

## Therapie des Antiphospholipid-Syndroms während der Schwangerschaft

*J.-C. Gris*

*Department of Haematology, University Hospital, Nîmes and University of Montpellier, Frankreich*

▲ Laut Definition des Antiphospholipid-Syndroms (APS) handelt es sich um ein definiertes thrombotisches oder schwangerschaftsassoziertes Ereignis, das mit dauerhaft positiven Antiphospholipid-Antikörpern (APA) verbunden ist, wie z.B. Lupus-Antikoagulans (LA) und/oder Anti-Cardiolipin-Antikörper und/oder Anti-beta-2-Glykoprotein-I-Antikörper. Bei der Schwangerschaft selbst treten systemische vaskuläre und geburtshilfliche Risiken aufgrund einer Deregulierung bestimmter Gefäß-, Endometrium- und Plazenta-Schlüsselzellen auf. Diese Zellen werden von Antiphospholipid-Antikörpern identifiziert; damit wird ein Signalweg angestoßen, der molekulare Prozesse hervorruft, die eine Anfälligkeit für schwangerschaftsbedingte Risiken auslösen. Eine Schwangerschaft ist bei APS-Frauen mit aktivem systemischen Lupus, kürzlich stattgefundenen thrombotischen Ereignissen, Niereninsuffizienz, unkontrollierten

Gefäßerkrankungen und pulmonaler Hypertension kontraindiziert. In anderen Fällen sollten APS-Frauen vor der Empfängnis über die Risiken aufgeklärt und Schwangere in qualifizierten geburtshilflichen Hochrisiko-Kliniken behandelt werden, die Schulungen und eine optimale ganzheitliche Behandlung anbieten.

### **Heterogene Symptome**

Die Symptome schwangerer APS-Frauen sind heterogen: vorbestehendes thrombotisches oder schwangerschaftsassoziertes APS, ein gemischtes Bild, Assoziation mit einer entzündlichen Erkrankung, ebenso haben die drei Antiphospholipid-Antikörper nicht die gleiche Signifikanz. Hierbei stellt sich die Frage, wie sich die APS-Heterogenität auf die Komplikationsrate während einer konventionell behandelten Schwangerschaft auswirkt und ob

es eine Legitimation für eine maßgeschneiderte Behandlung gibt? Wir haben keine relevanten Daten zu thrombotischen Manifestationen. In Bezug auf Fehlgeburten scheinen ein heterogenes APS-Erscheinungsbild, Autoimmunerkrankungen und dreifach positive APA Risikofaktoren zu sein, wohingegen ein vorheriges rein schwangerschaftsassoziertes APS und einfach positive APA schützende Faktoren sind (1, 2). Thrombotisches APS, positives LA und systemischer Lupus erythematoses (SLE) sind Risikofaktoren für Schwangerschaftskomplikationen (3). LA scheint der einzige APA mit wirklichem Vorhersagewert für einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang zu sein (4).

Unsere Beobachtungsstudie hat bestätigt, dass es bei einem rein schwangerschaftsassozierten APS mit einem vorangehenden Tod des Fötus zu mehr Totgeburten, placentavermittelten Komplikationen und Frühgeburten kommt als bei wiederholten Aborten (5). Somit verfügen wir über einige Marker, die auf eine Insuffizienz konventioneller Therapien der embryonal-fetal-plazentalen Einheit hinweisen, haben aber keine Indikatoren für das vaskuläre Risiko der Mutter.

Nach Expertenempfehlungen für die Therapie des thrombotischen APS soll Heparin in voller Dosis mit/ohne geringe Dosen Aspirin über die ganze Schwangerschaft hinweg gegeben werden. Bei einem milden APS, das vor der Schwangerschaft nicht mit Antikoagulanzen behandelt wurde, wissen wir nicht, ob eine volle Dosis an Gerinnungshemmern zwingend notwendig ist. Der Input der Risikoindex-Stratifizierung muss noch untersucht werden, ebenso warten wir noch auf reale pathophysiologische Therapien, die den Effekten der Antikörper auf die Schlüsselzellen entgegenwirken.

## Behandlung verbessern

Die Behandlung des schwangerschaftsassozierten APS basiert auf Antikoagulanzen. Metaanalysen der wenigen randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zeigen, dass die Kombination aus Heparin plus geringe Dosen Aspirin sich positiver auf die Rate der Lebendgeburten auswirkt als Aspirin alleine, aber nicht signifikant auf Präeklampsie- und Frühgeburtsraten und auf das Geburtsgewicht (6). Es existiert keine Evidenz darüber, ob unfraktioniertes und fraktioniertes Heparin eine vergleichbare Effizienz haben. Konventionell behandelte Frauen mit einem rein schwangerschaftsassozierten APS zeigen die gleichen Abortraten vor der zehnten Schwangerschaftswoche wie nicht behandelte Kontrollen, aber höhere Raten an Tot- und Frühgeburten, Präeklampsien und an Neugeborenen-Sterblichkeit (5). APS-Frauen mit einer Totgeburt weisen geringere embryonale und fetale Verlustraten auf als nicht behandelte Kontrollen, aber höhere Präeklampsie- und Neugeborenen-Sterblichkeits-Raten (5).

Die Behandlung des schwangerschaftsassozierten APS muss immer noch verbessert werden. Weitere Therapie-vorschläge umfassen die intravenöse Gabe von Immunglobulinen, Plasmaaustausch oder Immunadsorption, Prednisolon in geringer Dosis oder Hydroxychloroquin, aber sie sind nicht mittels RCTs untersucht und rufen erhebliche Bedenken hervor. Komplement- und B-Zell-Inhibitoren, die beim schweren thrombotischen APS verwendet werden, sind bei Frauen mit rein schwangerschaftsassoziertem APS nicht denkbar. Schlussendlich fehlen uns Behandlungsstudien beim schwangerschaftsassozierten APS, die nicht auf der Basis des Schwangerschaftsverlustes definiert werden. Es besteht weiterhin ein starker Bedarf an Präzisionsmedizin beim APS, und wir warten noch immer auf RCTs zu innovativen Therapien, die die zelluläre Pathophysiologie des APS behandeln.

## Literatur

1. Ruffatti A. Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1684-1689.
2. Ruffatti A. Laboratory classification categories and pregnancy outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome prescribed antithrombotic therapy. *Thromb Res* 2009;123:482-487.
3. Lockshin MD. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2012;64:2311-2318.
4. Yelnik CM. 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.
5. Bouvier S. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood* 2014;123:404-413.
6. Mak A. 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.

*Dieser Beitrag beruht auf einem Vortrag auf der 60. Jahrestagung der GTH vom 17.-20.02.2016 in Münster.*

## Korrespondenzadresse

Prof. Jean-Christophe Gris, MD, PhD, PU-PH CE  
Pdt Délégation à la Recherche  
Clinique et à l'Innovation  
Laboratoire et Consultations d'Hématologie  
Centre Hospitalier Universitaire  
Groupe Hospitalo-Universitaire Caremeau  
Place du Pr. Robert Debré, 30029 Nîmes cedex 09  
Frankreich  
E-Mail: jean.christophe.gris@chu-nimes.fr

