosiertem ASS bei Präeklampsie und intrauteriner Wachstumsretardierung unabhängig von einer zugrundeliegenden Thrombophilie [22].

Tabelle 3: Vergleich der Leitlinien für WSA (<20.SSW) und mütterliche hereditäre Thrombophilie ohne VTE			
WSA ohne VTE	Deutsche Leitlinie [23]	Britische Leitlinie [24]	Amerikanische Leitlinie [25]
Screening auf hereditäre Thrombophilie	AT-Aktivität, FVL, PGM	Nur bei Aborte ab 2. Trimenon: FVL, PGM, Protein S Mangel	Nein
<b>Medikamentöse Prophylaxe</b>			
Hereditäre Thrombophilie	Nur innerhalb klinischer Studien	NMH bei Aborten ab 2. Trimenon	Nein

WSA wiederholte Spontanaborte; VTE venous thromboembolism; AT-Aktivität Antithrombin Aktivität; FVL Faktor V Leiden Mutation; PGM Prothrombin Gene Mutation; NMH niedermolekulares Heparin.

### Leitlinien zu WSA und hereditärer Thrombophilie: Was sollen wir tun?

Entsprechend der kontroversen Datenlage sind die Empfehlungen internationaler Leitlinien nicht einheitlich. Allerdings handelt es sich durch die eingeschränkt verfügbare Datenlage und Evidenz meist um Konsensfindungen durch Expertengruppen, die eine sichere Studienlage nicht ersetzen können. Ein Vergleich zwischen der deut-

schen [23], britischen [24] und amerikanischen [25] Leitlinie zu Diagnostik und Therapie von WSA und hereditärer Thrombophilie ist in der Tabelle 3 zusammengefasst.

Einigkeit besteht hier darüber, dass einer prophylaktischen Gabe von NMH bei Müttern mit hereditärer Thrombophilie mit wiederholten Spontanaborten im 1. Trimenon und ohne vorhergehende VTE keine allgemeine Empfehlung erteilt werden kann. Bei Aborten

ab dem 2. Trimenon empfiehlt die britische Leitlinie sowohl eine Abklärung einiger hereditären Thrombophilien als auch den prophylaktischen Einsatz von NHM in der Folgeschwangerschaft. Letzteres wird durch aktuelle verfügbare Daten in Frage gestellt [19]. Prospektive, randomisiert-kontrollierte Studien sind weiterhin notwendig, um weitere solide evidenzbasierte Fakten als Entscheidungsgrundlage für die Leitlinien zu generieren.

Die Komplexität der Klinik bei WSA, die unterschiedlichen Thrombophilie-Risikofaktoren und die Wirksamkeit von Heparin berühren jedoch nicht Fragen bezüglich der mütterlichen VTE-Prophylaxe. Das individuelle maternale VTE-Risiko muss bei der Indikationsstellung zur intragravidären NMH-Gabe ungeachtet der Fehlgeburten berücksichtigt werden. Dabei sind vorausgegangene VTE, schwere kombinierte Thrombophilien sowie

schwangerschaftsbedingte Komplikationen (z.B. Exsikkose bei Hyperemesis, Hospitalisation, Immobilisierung, assistierte Reproduktion u.a.) in ihrer Gesamtheit als prokoagulatorische Risikofaktoren entscheidend [7].

Für eine risikoadaptierte mütterliche VTE-Prophylaxe unabhängig von der Abortneigung haben sich die Kriterien zur Risikostratifizierung bewährt, die in der deutschen ETHIG-Studie an 810 Schwangeren mit hohem Thrombose-Risiko (davon 611 mit hereditären Thrombophilieformen) entwickelt worden sind [26]. Die daraus entwickelten Empfehlungen zur VTE-Prophylaxe und -Therapie bei Thrombophilie in der Schwangerschaft sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Das Vorgehen z.B. bei homozygoter FVL-Variante wird dadurch unabhängig von einer Abortprophylaxe formuliert. Unberührt bleiben auch hier die Indikationen zur therapeutischen Antikoagulation bei Pati-



entinnen nach thromboembolischen Ereignissen, bei bestimmten VTE-Risikokonstellationen (z.B. Antiphospholipid- Syndrom, schwersten

kombinierten genetischen Thrombophilien) als auch bei künstlichen Herzklappen.

**Tabelle 4: Empfehlungen zur VTE-Prophylaxe bei hereditärer Thrombophilie in der Schwangerschaft (nach [26])**

Risikostratifizierung	Maßnahme
<p><i>Gruppe 1 – niedriges Risiko:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangere mit Thrombophilie ohne eigene oder familiäre VTE-Anamnese</li> </ul> <p>Ausgeschlossen davon: Schwangere mit Antithrombinmangel und homozygoter FVL-Mutation</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regelmäßige klinische Überwachung</li> <li>• Nicht medikamentöse Thromboseprophylaxe (Kompressionsstrümpfe Klasse 2)</li> <li>• Postpartal NMH-Behandlung über 2 Wochen</li> <li>• Bei Auftreten zusätzlicher Risikofaktoren während der Schwangerschaft (z.B. Immobilisation, Exiktose, Thrombophlebitis) NMH Behandlung starten</li> </ul>
<p><i>Gruppe 2 – hohes Risiko:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangere mit Thrombophilie und VTE-Anamnese</li> <li>• Schwangere mit homozygoter FVL-Mutation ohne anamnestische VTE</li> <li>• Schwangere mit Antithrombinmangel ohne anamnestische VTE</li> </ul>	<p>Prophylaxe mit NMH ab Schwangerschaftsbeginn bis 6 Wochen postpartal</p>
<p><i>Gruppe 3 – sehr hohes Risiko:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangere mit Antithrombinmangel und vorherigem VTE</li> <li>• akutes VTE in der aktuellen Schwangerschaft</li> </ul>	<p>Therapie mit NMH ab Schwangerschaftsbeginn bis 6 Wochen postpartal</p>

### **Fazit**

Wiederholte Spontanaborte weisen eine multifaktorielle Pathogenese auf. Hereditäre Thrombophilien werden als hämostaseologische Risikofaktoren in der Entwicklung von WSA diskutiert. Unter den hereditären Thrombophiliefaktoren stellen wiederholte Spontanaborte für sich nach aktueller Studienlage keine sichere Indikation zur prophylaktischen NMH-Gabe in einer Folgeschwangerschaft dar (Evidenzgrad 2b für WSA < 10.SSW, 1b für Aborte ab der 10. SSW). Weitere pros-

pektive, randomisiert-kontrollierte Studien sind aber weiterhin notwendig. Insbesondere Daten zu seltenen Mutationen (wie homozygote bzw. kombinierte Thrombophilievarianten) sind unzureichend vorhanden. Unabhängig davon bestimmt das maternale Risiko für thromboembolische Ereignisse basierend auf Dispositions- und Expositionsfaktoren die Indikation für eine medikamentöse und nichtmedikamentöse VTE-Prophylaxe mit NMH in der Schwangerschaft.

## Literatur

1. Hoppe, B. and T. Dorner, *Coagulation and the fibrin network in rheumatic disease: a role beyond haemostasis*. Nat Rev Rheumatol, 2012. **8**(12): p. 738-46.
2. Rai, R. and L. Regan, *Recurrent miscarriage*. The Lancet, 2006. **368**(9535): p. 601-611.
3. Practice Committee of American Society for Reproductive, M., *Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion*. Fertil Steril, 2013. **99**(1): p. 63.
4. *Who: Recommended Definitions, Terminology and Format for Statistical Tables Related to The Perinatal Period And Use of A New Certificate For Cause of Perinatal Deaths*. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 1977. **56**(3): p. 247-253.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M., *Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion*. Fertil Steril, 2012. **98**(5): p. 1103-11.
6. Heit, J., et al., *Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-Year population-based study*. Ann Intern Med., 2005. **143**: p. 697-706.
7. Encke, A., et al., *S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)*. AWMF, 2015.
8. Marik, P.E. and L.A. Plante, *Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy*. N Engl J Med, 2008. **359**: p. 2025-33.
9. Pritchard, A.M., P.W. Hendrix, and M.J. Paidas, *Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss*. Clinical Obstetrics and Gynecology, 2016. **59**(3): p. 487-497.
10. Mor, G. and I. Cardenas, *The immune system in pregnancy: a unique complexity*. Am J Reprod Immunol, 2010. **63**(6): p. 425-33.
11. Racicot, K., et al., *Understanding the complexity of the immune system during pregnancy*. Am J Reprod Immunol, 2014. **72**(2): p. 107-16.
12. Kwak-Kim, J., K.M. Yang, and A. Gilman-Sachs, *Recurrent pregnancy loss: a disease of inflammation and coagulation*. J Obstet Gynaecol Res, 2009. **35**(4): p. 609-22.
13. Salmon, J.E., *A noninflammatory pathway for pregnancy loss: innate immune activation?* Journal of Clinical Investigation, 2004. **114**(1): p. 15-17.
14. Roberts, L.N., R.K. Patel, and R. Arya, *Venous thromboembolism and ethnicity*. Br J Haematol, 2009. **146**(4): p. 369-83.

15. Willeke, A., et al., *Rationelle Thrombophiliediagnostik*. Deutsches Ärzteblatt, 2002. **31-32**.
16. Rey, E., et al., *Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis*. The Lancet, 2003. **361**(9361): p. 901-908.
17. Robertson, L., et al., *Thrombophilia in pregnancy: a systematic review*. Br J Haematol, 2006. **132**(2): p. 171-96.
18. Rodger, M.A., et al., *The Association of Factor V Leiden and Prothrombin Gene Mutation and Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies*. PLoS Medicine, 2010. **7**(6).
19. Skeith, L., et al., *A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia*. Blood, 2016. **127**(13).
20. Rodger, M.A., et al., *Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials*. The Lancet, 2016. **388**(10060): p. 2629-2641.
21. de Jong, P.G., et al., *ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia--study protocol for a randomized controlled trial*. Trials, 2015. **16**: p. 208.
22. Bujold, E., et al., *Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with Aspirin started in early pregnancy*. Obstet Gynecol, 2010. **116**(2): p. 402-14.
23. Toth, B., et al., *Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG (S1-Level, AWMF Registry No. 015/050, December 2013)*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2015. **75**(11): p. 1117-1129.
24. Gynaecologists, R.C.o.O., *The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent Firsttrimester and Second-trimester Miscarriage*. RCOG Green-top Guideline No. 17, 2011: p. [www.nice.org.uk/accreditation](http://www.nice.org.uk/accreditation).
25. Bates, S.M., et al., *VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest, 2012. **141**(2 Suppl): p. e691S-736S.
26. Bauersachs, R.M., et al., *Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women*. Thrombosis and Haemostasis, 2007.

Wir danken den Autoren:

Korrespondenzadresse:

Professor Thomas Dörner

Med. Klinik mit Schw. Rheumatologie und klinische Immunologie

Campus Charite Mitte

Chariteplatz 1

10117 Berlin

E-Mail: [Thomas.Doerner@charite.de](mailto:Thomas.Doerner@charite.de)