

Aus dem Institut für Transfusionsmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Therapeutischer Nutzen von niedermolekularem Heparin bei
Frauen mit rezidivierenden Aborten und Kinderwunsch

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kristina Körber

aus *Bergisch Gladbach*

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. A. Pruß
 2. Priv.-Doz. Dr. med. A. Hansen
 3. Prof. Dr. B. Liedtke

Datum der Promotion: 07.09.2012

Inhaltsübersicht

Inhaltsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
1 Einleitung	1
2 Material und Methoden	20
3 Ergebnisse der Untersuchungen	34
4 Diskussion.....	52
5 Zusammenfassung	69
6 Literaturverzeichnis	71
7 Selbständigkeitserklärung	82
8 Lebenslauf.....	83
9 Danksagung	84

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Präimplantation, Implantation und Plazentation	1
1.2	Aborte	3
1.3	Habituellder Abort	4
1.4	Ätiologie des habituellen Abortes	5
1.4.1	Genetische Faktoren	5
1.4.2	Pathologischer Uterusfaktor	6
1.4.3	Endokrine Faktoren	6
1.4.4	Immunologische Ursachen	6
1.4.4.1	Alloimmunologische Faktoren	6
1.4.4.2	Autoimmunologische Ursachen- APS	8
1.4.5	Thrombophilie	9
1.5	Veränderung der Hämostase in der Schwangerschaft	11
1.6	Fetoplazentare Ursachen	13
1.7	Therapie	14
1.7.1	Heparin	16
1.7.2	Niedermolekulares Heparin vs. unfraktioniertes Heparin	17
1.8	Ziel der Arbeit	19
2	Material und Methoden	20
2.1	Definition rezidivierender/ habituellder Abort	20
2.2	Definition Früh-/ Spätabort und Totgeburt	20
2.3	Definition primärer/ sekundärer Abort	20
2.4	Retrospektive Untersuchung	20
2.5	Datenerfassung	21
2.5.1	Anamnestiche Daten	21
2.5.2	Daten zur untersuchten Schwangerschaft	22
2.5.3	Thrombophile Risikofaktoren (Gerinnungsgenpolymorphismen)	22
2.5.3.1	Faktor- V- Leiden- Mutation	23
2.5.3.2	Prothrombinmutation G20210A	23
2.5.3.3	FSAP- Marburg Mutation	23
2.5.3.4	PAI- 1 Mutation	24
2.5.3.5	t- PA- Mutation	24
2.5.3.6	ACE- Mutation	24
2.5.3.7	Faktor V HR2- Mutation (Faktor V Genmutation H1299R)	24
2.5.4	Aktuelle Laborwerte	25
2.5.4.1	Fibrinogen	25
2.5.4.2	Faktor VIII- Aktivität	26
2.5.4.3	D- Dimer Konzentration	26
2.5.4.4	Protein S- Aktivität	27
2.5.4.5	PAI- Aktivität	27
2.5.4.6	Lupus- Antikoagulans	28
2.5.4.7	Cardiolipin- IgM- und IgG- Antikörper	28
2.5.4.8	CRP	28
2.5.4.9	Konzentration des löslichen Transferrinrezeptors	29
2.5.4.10	Leukozyten	30
2.5.4.11	Hämoglobin	30
2.5.4.12	Thrombozyten	31

2.5.4.13 Übersicht über die erhobenen Parameter	32
2.6 Statistik	33
3 Ergebnisse der Untersuchungen	34
3.1 Anamnestische Daten des Patientenkollektivs	34
3.1.1 Alter	34
3.1.2 Rauchverhalten	35
3.1.3 Anzahl der vorherigen Schwangerschaften und Geburten	35
3.1.4 Anzahl der Frühaborte	36
3.1.5 Anzahl der Spätaborte	36
3.1.6 Zahl der Früh- und Totgeburten	37
3.1.7 Komplikationen in den vorangegangenen Schwangerschaften	37
3.2 Beginn der Heparintherapie	37
3.3 Ausgang der untersuchten Schwangerschaften (Geburt vs. Abort)	39
3.4 Mögliche Risikofaktoren für die Variable Abort	41
3.4.1 Alter	41
3.4.2 Aktiver Nikotinabusus	41
3.4.3 Anzahl der vorangegangenen Geburten	42
3.4.4 Anzahl der vorangegangenen Aborte	42
3.4.5 Beginn der Antikoagulation	43
3.4.6 Aktuelle Laborwerte	44
3.4.6.1 D- Dimer- Konzentration im 1. Trimenon	44
3.4.6.2 Fibrinogen- Konzentration im 1. Trimenon	44
3.4.6.3 CRP- Konzentration im 1. Trimenon	45
3.4.6.4 Protein S- Aktivität	45
3.4.6.5 Faktor VIII- Aktivität	46
3.4.6.6 Leukozyten- Konzentration im 1. Trimenon	47
3.4.6.7 Hämoglobin- Konzentration im 1. Trimenon	48
3.4.6.8 Thrombozyten- Konzentration im 1. Trimenon	48
3.4.7 Thrombophile Genpolymorphismen	49
3.4.7.1 Faktor- V- Leiden	49
3.4.7.2 Promthrombin- Mutation	49
3.4.7.3 FSAP- Marburg Variante	49
3.4.7.4 PAI- Mutation	50
3.4.7.5 t- PA- Mutation	50
3.4.7.6 ACE- Mutation	50
3.4.7.7 Faktor V HR2- Mutation (Faktor V Genmutation H1299R)	50
3.4.8 Logistische Regression	51
4 Diskussion	52
4.1 Heparintherapie	52
4.2 Risikofaktoren für die Variable Abort	64
4.3 Ausblick	67
5 Zusammenfassung	69
6 Literaturverzeichnis	71
7 Selbständigkeitserklärung	82
8 Lebenslauf	83
9 Danksagung	84

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: regelrechte Trophoblasteninvasion aus der Arbeit von Red-Horse et al. ¹⁰	3
Abb. 2: Alter bei Erstvorstellung.....	34
Abb. 3: Aborthäufigkeiten in der Anamnese.....	36
Abb. 4: Zeitpunkt des Beginns der Heparin- Gabe	38
Abb. 5: Geburt- und Aborthäufigkeiten insgesamt	39
Abb. 6: Geburt und Aborthäufigkeiten bei ≥ 3 Frühaborten in der Vorgeschichte	39
Abb. 7: Geburt- und Aborthäufigkeiten bei primären Abortern	40
Abb. 8: Geburt- und Aborthäufigkeiten bei anamnestischen Spätaborten	40
Abb. 9: Protein S- Verlauf während der Schwangerschaft.....	45
Abb. 10: Faktor VIII- Aktivität im Verlauf der untersuchten Schwangerschaften.	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risiko eines weiteren Abortes	4
Tabelle 2: Kriterien des Antiphospholipid- Syndroms	8
Tabelle 3: Bedeutende schwangerschaftstypische Veränderungen der Hämostase	12
Tabelle 4: Wirkungsmechanismen von Heparin.....	16
Tabelle 5: Vorteile von NMH gegenüber UFH und die Konsequenzen	17
Tabelle 6: Übersicht der ausgewählten Parameter mit Labormethode und Normwerten für gesunde und für schwangere Frauen.....	32
Tabelle 7: Übersicht über die Anzahl von Geburten in der Anamnese	35
Tabelle 8: Statistik des Alters.....	41
Tabelle 9: Statistik des aktiven Nikotinabusus.....	41
Tabelle 10: Statistik der vorangegangenen Geburten.....	42
Tabelle 11: Statistik der vorangegangenen Aborte	42
Tabelle 12: Statistik des Beginns der Antikoagulation	43
Tabelle 13: Statistik des D- Dimers.....	44
Tabelle 14: Statistik des Fibrinogens	44
Tabelle 15: Statistik der CRP- Konzentration.....	45
Tabelle 16: Statistik der Protein S- Aktivität	46
Tabelle 17: Statistik der Faktor VIII- Aktivität	47
Tabelle 18: Statistik der Leukozyten- Konzentration.....	47
Tabelle 19: Statistik der Hämoglobin- Konzentration	48
Tabelle 20: Statistik der Thrombozyten- Konzentration	48
Tabelle 21: Übersicht über die thrombophilen Genpolymorphismen	49
Tabelle 22: Logistische Regression	51

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin- Converting- Enzyme
APA	Antiphospholipid- Antikörper
APS	Antiphospholipid- Syndrom
APC	aktiviertes Protein C
ASS	Acetylsalicylsäure
CI	Konfidenzintervall
CRP	C- reaktives Protein
dRVVT	diluted Russells Viper Venom Test (Lupushemmstofftest)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EPH- Gestose	Schwangerschaftsbedingte Erkrankung mit Ödemen, Proteinurie, Hypertonie
F	Frauen/weiblich
FVL	Faktor- V- Leiden
ggf.	gegebenenfalls
Hb	Hämoglobin
hCG	humanes Choriongonadotropin
HELLP- Syndrom	schwangerschaftsbedingte Erkrankung mit Hämolyse, erhöhten Leberwerten und Thrombozytopenie
HIT	Heparin- induzierte Thrombozytopenie
FSAP	Faktor VII- aktivierende Protease
IFN- γ	Gamma- Interferon
Ig	Immunglobulin
IL- 2	Interleukin 2
IUGR	intrauterine Wachstumsretardierung
IVF- ET	In vitro Fertilisation- Embryotransfer
LA	Lupus- Antikoagulans
M	Männer/männlich
MTHFR	Methylentetrahydrofolat- Reduktase
NK- Zellen	natürliche Killerzellen
NMH	niedermolekulares Heparin

O ₂	Sauerstoff
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
PAI	Plasminogen- Aktivator- Inhibitor
PAI- 1	Plasminogen- Aktivator- Inhibitor Typ 1
PAI- 2	Plasminogen- Aktivator- Inibitor Typ 2
PCO- Syndrom	Polyzystisches Ovarialsyndrom
PF- 4	platelet- factor 4 (Plättchenfaktor 4)
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
sTfR	löslicher Transferrinrezeptor
TAFI	Thrombin- aktivierbarer Fibrinolyseinhibitor
TfR	Transferrinrezeptor
Th- 1	T- Helfer Zellen Typ 1
Th- 2	T- Helfer Zellen Typ 2
TGF- β	Transforming Growth Factor β (transformierender Wachstumsfaktor β)
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TNF- β	Tumornekrosefaktor- β
t- PA	gewebespezifischer Plasminogenaktivator
Trim.	Trimester
UFH	unfraktioniertes Heparin
u- PA	Urokinase
vWF	von Willebrand Faktor
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	zum Beispiel

1 Einleitung

In Deutschland wurden im Jahr 2008 683.000 Kinder entbunden. Im Jahr 2009 waren es nur 651 000. Die Geburtenziffer lag bei 8,3 bzw. 8,1 Kindern pro 1000 Einwohnern. In den letzten Jahren ist diese Ziffer, bis auf einen kurzen Babyboom 2007, stetig gesunken. Da gleichzeitig die Lebenserwartung der Menschen zugenommen hat, hat sich die Form der Alterspyramide drastisch geändert. Es werden nicht genug Kinder geboren, um das soziale System, wie wir es heutzutage haben, in der Zukunft aufrechtzuerhalten. Wenn man in diesem Zusammenhang sieht, wie viele Paare einen unerfüllten Kinderwunsch haben, wird deutlich, wie wichtig die reproduktive Medizin für unsere Gesellschaft ist. Ausgehend davon, dass bei 5% aller Paare mit Kinderwunsch aus nicht bekannter Ursache rezidivierende Aborte auftreten und somit diese Schwangerschaften nicht erfolgreich beendet werden, gehen bei einer Geburtenzahl von 675.000 pro Jahr 34.150 Kinder verloren. Infolgedessen ist es nicht nur für die Paare selber, sondern ebenso für die Gesellschaft, äußerst wichtig, eine Möglichkeit für ebendiese Paare zu finden, ihr Kind auszutragen. Auch können wiederholte Aborte schweren psychologischen und emotionalen Stress bei den Betroffenen auslösen, der von Ängsten und Depression begleitet wird und bis zum Rückzug aus dem sozialen Umfeld führen kann.¹

1.1 Präimplantation, Implantation und Plazentation

Die Weichen für einen normalen Schwangerschaftsverlauf werden in der Frühschwangerschaft gestellt. Fehlentwicklungen, die in dieser Phase erfolgen, bilden die Basis für verschiedene Schwangerschaftspathologien, wie den Abort, Präeklampsie, vorzeitige Plazentalösung und intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR).² Die Voraussetzung für einen erfolgreichen Schwangerschaftsausgang ist eine regelrechte Implantation und Plazentation des Embryos, bei der die Trophoblasteninvasion sowie das Einnisten und Verschließen der Blastozyste im rezeptiven Endometrium eine übergeordnet wichtige Rolle spielen. Die Implantation wird durch mehrere lösliche Proteine dirigiert, die von den dezidualen Immun- und Stromazellen synthetisiert werden. Wie in Tierexperimenten festgestellt wurde, ist besonders die Produktion von Interleukin- 11 und maternalem Leukaemia Inhibitory Factor für die Implantation essentiell.^{3,4}

In der rezeptiven Phase (20.- 24. Tag des Menstruationszyklus) kommt es im Uterus zum dezidualen Umbau von stromalen und epithelialen Zellen des Endometriums. Dieser Umbau, der während der Präimplantationsperiode abläuft, ist essentiell für die Adhäsion und Implantation der Blastozyste.² Zu Beginn der Plazentation verschmilzt das Trophoblastenepithel zu einem Synzytium. Der Zytotrophoblast unterliegt einer starken Proliferation, nachdem er Kontakt zur Dezidua, dem umgebildeten Endometrium, hatte und bildet Primärzotten, die sich über Sekundär- in gefäß- und stromahaltige Tertiärzotten entwickeln. In diesen so genannten Chorionzotten (in Abb. 1 = placental villus) befinden sich zytotrophoblastäre Stammzellen, die für die Entwicklung des villösen und extravillösen Trophoblasten verantwortlich sind.⁵ Die sich rasch vermehrenden Zellen des ET bilden Zellsäulen und dringen als so genannter interstitieller Trophoblast tief in die Dezidua vor.⁶ Zeitgleich infiltrieren villöse Trophoblastzellen die Spiralarterien und Venen der Dezidua und breiten sich intravasal entlang der Innenwand der Gefäße aus, indem sie das Endothel verdrängen. Dieses Geschehen erfolgt mit dem Ziel, die muskulären low- capacity/ high- resistance Spiralarterien in high- capacity/ low- resistance Gefäße umzuwandeln, um so den steigenden Blutflussbedarf des Fötus sicherzustellen.^{7,8} (siehe Abbildung 1) Das Vordringen des Trophoblasten wird hierbei im Wesentlichen von der lokalen Sauerstoffkonzentration im maternalen Gewebe reguliert. Bis zur 10. SSW sind die Spiralarterien okkludiert und es findet keine Perfusion des intervillären Raumes statt. Die Entwicklung von Plazenta und Embryo findet folglich unter hypoxischen Bedingungen statt und schützt so den Embryo vor O₂-Radikalen. Auch ist demzufolge die Embryonal- zugunsten der Plazentaentwicklung verlangsamt. Ab der 10.- 12. SSW beginnt die Perfusion des intervillären Raumes und bis zur 20. SSW sind die Spiralarterien komplett umgebaut und es kommt zu einer Verzehnfachung des Blutflusses.^{2,9}

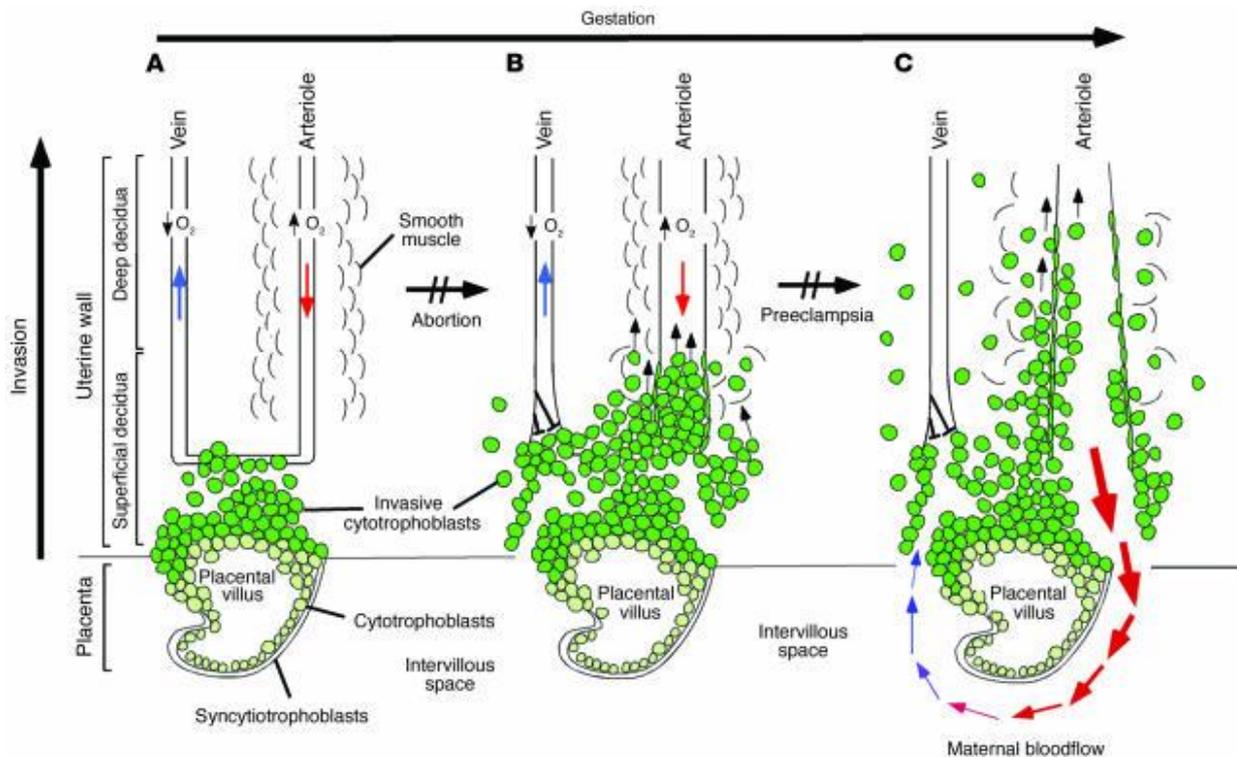


Abb. 1: regelrechte Trophoblasteninvasion aus der Arbeit von Red-Horse et al.¹⁰

1.2 Aborte

Der Abort, der Verlust der Schwangerschaft, bevor der Fetus lebensfähig ist, zählt zu den häufigsten Schwangerschaftskomplikationen. Angaben über die Häufigkeit eines Aborts sind jedoch unterschiedlich und gehen weit auseinander. Mindestens 25% und wahrscheinlich sogar 50% aller Frauen erleben im Laufe ihres Lebens einen oder mehr Spontanaborte.^{11,12} Systematische Studien haben ergeben, dass ungefähr 50% aller Schwangerschaften nach der Implantation verloren gehen.¹³⁻¹⁶ Nur wenige dieser Schwangerschaften werden allerdings klinisch diagnostiziert und als Abort wahrgenommen.^{16,17}

Laut Edmonds et al. enden 62% der Konzeptionen vor Ende der 12. Schwangerschaftswoche in einem Abort. 90% dieser Schwangerschaften wurden klinisch nicht auffällig und wurden nur durch einen hCG- Anstieg festgestellt.¹⁸ Wilcox et al. schätzten die Häufigkeit von Aborten auf 31,3%. Auch in ihrer Studie wurden die Schwangerschaften mittels eines hCG- Screenigs diagnostiziert. In 21,7% der Konzeptionen kam es zu Fehlgeburten, ohne dass es klinische Anzeichen einer Schwangerschaft gab. 9,6% der Schwangerschaften wurden vorzeitig durch einen Abort

beendet, nachdem sie klinisch erkannt worden waren.¹³ Nach Miller et al. werden von allen Schwangerschaften 43% durch Aborte vorzeitig beendet. Von diesen werden nur 30% klinisch sichtbar.¹⁹

Die Ursachen für diese hohe Inzidenz an Spontanaborten sind vielfältig. Genetische Anomalien des Embryos sind hierbei die häufigste Ursache. Untersucht man das embryonale bzw. fetale Gewebe nach Spontanaborten, werden in bis zu 60% Chromosomenanomalien nachgewiesen, wobei die Trisomie, die Polyploidie und die X-Monosomie die häufigsten sind.²⁰ Bei den Eltern müssen dabei keine chromosomalen Veränderungen vorliegen.²¹ Weitere häufig genannte Ursachen sind anatomische Fehlbildungen und Infektionen,²² sowie psychosozialer Stress und hormonelle Veränderungen, insbesondere eine Corpus- Luteum- Insuffizienz, die durch einen Progesteronmangel gekennzeichnet ist.²³ Des Weiteren tragen Erkrankungen des endokrinen Systems wie Diabetes mellitus, Störungen der lutealen Phase und Schilddrüsenfunktionsstörungen zum Abort bei.²⁴ Auch werden erworbene und hereditäre Thrombophilien sowie immunologische Abweichungen seit einiger Zeit verstärkt als mögliche Risikofaktoren diskutiert. Sie spielen allerdings im Kontext des habituellen Aborts eine wichtigere Rolle.²⁵

1.3 Habituelle Abort

Die WHO definiert den habituellen Abort als 3 oder mehr konsekutive Spontanaborte, die vor der 20. Schwangerschaftswoche auftreten. Eine Reihe von Autoren favorisiert jedoch auch den Einschluss von schon 2 Fehlgeburten.²⁶⁻²⁸ Die Einbeziehung von Frauen mit nur 2 Spontanaborten wird dadurch gestützt, dass nach jeder Fehlgeburat das Risiko steigt, einen weiteren Abort zu erleiden:^{12,29,30}

Zahl der bisherigen Fehlgeburten (n)	Risiko einer weiteren Fehlgeburat (%)
0	11- 15
1	12- 24
2	19- 35
3	25- 46

Tabelle 1: Risiko eines weiteren Abortes

Auch Frauen, die einen Spätabort (= Verlust der Frucht zwischen der 12. und 24. SSW) erleiden, werden von einigen Autoren in ihre Studien mit einbezogen, da sie ebenfalls ein hohes Risiko haben, eine weitere Fehlgeburt zu erleiden.^{25,31-34}

Durch diese Unterschiede in der Definition ist es schwierig, klare Aussagen über die Häufigkeit von rezidivierenden Aborten zu machen. Studien, welche die Ursachen des habituellen Abortes untersuchen, sind deshalb schwer zu validieren und zu vergleichen. Hält man sich an die WHO-Definition, sind etwa 1- 2% aller Paare mit Kinderwunsch betroffen. Schließt man Frauen mit nur 2 wiederholten Fehlgeburten ein, erhöht sich die Inzidenz auf 5% aller Frauen im reproduktiven Alter.^{25,31,35-37}

1.4 Ätiologie des habituellen Abortes

Es sind zahlreiche Ursachen des habituellen Abortes bekannt, dennoch ist es in bis zu 60% der Fälle nicht möglich, eine Ursache festzustellen.^{38,39} Die Kategorien der identifizierbaren Ursachen werden im Folgenden besprochen.

1.4.1 Genetische Faktoren

Fetale Aneuploidie ist der wesentlichste Grund für Fehlgeburten vor der 10. Schwangerschaftswoche.²⁰ Mit steigendem Alter der Mutter häufen sich die genetischen Defekte und es zeigt sich eine signifikante Korrelation zu den Trisomien 16, 21 und 22.⁴⁰ Ogasawara et al.⁴¹ haben allerdings herausgefunden, dass die Häufigkeit von normalen embryonalen Karyotypen mit der Zahl an Fehlgeburten signifikant steigt. Diese Beobachtung deutet indirekt darauf hin, dass je mehr Aborte auftreten, maternale Faktoren, die in den Embryo- endometrialen Dialog involviert sind, für die Fehlgeburt verantwortlich sind.⁴⁰

Parentale Chromosomenanomalien finden sich bei ca. 4% der Paare mit wiederholten Fehlgeburten, im Gegensatz zu 0,2% in der Normalbevölkerung. Die häufigste Anomalie ist dabei die balancierte Translokation, einschließlich der reziproken und der Robertson- Translokation, die im Fetus eine unbalancierte Translokation verursachen.^{42,43} Chromosomale Anomalien, die durch konventionelle karyotypisierende Techniken erkannt werden, verkörpern allerdings das „Spitze- des- Eisbergs“- Phänomen. Es ist möglich, dass noch nicht entdeckte Mikrodeletionen oder andere feine Chromosomenaberrationen Ursachen des habituellen Abortes sind.

1.4.2 Pathologischer Uterusfaktor

Angeborene uterine Anomalien finden sich bei etwa 10- 15% der Patientinnen mit habituellen Aborten.²¹ Die Abortrate variiert je nach Typ der Anomalie und ist am höchsten bei einem Uterusseptum mit 26 bis 94%, seltener bei einem Uterus bicornis mit 28 bis 44% und am niedrigsten beim Uterus duplex mit 13 bis 42%. Auch ausgeprägte intrauterine Adhäsionen, Uterusmyome und Zervixinsuffizienz sind zu 10-15% ursächlich für habituelle Aborte, da sie die Nidation und Implantation des Embryos beeinträchtigen.⁴⁴

1.4.3 Endokrine Faktoren

Als endokrinologische Abortursachen sind vor allem Hyper- und Hypothyreose, das Polyzystische Ovarialsyndrom (PCO- Syndrom) und die chronische Corpus luteum-Insuffizienz von Bedeutung. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist das PCO- Syndrom mit einem Vorkommen von 4- 12% eine der häufigsten Stoffwechselstörungen. Laut Rotterdam- Definition liegt es vor, wenn zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt sind: Polyzystische Ovarien, Hyperandrogenismus und Oligo- oder Anovulation.⁴⁵ Die Pathogenese der mit dem PCO- Syndrom in Zusammenhang stehenden Aborte ist nicht eindeutig bekannt. Die populärste Theorie besagt, dass neben Androgenen auch das luteinisierende Hormon erhöht ist und dieses nicht nur auf den heranreifenden Follikel wirkt, sondern auch auf die reife Eizelle, die dadurch eine frühzeitige Alterung erfährt. Aufgrund dieser schlechten Ausgangsbasis für den Embryo kommt es vermehrt zum Absterben der Frucht.

Die Corpus luteum- Insuffizienz äußert sich in einer unzureichenden Progesteronbildung, wobei entweder die Dauer der Progesteronbildung zu kurz oder die Höhe des Progesteronspiegels zu niedrig ist. Ihr kommt mit einer Häufigkeit von 23-40% ein besonderer Stellenwert zu.²¹

1.4.4 Immunologische Ursachen

1.4.4.1 Alloimmunologische Faktoren

Neben den bisher aufgeführten Ursachen für den habituellen Abort, gibt es, wie bereits erwähnt, eine Vielzahl Aborte unklarer Genese, für die unter anderem immunologische Ursachen verantwortlich gemacht werden.

Die ungestört verlaufende Schwangerschaft, und damit das Überleben des semiallogenen Fetus, ist abhängig von einer immunologischen Auseinandersetzung zwischen der Mutter und der sich entwickelnden Frucht. Das heutige Verständnis von reproduktiver Immunologie besagt, dass eine kooperative Wechselwirkung zwischen maternalem Immunsystem und fetalen Antigenen stattfindet.¹⁷ Sobald maternale Zellen an der Implantationsstelle auf die histo-inkompatiblen Zellen des Fetus treffen, wird eine sterile, inflammatorische Immunantwort auf das Signal 'Gefahr' der embryonalen Implantation angeregt. Diese Immunantwort ist für die zahlreichen Prozesse der embryonalen Implantation, wie Trophoblasteninvasion, Angiogenese und plazentares Wachstum essentiell.⁴⁶ Die dominante Th-1-Immunantwort (TNF- α , IFN- γ) geht in eine Th-2-Immunantwort über und wird durch eine vermehrte Sekretion der Th-2-Zytokine IL-4, -5, -6, -10 und TGF- β deutlich. Diese Zytokine verhindern durch blockierende Antikörper, dass die genetisch fremden, fetalen Trophoblastenantigene von der maternalen Th-1-vermittelten zytotoxischen Immunantwort erkannt und angegriffen werden. Gleichzeitig unterdrücken sie die Sekretion der Th-1-Zytokine IL-2, TNF- α , TNF- β sowie IFN- γ .⁴⁷

Reinhard et al. und Lim et al. zeigten in ihren Studien, dass dieser Shift von der zellulär vermittelten Th-1- auf die humorale Th-2-Immunantwort bei Frauen mit rezidivierenden Aborten nicht stattfindet und dass sie im Vergleich zu Frauen mit normalen Schwangerschaftsverläufen erhöhte Th-1-Zytokin-Spiegel und erniedrigte Th-2-Zytokin-Spiegel haben.^{2,48,49} Daraus ist zu folgern, dass die spezifische T-Helfer-Zell-Antwort für die Schwangerschaft eine überaus wichtige Rolle spielt.

Auch die natürlichen Killerzellen, NK-Zellen, haben eine große Bedeutung für einen erfolgreichen Schwangerschaftsausgang.⁵⁰ Ihr zeitliches und räumliches Vorkommen in der uterinen Mukosa, in der sie 40% der ansässigen Zellen darstellen und die damit verbundene Nähe zu fetalen Trophoblastenzellen deutet darauf hin, dass sie Einfluss auf die Trophoblasteninvasion haben.⁵¹ Clifford et al.⁵² und Lachapelle et al.⁵³ wiesen bei Frauen mit rezidivierenden Aborten erheblich mehr NK-Zellen in der uterinen Mukosa nach als in Kontrollgruppen. Ferner hatten die Frauen mit den höchsten NK-Zell-Spiegeln eine entsprechend hohe Rate erneuter Fehlgeburten.

1.4.4.2 Autoimmunologische Ursachen- APS

Beim Antiphospholipid- Syndrom (APS) handelt es sich um eine nicht- inflammatorische Autoimmunerkrankung. Es stellt die bedeutendste behandelbare Ursache von habituellen Aborten dar. Antiphospholipid- Antikörper (APA) sind eine Familie von ungefähr 20 Antikörpern, meist IgG, die gegen negativ geladene phospholipidbindende Plasmaproteine, einschließlich Prothrombin, Protein C und S und β 2- Glykoprotein 1 (β 2GP1), gerichtet sind. Zu den APAs zählen das Lupus- Antikoagulans (LA) und die Anti- Cardiolipin- Antikörper. Das APS ist sowohl durch klinische als auch durch laborchemische Kriterien definiert. Von den Folgenden muss jeweils ein Kriterium vorliegen, um die Diagnose APS zu stellen.⁵⁴

- klinische Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Arterielle, venöse oder kapilläre Thrombose • Abort nach oder in der 10.SSW oder Totgeburt ohne fetale Fehlbildungen • ≥ 3 ungeklärte Spontanaborte vor der 10. SSW
- laborchemische Kriterien (zweimaliger Nachweis im Abstand von ≥ 12 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> • Lupus- Antikoagulans • Anti- Cardiolipin- Antikörper mit mittlerem oder hohem Titer • Anti- β2- Glykoprotein- I- Antikörper mit mittlerem oder hohem Titer

Tabelle 2: Kriterien des Antiphospholipid- Syndroms

Die Prävalenz des APS bei Frauen mit habituellen Aborten liegt bei 15%. Frauen, die unter dem Syndrom leiden, haben unbehandelt in der folgenden Schwangerschaft eine Abortrate von 90%.⁵⁵ Die Pathogenese der Aborte liegt jedoch nicht in einer übermäßigen intraplazentaren Thrombosierung. Die Autoantikörper haben vielmehr eine direkte Wirkung: sie binden sich an die Endothelzellen der maternalen Gefäße und behindern so deren Ersatz durch den Trophoblasten. Hierdurch wird die Okklusion der Spiralarterien verhindert und der Embryo wird O_2 - Radikalen ausgesetzt. Ferner stören die APAs die endovaskuläre Trophoblastenfunktion durch direkte Bindung und reduzieren gleichzeitig die Proliferationsfähigkeit der Trophoblasten.^{39,56}

1.4.5 Thrombophilie

Thrombophilien sind eine heterogene Gruppe von Gerinnungsstörungen, die mit einer Prädisposition für Thrombosen einhergehen und dadurch mit einem erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse, wie der tiefen Beinvenenthrombose und pulmonaler Embolie, verbunden sind. Dieser hyperkoagulatorische Zustand kann entweder erworben, wie zum Beispiel das Antiphospholipid- Syndrom, oder angeboren sein, wie die Faktor- V- Leiden (FVL)- Mutation, die Methylentetrahydrofolat- Reduktase (MTHFR)- Mutation, ein Mangel an physiologischen Antikoagulantien wie Protein C, Protein S und Antithrombin oder die Prothrombinmutation.³⁴

Im Jahre 1996 wurden die ersten Studien publiziert, die angeborene thrombophile Zustände mit rezidivierenden Aborten assoziierten.⁵⁷⁻⁵⁹ Seitdem sind zahlreiche Fall-Kontroll- Studien durchgeführt worden, die den Einfluss von Thrombophilien auf wiederholte Schwangerschaftsverluste untersuchen.⁶⁰⁻⁶⁴ In den meisten Studien wurden FVL- (Faktor V 16691 G/A), Prothrombin G20210A- und die MTHFR- Mutation untersucht. Einige Studien berücksichtigen auch den Antithrombin-, den Protein S- und den Protein C- Mangel, sowie das Vorkommen von APAs. Es wurden jedoch voneinander abweichende Ergebnisse erzielt. So haben Rai et al. den Zusammenhang zwischen der FVL- Mutation und rezidivierenden Aborten bei 1000 kaukasischen Frauen untersucht, ohne dass eine Assoziation nachgewiesen werden konnte. Es fiel jedoch auf, dass sich in der Abort- Gruppe signifikant mehr Frauen mit erworbener APC- Resistenz befanden als in der Kontrollgruppe.⁶⁵

Im Gegensatz dazu wurde in verschiedenen Metaanalysen, die sich mit dem Thema befassten, von erhöhten Odds Ratios (OR) von 2 oder mehr für wiederholte Spontanaborte bei Trägern der FVL- Mutation berichtet.⁶⁶⁻⁶⁸ Rey et al.⁶⁶ analysierten, getrennt voneinander, Frauen mit frühen rezidivierenden Aborten (OR= 2), mit einmaligen Spontanaborten (OR= 1,7) und mit Aborten nach der 19. SSW (OR= 3,3) und fanden, dass alle statistisch signifikant mit der FVL- Mutation verbunden sind. Das Risiko für rezidivierende Aborte ist für homozygote Trägerinnen deutlich höher als für heterozygote.⁶⁹ Auch die Prothrombin G20210A- Mutation stellt laut Rey et al. mit einer OR von 2,0 einen Risikofaktor dar.⁶⁶ Dasselbe stellten auch Robertson et al. fest, in deren Studie die OR 2,7 betrug.⁷⁰ Die höchste OR wurde mit 14,7 für den Protein S- Mangel berechnet. Die homozygote MTHFR- Mutation ist laut dieser und anderen^{63,71} Metaanalysen kein signifikanter Risikofaktor für rezidivierende Aborte. Ebenso wenig

Protein C- und Antithrombin- Mangel. Letztere werden vielmehr mit Spätaborten assoziiert.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sowohl die homo- als auch die heterozygote FVL- Mutation, die Prothrombin G20210A- Mutation und der Protein S- Mangel eine signifikant wichtige, ursächliche Rolle für das Auftreten von rezidivierenden Aborten spielen.

Wie zuvor aufgeführt, beträgt die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt in einer weiteren Schwangerschaft bei Frauen mit rezidivierenden Aborten nur 54- 75%. Das bedeutet, dass etwa ein Drittel der Frauen einen weiteren Abort erleidet. Bei Frauen mit einer Thrombophilie und rezidivierenden Aborten liegt die Chance auf eine erfolgreiche Schwangerschaft bei nur 40%. Folglich erleiden mehr als die Hälfte dieser Frauen eine weitere Fehlgeburt.^{26,72} Es ist allerdings bis heute nicht geklärt, weshalb thrombophile Frauen vermehrt Frühaborte erleiden. Biologisch gesehen ist es nicht plausibel, dass ein thrombotischer Mechanismus vor der 10.- 12. SSW eine Rolle spielt, da sich die plazentaren Gefäße erst zu diesem Zeitpunkt entwickeln.⁹ Für die häufigen Formen der hereditären Thrombophilien fehlen experimentelle Modelle zur Trophoblastendifferenzierung und der frühen Plazentation.⁷³ Isermann et al.⁷⁴ fanden heraus, dass Thrombomodulin- defiziente Mäuse, bei denen der physiologische antikoagulatorische Protein C Pathway nicht existiert, die Schwangerschaft nicht länger als 8,5 Wochen aufrechterhalten können. Die toten Feten werden innerhalb von 24h absorbiert, ohne dass es einen Nachweis von Fibrinablagerungen in der Plazenta gibt. Experimente haben gezeigt, dass das Absterben der Feten in diesem Modell durch eine Thromboplastin- abhängige Aktivierung der Blutgerinnung an der feto- maternalen Grenzfläche bedingt ist. Die Gerinnungskaskade führt zu einer exzessiven Thrombinsynthese, die einerseits durch Protease- aktivierte Rezeptoren die Apoptose des Trophoblasten begünstigt und andererseits die Produktion von Fibrinogenspaltprodukten stimuliert, die die Apoptose ebenso beschleunigen.

Folglich ist es eher unwahrscheinlich, dass die Hyperkoagulabilität der alleinige Mechanismus ist, durch den Thrombophilien das Risiko eines Schwangerschaftsverlustes erhöhen. Vielmehr wird vermutet, dass Einflüsse auf die Differenzierung des Trophoblasten und die frühe Plazentation durch bis jetzt unbekannte Mechanismen, ursächlich sind.³⁹

1.5 Veränderung der Hämostase in der Schwangerschaft

In jeder Schwangerschaft finden von Beginn an zahlreiche Veränderungen im Körper der Frau statt. So vergrößert sich das Atemzugvolumen, der Stoffwechsel verändert sich, die Zahl der Erythrozyten und das Blutvolumen nehmen deutlich zu.⁷⁵ Im hämostatischen System läuft eine Akute- Phase- Reaktion ab. Diese ist insbesondere durch eine erhöhte Konzentration der meisten Gerinnungsfaktoren gekennzeichnet. Gleichzeitig kommt es zu einer verminderten Synthese einiger Antikoagulantien und zu einem Abfall der fibrinolytischen Aktivität.⁷⁶⁻⁷⁹

Während der Gravidität steigen die Spiegel von Faktor X und XII stufenweise an, Faktor XI bleibt gleich oder sinkt und die Konzentration von Faktor IX erhöht sich leicht.^{80,81} Prominente Veränderungen finden innerhalb des Faktor VIII-Komplexes statt: Der Faktor VIII, das von Willebrand-Faktor-Antigen und der Ristocetinkofaktor, steigen im Laufe der Schwangerschaft kontinuierlich an.⁸² In der ersten Hälfte der Gravidität scheinen sich Faktor VIII und der vWF parallel zueinander zu vermehren, aber im Verlauf divergieren sie infolge einer stärkeren Erhöhung des vWF.⁸³ Faktor VII und Faktor V steigen ebenfalls an, während sich die Konzentration von Prothrombin nicht ändert.⁷⁶ Der Fibrinogenspiegel steigt im Verlauf der Gestation stetig an. Eine signifikante Erhöhung ist ab dem ersten Trimester sichtbar und reicht bis zu einer fast doppelt so hohen Menge an zirkulierendem Fibrinogen zum Zeitpunkt der Geburt, im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen.^{76,80,84} Auch Faktor XIII, der fibrinstabilisierende Faktor, zeigt eine initiale Erhöhung. Er kehrt aber im dritten Trimester auf nicht-Schwangeren Werte zurück.⁸⁵

Von den Antikoagulantien bleiben Protein C und Antithrombin, der endogene Gerinnungsinhibitor, nahezu unverändert,^{76,80} wohingegen sowohl der Spiegel des freien, als auch des gesamten Protein S signifikant abfällt.⁸⁶ Auch die fibrinolytische Aktivität ist während der Schwangerschaft vermindert. Dies ist gekennzeichnet durch das Absinken der Aktivität des gewebespezifischen Plasminogenaktivators, t- PA, und dem Anstieg des von Endothelzellen synthetisierten Plasminogen- Aktivator- Inhibitors Typ 1 (PAI- 1), von Plasminogen- Aktivator- Inhibitor Typ 2 (PAI- 2), das von der Plazenta synthetisiert wird, und des Thrombin- aktivierbaren Fibrinolyseinhibitors (TAFI).^{87,88} Hierbei überwiegt besonders die enorme Menge von PAI- 2.⁷⁸ Auch die Spiegel des D- Dimers, ein spezifischer Marker der Fibrinolyse, und anderer Fibrin-Spaltprodukte steigen konstant, jedoch im Vergleich geringer, an.⁸²

Parameter	Veränderung
Fibrinogen, von Willebrand Faktor	↑
Faktor V, VII, VIII, IX, X, XII	↑
Faktor XI	=/↓
Faktor XIII	↑/↓
t- PA, Protein S	↓
Protein C, Antithrombin, Prothrombin	=
PAI- 1, PAI- 2, TAFI	↑
D- Dimer	↑

Tabelle 3: Bedeutende schwangerschaftstypische Veränderungen der Hämostase

Zusammenfassend führen die dargestellten Veränderungen zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen prokoagulatorischen (gerinnungsfördernden) und antikoagulatorischen (gerinnungshemmenden) Faktoren zu Gunsten der Gerinnung. Damit wird die Hämostase in der Schwangerschaft einer Hyperkoagulabilität gleichgesetzt. Dieses Phänomen wird auf einen veränderten Hormonstatus zurückgeführt. Die hohen Spiegel an Gestagenen und Östrogenen, die teils vom Feten selbst, teils von der Plazenta synthetisiert werden, sollen die Zunahme von Gerinnungsfaktoren, insbesondere des Fibrinogens und des Prothrombinkomplexes im Plasma bewirken.⁸⁹ Zum Zeitpunkt der Geburt und kurz danach ist der Zustand der Hyperkoagulabilität am ausgeprägtesten. Ungefähr vier Wochen nach Entbindung haben sich die Werte wieder normalisiert.⁹⁰

Während diese Veränderungen der Hämostase schwangere Frauen vor zu großen Blutverlusten unter der Geburt schützen sollen, bedeuten sie jedoch gleichzeitig eine Prädisposition für thromboembolische Ereignisse, insbesondere dann, wenn weitere Risikofaktoren für ein solches Ereignis hinzukommen, die bereits das natürliche Gleichgewicht stören.

Thromboembolische Komplikationen und venöse Thrombosen sind weltweit mit etwa 15% immer noch die häufigste Ursache für maternale Morbidität und Mortalität während der Schwangerschaft und in der Postpartalphase.⁹¹⁻⁹³ Das Risiko, ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden, ist bereits in einer unkomplizierten Gravidität sechsmal höher als für nichtgravide Frauen gleichen Alters.^{94,95} Die Ursachen hierfür

liegen in einer 70%igen Flussreduktion der V. femoralis communis, die zu einer Abflussbehinderung führt, und auch in den thrombophilen Veränderungen der Hämostase begründet ist.^{95,96} Leidet die Frau zudem an einer hereditären oder erworbenen Thrombophilie, kann dies vermehrt zu schweren Schwangerschaftsstörungen wie der intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR), Präeklampsie oder dem Abort führen.

1.6 Fetoplazentare Ursachen

Ein erfolgreicher Schwangerschaftsausgang ist abhängig von einer regelrechten Invasion des Trophoblasten in die uterinen Blutgefäße, sowie von der Entwicklung und Aufrechterhaltung einer adäquaten uteroplazentaren Zirkulation von Seiten der Mutter. Eine ungenügende Trophoblasteninvasion in den maternalen Kreislauf und Schäden an den Spiralarterien, die der Plazenta Blut zuführen, führen zu behindertem Fluss und prothrombotischen Schäden in der Gefäßwand.⁷⁸ Jaffe und Woods⁹⁷ zeigten, dass ein erhöhter Widerstand in den Spiralarterien während der Frühschwangerschaft mit einem frühzeitigen Beginn der Blutzirkulation im intervillösen Raum einhergeht und dass es in diesen Fällen vermehrt zu Spontanaborten kam. Jauniaux et al.⁹⁸ berichteten von erhöhtem uterinen Blutfluss bei Frauen mit frühem Spontanabort und sie spekulieren, dass eine fehlerhafte, verfrühte Trophoblasteninvasion eine Störung der feto-maternalen Grenzfläche verursacht, dadurch maternales Blut in den intervillösen Raum gelangt und so einen Abort bedingt. Ebenso sei es möglich, dass mütterliches, stark oxygeniertes Blut, das im ersten Trimester in den intervillösen Raum eintritt, zu schweren oxidativen Schäden beim Fetus, und damit zum Abort führt, da dieser zum besagten Zeitpunkt nur über eine geringe antioxidative Abwehr verfügt und normalerweise in hypoxischen Konditionen heranwächst.^{98,99}

Eine weitere, jedoch umstrittene Theorie, die von einigen Studien^{58,59,62,63} unterstützt wird, besagt, dass Thrombosen in dezidualen Gefäßen die Ursache für rezidivierende Aborte sind. Der uteroplazentare Kreislauf ist während des hyperkoagulatorischen Zustandes der Schwangerschaft, genau wie das venöse Gefäßsystem, durch niedrigen Druck und geringen Blutfluss besonders disponiert für thrombotische Komplikationen.^{100,101} Immunpathologische Untersuchungen der plazentaren Implantationszone bei Frauen mit rezidivierenden Aborten weisen häufig Zeichen einer dezidualen Inflammation, perivillöse und deziduale Fibrinablagerungen und

Thromboembolien mit resultierendem Infarkt in den dezidualen Gefäßen auf.⁴⁶ Bei thrombophilen Frauen treten diese plazentaren Pathologien in 50- 90% auf, aber sie werden auch in den Plazenten von Frauen mit Aborten ohne den thrombophilen Risikofaktor gefunden.^{63,102} In diesen Fällen, ebenso wie bei thrombophilen Frauen, bei denen keine Mikrothromben nachgewiesen werden können, könnten nicht nachweisbare thrombophile Defekte oder andere (z.B. immunologische) Ursachen, die in die Aktivierung des Gerinnungssystems involviert sind, eine ursächliche Rolle spielen.

Clark et al.¹⁰³ belegten in einem Maus- Modell, dass die Aktivierung von Prokoagulantien der vaskulären Endothelzellen, Thrombosen und Entzündungen verursacht und der Embryo dadurch abstirbt. Zudem sagen sie, dass auch TNF- α und IFN- γ für diese thrombotischen und inflammatorischen Prozesse in den maternalen Blutgefäßen verantwortlich sind und zur Apoptose des Trophoblasten führen.

In den Wänden der Spiralarterien findet zudem eine Vermehrung von Makrophagen statt. Genau wie die Freisetzung von TNF- α , stellt dies eine Abstoßungsreaktion des Immunsystems gegen die fetalen Zellen dar und führt zur Apoptose.¹⁰³

Utero- plazentare Thrombosen stellen laut Gris et al. auch bei unerklärtem Spätabort einen häufigen Befund dar.¹⁰² Nur teilweise können sie auf angeborene oder erworbene thrombotische Risikofaktoren zurückgeführt werden, so dass auch hier die Ätiologie nicht eindeutig festzustellen ist.

1.7 Therapie

Bei Frauen mit rezidivierenden Aborten werden eine systemische, inflammatorische Immunantwort und vermehrt vaskuläre Thrombosen nachgewiesen. Infolgedessen können die Milderung oder die Prävention dieser inflammatorischen oder thrombotischen Prozesse als therapeutischer Ansatz angesehen werden.⁴⁶ Verschiedene Behandlungsansätze mit Kortikosteroiden, Immunglobulinen, niedrig dosiertem Aspirin und Heparin, wobei diese entweder als alleiniger Wirkstoff oder in Kombination angewendet werden, wurden in Studien verfolgt und untersucht, um die Rate der Lebendgeburten zu steigern. Die verfügbaren Daten sind jedoch aufgrund der geringen Anzahl an Patienten in den individuellen Studien, an den unterschiedlichen Einschlusskriterien und Behandlungsprotokollen und zwecks Mangel an

Standardisierung in ihrer Aussagekraft begrenzt.¹⁰⁴

Cowchock et al.¹⁰⁵ entdeckten, dass die Anwendung von Kortikosteroiden in der Schwangerschaft mit einer signifikanten maternalen und fetalen Morbidität verbunden ist, so dass diese Therapie keine Option mehr darstellt. Auch die intravenöse Immunglobulintherapie ist umstritten, da die bisherigen Erfolgsdaten sehr widersprüchlich sind. So sehen sowohl das Royal College of Obstetricians and Gynaecologists als auch der American Congress of Obstetricians keine Vorteile der Immuntherapie, wohingegen andere Arbeitsgruppen^{26,106,107} von guten Ergebnissen in bestimmten Subgruppierungen von Patientinnen berichten. Die US-amerikanische Food and Drug Administration stuft die Therapie mit Immunglobulinen als Off- Label- use ein.

Die bevorzugte Behandlung für den rezidivierenden Abort besteht derzeit in niedrig dosiertem Aspirin und Heparin. Es fehlen jedoch aussagekräftige Studien über den tatsächlichen Nutzen und die Wirkungsweise. Zudem ist ihr Einsatz bei Frauen ohne thrombophilen Risikofaktor umstritten.

Die Behandlung mit niedermolekularem Heparin (NMH) und niedrig dosiertem Aspirin bei Frauen mit rezidivierenden Aborten und APS ist aufgrund der prospektiven, randomisierten Studien von Rai et al.¹⁰⁴ und Kutteh¹⁰⁸ zum Standard geworden. Wie Girardi et al. herausfanden, bindet das Heparin direkt an die APAs und verhindert so die APA- vermittelte Proliferationshemmung des Trophoblasten und in der Folge den Abort. Weiterhin inhibiert das Heparin die Aktivierung des Komplementsystems¹⁰⁹ und von Leukozyten, indem es P- und L- Selektine blockiert.¹¹⁰

Aufgrund der Tatsache, dass Heparin den Abort bei Frauen mit APS zum Großteil abwendet, haben einige Arbeitsgruppen die Wirkung des Heparins bei Frauen mit Thrombophilien und rezidivierenden Aborten untersucht. Erste therapeutische Studien haben eine signifikante Steigerung der Zahl von Lebendgeburten unter NMH nachgewiesen.^{26,31,33,111,112} Dabei zeigten sich die NMH alleine ebenso erfolgreich wie die Kombitherapie mit NMH und niedrig dosiertem Aspirin.¹⁰⁴

1.7.1 Heparin

Die Wirkung des Heparins beruht dabei nicht auf seinen antikoagulatorischen Eigenschaften allein. Nachdem die Behandlung bei Frauen mit APS einen so großen Erfolg hatte, untersuchte man die weiteren Eigenschaften von Heparin in Hinblick auf die Prävention von Fehlgeburten. Neben der antikoagulatorischen Komponente besitzt Heparin außerdem einige antiinflammatorische Wirkungen, die die Schwangerschaft schützen. So unterdrückt Heparin die von NK- Zellen vermittelte Zytotoxizität, reduziert die Leukozytenadhäsivität durch Blockierung von TNF- α , blockiert die IFN- γ - Signalwege, inhibiert die Aktivierung des Komplementsystems, verhindert die Adhäsion von Monozyten an das aktivierte Endothel und begünstigt das Vorkommen von Wachstumsfaktoren. In vitro konnte zudem eine Reduktion der Apoptose des Trophoblasten nachgewiesen werden.^{113,114} Ferner kann es APAs, wie zuvor beschrieben, direkt binden und dadurch der Proliferationshemmung des Trophoblasten durch die APAs entgegenwirken.¹⁰⁹

Wirkungsmechanismen von Heparin:

- Antikoagulatorische Wirkung
- Antiinflammatorische Wirkung
 - Suppression von NK- Zellen- vermittelter Zytotoxizität
 - Reduktion der Leukozyten- Adhäsivität
 - Blockade von Interferon- γ -Signalwegen
 - Inhibition der Komplement-Aktivierung
 - Promotion von Wachstumsfaktoren
- Direkte Bindung von APA
 - Prävention der APA- vermittelten Proliferationshemmung von Trophoblasten durch Heparin *in vitro*
- Reduktion der Apoptose von Trophoblasten *in vitro*
- Suppression der Trophoblasten- Invasion *in vitro*

Tabelle 4: Wirkungsmechanismen von Heparin

In Anbetracht all dieser Eigenschaften und der Bedeutung der regelrechten Trophoblasteninvasion für den Verlauf der Schwangerschaft, sowie der Abhängigkeit der Implantation von vielen dieser aufgeführten, von Heparin beeinflussten Faktoren, kann man spekulieren, dass die Anwendung von NMH sowohl bei Frauen mit, als auch

ohne Thrombophilie, eine positive Wirkung hat. Diese Aussage wird von Tzafettas et al.¹¹⁵ und Monien et al.²⁵ unterstützt. Beide nahmen Frauen mit rezidivierenden Aborten mit oder ohne Thrombophilie in ihre Studien auf und behandelten die Frauen, sobald eine erneute Schwangerschaft erkannt wurde, mit NMH bzw. NMH und niedrig dosiertem Aspirin. In beiden Gruppen kam es jeweils zu einer signifikanten Steigerung der Zahl der Lebendgeburten und es gab keinen signifikanten Unterschied des Ergebnisses zwischen den beiden Gruppen. Beide Studien besagen, dass NMH eine gute Therapieoption für Frauen mit unerklärten rezidivierenden Aborten und ohne thrombophilen Risikofaktor darstellt. Auch Rey et al. beobachteten in ihrer Studie einen signifikanten Rückgang von plazenta- vermittelten Komplikationen unter prophylaktischer Therapie mit einem NMH bei Frauen ohne Thrombophilie.¹¹⁴

1.7.2 Niedermolekulares Heparin vs. unfraktioniertes Heparin

In den meisten Studien, die die Wirksamkeit von Heparin auf eine erfolgreiche Schwangerschaft testen, wurde den Probandinnen niedermolekulares Heparin verabreicht. Es ist, genau wie unfraktioniertes Heparin (UFH), nicht plazentagängig und gelangt somit nicht in den embryonalen Kreislauf. In den letzten Jahren wurden die UFH immer mehr durch NMH als Mittel der Wahl ersetzt, da diese bei gleicher Wirksamkeit und gleichem Sicherheitsprofil zahlreiche Vorteile haben:¹¹⁶

Vorteil	Konsequenz
Bessere Bioverfügbarkeit (90% vs. 30%)	subkutane Gabe
Längere HWZ (4h vs. 1h)	1- oder 2-malige Verabreichung pro Tag
Besser vorhersehbare antikoagulatorische Reaktion	kein Monitoring erforderlich
bindet weniger an PF-4	geringeres Risiko eine HIT-2 zu erleiden
bindet weniger an Osteoblasten	geringeres Risiko bei langer Einnahme an Osteoporose zu erkranken

Tabelle 5: Vorteile von NMH gegenüber UFH und die Konsequenzen

Dadurch, dass NMH eine bessere Bioverfügbarkeit haben, ist es möglich, sie subkutan zu verabreichen. Da die Stärke der antikoagulatorischen Wirkung relativ genau voraussagbar ist, ist keine tägliche Kontrolle der Gerinnungsparameter erforderlich. Die NMH sind folglich ideal für die ambulante Therapie. Auch die Tatsache, dass man es nur 1- 2mal am Tag injizieren muss, macht es für den Patienten einfacher zu handhaben und führt zu einer höheren Compliance. Metaanalysen der Ergebnisse von klinischen Studien, die NMH und UFH in der Behandlung bei venösen Thromboembolien verglichen haben, besagen, dass NMH bei einem geringeren Nebenwirkungsprofil, mindestens genauso wirksam sind wie UFH und dass sie zusätzlich mit einem geringeren Blutungsrisiko verbunden sind.^{117,118} Die möglichen Risiken einer Therapie mit Heparin umfassen Blutungen, Heparin- induzierte Thrombozytopenie (HIT) und Heparin- induzierte Osteoporose. Sie werden bei den NMH sehr viel seltener beobachtet, als bei dem Gebrauch von UFH. Überdies können bei der Verabreichung Schmerzen und eine leichte Schwellung an der Punktionsstelle auftreten. Auch diese weniger gravierenden Nebenwirkungen kommen nur selten vor.³⁴ Abschließend lässt sich feststellen, dass die NMH hinsichtlich Nebenwirkungen und Risiken, eine sichere Option in der Behandlung von Schwangeren darstellen. Aus diesen Gründen, vor allem wegen der möglichen Osteoporose und der Gefahr einer HIT, wird UFH in der Praxis bei Schwangeren inzwischen nicht mehr eingesetzt.

1.8 Ziel der Arbeit

Rezidivierende Aborte betreffen 1- 5% der Paare mit Kinderwunsch. In der Mehrzahl der Fälle sind die Ursachen der Aborte nicht bekannt. Eine zuverlässige, wissenschaftlich- erprobte Standardtherapie, die den Frauen hilft, die Schwangerschaft auszutragen, gibt es heutzutage jedoch noch nicht. Eine Therapie mit niedermolekularem Heparin scheint zum jetzigen Zeitpunkt der vielversprechendste Ansatz zu sein.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu untersuchen, ob eine Therapie mit niedermolekularem Heparin die Rate der Lebendgeburten bei Frauen mit rezidivierenden Aborten signifikant steigert. Ferner wird untersucht, ob die Entscheidung über Erfolg oder Misserfolg der Behandlung in Abhängigkeit zu bestehenden Thrombophilien oder zu Veränderungen untersuchter Laborparameter und anderen Risikofaktoren steht und ob man daraus eine Vorhersage über den erfolgreichen Verlauf der Schwangerschaft treffen kann. Gibt es Faktoren, die die Schwangerschaft derart beeinflussen, dass eine Behandlung mit Heparin von geringem oder keinem Nutzen ist? Hat das Heparin Nebenwirkungen oder andere Nachteile, die die Anwendung desselben nicht rechtfertigen? Wann sollte die Behandlung mit Heparin begonnen werden? Bei welchen Frauen ist die Behandlung mit Heparin zu empfehlen und sollte es dort Standardtherapie werden?

2 Material und Methoden

2.1 Definition rezidivierender/ habituellen Abort

Von rezidivierenden Aborten spricht man definitionsgemäß, wenn eine Frau zwei Fehlgeburten vor der 20. Schwangerschaftswoche erlitten hat.

Der habituelle Abort wird definiert als das Auftreten von drei oder mehr Fehlgeburten vor der 20. Schwangerschaftswoche.

2.2 Definition Früh-/ Spätabort und Totgeburt

Definitionsgemäß spricht man von einem Frühabort, wenn sich der Abort vor Ende der 12. SSW ereignet. Ein Spätabort wird definiert als Fehlgeburt, die zwischen der 13. und 23. SSW auftritt, zu einem Zeitpunkt, zu dem der Fetus noch nicht lebensfähig ist. Ab der 24. SSW spricht man von einer Totgeburt.

2.3 Definition primärer/ sekundärer Abort

Von einem primären Abort wird gesprochen, wenn die betroffene Frau vor der Fehlgeburt noch keine Schwangerschaft erfolgreich ausgetragen hat.

Die Gruppe der sekundären Aborte umfasst Frauen, die vor der Fehlgeburt bereits ein lebendes Kind geboren haben.

2.4 Retrospektive Untersuchung

In die retrospektive Untersuchung wurden 130 Patientinnen mit rezidivierenden Spontanaborten ohne erkennbare Ursache aufgenommen. Es wurden Patientinnen eingeschlossen, die zwei oder mehr Spontanaborte vor der 13. SSW und/oder einen Spätabort erlitten hatten und in der untersuchten Schwangerschaft mit Heparin behandelt worden waren. Die Frauen waren im Zeitraum zwischen Januar 2006 und September 2009 in der Gerinnungsambulanz von Professor Dr. Dr. Kiesewetter (KV-Ambulanz, vormals Luisenstr. 10, 10117 Berlin, jetzt Mohrenstr. 6, 10117 Berlin) wegen unerfüllten Kinderwunsches in Behandlung gewesen. Die Frauen waren nach gründlicher, aber frustrierender Abklärung etwaiger Ursachen für die vorherigen Aborte, nach Feststellung einer erneuten Schwangerschaft zur Abklärung thrombophiler Risiken und schließlich zu einer Therapie in die Gerinnungsambulanz überwiesen worden. Die Patientinnen wurden nach den oben aufgeführten Kriterien aus der Datenbank der Ambulanz ausgewählt und in die Untersuchung aufgenommen.

Um Risikofaktoren für das Ereignis Abort bestimmen zu können, wurden die Patientinnen je nach Schwangerschaftsausgang in 2 Gruppen eingeteilt: Frauen mit einem weiteren Abort (Abortgruppe) und Frauen mit erfolgreicher Schwangerschaft (Geburtengruppe). Die Fallzahlen variieren wegen des Aufbaus der Studie immens und betragen in der Gruppe mit konsekutivem Abort $n= 20$ und in der Gruppe mit erfolgreicher Schwangerschaft $n= 127$.

2.5 Datenerfassung

Retrospektiv wurden aus den Krankenakten folgende Daten erfasst:

2.5.1 Anamnestische Daten

- Alter und Gewicht bei Erstuntersuchung
- Größe
- Raucher ja/nein
- Anzahl der Schwangerschaften
- Anzahl der Geburten
- Anzahl der Aborte bis zur 12.SSW
- Anzahl der Aborte nach der 12.SSW
- Zahl der Frühgeburten
- Zahl der Totgeburten

In einer früheren Schwangerschaft Vorkommen von:

- plazentarer Minderperfusion
- HELLP- Syndrom
- EPH- Gestose
- thromboembolischen Ereignissen
- TIA/ PRIND
- Sinusvenenthrombose
- Diabetes mellitus
- Hypertonie

2.5.2 Daten zur untersuchten Schwangerschaft

Die Patientinnen kamen jedes Trimester mindestens einmal zur Kontrolle des Schwangerschaftsverlaufs und des Blutbildes in die Gerinnungsambulanz. Für die Studie wurden für jedes Trimester folgende anamnestische Daten erhoben:

- Aktuelle SSW
- Aktuelles Gewicht
- Beginn der Behandlung mit Heparin
- Aktuelle Heparindosis
- Aktuelle ASS- Dosis
- Abort bis zum Ende der 12. SSW
- Abort nach der 12. SSW
- Frühgeburt
- Totgeburt

Auftreten von:

- Notches der A. uterina rechts und links
- placentare Widerstandserhöhung rechts und links
- HELLP- Syndrom
- EPH- Gestose

2.5.3 Thrombophile Risikofaktoren (Gerinnungsgenpolymorphismen)

Folgende hereditäre thrombophile Genpolymorphismen wurden als potentielle Risikofaktoren für den Ausgang Abort angesehen und ihre eventuelle hetero- oder homozygote Ausprägung bei den Patientinnen wurde erfasst.

Die thrombophilen Genpolymorphismen wurden im DNA- Labor der Gerinnungsambulanz und des Instituts für Transfusionsmedizin der Charité Berlin untersucht. Sie wurden unter Verwendung von DNA- Proben mit Hilfe von allelspezifischen Primerpaaren auf dem Thermocycler GeneAmp® 9700 (Applied Biosystems) detektiert.

2.5.3.1 Faktor- V- Leiden- Mutation

Die FVL- Mutation, deren Folge eine APC- Resistenz ist, ist die am häufigsten vorkommende Ursache einer Thrombophilie. Es besteht eine Punktmutation auf dem Gen für den Faktor V, wodurch das aktivierte Protein C (APC) sich nicht an den aktivierten Faktor V binden kann, um ihn abzubauen. Folglich kommt es zu einem Überangebot an Faktor V, dadurch zu einem Ungleichgewicht zwischen pro- und antikoagulatorischen Einflüssen und schließlich zu einer verstärkten Thrombusbildung.¹¹⁹

Laut Literatur besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der FVL- Mutation und rezidivierenden Aborten. Dies wurde bereits in Kapitel 1.4.5 erörtert.

2.5.3.2 Prothrombinmutation G20210A

Die Prothrombinmutation ist die am zweithäufigsten auftretende Thrombophilie. Es besteht ein Austausch einer Aminosäure auf dem Prothrombin- Gen, wodurch es zu einer vermehrten Produktion von Prothrombin kommt. Folglich ist die Prothrombinaktivität erhöht und es kommt zu einer gesteigerten Thrombingenerierung. Zusätzlich wird die Inaktivierung des aktivierten Faktor V durch APC gehemmt.¹¹⁹

Auch die Prothrombinmutation G20210A spielt eine ursächliche Rolle für das Auftreten von rezidivierenden Aborten. Siehe Kapitel 1.4.5.

2.5.3.3 FSAP- Marburg Mutation

Die Faktor VII aktivierende Protease, aktiviert, wie der Name schon sagt, den Faktor VII des Gerinnungssystems. Gleichzeitig aktiviert er auch die Prourokinase (single- chain plasminogen activator, urinary type - scuPA), die die Urokinase aktiviert und Plasminogen zu Plasmin umwandelt. Plasmin wiederum sorgt dafür, dass Fibrinogen abgebaut wird. Die FSAP sorgt demnach mit für das Gleichgewicht zwischen Gerinnung und Fibrinolyse. Bei der FSAP- Marburg Mutation (Gly511Glu Aminosäureaustausch nahe dem aktiven Zentrum im reifen FSAP Protein), besteht eine reduzierte Aktivität von FSAP, wodurch entstandene Thromben langsamer abgebaut werden.¹²⁰

Über den Zusammenhang zwischen der Mutation und rezidivierenden Aborten ist noch nicht viel bekannt. Die Möglichkeit, vor allem in Kombination mit anderen Thrombophilien, wird diskutiert, aber es fehlen aussagekräftige Studien.

2.5.3.4 PAI- 1 Mutation

Der Plasminogen- Aktivator- Inhibitor Typ 1 hemmt die Plasminaktivatoren t- PA und Urokinase und ist damit ein überaus wichtiger Fibrinolyse- Inhibitor. Er hat damit eine zentrale Bedeutung für das Vorkommen stabiler Thromben. Bei der Mutation kommt es zu einer erhöhten Transkriptionsrate des PAI- 1 und führt damit zu einem prokoagulatorischen Zustand.¹¹⁹

Die PAI- 1 Mutation wird im Zusammenhang mit dem HELLP- Syndrom, der Präeklampsie und Frühaborten genannt.

2.5.3.5 t- PA- Mutation

Der gewebespezifische Plasminogenaktivator (t- PA) aktiviert vorwiegend an Fibrin gebundenes Plasminogen und führt zu einer hauptsächlich lokalen Fibrinolyse. Beim Bestehen einer Mutation wird das Plasminogen nicht oder nur in geringem Ausmaß aktiviert, wodurch die prokoagulatorischen den antikoagulatorischen Faktoren überliegen und dadurch das Thromboserisiko erhöht ist.¹¹⁹

Ein Zusammenhang mit rezidivierenden Aborten wurde noch nicht beschrieben.

2.5.3.6 ACE- Mutation

Das Vorliegen einer ACE- Mutation bedingt einen erhöhten ACE- Plasmaspiegel. Dieser führt indirekt über Angiotensin II zu einem erhöhten PAI- 1- Spiegel. Es ergibt sich eine reduzierte Plasminaktivität und dadurch ein erhöhtes Thromboserisiko.

Die Mutation wurde bereits als Risikofaktor für Schwangerschaftsverluste genannt.^{121,122} Auch der Gestationshypertonus scheint mit der ACE- Mutation in Zusammenhang zu stehen.¹²³

2.5.3.7 Faktor V HR2- Mutation (Faktor V Genmutation H1299R)

Bei der Faktor V Genmutation H1299R handelt es sich um eine Mutation im Exon des Faktor V Gens. Auch bei dieser Variante des Faktor V zeigt sich eine schwere APC- Resistenz, wodurch es zu einer Übergerinnbarkeit kommt.

In Kombination mit weiteren thrombophilen Genpolymorphismen wird dieser Mutation ein Zusammenhang mit rezidivierenden Aborten zugesprochen.¹²⁴

2.5.4 Aktuelle Laborwerte

Zur Kontrolle des aktuellen Gerinnungsstatus, des Blutbildes mit Transferrinrezeptor, des CRP- Wertes, sowie der APAs wurde den Patientinnen regelmäßig Blut abgenommen. In seltenen Ausnahmefällen wurden Daten anderer Labore verwendet, wenn sich die Patientinnen z. B. im Ausland befanden oder zur Kontrolluntersuchung verhindert waren.

Von uns wurden, sofern die Daten vorhanden waren, für jedes Trimester und nach der Entbindung folgende Parameter erhobenⁱ:

2.5.4.1 Fibrinogen

Fibrinogen wird in der Leber gebildet und liegt im Blut als wasserlösliches Glykoprotein vor. Unter Thrombineinfluss wird durch proteolytische Abspaltung zweier Peptide (Fibrinopeptid A und B) vom Fibrinogenmolekül und Anlagerung der verbliebenen Fibrinmonomere das unlösliche Fibrinnetz geformt. Dieses wird dann durch den Faktor XIII stabilisiert, der ebenfalls von Thrombin aktiviert wird. Die Geschwindigkeit der Fibrinbildung wird hauptsächlich von der Thrombinkonzentration beeinflusst.

Fibrinogen gilt als Akute- Phase- Protein und ist bei jeder akuten oder chronischen Entzündung erhöht. Auch in der Schwangerschaft steigt die Konzentration des Fibrinogens stetig an und kann zum Ende der Schwangerschaft hin doppelt so hohe Werte erreichen wie im nicht-schwangeren Zustand.

Methode

Die Fibrinogenbestimmung wurde von dem Labor der Gerinnungsambulanz durchgeführt. Es wurde mit der koagulometrischen Methode nach Clauss am BCS®- System von Dade Behring, Siemens Healthcare Diagnostics bestimmt. Die Referenzbereiche während der Schwangerschaft sind wie folgt: 1.Trimester: 2,7- 5,3g/l, 2.Trimester: 3,0- 6,1g/l, 3.Trimester: 3,7- 7,3g/l.

ⁱ Die Informationen aus dem folgenden Kapitel entstammen dem Buch „Labor und Diagnose“ von Lothar Thomas.¹¹⁹

Die Methoden und Referenzbereiche sind Angaben des Herstellers des jeweiligen Gerätes. Die Normwerte für Schwangere entstammen einer Erhebung der Caplab GmbH.

2.5.4.2 Faktor VIII- Aktivität

Der Blutgerinnungsfaktor VIII, auch antihämophiler Faktor A, ist ein Alpha- 2- Globulin mit geringer Stabilität. Der Syntheseort des Glykoproteins ist nicht gesichert, aber es ist wahrscheinlich, dass er von Endothelzellen produziert wird. Der aktivierte Faktor VIII ist Cofaktor des aktivierten Faktor IX bei der Faktor X Aktivierung, der wiederum Prothrombin aktiviert. Das Faktor- VIII- Molekül ist nicht- kovalent an den von- Willebrand- Faktor gebunden, der den Faktor VIII im Plasma vor Proteolyse schützt. Der aktivierte Faktor VIII wird durch aktiviertes Protein C gespalten.

Ebenso wie das Fibrinogen zählt der Faktor VIII zu den Akute- Phase- Proteinen und ist bei entzündlichen Vorgängen erhöht. Gleich dem Fibrinogen, steigt auch der Faktor VIII während der Schwangerschaft an, erreicht aber keine Verdopplung des Normalwertes.

Methode

Mit dem BCS®- System von Dade Behring, Siemens Healthcare Diagnostics wurden die Faktor VIII Werte nach der chromogenen Methode im Labor der Gerinnungsambulanz bestimmt. Die Normwerte während der Schwangerschaft sind: 1.Trimester: 89- 243%, 2.Trimester: 118- 296%, 3.Trimester: 155- 380%.

2.5.4.3 D- Dimer Konzentration

Die in vivo Bildung von Fibrin und der nachfolgende fibrinolytische Abbau hinterlassen eine Reihe verschiedener quervernetzter Fibrinogenspaltprodukte. Sie entstehen durch lytische Wirkung von Plasmin auf Fibrinogen und Fibrin. Zu diesen gehört das D- Dimer. Das D- Dimer gilt als spezifischer Marker für eine stattgefunden Fibrinbildung durch Thrombin und anschließender Fibrinolyse durch Plasmin. Das fibrinolytische System ist ein Reparatursystem mit der Aufgabe, Blutgefäße durchgängig zu halten. In der Schwangerschaft sind die D- Dimere ständig leicht erhöht.

Methode

Auch das D- Dimer wurde mit dem BCS®- System von Dade Behring, Siemens Healthcare Diagnostics, in den Laboren der Gerinnungsambulanz bestimmt. Die Methode, die hierfür verwendet wurde, ist die latexverstärkte Turbidimetrie. Die Referenzwerte liegen während der Schwangerschaft in folgenden Bereichen: 1.Trimester: 0,17- 1,20mg/l, 2.Trimester: 0,32- 1,62mg/l, 3.Trimester: 0,57- 2,34mg/l.

2.5.4.4 Protein S- Aktivität

Das Protein S (gesamt) ist ein Vitamin K- abhängiges Plasmaprotein, das in der Leber gebildet wird. Es hat keine enzymatische Funktion, sondern wirkt als Kofaktor des aktivierten Protein C. Es spielt somit eine sehr wichtige Rolle für die Hemmung der Blutgerinnung. Protein S reguliert außerdem das Komplementsystem, wird für die Einleitung der Fibrinolyse benötigt und beeinflusst die Zellproliferation.

In der Schwangerschaft sinkt die Aktivität von Protein S kontinuierlich ab und trägt so zum prokoagulatorischen Zustand der Frauen bei.

Methode

Das Gesamt- Protein S wurde mithilfe des BCS®- Systems von Dade Behring, Siemens Healthcare Diagnostics im Labor der Gerinnungsambulanz koagulometrisch bestimmt. Die Normwerte während der Schwangerschaft sind wie folgt: 1.Trimester: 33- 88%, 2.Trimester: 33- 79%, 3.Trimester: 32- 74%.

2.5.4.5 PAI- Aktivität

Der Plasminogen- Aktivator- Inhibitor (PAI) ist ein einkettiges Glykoprotein, dass, je nach Typ, von Endothel, Plazenta, Leberzellen und Tumorzellen synthetisiert wird. Er kommt auch in den α - Granula der Thrombozyten und im Plasma vor, 80% davon in aktiver Form. PAI wird als eines der Schlüsselenzyme bei der Regulation der Fibrinolyse angesehen. Seine Substrate sind t- PA und u- PA, die jeweils inhibiert werden. Erhöhungen der PAI- Konzentration verstärken das Thromboserisiko.

In der Schwangerschaft ist ein Anstieg vor allem bei EPH- Gestose und Präeklampsie von Bedeutung. Ob ein Zusammenhang mit rezidivierenden Aborten besteht, ist noch nicht bekannt.

Methode

Die PAI- Aktivität wurde ebenfalls in den Laboren der Gerinnungsambulanz und mit dem BCS®- System von Dade Behring, Siemens Healthcare Diagnostics bestimmt. Es wurde die chromogene Methode angewendet. Die Normwerte während der Schwangerschaft sind wie folgt: 1. Trimester: 5,5- 15IU/ml, 2. Trimester: 6,2- 16,3IU/ml, 3. Trimester: 14- 28,8IU/ml.

2.5.4.6 Lupus- Antikoagulans

Das Lupus- Antikoagulans gehört der Gruppe der Antiphospholipid- Antikörper an und steht häufig in Zusammenhang mit dem APS. Es sind IgG oder IgM Immunglobuline, die negativ geladene, phospholipidbindende Plasmaproteine, wie Prothrombin, Protein C und S und β 2- Glykoprotein 1, binden und so maßgeblich an der Entstehung von Thrombosen beteiligt sind. Sein Vorkommen ist ein Kriterium für die Diagnose des APS und es muss in einem Abstand von 12 Wochen wiederholt nachgewiesen werden.

Methode

Das Lupus- Antikoagulans wurde mit dem BCS®- System von Dade Behring, Siemens Healthcare Diagnostics im Labor der Gerinnungsambulanz mit Hilfe der diluted Russells Viper Venom Test (dRVVT) Reagenz bestimmt. Auch in der Schwangerschaft sollte kein LA nachweisbar sein.

2.5.4.7 Cardiolipin- IgM- und IgG- Antikörper

Die Cardiolipin- Antikörper zählen wie das Lupusantikoagulans zu den Antiphospholipid- Antikörpern und sind, in einem Abstand von 12 Wochen wiederholt nachgewiesen, ein Kriterium für die Diagnose des APS.

Methode

Die Cardiolipin- Antikörper werden durch einen Enzymimmunoassay mit dem BEP III von Siemens nachgewiesen. Dies übernahm die Medizinische Versorgungszentrum Labor 28 AG. Die Referenzbereiche sind für Cardiolipin- IgM- Antikörper < 44U/ml und für Cardiolipin- IgG- Antikörper < 48U/ml.

2.5.4.8 CRP

Das CRP (C- reaktives Protein) ist ein Calcium- bindendes Protein, welches in der Leber synthetisiert wird und zu den Akute- Phase- Proteinen zählt. Es ist ein unspezifischer Entzündungsparameter und wird zur Beurteilung der Schwere entzündlicher Erkrankungen herangezogen. Das CRP bindet an eingedrungene Fremdstoffe und aktiviert Makrophagen und das Komplementsystem. Von allen Akute- Phase- Proteinen ist das CRP eines der sensitivsten.

Auch in der Schwangerschaft spricht ein Wert $>5\text{mg/l}$ für eine entzündliche Aktivität, und die Ursache sollte abgeklärt werden. Bei unseren Patientinnen wurde die NMH-Dosis erhöht, wenn das CRP deutlich angestiegen ist.

Methode

Die Medizinische Versorgungszentrum Labor 28 AG bestimmte das CRP aus den eingesandten Seren mithilfe des P- Moduls des Modulars DPPE. Die verwendete Methode ist der latexverstärkte, immunologische Trübungstest (Turbidimetrie). Der Normwert ist $< 5\text{mg/l}$.

2.5.4.9 Konzentration des löslichen Transferrinrezeptors

Der Transferrinrezeptor (TfR) ist ein integrales Membranglykoprotein. Die lösliche Form des Transferrinrezeptors (sTfR) entsteht als Folge einer Proteolyse und liegt im Plasma zusammen mit Transferrin als Komplex vor. Die Serumkonzentration von sTfR ist direkt proportional zur Konzentration des Rezeptors auf der Membran. Die Eisenaufnahme durch die Körperzellen wird durch Expression des TfR gesteuert. Wenn die intrazellulären Eisendepots aufgebraucht sind, wird mehr TfR exprimiert. Die Affinität des TfRs zu Transferrin hängt vom Beladungszustand des Transferrins ab. Da 80- 95% der Transferrinrezeptormoleküle in blutbildenden Zellen vorkommen, spiegelt die TfR-Konzentration den Eisenbedarf dieser Zellen wieder. Bei einem Eisenmangel, mit dem bei den meisten Schwangeren zu rechnen ist, steigt die Konzentration der löslichen Form des Transferrinrezeptors an, noch bevor es zu einem signifikanten Abfall der Hämoglobinkonzentration kommt. Demnach ist es von großer Wichtigkeit, diesen Wert regelmäßig zu kontrollieren.

Methode

Die Bestimmung der sTfR- Konzentration wurde von der Medizinische Versorgungszentrum Labor 28 AG übernommen. Das eingesandte Serum wurde nach dem Prinzip der Partikelverstärkten Nephelometrie am Behring Nephelometer BN II untersucht. Der Referenzbereich liegt zwischen $0,83\text{mg/l}$ und $1,76\text{mg/l}$ und verändert sich in der Schwangerschaft kaum. In der 16. SSW ist bei 50% ein Wert unterhalb der unteren Norm zu finden. In den letzten SSW können Werte erreicht werden, die oberhalb der Norm liegen.

2.5.4.10 Leukozyten

Leukozyten sind Teil des Immunsystems und gehören zur spezifischen und unspezifischen Immunabwehr. Sie sind in drei Typen von Granulozyten sowie Monozyten und Lymphozyten zu unterteilen. Man findet sie im Blut, im Knochenmark, wo sie gebildet werden, in den lymphatischen Organen und in anderen Körpergeweben. Reaktive Leukozytosen treten bei Infektionen und Entzündungen auf. Auch in der Schwangerschaft sind die Leukozyten in der Regel erhöht, da es sich bei dem sich einnistenden Fetus um einen „Fremdkörper“ handelt.

Methode

Die Leukozyten wurden mittels laseroptischer Differenzierung und Impedanzmessung mit dem Cell- Dyn 3700 von Abbott im Labor der Gerinnungsambulanz und des Instituts für Transfusionsmedizin der Charité, Universitätsmedizin Berlin ermittelt. Der Referenzbereich bei nicht- Schwangeren ist 4-10 G/l. In der Schwangerschaft sind die Werte wie folgt: 1. Trimester: 3- 15G/l, 2. Trimester: 6- 16G/l, 3. Trimester: 20- 30G/l.

2.5.4.11 Hämoglobin

Als Hämoglobin (Hb) wird der eisenhaltige, rote Blutfarbstoff im Zytoplasma der Erythrozyten bezeichnet. Hb macht über 95% des Gesamtproteins im Erythrozyten aus und befähigt diese zum effizienten O₂- Transport. Das Protein des Hb ist ein Tetramer aus zwei α- und zwei β-Untereinheiten. Jede dieser Untereinheiten trägt eine Eisen(II)-haltige Hämgruppe die für die Sauerstoffbindung verantwortlich ist.

Durch die enorme Zunahme des Blutvolumens während der Schwangerschaft und der damit verbundenen Verdünnung sinkt der Hb- Wert stark ab, so dass es oft notwendig ist, Eisen zu substituieren, damit mehr Hämoglobin synthetisiert werden kann.

Methode

Auch der Hämoglobinwert wurde im Labor der Gerinnungsambulanz und des Instituts für Transfusionsmedizin der Charité, Universitätsmedizin Berlin mit dem Abbott Cell-Dyn 3700 mittels laseroptischer Differenzierung und Impedanzmessung bestimmt.

Die Normwerte für gesunde Frauen liegen bei 7,5- 9,9mmol/l. In der Schwangerschaft spricht man ab einem Wert von 6,8mmol/l von einer Anämie.¹²⁵

2.5.4.12 Thrombozyten

Thrombozyten sind kernlose Fragmente der Megakaryozyten, die den Wänden der Knochenmarksinus anliegen. Etwa 2/3 der ins Blut freigesetzten Thrombozyten zirkulieren frei, während 1/3 für den Bedarfsfall in der Milz gespeichert sind. Die Blutplättchen sind wichtig für die primäre Hämostase, indem sie einen Thrombozytenpfropf bilden und die Fähigkeit besitzen, nach Kontakt mit Fremdoberflächen, wie z.B. Kollagen, zu adhären und zu aggregieren. Auch durch die Freisetzung des vasokonstriktiven Serotonins tragen sie wesentlich zur Blutstillung bei. Durch ihren Gehalt an Phospholipiden sind sie ebenfalls an der plasmatischen Gerinnung beteiligt.

In der normal verlaufenden Schwangerschaft sinken die Thrombozytenzahlen. Bei 5% aller Frauen zeigt sich während der Schwangerschaft, vor allem im letzten Trimester, sogar ein Abfall von 15%. Dies ist für Mutter und Kind jedoch völlig unbedenklich. Bei einer Erstheparintherapie wird zwischen dem 5. und 21. Tag der Anwendung das Blutbild in regelmäßigen Abständen kontrolliert, um einen möglichen Thrombozytenabfall von mehr als 30% zu erkennen, was ein Hinweis auf eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II sein kann. Bei Zweit- oder Mehrfachanwendung von Heparin wird das Blut bereits ab dem 3. Tag der Einnahme kontrolliert.

Methode

Die Thrombozytenzahl wurde ebenfalls im Labor der Gerinnungsambulanz und des Instituts für Transfusionsmedizin der Charité, Universitätsmedizin Berlin mit laseroptischer Differenzierung und Impedanzmessung bestimmt. Es wurde der Cell-Dyn 3700 der Firma Abbott verwendet.

Die Normwerte liegen bei 150- 360G/l. In der Schwangerschaft nimmt die Thrombozytenzahl vom 5. Monat bis zur Entbindung um 11,9% ab. In der Regel unterschreitet sie den Referenzbereich aber nicht.

2.5.4.13 Übersicht über die erhobenen Parameter

Parameter	Methode	Referenzbereich	Normwerte in der Schwangerschaft
Fibrinogen	Koagulometrisch nach Clauss	1,8- 4,5g/l	1. Trim: 2,7 - 5,3g/l 2. Trim: 3,0 - 6,1g/l 3. Trim: 3,7 - 7,3g/l
Faktor VIII Aktivität	Chromogen	50- 175%	1. Trim: 89 - 243% 2. Trim: 118 - 296% 3. Trim: 155 - 380%
D- Dimer-Konzentration	Turbidimetrie	< 0,5mg/l	1. Trim: 0,17- 1,20mg/l 2. Trim: 0,32- 1,62mg/l 3. Trim: 0,57- 2,34mg/l
Gesamt Protein S-Aktivität	Koagulometrisch	58- 130%	1. Trim: 33 - 88% 2. Trim: 33 - 79% 3. Trim: 32 - 74%
PAI- Aktivität	Chromogen	0,3- 3,5 IU/ml	1. Trim: 5,5- 15IU/ml 2. Trim: 6,2- 16,3IU/ml 3. Trim: 14- 28,8IU/ml
Lupus-Antikoagulans	dRVVT Reagenz	Negativ	Negativ
Cardiolipin- IgG-AK	Enzymimmunoessay	< 48U/ml	< 48U/ml
Cardiolipin- IgM-AK	Enzymimmunoessay	< 44U/ml	< 44 U/ml
CRP	Turbidimetrie	< 5mg/l	< 5mg/l
Löslicher Transferrinrezeptor	Partikelverstärkte Nephelometrie	0,83 - 1,76mg/l	1.& 2. Trim: evtl. < 0,83mg/l 3. Trim: evtl. > 1,76mg/l
Leukozyten	Laseroptische Diff. & Impedanzmessung	4 - 10G/l	1. Trim: 3 - 15G/l 2. Trim: 6 - 16G/l 3. Trim: 20 - 30G/l
Hämoglobin	Laseroptische Diff. & Impedanzmessung	7,5- 9,9mmol/l	> 6,8mmol/l
Thrombozyten	Laseroptische Diff. & Impedanzmessung	150.000- 360.000/µl	Ab dem 5. Monat: Abnahme um 11,9%

Tabelle 6: Übersicht der ausgewählten Parameter mit Labormethode und Normwerten für gesunde und für schwangere Frauen

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Software Stata 10.1 for Windows (Stata Corp., College Station, Texas, USA).

Um festzustellen, ob einer der erfassten Parameter Einfluss auf den Eintritt eines Abortes in der aktuellen Schwangerschaft besitzt, wurde diese Hypothese zuerst mittels eines univariaten Tests analysiert. Dafür wurde der t- Test für unabhängige Stichproben bei annähernd normalverteilten, der Mann- Whitney- Test bei offensichtlich nicht-normalverteilten und der exakte Test nach Fischer bei kategorisierten Daten angewendet. $P < 0,05$ wurde als Signifikanzniveau festgelegt.

Ausgehend von den Parametern, die nach univariater Statistik einen möglichen Einfluss auf das Eintreten eines Abortes haben ($p < 0,10$), wurde anschließend eine multivariate Statistik in Form einer logistischen Regression durchgeführt, bei der schrittweise die nicht-signifikanten Parameter ($p > 0,10$) entfernt wurden.

Ziel der logistischen Regression ist es aufzuzeigen, in wieweit die abhängige Variable (Abort: ja/nein) auf die Ausprägung der erklärenden Variablen zurückzuführen ist.

$P < 0,10$ wurde als signifikant erachtet. So lassen sich die Parameter festlegen, mit deren Hilfe man die Wahrscheinlichkeit, einen Abort zu erleiden, abschätzen kann.

3 Ergebnisse der Untersuchungen

3.1 Anamnestische Daten des Patientenkollektivs

In dem Zeitraum zwischen 2006 und 2009 erfüllten 130 Patientinnen die oben genannten Kriterien und konnten in die Untersuchung eingeschlossen werden. Diese 130 Patientinnen hatten 147 Schwangerschaften, die ausgewertet wurden. In der Folge werden die 16 Frauen, die 2 oder mehr Schwangerschaften unter Heparintherapie hatten, für jede dieser Schwangerschaften als neue Patientin eingeschlossen, da sich die anamnestischen Daten bei jeder Schwangerschaft wieder ändern.

3.1.1 Alter

Die Patientinnen waren bei Feststellung der Schwangerschaft zwischen 18 und 44 Jahre alt (4 Patientinnen waren zwischen 18 und 20 Jahre alt, 15 Patientinnen zwischen 21 und 25 Jahre, 27 Patientinnen zwischen 26 und 30 Jahre, 47 Patientinnen zwischen 31 und 35 Jahre, 44 Patientinnen zwischen 36 und 40 und 10 Patientinnen waren älter als 40 Jahre). Das mittlere maternale Alter betrug 32,9 Jahre.

Der Großteil der Patientinnen (63%) war zwischen 31 und 40 Jahren alt.

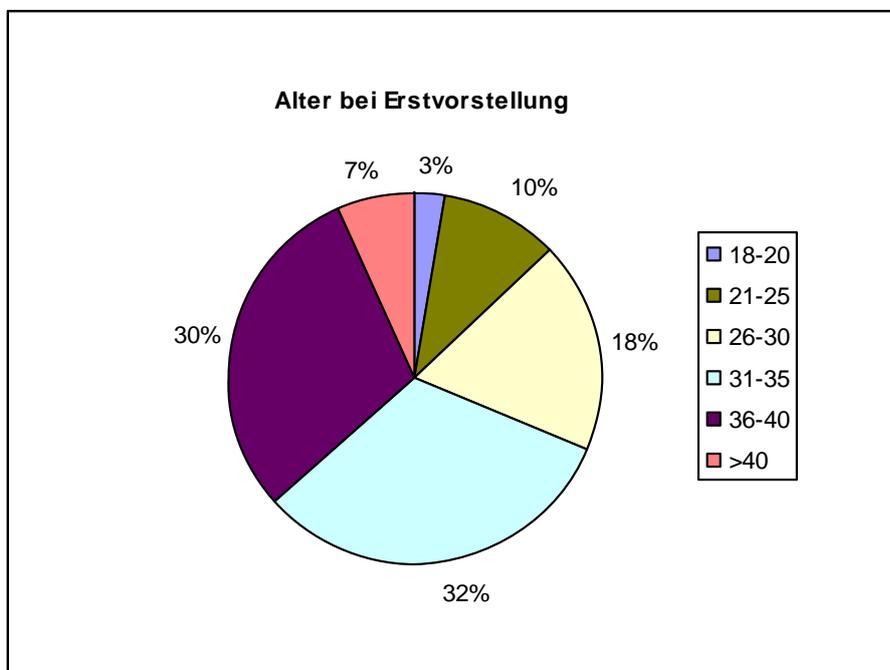


Abb. 2: Alter bei Erstvorstellung

3.1.2 Rauchverhalten

18 der 147 Patientinnen rauchten zum Zeitpunkt ihrer Schwangerschaft. 10 waren Ex-Raucher und wurden für die Statistik als Nichtraucher behandelt.

1/3 der aktiv rauchenden Patientinnen erlitt unter Therapie einen erneuten Abort. Von diesen 6 Frauen hatten 5 auch in der Anamnese noch keine Geburt. Alle 6 Patientinnen leiden unter einer Form der untersuchten Thrombophilien.

3.1.3 Anzahl der vorherigen Schwangerschaften und Geburten

Vor der Betreuung waren bei den 147 Patientinnen 533 Schwangerschaften anamnestisch bekannt. 4 Patientinnen hatten 1 Schwangerschaft in der Vorgeschichte, 39 Frauen waren zweimal schwanger. 37 Patientinnen hatten 3 Schwangerschaften, 32 Frauen hatten 4 Schwangerschaften, 23 Frauen waren fünfmal schwanger und 12 Patientinnen hatten mehr als 5 Schwangerschaften.

Von diesen 533 Schwangerschaften wurden insgesamt 118 Kinder geboren (das entspricht einer Lebendgeburtenrate von 22%). Im Durchschnitt hatte jede der Frauen 3,6 Schwangerschaften, von denen 0,8 Kinder geboren wurden. (Geburtengruppe 0,75, Abortgruppe 1)

64 Patientinnen hatten noch nie eine Schwangerschaft erfolgreich ausgetragen (primäre Aborte).

	Patientinnen insgesamt (n= 147)	Geburtengruppe (n= 127)	Abortgruppe (n= 20)
Keine Geburt	44% (64)	43% (55)	45% (9)
Eine Geburt	40% (59)	43% (54)	25% (5)
Zwei Geburten	11% (17)	10% (13)	20% (4)
Drei Geburten	3% (4)	2% (3)	5% (1)
Vier Geburten	1%(2)	1% (1)	5% (1)
Fünf Geburten	1%(1)	1% (1)	-
Geburten insgesamt	118	98	20

Tabelle 7: Übersicht über die Anzahl von Geburten in der Anamnese

3.1.4 Anzahl der Frühaborte

Von den 533 anamnestisch erhobenen Schwangerschaften endeten 373 in einem Frühabort. 41 endeten in einem Spätabort.

Von den 147 Patientinnen hatten vor der Therapie mit Heparin 8 Frauen (5%) einen Frühabort und zusätzlich einen Spätabort erlitten. 47% (n=69) hatten zwei Frühaborte, von denen 13 (9%) auch einen Spätabort hatten. 38 Frauen (35%) hatten vor der Heparintherapie drei Frühaborte. Von diesen 38 hatten vier Patientinnen ebenfalls einen Spätabort erlitten. Es gab 16 Patientinnen (11%) die anamnestisch vier Frühaborte hatten. Eine von diesen 16 (0,7%) hatte auch einen Spätabort. 4% (n=6) hatten mehr als fünf Frühaborte erlitten. Einen Spätabort hatte von diesen sechs Frauen keine erlitten. Das Maximum lag bei 10 Fehlgeburten. 10 Patientinnen (7%) hatten keinen Frühabort, sondern einen Spätabort erlitten.

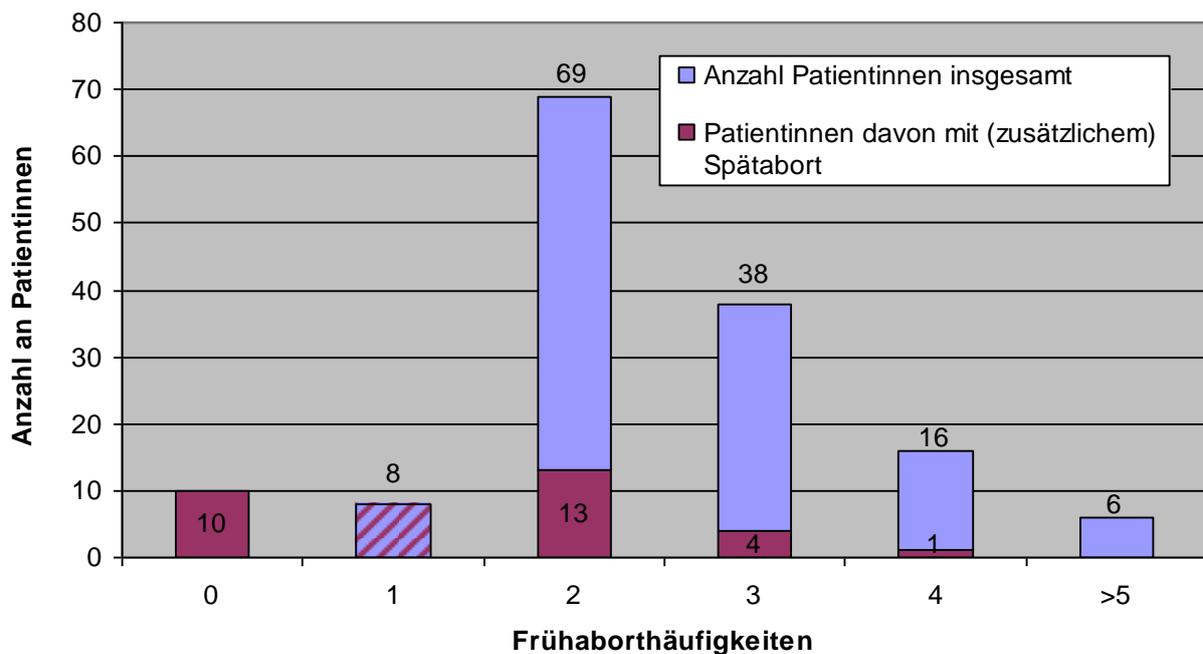


Abb. 3: Aborthäufigkeiten in der Anamnese

3.1.5 Anzahl der Spätaborte

Im Patientenkollektiv waren 32 Frauen, die vor der Therapie mit NMH einen Spätabort erlitten hatten. 24 dieser Frauen hatten ebenfalls einen oder mehrere Frühaborte. Die anderen 8 hatten keinen zusätzlichen Frühabort erlitten.

Es gab drei Patientinnen, die zwei Spätaborte gehabt haben. Eine von diesen Frauen hatte zudem zwei Frühaborte.

Eine Patientin hatte drei Spätaborte erlitten. Diese Frau hat zusätzlich einen Frühabort gehabt.

3.1.6 Zahl der Früh- und Totgeburten

Es gab acht Frauen, die eine Frühgeburt hatten. Eine Frau hatte in der Anamnese zwei Frühgeburten. Eine Patientin hatte vor der Therapie eine Totgeburt erlitten.

3.1.7 Komplikationen in den vorangegangenen Schwangerschaften

8 Patientinnen hatten in den vorangegangenen Schwangerschaften ein thromboembolisches Ereignis. 7 dieser Frauen hatten eine Frühgeburt. Die achte hatte zwei Frühgeburten. Bei zwei Patientinnen trat ein HELLP- Syndrom auf. Drei Patientinnen hatten eine EPH- Gestose. Eine Patientin leidet an arterieller Hypertonie. Keine der Frauen litt in der Vorgeschichte an einem Hirninsult, einer Sinusvenenthrombose oder an einem Diabetes mellitus.

3.2 Beginn der Heparintherapie

Sobald bei den Patientinnen die Schwangerschaft bekannt war, wurde mit der Heparintherapie begonnen. Nicht alle Patientinnen konsultierten zu Beginn der Schwangerschaft die Gerinnungsambulanz, so dass bei einigen Frauen erst im 2. Trimester mit der NMH- Gabe begonnen wurde.

Bei 131 Patientinnen (89%) wurde die Heparin- Gabe im 1. Trimenon begonnen. Mehr als die Hälfte der Patientinnen (60%, n=88) begann die Therapie zwischen der 4.-6. Woche. Bei 12 Frauen (8%) wurde schon ab der ersten Schwangerschaftswoche mit der Therapie angefangen. 16 Frauen (11%) begannen die Therapie erst im 2. Trimenon. Im Mittel begann die Gabe in der 6,7. SSW. Abbildung 4 ist die genaue Verteilung zu entnehmen:

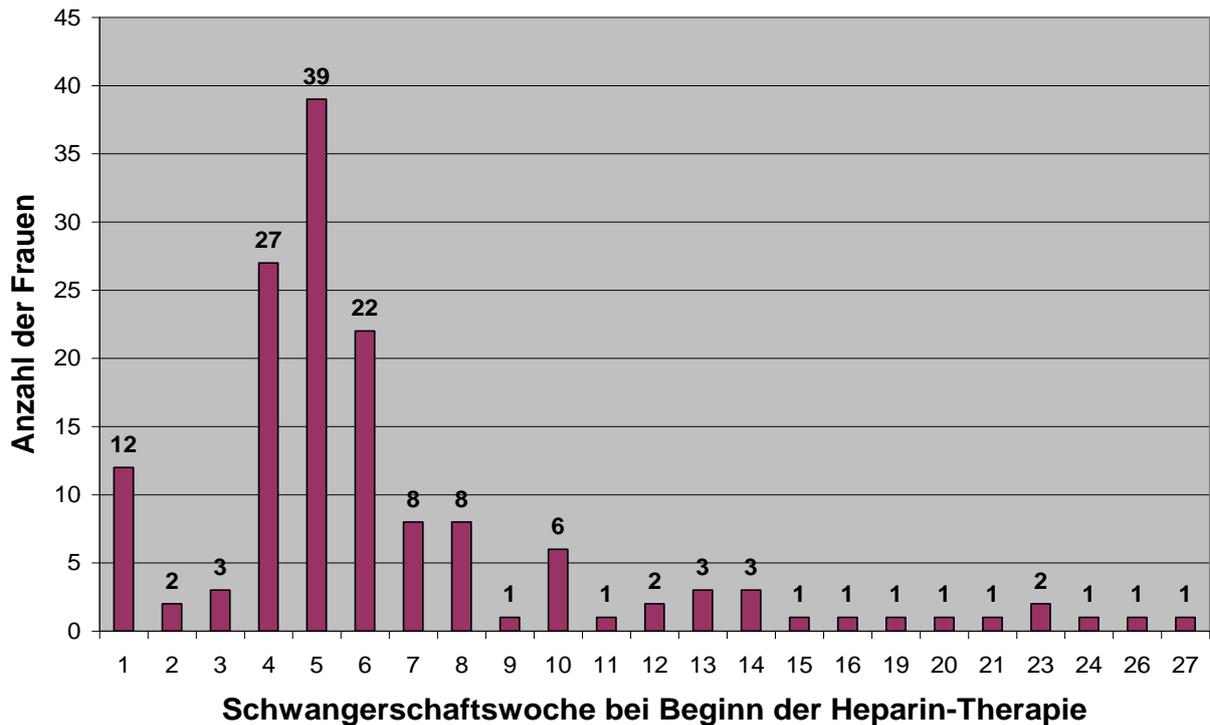


Abb. 4: Zeitpunkt des Beginns der Heparin- Gabe

Die Heparin- Gabe wurde bis mindestens vier Wochen nach Entbindung fortgesetzt, da ein Drittel aller Schwangerschafts- assoziierten Thrombosen in der postpartalen Periode auftritt.^{126,127} Da die Postpartalphase im Verhältnis zur Schwangerschaft jedoch sehr viel kürzer, ist das Risiko pro Zeit, im Puerperium eine venöse Thrombose zu erleiden, ungefähr dreifach höher als während der Schwangerschaft.

Die tägliche Basisdosis war eine einmalige Injektion von 5000I.E. NMH. Bei 13 Patientinnen wurde auf Grund der schweren Abortanamnese die Dosis von 10.000I.E. NMH täglich gewählt. Von diesen Patientinnen hatte in der untersuchten Schwangerschaft keine einen Abort. 3 Patientinnen bekamen 2500I.E. NMH. 2 Frauen bekamen 2850I.E. und eine Patientin bekam 4000I.E. NMH. 5 Patientinnen bekamen anstelle eines NMH, Fondaparinux, ein Heparin- Analogon, in einer täglichen Dosis von 2,5- 7,5I.E.. Im Rahmen der Therapie war es nicht zu Überempfindlichkeitsreaktionen, schweren Blutungen oder zum Auftreten einer HIT gekommen. 9 Patientinnen erhielten zusätzlich einmal täglich 100mg Aspirin.

3.3 Ausgang der untersuchten Schwangerschaften (Geburt vs. Abort)

Von den 147 untersuchten Schwangerschaften wurden 127 (86,4%) erfolgreich ausgetragen. Von diesen 127 Kindern sind 122 (96%) zeitgerecht zur Welt gekommen. 20 Schwangerschaften (13,6%) endeten in einem Abort. 18 Aborte ereigneten sich im ersten Trimenon. 2 Aborte ereigneten sich nach der 12. SSW.

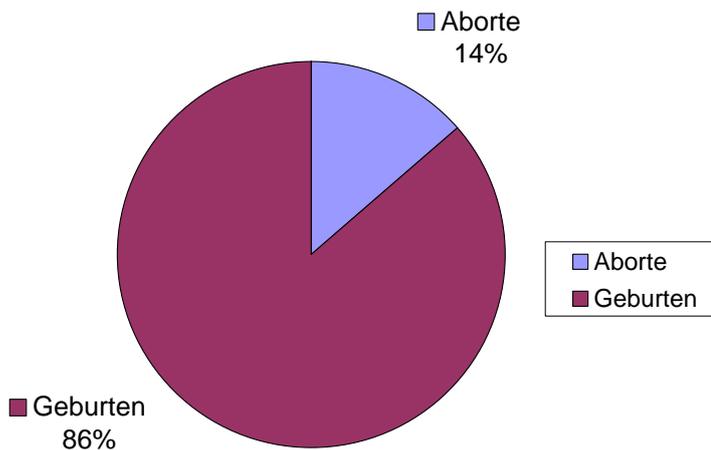


Abb. 5: Geburt- und Aborthäufigkeiten insgesamt

Wenn man nur die Frauen betrachtet, die ≥ 3 Aborte in der Anamnese hatten, dann zeigt sich keine signifikante Veränderung der Werte. 60 Frauen hatten ≥ 3 Frühaborte in der Vorgeschichte. Von diesen 60 Schwangerschaften wurden 50 (83%) erfolgreich beendet. 10 Schwangerschaften (17%) endeten im Abort.

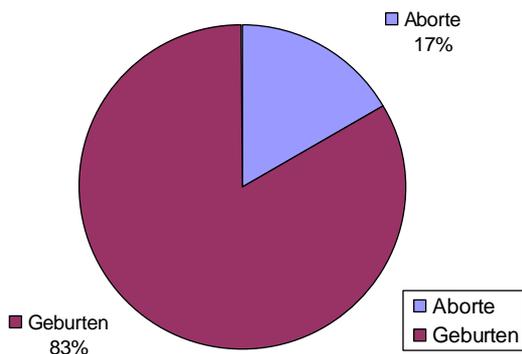


Abb. 6: Geburt und Aborthäufigkeiten bei ≥ 3 Frühaborten in der Vorgeschichte

Betrachtet man nur die Nulliparae (primäre Aborter) dann sind auch hier die Zahlen vergleichbar: von den 147 Frauen, waren 64 Nullipara. 55 (86%) brachten ein gesundes Kind zur Welt und 9 (14%) mussten erneut einen Abort erleiden.

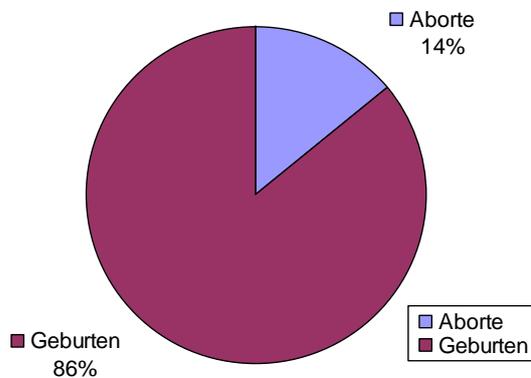


Abb. 7: Geburt- und Aborthäufigkeiten bei primären Abortern

Betrachtet man nur die Patientinnen, die Spätaborte hatten, sind die Zahlen wie folgt: 36 Frauen hatten einen oder mehr Spätaborte. Davon haben 32 (89%) ein Kind ausgetragen und 4 (11%) hatten einen weiteren Abort. Von den 10 Patientinnen, die in der Anamnese nur einen Spätabort und keinen Frühabort hatten, haben 9 (90%) die Schwangerschaft erfolgreich beendet und nur 1 (10%) hatte einen weiteren Abort.

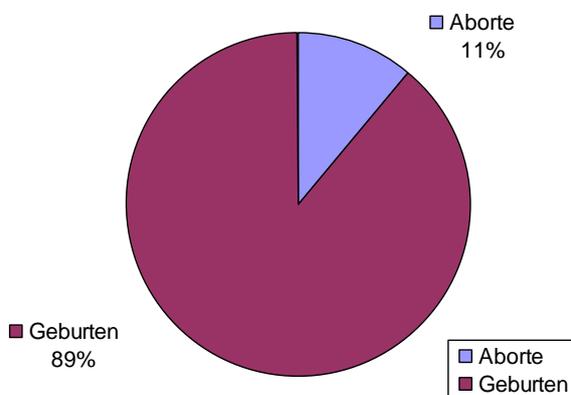


Abb. 8: Geburt- und Aborthäufigkeiten bei anamnestischen Spätaborten

3.4 Mögliche Risikofaktoren für die Variable Abort

Wir verglichen die erhobenen Parameter in beiden Gruppen (Geburtengruppe und Abortgruppe), um Risikofaktoren für das Ereignis Abort zu bestimmen.

3.4.1 Alter

Abort	n	Mittelwert (Jahre)	95% CI
nein	127	33,0	32- 34
ja	20	32,3	29,7- 35
p= 0,6498			

Tabelle 8: Statistik des Alters

Es handelt sich um 147 Frauen mit 2 oder mehr Aborten. Der Einfluss des Alters auf das Eintreten eines Abortes wurde mittels eines t- Testes analysiert. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt 0,6498. Da dieser Wert größer als 0,05 ist, hat das Alter keinen signifikanten Einfluss.

3.4.2 Aktiver Nikotinabusus

	Kein Abort	Abort	Gesamt
Nichtraucher	114 89%	14 11%	128 100%
Raucher	12 67%	6 33%	18 100%
Gesamt	126 86%	20 14%	146 100%

Tabelle 9: Statistik des aktiven Nikotinabusus

Von einer Patientin fehlt die Angabe.

Es wurde der Einfluss des aktiven Rauchens auf das Eintreten eines Abortes mittels Fischers exaktem Test analysiert. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt $p= 0,020$. Da dieser Wert kleiner als 0,05 ist, hat das Rauchen einen signifikanten Einfluss.

Die anschließende logistische Regression ($p = 0,050$, $OR = 4,026$) besagt, dass Raucherinnen ein vierfach erhöhtes Risiko haben, trotz regelrechter Antikoagulation, einen weiteren Abort zu erleiden.

3.4.3 Anzahl der vorangegangenen Geburten

Abort	n	Rangsumme	erwartet
nein	127	9299,5	9398
ja	20	1578,5	1480
p= 0,5464			

Tabelle 10: Statistik der vorangegangenen Geburten

Mittels des Mann-Whitney-Tests wurde untersucht, ob die Anzahl der anamnestisch erfolgten Geburten Einfluss auf die Variable Abort hat. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,5464$ zeigte sich keine Signifikanz.

3.4.4 Anzahl der vorangegangenen Aborte

Abort	n	Rangsumme	erwartet
nein	127	9254	9398
ja	20	1624	1480
p= 0,3857			

Tabelle 11: Statistik der vorangegangenen Aborte

Ebenfalls mit dem Mann-Whitney-Test wurde der Einfluss der vorangegangenen Aborte auf das Ereignis Abort untersucht. Die Zahl der Aborte hat mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,3857$ keinen signifikanten Einfluss.

3.4.5 Beginn der Antikoagulation

Abort	n	Mittelwert (SSW)	95% CI
nein	127	7,1	6,1- 8,0
ja	20	4,2	3,6- 4,8
p= 0,0000			

Tabelle 12: Statistik des Beginns der Antikoagulation

Der Zeitpunkt des Beginns der Antikoagulation mit NMH wurde mit einem t- Test analysiert und es zeigt sich, dass es einen hochsignifikanten Einfluss auf den Verlauf der Schwangerschaft ($p= 0,0000$) gibt. Mit jeder Woche, in der die Heparintherapie später begonnen wird, sinkt das Risiko eines Aborts um 20%. Dabei handelt es sich jedoch nicht um einen Kausalzusammenhang, sondern um ein reines Selektionsphänomen: Patienten mit einem späteren Beginn der Antikoagulation sind in soweit selektiert, als dass bei Ihnen ein früherer Abort (vor der Heparinisierung) ausgeschlossen ist.

Es ist folglich keine Aussage über den Zusammenhang des Beginns der Therapie und dem Ereignis Abort zu treffen.

Bemerkenswerterweise wurde bei allen 20 Frauen, die einen Abort hatten, die Heparintherapie bereits vor der 7. SSW begonnen. Die Therapie wurde bei insgesamt 105 Patientinnen vor der 7. SSW begonnen. Das heißt, dass von den Frühheparinisierten 81% eine erfolgreiche Schwangerschaft hatten. Demhingegen wurde bei 100% der Frauen, die ab der 7. SSW Heparin erhalten haben ein Abort verhindert.

3.4.6 Aktuelle Laborwerte

3.4.6.1 D- Dimer- Konzentration im 1. Trimenon

Abort	n	Mittelwert (mg/l)	95% CI
nein	113	0,76	0,67- 0,84
ja	16	0,57	0,44- 0,7
p= 0,0185			

Tabelle 13: Statistik des D- Dimers

Bei 18 Patientinnen fehlte die Angabe des Wertes.

Bei der Abortgruppe hat sich im t- Test eine im Mittel signifikant ($p= 0,0185$) niedrigere D- Dimer- Konzentration gezeigt als bei der Geburtengruppe. In der dem t- Test folgenden logistischen Regression zeigt sich jedoch, dass die D- Dimer- Konzentration mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p= 0,4037$ keinen Einfluss auf den Ausgang Abort hat.

3.4.6.2 Fibrinogen- Konzentration im 1. Trimenon

Abort	n	Mittelwert (g/L)	95% CI
nein	112	4,21	4,03- 4,38
ja	16	3,86	3,24- 4,48
p= 0,2737			

Tabelle 14: Statistik des Fibrinogens

Von 19 Patientinnen fehlte die Angabe des Wertes.

Mittels des t- Tests wurde berechnet, dass die Fibrinogen- Konzentration mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p= 0,2737$ keine Aussagekraft hinsichtlich des Ereignisses Abort hat.

3.4.6.3 CRP- Konzentration im 1. Trimenon

Abort	n	Mittelwert (mg/L)	95% CI
nein	99	5,5	4,5- 6,5
ja	16	4,8	2,9- 6,7
p= 0,4928			

Tabelle 15: Statistik der CRP- Konzentration

Es fehlten die Werte von 32 Patientinnen.

Die Signifikanz der CRP- Konzentration hinsichtlich der Vorhersagekraft für das Ereignis Abort wurde mittels t- Test bestimmt. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p= 0,4928$ spielt das CRP jedoch keine Rolle für die Variable Abort.

3.4.6.4 Protein S- Aktivität

Der Normwert von Protein S in der Normalbevölkerung liegt bei 58- 130%. In der Schwangerschaft sinkt die Aktivität im Rahmen der Akute- Phase- Reaktion. Wie Abbildung 6 zu entnehmen, ist die Protein S- Aktivität in der Geburtengruppe im Laufe der Schwangerschaft, wie erwartet, kontinuierlich gesunken und nach der Entbindung wieder angestiegen.

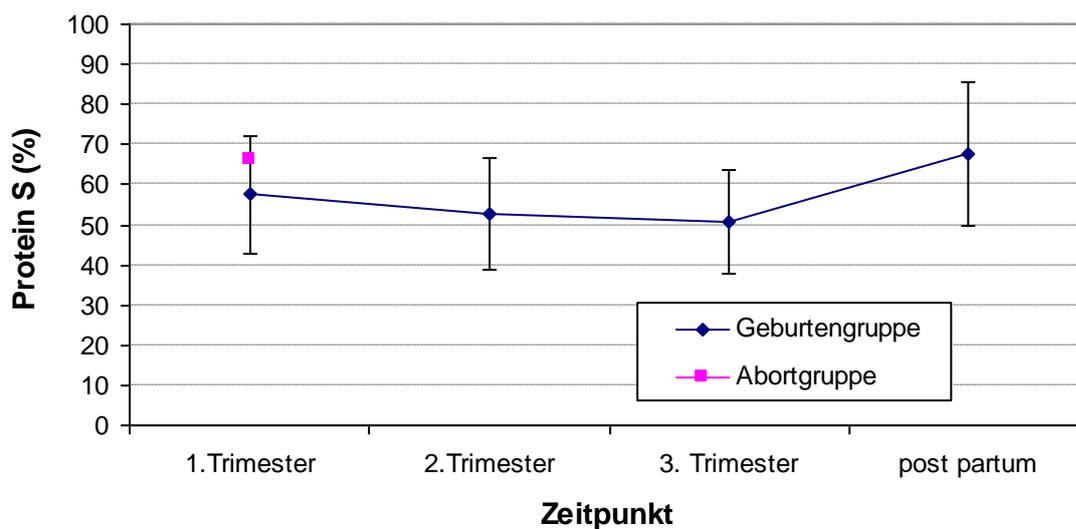


Abb. 9: Protein S- Verlauf während der Schwangerschaft

Protein S- Aktivität im ersten Trimenon:

Abort	n	Mittelwert (%)	95% CI
nein	111	58	55- 60
ja	16	66	56- 76
p= 0,0887			

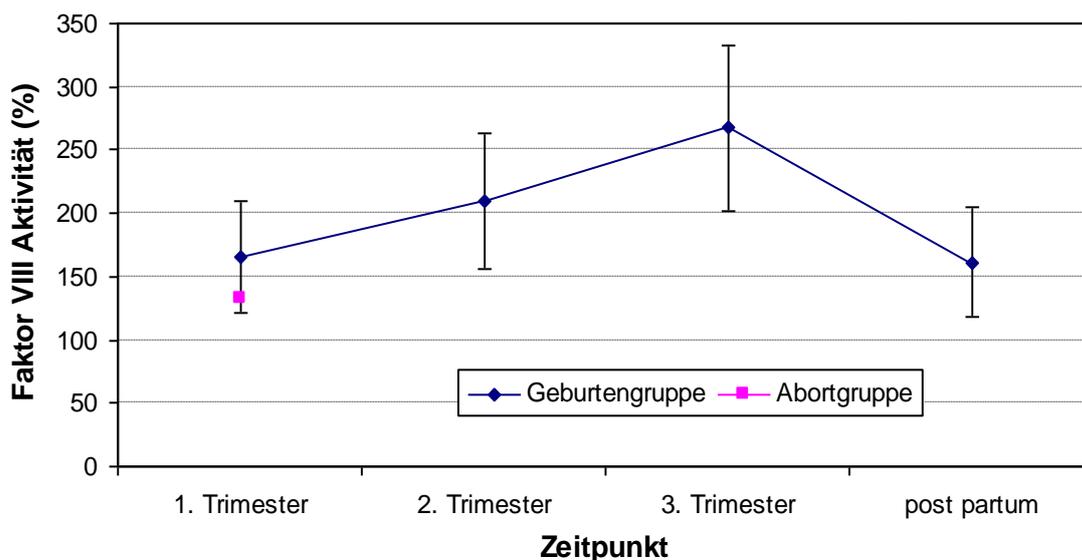
Tabelle 16: Statistik der Protein S- Aktivität

Von 20 Patientinnen fehlte die Angabe des Wertes.

Wie erwartet, wurde bei der Abortgruppe eine im Mittel höhere Protein S- Aktivität im 1. Trimenon nachgewiesen als in der Geburtengruppe (66% vs. 58%, siehe Abb. 6). Die dem t- Test folgende logistische Regression hat die Protein S- Aktivität als einen signifikanten Marker ($p = 0,061$) hervorgehoben. Je größer die Protein S- Aktivität zu Beginn der Schwangerschaft ist, desto höher ist das Risiko, einen Abort zu erleiden.

3.4.6.5 Faktor VIII- Aktivität

Der Normalwert der Faktor VIII- Aktivität beträgt 50- 175%. Während der Schwangerschaft steigt die Aktivität im Rahmen der Akute- Phase- Reaktion an. Der Verlauf des Faktor VIII in den Studiengruppen ist Abbildung 7 zu entnehmen:

**Abb. 10:** Faktor VIII- Aktivität im Verlauf der untersuchten Schwangerschaften.

Faktor VIII- Aktivität im ersten Trimenon:

Abort	n	Mittelwert (%)	95% CI
nein	113	165	157- 174
ja	16	132	116- 149
p= 0,0011			

Tabelle 17: Statistik der Faktor VIII- Aktivität

Es fehlte die Angabe von 18 Patientinnen.

Bei den Patientinnen, die einen Abort erlitten, war die Faktor VIII- Aktivität im ersten Trimenon im Mittel signifikant niedriger als bei den Patientinnen mit erhaltener Schwangerschaft. In der logistischen Regression wurde $p = 0,020$ errechnet. Das bedeutet, dass je kleiner die Faktor VIII- Aktivität zu Beginn der Schwangerschaft ist, desto höher ist das Abortrisiko.

3.4.6.6 Leukozyten- Konzentration im 1. Trimenon

Abort	n	Mittelwert (10e9/l)	95% CI
nein	107	8,3	7,9- 8,7
ja	18	8,0	6,7- 9,3
p= 0,6253			

Tabelle 18: Statistik der Leukozyten- Konzentration

Es fehlten die Werte von 22 Patientinnen.

Die Leukozyten- Konzentration wurde mittels eines t- Testes auf ihren Einfluss auf das Eintreten eines Abortes untersucht. Es zeigte sich keine Signifikanz für die Leukozyten- Konzentration, da $p= 0,6253$ ist.

3.4.6.7 Hämoglobin- Konzentration im 1. Trimenon

Abort	n	Mittelwert (mmol/l)	95% CI
nein	107	7,9	7,8- 8,0
ja	17	7,9	7,6- 8,3
p= 0,6947			

Tabelle 19: Statistik der Hämoglobin- Konzentration

Bei 23 Patientinnen waren keine Werte vorhanden.

Auch die Hämoglobin- Konzentration wurde mittels eines t- Testes auf ihren Einfluss auf das Eintreten eines Abortes untersucht. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt 0,6947. Da der Wert größer als 0,05 ist, hat die Hämoglobin- Konzentration keinen signifikanten Einfluss.

3.4.6.8 Thrombozyten- Konzentration im 1. Trimenon

Abort	n	Mittelwert (10e9/l)	95% CI
nein	108	273	260- 286
ja	18	272	239- 304
p= 0,9391			

Tabelle 20: Statistik der Thrombozyten- Konzentration

Es fehlten die Werte von 21 Patientinnen.

Hier wurde der Einfluss der Thrombozyten- Konzentration auf das Eintreten eines Abortes mittels eines t- Testes analysiert. Da die Irrtumswahrscheinlichkeit 0,9391 beträgt, hat sie keinen signifikanten Einfluss.

3.4.7 Thrombophile Genpolymorphismen

	Insgesamt (n= 147)	Geburtengruppe (n=127)	Abortgruppe (n=20)	p-Wert
Faktor V Leiden	26	24	2	0,341
Prothrombin- Mutation	7	5	2	0,243
FSAP- Marburg Variante	12	11	1	1,000
PAI- Mutation	109	93	16	0,678
t- PA- Mutation	114	104	10	0,010
ACE- Mutation	108	94	14	0,394
Faktor V HR2- Mutation	20	17	3	0,788

Tabelle 21: Übersicht über die thrombophilen Genpolymorphismen

Nur eine Patientin wurde auf alle dieser thrombophilen Parameter negativ getestet. Bei allen anderen (n=146) wurde jeweils einer oder mehrere der Genpolymorphismen nachgewiesen:

3.4.7.1 Faktor- V- Leiden

21 Patientinnen sind heterozygote Träger der Faktor- V- Leiden Mutation. 5 Patientinnen sind homozygote Träger. Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt bei 0,341. Die Faktor- V- Leiden- Mutation hat damit keinen signifikanten Einfluss auf das Ereignis Abort.

3.4.7.2 Promthrombin- Mutation

7 Patientinnen sind heterozygote Träger der Prothrombin- Mutation. Es gibt keine Patientin mit homozygoter Mutation. Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt bei 0,243. Damit hat die Prothrombin- Mutation keinen signifikanten Einfluss.

3.4.7.3 FSAP- Marburg Variante

12 Patientinnen sind Trägerinnen der heterozygoten Ausprägung der FSAP- Marburg Variante. Es gibt keine Patientin mit homozygoter FSAP- Marburg Variante. Da $p=1,000$ konnte für die FSAP- Marburg Variante keine Signifikanz festgestellt werden.

3.4.7.4 PAI- Mutation

Die Mehrzahl der Frauen (65) leidet an einer heterozygoten PAI- Mutation. 44 Patientinnen sind Träger der homozygoten PAI- Mutation und 38 sind weder hetero- noch homozygote Träger. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt $p= 0,678$. Es besteht folglich keine signifikante Korrelation.

3.4.7.5 t- PA- Mutation

Fast die Hälfte der Frauen (45,6%), sind Träger der heterozygoten t- PA- Mutation. 47 Patientinnen (32%) sind homozygote Träger. 33 Patientinnen sind weder hetero- noch homozygote Träger dieser Mutation. Im Exakten Test nach Fischer war für die t- PA- Mutation eine Signifikanz von $p= 0,010$ errechnet worden. In der folgenden logistischen Regression betrug $p= 0,171$ für homozygote und $p= 0,341$ für heterozygote Trägerinnen, so dass der Mutation keine Bedeutung für die Vorhersagbarkeit der Wahrscheinlichkeit eines Abortes zukommt.

3.4.7.6 ACE- Mutation

Ebenfalls 45,6% der Frauen sind heterozygote Träger der ACE- Mutation. 41 Patientinnen sind homozygote Träger. Da $p= 0,394$, liegt bei der ACE- Mutation kein signifikanter Zusammenhang vor.

3.4.7.7 Faktor V HR2- Mutation (Faktor V Genmutation H1299R)

18 Frauen sind heterozygote Träger der Faktor V HR2- Mutation. 2 Patientinnen sind homozygote Träger dieser. Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt bei $p= 0,788$. Es lässt sich demnach kein signifikanter Zusammenhang feststellen.

Hinsichtlich des Ereignisses Abort zeigte sich für keines der thrombophilen Merkmale eine Signifikanz. Es machte dabei keinen Unterschied, ob die Ausprägung homo- oder heterozygot ist.

3.4.8 Logistische Regression

Die logistische Regression wurde mit folgenden Parametern durchgeführt, die nach der univariaten Statistik eine mögliche Signifikanz ($p < 0,10$) gezeigt hatten: D- Dimer Konzentration, t- PA- Mutation, Raucher, F VIII- und Protein S- Aktivität.

Sowohl für die D- Dimere ($p = 0,83$), als auch für die t- PA- Mutation ($p = 0,34$) ließ sich in der Untersuchung keine Signifikanz nachweisen.

	Odds Ratio	p- Wert	95% CI
Raucher	4,02	0,050	1,0- 16,2
F VIII - Aktivität	0,98	0,020	0,96- 1,0
Protein S- Aktivität	1,04	0,061	0,99- 1,1

Tabelle 22: Logistische Regression

Die logistische Regression hat ergeben, dass Nikotinabusus der Patientinnen und die Aktivität von Protein S und Faktor VIII einflussnehmende Faktoren für das unerwünschte Ereignis Abort sind.

Alle anderen untersuchten Parameter, wie die thrombophilen Genpolymorphismen, das Alter oder die Anzahl der vorangegangenen Aborte bzw. Geburten zeigen keine Signifikanz hinsichtlich des Endereignisses Abort. Der Start der Antikoagulation wäre auch in der logistischen Regression mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,069$ als signifikant erkannt worden. Dies unterliegt aber wie in Kapitel 3.4.5 beschrieben einem statistischen Phänomen. Deshalb kann der Beginn der Therapie nicht als Parameter für die Früherkennung eines Abortes verwendet werden.

Raucherinnen haben ein vierfach erhöhtes Risiko, einen Abort zu erleiden. Je höher die Protein S- und je niedriger die Faktor VIII- Aktivität ist, umso mehr steigt das Risiko, einen Abort zu erleiden. Das bedeutet umgekehrt, dass eine adäquate Reaktion des Körpers auf die Schwangerschaft stattfinden muss. Und je ausgeprägter die typischen schwangerschaftsbedingten Veränderungen der Gerinnung sind (die Akute- Phase- Reaktion), desto geringer ist das Abortrisiko.

4 Diskussion

4.1 Heparintherapie

Rezidivierende Aborte stellen eine große psychische Belastung für die Frauen dar, denen sie widerfahren. Trotz der Häufigkeit dieses Problems und der Bedeutsamkeit einer Therapie, sowohl für die Patientinnen selbst, als auch für die Gesellschaft, gibt es keine einheitliche Therapiestrategie. Einige Kohortenstudien wiesen eine Verbindung zwischen hereditären Thrombophilien und rezidivierenden Aborten nach^{63,70,71} und es wurde gemutmaßt, dass in diesen Fällen die Therapie mit NMH von Nutzen sei. So wurden in den letzten Jahren viele Studien initiiert, die untersuchten, ob NMH eine Option für die Behandlung rezidivierender Aborte sind, die mit und ohne Kombination von thrombophilen Risikofaktoren auftreten. Jedoch wurde meist die Kombinationstherapie von NMH mit niedrig dosiertem Aspirin untersucht, da dieses Regime für die Behandlung von rezidivierenden Aborten bei Frauen mit APA- Syndrom bereits Therapie der Wahl ist.^{104,108} Unsere Untersuchung hingegen konzentrierte sich auf den Nutzen von NMH alleine, da gezeigt wurde, dass Heparine einige Eigenschaften besitzen, die dafür sprechen, dass sie rezidivierende Aborte verhindern können (Kapitel 1.7.1). Die von uns erhobene Lebendgeburtenrate von 86,4% ist den Zahlen, die man in einer Population mit normalen Schwangerschaften, ohne die Vorgeschichte rezidivierender Aborte, erwartet (87,2%)¹², sehr ähnlich.

Es ist umstritten, ob eine Behandlung nur mit NMH erfolgen sollte, mit NMH in Kombination mit Aspirin, mit Aspirin alleine oder gar nicht und welche Patientengruppen wie behandelt werden sollen. Ohne Therapie ist die Prognose für die betroffenen Schwangerschaften schlecht. Demzufolge sollte jedenfalls ein Therapieversuch unternommen werden und die bisherigen Studien zeigen, dass dieser Ansatz richtig ist. Trotz der vielen Studien der letzten Jahre, gab es dennoch keinen Nachweis der Wirksamkeit einer bestimmten Therapie. Es ist nicht eindeutig belegt, ob eine bestimmte Behandlungsoption die Abortrate senkt.

Wir untersuchten 147 Schwangerschaften von Frauen, die ≥ 2 Frühaborte oder mindestens einen Spätabort hatten. Ein positiver Thrombophilie- Status bei den Frauen war kein Kriterium für die Aufnahme in die Studie. Trotzdem konnten wir interessanterweise bei jeder Patientin, bis auf eine, einen thrombophilen

Genpolymorphismus nachweisen. Die am häufigsten vertretenen Thrombophilien waren hierbei die t-PA-Mutation, die PAI-Mutation und die ACE-Mutation. Diese Häufigkeit ist verglichen mit anderen Studien sehr ungewöhnlich, liegt aber daran, dass wir den Begriff Thrombophilie etwas weiter gefasst haben und auch Genpolymorphismen eingeschlossen haben, die in anderen Studien gar nicht untersucht werden. Demnach würde ein Teil unserer Patientinnen in anderen Studien nicht als „thrombophil“ angesehen werden, was sie bei uns jedoch sind. Dadurch ist unser Ergebnis eventuell nicht nur mit den thrombophilen Patientinnen der anderen Studien vergleichbar, sondern auch mit den Frauen ohne thrombophilen Risikofaktor.

Unsere Patientinnen wurden ab Feststellung der Schwangerschaft bis 4 Wochen post partum mit 5000 I.E. niedermolekularem Heparin täglich behandelt. Es wurde eine Lebendgeburtenrate von 86,4% erreicht. Die Abortrate lag demnach bei nur 13,6%. Dieser Wert entspricht im Vergleich mit der Literatur dem Wert von 0-1 Abort in der Vorgeschichte. Unsere Patientinnen hatten im Durchschnitt 2,6 Frühaborte oder 3 Fehlgeburten (Früh- und Spätaborte zusammengefasst) in der Anamnese. Laut Literatur hätte dieses Patientenkollektiv ohne Therapie in 25-46% eine weitere Fehlgeburt erleiden müssen (siehe Tabelle 1).^{12,29,30} Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied, wenn man nur die Nulliparae oder die Frauen betrachtet, die nur 2 Aborte in der Vorgeschichte hatten. Die deutliche Steigerung der Lebendgeburtenrate auf 86,4% sollte richtunggebend sein und weitere Untersuchungen unterstützen.

Nachfolgend sollen die aktuellen Studien zu diesem Thema vorgestellt werden und, soweit möglich, im Vergleich mit unseren Ergebnissen diskutiert werden.

Brenner et al.³¹ behandelten 61 thrombophile Frauen mit anamnestisch ≥ 3 Aborten im ersten Trimester, ≥ 2 Aborten im zweiten Trimester oder mindestens einem intrauterinen Fruchttod (>24 . SSW) mit Enoxaparin. Patientinnen mit einem thrombophilen Risikofaktor erhielten 40mg Enoxaparin (4000 I.E.) täglich, und Patientinnen, die mehr als einen thrombophilen Risikofaktor hatten, bekamen 80mg Enoxaparin (8000 I.E.) täglich. Patientinnen mit APS, bekamen zusätzlich 75mg Aspirin. Zielvariable war die Lebendgeburtenrate. Der erfolgreiche Schwangerschaftsausgang bei vorherigen, unbehandelten Schwangerschaften der Patientinnen war mit 20% bei insgesamt 193 SS sehr gering. Im Gegensatz dazu hat die antithrombotische Therapie mit Enoxaparin bei denselben Patientinnen zu einer Lebendgeburtenrate von 75% (46/61) geführt ($p < 0,00001$). Vergleicht man die Gruppen untereinander, hatte die Gruppe mit 80mg

Enoxaparin im Vergleich zu der 40mg Gruppe einen etwas größeren, statistisch aber nicht signifikanten Nutzen von der Therapie: 83% gegenüber 69% ($p= 0,37$). Da die Werte allerdings mit den anamnestischen Werten derselben Frauen verglichen wurden, ist die Gefahr einer Verzerrung der statistischen Ergebnisse gegeben. Auch fehlt eine Placebo- Kontrollgruppe, um eine klare Aussage über den Erfolg der Therapie zu machen, da die untersuchten Patientenkollektive, mit denen die Ergebnisse verglichen werden, nicht alle dieselben Eigenschaften haben. Der Schwangerschaftsausgang von Frauen mit hereditärer Thrombophilie und rezidivierenden Aborten ist mit einer Lebendgeburtenrate von weniger als 25% besonders schlecht.¹²⁸ Auch wenn der Studie von Brenner et al. der Kontrollarm fehlt, so ist der Trend, dass NMH helfen, die Lebendgeburtenrate zu steigern, wie in unserer Untersuchung auch bestätigt, eindeutig zu erkennen.

Auch Carp et al.²⁶ haben in ihrer Studie ähnliche Zahlen ermittelt. Sie untersuchten 85 Patientinnen mit hereditärer Thrombophilie und ≥ 3 ungeklärten konsekutiven Aborten. 37 Frauen bekamen während der Schwangerschaft täglich 40mg Enoxaparin (4000I.E.), sobald diese diagnostiziert worden war. Die Kontrollgruppe bestand aus 48 Frauen, die keine Therapie erhielten. Die Lebendgeburtenrate der therapierten Frauen betrug in dieser Studie 70,2% (26/37), während die des Placeboarms nur 43,8% (21/48) betrug ($p < 0,02$, OR 3,03, 95% CI 1,12- 8,36). Am meisten profitierten die Nulliparae von der Therapie, was an der fast zehnfach erhöhten OR zu erkennen ist ($p < 0,008$, OR 9,75, 95% CI 1,59- 52,48). Ebenso fanden Carp et al. heraus, dass der Nutzen der Therapie mit der Anzahl der bereits erfolgten Aborte steigt. So betrug der Unterschied zwischen Untersuchungs- und Kontrollarm bei Patientinnen mit 3- 4 Aborten 23,6%, bei Frauen mit 5 oder mehr Aborten jedoch 43,4%. Statistisch signifikant sind diese Zahlen jedoch nicht, was wahrscheinlich an der geringen Fallzahl liegt. In unserer Untersuchung war die Lebendgeburtenrate für Nulliparae mit 86% fast gleich der Gesamtlebendgeburtenrate von 86,4%. Es konnte demnach für diese Gruppe kein besonderer Nutzen der Therapie festgestellt werden. Nur die Frauen mit ≥ 3 Aborten betrachtet, zeigte sich in unserer Untersuchung eine Lebendgeburtenrate von 83%. Auch diese Zahl liegt sehr nah an der Gesamtlebendgeburtenrate von 86,4% und lässt keinen gesonderten Nutzen für eine der beiden Gruppen vermuten.

Die Studie von Monien et al.²⁵ unterstützt die Theorie, dass eine Heparintherapie sowohl bei Frauen mit, als auch ohne thrombophilen Risikofaktor, von Nutzen ist. Sie

untersuchten 80 Schwangerschaften von Frauen die ≥ 2 Frühaborte (≤ 13 . SSW) oder 1 Spätabort (>13 . SSW) hatten und verglichen die Ergebnisse mit der Literatur. Die Patientinnen wurden nach Diagnose der Schwangerschaft mit 5000 I.E. Heparin täglich behandelt. 54 zufällig ausgewählte Frauen bekamen zusätzlich 100mg Aspirin täglich. Die Lebendgeburtenrate der untersuchten Studiengruppe lag bei 83,8%. Nur die Nulliparae betrachtet war die Erfolgsrate auch hier mit 84,4% (39/46) sehr ähnlich. Ebenso war die Lebendgeburtenrate der Frauen mit ≥ 3 Aborten mit 83,6% kaum abweichend. Die Studie besagt auch, dass der Nutzen der Heparintherapie unabhängig vom thrombophilen Status der Patientin ist: In Schwangerschaften mit positivem Thrombophilie- Screening lag die Lebendgeburtenrate bei 87,5% gegenüber 82,1% bei Schwangerschaften mit negativem Screening. In der logistischen Regression zeigte sich, dass weder die zusätzliche Behandlung mit Aspirin, das Vorhandensein von thrombophilen Risikofaktoren, noch das maternale Alter einen Einfluss auf den Ausgang der mit NMH behandelten Schwangerschaften haben.

Fawzy et al.³⁷ untersuchten die Schwangerschaften von 170 Patientinnen mit ≥ 3 ungeklärten Aborten vor der 24. Woche. Die Frauen wiesen keine thrombophilen Risikofaktoren auf. Sie demonstrierten 81% (46/57) Lebendgeburten unter Therapie mit 20mg Enoxaparin täglich, im Vergleich zu 48% (24/50) unter Gabe von Placebos. Eine weitere Gruppe erhielt eine Kombinationstherapie von 75mg Aspirin täglich bis zur Vollendung der 32. SSW und zusätzlich 20mg Prednisolon und 20mg Progesteron täglich bis zur 12. SSW. In dieser Gruppe konnte eine Lebendgeburtenrate von 85% (45/53) nachgewiesen werden. Somit war die Abortrate in den therapierten Gruppen signifikant niedriger als in der Placebogruppe ($p < 0,05$). Damit unterstützen auch Fawzy et al. eine Therapie für Frauen mit rezidivierenden Aborten auch bei negativem Thrombophilie- Screening. Allerdings zeigte sich kein Unterschied im Erfolg der Therapie mit NMH oder Aspirin kombiniert mit Prednisolon und Progesteron, so dass auch sie nach weiteren, größeren Studien fordern.

Auch eine systematische Übersichtsarbeit von Mantha et al.³² die 5 randomisierte, kontrollierte klinische Studien untersuchte, kam zu dem Ergebnis, dass die Lebendgeburtenrate von Frauen mit rezidivierenden Aborten unter einer Therapie mit NMH gesteigert wird. Allerdings sehen sie nicht ausreichend wissenschaftliche Beweise, um die routinemäßige Therapie mit NMH zu unterstützen. Auch bemängeln sie die Heterogenität von Einschlusskriterien und Definitionen in den von ihnen

analysierten Studien und fordern eine Standardisierung ebendieser für weitere randomisierte, kontrollierte klinische Studien.

Eine der von Mantha et al. untersuchten Studien ist die Arbeit von Gris et al.³³ Sie untersuchten die Schwangerschaften von 160 thrombophilen Frauen, die in der Vorgeschichte einen Spätabort (nach der 10. SSW) hatten. Die Frauen waren Träger der FVL- Mutation, der Prothrombin- Mutation G20210A oder eines Protein S- Mangels. Die Therapie mit entweder 40mg Enoxaparin oder 100mg Aspirin täglich wurde in der 8. SSW begonnen. Beide Gruppen erhielten zusätzlich 5mg Folsäure täglich. Die Lebendgeburtenrate lag bei 86% (69/80) in der Heparin-Gruppe gegenüber nur 29% (23/80) in der Aspirin-Gruppe (OR 15,5, 95% CI 7-34, $p < 0,0001$). Enoxaparin war Aspirin in allen thrombophilen Subgruppen bezüglich des Endpunkts Geburt überlegen. Dieses Ergebnis legt nahe, dass NMH bei Spätaborten wirksamer sind als Aspirin. Allerdings hatten die Patientinnen nur 1 Spätabort in der Vorgeschichte, so dass hier nicht rezidivierende Aborte diskutiert werden können. Gris et al. stellten zudem einen negativen Einfluss von einem Protein Z- Mangel und dem Vorkommen von Anti- Protein Z- Antikörpern auf das Ereignis Geburt fest. Die Verfasser selbst sehen den Schwachpunkt der Studie darin, dass es keine Placebogruppe gibt, begründen dies aber damit, dass es ethisch schwierig ist, Frauen, die bereits eine Fehlgeburt erleiden mussten, eine Therapieoption zu verwehren, wenn es eine solche gibt.

Auch Greer et al.¹²⁹ unterstützen mit dem Ergebnis ihrer systematischen Übersichtsarbeit den Gebrauch von NMH bei Frauen mit rezidivierenden Aborten. Sie schlossen 64 Studien mit insgesamt 2777 Schwangerschaften in ihre Untersuchung ein, um die Sicherheit und Effizienz von NMH in der Schwangerschaft zu prüfen. Von diesen wurden 370 behandelt, um nach mehreren Fehlgeburten eine erfolgreiche Schwangerschaft zu haben. Sie konnten eine Erfolgsrate von 85,4% feststellen, was mit dem Ergebnis unserer Untersuchung übereinstimmt. Darüber hinaus wird konstatiert, dass der Gebrauch von NMH während der Schwangerschaft sehr sicher ist.

Dass eine Therapie mit NMH auch bei Schwangerschaften mit anderem Risikoprofil von Nutzen ist, zeigten Mello et al.¹²¹, Qublan et al.¹³⁰ und Rey et al.¹¹⁴ in ihren Studien. So untersuchten Mello et al. die Wirkung von NMH bei Frauen die Träger des ACE- DD- Genotyps sind und eine Präeklampsie in der Vorgeschichte hatten. Dieser Genotyp stellt einen prädiktiven Marker für das Ereignis Abort dar.¹²² Sie ermittelten den Effekt von Heparin auf den Schwangerschaftsausgang, den maternalen Blutdruck und den

uteroplazentaren Fluss. Die Patientinnen wiesen außer dem ACE- DD- Genotyp keine anderen thrombophilen Marker auf. Es gab zwei Gruppen, von denen die Frauen der einen (41 Frauen) täglich 5000I.E. Dalteparin bekamen und die andere Gruppe (39 Frauen) nicht behandelt wurde. In der behandelten Gruppe kam es in nur 7,3% zu einer Präeklampsie gegenüber 28,2% in der Kontrollgruppe ($p < 0,01$). Eine intrauterine Wachstumsretardierung (IURG) trat in 9,8% der Fälle auf, wohingegen 43,6% der Kontrollgruppe dies vorwiesen ($p < 0,007$). Das entspricht einer 74,1%ige Reduktion des Auftretens einer Eklampsie und einer 77,5%ige Reduktion des Auftretens einer IUGR unter Therapie mit NMH. Auch der uteroplazentare Fluss und der maternale Blutdruck wurden positiv beeinflusst. Deshalb vermuten Mello et al., dass die Wirkung von NMH darin liegt, dass sie die endotheliale vasomotorische Funktion verbessern. Auch vermuten sie, dass NMH eine größere Wirkung auf das Abwenden einer Präeklampsie haben könnte als Aspirin, da ihr Ergebnis sehr viel besser ist als das einer systematischen Übersichtsarbeit von Coomarasamy et al.¹³¹ (NNT 5 gegenüber 43).

Auch Rey et al.¹¹⁴ wiesen nach, dass die Präeklampsierate mit NMH verringert wird. Die 110 untersuchten, nicht- thrombophilen Frauen wiesen eine gestörte Plazentation in der Schwangerschaft auf, die sich in schwerer Präeklampsie mit vorzeitiger Entbindung, IUGR, ≥ 1 unerklärten Abort nach der 19. SSW, ≥ 2 ungeklärten Aborten zwischen der 12. und 19. SSW oder vorzeitiger Plazentalösung äußerte, wobei die schwere Präeklampsie die häufigste Indikation für die Aufnahme in die Studie war. Die Therapie mit NMH wurde mit einer unbehandelten Kontrollgruppe verglichen. Das Heparin wurde gewichtsadaptiert in einer Dosis zwischen 4000- 6000I.E. verabreicht. Viele Patientinnen nahmen zusätzlich Aspirin ein, was jedoch nicht Bestandteil der Studie war, demnach nicht untersucht wurde und die Ergebnisse verfälscht haben könnte. In der HeparinGruppe trat eine schwere Präeklampsie in 1,8% der Schwangerschaften auf, während im Kontrollarm 14,5% eine Präeklampsie erlitten ($p < 0,05$). Fasst man alle plazentar vermittelten Komplikationen zusammen, dann haben die Frauen durch die Therapie mit NMH eine Minderung dieser von 23,6% auf 5,5% erfahren, was einer Reduktion des relativen Risikos um 76,7% entspricht. Die Abortrate der beiden Gruppen war kaum unterschiedlich, mit je 2 Aborten (3,6%) vor der 20. SSW und einem Abort (1,8%) nach der 20. SSW in der HeparinGruppe und zwei Aborten nach der 20. SSW in der Kontrollgruppe. Diese, im Vergleich zu unserer und anderen Studien sehr niedrige Abortrate, könnte auf die anders gewählten Einschlusskriterien des Patientenkollektivs

zurückzuführen sein. Der Einfluss von Aspirin auf den Ausgang der Schwangerschaften wurde nicht ausgewertet. Da die Zielvariable nicht der Abort war und die Einschlusskriterien anders ausgewählt waren, kann unsere Untersuchung nicht mit dieser Studie verglichen werden. Die Studie von Rey et al. sagt aber aus, dass NMH einen weiteren, noch nicht ausreichend erforschten Nutzen in der reproduktiven Medizin haben, der wichtig ist und verfolgt werden sollte.

Qublan et al.¹³⁰, therapieren in ihrer Studie 83 IVF- ET- Versager mit NMH. ≥ 3 wiederholte IVF- ET- Versagen und das Vorliegen einer hereditären Thrombophilie waren die Einschlusskriterien für die Studie. Die Therapie mit 40mg Enoxaparin (4000I.E.) täglich wurde mit der Gabe von Placebos verglichen, die jeweils am Tag des ETs (Embryotransfer) begonnen wurde. Die Zielvariablen waren Implantation, Schwangerschaftsrate und die Lebendgeburtenrate. Schon die Implantationsrate war unter Therapie mit 19,8% (29/139) signifikant höher als mit Placebo: 9,6% (8/131) ($p < 0,001$). Unter Heparintherapie wurde außerdem ein signifikanter Anstieg der Schwangerschaftsrate erreicht: 31% gegenüber 9,6% ($p < 0,05$). Auch die Lebendgeburtenrate war mit Heparin ähnlich angestiegen: 23,8% gegenüber 2,8% mit Placebo ($p < 0,05$). Es gab keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich unerwünschter Nebenwirkungen und Komplikationen. Zusammengefasst sprechen die Ergebnisse dafür, dass NMH auch in einem Patientenkollektiv mit dem untersuchten Risikoprofil eine sichere und effektive Behandlungsoption darstellen und pflichten damit der Aussage von Rey et al. bei, dass der Nutzen von Heparinen in der reproduktiven Medizin nicht ausreichend erforscht ist und weiter untersucht werden sollte.

In allen diesen Studien, die die Behandlung mit Heparin unterstützen, wird gefordert, dass weitere randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt werden, die einheitliche Einschlusskriterien und Definitionen haben, um die Therapie mit Heparin wissenschaftlich fundiert zu belegen.

Zwei prospektive randomisierte kontrollierte klinische Studien wurden im Jahr 2010 durchgeführt. Die SPIN¹³² und ALIFE¹³³ Studie besagen jedoch beide, dass NMH in der Therapie von rezidivierenden Aborten keinen Nutzen bringen.

Clark et al.¹³² werteten die Ergebnisse von 283 Frauen aus, die sie in ihre Studie (Scottish Pregnancy Intervention (SPIN)- Study) aufgenommen hatten. Die Patientinnen hatten in der Anamnese ≥ 2 ungeklärte Aborte bis zur 24. SSW und wurden in der untersuchten Schwangerschaft ab der 7. SSW mit entweder 40mg Enoxaparin und

75mg Aspirin täglich (n= 143) oder gar nicht behandelt (n= 140). Beide Gruppen wurden während der Schwangerschaft intensiv betreut. Keine der Frauen hatte ein APS und nur 10 (3,2%) waren Träger einer Thrombophilie (FVL- oder Prothrombin G20210A-Mutation). Von den therapierten Patientinnen hatten 22% (n= 32) einen Abort, gegenüber 20% (n= 29) bei den Patientinnen, die nur intensive Betreuung erfuhren. Daraus ergibt sich eine OR von 0,91 für eine erfolgreiche Schwangerschaft unter Therapie mit NMH (95% CI 0,52- 1,59). Andersherum gesehen, sind die Lebendgeburtenraten in beiden Gruppen mit ca. 78% und 80% sehr hoch. Vor allem für die Gruppe ohne Therapie ist es sehr ungewöhnlich, dass 80% der Schwangerschaften erfolgreich ausgehen. Es stellt sich die Frage nach der Ursache für diesen unerwarteten Befund. Es wurden Frauen eingeschlossen, die Aborte bis zur 24. SSW hatten, also nicht überwiegend Frühaborte wie in unserer Untersuchung. Ebenso wurde Heparin nicht alleine verabreicht, sondern nur in Kombination mit Aspirin. Es wurde bereits vermutet, dass eine Therapie mit niedrig- dosiertem Aspirin bei Frauen mit rezidivierenden Aborten eine schädliche Wirkung hat¹³⁴, so dass der nur geringe Unterschied der Lebendgeburtenrate in beiden Gruppen damit in Verbindung gebracht werden kann, wobei diese in beiden Gruppen ungewöhnlich hoch ist. Lediglich 3,2% Frauen in der Studie sind Trägerin eines thrombophilen Risikofaktors, so dass die hohe Lebendgeburtenrate vielleicht damit zusammenhängt.

Auch in der ALIFE- Studie von Kaandorp et al.¹³³ wurden ähnliche Lebendgeburtenraten in den unterschiedlichen Therapieregimen nachgewiesen. Es zeigten sich kaum Unterschiede der Lebendgeburtenrate zwischen der Behandlung mit 2850I.E. niedermolekularen Heparins und 80mg Aspirin (69,1%), 80mg Aspirin alleine (61,6%), oder einer Behandlung mit Placebos (67%) bei Frauen mit rezidivierenden Aborten. Die in die Studie aufgenommenen Frauen hatten mindestens zwei vorherige Aborte vor der 20. SSW. APS- Trägerinnen wurden nicht in die Studie aufgenommen, aber 12,9% der Studienpopulation wiesen einen thrombophilen Risikofaktor (FVL-, Prothrombin G20210A- Mutation, Protein S-, Protein C-, oder Antithrombin- Mangel) auf. Auch wenn man nur die thrombophilen Frauen isoliert betrachtet, ergab sich für keines der drei Regime ein Vorteil. Demnach sehen Kaandorp et al. weder für Aspirin noch für Aspirin kombiniert mit NMH einen Nutzen in der Therapie von rezidivierenden Aborten. Die in den Gruppen erreichten Lebendgeburtenraten entsprechen den Zahlen, die bei diesen Voraussetzungen auch ohne Therapie zu erwarten sind (siehe Tabelle

1). Auch Kaandorp et al. fordern weitere Studien für Frauen mit Thrombophilie, da die von ihnen untersuchte Gruppe zu klein ist, um eine relevante Aussage zu machen. Kritikpunkte der Studie sind, dass vorherige Aborte bis zur 20. SSW eingeschlossen wurden und nicht - wie in unserer Untersuchung- der Frühabort bis zur 12. SSW als Voraussetzung festgelegt wurde. Zudem wurde in der ALIFE- Studie Heparin nicht als Einzeltherapie untersucht, sondern nur in Kombination mit Aspirin. Der entscheidende Kritikpunkt jedoch ist, dass die Dosis mit 2850I.E. sehr niedrig gewählt wurde, so dass bei dieser Studie ein direkter Vergleich mit unserer Untersuchung kaum möglich ist. Es wäre interessant zu wissen, wie die Lebendgeburtenrate in diesem Kollektiv unter einer Therapie mit NMH in adäquater Dosis gewesen wäre. Eine weitere Aussage der Verfasser der ALIFE- Studie ist, dass Frauen, die an rezidivierenden Aborten leiden, durchaus bereit sind, sich einer Placebo- kontrollierten Studie anzuschließen, auch wenn es eine potenziell nützliche Therapie gibt. Somit kann und sollte über weitere, größere Studien nachgedacht werden.

Neben den Autoren, die für oder gegen den Einsatz von NMH in der Therapie von rezidivierenden Aborten sind, gibt es auch eine Gruppe, die konstatiert, dass eine Therapie prinzipiell wichtig ist, aber weder einen Vorteil für NMH noch für Aspirin nachweisen konnte.

So zeigte sich in der HepASA Studie von Laskin et al.¹³⁵ kein signifikanter Unterschied in der Therapie mit NMH und Aspirin oder Aspirin allein. Die 88 Patientinnen hatten anamnestisch ≥ 2 ungeklärte Aborte vor der 32. SSW und sind Träger einer Thrombophilie, haben APS oder antinukleäre Antikörper. 78% der Frauen die täglich sowohl 5000I.E. NMH als auch 81mg Aspirin erhielten, hatten eine erfolgreiche Schwangerschaft. Die Lebendgeburtenrate der Aspiringruppe (81mg) lag bei 79% ($p=0,75$). Weder die Anzahl der vorherigen Fehlgeburten, noch der APS Status hatten einen Einfluss auf den Ausgang der Schwangerschaft. Sie sehen somit den Nutzen von sowohl NMH als auch Aspirin für dieses Patientenkollektiv bewiesen, fordern aber weitere Studien, die zur Entwicklung einer Standardtherapie führen könnten. Da Laskin et al. aber NMH nur in Kombination mit Aspirin gegeben haben und nicht - wie wir- als Monotherapie, und 47,7% der Patientinnen an APS leiden, ist auch das Ergebnis dieser Studie nicht direkt auf unsere Untersuchung übertragbar. Zudem fand ein Drittel der anamnestischen Aborte zwischen der 14. und 32. SSW statt, so dass auch hier nicht mehr die Rede von Frühaborten sein kann. Vergleicht man den Erfolg der Therapie

zwischen frühen und späten Aborten in der Vorgeschichte, zeigt sich jedoch kein relevanter Unterschied in der Lebendgeburtenrate. Allerdings unterstützen Laskin et al. ebenfalls die Ansicht, dass eine Therapie für dieses Patientenkollektiv von großem Nutzen ist. Es fehlt aber auch hier eine Placebo- Kontrollgruppe.

Dolitzky et al.¹³⁶ berichten in ihrer Studie ähnliche Ergebnisse. Sie untersuchten 104 Frauen die ≥ 3 ungeklärte Aborte im 1. Trimester oder ≥ 2 ungeklärte Aborte im 2. Trimester hatten. Die Frauen hatten keine thrombophilen Risikofaktoren und kein APS. Es wurden die Behandlungen mit 40mg Enoxaparin (4000I.E.) oder 100mg Aspirin täglich verglichen. Alle Patientinnen erhielten zusätzlich ein Eisenpräparat und Folsäure. Die Behandlung wurde begonnen, sobald fetale Herzaktivität nachweisbar war. Die Lebendgeburtenrate lag in der NMH- Gruppe bei 81,5% gegenüber 84% in der Aspirin- Gruppe. Betrachtet man nur die Nulliparae, dann lag die Lebendgeburtenrate bei 94% mit NMH gegenüber 81% mit Aspirin. Allerdings ist die Zahl von 40 Fällen zu klein, um definitive Aussagen über den Nutzen einer Therapie in dieser Untergruppe zu machen. Auch dieser Studie fehlt eine Placebo- Kontrollgruppe, um einen direkten Vergleich stellen zu können.

Beide Studien widerlegen die Theorie, dass Aspirin einen negativen Effekt auf den Fötus hat und es fällt auf, dass die Lebendgeburtenrate in den Aspiringruppen in diesen beiden Studien mit 79% und 84% sehr viel höher ist als in der Studie von Gris et al.³³ mit nur 29%. Daraus lässt sich schließen, dass Aspirin bei klassischer Thrombophilie und späten Frühaborten bzw. frühen Spätaborten (je nach Definition) einen weiteren Abort nicht verhindern kann und somit dort nicht eingesetzt werden sollte.

Weiterhin erreichten Laskin¹³⁵ und Dolitzky¹³⁶ ähnliche Ergebnisse bei Frauen mit und ohne Thrombophilie, so dass sie die Theorie unterstützen, dass eine Therapie sowohl bei Frauen mit als auch ohne thrombophilem Risikofaktor hilfreich ist. Auch wir sind dieser Ansicht, da in unserer Untersuchung keiner der untersuchten thrombophilen Genpolymorphismen einen besonderen Einfluss auf den Ausgang der Schwangerschaft zeigte. In den anderen vorgestellten Studien war kein Unterschied in den Lebendgeburtenraten zwischen Frauen mit und ohne Thrombophilie aufgefallen. Dies unterstützt unsere Theorie, dass es für den Nutzen der Therapie mit NMH unwesentlich ist, ob Frauen thrombophile Risikofaktoren haben oder nicht.

In jeder der vorgestellten Studien wurde beobachtet, dass NMH in der Anwendung sicher sind und keine häufig vorkommenden schweren Nebenwirkungen verursachen.

Auch wenn nicht nachgewiesen ist, aus welchem Grund Heparin für eine Steigerung der Lebendgeburtenrate bei Frauen mit oder ohne thrombophilen Risikofaktor sorgt, so gibt es doch einige Gründe, die für NMH und gegen Aspirin sprechen: Im Gegensatz zu der chemischen Substanz Aspirin ist Heparin ein natürliches Produkt, welches aus der Dünndarmmukosa von Schweinen gewonnen wird.¹¹⁶ Auch das Nebenwirkungsprofil von NMH ist nicht so eindrucksvoll wie das von Aspirin. So kommt es durch regelmäßige Einnahme von Aspirin häufig zu Magenzulzera, Asthmaanfällen und zu Einschränkungen der Nierenfunktion. Das Blutungsrisiko unter einer Therapie mit Aspirin ist höher als bei einer Heparintherapie und schon in prophylaktischer Dosis besteht eine Thrombopathie. Auch gibt es im Gegensatz zu NMH kein Antidot, da Aspirin irreversibel an die Cyclooxygenase bindet. Somit muss abgewartet werden, bis neue Thrombozyten gebildet werden, damit die Wirkung aufgehoben ist. Es ist lediglich möglich die Bildung neuer Thrombozyten mit Desmopressin zu stimulieren und dadurch das Blutungsrisiko zu senken, was aber nur bei strenger Indikation gemacht wird. Im Gegensatz zu Heparin ist Aspirin plazentagängig und kommt so mit dem Kreislauf des Fötus in Kontakt. Zudem besitzt Aspirin andere antiinflammatorische Komponenten als Heparin.¹³⁷ Es wird jedoch diskutiert, dass der antiinflammatorischen Komponente des Heparins im Erfolg der Therapie bei rezidivierenden Aborten eine wichtige Bedeutung zukommt. Dies ist im Vergleich zur antikoagulatorischen Komponente möglicherweise der wichtigere Effekt. (siehe Kapitel 1.6 und 1.7.1)

Laskin et al.¹³⁵ und Fawzy et al.³⁷ konnten hinsichtlich der Lebendgeburtenrate in ihren Studien keinen Unterschied zwischen einer Therapie mit Aspirin kombiniert mit NMH und Aspirin alleine feststellen. In unserer Untersuchung bekamen 9 Patientinnen zusätzlich zu der Heparintherapie einmal täglich 100mg Aspirin. Von diesen 9 Patientinnen hatte keine einen Abort, was einer Lebendgeburtenrate von 100% entspricht. Allerdings ist die Fallzahl viel zu gering, um eine wissenschaftlich signifikante Aussage über den Nutzen der kombinierten Therapie zu machen.

Zusammenfassend ist offensichtlich, dass trotz vieler Studien immer noch eine sehr große Divergenz der Meinungen darüber herrscht, wie und ob rezidivierende Aborte therapiert werden sollten. Die Mehrheit der Studien belegt für NMH eine signifikante Steigerung der Lebendgeburtenrate. Wie dargelegt wurde, ist es schwierig, die Ergebnisse der verschiedenen Studien zu vergleichen, da keine gemeinsamen Definitionen vorliegen. Für die Zukunft ist es demnach notwendig, allgemeingültige

Definitionen zu erlassen, damit endlich ein evidenzbasierter Weg für die Therapie rezidivierender Aborte gefunden wird.

Unsere Untersuchung ist ein weiterer Schritt in diese Richtung. Wir haben versucht, die Definitionen zu benutzen, die am weitesten verbreitet sind. Auch haben wir mit der Monotherapie mit NMH den Nutzen nur eines Medikamentes untersucht, so dass keine eventuellen Wechselwirkungen auftreten konnten. Mit einer Lebendgeburtenrate von 86,4% haben wir ein beeindruckendes Ergebnis erhalten. Aber auch unsere Untersuchung hat einige Punkte, die man kritisch betrachten muss. Zunächst einmal handelt es sich um eine retrospektive Studie. Damit kann die Untersuchung nur empirische Evidenz liefern, um die Hypothese des Nutzens der Therapie mit NMH zu stärken. Wissenschaftlich anerkannte Beweise kann sie jedoch nicht liefern. Es erfolgte ebenso wenig eine standardisierte Beobachtung der Versuchsgruppen und bestimmte Ereignisse wurden unter Umständen nicht bemerkt oder falsch klassifiziert, weil sie unvollständig dokumentiert wurden. Es sei jedoch angemerkt, dass die vorliegende Studie auf der Grundlage einer prospektiv geführten Datenbank beruht.

Zweitens, da die Untersuchung retrospektiv ist und in der Gerinnungsambulanz alle Frauen behandelt werden, gibt es keine Kontrollgruppe. Es wurde weder eine andere Therapie durchgeführt und analysiert, noch gibt es eine Placebogruppe. Wir konnten das Ergebnis demnach nur mit der Literatur vergleichen, wobei das wegen der unterschiedlichen Einschlusskriterien nur bedingt möglich ist.

Nicht alle Patientinnen, die unseren Einschlusskriterien entsprachen, wurden direkt zu Beginn der Schwangerschaft in die Gerinnungsambulanz überwiesen. So ist der Beginn der Therapie nicht einheitlich, wodurch es zu Verzerrungen der Ergebnisse gekommen sein kann. So wäre es bei Patientinnen, die erst im zweiten Trimester mit der Therapie begonnen haben, möglich gewesen, dass sie die Schwangerschaft auch ohne NMH erfolgreich zu Ende gebracht hätten und es war bei ihnen vom Zeitpunkt des Beginns der Therapie an ausgeschlossen, dass sie im ersten Trimester einen Abort erleiden. Ebenso konnten wir deshalb keine Aussage über den idealen Zeitpunkt des Beginns einer Therapie machen.

Es lagen uns nicht von allen Patientinnen alle Werte zu jedem Untersuchungszeitpunkt vor. Manchmal wurden sie nicht dokumentiert, oder die Patientin hat sich wegen weiter Anreise bei ihrem heimatlichen Gynäkologen untersuchen lassen, von dem wir die Ergebnisse nicht immer erhalten haben.

Trotz all dieser Kritikpunkte, ist der Erfolg der Therapie mit NMH nicht zu leugnen. Eine Lebendgeburtenrate von 86,4% bei thrombophilen Frauen mit rezidivierenden Aborten ist ein Erfolg und die vorliegende Arbeit unterstützt die Theorie des therapeutischen Nutzens von NMH. Niedermolekulares Heparin ist ein sicheres Medikament ohne schwerwiegende Nebenwirkungen und wir empfehlen deren Anwendung bei Frauen, die unserem Risikoprofil entsprechen. Auch wenn wir statistisch keine Bestätigung dieser Aussage bekommen haben, empfehlen wir mit der Therapie zu beginnen, sobald die Schwangerschaft bekannt ist. Wie wir aufgezeigt haben, gibt es große Divergenzen in der Meinung über eine Therapie und fordern deshalb weitere randomisierte prospektive Studien um unser Ergebnis wissenschaftlich fundiert zu stützen.

4.2 Risikofaktoren für die Variable Abort

Ein weiterer Aspekt unserer Untersuchung war es, zu prüfen, ob es Risikofaktoren gibt, die die Schwangerschaft derart beeinflussen, dass auch eine Therapie mit Heparin einen Abort nicht verhindern kann. So könnte die Gruppe der Frauen, denen eine Heparintherapie wirklich hilft, weiter definiert werden und das Medikament könnte nur den Patientinnen verabreicht werden, bei denen es mit großer Wahrscheinlichkeit auch wirksam ist.

In unserer Untersuchung zeigte sich, dass die zu Beginn jeder Schwangerschaft eintretende Akute- Phase- Reaktion der Gerinnung für den Erhalt der Schwangerschaft äußerst bedeutend ist. Wenn diese Reaktion nicht eintritt, dann ist das Risiko, einen Abort zu erleiden, erhöht. Es zeigte sich, dass die Protein S- Aktivität in der Abortgruppe im Vergleich zur Geburtengruppe zu Beginn der Schwangerschaft erhöht war und die Faktor VIII- Aktivität erniedrigt war. In der logistischen Regression wurde die Signifikanz dieser beiden Faktoren festgestellt. Außerdem stellte sich aktiver Nikotinabusus als signifikanter Risikofaktor für das Ereignis Abort heraus. Wird während der Schwangerschaft geraucht, erhöht sich das Risiko einen Abort zu erleiden um ein Vierfaches (siehe Tabelle 22).

Bei allen anderen untersuchten Variablen konnten wir keinen signifikanten Einfluss auf den Ausgang der Schwangerschaft feststellen. So stellen weder der thrombophile Status, die Zahl der vorangegangenen Aborte oder Geburten, die anderen untersuchten

Laborwerte, noch das Alter der Mutter Risikofaktoren dar. Das maternale Alter war in keiner der Studien als Risikofaktor für rezidivierende Aborte genannt worden. Monien et al.²⁵ untersuchten ebenfalls den Einfluss des Alters und konnten wie wir keinen Zusammenhang feststellen. Auch der Zeitpunkt des Beginns der Antikoagulation zeigte sich in unserer Untersuchung nicht als wesentlicher Faktor für den Ausgang der Schwangerschaft, wobei dieser Wert durch den teilweise späten Beginn der Therapie verfälscht wurde und nicht aussagekräftig ist (siehe Kapitel 3.4.5). Bei spätem Beginn der Therapie (nach der 6. SSW) wurde ein Abort zu 100% verhindert. Wurde die Therapie bis zur 6. SSW begonnen, kam es in 80% zu einer regelrechten Geburt.

Sowohl die Konzentration der D- Dimere als auch das Vorliegen einer t- PA- Mutation waren in der univariaten Statistik als signifikante Parameter angesehen worden, mit deren Hilfe eine Vorhersage über den Ausgang der Schwangerschaft möglich ist. In der logistischen Regression erschienen sie dann jedoch nicht mehr als signifikant (siehe Kapitel 3.4.8). Das liegt daran, dass sie Kovariaten sind und von den untersuchten Variablen (Faktor VIII und Protein S) abhängen. Eventuell spielen sie aber dennoch eine wichtige Rolle in der „Früherkennung“ eines Abortes und sollten daher in weiteren Studien beachtet werden.

Zusammengefasst bedeuten diese Ergebnisse, dass je untypischer die physiologische Akute- Phase- Reaktion zu Beginn der Schwangerschaft verläuft, also je höher die Protein S- Aktivität, und je niedriger die Faktor VIII- Aktivität ist, desto größer ist das Abortrisiko. Das Risiko einen Abort zu erleiden ist auch erhöht, wenn bei der Schwangeren aktiver Nikotinabusus besteht. Umgekehrt zeigt dieses Ergebnis, dass unabhängig von dem von außen beeinflussbaren Faktor Rauchen, das Abortrisiko geringer wird, je ausgeprägter die typischen schwangerschaftsbedingten Veränderungen der Gerinnung im ersten Trimenon sind. Patientinnen mit diesen Merkmalen sollten mit Heparin behandelt werden.

Eine Untersuchung eines solchen Zusammenhangs konnte in der vorliegenden Literatur nur vereinzelt nachgewiesen werden. Gris et al.³³ fanden in ihrer Studie heraus, dass ein Protein Z- Mangel und ein positiver Anti- Protein Z- Antikörper- Status unabhängige Risikofaktoren für einen Abort sind. Dies fiel jedoch vor allem bei Frauen auf, die mit niedrig- dosiertem Aspirin behandelt wurden. Da wir das Protein Z gar nicht untersucht haben und Gris et al. keine Angaben über eventuell andere untersuchte Variablen machen, können wir zu dieser Studie keinen Vergleich ziehen. In der

Gerinnungsambulanz wird Protein Z nunmehr routinemäßig gemessen. Ein Protein Z und das Vorkommen von Anti-Protein Z-Antikörpern scheinen unabhängige Risikofaktoren für arterielle und venöse Thrombosen und Schwangerschaftskomplikationen zu sein. Sofi et al.¹³⁸ stellten in ihrer Metaanalyse in der 8 Studien untersucht wurden, ein mit einer OR von 4,17 erhöhtes Risiko für das Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen (Abort oder Präeklampsie) bei Vorliegen eines Protein Z-Mangels fest. Gris et al. stellten auch in einer weiteren Studie fest, dass das Vorkommen von IgG- und IgM-Antikörpern gegen Protein Z mit dem Risiko für rezidivierende Aborte und fetalem Tod assoziiert sind. Ebenso stellten sie eine Dosis-Effekt-Beziehung zwischen der Höhe der Antikörper und dem klinischen Risiko fest.¹³⁹ Diese Daten legen nahe, dass Protein Z eine wichtige Rolle in der Entstehung von Aborten spielen könnte und diese Patientinnen nach vorausgegangenen Aborten mit Heparin behandelt werden sollten.

Monien et al.²⁵ konnten in ihrer Studie nachweisen, dass weder das Vorhandensein thrombophiler Risikofaktoren, die zusätzliche Behandlung mit Aspirin, noch das maternale Alter einen Einfluss auf den Ausgang der Schwangerschaften haben. Variablen, die einen negativen Einfluss haben, konnten sie nicht feststellen.

Es gibt keine weiteren publizierten Studien, in denen untersucht wurde, ob es Faktoren gibt, die bei einer Heparintherapie einen Abort begünstigen könnten. Zudem gibt es zurzeit keine Studien mit vergleichbaren, unsere Theorie unterstützenden Ergebnissen. Da unsere Fallzahl von $n=20$ sehr klein ist, und es somit schwierig ist eine statistisch signifikante Aussage zu machen, muss die Vorhersagekraft der genannten Parameter in weiteren Studien geprüft werden.

4.3 Ausblick

In unserer, wie auch in anderen Untersuchungen,^{25,135,136} wurde festgestellt, dass der Ausgang einer erneuten Schwangerschaft bei rezidivierenden Aborten unabhängig von dem Vorhandensein einer Thrombophilie ist. Daher ist es wahrscheinlich, dass die alloimmunologische Komponente ein bedeutender Faktor für das Auftreten von Aborten ist.

Wir empfehlen bei Frauen, die selbst unter einer Therapie mit Heparin noch einen Abort erleiden, zu Beginn der nächsten Schwangerschaft die von uns als Risikofaktoren bestimmte Protein S- und Faktor VIII- Aktivität zu untersuchen und eventuell die Dosis zu erhöhen. Auch empfehlen wir bei anderen Risikoschwangerschaften, wie zum Beispiel bei Spätgebärenden, die bereits einen Abort erlitten haben und erneut schwanger sind, die Akute- Phase- Reaktion zu überprüfen und bei Fehlen dieser, eine Therapie mit Heparin zu beginnen.

Um die Vorhersagekraft zu präzisieren, wäre es zudem interessant, weitere Parameter vorzuhalten. Es ist denkbar, die Lymphozytenantwort zu überprüfen und ggf. zu beeinflussen. Man könnte jeweils ein Th- 1- und ein Th- 2- Zytokin bestimmen, um zu untersuchen, ob der schwangerschaftstypische Shift (siehe Kapitel 1.4.4.1) stattfindet. Stellt man so fest, dass der Shift nicht stattgefunden hat, kann man Heparin in einer höheren Dosis verabreichen oder über die zusätzliche Gabe von Kortison oder Aspirin nachdenken, um den Shift zu provozieren. In der Vergangenheit wurden in der Gerinnungsambulanz mit geringen Dosen Kortison (2,5- 5mg täglich) in Kombination mit Aspirin (50- 200mg täglich) gute Erfolge verzeichnet. Um ein geeignetes Medikament für die Modifikation der Immunantwort zu finden, muss man sich die Wirkung dieser vor Augen halten. Aspirin aktiviert als Anti- Prostaglandin sowohl die Th- 1- als auch die Th- 2- Antwort, wohingegen Kortison beide Antworten abschwächt.¹³⁷ Es wäre demnach denkbar, dass eine Kombination der beiden Medikamente in feiner Abstimmung der Dosen den Shift provozieren kann. Mit gutem Erfolg wurde von einigen Arbeitsgruppen LeukoNorm Cytochemia® zum Immunshift eingesetzt.^{140,141} Da das verwendete Präparat jedoch nicht mehr zugelassen ist, wurde die Therapie damit eingestellt. Ein anderes Präparat mit immunologischer Wirkung ist Neupogen. Eine italienische Arbeitsgruppe hat mit diesem Präparat gute Erfolge erzielt. Sie verglichen die Therapie von 1µg/kg/Tag mit der Gabe von Placebos. In der behandelten Gruppe lag die

Lebendgeburtenrate bei 82,8% (29/35) gegenüber 48,5% (16/33) in der Kontrollgruppe.¹⁴²

Auch die NK- Zellen spielen eine wichtige Rolle für die erfolgreiche Implantation des Embryos.^{52,53} So wurde in einer Untersuchung von Würfel et al. bei Frauen mit rezidivierenden Aborten die NK- Zell- Konzentration im peripheren Blut untersucht und bei einer Steigerung auf >20% Immunglobuline gegeben. Sie erreichten damit eine Geburtenrate von 88,1%.¹⁴³

Es gibt also einige Parameter die helfen können, einen drohenden Abort frühzeitig zu erkennen. Wir haben eine erhöhte Protein S- und eine erniedrigte Faktor VIII- Aktivität als solche herausgefunden. Weiterhin schlagen wir vor Th- 1 und Th- 2- Zytokine sowie die NK- Zellen bei Risikoschwangerschaften zu bestimmen um die Vorhersagekraft zu präzisieren. Daraufhin kann eine entsprechende Therapie begonnen werden, um einen weiteren Abort zu verhindern.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Rezidivierende Aborte sind ein häufiges Problem mit dem Frauen umgehen müssen. Mit jedem erlebten Abort steigt das Risiko einen weiteren Abort zu erleiden. Es herrscht Uneinigkeit darüber, wie eine Therapie aussehen sollte und ob selbige tatsächlich einen Nutzen hat. Viele Therapieansätze wurden untersucht und seit einiger Zeit wird diskutiert, ob eine Therapie mit niedermolekularem Heparin hilft, eine weitere Schwangerschaft erfolgreich auszutragen. Bei Frauen mit rezidivierenden Aborten werden eine systemische, inflammatorische Immunantwort und vermehrt vaskuläre Thrombosen in der Plazenta nachgewiesen. Weil Heparin sowohl eine antikoagulatorische als auch eine antiinflammatorische Komponente besitzt, untersuchten wir die Wirksamkeit einer Therapie mit NMH. Es gibt viele Studien zu diesem Thema, die aber keine einheitlichen Definitionen und Einschlusskriterien haben, so dass es schwierig ist, die Ergebnisse zu vergleichen und eine gemeingültige, evidenzbasierte Therapie zu finden.

Methoden: Wir untersuchten retrospektiv die Wirksamkeit einer Monotherapie mit niedermolekularem Heparin (5000I.E. täglich) bei Frauen mit mindestens zwei Frühaborten oder einem Spätabort in der Anamnese. Dazu werteten wir die Daten von 147 Schwangerschaften aus, die in der Gerinnungsambulanz von Professor Dr. Dr. Kieseewetter mit niedermolekularem Heparin behandelt wurden. Wir verglichen unser Ergebnis mit Daten aus der aktuellen Literatur zu Lebendgeburtsraten ohne Therapie und mit den Ergebnissen anderer Studien, die das gleiche untersucht haben. Zielvariable war die Lebendgeburtenrate. Außerdem untersuchten wir, ob es Risikofaktoren gibt, die die Schwangerschaft derart beeinflussen, dass auch eine Therapie mit NMH sehr wahrscheinlich keinen Nutzen hat.

Ergebnisse: In unserem Patientenkollektiv wurde eine Lebendgeburtenrate von 86,4% erreicht. Es sind keine schwerwiegenden Nebenwirkungen des Heparins aufgetreten. Als Risikofaktoren, trotz Therapie einen Abort zu erleiden, fanden wir eine im ersten Trimenon erhöhte Protein S- Aktivität und eine erniedrigte Faktor VIII- Aktivität. Damit ist das Vorhandensein der physiologischen Akute- Phase- Reaktion ein wichtiger Faktor für einen erfolgreichen Schwangerschaftsausgang. Auch aktiver Nikotinabusus hat einen negativen Einfluss. Er erhöht das Abortrisiko um ein Vierfaches.

Schlussfolgerung: In unserem Patientenkollektiv war die Therapie mit NMH ein großer Erfolg. Wir erreichten in diesen Risikoschwangerschaften eine Lebendgeburtenrate (86,4%), die der von gesunden Frauen (87,2%) ohne jeglichen Risikofaktor entspricht. Unsere Untersuchung unterstützt damit die Ergebnisse vieler Studien. Wir empfehlen deshalb die Therapie mit NMH in einer Dosis von mindestens 5000I.E. bei Frauen mit unserem Risikoprofil. Dabei ist es unwesentlich, ob die Frauen Träger thrombophiler Genpolymorphismen sind oder nicht.

Ferner fanden wir heraus, dass trotz einer Therapie mit NMH, aktiver Nikotinabusus und fehlende schwangerschaftstypische Veränderungen der Gerinnung, im Einzelnen eine erhöhte Protein S- und eine erniedrigte Faktor VIII- Aktivität, Risikofaktoren für einen Abort sind.

Dieses Ergebnis sollte aber in einer prospektiven Studie mit größerer Fallzahl gesichert werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Lee C, Slade P. Miscarriage as a traumatic event: a review of the literature and new implications for intervention. *Journal of psychosomatic research* 1996;40(3):235-244
2. Schneider H, Raio L, Knöfler M. Präimplantation, Implantation und Plazentation: Bedeutung für den Schwangerschaftsverlauf. Hannover: Springer; 2006
3. Robb L, Li R, Hartley L, et al. Infertility in female mice lacking the receptor for interleukin 11 is due to a defective uterine response to implantation. *Nature medicine* 1998;4(3):303-308
4. Stewart CL, Kaspar P, Brunet LJ, et al. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukemia inhibitory factor. *Nature* 1992;359(6390):76-79
5. Kaufmann P, Castellucci M. Extravillous trophoblast in the placenta. *Trophoblast Res* 1997;10:21-65
6. Damsky CH, Fitzgerald ML, Fisher SJ. Distribution patterns of extracellular matrix components and adhesion receptors are intricately modulated during first trimester cytotrophoblast differentiation along the invasive pathway, in vivo. *The Journal of clinical investigation* 1992;89(1):210-222
7. Tapia A, Salamonsen LA, Manuelpillai U, Dimitriadis E. Leukemia inhibitory factor promotes human first trimester extravillous trophoblast adhesion to extracellular matrix and secretion of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and -2. *Human reproduction (Oxford, England)* 2008;23(8):1724-1732
8. Genbacev O, Schubach SA, Miller RK. Villous culture of first trimester human placenta--model to study extravillous trophoblast (EVT) differentiation. *Placenta* 1992;13(5):439-461
9. Sebire NJ, Regan L, Rai R. Biology and pathology of the placenta in relation to antiphospholipid antibody-associated pregnancy failure. *Lupus* 2002;11(10):641-643
10. Red-Horse K, Zhou Y, Genbacev O, et al. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *The Journal of clinical investigation* 2004;114(6):744-754
11. Greenwold N, Jauniaux E. Collection of villous tissue under ultrasound guidance to improve the cytogenetic study of early pregnancy failure. *Human reproduction (Oxford, England)* 2002;17(2):452-456
12. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet* 1990;336(8716):673-675
13. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *The New England journal of medicine* 1988;319(4):189-194

14. Kline J. Conception to birth-epidemiology of prenatal development. Oxford: Oxford University Press; 1989
15. Chard T. Frequency of implantation and early pregnancy loss in natural cycles. *Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology* 1991;5(1):179-189
16. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Haemostaseologie* 2008;28(3):130-134
17. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006;368(9535):601-611
18. Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, Williamson E, Wood PJ. Early embryonic mortality in women. *Fertility and sterility* 1982;38(4):447-453
19. Miller JF, Williamson E, Glue J, et al. Fetal loss after implantation. A prospective study. *Lancet* 1980;2(8194):554-556
20. Jacobs P, Hassold T. Chromosome abnormalities: origin and etiology in abortions and live births. In: F V, K S eds, *Human Genetics*. Berlin: Springer-Verlag; 1987:233-244
21. Waibel S. Wiederholte Fehlgeburten, Ursachen und therapeutische Konsequenzen. Stuttgart: Hippokrates-Verlag 1997
22. Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *American journal of obstetrics and gynecology* 1984;148(2):140-146
23. Joachim R, Zenclussen AC, Polgar B, et al. The progesterone derivative dydrogesterone abrogates murine stress-triggered abortion by inducing a Th2 biased local immune response. *Steroids* 2003;68(10-13):931-940
24. Roberts CP, Murphy AA. Endocrinopathies associated with recurrent pregnancy loss. *Seminars in reproductive medicine* 2000;18(4):357-362
25. Monien S, Kadecki O, Baumgarten S, et al. Use of heparin in women with early and late miscarriages with and without thrombophilia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009;15(6):636-644
26. Carp H, Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2003;1(3):433-438
27. Scott J, Branch W. Immunology of early pregnancy loss. *Contemporary Ob/Gyn* 1998;43:40-56
28. Knudsen UB, Hansen V, Juul S, Secher NJ. Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 1991;39(1):31-36

29. Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ (Clinical research ed)* 1989;299(6698):541-545
30. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ (Clinical research ed)* 2000;320(7251):1708-1712
31. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thrombosis and haemostasis* 2000;83(5):693-697
32. Mantha S, Bauer KA, Zwicker JI. Low molecular weight heparin to achieve live birth following unexplained pregnancy loss: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2009
33. Gris JC, Mercier E, Quere I, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004;103(10):3695-3699
34. Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2009(1):CD004734
35. Hogge WA, Byrnes AL, Lanasa MC, Surti U. The clinical use of karyotyping spontaneous abortions. *American journal of obstetrics and gynecology* 2003;189(2):397-400; discussion 400-392
36. Cook CL, Pridham DD. Recurrent pregnancy loss. *Current opinion in obstetrics & gynecology* 1995;7(5):357-366
37. Fawzy M, Shokeir T, El-Tatongy M, et al. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study. *Archives of gynecology and obstetrics* 2008;278(1):33-38
38. Allahbadia GN, Allahbadia SG. Low molecular weight heparin in immunological recurrent abortion--the incredible cure. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2003;20(2):82-90
39. Middeldorp S. Pregnancy failure and heritable thrombophilia. *Seminars in hematology* 2007;44(2):93-97
40. Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Human reproduction update* 2002;8(5):463-481
41. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertility and sterility* 2000;73(2):300-304

42. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Human reproduction (Oxford, England)* 1994;9(7):1328-1332
43. Tulppala M, Palosuo T, Ramsay T, et al. A prospective study of 63 couples with a history of recurrent spontaneous abortion: contributing factors and outcome of subsequent pregnancies. *Human reproduction (Oxford, England)* 1993;8(5):764-770
44. Steck T, Bussen S, Marzusch K. Strategien zur Abortprophylaxe bei einer Vorgeschichte mit wiederholten Aborten. *Fertilität* 1997;13:7-16
45. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Human reproduction update* 2003;9(6):505-514
46. Kwak-Kim J, Yang KM, Gilman-Sachs A. Recurrent pregnancy loss: a disease of inflammation and coagulation. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2009;35(4):609-622
47. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunology today* 1993;14(7):353-356
48. Reinhard G, Noll A, Schlebusch H, Mallmann P, Ruecker AV. Shifts in the TH1/TH2 balance during human pregnancy correlate with apoptotic changes. *Biochemical and biophysical research communications* 1998;245(3):933-938
49. Lim KJ, Odukoya OA, Ajjan RA, et al. The role of T-helper cytokines in human reproduction. *Fertility and sterility* 2000;73(1):136-142
50. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Nakanishi T, et al. Occasional antiphospholipid antibody positive patients with recurrent pregnancy loss also merit aspirin therapy: a retrospective cohort-control study. *Am J Reprod Immunol* 2008;59(3):235-241
51. Croy BA, van den Heuvel MJ, Borzychowski AM, Tayade C. Uterine natural killer cells: a specialized differentiation regulated by ovarian hormones. *Immunological reviews* 2006;214:161-185
52. Clifford K, Flanagan AM, Regan L. Endometrial CD56+ natural killer cells in women with recurrent miscarriage: a histomorphometric study. *Human reproduction (Oxford, England)* 1999;14(11):2727-2730
53. Lachapelle MH, Miron P, Hemmings R, Roy DC. Endometrial T, B, and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortion. Altered profile and pregnancy outcome. *J Immunol* 1996;156(10):4027-4034
54. 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(2):295-306

55. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstetrics and gynecology* 2002;99(1):135-144
56. Quenby S, Mountfield S, Cartwright JE, et al. Antiphospholipid antibodies prevent extravillous trophoblast differentiation. *Fertil Steril* 2005;83(3):691-698
57. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women. *Thrombosis and haemostasis* 1996;75(3):387-388
58. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348(9032):913-916
59. Rai R, Regan L, Hadley E, Dave M, Cohen H. Second-trimester pregnancy loss is associated with activated C resistance. *British journal of haematology* 1996;92(2):489-490
60. Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *The New England journal of medicine* 1999;340(1):9-13
61. Gris JC, Ripart-Neveu S, Maugard C, et al. Respective evaluation of the prevalence of haemostasis abnormalities in unexplained primary early recurrent miscarriages. The Nimes Obstetricians and Haematologists (NOHA) Study. *Thrombosis and haemostasis* 1997;77(6):1096-1103
62. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, et al. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. *Thrombosis and haemostasis* 1997;77(5):822-824
63. Martinelli I, Taioli E, Cetin I, et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *The New England journal of medicine* 2000;343(14):1015-1018
64. Younis JS, Brenner B, Ohel G, et al. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation can be associated with first-as well as second-trimester recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2000;43(1):31-35
65. Rai R, Shlebak A, Cohen H, et al. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Human reproduction (Oxford, England)* 2001;16(5):961-965
66. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361(9361):901-908
67. Dudding TE, Attia J. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V Leiden genotype: a meta-analysis. *Thrombosis and haemostasis* 2004;91(4):700-711

68. Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Archives of internal medicine* 2004;164(5):558-563
69. Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, et al. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation. *Annals of internal medicine* 1999;130(9):736-739
70. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *British journal of haematology* 2006;132(2):171-196
71. Sarig G, Younis JS, Hoffman R, et al. Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage. *Fertility and sterility* 2002;77(2):342-347
72. Rai R, Backos M, Elgaddal S, Shlebak A, Regan L. Factor V Leiden and recurrent miscarriage-prospective outcome of untreated pregnancies. *Human reproduction (Oxford, England)* 2002;17(2):442-445
73. Middeldorp S. Thrombophilia and pregnancy complications: cause or association? *J Thromb Haemost* 2007;5 Suppl 1:276-282
74. Isermann B, Sood R, Pawlinski R, et al. The thrombomodulin-protein C system is essential for the maintenance of pregnancy. *Nature medicine* 2003;9(3):331-337
75. Surbek D. Störungen bei der Entstehung und Entwicklung einer Schwangerschaft. München: Elsevier GmbH; 2007
76. Stirling Y, Woolf L, North WR, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thrombosis and haemostasis* 1984;52(2):176-182
77. Abou-Nassar K, Kovacs MJ, Kahn SR, et al. The effect of dalteparin on coagulation activation during pregnancy in women with thrombophilia. A randomized trial. *Thrombosis and haemostasis* 2007;98(1):163-171
78. Greer IA. Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. *Thrombosis research* 2003;109(2-3):73-81
79. Franchini M. Haemostasis and pregnancy. *Thrombosis and haemostasis* 2006;95(3):401-413
80. Clark P, Brennand J, Conkie JA, et al. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thrombosis and haemostasis* 1998;79(6):1166-1170
81. Hellgren M, Blomback M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium. I. Normal condition. *Gynecologic and obstetric investigation* 1981;12(3):141-154
82. Cadroy Y, Grandjean H, Pichon J, et al. Evaluation of six markers of haemostatic system in normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension or pre-eclampsia. *British journal of obstetrics and gynaecology* 1993;100(5):416-420

83. Thornton CA, Bonnar J. Factor VIII-related antigen and factor VIII coagulant activity in normal and pre-eclamptic pregnancy. *British journal of obstetrics and gynaecology* 1977;84(12):919-923
84. Kjellberg U, Andersson NE, Rosen S, Tengborn L, Hellgren M. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thrombosis and haemostasis* 1999;81(4):527-531
85. Persson BL, Stenberg P, Holmberg L, Astedt B. Transamidating enzymes in maternal plasma and placenta in human pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *Journal of developmental physiology* 1980;2(1-2):37-46
86. Weiner CP, Brandt J. Plasma antithrombin III activity in normal pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 1980;56(5):601-603
87. Kruithof EK, Tran-Thang C, Gudinchet A, et al. Fibrinolysis in pregnancy: a study of plasminogen activator inhibitors. *Blood* 1987;69(2):460-466
88. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *British journal of haematology* 2001;115(1):150-152
89. Beller F. Die Gerinnungsverhältnisse bei der Schwangeren und beim Neugeborenen. Leipzig: J.A. Barth Verlag; 1957
90. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best practice & research* 2003;16(2):153-168
91. Greer IA. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(3):413-425
92. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis* 1997;78(4):1183-1188
93. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Best practice & research* 2003;16(2):243-259
94. Eldor A. Thrombophilia and its treatment in pregnancy. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2001;12(1):23-30
95. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. [Pregnancy-associated venous thromboembolic disease: prediction, prevention, and therapy]. *Hamostaseologie* 2006;26(1):63-71
96. Macklon NS, Greer IA, Bowman AW. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *British journal of obstetrics and gynaecology* 1997;104(2):191-197
97. Jaffe R, Woods JR, Jr. Color Doppler imaging and in vivo assessment of the anatomy and physiology of the early uteroplacental circulation. *Fertility and sterility* 1993;60(2):293-297

98. Jauniaux E, Barnea E, Edwards R. Embryonic Medicine and Therapy, 1st edn.: Oxford University Press:Oxford; 1997
99. Hustin J, Jauniaux E. Histology of miscarriage: its relation to pathogenesis. In: Kingdom J, Jauniaux E, PM OB eds, The Placenta: Basis Science and Clinical Practice. London: RCOG Press; 2000:121-132
100. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl):844S-886S
101. Lindqvist PG, Merlo J. Low molecular weight heparin for repeated pregnancy loss: is it based on solid evidence? J Thromb Haemost 2005;3(2):221-223
102. Gris JC, Quere I, Monpeyroux F, et al. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent--the Nimes Obstetricians and Haematologists Study5 (NOHA5). Thrombosis and haemostasis 1999;81(6):891-899
103. Clark DA, Chaouat G, Arck PC, Mittrucker HW, Levy GA. Cytokine-dependent abortion in CBA x DBA/2 mice is mediated by the procoagulant fgl2 prothrombinase [correction of prothombinase]. J Immunol 1998;160(2):545-549
104. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). BMJ (Clinical research ed 1997;314(7076):253-257
105. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, Branch DW, Plouffe L. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. American journal of obstetrics and gynecology 1992;166(5):1318-1323
106. Kwak JY, Kwak FM, Gilman-Sachs A, et al. Immunoglobulin G infusion treatment for women with recurrent spontaneous abortions and elevated CD56+ natural killer cells. Early pregnancy (Online) 2000;4(2):154-164
107. Stricker RB, Winger EE. Update on treatment of immunologic abortion with low-dose intravenous immunoglobulin. Am J Reprod Immunol 2005;54(6):390-396
108. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. American journal of obstetrics and gynecology 1996;174(5):1584-1589
109. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. Nature medicine 2004;10(11):1222-1226
110. Wang L, Brown JR, Varki A, Esko JD. Heparin's anti-inflammatory effects require glucosamine 6-O-sulfation and are mediated by blockade of L- and P-selectins. The Journal of clinical investigation 2002;110(1):127-136

111. Brenner B, Hoffman R, Carp H, Dulitsky M, Younis J. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *J Thromb Haemost* 2005;3(2):227-229
112. Kupfermanc MJ, Fait G, Many A, et al. Low-molecular-weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias. *Hypertens Pregnancy* 2001;20(1):35-44
113. Ganapathy R, Whitley GS, Cartwright JE, Dash PR, Thilaganathan B. Effect of heparin and fractionated heparin on trophoblast invasion. *Human reproduction (Oxford, England)* 2007;22(9):2523-2527
114. Rey E, Garneau P, David M, et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2009;7(1):58-64
115. Tzafettas J, Mamopoulos A, Anapliotis A, et al. Thromboprophylaxis throughout pregnancy in women with previous history of recurrent miscarriages of unknown aetiology. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology* 2002;29(4):267-270
116. Weitz DS, Weitz JI. Update on heparin: what do we need to know? *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2009
117. Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, Hirsh J, Ginsberg JS. Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. *The American journal of medicine* 1996;100(3):269-277
118. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Archives of internal medicine* 2000;160(2):181-188
119. Thomas L. *Labor und Diagnose*. 7th ed. Frankfurt/Main: TH- Books Verlagsgesellschaft mbH; 2008
120. Roemisch J, Feussner A, Nerlich C, Stoehr HA, Weimer T. The frequent Marburg I polymorphism impairs the pro-urokinase activating potency of the factor VII activating protease (FSAP). *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13(5):433-441
121. Mello G, Parretti E, Fatini C, et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension* 2005;45(1):86-91
122. Fatini C, Gensini F, Battaglini B, et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype, angiotensin type 1 receptor CC genotype, and hyperhomocysteinemia increase first-trimester fetal-loss susceptibility. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11(7):657-662
123. Kupfermanc MJ, Fait G, Many A, et al. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstetrics and gynecology* 2000;96(1):45-49

124. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2006;55(5):360-368
125. WHO. Nutritional Anaemias, Report of a WHO Scientific Group. In, World Health Organization Technical Report Series No 405. Geneva; 1968
126. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *American journal of obstetrics and gynecology* 2005;193(1):216-219
127. Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstetrical & gynecological survey* 1999;54(4):265-271
128. Brenner B, Sarig G, Weiner Z, et al. Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thrombosis and haemostasis* 1999;82(1):6-9
129. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106(2):401-407
130. Qublan H, Amarin Z, Dabbas M, et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Human fertility (Cambridge, England)* 2008;11(4):246-253
131. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstetrics and gynecology* 2003;101(6):1319-1332
132. Clark P, Walker ID, Langhorne P, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood*;115(21):4162-4167
133. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *The New England journal of medicine*;362(17):1586-1596
134. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed)* 2003;327(7411):368
135. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *The Journal of rheumatology* 2009;36(2):279-287
136. Dolitzky M, Inbal A, Segal Y, et al. A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages. *Fertility and sterility* 2006;86(2):362-366

137. Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Thomas Karow; 2007
138. Sofi F, Cesari F, Abbate R, et al. A meta-analysis of potential risks of low levels of protein Z for diseases related to vascular thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*;103(4):749-756
139. Gris JC, Amadio C, Mercier E, et al. Anti-protein Z antibodies in women with pathologic pregnancies. *Blood* 2003;101(12):4850-4852
140. Wurfel W, Fiedler K, Krusmann G, Smolka B, von Hertwig I. [Improving treatment outcome by LeukoNorm Cytochemia in patients with multiple, failed IVF or ICSI treatment cycles]. *Zentralblatt fur Gynakologie* 2001;123(6):361-365
141. Franke W, Simon H-U, Metzner G, Karl M. Improvements in the preparation of human large pool DLE with special reference to viral safety. In, *Proc 7th Int Workshop on Transfer Factor*. Tokyo Oct. 30.- Nov. 2.; 1990:95-100
142. Scarpellini F, Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial. *Human reproduction (Oxford, England)* 2009;24(11):2703-2708
143. Wuerfel W. Immunglobuline bei wiederholten Aborten und IVF- Versagern. In. München; 2005

7 Selbständigkeitserklärung

„Ich, Kristina Körber, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:
„Therapeutischer Nutzen von niedermolekularem Heparin bei Frauen mit
rezidivierenden Aborten und Kinderwunsch“ selbst verfasst und keine anderen als
die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter
verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

8 Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

9 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. Pruß und Herrn Professor Dr. Dr. Kiesewetter für die freundliche Überlassung des Themas und der Daten sowie der guten Betreuung und Unterstützung beim Verfassen meiner Arbeit.

Herrn Privatdozent Radtke danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Zuletzt danke ich meinen Eltern Annegret und Prof. Dr. Norbert Körber. Ohne euch würde ich nicht dort stehen, wo ich jetzt bin. Danke, dass ihr mir die Möglichkeit gebt meine Träume zu verwirklichen. Vielen Dank für eure Unterstützung und Hilfe in allen Lebenslagen.