

Mütterliche Thrombophilie und wiederholte Fehlgeburten – gibt es eine evidenzbasierte Indikation für Heparin als Rezidivprophylaxe?

Maternal Thrombophilia and Recurrent Miscarriage – Is There Evidence That Heparin is Indicated as Prophylaxis against Recurrence?



Autoren

Ana-Luisa Stefanski^{1,2}, Christoph Specker³, Rebecca Fischer-Betz⁴, Wolfgang Henrich⁵, Ekkehard Schlessner^{6*}, Thomas Dörner^{1*}

Institute

- 1 Zentrum Innere Medizin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Charité Berlin, Berlin
- 2 Rheumatologie, klinische Immunologie und Allergologie, Inselspital Universitätsspital Bern, Bern, Schweiz
- 3 Krankenhaus St. Josef, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Universitätsklinikum Essen, Essen
- 4 Poliklinik für Rheumatologie, Schwangerschaftsambulanz, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Medizinische Fakultät, Düsseldorf
- 5 Klinik für Geburtsgynäkologie, Charité Berlin, Berlin
- 6 Klinik für Geburtshilfe, Universitätsklinikum Jena, Jena

Schlüsselwörter

Abort, Präeklampsie, Schwangerschaft

Key words

loss of pregnancy, preeclampsia, pregnancy

eingereicht 23.10.2017

revidiert 15.1.2018

akzeptiert 15.1.2018

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0044-100919>
 Geburtsh Frauenheilk 2018; 78: 274–282 © Georg Thieme
 Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Dr. Ana-Luisa Stefanski, Dr. med.
 Charité Berlin, Zentrum Innere Medizin, Medizinische Klinik
 mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie
 Charitéplatz 1, 10117 Berlin
ana-luisa.stefanski@charite.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Wiederholte Fehlgeburten, auch wiederholte Spontanaborte (WSA) genannt, werden von 1–5% der Paare erlebt und weisen eine multifaktorielle Genese auf. Erworbene und angeborene Thrombophilien werden als hämostaseologische Risikofaktoren in der Pathogenese diskutiert.

Methode Die Übersichtsarbeit basiert auf einer selektiven Literaturrecherche in PubMed. Auf die aktuelle Evidenzlage zu WSA beim Antiphospholipidsyndrom und den hereditären Thrombophilien wird besonders hingewiesen.

Ergebnisse Das Antiphospholipidsyndrom (APS) ist eine erworbene, autoimmun vermittelte Thrombophilie, bei der wiederholte Fehlgeburten zu den klinischen Klassifikationskriterien gehören. Von den serologischen Kriterien hat sich der Nachweis des Lupusantikoagulans als wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung von Schwangerschaftskomplikationen herauskristallisiert. Der kombinierte Einsatz von niedrigdosiertem ASS mit Heparin zeigte einen deutlichen Vorteil hinsichtlich des Schwangerschaftsausgangs bei APS-bedingten Fehlgeburten. Bei einigen angeborenen Thrombophilien besteht auch eine erhöhte Risikoassoziation mit der Entstehung von WSA, wenn auch geringer als beim APS. Der Analogschluss zum Antiphospholipidsyndrom bezüglich des Einsatzes von Heparin zur Abortprophylaxe wird durch die aktuellen Analysen nicht hinreichend unterstützt. Daten zu seltenen, kombinierten bzw. homozygoten Thrombophilien bez. Fehlgeburten sind unzureichend.

Schlussfolgerung Anders als beim Antiphospholipidsyndrom stellen wiederholte Spontanaborte für sich bei mütterlicher hereditärer Thrombophilie nach aktueller Studienlage keine Indikation zur prophylaktischen Heparinabgabe in einer Folgeschwangerschaft dar. Unabhängig davon bestimmt das maternale Risiko für thromboembolische Ereignisse die Indi-

* geteilte Letztautorenschaft

kation für eine Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft.

ABSTRACT

Background Recurrent miscarriage, also referred to as recurrent spontaneous abortion (RSA), affects 1–5% of couples and has a multifactorial genesis. Acquired and congenital thrombophilia have been discussed as hemostatic risk factors in the pathogenesis of RSA.

Method This review article was based on a selective search of the literature in PubMed. There was a special focus on the current body of evidence studying the association between RSA and antiphospholipid syndrome and hereditary thrombophilia disorders.

Results Antiphospholipid syndrome (APS) is an acquired autoimmune thrombophilia and recurrent miscarriage is one of its clinical classification criteria. The presence of lupus anticoagulant has been shown to be the most important serologic

risk factor for developing complications of pregnancy. A combination of low-dose acetylsalicylic acid and heparin has shown significant benefits with regard to pregnancy outcomes and APS-related miscarriage. Some congenital thrombophilic disorders also have an increased associated risk of developing RSA, although the risk is lower than for APS. The current analysis does not sufficiently support the analogous administration of heparin as prophylaxis against miscarriage in women with congenital thrombophilia in the same way as it is used in antiphospholipid syndrome. The data on rare, combined or homozygous thrombophilias and their impact on RSA are still insufficient.

Conclusion In contrast to antiphospholipid syndrome, the current data from studies on recurrent spontaneous abortion do not support the prophylactic administration of heparin to treat women with maternal hereditary thrombophilia in subsequent pregnancies. Nevertheless, the maternal risk of thromboembolic events must determine the indication for thrombosis prophylaxis in pregnancy.

Wiederholte Fehlgeburten

Fehlgeburten stellen weltweit die häufigste Schwangerschaftskomplikation dar und werden als spontaner Schwangerschaftsverlust vor 24 vollendeten Schwangerschaftswochen (SSW) definiert [1]. Von den klinisch nachgewiesenen Schwangerschaften enden ca. 15% mit einem Abort. Es wird geschätzt, dass fast jede 2. Frau während ihrer reproduktionsfähigen Lebensphase mindestens eine Fehlgeburt erleidet. Wiederholte Fehlgeburten (WSA) werden von ca. 1–5% der Paare berichtet [2]. Die Zahlen variieren je nach hierfür angewandten diagnostischen Kriterien für WSA: während die WHO-Definition 3 und mehr konsekutive Fehlgeburten vor 20 vollendeten SSW vorsieht [1], gehen die amerikanischen Leitlinien nach 2 Aborten von intrauterin gesicherten Schwangerschaften von WSA aus [3]. Die wiederholten Fehlgeburten weisen eine multifaktorielle Pathogenese auf, die oft unaufgeklärt bleibt [4], was sowohl für die Betroffenen als auch für die betreuenden Ärzten eine klinische Herausforderung darstellt.

Thrombophilien werden neben morphologischen, hormonellen und genetischen Ursachen als hämostaseologische Risikofaktoren für WSA diskutiert. Darunter versteht man eine Gruppe von genetisch determinierten bzw. erworbenen Störungen der Hämostase, die mit einer erhöhten Neigung für venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) einhergehen. Als schwerwiegende, erworbene Thrombophilie gilt vor allem das Antiphospholipidsyndrom.

In diesem Übersichtsartikel soll der spezielle Fokus auf die aktuelle Literaturlage zu WSA beim Antiphospholipidsyndrom und den hereditären Thrombophilien inklusive diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen in der deutschen und internationalen Literatur gelegt werden.

Schwangerschaftskomplikationen beim Antiphospholipidsyndrom

Das Antiphospholipidsyndrom (APS) ist eine Autoantikörper-vermittelte, erworbene Thrombophilie unklarer Ätiologie. Der persistierende Nachweis von mittel- bis hochtitrigen Autoantikörpern gegen anionische Phospholipide wie Cardiolipin und β 2-Glykoprotein-1 bzw. ein positives Lupusantikoagulans (LA) gehören zu den serologischen Kriterien eines APS. Dabei ist von Relevanz, dass die Titer 2-malig im Abstand von mindestens 12 Wochen eindeutig positiv sein müssen, denn z. B. Infekte, Verletzungen etc. können vorübergehend falsch positive Antikörperwerte induzieren. Das Lupusantikoagulans kann unter bereits eingeleiteter Therapie mit Heparinen, Vitamin-K-Antagonisten oder den neuen oralen Antikoagulanzen falsch positiv sein [5].

Zur Diagnosestellung muss entsprechend den Sydney-Kriterien von 2006 zusätzlich mindestens 1 klinisches Kriterium erfüllt sein, darunter fallen thromboembolische Ereignisse sowie definierte Schwangerschaftskomplikationen (► **Tab. 1**) [6]. Beim Vorliegen aller 3 serologischen APS-Kriterien (Cardiolipin- und β 2-Glykoprotein-1-Antikörper sowie LA) spricht man von einer sog. „Triple-Positivität“. Diese Patientinnen weisen das höchste Risikoprofil für die Entwicklung von klinischen APS-Manifestationen auf. Die Autoantikörper können zwar selten auch im Rahmen anderer Autoimmunerkrankungen nachgewiesen werden, meistens finden sich diese jedoch bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE), was dann als assoziiertes oder sekundäres APS bezeichnet wird. Ohne zugrunde liegende Kollagenose spricht man von einem primären APS. Die Angaben zum Verhältnis von primärem zu assoziiertem APS divergieren sehr, je nach Stringenz der Diagnosestellung findet sich bei bis zu 40% der APS-Patienten auch das klinische Bild eines SLE [7].

Unabhängig von VTE-Manifestationen berichten bis zu 90% der unbehandelten APS-Patientinnen in deren geburtshilflicher

Anamnese von Fehlgeburten. [7, 8]. Außerdem scheinen insbesondere Fehlgeburten in der 2. Schwangerschaftshälfte sowie eine schwere Präeklampsie mit APS in enger Verbindung zu stehen [9, 10]. Neben wiederholten Fehlgeburten treten beim APS eine Reihe von weiteren Schwangerschaftskomplikationen auf, die durch eine gestörte Plazentaentwicklung und daraus folgende funktionelle Plazentainsuffizienz charakterisiert sind. Das sind vor allem Spätaborte und intrauteriner Fruchttod, intrauterine Wachstumsrestriktion des Feten (IUWR), Präeklampsie und vorzeitige Plazentalösung. Die Häufigkeit dieser Schwangerschaftskomplikationen beim APS lässt sich aufgrund differenter Klassifikationskriterien, Studiendesigns bzw. untersuchten Populationen nur schwer abschätzen.

Umgekehrt können bei ca. 6% der Frauen mit diesen Schwangerschaftskomplikationen Antiphospholipid-Antikörper bzw. LA nachgewiesen werden [11]. Dabei hat sich der Nachweis des Lupusantikoagulans als wichtigster Risikofaktor herauskristallisiert [12, 13]. Folgende Faktoren für Hochrisikoschwangerschaften konnten darüber hinaus identifiziert werden:

- vorausgegangene VTE bzw. Schwangerschaftskomplikationen in einer vorherigen Schwangerschaft (OR 12,7),
- Triple-Positivität (OR 9,2) oder
- ein assoziiertes APS bei einem klinisch manifesten SLE (OR 6,9) [13].

Pathophysiologisch scheinen beim APS im Falle von Schwangerschaftskomplikationen vasookklusive Prozesse zugrunde zu liegen, die u.a. zu Makro- und Mikrothrombosen im placentaren Stromgebiet führen. Darüber hinaus spielen aber auch weitere Mechanismen eine pathophysiologische Rolle, insbesondere die Störung der Trophoblastdifferenzierung und -invasion mit Beeinträchtigung der uteroplacentaren Entwicklung [14]. Aktuelle Hypothesen zur Pathogenese von APS-bedingten Schwangerschaftskomplikationen werden in ► **Tab. 2** zusammengefasst (nach [15]).

Therapeutisch sind verschiedene Konzepte hinsichtlich des Schwangerschaftsausgangs evaluiert und im Rahmen einer Metaanalyse gegenübergestellt worden. Die Gabe von Glukokortikoiden und intravenösen Immunglobulinen (IVIg) führte zu keinem signifikanten Vorteil bezüglich der Lebendgeburtenrate. Allein der kombinierte Einsatz von niedrigdosierter Acetylsalicylsäure (ASS, 75–100 mg/Tag) mit Heparin in prophylaktischer Dosis zeigte einen Vorteil hinsichtlich des Schwangerschaftsausgangs bei APS-bedingten Fehlgeburten [16]. Eine weitere Metaanalyse bestätigte 2010 den Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber ASS als Monotherapie [17]. Allerdings stammen die meisten Daten aus Beobachtungsstudien und es gibt keine direkt vergleichende Studie zwischen Heparin versus ASS. Die Gabe von ASS bereits vor der Konzeption wurde in einigen Fallserien zur Abortprophylaxe erfolgreich eingesetzt [18], weshalb Experten-Guidelines dies in ihren Empfehlungen aufgenommen haben [19]. Bei Eintritt der Schwangerschaft wird dann zusätzlich vorzugsweise niedermolekulares Heparin (NMH) gegeben. Dies bietet einige Vorteile gegenüber unfraktioniertem Heparin, wie sichere Wirkspiegel und seltenere Applikationen aufgrund längerer Halbwertszeiten sowie ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer heparininduzierten Thrombopenie Typ II. Allerdings ist bei NMH eine besondere Beachtung bei eingeschränkter Nierenfunktion angezeigt.

► **Tab. 1** Klassifikationskriterien für das Antiphospholipidsyndrom (nach [6]).

klinische Kriterien

- ≥ 1 venöse oder arterielle Thrombose(n)
- 1 oder 2 unerklärte Fehlgeburten bei morphologisch unauffälligen Feten > 10 SSW
- ≥ 3 Aborte < 10. SSW
- ≥ 1 später Abort bzw. Frühgeburt < 34. SSW aufgrund einer Plazentainsuffizienz oder Präeklampsie

Laborkriterien (2-maliger Nachweis im Abstand von mind. 12 Wochen)

- Anti-Cardiolipin-AK (IgM, IgG) mittlere bis hohe Titer
- Anti-β₂-Glykoprotein-1-AK (IgM, IgG) hohe Titer
- Lupusantikoagulans

Für die Diagnosestellung APS müssen mindestens 1 klinisches und 1 laborchemisches Kriterium erfüllt sein.

► **Tab. 2** Relevante pathogenetische Mechanismen bei APS-bedingten Schwangerschaftskomplikationen (Synopsis nach [15]).

prokoagulatorische Effekte

- Aktivierung der plasmatischen Gerinnung (z. B. Faktor X, Prothrombin)
- erhöhte Sekretion von Tissue Factor via TLR 4 in aktivierten Endothelzellen und Monozyten
- Aktivierung von Thrombozyten (Exprimierung von Glykoprotein IIb–IIIa; erhöhte Thromboxan-A₂-Sekretion)
- Inhibierung der Protein-C-Aktivität und der Fibrinolyse
- Zerstörung des antikoagulatorischen Annexin-A5-Schutzschildes von Trophoblast- und Endometriumendothel

inflammatorische Effekte

- Komplementaktivierung und -ablagerungen in der Plazenta
- TNFα-Sekretion über NF-κB-Aktivierung in Monozyten
- Inflammasom-Aktivierung und Sekretion von IL-1β

direkte Effekte auf die Plazenta

- Hemmung der Trophoblastdifferenzierung und -invasion (reduzierte β-hCG-Sekretion)
- Induktion von Apoptose der Trophoblastzellen
- Hemmung der Endometrium-Angiogenese (VEGF-Reduktion)

TLR 4: Toll-like Rezeptor 4; TNFα: Tumornekrosefaktor α; NF-κB: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; IL-1β: Interleukin 1 β; β-hCG: β-Humanes Choriongonadotropin; VEGF: Vascular endothelial Growth Factor

In diesem Zusammenhang werden ASS und Heparin potenzielle Wirkungen über die Gerinnung hinaus zugesprochen, wie z. B. Inhibierung des Komplementsystems oder Förderung der Plazentaentwicklung [20, 21].

Insbesondere APS-Patientinnen mit einer Triple-Positivität (s. o.) in Kombination mit vorausgegangener VTE in der Vorgeschichte profitieren möglicherweise von zusätzlichen Behandlungsstrategien in Kombination mit ASS und Heparin [22]. Zu dieser Schlussfolgerung kommt eine retrospektive Analyse von 176 schwangeren APS-Patientinnen, wobei darunter nur 13 Schwangere weitere Therapien erhielten. Es ist offen, welche dieser Zu-

► **Tab. 3** Thrombophilie und Abortneigung basierend auf Metaanalysen.

Thrombophilie	WSA gesamt	WSA im 1. Trimenon	nicht wiederholte Aborte im 2. Trimenon	nicht wiederholte späte Aborte	
Lupusantikoagulans	15,42 (5,90–40,38) [13]	k. A.	14,28 (4,72–43,20) [28]	2,30 (0,81–6,98) [28]	10,59 (1,87–59,88) [10]
Anticardiolipin-AK	3,57 (2,26–5,65) [13]	5,05 (1,92–14,01) [28]	k. A.	3,30 (1,62–6,70) [28]	4,29 (1,34–13,68) [10]
β ₂ -Glykoprotein1-AK	k. A.	2,12 (0,69–6,53) [13]	k. A.	23,46 (1,21–455,01) [10]	
FVL (homo- und heterozygot)	3,04 (2,16–4,3) [27]	1,91 (1,01–3,61) [28]	4,12 (1,93–8,81) [28]	3,26 (1,82–5,83) [27]	2,06 (1,1–3,86) [28]
PGM G20210A heterozygot	2,05 (1,18–3,54) [27]	2,70 (1,37–5,34) [28]	8,6 (2,18–33,95) [28]	2,3 (1,09–4,87) [27]	2,66 (1,28–5,53) [28]
Protein-S-Mangel	14,72 (0,99–218,01) [27]	k. A.	k. A.	7,39 (1,28–42,83) [27]	20,09 (3,7–109,15) [28]
Protein-C-Mangel	1,57 (0,23–10,54) [27]	k. A.	k. A.	3,05 (0,24–38,51) [27]	
Antithrombinmangel	0,88 (0,17–4,48) [27]	k. A.	k. A.	7,63 (0,30–196,36) [28]	
MTHFR homozygot 677 T	0,98 (0,55–1,72) [27]	0,96 (0,44–1,69) [28]	k. A.	1,31 (0,89–1,91) [28]	
APC-Resistenz	k. A.	2,60 (1,21–5,59) [28]	k. A.	0,98 (0,17–5,55) [28]	

Die Daten entsprechen der Odds Ratio mit 95%-KI. WSA: wiederholte Spontanaborte; späte Aborte = gepoolte Aborte ab 10. [10], 20. [27] bzw. 24. SSW [28]; FVL: Faktor-V-Mutation Typ Leiden; PGM: Prothrombinmutation G20210A; MTHFR: Methyltetrahydrofolatreduktase Mutation C677T; APC-Resistenz: aktives-Protein-C-Resistenz. Anticardiolipin-AK: IgG [13, 28], IgG/IgM [10]. β₂-Glykoprotein1-AK: IgG [13], IgG/IgM [10].

satztherapien bzw. Kombinationen eine Wirksamkeit in dem Setting zeigen. Am häufigsten wurde zusätzlich IVIG eingesetzt.

Bei Schwangeren mit einem SLE und assoziiertem APS wird zusätzlich zu der Kombination von niedrigdosiertem ASS und NMH der Einsatz von Hydroxychloroquin empfohlen. Für das primäre APS fehlen hierzu aussagekräftige Daten, dennoch wird der zusätzliche Einsatz von Hydroxychloroquin bei weiteren Fehlgeburten trotz einer Kombinationstherapie mit ASS und NMH empfohlen [23].

Die Rolle der direkten oralen Antikoagulanzen als Therapieoption bei APS ist noch nicht ausreichend geklärt [24]. Ihre Anwendung in der Schwangerschaft ist darüber hinaus kontraindiziert.

Schließlich stellt die Schwangerschaft von APS-Patientinnen eine Hochrisikosituation für Mutter und Fetus dar. Dies erfordert unabhängig von den medikamentösen Maßnahmen engmaschige Kontrollen und eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit spezialisierten Kollegen der Geburtshilfe/Gynäkologie, Rheumatologie und Hämostaseologie [19].

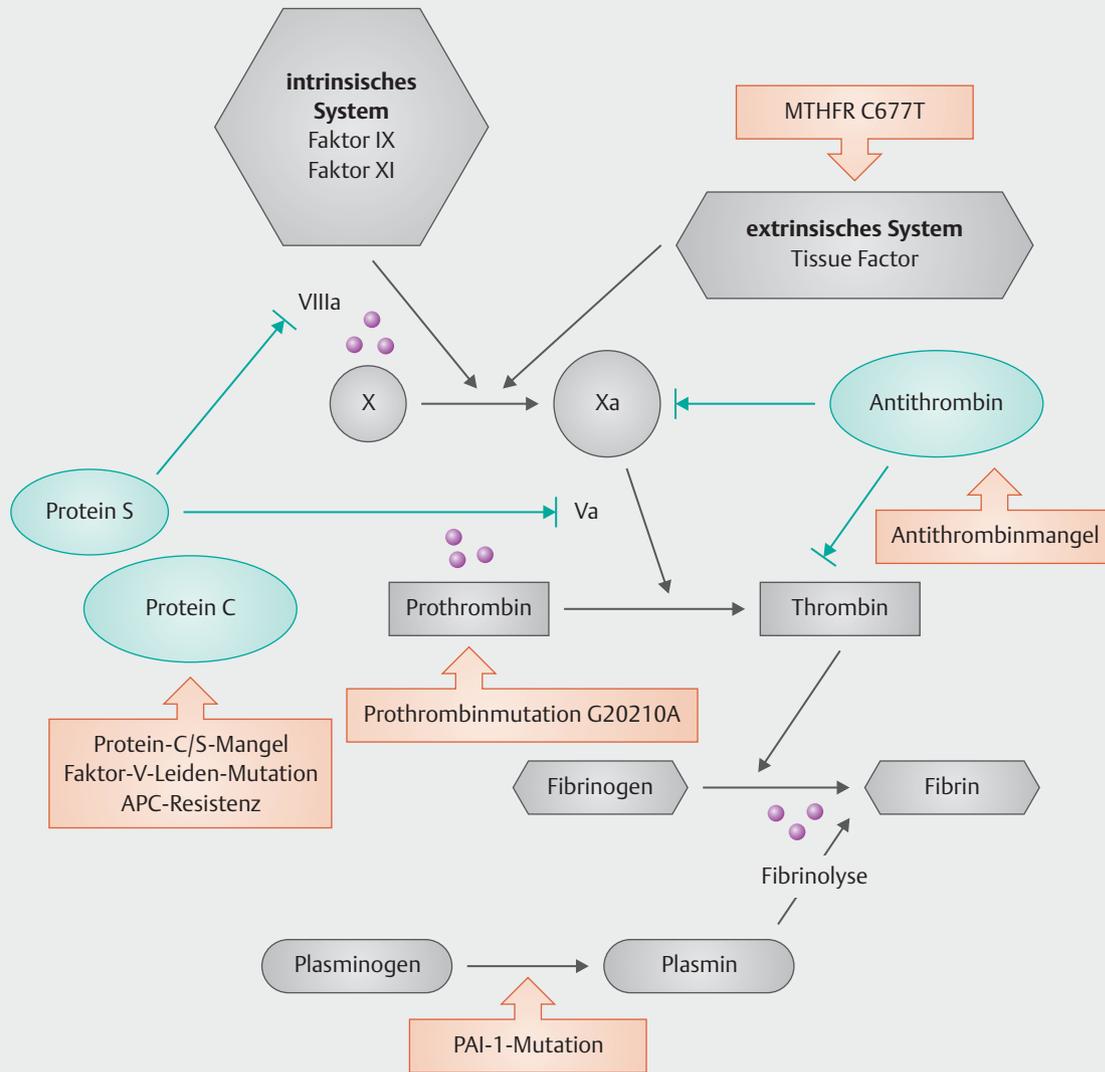
Hereditäre Thrombophilie und wiederholte Fehlgeburten

Eine Vielzahl von genetischen Dispositionen meist autosomal-dominant vererbt wurden als Risikofaktoren für die Entwicklung von VTE identifiziert. Zu diesen angeborenen Thrombophilien zählen der Inhibitorenmangel (Antithrombin-, Protein-C- und Protein-S-Mangel), die aktivierte Protein-C-Resistenz auf Basis einer Faktor-V-Mutation Typ Leiden sowie die Prothrombinmutation G20210A. Ein wesentlich geringeres VTE-Risiko wird Mutationen von Fibrinolysefaktoren (t-PA, PAI-1 und der Faktor VII spaltenden Protease/

FSAP) sowie einer durch MTHFR-Mutation C677T assoziierten Hyperhomozysteinämie zugeschrieben. ► **Abb. 1** zeigt schematisch einige mit hereditärer Thrombophilie assoziierten Risikofaktoren mit Relevanz für die Gerinnungskaskade (nach [25]).

Diese Veränderungen treten weltweit in ethnischen Gruppen unterschiedlich häufig auf und bedingen eine unterschiedlich ausgeprägte Thrombogenität. Aufgrund epidemiologischer Studien geht man davon aus, dass bis zu 15% der kaukasischen Bevölkerung eine der genannten Thrombophilieerkrankungen aufweist, wobei die heterozygote Faktor-V-R506Q-Mutation (auch als Faktor-V-Mutation Typ Leiden/FVL bekannt) mit 5% am häufigsten auftritt. Die heterozygote Prothrombinmutation G20210A (PGM) ist als zweithäufigste Mutation bei ca. 2–4% der kaukasischen Bevölkerung nachweisbar [26].

Zwei Metaanalysen von 2003 und 2006 haben Daten aus 31 bzw. 79 meist retrospektiven Case-Control-Studien zu hereditärer Thrombophilie und WSA ausgewertet [27, 28]. Die Analysen zur Assoziation einzelner genetischer Thrombophilien mit WSA insgesamt, WSA im 1. Trimenon und nicht rezidivierende Spätaborte sind in der ► **Tab. 3** dargestellt und den Antiphospholipid-Antikörpern gegenübergestellt. Unterschiede in der WSA-Definition und in der Studienpopulation (z. B. Schwangerschaftswoche bei Einschluss, Populationsgröße, ethnische Zugehörigkeit) erklären die Heterogenität der Daten. Bei den in der kaukasischen Bevölkerung am häufigsten auftretenden Mutationen FVL (gepoolt für homozygot und heterozygot) und der heterozygoten PGM wird eine Assoziation mit WSA beschrieben. Das Risiko hierfür fällt jedoch geringer aus als für das APS. Eine Metaanalyse von 2010, die nur prospektive Studien berücksichtigt, berechnete die gepoolte Odds Ratio für alle Schwangerschaftsverluste bei Frauen mit FVL (absolutes Risiko 4,2%) gegenüber gesunden Kontrollen (absolutes Risiko 3,2%) mit 1,5 (95%-KI, 1,05–2,19) [29]. Bei Patientinnen mit



► **Abb. 1** Plasmatische Gerinnung, Fibrinolyse und Thrombophilie (modifiziert nach [25]). Die Aktivierung der Gerinnungskaskade über das extrinsische oder intrinsische System mündet in einer Faktor-X-Aktivierung. Dies führt zur Spaltung von Faktor II (Prothrombin) und damit zur Entstehung von Thrombin. Antithrombin und Protein C/S fungieren hier als inhibitorische Faktoren (grün im Bild). Rot kennzeichnet die häufigsten hereditären Thrombophilieformen. Pinkfarbene Kreise stehen symbolisch für potenzielle thrombophile Wirkmechanismen bei APS (z. B. über Interaktionen der Antikörper mit Faktor X oder Prothrombin; Inhibition der Fibrinolyse). Darüber hinaus, nicht im Bild dargestellt, spielt die Aktivierung von Endothelzellen und Thrombozyten eine pathogenetische Rolle bei APS. MTHFR C677T: Methyltetrahydrofolatreduktase-Polymorphismus, APC: aktiviertes Protein C, PAI-1: Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1.

Antithrombin- und Protein-C-Mangel sowie homozygoter MTHFR-677T-Mutation scheint kein erhöhtes WSA-Risiko vorzuliegen.

Es muss vermerkt werden, dass für die deutlich selteneren und hochthrombophilen Konstellationen, wie z. B. homozygote Mutationen (sowohl FVL-Mutation als auch PGM G20210A) oder komplexe, kombinierte hereditäre Thrombophilien aufgrund ihrer Seltenheit kaum Daten verfügbar sind. Die aktuelle Datenlage zur Assoziation zwischen späten Fehlgeburten (ab der 24. SSW) und das Vorliegen eines Antithrombin- oder Protein-C-Mangels ist ebenfalls unzureichend.

Zusätzlich zur Abortneigung wird auch ein Zusammenhang zwischen hereditärer Thrombophilie und anderen plazentaasso-

ziierten Schwangerschaftskomplikationen diskutiert [29,30]. ► **Tab. 4** gibt einen Überblick über die verfügbaren Daten dazu.

Erste Untersuchungen zur prophylaktischen Heparinisierung von Frauen mit hereditärer Thrombophilie und WSA sahen hinsichtlich Lebendgeburtenrate vielversprechend aus. Diese überwiegend aus Beobachtungsstudien stammenden Ergebnisse ließen sich durch prospektiv durchgeführte, randomisiert-kontrollierte Studien in jüngerer Vergangenheit nicht bestätigen. Eine Zusammenfassung der verfügbaren Daten aus den randomisiert-kontrollierten Studien wurde kürzlich in einer Metaanalyse berichtet [31]. Skeith et al. haben dabei innerhalb von 8 prospektiven, randomisiert-kontrollierten und zum Teil placebokontrollierten

► **Tab. 4** Thrombophilie und Plazenta-assoziierte Schwangerschaftskomplikationen basierend auf Metaanalysen.

Thrombophilie	Präeklampsie		vorzeitige Plazentaablösung		Wachstumsretardierung	
Lupusantikoagulans	1,45 (0,70–4,61) [28]	2,34 (1,18–4,64) [10]	0,26 (0,01–4,56) [10]		4,65 (1,29–16,71) [10]	
Anticardiolipin-AK	2,73 (1,65–4,51) [28]	1,52 (1,05–2,20) [10]	1,42 (0,42–4,77) [28]	1,30 (0,35–4,78) [10]	6,91 (2,70–17,68) [28]	1,97 (0,19–19,96) [10]
Anti-β2 GP1 IgG/IgM-AK	19,14 (6,34–57,77) [10]		2,64 (0,14–50,63) [10]		20,03 (4,59–87,43) [10]	
FVL (homozygot)	1,87 (0,44–7,88) [28]	1,23 (0,89–1,70)* [29]	8,43 (0,41–171,20) [28]	1,85 (0,92–3,70)* [29]	4,64 (0,19–115,68) [28]	1,00 (0,80–1,25)* [29]
FVL (heterozygot)	2,19 (1,46–3,27) [28]	1,23 (0,89–1,70)* [29]	4,70 (1,13–19,59) [28]	1,85 (0,92–3,70)* [29]	2,68 (0,59–12,13) [28]	1,00 (0,80–1,25)* [29]
PGM G20210A heterozygot	2,54 (1,52–4,23) [28]	1,25 (0,79–1,99) [29]	7,71 (3,01–19,76) [28]	2,02 (0,81–5,02) [29]	2,92 (0,62–13,70) [28]	1,25 (0,92–1,70) [29]
Protein-C-Mangel	5,15 (0,26–102,22) [28]		5,93 (0,23–151,58) [28]		k. A.	
Protein-S-Mangel	2,83 (0,76–10,57) [28]		2,11 (0,47–9,34) [28]		k. A.	
Antithrombinmangel	3,89 (0,16–97,19) [28]		1,08 (0,06–18,12) [28]		k. A.	
MTHFR homozygot 677 T	1,37 (1,07–1,76) [28]		1,47 (0,40–5,35) [28]		1,24 (0,84–1,82) [28]	
APC-Resistenz	k. A.		2,60 (1,21–5,59) [28]		0,98 (0,17–5,55) [28]	

Die Daten entsprechen der Odds Ratio mit 95%-KI. FVL: Faktor-V-Mutation Typ Leiden; PGM: Prothrombinmutation G20210A; MTHFR: Methyltetrahydrofolatreduktase-Mutation C677T; APC-Resistenz: aktives-Protein-C-Resistenz. Anticardiolipin-AK: IgG/IgM [10], nicht präzisiert [28]. k. A.: keine Angaben; * gepoolte Daten für homozygot und heterozygot

Studien gepoolt 483 schwangere Patientinnen mit unterschiedlichen hereditären Thrombophilien analysiert. Weder im Falle von späten Fehlgeburten (definiert als > 10. SSW, Evidenzgrad 1b) noch bei rezidivierenden, frühen Fehlgeburten (definiert als > 2 Fehlgeburten vor der 10. SSW, Evidenzgrad 2b) zeigte sich ein Unterschied hinsichtlich einer Reduktion der Aborte durch den Einsatz von NMH. Auch diese Metaanalyse hat einige Schwächen, insbesondere durch die Heterogenität der Studien im Design, durch uneinheitliche WSA-Definitionen bzw. Unterscheidung zwischen frühen und späten Fehlgeburten. Einige Studien untersuchten ASS im Kontrollarm, wodurch diese Medikation als Confounder nicht auszuschließen ist. Auch in dieser Untersuchung sind seltene, homozygote bzw. kombinierte Genvarianten unterrepräsentiert. Weitere prospektive, randomisiert-kontrollierte Studien, wie z. B. die bereits laufende ALIFE2-Studie [32], werden erwartet, um die Evidenz der Datenlage zu sichern und offene Fragen zu klären.

Vergleichbar sehen die Ergebnisse bei rezidivierenden plazentaassoziierten Komplikationen und prophylaktischer Gabe von Heparin in einer 2016 publizierten Metaanalyse aus. Die Auswertung von insgesamt 401 Patientinnen mit genetisch bedingter Thrombophilie konnte generell keinen Vorteil einer Gabe von NMH feststellen [33]. Allein die Subgruppenanalyse zur vorzeitigen Plazentaablösung zeigte einen Vorteil durch den prophylaktischen Einsatz von NMH. Dabei besteht ebenfalls eine große Heterogenität der Kohorten insbesondere zwischen Single-Center- und multizentrischen Studien.

Bei Patientinnen mit vorangegangener Präeklampsie oder Feten mit intrauteriner Wachstumsretardierung besteht dagegen eindeutig eine Empfehlung zur Gabe von ASS, unabhängig von einer zugrunde liegenden Thrombophilie [34]. Gemäß neueren

Daten reduziert sich das Risiko einer Präeklampsie durch einen möglichst frühen Beginn der ASS-Einnahme (vor der 16. Schwangerschaftswoche) und mit Einsatz einer ASS-Dosierung von mindestens 100 mg/d [35]. Die Gabe von ASS kann aber nicht generell zur Abortprophylaxe empfohlen werden [36]. Inwieweit eine dosisabhängige ASS-Wirkung auch bei Frauen mit gesichertem APS eine Rolle spielt, muss in zukünftigen Studien untersucht werden.

Nationale und internationale Leitlinien zur Diagnostik und Abortprophylaxe bei WSA und mütterlicher Thrombophilie

Entsprechend der kontroversen Datenlage über die letzte Dekade unterscheiden sich die Empfehlungen verschiedener internationaler Leitlinien. Ein Vergleich zwischen der deutschen [37], amerikanischen [38] und britischen [39] Leitlinien, die sich der Diagnostik und Therapie von WSA und Thrombophilie widmen, ist in ► **Tab. 5** dargestellt. Diese sind als Konsensfindungen durch Expertengruppen im Zeitraum 2011–2015 entstanden, die angegebenen Empfehlungsgrade entsprechen der jeweiligen damaligen Datenlage.

Einig sind sich alle Empfehlungen darin, dass bei WSA und anderen entsprechend der APS-Klassifikationskriterien definierten Schwangerschaftskomplikationen auf Antiphospholipid-Antikörper und LA gescreent werden sollte. Bei gesicherter Diagnose eines APS lautet die Empfehlung auf Gabe von niedrigdosiertem ASS und NMH in prophylaktischer Dosis ab positivem Schwangerschaftstest bis mind. 6 Wochen post partum.

► **Tab. 5** Vergleich der Empfehlungen aktueller deutscher, amerikanischer und britischer Leitlinien für WSA (< 20 SSW) und mütterliche Thrombophilie ohne vorausgegangene VTE.

WSA ohne VTE	deutsche Leitlinie [37]	amerikanische Leitlinie [38]	britische Leitlinie [39]
Screening auf APS (LA, Anti-cardiolipin-AK IgG und IgM, Anti-β2 GP1-AK IgG und IgM)	ja	ja (Evidenzgrad 1B)	ja (Evidenzgrad D)
Screening auf hereditäre Thrombophilie	AT-Aktivität, APC-Resistenz/ FVL, PGM	nein (Evidenzgrad 2C)	nur bei unklaren Aborten ab 2. Trimenon: FVL, PGM, Protein-S- Mangel (Evidenzgrad D)
medikamentöse Prophylaxe			
hereditäre Thrombophilie	nicht außerhalb von klinischen Studien	nein (Evidenzgrad 2C)	NMH bei Aborten ab 2. Trimenon (Evidenzgrad A)
APS	niedrig dosiertes ASS und NMH	niedrig dosiertes ASS und NMH (Evidenzgrad 1B)	niedrig dosiertes ASS und NMH (Evidenzgrad B)

WSA: wiederholte Spontanaborte; VTE: venöse Thromboembolien; LA: Lupusantikoagulans; AT-Aktivität: Antithrombinaktivität; APC-Resistenz: Anti-Protein-C-Resistenz; FVL: Faktor-V-Mutation Typ Leiden; PGM: Prothrombinmutation G20210A; APS: Antiphospholipidsyndrom; NMH: niedermolekulares Heparin

► **Tab. 6** Empfehlung für NMH in der Schwangerschaft bei mütterlicher Thrombophilie.

	rezidivierende Frühaborte/Spätaborte	maternales VTE-Risiko erhöht
hereditäre Thrombophilie	nein	ja
APS	75–100 mg ASS/d optimal bereits vor der Konzeption, in Kombination mit NMH ab Schwangerschaftseintritt bis 6 Wochen post partum ¹	

NMH: niedermolekulares Heparin; VTE: venöse Thromboembolien; APS: Antiphospholipidsyndrom.

¹ In der Schwangerschaft Kontrolle von Blutdruck, Proteinurie, Gewicht ab der 16–20. SSW monatlich Überprüfung des fetalen Wachstums und der Plazentadurchblutung.

Osteoporoseprophylaxe und Kontrolle der Thrombozytenzahlen unter NMH gemäß AWMF-S3-Leitlinie [41] (zwischen dem 5. bis 15. Tag nach NMH-Beginn; bei einem Abfall des initialen Thrombozytenwertes unter 50% des Ausgangswertes Verdacht auf eine heparininduzierte Thrombopenie IIa mit sofortiger Unterbrechung der Heparingabe).

Eine generelle prophylaktische Gabe von NMH bei WSA im 1. Trimenon aufgrund von mütterlicher hereditärer Thrombophilie wird dagegen einhellig abgelehnt. Hinsichtlich der Aborte ab dem 2. Trimenon empfiehlt die britische Leitlinie sowohl eine Abklärung auf hereditäre Thrombophilien als auch den prophylaktischen Einsatz von NMH. Letzterer wird durch die in 2016 publizierte Metaanalyse nicht hinreichend gestützt [31]. Eine Thrombophiliediagnostik zum Zweck der Abortprophylaxe wird gemäß der in Kürze erscheinenden neuen deutschen Leitlinie nicht mehr empfohlen (persönliche Mitteilung, E. Schleußner).

VTE-Prophylaxe bei mütterlicher Thrombophilie in der Schwangerschaft

Aus hämostaseologischer Sicht ist die Schwangerschaft per se ein physiologischer Zustand erhöhter prokoagulatorischer Aktivierung. Das VTE-Risiko bei Schwangeren ist durch die ganze Schwangerschaftsdauer hinweg ca. 5-fach erhöht im Vergleich zu Nichtschwangeren, im Wochenbett sogar ca. 20-fach erhöht [40]. Die Entbindung per Kaiserschnitt erhöht das VTE-Risiko darüber hinaus um den Faktor 2–4 im Vergleich zur Spontangeburt

[41]. In den Industrieländern macht die Lungenembolie mit 1 bis 1,5/100 000 Geburten die häufigste maternale Todesursache postpartal aus [42]. Ein erhöhtes VTE-Risiko besteht darüber hinaus auch generell bei Hormongaben z.B. im Rahmen einer reproduktionsmedizinischen Behandlung.

Unabhängig von wiederholten Fehlgeburten bzw. anderen Schwangerschaftskomplikationen bestimmt das individuelle maternale VTE-Risiko (Disposition und Exposition) über die Notwendigkeit einer medikamentösen oder nicht medikamentösen Thromboseprophylaxe und somit über die Indikation zur intragavidären Heparingabe. Dabei sind vorausgegangene VTE bzw. eine hierfür positive Familienanamnese, bestimmte Schwangerschaftskomplikationen wie Exsikkose/Hyperemesis, Hospitalisation, assistierte Reproduktion, Übergewicht u.a. wichtige Faktoren für ein erhöhtes VTE-Risiko. Gerade bei den hochthrombophilen Mutationskonstellationen (homozygote FVL-Mutation, Antithrombinmangel, komplexe kombinierte Varianten) wird aufgrund des erhöhten maternalen VTE-Risikos eine intragavidäre Heparingabe nach AWMF-S3-Leitlinie empfohlen [41].

Eine zusammenfassende Entscheidungshilfe für den Einsatz von niedermolekularem Heparin bei schwangeren Patientinnen mit Thrombophilie ist in ► **Tab. 6** dargestellt.

Fazit

Bei wiederholten Fehlgeburten und/oder plazentaassoziierten Schwangerschaftskomplikationen wird ein Screening auf Antiphospholipid-Antikörper einschl. LA empfohlen. Das APS als schwerwiegende erworbene Thrombophilie stellt dabei eine eindeutige Indikation für die kombinierte Gabe von niedrig dosiertem ASS vor der Konzeption in Kombination mit NMH in prophylaktischer Dosis ab Eintritt der Schwangerschaft dar (Evidenzgrad 1b).

Im Falle mütterlicher hereditärer Thrombophilie stellen wiederholte Fehlgeburten für sich nach aktueller Studienlage keine Indikation zur prophylaktischen NMH-Gabe in einer Folgeschwangerschaft dar (Evidenzgrad 2b für WSA < 10. SSW, 1b für Fehlgeburten ab der 10. SSW).

Das maternale Risiko für thromboembolische Ereignisse bestimmt nach aktuellen Leitlinien die Indikation für eine nicht medikamentöse oder medikamentöse VTE-Prophylaxe, z. B. mit niedermolekularem Heparin. Neben Dispositionsfaktoren sind in der Einschätzung des mütterlichen Risikos auch weitere VTE-Faktoren wie z. B. Immobilisation, Hospitalisation, Dehydratation bei Hyperemesis, assistierte Reproduktion oder Übergewicht von klinischer Relevanz bezüglich der Indikation zur VTE-Prophylaxe. Angesichts der aktuellen Datenlage ist ein breites Screening auf hereditäre Thrombophilie bei wiederholten Fehlgeburten nicht hinreichend belegt.

Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit spezialisierten Kollegen der Geburtshilfe/Gynäkologie, Rheumatologie und Hämostaseologie ist wichtig, um eine optimale Strategie für die Betreuung der Patientinnen zu gewährleisten.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] 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 Obstet Gynecol Scand* 1977; 56: 247–253
- [2] Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006; 368: 601–611
- [3] Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 99: 63
- [4] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 98: 1103–1111
- [5] Specker C. Antiphospholipid syndrome. *Z Rheumatol* 2016; 75: 570–574
- [6] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306
- [7] Cervera R, Piette JC, Font J et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019–1027
- [8] Rai R, Clifford K, Cohen H et al. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995; 10: 3301–3304
- [9] Chighizola CB, Andreoli L, de Jesus GR et al. The association between antiphospholipid antibodies and pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Lupus* 2015; 24: 980–984
- [10] Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T et al. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2011; 128: 77–85
- [11] Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A et al. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1869–1873
- [12] Yelnik CM, Laskin CA, Porter TF et al. Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: validation of PROMISSE study results. *Lupus Sci Med* 2016; 3: e000131
- [13] Opatrny L, David M, Kahn SR et al. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2214–2221
- [14] Viall CA, Chamley LW. Histopathology in the placenta of women with antiphospholipid antibodies: a systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 446–471
- [15] Ostensen M, Andreoli L, Brucato A et al. State of the art: reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 376–386
- [16] Empson M, Lassere M, Craig J et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD002859
- [17] Mak A, Cheung MW, Cheak AA et al. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 281–288
- [18] Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood* 2014; 123: 404–413
- [19] Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 476–485
- [20] Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med* 2004; 10: 1222–1226
- [21] Alvarez AM, Balcázar N, San Martín S et al. Modulation of antiphospholipid antibodies-induced trophoblast damage by different drugs used to prevent pregnancy morbidity associated with antiphospholipid syndrome. *Am J Reprod Immunol* 2017; 77: e12634
- [22] Ruffatti A, Salvan E, Del Ross T et al. Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. A European multicentre retrospective study. *Thromb Haemost* 2014; 112: 727–735
- [23] Sciascia S, Branch DW, Levy RA et al. The efficacy of hydroxychloroquine in altering pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. Evidence and clinical judgment. *Thromb Haemost* 2016; 115: 285–290
- [24] Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M et al. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPs): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2016; 3: e426–e436
- [25] Willeke A, Gerdson F, Bauersachs RM et al. Rationelle Thrombophilie-diagnostik. *Deutsches Ärzteblatt* 2002; 31–32: 2111–2118

- [26] Roberts LN, Patel RK, Arya R. Venous thromboembolism and ethnicity. *Br J Haematol* 2009; 146: 369–383
- [27] Rey E, Kahn SR, David M et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901–908
- [28] Robertson L, Wu O, Langhorne P et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006; 132: 171–196
- [29] Rodger MA, Betancourt MT, Clark P 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 Med* 2010; 7: e1000292
- [30] Baumann K, Beuter-Winkler P, Hackethal A et al. Maternal factor V Leiden and prothrombin mutations do not seem to contribute to the occurrence of two or more than two consecutive miscarriages in Caucasian patients. *Am J Reprod Immunol* 2013; 70: 518–521
- [31] Skeith L, Carrier M, Kaaja R et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood* 2016; 127: 1650–1655
- [32] de Jong PG, Quenby S, Bloemenkamp KW 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: 208
- [33] Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet* 2016; 388: 2629–2641
- [34] Bujold E, Roberge S, Lacasse Y et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with Aspirin started in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 402–414
- [35] Roberge S, Nicolaidis K, Demers S et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 110–120.e6
- [36] Schisterman EF, Silver RM, Lecher LL et al. Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from the EAGeR randomised trial. *Lancet* 2014; 384: 29–36
- [37] Toth B, Würfel W, Bohlmann MK et al. Recurrent miscarriage: diagnostic and therapeutic procedures. Guideline of the DGGG (S1-Level, AWMF Registry No. 015/050, December 2013). *Geburtsh Frauenheilk* 2015; 75: 1117–1129
- [38] Bates SM, Greer IA, Middeldorp S 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: e691S–e736S
- [39] Gynaecologists, RCOG. The investigation and treatment of couples with recurrent firsttrimester and second-trimester miscarriage. RCOG Green-top Guideline No. 17, 2011. Last update April 2011. Online: www.nice.org.uk/accreditation
- [40] Heit J, 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
- [41] Encke A, Haas S, Kopp I et al. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). AWMF 2015. Online: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/003-001.html>; Stand 15.10.2015
- [42] Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008; 359: 2025–2033