

Redaktion

M. v. Wolf, Bern

# Stellenwert von Gerinnungsstörungen bei habituellen Aborten

## Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie

**Der Spontanabort – gemäß Weltgesundheitsorganisation (WHO) der spontane Verlust des Fetus vor der 20. Schwangerschaftswoche – betrifft etwa 15% aller klinisch festgestellten Schwangerschaften. Die meisten Fälle ereignen sich im ersten Trimester. Bei  $\geq 3$  Aborten in Folge spricht man vom habituellen Abort, wovon etwa 1% der Paare betroffen ist. Definiert man bereits 2 konsekutive Aborte als rezidivierend, schließt dies gar 5% der Paare ein. Nach 3 konsekutiven Schwangerschaftsverlusten steigt die Wahrscheinlichkeit eines weiteren Aborts mit zunehmendem Alter; bei 40-Jährigen beträgt sie nahezu 50%. Insbesondere der wiederholte Schwangerschaftsverlust ist für das betroffene Paar ein äußerst traumatisches Ereignis, das zudem im Hinblick auf weitere Schwangerschaften Ängste und Verunsicherung auslöst. Entsprechend groß sind die Bemühungen, die pathophysiologischen Ursachen eines solchen Ereignisses zu verstehen und davon ausgehend dessen Wiederholung nach Möglichkeit zu verhindern.**

Die Ursachen des habituellen Aborts sind mannigfaltig. Zu erwähnen sind kongenitale Uterusanomalien, die Zervixinsuffizienz, endokrine, infektiöse und immunologische Ursachen. Am häufigsten aber, nämlich in bis zu 60% der Fälle, finden sich chromosomale Anomalien des Fetus.

Bei Frauen mit primärem Abort ist dieser Anteil erwartungsgemäß höher als bei Frauen mit sekundärem, d. h., nach einer oder mehreren erfolgreichen Schwangerschaften erfolgtem, Abort.

Im vorliegenden Beitrag geht es hauptsächlich um den Einfluss prothrombotischer Zustände auf das Abortrisiko. Dies sind zum einen die hereditären Thrombophilien und zum andern die erworbenen prothrombotischen Gerinnungsstörungen. Gut bekannt und als Ursache von Aborten akzeptiert ist das Antiphospholipidsyndrom (APS). Der Zusammenhang mit den hereditären Thrombophilien ist dagegen weniger evident.

---

### » Die Schwangerschaft ist an sich ein prothrombotischer Zustand

---

Die Schwangerschaft selbst stellt aufgrund zirkulatorischer Veränderungen einerseits und hormonell bedingter physiologischer Veränderungen der Hämostase andererseits einen in ihrer Summe prothrombotischen Zustand dar. Erklären lässt er sich durch die hormonell bedingte Hochregulierung mehrerer prothrombotischer Gerinnungsproteine (Fibrinogen, Faktor II, VII, VIII und X) bei gleichzeitiger Erniedrigung der Gerinnungsinhibitoren Antithrombin und Protein S. Darüber hinaus stellt sich im Gefolge des reaktiv erhöhten Faktor-VIII-Spiegels eine Resistenz

gegen das aktivierte Protein C (APC) ein – im Sinne einer „erworbenen APC-Resistenz“ ohne zugrunde liegende Faktor-V-Leiden-Mutation. Daher liegt nahe, dass die aus all diesen Veränderungen resultierende übermäßige Gerinnungsaktivität mit potenzieller Thrombenbildung in wichtigen den Fetus versorgenden uteroplazentaren Blutgefäßen zu Schwangerschaftskomplikationen und bis hin zum Verlust der Schwangerschaft führen kann. Liegt zusätzlich zur physiologischen schwangerschaftsbedingten prokoagulatorischen Situation eine hereditäre oder erworbene Thrombophilie vor, verschärft sich das prokoagulatorische Potenzial zusätzlich und ruft nach prophylaktischen antithrombotischen Maßnahmen. Auf die einzelnen Situationen soll im Folgenden näher eingegangen werden.

---

### » Das Antiphospholipidsyndrom ist als Ursache rezidivierender Aborte anerkannt

---

Das APS (■ **Infobox 1**) ist eine akzeptierte, potenziell behandelbare Ursache rezidivierender Schwangerschaftsverluste. Aufgrund histopathologischer Untersuchungen scheinen weniger placentare intervillöse Thromben für den Schwangerschaftsverlust verantwortlich zu sein als vielmehr eine abnorme Einnistung des Trophoblasten. Unbehandelt beträgt

### Infobox 1 Das Antiphospholipid-syndrom

#### Klinische Kriterien:

- $\geq 1$  venöse oder arterielle Thrombosen,
- Schwangerschaftskomplikationen:
  - unerklärter Abort eines normalen Fetus in der  $\geq 10$ . SSW,
  - Frühgeburt ( $< 34$ . SSW) infolge einer Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz,
  - $\geq 3$  konsekutive Schwangerschaftsverluste vor der 10. SSW.

#### Laborkriterien:

Im Abstand von  $\geq 12$  Wochen 2-mal positiver Nachweis von:

- Lupusantikoagulans und/oder
- Antikardiolipinantikörpern (IgG/IgM) und/oder
- Anti- $\beta 2$ -Glykoprotein-1-Antikörpern (IgG/IgM).

SSW Schwangerschaftswoche.

### Infobox 2 Die hereditären Thrombophilien

#### Hetero- oder homozygoter Mangel an:

- Antithrombin,
- Protein C,
- Protein S.

#### Resistenz gegen aktiviertes Protein C. Mutationen:

- Faktor-V-Leiden-Mutation,
- Prothrombinmutation.

die Lebendgeburtenrate etwa 10%. Unter Monotherapie mit Aspirin kann sie auf etwa 40% ansteigen, bei zusätzlicher Gabe von niedermolekularem Heparin (NMH) auf gut 70%. Dieser beachtliche Effekt hat dazu geführt, dass Heparin zunehmend auch bei wiederholtem Schwangerschaftsverlust ohne APS-Nachweis und damit ohne evidenzbasierte Grundlage eingesetzt wird.

Im Vergleich zum APS ist bei der hereditären Thrombophilie (■ **Infobox 2**) der ursächliche Zusammenhang mit rezidivierenden Aborten weniger klar. Der Umstand, dass die hereditären Thrombophilien, die in der Allgemeinbevölkerung mit einer relativ hohen Prävalenz von etwa 15% auftreten, auch bei Frauen mit habituellen Aborten relativ häufig vorkommen, beweist noch keinen direkten Zusammenhang. Die European-

Prospective- Cohort-on-Thrombophilia (EPCOT)-Studie konnte zeigen, dass Frauen mit hereditären Thrombophilien ein signifikant erhöhtes Risiko für Schwangerschaftsverluste haben – insbesondere für Totgeburten. Die Odds-Ratio lag bei 1,35 (1,01–1,82) mit dem höchsten Risiko bei kombinierten thrombophilen Defekten, gefolgt vom Antithrombinmangel, Protein-S-Mangel und der Faktor-V-Leiden-Mutation. Allerdings wies die Odds-Ratio der verschiedenen Thrombophilien derart weite Konfidenzintervalle auf, dass sich der ursächliche Zusammenhang zwischen labormäßiger Thrombophilie und Schwangerschaftsverlust letztlich nicht beweisen ließ.

Auch in der Thrombosis-Risk-and-Economic-Assessment-of-Thrombophilia-Screening (TREATS)-Studie, einem systematischen Review von insgesamt 79 Studien, ging man dem Zusammenhang zwischen hereditärer Thrombophilie und Schwangerschaftsverlust nach. Dabei ergaben sich signifikante Assoziationen mit:

- homozygoten und heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutationen,
- Prothrombinmutationen,
- Antikardiolipinantikörpern,
- Lupusantikoagulans,
- erworbener APC-Resistenz und
- Hyperhomozysteinämie.

Für die Gruppe mit homozygoter oder heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation bzw. Prothrombinmutation konnte ein erhöhtes Abortrisiko v. a. im zweiten und weniger ausgeprägt im ersten Trimester nachgewiesen werden. Für den späten Schwangerschaftsverlust im dritten Trimester fanden sich Assoziationen mit der heterozygoten Faktor-V-Leiden- und der Prothrombinmutation, dem Protein-S-Mangel und positiven Antikardiolipinantikörpern. Auch diese Daten sind allerdings aufgrund weiter Konfidenzintervalle mit Vorsicht zu interpretieren. Die Prävalenz von Mangelzuständen der natürlichen Antikoagulanzen – Antithrombin, Protein C und Protein S – ist relativ gering. Entsprechend ist es besonders schwierig, einen Zusammenhang entsprechender Mangelzustände mit Schwangerschaftsproblemen nachzuweisen bzw. auszuschließen.

## Pathophysiologie des Schwangerschaftsverlusts

### Antiphospholipidsyndrom

Beim APS finden sich autoimmune Antikörper, die an negativ geladene Phospholipide, insbesondere  $\beta 2$ -Glykoprotein 1, binden und sowohl arteriell als auch venös eine prothrombotische Wirkung mit sich bringen. Der Schwangerschaftsverlust im Rahmen des APS wurde entsprechend über lange Zeit uteroplazentaren thrombotischen Ereignissen zugeschrieben. Neuerdings wird der Fokus vermehrt auf mögliche Störungen immunmodulatorischer Prozesse mit ungünstiger Auswirkung auf die Implantation des Trophoblasten gerichtet. Früher wurde beim APS vornehmlich die Aktivierung des Komplementsystems in ursächlichen Zusammenhang mit dem Abort gebracht und Heparin nicht primär als Antikoagulans, sondern vielmehr als Hemmer des Komplementsystems eingesetzt. Dieses Vorgehen erwies sich im Mausmodell als wirksam. So ließ sich zeigen, dass sowohl NMH als auch unfraktioniertes Heparin (UFH) einen hemmenden Effekt auf die Komplementaktivierung hat und damit die Mäuse vor Antiphospholipidantikörper-induzierten Schwangerschaftskomplikationen schützen kann.

Ein weiterer Faktor, der in Zusammenhang mit dem Schwangerschaftsverlust diskutiert wird, ist das von den vilösen Trophoblasten produzierte Annexin V, auch bekannt unter der Bezeichnung „plazentares antikoagulatorisches Protein“. Aufgrund seiner hohen Affinität zu anionischen Phospholipiden hat Annexin V eine starke antikoagulatorische Aktivität. Das „clustering“ von Annexin V auf Phospholipidoberflächen führt zur Verdrängung des aktivierten Gerinnungsfaktors V (FVa) und verhindert damit die Bildung prokoagulatorischer Komplexe. Die Entfernung von Annexin V von der Trophoblastenmembran, beispielsweise durch Antiannexin V oder durch Antiphospholipidantikörper, induziert somit eine prokoagulatorische Oberfläche. Bei Frauen mit APS wurden z. T. stark reduzierte Annexin-V-Konzentrationen auf den plazentaren Villi festgestellt, was die erhöhte Gerinnungsbereitschaft und da-

mit auch das Abortrisiko zumindest teilweise erklären könnte.

Studien an Mäusen lassen einen weiteren Mechanismus vermuteten. Der passive Transfer eines humanen monoklonalen Antiphospholipidantikörpers (CIC15) von einer Patientin mit primärem APS und wiederholten Aborten bewirkte die Resorption des Fetus bei der Maus. Dessen histologische Aufarbeitung zeigte Thrombosierungen im Bereich der Dezidualarterien, jedoch keine inflammatorischen Zeichen in Dezidua und Fetus. Die Autoren vermuten, dass der Schwangerschaftsverlust weder auf eine Verdrängung von Annexin V vom Trophoblasten noch auf eine Entzündung zurückzuführen ist, sondern viel eher auf die prokoagulatorische Wirkung von CIC15. Im Weiteren konnte sowohl mit Tinzaparin als auch mit Fondaparinux und Hirudin die CIC15-induzierte fetale Schädigung verhindert werden, was impliziert, dass diese auf einem prothrombotischen Effekt beruht.

## Hereditäre Thrombophilie

Voraussetzung für die Verbindung zwischen Trophoblast und mütterlichem Kreislauf und damit Grundlage für die Ernährung der Frucht ist deren korrekte Implantation. Bereits 2 Tage nach der Implantation beginnen sich im Trophoblasten lakunäre Räume zu bilden, die die Verbindung zum Endometrium und damit zum mütterlichen Blut herstellen und so die Ernährung der Frucht ermöglichen.

### » Die heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation scheint bei der Einnistung eher von Vorteil zu sein

Die hereditären Thrombophilien könnten in diesem Prozess sehr wohl eine ungünstige Rolle spielen, indem sie durch ihre prokoagulatorische Wirkung die Blutversorgung und damit die korrekte Einnistung behindern. Im Widerspruch dazu steht allerdings, dass die heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation bei der Einnistung eher von Vorteil zu sein scheint. Dies wird gestützt durch die Beobachtung, dass bei Faktor-V-Leiden-positiven Paaren in

Gynäkologische Endokrinologie 2013 · 11:95–99 DOI 10.1007/s10304-012-0519-1  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

F. Demarmels Biasiutti

## Stellenwert von Gerinnungsstörungen bei habituellen Aborten. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie

### Zusammenfassung

**Habituelle Aborte.** Ein Spontanaborte ereignet sich bei etwa 15% aller klinisch festgestellten Schwangerschaften. Vom betroffenen Paar wird er ausnahmslos als äußerst traumatisch erlebt. Insbesondere gilt dies beim habituellen Abort ( $\geq 3$  Aborte in Folge), der etwa 1% der Schwangerschaften betrifft. In der Hoffnung, weitere Aborte zu verhindern, werden entsprechend große Anstrengungen unternommen, die jeweilige Ursache zu eruieren.

### Gerinnungsphysiologische

**Einflüsse.** Pathophysiologisch spielen neben organischen und zytogenetischen Anomalien beim Fetus vermutlich auch gerinnungsphysiologische Einflüsse eine ursächliche Rolle, insbesondere erworbene und hereditäre prokoagulatorische Störungen. Diese können das im Rahmen der Schwangerschaft schon physiologisch erhöhte Gerinnungspotenzial zusätzlich verstärken und damit die Blutver-

sorgung des Fetus potenziell behindern, was mit der Gefahr seiner Abstoßung einhergeht. **Thrombophilie.** Auch wenn der diesbezügliche Beweis im Einzelfall schwierig zu erbringen ist, erscheint eine ungünstige Beeinflussung des Abortrisikos durch erworbene und hereditäre Thrombophilien plausibel. Daraus ergibt sich unschwer die Folgerung oder Hoffnung, dass antiaggregatorische und antikoagulatorische Maßnahmen eine günstige Wirkung haben könnten.

Der vorliegende Beitrag geht auf die bekannten sowie teils auch nur vermuteten pathophysiologischen Mechanismen und die sich daraus ergebenden therapeutischen bzw. präventiven Möglichkeiten ein.

### Schlüsselwörter

Antiphospholipidsyndrom · Thrombophilie · Protein C · Annexin V · Acetylsalicylsäure

## Significance of coagulopathy in recurrent abortions. Pathophysiology, diagnostics, and therapy

### Abstract

**Habitual abortions.** Spontaneous abortion occurs in about 15% of all clinically diagnosed pregnancies. It is a very traumatic experience for the concerned couple longing for a child. This is especially true in case of *recurrent abortions* ( $\geq 3$  successive abortions), which occur in about 1% of all pregnancies. With the hope of avoiding further abortions, extensive efforts are made to determine the cause.

**Physiological coagulatory influences.** In addition to various possible organic etiologies of abortion and *cytogenetic abnormalities* of the fetus, *disorders of hemostasis and thrombosis* of the mother, especially prothrombotic disorders (thrombophilias) play possible pathophysiological roles. During pregnancy, these can be associated with abnormally high levels of prothrombin, which can potentially limit the blood

supply to the fetus, thus increasing the risk of abortion.

**Thrombophilia.** If the physiological procoagulatory effect of pregnancy due to upregulation of various prothrombotic coagulation factors and at the same time downregulation of anticoagulatory proteins coincides with a possible *hereditary thrombophilia* of the pregnant woman, the thrombotic risk is further elevated and represents a risk not only for the mother but also possibly for the child in case of placental thrombosis. Therefore, women with a thrombophilic defect need an antithrombotic prophylaxis not only for the prevention of thrombosis but possibly as well for the prevention of abortion.

### Keywords

Antiphospholipid syndrome · Thrombophilia · Protein C · Annexin V · Acetylsalicylic acid

der In-vitro-Fertilisation (IVF) zu 90% schon der erste Embryotransfer erfolgreich ist, verglichen mit nur 49% bei Faktor-V-Leiden-negativen Paaren ( $p=0,018$ ). Zur Erklärung dieser Beobachtung könnte man postulieren, dass eine prokoagulatorische Situation den Trophoblasten ge-

wissermaßen sessiler macht und davor bewahrt, sich abzulösen. Des Weiteren ist im Rahmen der IVF die mediane Anzahl erfolgreicher Embryotransfers bei Faktor-V-Leiden-positiven Paaren signifikant höher als bei negativen Paaren. Da diese Beobachtungen allerdings noch nicht in

größeren Studien überprüft wurden, sind sie mit entsprechender Vorsicht zu interpretieren. In der Multiple-Environmental-and-Genetic-Assessment(MEGA)-Studie wurde gezeigt, dass die Faktor-V-Leiden-Mutation zwar nicht unmittelbar mit der Fruchtbarkeit und dem Abortrisiko zusammenhängt, dass aber etwaige Aborte seltener im ersten Trimester erfolgen als bei Nicht-Faktor-V-Leiden-Trägerinnen. Dies deutet tatsächlich auf einen möglichen protektiven Effekt der Mutation auf die Implantation und frühe Entwicklung hin.

An transgenen Mausmodellen konnte der wichtige Stellenwert des Protein-C-Systems für die Erhaltung der Schwangerschaft demonstriert werden, unabhängig von der Einnistung des Trophoblasten. Der Effekt beruht nicht auf der antithrombotischen Wirkung von Protein C, sondern auf seiner offenbar günstigen Wirkung auf die Lebens- und Wachstumsfähigkeit des Trophoblasten. Mäuse mit Mangel an Thrombomodulin, einem wichtigen Faktor der Protein-C-Aktivierung, weisen sehr frühe Entwicklungsstörungen auf. Sie werden innerhalb von 24 h resorbiert, was sich durch den Einsatz von Heparin und Warfarin verzögern lässt.

Dies ist einer der wenigen Hinweise in der Literatur, die eine pathophysiologische Evidenz bezüglich des Zusammenhangs zwischen Thrombophilie und Schwangerschaftsverlust aufzeigen. Darüber hinaus existieren kaum experimentelle Daten, die eine überzeugende Evidenz für einen entsprechenden Zusammenhang liefern.

### **Einfluss der väterlichen bzw. fetalen Thrombophilie**

Es existieren keine Hinweise, dass sich eine Thrombophilie des Kindsvaters ungünstig auf die Entwicklung der Schwangerschaft auswirkt. Entsprechend ist auch die Prävalenz der beiden häufigsten Thrombophilien (Faktor-V-Leiden, Faktor-II-Mutation) bei Partnern von Frauen mit wiederholten Schwangerschaftsverlusten nicht höher als bei Kontrollen. Allerdings scheint der Genotyp des Fetus das Risiko plazerter Thrombosen zu beeinflussen. Möglicherweise existiert ein synergistischer prothrombotischer Effekt

von fetalen und maternalen prothrombotischen Mutationen. Die Evidenz bezüglich des Zusammenhangs zwischen Abort und Plazentarthrombosen ist allerdings sehr gering. Ein thrombophiler Defekt beim Fetus scheint jedenfalls das Abortrisiko nicht zu erhöhen.

### **Thrombophilieabklärung bei unklarem wiederholtem Schwangerschaftsverlust**

Von einem wiederholten Schwangerschaftsverlust spricht man bei  $\geq 3$  Aborten in Serie vor der 12. Schwangerschaftswoche. Während in diesem Zusammenhang beim Fetus ursächlich die zytogenetischen Abnormitäten im Fokus stehen, wird bei der Mutter zum einen nach anatomischen Anomalien im Bereich des Beckens und zum andern nach thrombophilen Defekten gesucht. Von besonderer Bedeutung sind die erworbenen Antiphospholipidantikörper. Eine wichtige Rolle spielen Antikörper vom IgG-Typ und ganz besonders das Lupusantikoagulans. Gemeinsam mit dem klinischen Ereignis des repetierten Schwangerschaftsverlusts ( $\geq 3$  in Folge) machen sie das APS aus. Zur Bestätigung der Diagnose APS muss der Test auf besagte Antikörper mindestens 2-mal im Abstand von 3 Monaten klar positiv ausfallen. Bei etwa 15% der Frauen mit wiederholtem Abort werden Antiphospholipidantikörper vom IgG- oder IgM-Typ nachgewiesen.

### **» Von großer Bedeutung in der Abklärung sind die erworbenen Antiphospholipidantikörper**

Weniger eindeutig ist, wie bereits erwähnt, der Zusammenhang zwischen einem wiederholten Schwangerschaftsverlust und den hereditären Thrombophilien, also Mangelzuständen der natürlichen Gerinnungsinhibitoren Antithrombin, Protein C und Protein S sowie Faktor-V-Leiden- oder Prothrombinmutationen.

Speziell untersucht wurde auch der Einfluss der erworbenen APC-Resistenz, d. h. der Resistenz gegen aktiviertes Protein C ohne zugrunde liegende Faktor-

V-Leiden-Mutation, in der Regel bedingt durch eine Faktor-VIII-Erhöhung. In einer Studie zeigte sich, dass die erworbene APC-Resistenz bei Frauen mit wiederholtem Frühabort oder mindestens einem Spätabort signifikant häufiger war als bei vergleichbaren Kontrollen ohne Abort. Demgegenüber war das Faktor-V-Leiden-Allel in beiden Gruppen gleich häufig. Daraus lässt sich schließen, dass v. a. die erworbene APC-Resistenz mit Früh- bzw. Spätaborten assoziiert ist. Hierzu gilt es zu bemerken, dass es in jeder Schwangerschaft zu einem physiologischen Faktor-VIII-Anstieg und im Gefolge zu einer erworbenen APC-Resistenz kommt. Besteht jedoch zusätzlich eine genetisch bedingte hetero- oder gar homozygote APC-Resistenz, ist mit einer Amplifizierung des prothrombotischen Effekts zu rechnen, die das Risiko plazerter Gefäßverschlüsse mit konsekutivem Abort relevant erhöht.

### **Antiaggregation und Antikoagulation zur Reduktion des Abortrisikos**

Acetylsalicylsäure (ASS) hat in niedriger Dosierung von 75–80 mg einen günstigen Effekt auf die Implantation des Trophoblasten. Durch Stimulation von Interleukin-3 beeinflusst es auch die Entwicklung der Plazenta und die uteroplazentare Gefäßperfusion positiv. Daher wird der Wirkstoff zur Prophylaxe von Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, Wachstumsretardierung, Abruptio placentae sowie beim APS und in der IVF eingesetzt.

### **» Insbesondere beim Antiphospholipidsyndrom wird neben Aspirin auch Heparin eingesetzt**

Neben den erwähnten Schwangerschaftskomplikationen geht das APS auch mit einem erhöhten venösen und arteriellen Thromboserisiko einher. Nebst der Antiaggregation mit Aspirin kommt daher insbesondere in diesem Fall die Antikoagulation mit Heparin zum Einsatz. In einer prospektiven, nichtrandomisierten

Studie an Frauen mit einer Anamnese von mindestens 3 konsekutiven Aborten zeigte sich, dass die Lebendgeburtenrate unter Monotherapie mit Aspirin 44% und bei Kombination mit UFH 80% betrug. Dieser günstige Effekt von UFH zusätzlich zur Wirkung von Aspirin wurde in einer späteren Cochrane-Analyse bestätigt. Sie ergab, dass unter der kombinierten Prophylaxe das Risiko eines Schwangerschaftsverlusts um 54% reduziert war. In einer Vergleichsstudie konnte zudem gezeigt werden, dass die Kombination von UFH und Aspirin verglichen mit NMH und Aspirin in vergleichbaren Lebendgeburtenraten resultierte.

Das Vorgehen war in den verschiedenen Studien allerdings uneinheitlich. Entsprechend existieren noch keine verbindlichen Richtlinien, die den idealen Startzeitpunkt der beschriebenen antikoagulatorischen oder antiaggregatorischen Maßnahmen zur Prävention von Schwangerschaftskomplikationen festlegen würden. Auch die Wirksamkeit ist weiterhin nicht bewiesen. Nelson u. Greer empfehlen, die Heparingabe möglichst früh einzuleiten, nämlich noch bevor die erste Herzaktivität beim Fetus nachweisbar ist. Dies impliziert jedoch, dass die mit diesem Vorgehen verbundenen zeitlichen Unsicherheiten u. U. zu einem unnötig langen Einsatz von Heparin mit dem entsprechenden Risiko für Blutungen und Osteoporose führen können.

## Schwangere mit hereditärer Thrombophilie

Es besteht kein Zweifel, dass bei Vorliegen einer labormäßigen Thrombophilie und/oder einer thrombosebelasteten Anamnese in Schwangerschaft und Puerperium eine Thromboseprophylaxe indiziert ist. Unklar ist dagegen, ob das Vorliegen einer hereditären Thrombophilie auch das Risiko für wiederholte Schwangerschaftsverluste erhöht und ob diesem Risiko in Analogie zum APS mittels Antikoagulation und allenfalls Antiaggregation zu begegnen wäre.

Das Thema wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Zwei placebokontrollierte Studien – die Scottish Pregnancy Intervention Study (SPIN) und die Anticoagulant for Living Fetus Study (ALIFE) –

belegen, dass die Lebendgeburtenrate bei Patientinnen, die mit UFH ± Aspirin behandelt wurden, signifikant höher war als in der Vergleichsgruppe. Auch wenn damit der Beweis einer Wirkung nicht erbracht wurde, ist angesichts des hohen Leidensdrucks der betroffenen Paare ein Versuch vertretbar.

Behindert wird die zuverlässige Beantwortung aller hier diskutierten Fragen durch den Umstand, dass die meisten Studien in der Schwangerschaft nicht placebokontrolliert sind. Damit kann auch die Wirkung der oben diskutierten prophylaktischen Maßnahmen nicht als evidenzbasiert gelten. Aktuell empfehlen sowohl die britischen als auch die amerikanischen Richtlinien zur Abortprophylaxe den kombinierten Einsatz von Aspirin und Heparin. Mit Blick auf die einfachere Applikation sowie das geringere Risiko einer Osteoporose und heparininduzierten Thrombopenie sollte dabei NMH gegenüber UFH der Vorzug gegeben wird.

## Fazit für die Praxis

- Der wiederholte Spontanabort kann verschiedene Ursachen haben, die es im Einzelfall sorgfältig abzuklären gilt:
  - zytogenetische Anomalien des Fetus,
  - Uterusanomalien,
  - hormonelle Störungen,
  - Gerinnungsstörungen (hereditäre Thrombophilien, APS, Faktor-XIII-Mangel).
- In der Mehrzahl der Fälle findet sich aber keine fassbare Ursache.
- Da die Hämostase beim Erhalt der Schwangerschaft eine nicht unerhebliche ursächliche Rolle zu spielen scheint, ist nebst dem Einsatz von Hormonen die antikoagulatorische (Heparin) und antiaggregatorische Behandlung (Aspirin) ein wichtiger Bestandteil der Prophylaxe wiederholter Aborte.
- Einen großen Stellenwert hat auch die psychologische Betreuung des betroffenen Paares, da der wiederholte Abort als äußerst traumatisch erlebt wird.

## Korrespondenzadresse

**Dr. F. Demarmels Biasiutti**  
Universitätsklinik für Hämatologie und  
Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital  
3010 Bern, Schweiz  
franziska.demarmels.biasiutti@insel.ch

**Interessenkonflikt.** Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Weiterführende Literatur

1. Bennett SA, Bagot CN, Arya R (2012) Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link. *Br J Haematol* 157:529–542
2. Creagh MD, Malia RG, Cooper SM et al (1991) Screening for lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with fetal loss. *J Clin Pathol* 44:45–47
3. Stirrat GM (1990) Recurrent miscarriage. *Lancet* 336:673–675
4. Rai R, Clifford K, Regan L (1996) The modern preventative treatment of recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 103:106–110
5. Clifford K, Rai R, Regan L (1997) Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 12:387–389
6. Stern JJ, Dorfmann AD, Gutierrez-Najar AJ et al (1996) Frequency of abnormal karyotypes among abortuses from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 65:250–253
7. Sebire NJ, Fox H, Backos M, Rai R et al (2002) Defective endovascular trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibody syndrome-associated early pregnancy failure. *Hum Reprod* 17:1067–1071
8. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E et al (1996) Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 348:913–916
9. Wu O, Robertson L, Twaddle S et al (2006) Screening for thrombophilia in high-risk situation: systematic review and cost effectiveness analysis. *The Thrombosis Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. Health Technol Assess* 10:1–110
10. Rand JH, Wu XX, Andree HA et al (1997) Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome – a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 337:154–160
11. Krikun G, Lockwood CJ, Wu XX et al (1994) The expression of the placental anticoagulant protein, annexin V, by villous trophoblasts: immunolocalization and in vitro regulation. *Placenta* 15:601–612
12. Nelson SM, Greer IA (2008) The potential role of heparin in assisted conception. *Hum Reprod Update* 14:623–645
13. Clark P, Walker ID (2001) The phenomenon known as acquired activated protein C resistance. *Br J Haematol* 115:767–773
14. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J (2005) Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD002859
15. Kutteh WH (1996) Antiphospholipid-antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 174:1584–1589