

## Thrombophilie und Primärprophylaxe bei assistierter Reproduktion

**In Deutschland leben rund zwei Millionen Paare mit unerfülltem Kinderwunsch. Die Zunahme der ungewollten Kinderlosigkeit ist auch Folge eines gesellschaftlichen Wandels: Erst einen Beruf zu erlernen und anschließend Kinder zu bekommen, ist heute für viele Paare eine sinnvolle Lebens- und Familienplanung. Die assistierte Reproduktion (IVF und ICSI) kann der ungewollten Kinderlosigkeit Abhilfe leisten. Die Hämostase tangiert die assistierte Reproduktion auf zweierlei Art, via 1. Implantation und Plazentation und 2. dem maternalen Thromboserisiko unter Hormonstimulation. Evidenzbasierte Leitlinien zur Antikoagulation gibt es bislang nicht.\***

### Implantationsversagen

Das *Protein C-System* ist ein wichtiger Regulator der Hämostase. Prominentes Beispiel einer Störung des Protein C-Weges ist die Faktor V Leiden-Mutation. An Mäusen mit defizientem Protein C-Weg wurde gezeigt, dass aktivierte Gerinnungsfaktoren und die nachfolgende Fibrinbildung den Zelltod von Trophoblastzellen auslösen. Die Interaktion von Gerinnungsfaktoren und Proteaseaktivierten Rezeptoren (PAR 2 und -4) hemmt das Wachstum plazentarer Trophoblasten (1). Auch die menschliche Plazenta wurde bei gestörtem Protein C-untersucht. So wurden Patientinnen mit und ohne APC-Resistenz verglichen. Die placentare Fibrinablagerung war bei Nachweis dieses Gerinnungsdefektes um das 3,3-Fache höher. Histologische Abnormalitäten fanden sich zweimal häufiger (2).

Patientinnen nach drei oder mehr erfolglosen Embryotransfers hatten häufiger eine Faktor V Leiden-Mutation oder einen heterozygoten Prothrombin G20210A-Polymorphismus (3). Andere Autoren bestätigten diese Beobachtung nicht (4). Azem und Coautoren errechneten für Patientinnen mit hereditärer Thrombophilie ein Risiko von 3,5 (95%KI 1,25-10,6) für vier oder mehr erfolglose IVF-Zyklen gegenüber Patientinnen mit spontaner Konzeption. Das Risiko (2,9; 95%KI 1,02-8,4) war ähnlich, wurde gegenüber Patientinnen nach einem ersten erfolgreichen IVF-Zyklus verglichen (5). Andere Autoren kommen zu dem gleichen Schluß (6). Es scheint also einen Zusammenhang zwischen hereditärer Thrombophilie und wiederholtem Implantationsversagen zu bestehen.

Eine (angeborene oder erworbene) *Hyperhomocysteinämie* hat auf den Implantationserfolg einen nicht unerheblichen Einfluß, wie eine prospektiv-randomisierte Studie mit Patientinnen mit einer Hyperhomocysteinämie zeigte. Patientinnen unter Substitution hatten gegenüber unbehandelten Patientinnen eine signifikant höhere Implantations- (21% vs. 9%) und Schwangerschaftsrate (48% vs. 17%) (7).

*Antiphospholipidantikörper* rufen eine erworbene Thrombophilie hervor und zerstören den Annexin V-

Schutzschild auf der plazentaren Synzytiotrophoblasten-Oberfläche und fördern die Fibrinablagerung in der Plazenta (8). Involviert sind IgG-Antikörper, die gegen Domäne I des  $\beta$ 2Glycoprotein I gerichtet sind. Diese Antikörper korrelieren tatsächlich mit den geburtshilflichen Komplikationen eines Antiphospholipidsyndroms (APS) (OR 6,0, 95%KI 1,7-20,9)(9). Ein kommerzieller Anti- $\beta$ 2-Glycoprotein I-Domain I-IgG-Antikörper-Assay existiert leider noch nicht. Mehrere Diagnostikafirmen prüfen derzeit die Umsetzbarkeit. Antiphospholipidantikörper blockieren zudem Trophoblasten-Proliferation und -Invasion (10,11).

Antiphospholipidantikörper werden bei 10-48% der Kinderwunschpatienten beobachtet (normales geburtshilfliches Kollektiv 1-4%)(12-19). Eine Metaanalyse, die immerhin 703 Fälle und 1350 Kontrollen umfasste, konnte keine Assoziation zwischen Antiphospholipidantikörpern und Implantationsversagen aufzeigen (20). Nachfolgende Studien mit 121 Fällen und 418 Kontrollen zeigen ähnliche Ergebnisse (21-24). Grund für die differierenden Angaben zur Prävalenz sind Assayunterschiede im Allgemeinen und eine unterschiedliche Definition von Positivität eines serologischen Assays im Besonderen. Richtschnur muss hier die internationale Übereinkunft zur Definition eines Antiphospholipidsyndroms sein (25). Die Analytik ist komplex, allein bis zu 40% der Einsenderlaboratorien verfehlen den Zielbereich der externen Ringversuche für die Bewertung des Lupus Antikoagulanz. Ähnlich der Situation bei der hereditären Thrombophilie scheinen aber Antiphospholipidantikörper signifikant häufiger bei Patienten nach drei und mehr erfolglosen Embryotransfers vorzukommen (26-28).

*Zu Beginn einer Kinderwunschbehandlung ist oft nur die „Spitze des Eisbergs“ sichtbar. Ein einzelner hereditärer Gerinnungsdefekt beeinträchtigt die Implantation noch nicht entscheidend. Wie im Falle der Thromboembolie ist der Implantationsvorgang als multifaktorielles und -genetisches Geschehen zu betrachten. Klinisch kristallisiert sich aber erst nach multiplen IVF-Versagen die Risikogruppe heraus. Die APS-Diagnostik könnte durch die Hinzunahme des Anti- $\beta$ 2Glycoprotein I-Domain I-Antikörpers deutlich an Spezifität gewinnen, so dass vom 1. Zyklus an das besondere Risiko erkannt werden kann.*

### Thromboserisiko

Die Inzidenz einer venösen Thromboembolie bei Frauen unter IVF-Behandlung wurde mit 0,8 bis 0,11% aller Behandlungszyklen eingeschätzt (29), die Inzidenz arterieller Ereignisse ist deutlich geringer. Diese Zahl ist nicht repräsentativ und umfasst nur wenige Zentren. Damit ist die Thrombosegefahr ähnlich dem Risiko einer venösen Thrombose während einer Schwangerschaft, d.h. zehnmal höher als das altersentsprechende Risiko (30). Während der

ovariellen Stimulation steigt der Estradiolspiegel um bis das 20- bis 50-Fache an, weit über das Niveau prämenopausaler Frauen oder Schwangerer (31). Analog oraler Kontrazeption oder postmenopausaler Hormonsubstitution dürfte der hormonelle Stimulus eine Hyperkoagulabilität bewirken. So steigen während ovarieller Stimulation die Plasmaspiegel des von Willebrand-Faktor, von Faktor VIII, Faktor V, Fibrinogen, die APC-Resistenz erhöht sich, Antithrombin, Protein C und S fallen. Die Plasmakonzentration an Prothrombinfragmenten 1+2 steigt im Sinne einer fortgesetzten Gerinnungsaktivierung (32-36). Die Thrombozytenfunktion hingegen ändert sich nicht (37).

Chan fasste 96 publizierte Fälle mit thrombotischen Komplikationen nach assistierter Reproduktion zusammen. 35 Patientinnen hatten eine arterielle Thromboembolie, hiervon beklagten 21 (60%) eine zerebrovaskuläre Ischämie, 6 (17%) einen Verschluss der Extremitätenarterien und vier (11%) einen Herzinfarkt. 61 Fälle mit venöser Thrombose wurden berichtet, davon 49 (80%) mit einem venösen Verschluss der Hals- oder Extremitätenvenen. In der Mehrheit der Fälle (98%) geschah die Thrombose nach dem Auslösen der Ovulation, nur selten während der ovariellen Stimulation. Arterielle Komplikationen ereigneten sich im Mittel 11 Tage bzw. 8 Tage nach Embryo-Transfer bzw. hCG-Gabe. Dabei waren diese Komplikationen immer von Symptomen eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS) begleitet. Venöse Thromboembolien hingegen ereignen sich im Mittel 42 bzw. 27 Tage nach Embryo-Transfer bzw. Auslösen der Ovulation und bis zum Ende des ersten Trimenons. Venöse Komplikationen können erst Tage oder (bis zu 11) Wochen nach einem OHSS eintreten. Schwanger wurden nur 46% der Patientinnen mit arteriellen Komplikationen, dagegen 97% der Frauen mit venöser Thromboembolie.

Ein Gerinnungsdefekt war bei 40% der Frauen festzustellen, 26% bei Frauen mit arteriellen, 48% bei Frauen mit venösen Ereignissen. Bei dieser Zusammenstellung ist von einem Selektionsbias auszugehen, d.h. es wurden nur ausgesuchte Fälle publiziert, die die große Mehrzahl der Patienten nicht repräsentieren müssen. Thrombosen an den unteren Extremitäten dürften unterrepräsentiert sein, da Jugularvenenthrombosen mehr Aufmerksamkeit auf sich ziehen (38).

Ein OHSS entwickelt sich unter Stimulation der Ovarien mit exogenen Gonadotropinen und Clomiphen. Meist kommt es zu einem OHSS nach hCG-Gabe zum Auslösen der Ovulation und dauert bis zu 14 Tagen an. Die Häufigkeit wird mit 1 bis 30% angegeben (39). Das Risiko, während einer schweren OHSS eine thromboembolische Komplikation beklagen zu müssen, beträgt 1:128 (40). Es wurde sogar eine Inzidenz von bis zu 10% bei schwerer OHSS berichtet (41).

Der proangiogenetische Faktor Vascular endothelial growth factor (VEGF) spielt eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des OHSS (42). VEGF erhöht die kapilläre Membranpermeabilität, woraus die großen Flüssigkeitsverschiebungen, die charakteristisch für das schwere OHSS sind, resultieren. VEGF erhöht die tissue factor (TF)-Expression auf endothelialen Zellen (43). Normalerweise exprimiert nur lädiertes Endothel TF, der schließlich die Gerinnung in Gang setzt. Hohe Plasmaspiegel an löslichem TF werden bei schwerem OHSS beobachtet (44). Heparin kann die TF-Freisetzung hemmen und die Sekretion des TF-Gegenspielers, des TFPI, bewirken (43, 45). Während eines OHSS waren die Aktivierungsmarker

F1+2, D-Dimere und der von Willebrand-Faktor signifikant höher als bei nicht-betroffenen Patientinnen (44). Ein Anstieg des von Willebrand-Faktor-Plasmaspiegels ging der klinischen Manifestation eines schweren, nicht aber eines milden OHSS voraus (46).

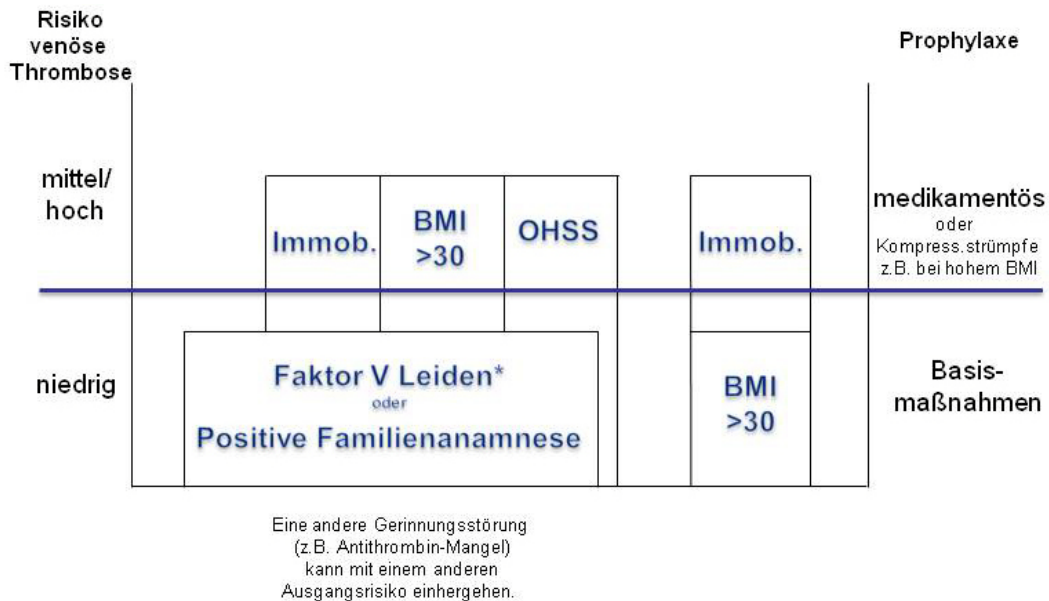
Trotz Antikoagulation in prophylaktischer oder sogar therapeutischer Dosierung ließ sich in einigen Fällen eine OHSS-assoziierte Thrombose nicht verhindern (47, 48). Diese „Heparinresistenz“ könnte auf eine exzessive Aktivierung von Gerinnungsfaktoren und einen östrogenbedingten Zusammenbruch des antithrombotischen Mechanismen des Endotheliums zurückzuführen sein (49).

## Antikoagulation

### zur Prävention des Implantationsversagens:

Während des jüngsten ISTH-Kongresses 2009 in Boston wurde eine prospektive Studie vorgestellt, die den Einsatz von niedermolekularem Heparin in prophylaktischer Dosis zur Prävention von geburtshilflichen Komplikationen adressierte. 508 Schwangerschaften wurden untersucht. Patientinnen mit einer Faktor V Leiden-Mutation bzw. dem Prothrombin G20210A-Polymorphismus hatten unter Behandlung weniger Komplikationen zu befürchten (RR 0,7 (95%KI 0,4-1,0) bzw. 0,6 (95%KI 0,3-1,0))(50). Sechs Autorengruppen untersuchten die Heparinprophylaxe bei insgesamt 1792 APS-Patientinnen nach assistierter Reproduktion (13, 18, 51-53). Unter Heparin bzw. Aspirin kam es in 41,8%, im Kontrollarm in 27% zu einer Schwangerschaft. Das Studiendesign variierte von Studie zu Studie deutlich, eine, wenn auch randomisiert-kontrollierte Studie (52) zeichnete etwas untypische Einschlusskriterien aus. Die zweite prospektiv randomisierte placebo-kontrollierte Studie schloß 83 Fälle mit hereditärer oder erworbener Thrombophilie mit wiederholtem Implantationsversagen ein. 40 mg Enoxaparin (vom Tag des Embryotransfers bis zur Entbindung) erhöhte die Implantations- (21% gegenüber 6%) und Schwangerschaftsrate (31% gegenüber 10%), ohne eine signifikant höhere Komplikationsrate (53).

*Es gibt keine klare Evidenz, bereits beim ersten Zyklus eine Antikoagulation zu starten. Die Diagnostik ist noch zu wenig prädiktiv. In Anbetracht des Anspruchs an den Behandler, der psychischen Belastung der Patientin und nicht zuletzt der Gesundheitsökonomie ist eine Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin von Patienten mit hereditärer oder erworbener Thrombophilie vom 1. Zyklus an vertretbar, da die Komplikationen bei richtiger Anwendung überschaubar sind. Multiples Behandlungsversagen zu provozieren, bis sich endlich die Risikoperson mit besonderem Gerinnungsprofil herauschält, ist nicht im Interesse von Behandler und Patientin. Die Antikoagulation würde nach dem Embryotransfer begonnen und bis zum Abschluß der Plazentation (ca. 20.SSW) fortgeführt werden. Die duale Prophylaxe aus Heparin und Aspirin erhöht nicht unwesentlich das Blutungsrisiko. Da u.a. im Gegensatz zur plasmatischen Gerinnung die Thrombozytenfunktion durch den hormonellen Stimulus unverändert bleibt, ist aus physiologischer Sicht der Einsatz von Aspirin nicht zielführend. Der Einsatz von ASS zusätzlich zu Heparin kann bei assistierter Reproduktion und dem Nachweis von Antiphospholipidantikörpern (nach der neuesten internationalen Übereinkunft) ab dem 3. Versuch gerechtfertigt sein.*



### zur Thromboseprophylaxe:

Das Thromboserisiko bei assistierter Reproduktion ist – vor dem Hintergrund einer allerdings unzureichenden Datenlage – ähnlich dem in der Schwangerschaft. Von daher können die neue ACCP guideline, die S3-Leitlinie und die Risikostratifizierung der ETHIG-Studie (eine prospektive, aber nicht randomisierte Studie, schloß über 800 antikoagulierte Schwangere ein) Richtschnur für die Prophylaxe nach IVF/ICSI sein (54-56)(siehe auch Abb.1). Die S3-Leitlinie lehnt sich im Hinblick auf die Risikokonstellationen in der Schwangerschaft (Tabelle XII) an die vorletzte Fassung der ACCP guidelines an, die zwischenzeitlich überarbeitet wurden. *Grundlegend ist die Ausrichtung der Maßnahmen nach dem vorherrschenden Risiko. „Für Patienten mit niedrigem VTE-Risiko sollten Basismaßnahmen“ („Bewegungsübungen“) „regelmäßig angewendet werden. Sie können durch medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe ergänzt werden. Bei Patienten mit mittlerem und hohem Thromboserisiko soll eine medikamentöse VTE-Prophylaxe durchgeführt werden.“* Und: „Die individuelle Risikokonstellation für die Schwangere kann sich bei mehreren (>2) Niedrigrisikofaktoren von einem niedrigen in einen mittleren oder höheren Bereich verschieben.“ Adipositas und Familiengeschichte werden als Risiken mittlerer Bedeutung eingestuft. „Welchen Einfluss einzelne oder die Summation von Risikofaktoren einer VTE haben, kann aktuell anhand der Datenlage nicht geklärt werden.“ Bei schwerem OHSS wurde grundsätzlich eine Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin empfohlen (57, 58). Die S3-Leitlinie bezeichnet das OHSS aber nur als Faktor, der „das spezifische Risiko thromboembolischer Ereignisse in der Schwangerschaft ... zusätzlich“ erhöht.

*Alternativ können zur medikamentösen Therapie für Niedrigrisiko-Schwangere mit Zusatzrisiko angepasste elastische Kompressionsstrümpfe eingesetzt werden. Gerade „mobilen“ adipösen Patientinnen mit mittlerem Risiko kann daher statt durchgängiger Antikoagulation das konsequente Tragen von Kompressionsstrümpfen empfohlen werden. Bei medikamentöser Prophylaxe ist, basierend auf ETHIG-Studie und immer wieder geschilderten Komplikationen trotz Einsatz*

*„prophylaktischer“ Dosierung, niedermolekulares Heparin in bis zu halbtherapeutischer Dosierung anzuraten.*

*Die Prophylaxe startet mit der ovariellen Stimulation mit Gonadotropinen. Am Tag der Oozytengewinnung wird niedermolekulares Heparin, sofern eingesetzt, pausiert. Am Tag des Embryotransfers wird Heparin erst einige Stunden später angewandt und am darauffolgenden Tag fortgesetzt. Bei OHSS ist die Prophylaxe bis Ende des 1. Trimenons vorzusehen. In Abstimmung mit einer Antikoagulation zur verbesserten Plazentation folgt die Thromboseprophylaxe unter fortlaufender Hormonsubstitution den gleichen Regeln wie für die Schwangerschaft.*

Literatur unter [www.haemostasikum.de](http://www.haemostasikum.de)

### Herausgegeben von:

#### Hämostasikum München

Priv.-Doz. Dr. med. Christian M. Schambeck  
Haderunstr. 10, 81375 München  
Tel. 089/520 46 16-0, Fax: -16  
E-Mail: [info@haemostasikum.de](mailto:info@haemostasikum.de)  
Internet: [www.haemostasikum.de](http://www.haemostasikum.de)

\* Hier wird nicht auf Patientinnen mit der Vorgeschichte einer arteriellen oder venösen Thromboembolie oder auch Abortneigung eingegangen. In diesem Falle empfiehlt sich immer das interdisziplinäre Gespräch mit einem Hämostaseologen.