Aus der Klinik für Innere Medizin, Angiologie, Hämostaseologie und Pneumologie des Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin

DISSERTATION

Thrombophilie in der Schwangerschaft: Schwangerschaftskomplikationen und therapeutische Möglichkeiten

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Katharina Maria Herz-Bergemann
aus Karlsruhe

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. H. Landgraf
2. Prof. Dr. med. R. Bauersachs
3. Priv.-Doz. Dr. med. J. Koscielny

Datum der Promotion: 30.11.2012

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG 6
1.1 Einführung: Thrombophilie und Schwangerschaftskomplikationen 6
1.2 Gerinnungsphysiologie 6
1.3 Thrombophile Störungen 7
1.3.1 APC-Resistenz und Faktor V-Leiden 8
1.3.2 Faktor II-Mutation 9
1.3.3 Mangel der Inhibitoren Protein C, Protein S und Antithrombin 10
1.3.4 Hyperhomozysteinämie 11
1.3.5 Lipoprotein(a) 12
1.3.6 Antiphospholipid-Antikörper 13
1.4 Schwangerschaftskomplikationen 15
1.4.1 Aborte 15
1.4.2 Präeklampsie und andere hypertensive Schwangerschaftserkrankungen 15
1.4.3 HELLP-Syndrom 19
1.4.4 Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) 19
1.4.5 Vorzeitige Plazentalösung 20
1.5 Antithrombotische Substanzen 21
1.5.1 Heparine 21
1.5.2 Acetylsalicylsäure 22
1.6 Aktuelle Therapiekonzepte 23
1.7 Zielstellung der Arbeit 24
2 PATIENTINNEN, MATERIAL UND METHODEN 26
2.1 Studiendesign 26
2.2 Patientinnenauswahl und Einschlusskriterien 26
2.3 Durchführung der Studie 26
2.3.1 Anamnese 26
2.3.2 Gerinnungsdiagnostik 28
2.3.3 Labormethodik 28
2.3.3.1 Globalteste plasmatischer Hämostase 29
2.3.3.2 Physiologische Inhibitoren der plasmatischen Hämostase 31
2.3.3.3 Molekulargenetische Untersuchungen 32

2.3.3.4 Antiphospholipid-Antikörper 33
2.3.3.5 Weitere Parameter 34
2.3.4 Gynäkologische Feindiagnostik mit physikalischen Grundlagen 37
2.3.5 Verwendete Therapiestrategien 39
2.4 Statistische Auswertung 41
3 ERGEBNISSE 43
3.1 Deskriptive Statistik 43
3.1.1 Patientinnencharakteristik 43
3.1.1.1 Patientinnenanzahl und biometrische Daten 44
3.1.1.2 Vorerkrankungen und Risikofaktoren 45
3.1.1.3 Indikation zur Thrombophiliediagnostik 47
3.1.2 Prävalenz thrombophiler Parameter 47
3.1.3 Verteilung pathologischer Feindiagnostikbefunde 53
3.1.3.1 Pathologischer Ultraschallbefund: Pulsatilitätsindex (PI) 53
3.1.3.2 Pathologischer Ultraschallbefund: Notch 54
3.1.4 Verteilung der verschiedenen Therapieregimes 55
3.2 Spezielle Statistik mit explorativer Datenanalyse 56
3.2.1 Ergebnisse nach Gruppen 56
3.2.1.1 Ergebnisse nach Gruppen und pathologischer Feindiagnostik 58
3.2.1.2 Ergebnisse nach Gruppen und einzelnen thrombophilen Defekten 62
3.2.1.3 Ergebnisse nach Gruppen und verschiedenen Therapieregimes 64
3.2.1.4 Ergebnisse nach Gruppen und Beginn einer antithrombotischen Therapie 67
4 DISKUSSION 69
4.1 Studiendesign 69
4.2 Erkenntnisse der Studie im Vergleich 70
4.2.1 Prävalenz der einzelnen thrombophilen Störungen 70
4.2.2 Prävalenz pathologischer Feindiagnostikbefunde 71
4.3 Einzelne thrombophile Defekte 73
4.3.1 Einfluss der Faktor V-Mutation auf das Outcome 73
4.3.2 Einfluss von Antiphospholipid-Antikörpern auf das Outcome 75
4.3.3 Einfluss von erhöhtem Lipoprotein(a) auf das Outcome 76
4.4 Gruppeneinteilung und Outcome 77
4.4.1 Outcome der Therapiegruppen 2 und 4 79

4.4.2 Studienlage zu Gruppe 2 82
4.4.3 Studienlage zu Gruppe 4 84
4.4.4 Studienlage zum Antiphospholipid-Syndrom 86
4.5 Limitationen der vorliegenden Studie 88
4.6 Schlussfolgerungen und Ausblick 89
5 ZUSAMMENFASSUNG 92
6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 95
7 LITERATURVERZEICHNIS 97
8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS 112
9 TABELLENVERZEICHNIS 113
10 DANKSAGUNG 114
11 LEBENSLAUF 115
12 ERKLÄRUNG 116

1 EINLEITUNG

1.1 Einführung: Thrombophilie und Schwangerschaftskomplikationen

Wiederholte Aborte bei bestehendem Kinderwunsch ebenso wie Komplikationen während der Schwangerschaft, zu denen Präeklampsie, intrauterine Wachstumsrestriktion und Totgeburt zählen, stellen für Paare eine große emotionale Belastung dar. 1995 wurde erstmals eine Studie publiziert, in der Frauen mit schwerer Präeklampsie postpartal auf Gerinnungsstörungen hin untersucht wurden. Dekker et al. fanden damals, dass unter den betroffenen Frauen überproportional viele mit einer angeborenen oder erworbenen Thrombophilie waren (1). In den darauf folgenden Jahren wurde in Untersuchungen an Familien mit gehäuften thrombembolischen Ereignissen ein Zusammenhang zwischen thrombophilen Gerinnungsstörungen und vermehrten Aborten beschrieben (2, 3). Seitdem haben sich viele Arbeiten mit der Beziehung zwischen hereditärer Thrombophilie und rezidivierten Aborten und/oder Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie und intrauterinem Fruchttod beschäftigt (4, 5). In der 2006 von Wu et al. publizierten 'Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS)' - Metaanalyse wurde die Komplikationsrate bei Schwangeren mit und ohne Thrombophilie verglichen und ein Zusammenhang von Thrombophilie und vermehrten Schwangerschaftskomplikationen festgestellt. Patientinnen mit Thrombophilie zeigten ein signifikant erhöhtes Risiko in Bezug auf Fehlgeburten und habituelle Aborte und wiesen auch für Präeklampsie, vorzeitige Plazentalösung und intrauterine Wachstumsrestriktion ein erhöhtes Risiko auf (6).

1.2 Gerinnungsphysiologie

Der Begriff Hämostase bezeichnet den Prozess der Thrombusbildung nach einer Verletzung. Wenn es zu einer Verletzung der Gefäßwand gekommen ist, muss die Reaktion darauf schnell, lokal begrenzt und optimal reguliert erfolgen. Das erfordert ein Zusammenspiel von Gefäßendothel, Thrombozyten, Gerinnungsfaktoren und Fibrinolyse.

Der lokale Gerinnungsvorgang kommt durch das Ineinandergreifen von drei Schritten zustande. Zu Beginn steht die Vasokonstriktion des verletzten Gefäßes, unter anderem hervorgerufen durch freigesetztes Serin und Thromboxan, mit nachfolgend verringerter Blutzirkulation. Die verlangsamte Strömungsgeschwindigkeit im verletzten Gefäß unterstützt den zweiten Schritt, die Adhäsion und Aktivierung der Thrombozyten. Im letzten Schritt verschließt ein Aggregat aus Fibrinpolymeren und Thrombozyten als Endprodukt der plasmatischen Gerinnungskaskade den verletzten Gefäßabschnitt. Diese drei Schritte lassen sich in zwei Phasen unterteilen: die primäre Hämostase mit Vasokonstriktion und Thrombozytenaggregation und -adhäsion und die sekundäre Hämostase mit der Blutgerinnung (vgl. Abbildung 1).

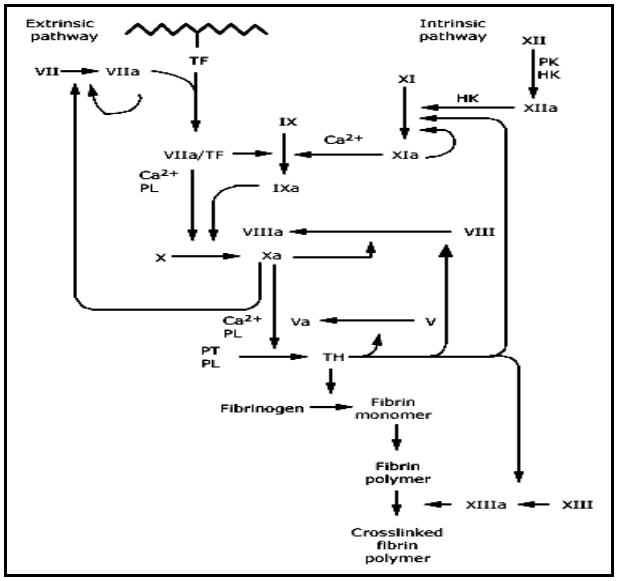

Abbildung 1 Klassische Gerinnungskaskade nach Ferguson et al., Eur Heart J 1988, Suppl. 19/8 (HK = high-molecular-weight kininogen, PK = Präkallikrein, PL = Phospholipid, PT = Prothrombin, TH = Thrombin)

1.3 Thrombophile Störungen

Der Begriff Thrombophilie bezeichnet einen klinischen Zustand, der mit Hyperkoagulabilität und einer Neigung zu venösen Thrombosen einhergeht. Unterscheiden lassen sich hierbei primäre, angeborene Formen von sekundären, erworbenen Formen.

Zu den derzeit bekannten hereditären Störungen zählen ein Mangel an den Inhibitoren Antithrombin (7), Protein C (8) oder Protein S (9). Auch die zu Funktionsänderungen

führenden Mutationen Faktor-V-Leiden (10), das eine Resistenz gegenüber der Inaktivierung von aktiviertem Faktor V (FVa) durch aktiviertes Protein C (APC Resistenz) zur Folge hat (11), und die Prothrombin-20210A-Mutation (12) sind mit einem erhöhten thrombogenen Risiko assoziiert. Eine Hyperhomozysteinämie (13) wie auch dauerhaft erhöhte Faktor VIII - Spiegel sind ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für venöse Thrombembolien verbunden (14, 15). Der Nachweis eines Lupus-Antikoagulanz und/oder von Anti-Cardiolipin- und Anti-ß2-Glykoprotein-I-Antikörpern sind laborchemische Hinweise auf ein Antiphopholipid-Syndrom. Ein Lipoprotein(a)-Spiegel > 30 mg/dl bedingt ein erhöhtes arteriosklerotisches Risiko; ein thrombogenes Potenzial durch Beeinträchtigung der Fibrinolyse ist wahrscheinlich (16).

1.3.1 APC-Resistenz und Faktor V-Leiden

Eine Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APC-Resistenz) aufgrund einer Faktor-V-Leiden-Mutation (FVL) ist die häufigste hereditäre thrombophile Störung. In der kaukasischen Bevölkerung sind zwischen 5 bis 8% der Menschen von der heterozygoten Ausprägung betroffen (17), die homozygoten Merkmalsträger stellen unter den Patienten mit einer FVL-Mutation ca. 1%.

1993 wurde in der holländischen Stadt Leiden nach Ausschluss anderer bis dahin bekannter Mechanismen für eine APC-Resistenz erstmals eine familiär gehäufte APC-Resistenz beschrieben (10). Ursächlich liegt dieser Resistenz eine Mutation im für den Faktor V zuständigen Gen zugrunde: Eine Transition von Guanin zu Adenin auf dem Nukleotid 1691 (G1691A) führt zum Ersatz von Arginin durch Glutamin an Position 506 (Arg506Gln), wodurch der aktivierte Faktor V (FVa) sehr viel langsamer und ineffektiver durch das aktivierte Protein C (APC) gespalten wird. Dadurch ist mehr FVa für den Prothrombinase-Komplex vorhanden, was zu einer gesteigerten Bildung von Thrombin führt.

Die häufigste klinische Manifestation ist das Auftreten von venösen Thrombosen im Bereich der Becken-Bein-Venen, häufig mit daraus folgender Lungenarterienembolie. In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass FVL bei Patienten mit venösen Thrombosen in 10 bis 26% der Fälle nachgewiesen werden konnte (18, 19). Damit ist das venöse Thromboserisiko bei einer heterozygoten Mutation 3- bis 8fach gegenüber der Normalbevölkerung erhöht (19), bei einer homozygoten Mutation sogar 50- bis 80fach (19, 20).

Zusätzlich zum erhöhten Thrombose-Risiko wurde FVL im Zusammenhang mit Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, vorzeitiger Plazentalösung, intrauteriner Wachstumsrestriktion und Fehlgeburten genannt. In einer Studie fanden sich unter Frauen mit einer dieser Komplikationen in der Schwangerschaft signifikant mehr Fälle mit Faktor-V-Leiden (20 vs. 6%) und anderen hereditäre Thrombophilien (52 vs. 17%) als in der Kontrollgruppe (21). Während in der Literatur anerkannt ist, dass eine FVL-Mutation das Risiko von Fehlgeburten und Totgeburten erhöht (2), wird über den Zusammenhang mit anderen Schwangerschaftskomplikationen noch diskutiert.

1.3.2 Faktor II-Mutation

Die Prothrombin-G20210A-Mutation ist nach dem Faktor-V-Leiden der zweithäufigste Risikofaktor für venöse Thromboembolien. Dieser genetisch bedingte Gerinnungsdefekt wurde 1996 erstmals von Poort et al. beschrieben (12). Bei den Merkmalsträgern ist im Bereich der nicht-translatierten 3'-Region des Gens für Prothrombin an Nukleotidposition 20210 die Aminosäure Guanin durch Adenin (G20210A) ersetzt. Die Mutation beeinflusst die Aminosäuresequenz des Prothrombins nicht, so dass ein normal strukturiertes Protein gebildet wird. Allerdings kommt es zu einer erhöhten Translation. Die Mutation wird autosomal-kodominant vererbt. Es überwiegt die heterozygote Form. Die Prävalenz beträgt zwischen 0,7 und 4,0% der Bevölkerung mit deutlichen geographischen Unterschieden (22). Die homozygote Form ist äußerst selten.

Heterozygote weisen eine ca. 30% höhere Prothrombin-Konzentration gegenüber der Normalbevölkerung auf (12). Dadurch kommt es zu einem 2,8- bis 3,8fach erhöhten Thrombose-Risiko für Heterozygote (12, 23) und einem bis 20fach erhöhten Risiko für Homozygote.

Erworbene Risikofaktoren wie eine Schwangerschaft oder eine Hormon-Ersatztherapie führen zu einem weiteren deutlichen Anstieg des Thromboserisikos. Zudem zeigen einige Studien ein erhöhtes Risiko bei Patientinnen mit einer Prothrombin-Mutation für wiederholte Aborte im ersten Trimenon (< 12. SSW) und nicht rezidivierende Fehlgeburten im zweiten Trimenon (> 12. SSW) (Odds Ratio 2,7) (5).

1.3.3 Mangel der Inhibitoren Protein C, Protein S und Antithrombin

Ein Antithrombin-Mangel als hereditärer, thrombogener Risikofaktor wurde schon 1965 erstmalig beschrieben. Die Prävalenz in der gesunden Bevölkerung beträgt 0,02 bis 0,17% (24). Mittlerweile sind 127 verschiedene Formen von Antithrombin-Mutationen bekannt, die Vererbung findet meist autosomal-dominant statt. Unterschieden werden zwei Antithrombin-(AT)-Mangel-Typen und drei Subtypen, die sich jeweils durch verschieden starke Beeinträchtigung der AT-Bindungsstellen (Heparin-/Thrombin-Bindungsstellen) und/oder einer auf bis zu 50% des Normalen reduzierten Antithrombin-Konzentration unterscheiden. Meist tritt der Mangel heterozygot auf, in den raren homozygoten Fällen kommt es meist schon postpartal zu schweren klinischen Verläufen mit venösen und arteriellen Thrombosen (25).
Bei Patienten mit venösen Thrombosen lässt sich der AT-Mangel in 0,5 bis 1,0% nachweisen (26). Umgekehrt ist das relative Thromboserisiko der Merkmalsträger ca. 8,1fach gegenüber der Normalbevölkerung erhöht (27). Besonders in der Schwangerschaft scheint das Risiko für thrombembolische Ereignisse bei AT-Mangel weiter anzusteigen (28): in einer Studie an Frauen mit hereditärem Inhibitorenmangel entwickelten 18% der Patientinnen während der Schwangerschaft und 33% in der postpartalen Phase eine Thrombose der tiefen Beinvenen (29). Ein bis zu 5,2fach erhöhtes Fehl- und Totgeburt-Risiko wurde durch Studien belegt (2).

Die Häufigkeit des 1981 erstbeschriebenen hereditären Protein C-Mangels beträgt 0,2 bis 0,4% in der Normalpopulation (30, 31). Auch der seit 1984 bekannte familiäre Protein S-Mangel ist mit 0,03 bis 0,13% sehr selten, wie eine große Studie an gesunden Blutspendern in Schottland zeigte (32).
Die Mangelzustände an den Proteinen C und S lassen sich ebenfalls in verschiedene Typen untergliedern, die sich auf die herabgesetzte Funktionalität und/oder die reduzierten Plasmaspiegel der Proteine beziehen. Beide thrombophilen Störungen werden autosomal-dominant vererbt. Den Protein C-Mangel betreffend sind etwa 160 verschiedene Mutationen nachgewiesen. Aufgrund möglicher, teilweise passagerer Beeinflussungen der Plasmaspiegel für Protein C und S durch Lebererkrankungen, Schwangerschaft, Einnahme oraler Kontrazeptiva oder Antikoagulanzien sollte ein Screening bei pathologischen Befunden vor Diagnosestellung mehrmals durchgeführt werden.

Es wird angenommen, dass 2 bis 5% der Patienten mit Thrombembolien einen hereditären Protein C-Mangel haben (26, 33); insgesamt ist das relative Risiko bei Merkmalsträgern nach Studienlage 7,3fach erhöht (27).
Der Protein C-Mangel wurde auch als Risikofaktor für Fehlgeburten identifiziert (2, 34). Eine prospektive europäische Studie an thrombophilen Patientinnen gab das relative Risiko für eine Totgeburt nach der 28. Schwangerschaftswoche als um 2,3fach erhöht an (2).
In Patientenkollektiven mit Thrombosen beträgt die Häufigkeit des Protein S-Mangels zwischen 1 und 5%. Das relative Thromboserisiko ist bei den Merkmalsträgern 8,5fach gegenüber dem Normalen erhöht, wie in Studien gezeigt wurde (27). Auch für den hereditären Protein S-Mangel wird ein erhöhtes Risiko für Aborte angegeben, das Totgeburt-Risiko scheint 3,3fach erhöht (2).

1.3.4 Hyperhomozysteinämie

Erhöhungen des Plasma-Homozysteinspiegels sind relativ verbreitet und betreffen schätzungsweise 5 bis 7% der Bevölkerung (35). Eine Hyperhomozysteinämie kann entweder aufgrund genetischer Defekte der den Homozystein-Metabolismus betreffenden Enzyme, aufgrund von Mangelzuständen der am Metabolismus beteiligten Vitamin-Cofaktoren oder durch chronische Erkrankungen oder unerwünschte Medikamentenwirkungen verursacht sein (36, 37).
Die häufigste Form der genetisch bedingten Hyperhomozysteinämie tritt durch einen Aminosäureaustausch von Alanin zu Valin an Position 677 des kodierenden Gens (C677T) auf und führt zur Bildung einer thermolabilen Variante der Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) (38). Diese Mutation liegt bei ca. 5 bis 14% der Bevölkerung vor (39). Erhöhte Homozystein-Plasmaspiegel können auch mit einem Mangel an Folsäure und den Vitaminen B6 (Pyridoxalphosphat) und/oder B12 (Cobalamin) verknüpft sein (40). In einer Kohorte von 1041 älteren Menschen zeigten sich bei 2/3 der Patienten mit einem erhöhten Homozysteinspiegel auch subnormale Plasmakonzentrationen an Folsäure, Vitamin B12 und Pyridoxal-5-Phosphat (41).
Homozystein hat primär artherogene und prothrombotische Eigenschaften und führt zu Intima-Verdickung, Hypertrophie glatter Muskelzellen und Thrombozytenakkumulation. Die prothrombotischen Wirkungen resultieren möglicherweise aus einer Aktivierung der Faktoren VII und V und Inhibition von Protein C, Verringerung der Bindungsstellen des

Plasminogen-Aktivators an Endothelzellen, sowie einer herabgesetzten antithrombotischen Aktivität des Endothels durch Veränderungen in der Thrombomodulin-Funktion (42-44). Diese Effekte spiegeln sich in einem erhöhten Risiko für thrombembolische Ereignisse wider (45): Metaanalysen haben bei Homozystein-Spiegeln oberhalb der zweifachen Standardabweichung des Mittelwerts ein um 2,5 bzw. 2,9fach erhöhtes Risiko der Kontrollgruppe für venöse Thrombembolien nachgewiesen (13, 46). Auch eine moderate Hyperhomozysteinämie scheint mit einem gesteigerten Risiko für venöse Thrombosen verbunden zu sein.
In Bezug auf Komplikationen während der Schwangerschaft ergab sich ein erhöhtes Risiko für Träger der thermolabilen MTHFR-Variante: Merkmalsträgerinnen waren signifikant häufiger von Komplikationen wie schwerer Präeklampsie, vorzeitiger Plazentalösung, intrauteriner Wachstumsretardierung und Totgeburt betroffen; dies wird unter anderem der Thrombosierung der Spiral- oder intervillösen Arterien und einer unzureichenden Plazentaperfusion zugeschrieben (21).

1.3.5 Lipoprotein(a)

Lipoprotein(a) ist ein bekannter Risikofaktor für Arteriosklerose und koronare Herzkrankheit (47). Unter Patienten mit früh aufgetretener koronarer Herzerkrankung (KHK) ist die Inzidenz von erhöhten Lipoprotein(a)-Spiegeln mit 80 bis 85% deutlich höher als bei gleichaltrigen, kardiovaskulär unauffälligen Personen mit 40 bis 45% (48). Störungen im Lipoprotein-Stoffwechsel sind häufig familiär bedingt. In einer Studie an Verwandten von Patienten mit vorzeitig aufgetretener KHK fand sich bei 70% der Patienten mit einer Dyslipidämie eine familiäre Lipid-Stoffwechselstörung (48). Der Lipoprotein(a)-Spiegel kann jedoch auch unabhängig von der genetischen Determinierung infolge einer Schädigung von Endothelzellen und Angiogenese ansteigen. Ebenso kann es Interleukin-6 bedingt in Akut-Phase-Situationen zu Schwankungen des Plasmaspiegels kommen.
Lipoprotein(a) bezeichnet eine Untergruppe des Low Density Lipoproteins (LDL), bei dem Apoprotein(a) über eine Disulfidbrücke an Apolipoprotein B-100 gebunden ist. Ein cysteinreicher Bereich am Apoprotein(a) besitzt eine Strukturverwandtschaft zur Fibrin-Bindungsstelle von Plasminogen und kann dieses an den Bindungsstellen verdrängen. Dadurch resultiert eine Beeinträchtigung der Plasminogenaktivierung, Plasmingenerierung und Fibrinolyse, was für das thrombogene Potenzial von

Lipoprotein(a) verantwortlich gemacht wird (16). Von Depka zeigte in einer im Jahr 2000 veröffentlichten Studie an 685 Patienten, dass Lipoprotein(a)-Spiegel > 30 mg/dl sowohl einen unabhängigen Risikofaktor bei der Entstehung venöser Thrombembolien darstellen als auch das Risiko vorbestehender thrombophiler Defekte verstärken können (49). Auch zwei anderen Fall-Kontroll-Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen bei Lipoprotein(a)-Werten > 30 mg/dl hin; die Odds Ratio betrug hier 2,1 bzw. 3,2 (50, 51).
In einer prospektiven Studie an 93 Frauen ließen sich zudem vergleichsweise höhere Lipoprotein(a)-Spiegel bei jenen Patientinnen nachweisen, die bereits einen oder mehrere Aborte gehabt hatten, im Vergleich zu Frauen, die noch nie von einer Fehlgeburt betroffen gewesen waren (30 vs. 13%) (52). Auch die Inzidenz von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen scheint mit erhöhten Lp(a)-Werten zu korrelieren: in einer japanischen Studie an 143 Schwangeren fanden sich bei Patientinnen mit Plazentainsuffizienz in 41,2% ein erhöhtes Lp(a), wohingegen von den Patientinnen mit unauffällig verlaufender Schwangerschaft (n = 75) keine einen erhöhten Lp(a)-Spiegel aufwies (53).

1.3.6 Antiphospholipid-Antikörper

Das Antiphospholipid-Syndrom (APS) ist eine erworbene thrombophile Störung im Sinne einer Autoimmunerkrankung. Sie ist definiert durch das Vorhandensein mindestens eines Auto-Antikörpers einer heterogenen Gruppe von Immunglobulinen der Klasse IgG, IgM oder auch IgA, die gegen an Phopholipide gebundene Plasmaproteine wie ß2-Glykoprotein-I und Prothrombin gerichtet sind, und mindestens eines Symptoms aus einer Reihe möglicher klinischer Erscheinungsformen (54). Zur Diagnosesicherung müssen die Antikörper zudem mindestens zweimal im Abstand von zwölf Wochen nachweisbar sein. Die genauen Mechanismen bzw. Antigene, die das thrombogene Potenzial der Antikörper ausmachen, sind noch weitgehend unklar.
Unterschieden werden folgende Antikörper: das Lupus-Antikoagulanz (LA) wurde erstmals bei einem Patienten mit systemischen Lupus erythematodes (SLE) entdeckt und führt zu einer Verlängerung von Phospholipid-abhängigen Gerinnungstests wie der PTT. LA bindet direkt an Plasmaproteine wie ß2-Glykoprotein-I, Prothrombin oder Annexin V, die an anionische Phospholipide gebunden sind (55). Autoimmune Phospholipid-Antikörper, die z.B. über ß2-Glykoprotein-I an Cardiolipin gebunden

werden, heißen Anti-Cardiolipin-Antikörper (56). Lupus-Antikogulanzien scheinen dabei eine höhere Korrelation zu wiederholten thrombembolischen Ereignissen aufzuweisen als Cardiolipin-Antikörper (57).

Antiphospholipid-Ak kommen gehäuft bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und bei Autoimmunerkrankungen vor (sekundäres Antiphospholipid-Syndrom): bei Patienten mit einem SLE haben ca. 31% ein nachweisbares Lupus-Antikoagulanz, 23-47% Cardiolipin-Ak und etwa 20% Anti-ß2-Glykoprotein-I-Ak (58, 59). Auch bei einer Minderheit gesunder, asymptomatischer Patienten lassen sich Antiphospholipid-Ak nachweisen (60), jedoch sind diese Antikörper meist nur mit niedrigem Titer und nur passager vorhanden.

Klinisch ist das Antiphospholipid-Syndrom vor allem durch Thrombosen im arteriellen und venösen System gekennzeichnet, aber auch wiederholte Fehlgeburten unklarer Ursache und Thrombozytopenien gehören zu den Manifestationen. In Bezug auf Komplikationen in der Schwangerschaft werden dem Antiphospholipid-Syndrom folgende Erscheinungsbilder zugeschrieben (61): unklare Spät-Aborte nach der zehnten Schwangerschaftswoche, frühe und schwere Präeklampsie und Eklampsie, Wachstumsretardierung des Feten und die schwangerschaftsbedingte arterielle/venöse Thrombose der Mutter. Ein Zusammenhang von schwerer Präeklampsie mit Beginn vor der 34. SSW und dem Antiphospholipid-Syndrom wurde erstmals von Branch et al. 1989 beschrieben (62). Seitdem haben sich viele Arbeiten mit diesem Thema beschäftigt (5).

Pathophysiologisch scheinen den durch das Antiphospholipid-Syndrom bedingten Schwangerschaftskomplikationen nicht ausschließlich thrombotische Vorgänge im plazentaren Gefäßbett zugrunde zu liegen; vielmehr weisen Versuche und Studien auf eine Interferenz mit der für die fetale Entwicklung wichtigen Implantation und Throphoblasten-Invasion hin. Mehrere Mechanismen scheinen dabei eine Rolle zu spielen: die Aktivierung des Komplementsystems mit resultierender plazentarer Schädigung (63), die Hemmung der Sekretion von humanem Choriongonadotropin (hCG) (64), die ß2-Glykoprotein-I-vermittelte Bindung von Antikörpern an die Trophoblasten (64), die durch Antiphospholipid-Antikörper herabgesetzte Konzentration des antikoagulativ wirkenden Annexin V und damit Förderung einer Thrombosierung der plazentaren Villi (65, 66). In vitro Experimente haben beispielsweise gezeigt, dass Antiphospholipid-Antikörper die extravillöse Throphoblastendifferenzierung und damit die Plazentation hemmen (67).

1.4 Schwangerschaftskomplikationen

1.4.1 Aborte

Fehlgeburten in den ersten Schwangerschaftswochen sind die häufigste Schwangerschaftskomplikation überhaupt. Man rechnet damit, dass 8 bis 20% der Frühschwangerschaften abgehen, 80% dieser Aborte treten dabei innerhalb der ersten zwölf Wochen nach Empfängnis auf (68, 69). Es wird angenommen, dass die Anzahl der sehr frühen Fehlgeburten bei unbemerkter Schwangerschaft noch sehr viel höher liegt.

Begrifflich wird unterschieden zwischen einem Frühabort und einen Spätabort. Ein Frühabort fordert den Nachweis einer intakten Intrauterin-Gravidität mit späterem Fehlen einer Herzaktion und/oder fehlender Größenzunahme des Embryos im Verlauf einer Woche oder Nachweis eines leeren oder dysmorphen Fruchtsacks innerhalb der ersten zehn bzw. zwölf Wochen nach Empfängnis. Hier schließt sich der Spätabort an, der definiert ist als Verlust nach der zehnten bzw. zwölften Schwangerschaftswoche (SSW), nachgewiesen durch ein Fehlen der kindlichen Herzaktion. Habituelle Aborte sind definiert als drei aufeinander folgende Fehlgeburten in der Frühschwangerschaft oder zwei Verluste in der Spätschwangerschaft. Es ist wichtig zu erwähnen, dass viele Studien - insbesondere was die Begrifflichkeit des frühen und späten Aborts angeht - mit jeweils anderen zeitlichen Abgrenzungen gearbeitet haben; die Definitionen der späten Fehlgeburt reichen so von Anbeginn der zehnten bis nach der 20. SSW.

Verschiedene Faktoren - wie beispielsweise mütterliches Alter > 45 Jahre (70), vorangegangene Fehlgeburten (71), Nikotinabusus (72) und niedrige Folsäurespiegel (73) - werden angeschuldigt, das Risiko eines Frühaborts zu erhöhen. Ein erhöhtes Risiko durch eine mütterliche hereditäre Thrombophilie ist durch viele Studien belegt, wie die 'TREATS' - Metaanalyse 2006 gezeigt hat (6).

1.4.2 Präeklampsie und andere hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen komplizieren je nach Studie etwa 10-20% der Schwangerschaften (74, 75). In Bezug auf die Schwangerschaft sind generell vier hypertensive Störungen zu unterscheiden:

I) Gestationshypertonus: Als schwangerschaftsbedingter Hypertonus wird ein nach der 20. SSW neu aufgetretener, wiederholt nachgewiesener erhöhter Blutdruck von mindestens 140 mmHg systolisch oder mindestens 90 mmHg diastolisch ohne Proteinurie bezeichnet, der per definitionem nach der zwölften Woche postpartal nicht mehr nachweisbar sein darf. In etwa 6% aller Schwangerschaften wird ein schwangerschaftsbedingter Hypertonus nachgewiesen (76). Ein Gestationshypertonus kann in eine Präeklampsie übergehen.

II) Präeklampsie: Präeklampsie ist definiert als ein nach der 20. SSW neu aufgetretener Hypertonus mit Proteinurie bei zuvor normotensiven Frauen. Die Blutdruckwerte müssen für die Diagnosestellung > 140 mmHg systolisch oder > 90 mmHg diastolisch und durch Mehrfachmessungen bestätigt sein. Die Proteinurie sollte 300 mg oder mehr im 24h-Sammelurin betragen.

Eine Präeklampsie tritt weltweit bei ca. 3 bis 14% der Schwangerschaften auf und lässt sich in milde und schwere Formen unterteilen (74, 77). Meist treten die Präeklampsie-typischen Symptome wie Hypertonus, Proteinurie und Ödeme im späten dritten Trimenon auf und steigern sich bis zur Geburt. Man differenziert eine Präeklampsie mit frühem Beginn (early onset preeclampsia) vor der 32. bzw. 34. SSW gegenüber eine mit spätem Beginn nach der 32. bzw. 34. SSW; hier existiert in der Literatur keine einheitliche zeitliche Definition. Bei einigen Frauen beginnen die Symptome allerdings auch schon in der zweiten Hälfte des zweiten Trimenons (74). Bei schwereren Verlaufsformen können Zeichen einer Niereninsuffizienz, einer Leberbeteiligung, neurologische Symptome, Thrombozytopenie oder eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIG) zu den genannten Symptomen hinzukommen (78). Das Wiederholungsrisiko beträgt etwa 5 bis 7% bei vorangegangener milder Präeklampsie und 25 bis 65% für Frauen, die in vorausgehenden Schwangerschaften eine frühe, schwere Präeklampsie hatten (79-81).

Eklampsie beschreibt dagegen ein Krankheitsbild mit Gestationshypertonus oder Präeklampsie und anderweitig ungeklärten Grand Mal-Anfällen. Die Ansicht, nach der Eklampsie den Endzustand einer Präeklampsie beschreibt, wurde verlassen. Heute geht man davon aus, dass die Krampfneigung eine der möglichen Komplikationen im Rahmen einer schweren Präeklampsie ist. Sie tritt bei ca. 0,5% der leichten und 2-3% der schweren Präeklampsie-Fälle auf (82).

III) Chronischer Hypertonus: Dieser Terminus bezeichnet einen vorbestehenden Hypertonus, der schon vor der 20. SSW nachgewiesen wurde und bis nach der 12. Woche postpartal anhält. Bei etwa 3% der Schwangeren liegt ein vorbestehender Bluthochdruck vor (76).

IV) Aufgelagerte Präeklampsie (Pfropfgestose): Hiervon spricht man, wenn Frauen zu schon vor der Schwangerschaft bestehenden Symptomen wie Hypertonus oder isolierter Proteinurie nach der 20. SSW andere Zeichen der Präeklampsie entwickeln oder sich die bestehenden Symptome verschlechtern.

Unter anderem sind folgende Faktoren mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Präeklampsie verbunden: anamnestisch Präeklampsie in einer vorangegangenen Schwangerschaft (83), Primigravida (83), Patientinnen mit Übergewicht, vorbestehendem Hypertonus und/oder vorbestehender Nierenerkrankung mit Proteinurie, Patientinnen mit vorbestehendem Diabetes mellitus (83) oder mit Antiphospholipid-Syndrom (84).
Alle klinischen Merkmale einer Präeklampsie lassen sich als Antwort auf eine generalisierte Endothel-Dysfunktion verstehen (85): Während der Plazentation wachsen invasive Zytotrophoblasten fetalen Ursprungs in maternale Spiralarterien ein und wandeln sie von kleinkalibrigen Widerstandsgefäßen in großkalibrige Kapazitätsgefäße um (s. folgende Abbildung 2, oberes Bild). Während dieses Prozesses differenzieren sich die Zytotrophoblasten in der Expression ihrer Adhäsionsmoleküle (Integrine) von Epithelzellen zu Endothelzellen, was ‚Pseudovaskulogenese' genannt wird (86). Dieser zu Ende des ersten Trimenons ablaufende Prozess findet bei Präeklampsie nicht oder nur unzureichend statt. Die Invasion in die Spiralarterien bleibt gering, es kommt nicht zum Wandel in Kapazitätsgefäße (s. folgende Abbildung 2, unteres Bild). Auch das Gleichgewicht proangiogener Faktoren wie dem VEGF (vascular endothelial growth factor) und PlGF (placenta growth factor) und antiangiogener Faktoren wie dem sVEGFR-1 (soluble vascular endothelial growth factor receptor 1), welches VEGF und PlGF inaktivieren kann, scheint von zentraler Bedeutung zu sein (87).

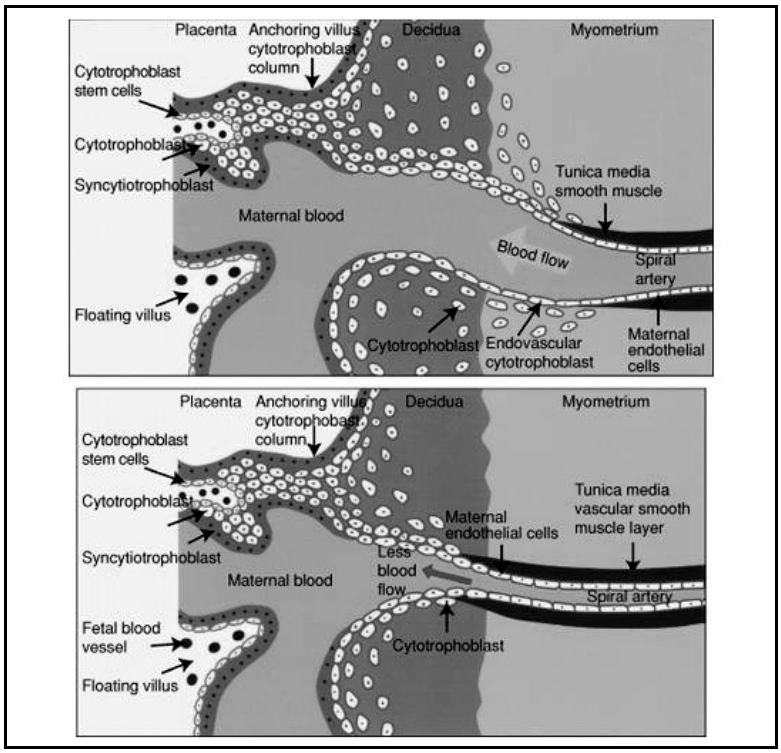

Abbildung 2 Abnormale Plazentation bei Präeklampsie (nach Karumanchi, Maynard, Stillman et. al., Preeclampsia: A renal perspective. Kidney Int 2005). Oberes Bild: Während der Plazentation werden maternale Spiralarterien unter Einfluss fetaler Zytotrophoblasten zu großkalibrigen Kapazitätsgefäßen. Unteres Bild: Bei Präeklampsie wandeln sich die Spiralarterien nur unzureichend um und bleiben schmalkalibrige Widerstandsgefäße.

Die gestörte Plazentation und die damit verbundene Ischämie werden für die auslösenden Ereignisse gehalten, die schließlich in einer Freisetzung von immunologischen und inflammatorischen Faktoren wie Angiotensin-II-Typ-I-Rezeptor-Autoantikörper, Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) und (Anti-)Angiogenese-Faktoren wie Tyrosinkinase und Endoglin (Eng) durch die Plazenta münden und zu nachfolgender systemischer endothelialer Dysfunktion führen (88, 89). Diese Hypothese wird auch durch Laborergebnisse gestützt (90).

Die gestörte endotheliale Kontrolle des Gefäßtonus führt zur Hypertonie, eine gesteigerte Gefäßpermeabilität zu Ödemen und Proteinurie und die anormale endotheliale Expression von Prokoagulatoren begünstigt die Entstehung von Thrombosen. Zudem kommt es häufig zu einer Thrombozytopenie durch Bildung von Mikrothromben. Diese Veränderungen führen zu Ischämien der Zielorgane wie Gehirn, Nieren, Leber und Plazenta mit manchmal lebensbedrohlichen Verläufen. Da die verminderte Perfusion eine Hauptkomponente des Krankheitsgeschehens ist, können isolierte Versuche, den Blutdruck zu senken, die Dysfunktion sogar verstärken. Zudem

sind Konstellationen, die mit vaskulärer Insuffizienz einhergehen - wie Hypertonus, Diabetes, erworbene und hereditäre Thrombophilien - ihrerseits Risikofaktoren für eine Präeklampsie (91).
Als Konsequenz der plazentaren Malperfusion für den Feten sind vor allem intrauterine Wachstumsretardierung und Oligohydramnion zu nennen. Selten (< 1%) tritt eine vorzeitige Plazentalösung bei milder Präeklampsie auf, bei schweren Verlaufsformen häufiger (ca. 3%) (92). Mehrere Arbeiten legen einen Zusammenhang gerade dieser Formen von schwerer Präeklampsie mit Beginn vor der 28. SSW und einer Thrombophilie nahe, wie auch Mello et al. in ihrer großen 2005 publizierten Fall-Kontroll-Studie zeigen (93).

1.4.3 HELLP-Syndrom

Das HELLP-Syndrom ist charakterisiert durch laborchemische Anzeichen einer Hämolyse (*H*emolysis), durch erhöhte Leberenzyme (*E*levated *L*iver Enzymes) und eine Thrombozytopenie (*L*ow *P*latelets) (94). Über die genaue Höhe der zur Diagnosestellung erforderlichen Laborabweichungen gibt es derzeit keinen internationalen Konsens.
Von manchen Autoren wird das HELLP-Syndrom als Unterform der schweren Präeklampsie angesehen, jedoch haben 15 bis 20% der Betroffenen vorher keine Zeichen einer Präeklampsie (95). Das HELLP-Syndrom tritt bei 0,001 bis 0,002% aller Frauen und 10 bis 20% bei solchen mit schwerer Präeklampsie auf. Typischerweise bildet sich das HELLP-Syndrom im dritten Trimenon aus und ist meist von abdominellen Schmerzen und Übelkeit begleitet; Hypertonus und Proteinurie betreffen 80 bis 85% dieser Patientinnen (96). Im Gegensatz zur Präeklampsie ist das HELLP-Syndrom aber mit einem deutlich höheren Risiko für schwere mütterliche Komplikationen verbunden (97). Gefürchtet sind vor allem die disseminierte intravasale Gerinnung (DIG), eine vorzeitige Plazentalösung, akutes Nierenversagen, Lungenödem und Leberblutungen (98).

1.4.4 Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR)

Von einer intrauterinen Wachstumsretardierung (Intrauterine growth restriction, IUGR) wird meist ab einem Kindsgewicht unter der 10. Perzentile ausgegangen (99), eine

Unterscheidung zwischen wachstumsgeminderten und konstitutionell kleinen Kindern ist dabei kaum möglich (100). Die Feststellung einer intrauterinen Wachstumsretardierung während der Schwangerschaft ist aufgrund der umgekehrten Korrelation zwischen der fetalen Gewichtsperzentile und der perinatalen Mortalität des Feten besonders wichtig. Feten unter der 3. Perzentile sind dabei einem besonders hohen Risiko ausgesetzt (101).

Die Retardierung kann fetale, plazentare oder maternale Ursachen haben. Meist wird jedoch von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen. Die Plazenta betreffend sind abgesehen von anatomischen Anomalien besonders die Infarzierung des mütterlichen Gefäßbetts (102), die Plazentamorphologie, chronisch-inflammatorische Vorgänge, eine verfrühte Plazentalösung und uteroplazentare Störungen aufgrund einer Thrombophilie zu nennen (103). Der Einfluss hereditärer Thrombophilien wie der Faktor II- und V-Mutation auf die Entstehung einer IUGR ist allerdings umstritten (104).

1.4.5 Vorzeitige Plazentalösung

Die vorzeitige Plazentalösung kompliziert ca. 1% der Schwangerschaften (105). Eine schwere, zu Totgeburt führende Ablösung kommt bei etwa 0,1% der Schwangerschaften vor (106). Unter allen Komplikationen während der Schwangerschaft weist sie die höchste perinatale kindliche Mortalität auf.

Die Ursache einer vorzeitigen Plazentalösung ist in der Regel die Ruptur eines geschädigten mütterlichen Gefäßes in der Decidua basalis. Das sich ansammelnde Blut führt zu einer Abhebung der Decidua und Ausbildung eines retroplazentaren Hämatoms. Dabei kann das Hämatom nur schmal sein oder auch die ganze plazentare-deziduale Schnittstelle betreffen, was in einer kompletten Ablösung münden kann. Je ausgedehnter das Hämatom ist, desto mehr ist der Austausch von Sauerstoff und Nährstoffen zwischen Mutter und Fetus beeinträchtigt.

Thrombin scheint bei der Pathogenese der Plazentalösung eine große Rolle zu spielen: nicht nur kleinere, deziduale Blutungen resultieren in der Freisetzung von Tissue factor und damit Generierung von Thrombin (107), auch deziduale Hypoxie führt über die Bildung von VEGF, das die endothelialen Zellen zur aberranten Expression von Tissue factor anregt, zur Bildung von Thrombin (108). Thrombin führt nun zur Verstärkung der Apoptose und Freisetzung inflammatorischer Zytokine wie Interleukin-8, was einen fortschreitenden Zelluntergang mit Gefäß- und Membranrupturen zur Folge hat (108).

Auch ein Zusammenhang mit einer inadäquat abgelaufenen Plazentation wird vermutet. Insgesamt scheinen Präeklampsie, intrauterine Wachstumsretardierung und die vorzeitige Plazentalösung verschiedene Manifestationen einer uteroplazentaren Minderperfusion zu sein (109, 110). So waren Frauen mit einem wachstumsgeminderten Kind in der ersten Schwangerschaft einem erhöhten Risiko ausgesetzt, in der darauf folgenden Schwangerschaft eine vorzeitige Plazentalösung zu erleiden (109) - ebenso wie auch Frauen mit Präeklampsie in der Erstschwangerschaft (111). Studien lassen auch einen Zusammenhang zwischen thrombophilen Defekten und vorzeitiger Plazentalösung vermuten: besonders Frauen mit multiplen Defekten, mit AT-Mangel (112), Prothrombin-Mutation und Hyperhomozysteinämie scheinen mit einem erhöhten Risiko behaftet zu sein (113).

1.5 Antithrombotische Substanzen

Die antithrombotischen Substanzen, die während der Schwangerschaft zur Prävention und Therapie von Schwangerschaftskomplikationen und der tiefen Beinvenenthrombose zur Verfügung stehen, umfassen unfraktioniertes Heparin (UFH), niedermolekulares Heparin (NMH) und Actylsalicylsäure (ASS). Zudem werden in letzter Zeit Fondaparinux und Danaparoid bei Patientinnen eingesetzt, die auf unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin allergische Reaktionen gezeigt haben.
Vitamin K-Antagonisten passieren die Plazentaschranke und sind aufgrund ihrer potentiell embryoschädigenden Wirkung vor allem in der Frühschwangerschaft kontraindiziert. Die Rate von medikamenteninduzierten Embryopathien wie zerebraler Retardierung, Lippenkiefer- und Gaumenspalte, Optikusatrophie, Mikro-Ophtalmie und Katarakt durch Einsatz von Vitamin K-Antagonisten wird auf etwa 4 - 5% geschätzt. Postpartal und während der Stillzeit ist der Einsatz oraler Antikoagulanzien bedenkenlos möglich (114).

1.5.1 Heparine

Heparin ist ein indirekter Thrombininhibitor. Es bildet Komplexe mit Antithrombin (AT) und wandelt den Cofaktor Antithrombin von einem langsamen zu einem potenten Inaktivator um, der Thrombin, Faktor Xa und in geringerem Maß auch die Faktoren XIIa, XIa und IXa nun 1000 - 4000x schneller inaktivieren kann (115). Niedermolekulare

Heparine (NMH) als pharmakokinetisch heterogene Gruppe unterscheiden sich von unfraktioniertem Heparin durch eine kürzere Polysaccharidkette und ein damit geringeres Molekulargewicht.
Unfraktioniertes wie auch niedermolekulares Heparin passieren weder die Plazentaschranke noch gehen sie in die Muttermilch über. Ein 1999 publizierter Review von Sanson et al. bestätigte, dass niedermolekulares Heparin und unfraktioniertes Heparin in der Anwendung während der Schwangerschaft sicher sind (116). Niedermolekulares Heparin bietet jedoch mit einer höheren Bioverfügbarkeit (90% vs. 30%) und einer längeren Halbwertszeit im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin entscheidende Vorteile durch eine einmal tägliche Gabe (117). Früher war unfraktioniertes Heparin noch das Mittel der Wahl für Prophylaxe und Therapie thrombembolischer Erkrankungen während der Schwangerschaft. Auch zur Prävention von Schwangerschaftskomplikationen bei risikobehafteten Frauen wurde früher vorrangig UFH eingesetzt. Inzwischen ist es aufgrund seiner Nebenwirkungen wie Osteoporose, Heparin-induzierter Thrombopenie (HIT) und der Notwendigkeit eines engmaschigen Labor-Monitorings durch niedermolekulares Heparin ersetzt worden. Niedermolekulares Heparin weist eine konstantere antikoagulative Wirkung auf und macht eine ständige Überwachung somit weniger notwendig (118), das Risiko einer HIT ist vergleichsweise niedriger und die Inzidenz einer heparinassoziierten Osteoporose geringer. Auch allergische Reaktionen treten unter NMH nicht so häufig auf.

1.5.2 Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure (ASS) bindet Cyclooxygenase (COX)-Bindungsstellen an Thrombozyten und acetyliert diese nahe ihres katalytischen Zentrums. Die hemmende Wirkung auf die Cyclooxygenase 1 ist dabei um ein vielfaches stärker als auf COX 2. Durch die Acetylierung des aktiven Zentrums werden die Enzyme in ihrer katalytischen Funktion beeinträchtigt und der Metabolismus von Arachidonsäure zu Prostaglandin H2 (PGH2) irreversibel gehemmt. PGH2 kann nicht zu Thromboxan A2, einem potenten Stimulator der Thrombozytenaggregation, umgewandelt werden (119). Zusätzlich regt es in niedriger Dosierung die Interleukin-3-Produktion an, die stimulierend auf das Trophoblastenwachstum und die hormonelle Funktion wirkt (120).
Vier zwischen 2001 und 2007 publizierte Reviews demonstrieren, dass niedrig dosiertes ASS in der Prophylaxe von Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit und perinataler

Sterblichkeit wirkungsvoll ist. Im 2001 von Duley et al. publizierten Review wurden mehr als 30000 Schwangere mit erhöhtem Risiko für Komplikationen wie Präeklampsie und intrauteriner Wachstumsretardierung in der Spätschwangerschaft bzw. Patientinnen mit Antiphospholipid-Syndrom eingeschlossen und haben im zweiten und dritten Trimenon Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung (50 bis 150 mg/Tag) erhalten (121). Die Ergebnisse belegen, dass eine Therapie mit ASS bei Patientinnen mit mäßigem und hohem Präeklampsierisiko eine durchschnittliche Risikoreduktion von 15% bewirkt. Auch auf die komplikationsbedingte Frühgeburtlichkeit und das Risiko für small for gestational age (SGA)-Babys hatte ASS einen positiven Effekt. Dies wurde von den Reviews von Coomarasamy 2003 und Ruano 2005 bestätigt (122, 123). Hier zeigte sich zudem, dass vor allem Patientinnen mit einem sehr hohen Präeklampsierisiko von einer Therapie mit ASS zu profitieren scheinen. Auch eine 2007 von Askie et al. herausgegebene Metaanalyse stützt diese Ergebnisse (124). Im 2007 aktualisierten Cochrane-Review wird die Risikoreduktion durch Einnahme von niedrig dosiertem ASS mit 15% bei schwangeren Patientinnen mit mittlerem und 27% bei Patientinnen mit hohem Risiko für Präeklampsie angegeben (125).

Meist wird Acetylsalicylsäure bei Schwangeren derzeit nur bis zur 34. bzw. 36. SSW eingesetzt. Unter Einsatz von niedrig dosiertem ASS wurden in den großen Reviews bislang keine bedrohlichen Blutungen oder ein vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus beschrieben (122).

1.6 Aktuelle Therapiekonzepte

Das Vorliegen erworbener und/oder hereditärer Thrombophilien scheint mit einem erhöhten Risiko für (Spät-)Aborte und hypertensive Schwangerschaftserkrankungen verbunden zu sein und wird als eine der Ursachen eines multifaktoriellen Geschehens angesehen. So kommen Kinder thrombophiler Patientinnen im Durchschnitt früher und/oder mit geringerem Geburtsgewicht zur Welt, was einen nicht unerheblichen Einfluss auf ihre weitere Entwicklung hat.

Die aktuellen Therapieempfehlungen stützen sich auf einige systematische Reviews, die zu diesem Thema in den letzten zehn Jahren veröffentlicht wurden. Die 2008 erschienenen American College of Chest Physicians (ACCP) Guidelines empfehlen für Schwangere mit Thrombophilie, die bereits thrombembolische Ereignisse in der

Anamnese aufweisen, eine Gabe von niedermolekularem Heparin in prophylaktischer oder halbtherapeutischer Dosierung während der Schwangerschaft und zusätzlich eine postpartale Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem oder unfraktioniertem Heparin (Evidenzgrad 2C) (126). Für Schwangere mit Thrombophilie ohne positive Anamnese wird lediglich eine klinische Überwachung oder NMH in prophylaktischer Dosierung und eine Prophylaxe post partum empfohlen (Evidenzgrad 2C).
Bei Patientinnen, die unter wiederholten Fehlgeburten in der Frühschwangerschaft oder ungeklärten Aborten in der Spätschwangerschaft leiden, wird ein Screening nach Antiphospholipid-Ak angeraten (Evidenzgrad 1A). Bei positivem Testergebnis empfehlen die ACCP Guidelines während der Schwangerschaft eine Kombinationstherapie mit NMH in prophylaktischer Dosierung und niedrig dosierter Acetylsalicylsäure, selbst wenn es anamnestisch zuvor nicht zu arteriellen und/oder venösen Thrombosen gekommen ist (Evidenzgrad 1B).
Es existieren derzeit jedoch keine gesicherten Therapieempfehlungen zur Prophylaxe von Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, vorzeitiger Plazentalösung oder IUGR bei positiver Anamnese hinsichtlich eines ungünstigen Schwangerschaftsausgangs und hereditärer oder erworbener Thrombophilie oder Risikofaktoren in der aktuellen Schwangerschaft.

1.7 Zielstellung der Arbeit

Derzeit gibt es nur wenige definierte Therapieempfehlungen für Patientinnen, die einem hohen Risiko für Schwangerschaftskomplikationen oder Aborte ausgesetzt sind. In der Hämostaseologischen Ambulanz des Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin, werden - orientiert an der Studienlage - niedermolekulares Heparin und Thrombozytenaggregationshemmer als Komplikationsprophylaxe eingesetzt. Die vorliegende Arbeit dient als Evaluation der bestehenden Therapiekonzepte bei schwangeren Frauen mit erhöhtem Risiko. Mit Hilfe der vorliegenden Daten sollen folgende Fragen geklärt werden:

- Ist eine entsprechende gerinnungshemmende Therapie mit niedermolekularem Heparin oder Acetylsalicylsäure mit einem besseren Outcome betroffener Frauen

in Bezug auf die Endpunkte Schwangerschaftskomplikationen, Kindsgewicht bei Geburt und Schwangerschaftsdauer assoziiert?

- Ist eine Komplikationsprophylaxe mit niedermolekularem Heparin einer Gabe von Acetylsalicylsäure überlegen?

2 PATIENTINNEN, MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine monozentrische prospektive Beobachtungsstudie.

2.2 Patientinnenauswahl und Einschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Alle Schwangeren mit errechnetem Entbindungstermin zwischen 01/2006 und 12/2007, die zur Mitbehandlung in die Ambulanz für Hämostaseologie des Vivantes Klinikum am Friedrichshain, Berlin, überwiesen wurden

Ausschlusskriterien:

- Nicht-Schwangere Patientinnen
- Schwangere Patientinnen mit Hämorrhagien

Die Studie wurde in der Hämostaseologischen Ambulanz der Klinik für Innere Medizin, Angiologie, Hämostaseologie und Pneumologie des Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin, durchgeführt.

2.3 Durchführung der Studie

2.3.1 Anamnese

Nach ausführlicher Aufklärung und Einverständniserklärung der Patientinnen wurde bei allen eine vollständige Anamnese erhoben und danach eine Blutabnahme durchgeführt. Es wurden dabei folgende anamnestische Daten erfasst:

- Basisdaten (Name, Geburtsdatum)
- Körpergewicht, Körpergröße
- errechnetes Entbindungsdatum und aktuelle Schwangerschaftswoche
- aktuelle Risikofaktoren (Rauchen)
- Eigen- und Familienanamnese bezüglich thrombembolischer Ereignisse oder arterieller Thrombosen

- gynäkologische Anamnese (frühere Aborte, hypertensive Schwangerschaftserkrankungen in der Anamnese)
- bisheriger Schwangerschaftsverlauf einschließlich auffälliger Befunde, ggf. Ergebnis der gynäkologischen Feindiagnostik (20. - 24. SSW)
- relevante Begleiterkrankungen
- aktuelle Medikation

Dabei wurden die zur Anamnese erhobenen Parameter wie folgt definiert:

- Entbindungstermin: Verwendet wurde der inital errechnete Entbindungstermin, selbst bei bereits erfolgter Korrektur durch bildgebende Verfahren zum Zeitpunkt des Einschlusses
- Gewicht: Gewicht der Patientinnen in Kilogramm (kg) zu Beginn der Schwangerschaft oder innerhalb des ersten Trimenons
- Frühaborte: bis zur einschließlich zehnten Schwangerschaftswoche (SSW)
- Spätaborte: ab der zehnten Schwangerschaftswoche bis zur vollendeten 19. Schwangerschaftswoche
- Totgeburten: ab der 20. Schwangerschaftswoche
- Thrombembolische Ereignisse: Thrombosen der tiefen Beinvenen oder anderer Lokalisationen wie auch schwere Thrombophlebitiden. Keine Unterscheidung in Thrombosen mit zusätzlich zur Schwangerschaft vorliegenden auslösenden Faktoren und solche ohne vorangegangene Risikosituation

Bezüglich der gynäkologischen Feindiagnostik wurden jeweils die zwischen der 20. - 24. SSW erhobenen Befunde verwendet, selbst wenn die Patientinnen danach noch ein- oder mehrmals zur Kontrolle untersucht und vom Ausgangsbefund differente Befunde erhoben worden waren. Als pathologisch wurden dabei definiert:

- erhöhter Gefäßwiderstand der Aa. uterinae, dargestellt durch einen Gesamt-PI (Pulsatilitätsindex) > 2,5
- Ein-/beidseitige postsystolische Inzisur im Flussprofil der A. uterina (Notch)

Eine Differenzierung der Seitenlage des Notchs in Bezug auf die Lokalisation der Plazenta wurde nicht gemacht. Grenzwertige Befunde und ‚angedeutetes' Notching wurden nicht als eindeutig pathologisch gezählt und zu den Normalbefunden gerechnet.

Als Endpunkte wurden erfasst:

- Geburtsdatum und Schwangerschaftsdauer in Wochen
- Kindsgewicht bei Entbindung (bei Mehrlingen: Eingang des addierten und durch die Anzahl der entbundenen Säuglinge geteilten Geburtsgewichts)
- Relevante Schwangerschaftskomplikationen, darunter Präeklampsie/Eklampsie, HELLP-Syndrom, vorzeitige Plazentalösung

2.3.2 Gerinnungsdiagnostik

In den Laboruntersuchungen wurden folgende Parameter bestimmt:

- INR, aPTT, Fibrinogen, D-Dimere
- Antithrombin, Protein C, Protein S
- Faktor II-Mutation, Faktor V-Mutation
- Lupus-Antikoagulanz, Anti-Cardiolipin-Antikörper, Anti-ß2-Glykoprotein-I
- Faktor VIII
- Homozystein
- Lipoprotein(a)

Die Proben wurden innerhalb von drei Stunden zentrifugiert und analysiert bzw. bei -20°C tiefgefroren. Die Durchführung der Tests übernahm das Medizinische Versorgungszentrum (MVZ) Labor 28, Mecklenburgische Straße 28, 14197 Berlin.

2.3.3 Labormethodik

Die Tatsache, dass schon mit Beginn der Schwangerschaft viele Gerinnungsparameter in veränderter Höhe im Vergleich zu einer Population nicht-schwangerer Frauen gemessen werden können, erschwert die Interpretation vermeintlich pathologischer Befunde. Grundsätzlich als pathologisch im Sinne einer vorliegenden Thrombophilie wurden folgende Störungen angesehen:

- Faktor V-Mutation
- Faktor II-Mutation
- Faktor VIII-Erhöhung
- Antithrombin-Mangel
- Protein C-Mangel
- Protein S-Mangel

- Lupus-Antikoagulanz > 1,5 [1]
- Positive Anti-Cardiolipin-Antikörper [1]
- Anti-ß2-Glykoprotein-I-Antikörper [1]
- Lipoprotein(a) > 30 mg/dl
- Hyperhomozysteinämie > 12µmol/l

2.3.3.1 Globalteste plasmatischer Hämostase

Als Standardtests der plasmatischen Hämostase wurden die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und die Thromboplastinzeit (Quick) und INR bestimmt.

Parameter	Thromboplastinzeit (TPZ), Quick
Gerät	BCS
Hersteller	Fa. Dade Behring
Reagentien	Dade® Innovin®
Hersteller	Fa. Dade Behring
Methode	Clotting Test / photo-optische Detektion
Durchführung	Auslösung des Gerinnungsvorgangs durch Inkubation des Plasmas mit optimaler Menge an Thromboplastin und Ca-Ionen, Messung der Zeit bis zur Fibringerinnselbildung.
Normwert	70% - 130%

Parameter	INR (International Normalized Ratio)
Gerät	BCS
Hersteller	Fa. Dade Behring
Reagentien	Dade® Innovin®

[1] Bei zusätzlichem Vorliegen klinischer Symptome gemäß der Definition des Antiphospholipid-Syndroms entsprechend der Internationalen Konsensuskonferenz des American College of Rheumatology, 1999 und 2006 (54, 127).

Hersteller	Fa. Dade Behring
Methode	Clotting Test / photo-optische Detektion
Durchführung	Auslösung des Gerinnungsvorgangs durch Inkubation des Plasmas mit optimaler Menge an Thromboplastin und Ca-Ionen, Messung der Zeit bis zur Fibringerinnselbildung. Umrechnung in INR mit Kalibrationskurve.
Normwert	0,86 – 1,17

Parameter	aktivierte partielle Thromboplastinzeit, aPTT
Gerät	BCS
Hersteller	Fa. Dade Behring
Reagentien	Pathromtin® SL
Hersteller	Fa. Dade Behring
Methode	Clotting Test / photo-optische Detektion
Durchführung	Aktivierung des endogenen Gerinnungssystems durch Zugabe von Phospholipiden und Oberflächenaktivator, Messung der Zeit bis zur Fibringerinnselbildung.
Normwert	26 – 36 sek.

Parameter	Thrombinzeit, TZ
Gerät	BCS
Hersteller	Fa. Dade Behring
Reagentien	BC-Thrombin-Reagenz®
Hersteller	Fa. Dade Behring
Methode	Clotting Test / photo-optische Detektion
Durchführung	Thrombin wandelt das in der Probe enthaltene Fibrinogen in Fibrin um, Zeit bis zur Gerinnselbildung wird gemessen.
Normwert	16 – 21 sek.

Tabelle 1 Globaltests der plasmatischen Gerinnung

2.3.3.2 Physiologische Inhibitoren der plasmatischen Hämostase

Untersucht wurden die Antithrombin-, Protein C- und Protein S-Aktivität. Zum Nachweis eines Protein S-Mangels wurden aufgrund der in der Schwangerschaft um bis zu 60-70% (128) erniedrigten Protein S-Spiegel nur außerhalb der Schwangerschaft gemessene positive Testergebnisse als pathologisch gewertet.

Parameter	Antithrombin-Aktivität
Gerät	BCS
Hersteller	Fa. Dade Behring
Reagentien	Berichrom® Antithrombin III (A) und Dade® Thrombin Reagent
Hersteller	Fa. Dade Behring
Methode	Kinetischer Farbtest
Durchführung	Vermischung von thrombinhaltigem Reagenz und Plasma. Zusatz von Heparin, um die Wirkung von AT zu verstärken. Menge an AT im Plasma wird durch Ausmaß der Thrombinhemmung bestimmt und durch kinetischen Farbtest dargestellt.
Normwert	75 – 125%

Parameter	Protein C-Aktivität
Gerät	BCS
Hersteller	Fa. Dade Behring
Reagentien	Berichrom® Protein C
Hersteller	Fa. Dade Behring
Methode	Kinetischer Test
Durchführung	Aktivierung von Protein C durch Protein C-Aktivator-Reagens, Messung durch kinetischen Test.
Normwert	70 – 140%

Parameter	Protein S-Aktivität
Gerät	BCS
Hersteller	Fa. Dade Behring
Reagentien	Protein S-Mangelplasma, aktivierter Faktor V
Hersteller	Fa. Roche Diagnostics
Methode	Clotting Test / photo-optische Detektion
Durchführung	Inkubation von verdünntem Serum mit Reagens Protein S-Mangelplasma, aktiviertem Faktor V und aktiviertem Protein C. Auslösung der Gerinnung durch Zugabe von Calciumchlorid. Gemessene Gerinnungszeit ist Maß für Protein S-Aktivität, Ablesen an Eichkurve.
Normwert	weibl. 50 – 120%, männl. 65 – 145%

Tabelle 2 Tests der Gerinnungsinhibitoren

2.3.3.3 Molekulargenetische Untersuchungen

Zu den durchgeführten molekulargenetischen Untersuchungen zählen die Faktor II (G20210A)-Mutation und die Faktor V (G1691A)-Mutation.

Parameter	Faktor II-Mutation
Gerät	Light Cycler®
Hersteller	Fa. Roche Diagnostics
Reagentien	Light Cycler® Prothrombin Mutation Detection Kit
Hersteller	Fa. Roche Molecular Biochemicals
Methode	PCR mit fluorogener Hybridisierung und Schmelzkurvenanalyse

Parameter	Faktor V-Mutation
Gerät	Light Cycler®
Hersteller	Fa. Roche Diagnostics

Reagentien	Light Cycler® Factor V Leiden Mutation Detection Kit
Hersteller	Fa. Roche Molecular Biochemicals
Methode	PCR mit fluorogener Hybridisierung und Schmelzkurvenanalyse

Tabelle 3 Molekulargenetische Tests

2.3.3.4 Antiphospholipid-Antikörper

Zur Diagnostik des Antiphospholipid-Syndroms wurden Lupus-Antikoagulanz, Anti-Cardiolipin-Antikörper und Anti-ß2-Glykoprotein-I-Antikörper bestimmt. In die Untersuchung wurden Patientinnen mit einem Lupus-Antikoagulanz ab 1,5 aufgenommen.

Parameter	Lupus-Antikoagulanz
Gerät	BCS
Hersteller	Fa. Dade Behring
Reagentien	LA1® Screening Reagent (Russel's Viper Venom), LA2® Confirmation Reagent (Russel's Viper Venom)
Hersteller	Fa. Dade Behring
Methode	Clotting Test / photo-optische Detektion
Durchführung	Russel's Viper Venom aktiviert Faktor X zu aFX. Zusammen mit aFV führt dies in phospholipidabhängiger Reaktion zur Umwandlung von Prothrombin in Thrombin, wodurch Gerinnungsvorgang ausgelöst wird. Verzögerung der Thrombinbildung durch Anwesenheit von Lupus-Antikoagulanz. Bestätigungstest LA2® wird genutzt, wenn Gerinnungszeit außer-/oberhalb des Referenzbereichs liegt. LA2® enthält Überschluss an Phopholipiden, die Lupus-Antikoagulanz neutralisieren können.
Normwert	≤ 1,3; 1,3 - 1,5 positiv, > 1,5 deutlich positiv

Parameter	Anti-Cardiolipin-Antikörper IgG und IgM

Gerät	BEP® III
Hersteller	Fa. Siemens AG
Reagentien	Imtec-Cardiolipin-Antibodies® Combi
Hersteller	Fa. Human International Imtec Immundiagnostika GmbH
Methode	ELISA
Durchführung	Reaktion von Anti-Cardiolipin-Ak aus Serum mit Cardiolipin und ß2-Glykoprotein-I (Anti-Cardiolipin-Cofaktor) auf beschichteten Mikrotiterstreifen. Nachweis durch nachfolgende Reaktion von enzymmarkiertem, Enzymperoxidase-gekoppeltem Antikörper gegen humanes IgG.
Normwert	IgG < 48U/ml, IgM < 44U/ml

Parameter	Anti-ß2-Glykoprotein-I-Antikörper IgG und IgM
Gerät	BASE
Hersteller	Fa. Institut Virion\Serion GmbH
Reagentien	Imtec-ß2-Glykoprotein-I-Antibodies® Screen
Hersteller	Fa. Human International Imtec Immundiagnostika GmbH
Methode	ELISA
Durchführung	Reaktion von Anti-ß2-Glykoprotein-I-Ak aus Serum mit ß2-Glykoprotein-I auf beschichteten Mikrotiterstreifen. Nachweis der gebundenen Ak mittels zweitem, enzymmarkierten, an Peroxidase gekoppelten Antikörper. Färbung der Lösung nach Zugabe eines Substrats proportional zu Konzentration der Antikörper.
Normwert	IgG < 7U/ml, IgM < 7U/ml

Tabelle 4 Tests der Antiphospholipid-Antikörper

2.3.3.5 Weitere Parameter

Weiterhin wurden die Faktor VIII-Aktivität, Fibrinogen, Homozystein und Lipoprotein(a) bestimmt.

Parameter	Faktor VIII-Aktivität
Gerät	BCS
Hersteller	Fa. Dade Behring
Reagentien	Coagulation Factor VIII Deficient Plasma
Hersteller	Fa. Dade Behring
Methode	Clotting Test / photo-optische Detektion
Durchführung	Mischung von Patientenplasma mit FVIII-Mangelplasma, gemessene Gerinnungszeit ist Maß für Aktivität von FVIII im Plasma.
Normwert	70 – 150%

Parameter	Fibrinogen
Gerät	BCS
Hersteller	Fa. Dade Behring
Reagentien	Multifibren U® Kit
Hersteller	Fa. Dade Behring
Methode	Clotting Test / photo-optische Detektion
Durchführung	Gerinnungsvorgang von Patientenplasma mit Überschuss an Thrombin. Gerinnungszeit ist Maß für Fibrinogengehalt der Probe.
Normwert	180 – 350 mg/dl

Parameter	D-Dimer
Gerät	BCS
Hersteller	Fa. Dade Behring
Reagentien	Innovance® D-Dimer Reagenz
Hersteller	Fa. Dade Behring
Methode	Turbidimetrische Messung
Durchführung	Kovalent mit monoklonalem Ak beladene Polystyrolpartikel

	aggregieren bei Kontakt mit D-Dimer-haltiger Probe.
Normwert	< 0,5mg/l

Parameter	Homozystein
Gerät	HPLC-Anlage mit Fluoreszenzdetektor
Hersteller	Fa. Chromeleon
Reagentien	Homozystein Reagenzienkit
Hersteller	Fa. Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH
Methode	HPLC (High Pressure Liquid Chromatography)
Durchführung	Durch Reduktionsschritt wird Homozystein aus Proteinbindung freigesetzt und nach Fällungsschritt einer Vorsäulenderivatisierung unterzogen.
Normwert	< 12µmol/l

Parameter	Lipoprotein(a)
Gerät	BN II
Hersteller	Fa. Dade Behring
Reagentien	N Latex LP(a) Reagenz
Hersteller	Fa. Dade Behring
Methode	Partikelverstärkter nephelometrischer Test
Durchführung	Agglutination von mit Antikörpern markierten Polystyrolpartikeln bei Vorhandensein von Lipoprotein(a). Das an Agglutinaten gestreute Licht ist an Intensität abhängig von der Menge des Substrats.
Normwert	< 30mg/dl

Tabelle 5 Tests sonstiger Parameter

2.3.4 Gynäkologische Feindiagnostik mit physikalischen Grundlagen

Die gynäkologische Feindiagnostik mit Dopplersonographie der Aa. uterinae wurde zwischen 20. - 24. Schwangerschaftswoche durch erfahrene Untersucher in speziellen Schwerpunktpraxen für Pränataldiagnostik in Berlin durchgeführt.

Während des Untersuchungsablaufs wird die A. uterina zur Dopplermessung nacheinander auf beiden Seiten in Höhe der Überkreuzung der A. iliaca externa aufgesucht und abgeleitet. Die sich dadurch ergebenden Frequenzverschiebungen werden qualitativ ausgewertet. Die Beschreibung von Perfusionsverhältnissen in dopplersonographisch abgeleiteten Gefäßen erfolgt dabei in Form von Indices, die als Ausdruck des peripheren Flusswiderstands zu interpretieren sind. Als Messgrößen haben sich die Bestimmung des Resistance-Index (RI) nach Pourcelot (1974) und des Pulsatilitätsindex (PI) nach Gosling und King (1977) etabliert. Die Berechnungen dieser Parameter erfolgen aus der maximalen systolischen (V_{max}) und der maximalen enddiastolischen Blutflussgeschwindigkeit (V_{min}) bzw. den PI betreffend zusätzlich aus der mittleren Maximalgeschwindigkeit (V_{mean}).

Der Resistance-Index ist eine Verhältniszahl. Er beschreibt, um wieviel das enddiastolische Maximum (V_{min}) gegenüber dem systolischen Maximum (V_{max}) abnimmt: $RI = \frac{V_{max} - V_{min}}{V_{max}}$

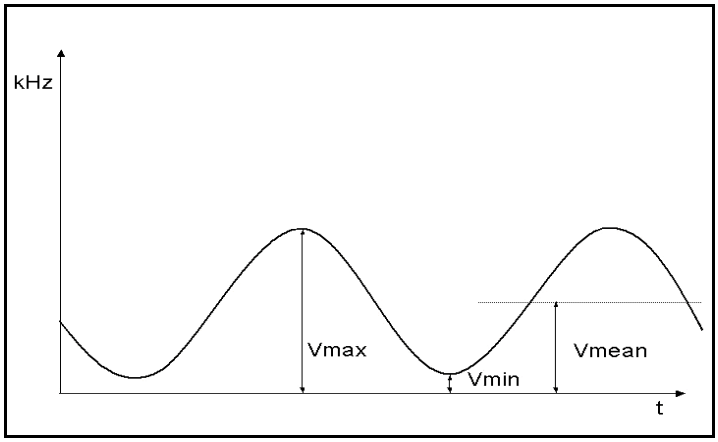

Abbildung 3 Dopplerkurve mit Indices (Aufzeichnung der Dopplerfrequenzen (kHz) über die Zeit (t); Kurvenparameter: V_{max}: maximale systolische Geschwindigkeit, V_{min}: maximale enddiastolische Flußgeschwindigkeit, V_{mean}: mittlere Maximalfrequenz eines Pulszyklus)

Da der diastolische Blutfluss zum großen Teil vom peripheren Gefäßwiderstand abhängt und kleiner wird, wenn der Widerstand zunimmt, ist der RI somit ein direktes Maß für den peripheren Gefäßwiderstand. Je höher der Gefäßwiderstand wird, desto kleiner wird das enddiastolische Maximum, umso größer wird der RI und umgekehrt (129, 130). Der Pulsatilitätsindex (PI) bezeichnet demgegenüber $PI = \frac{V_{max} - V_{min}}{V_{mean}}$

V_{mean} ist dabei die mittlere Maximalfrequenz eines Pulszyklus (s. vorangegangene Abbildung 3). Je größer die Pulsatilität des untersuchten Dopplerprofils ist, desto größer ist der Unterschied zwischen systolischem und enddiastolischem Maximum und umso höher fällt der Pulsatilitätsindex aus (131).

Die leicht abzuleitenden Indizes haben sich aufgrund ihrer hohen Reproduzierbarkeit und der geringen Intra- und Inter-Observer-Variabilitat bewährt. Die Beurteilung der Indizes erfolgt dabei in Abhängigkeit des Schwangerschaftsalters. Generell akzeptierte und als Standard angewandte Methoden zur genauen quantitativen Erfassung eines Blutflusses existieren zurzeit noch nicht. In der vorliegenden Untersuchung haben wir mit dem Pulsatilitätsindex als Maß für den peripheren Gefäßwiderstand gearbeitet.

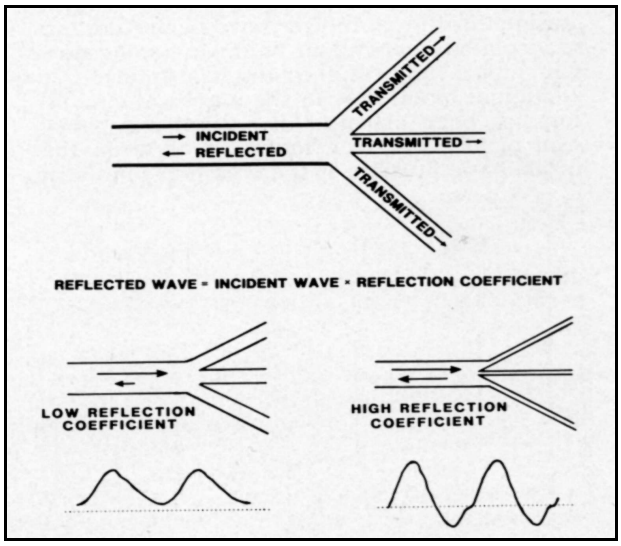

Abbildung 4 Entstehung des Notchs (Trudinger B. in Creasy, Resnik (eds.): Maternal-Fetal Medicine, Philadelphia 1989; 13: 259)

Eine in der Frühschwangerschaft häufig zu beobachtende postsystolische Inzision (Notch) im Flußprofil der A. uterina kann bis zur 24. SSW noch physiologisch sein. Die Spiralarterien haben sich zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollständig zu weiten

Kapazitätsgefäßen umgewandelt, wodurch ein erhöhter Widerstand im Gefäß besteht, der die Einkerbung hervorruft (Abbildung 4) (132).

Nach der 20. bzw. spätestens 24. SSW sollte durch verschiedene Adaptationsvorgänge eine maximale Weitstellung des uterinen Gefäßbetts erreicht und ein nahezu kontinuierlicher Blutstrom hergestellt sein. Ein nun weiterhin nachgewiesener Notch gilt als Zeichen einer gestörten physiologischen Anpassung aufgrund einer fehlerhaften Trophoblasteninvasion und somit als Marker einer Maladaptation des uteroplazentaren Flusses (vgl. Abbildung 5).

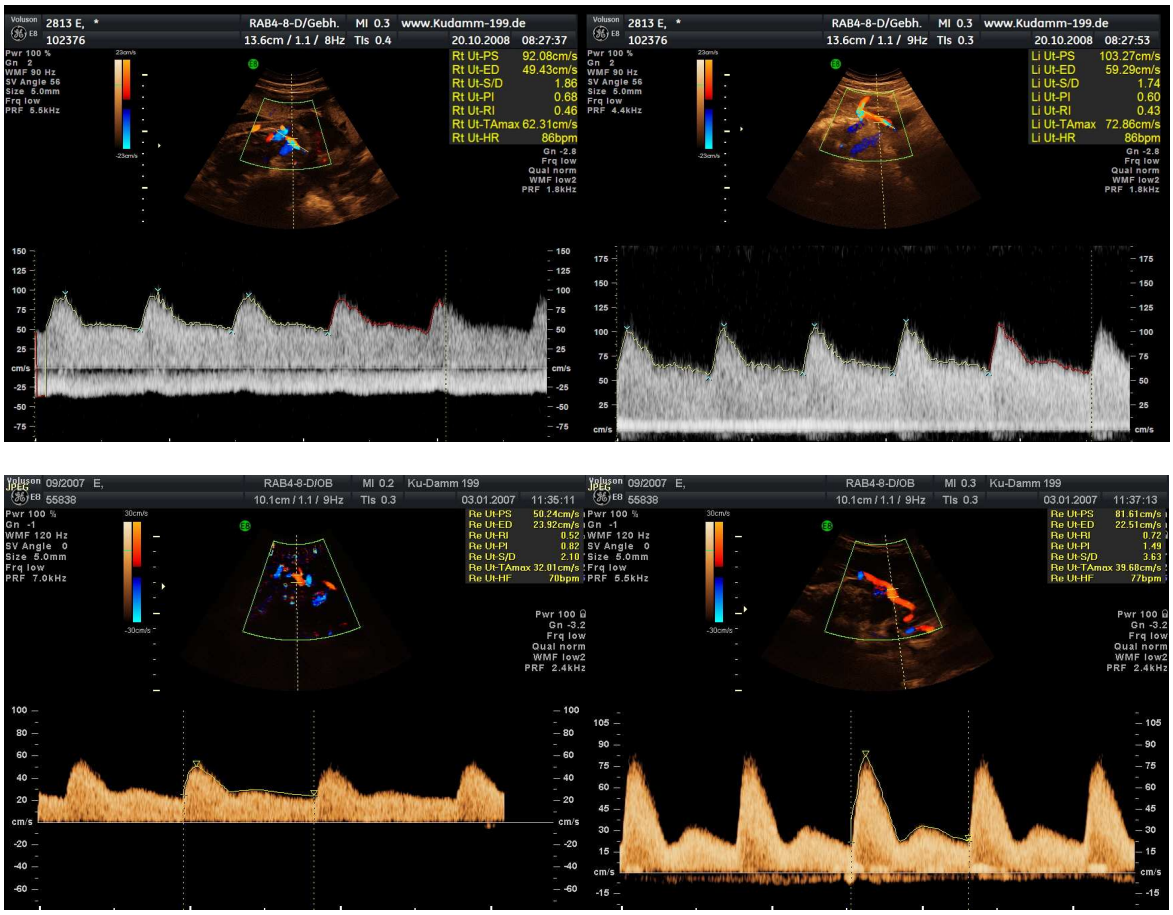

Abbildung 5 A. uterina rechts/links mit physiologischem Flow (oben) und mit Notch (unten) (freundlich überlassen von Herrn PD Dr. M. Entezami, Berlin)

2.3.5 Verwendete Therapiestrategien

Nach einer Risikostratifizierung anhand der Anamnese, Klinik und des Laborbefundes wurden die Patientinnen in vier Gruppen eingeteilt (vgl. Tabelle 6). Bei der

Risikostratifizierung wurden als Risikofaktoren bzw. anamnestische Ereignisse gewertet:

- Tiefe Venenthrombosen, schwere Thrombophlebitiden oder Lungenembolien in der Anamnese
- Wiederholte Aborte (Frühaborte und Spätaborte) oder Totgeburten
- Anamnestisch arterielle Thrombosen
- Anamnestisch Schwangerschaftskomplikationen (adverse pregancy outcome, APO) in vorangegangenen Schwangerschaften, hier besonders hypertensive Schwangerschaftserkrankungen wie Präeklampsie/Eklampsie, HELLP-Syndrom und solche mit Hinweis auf eine gestörte uteroplazentare Perfusion wie Plazentainsuffizienz und intrauterine Wachstumsrestriktion
- Pathologische Feindiagnostik mit erhöhtem PI (> 2,5) oder Notch

Patientinnen mit einer durch solche Ereignisse belasteten Anamnese wurden jeweils der Therapiegruppe zugeordnet.

Als Therapieoptionen während der Schwangerschaft wurden dabei gewählt:

- keine Therapie
- eine Behandlung mit Acetylsalicylsäure (ASS)
- eine Behandlung mit niedermolekularem Heparin (NMH)
- eine Kombinationstherapie mit ASS und NMH

	Keine Thrombophilie	**Thrombophilie**
Anamnese leer	**Gruppe 1** : keine Therapie	**Gruppe 3** : keine Therapie
Anamnese belastet	**Gruppe 2** : ASS	**Gruppe 4** : NMH (+ ASS)

Tabelle 6 Übersicht zur Gruppeneinteilung

Die Patientinnen wurden von uns je nach Anamnese, Laborbefund und Ergebnis der Feindiagnostik - und damit je nach Risikoprofil - in folgende Therapie-Gruppen unterteilt:

- **Gruppe 1**: keine Therapie in der Schwangerschaft
- **Gruppe 2**: Therapie mit ASS bis zur 36. SSW
- **Gruppe 3**: keine Therapie in der Schwangerschaft (ggf. niedermolekulares Heparin postpartal)
- **Gruppe 4**: NMH in prophylaktischer Dosierung (ggf. therapeutische Dosis, wenn aktuelles thrombembolisches Ereignis)
  Subgruppe Antiphospholipid-Syndrom: NMH in prophylaktischer Dosierung in Kombination mit niedrig dosiertem ASS

Dabei wurde als niedermolekulares Heparin Dalteparin-Natrium (Fragmin P®/Fragmin P forte®) in prophylaktischer Dosis, Fragmin P® 0,2ml bzw. Fragmin P forte® 0,2ml (entsprechend 2500 IE bzw. 5000 IE anti-Xa) einmal täglich, oder Enoxaparin-Natrium (Clexane®) mit 0,4ml (entsprechend 4000 IE anti-Xa) pro Tag eingesetzt.
ASS wurde in einer Dosis von 100 mg/Tag gegeben.

Eine Sonderstellung nahm das Antiphospholipid-Syndrom ein, das zwar auch zur Thrombophiliegruppe gezählt, aber aufgrund seines besonderen Risikos gesondert betrachtet wurde. Zusätzlich zu den geforderten klinischen Kriterien sollten Antiphospholipid-Ak bei mindestens zwei Untersuchungen im Abstand von zwölf Wochen nachweisbar sein, bevor die Diagnose Antiphospholipid-Syndrom gestellt wurde (54, 127).

2.4 Statistische Auswertung

Für die Auswertung wurden die Patienten in Gruppen je nach Ergebnis der Thrombophiliediagnostik eingeteilt. Bei positivem Test wurde zunächst nicht unterschieden, welche Form der Thrombophilie vorlag. Die Patientinnen wurden je nach Anamnese, Laborbefund und Ergebnis der Feindiagnostik einer Therapie oder einem beobachtenden Vorgehen zugeteilt. Insgesamt kann also davon ausgegangen werden, dass die Therapiegruppe jeweils die Patientinnen mit höherem Risiko beinhaltet.

Die Daten wurden unter Berücksichtigung der verschiedenen Ergebnisse der Feindiagnostik ausgewertet, wobei die statistische Analyse durch Risikoadjustierung einen verlässlichen Vergleich zwischen den oben genannten Gruppen ermöglichte.

Die statistische Auswertung erfolgte bezogen auf folgende Fragestellungen:

- Sind Patientinnen mit Thrombophilie verstärkt von kürzerer Schwangerschaftsdauer, einem reduzierten Kindsgewicht und vermehrten Schwangerschaftskomplikationen betroffen? Gibt es Unterschiede innerhalb dieser Gruppe bezüglich der verschiedenen Outcome-Parameter?
- Haben Patientinnen, die bei erhöhtem Risiko mit gerinnungshemmenden Substanzen behandelt werden, ein besseres Outcome, das dem Outcome unauffälliger Schwangerschaften nahe kommt?

Da es sich um eine reine Beobachtungsstudie handelt, ist grundsätzlich eine Adjustierung für die jeweils anderen identifizierten Einflussfaktoren erforderlich, das heißt eine multivariate statistische Modellbildung. Diese Modellbildung erfolgte mit Hilfe von Kovarianzanalysemodellen (Entbindungswoche, Geburtsgewicht) bzw. logistischen Regressionsmodellen (Komplikationsraten). Die Modelle wurden grundsätzlich, ausgehend von einem Modell, das nur den jeweils interessierenden Faktor bzw. die Kovariate als unabhängige Variablen enthält, schrittweise zum Zweck der Adjustierung um signifikante ($p<0.05$) Einflussgrößen aus einem Pool von 20 Baseline-Kovariaten erweitert. Diese Analysen waren nicht präspezifiziert, sie wurden vielmehr post hoc zum besseren Verständnis der Zusammenhänge durchgeführt. Sie sind explorativ zu verstehen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Patientinnencharakteristik

In der Zeit zwischen 01/2006 und 12/2007 wurden 394 Patientinnen eingeschlossen. Von diesen 394 eingeschlossenen Schwangeren waren 295 Patientinnen bezüglich der Outcome-Parameter auswertbar; die fehlenden Patientinnen standen zur Nachbeobachtung nicht zur Verfügung oder gaben uns keine Rückmeldung (lost to follow-up). Die Gründe hierfür lagen unter anderem in einer Änderung von Adresse und/oder Kontakttelefonnummer und mangelndem Rücklauf unseres internen Fragebogens. Auch blieben viele Patientinnen nach ihrer Entbindung nicht weiter in ärztlichem Kontakt.

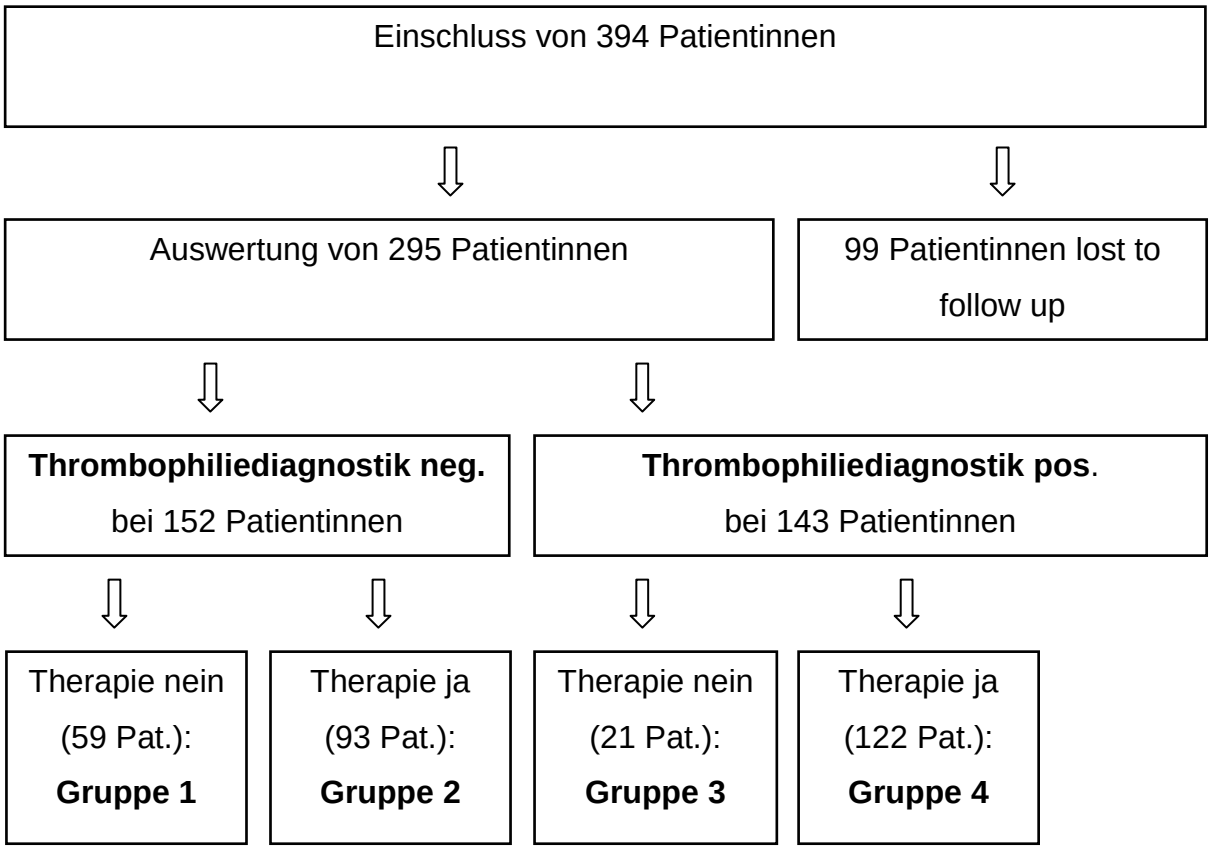

Abbildung 6 Diagramm zu den gewählten Auswertungsgruppen (Darstellung der eingeschlossenen 394 Patientinnen nach Thrombophiliediagnostik und Therapieentscheidung)

Alle nachfolgend genannten Zahlen und Prozentangaben beziehen sich, sofern nicht anders dargelegt, auf das ausgewertete Kollektiv mit 295 Patientinnen.
Alle Schwangeren erhielten eine Thrombophiliediagnostik. Die 295 ausgewerteten Patientinnen lassen sich zu Auswertungszwecken hinsichtlich Diagnostik und Therapie auf verschiedene Gruppen aufteilen (vgl. vorangegangene Abbildung 6). Eine differenzierte Darstellung der in den Therapiegruppen angewandten Therapieschemata folgt in Kapitel 3.1.4, S.55.

3.1.1.1 Patientinnenanzahl und biometrische Daten

Die Altersspanne der 295 ausgewerteten Patientinnen lag zwischen 16 und 51 Jahren, das durchschnittliche Alter betrug 31,2 Jahre (Standardabweichung (STD) 5,53). Eine graphische Darstellung dessen findet sich in unten stehender Abbildung 7.

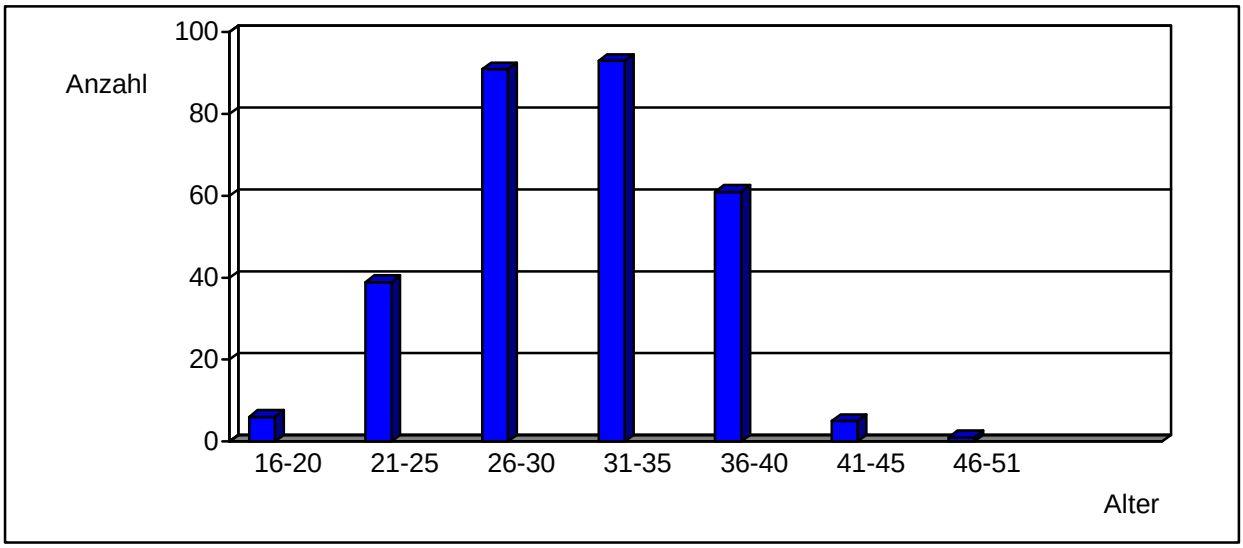

Abbildung 7 Altersverteilung der ausgewerteten 295 Patientinnen (Anzahl der Patientinnen als absolute Zahl, Angabe des Alters in Jahren)

Die ausgewerteten Patientinnen waren zu Beginn der Schwangerschaft im Mittel 70,4 kg schwer, die Verteilung lag hier zwischen 42 kg und 149 kg (STD 15,64). Der body mass index (BMI) betrug zwischen 18,0 und 54,7, durchschnittlich wiesen die Patientinnen einen BMI von 25,1 (STD 5,4) auf.

3.1.1.2 Vorerkrankungen und Risikofaktoren

Folgende anamnestische Daten konnten bei den ausgewerteten 295 Patientinnen erhoben werden: Über stattgehabte tiefe Venenthrombosen, schwere Thrombophlebitiden und/oder Lungenarterienembolien berichteten 70 (23,7%) Patientinnen. 86 (29,2%) Patientinnen des ausgewerteten Patientinnenkollektivs von 295 Schwangeren hatten anamnestisch Frühaborte vor der 10. SSW gehabt, sowie 21 (7,1%) Patientinnen Spätaborte zwischen der 10. und 20. SSW. Totgeburten waren bei 15 (5,1%) Patientinnen aufgetreten. Anamnestisch berichteten 27 (9,2%) Patientinnen die vorherige Schwangerschaft betreffend über eine Präeklampsie oder Eklampsie, sowie neun (3,1%) Patientinnen über ein HELLP-Syndrom. Von einer vorzeitigen Plazentalösung waren neun (3,1%) Patientinnen früher betroffen gewesen. Alle weiteren Parameter und die Verteilung der erhobenen Daten auf die Gruppen ohne bzw. mit Thrombophilie können folgender Tabelle 7 entnommen werden.

Auch zur aktuellen Schwangerschaft wurden Daten erhoben. Neun (3,0%) Patientinnen waren in der betreffenden Schwangerschaft wegen einer akuten Thrombose oder schweren Thrombophlebitis in Behandlung, davon drei (33,3%) ohne und sechs (66,7%) mit Thrombophilie. Eine Plazentainsuffizienz war zum Erhebungszeitpunkt bei elf (3,7%) Patientinnen bekannt, davon bei sechs (54,5%) Patientinnen ohne und fünf (45,5%) mit Thrombophilie.
Von 183 Patientinnen gab es Angaben über das Rauchverhalten in der aktuellen Schwangerschaft. Davon gaben 29 (15,8%) an, in der derzeitigen Schwangerschaft regelmäßig zu rauchen, dies betraf 15 (51,7%) Patientinnen von 104 Patientinnen ohne und 14 (48,3%) Patientinnen von 79 mit Thrombophilie, bei denen die Rauchgewohnheiten bekannt waren.

Anamneseerhebung bei Studieneinschluss:	**Gesamt** (n = 295)	**Gruppe 1 und 2** (n = 152)	**Gruppe 3 und 4** (n = 143)
Tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien	70 / 295 (23,7%)	28 / 152 (18,4%)	42 / 143 (29,4%)
Familiär tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien	98 / 295 (33,2%)	48 / 152 (31,6%)	50 / 143 (35%)
Varicosis	19 / 295 (6,4%)	12 / 152 (7,9%)	7 / 143 (4,9%)
Arterielle Embolien	4 / 295 (1,4%)	2 / 152 (1,3%)	2 / 143 (1,4%)
Aborte < 10. SSW	86 / 295 (29,2%)	40 / 152 (26,3%)	46 / 143 (32,2%)
Aborte > 10. SSW	21 / 295 (7,1%)	7 / 153 (4,6%)	14 / 143 (9,8%)
Totgeburten > 20. SSW	15 / 295 (5,1%)	6 / 152 (3,9%)	9 / 143 (6,3%)
Frühere Lebendgeburten	148 / 295 (50,2%)	69 / 152 (45,4%)	79 / 143 (55,2%)
Präeklampsie/Eklampsie in vorheriger Schwangerschaft	27 / 295 (9,2%)	15 / 153 (9,8%)	12 / 143 (8,4%)
HELLP-Syndrom in vorheriger Schwangerschaft	9 / 295 (3,1%)	4 / 153 (2,6%)	5 / 143 (3,5%)
Vorzeitige Plazentalösung in vorheriger Schwangerschaft	9 / 295 (3,1%)	4 / 153 (2,6%)	5 / 143 (3,5%)
Plazentainsuffizienz in vorheriger Schwangerschaft	2 / 295 (0,7%)	-	2 / 143 (1,4%)

Tabelle 7 Darstellung der Häufigkeitsverteilung anamnestischer Parameter nach Gruppeneinteilung (Angaben als relative Anzahl bzw. in Prozent)

3.1.1.3 Indikation zur Thrombophiliediagnostik

Die Indikation zur Thrombophiliediagnostik ergab sich bei den ausgewerteten 295 Patientinnen aus unterschiedlichen Gründen, die in Abbildung 8 zusammengefasst sind.

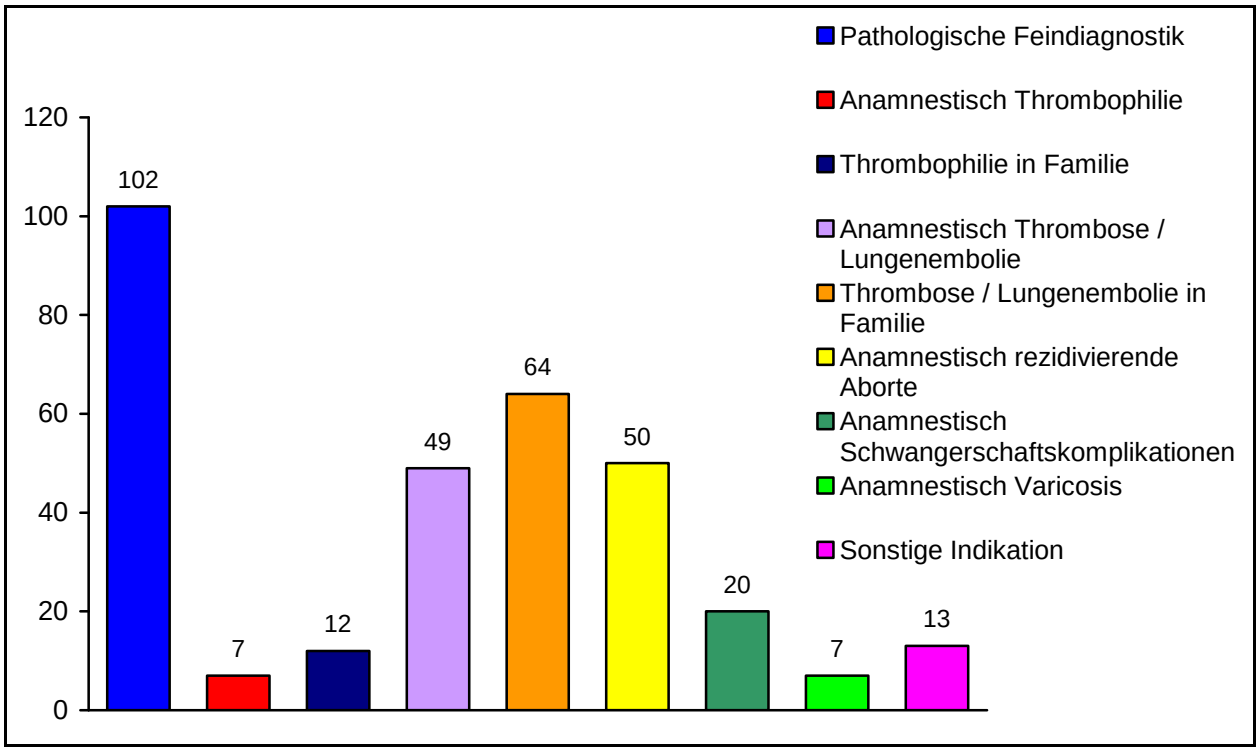

Abbildung 8 Indikation zur Thrombophiliediagnostik: Häufigkeitsverteilung der ausschlaggebenden anamnestischen Parameter bei Studieneinschluss (Darstellung der ausgewerteten 295 Patientinnen; jeweils absolute Anzahl der Patientinnen, Mehrfachnennungen möglich)

Bei 102 Patientinnen (34,6%) lag eine pathologische Feindiagnostik vor, 50 (15,9%) Patientinnen hatten zuvor rezidivierende Aborte und 20 (6,8%) Patientinnen Schwangerschaftskomplikationen gehabt. 49 (16,6%) Patientinnen berichteten über eine Thrombose in der eigenen Anamnese, 64 (21,7%) Patientinnen über Thrombembolien in der Familie. Bei zwölf (4,1%) Patientinnen ergab sich die Indikation zur Diagnostik durch eine bekannte Thrombophilie innerhalb der Familie, bei sieben (2,4%) Patientinnen war bereits ein thrombophiler Defekt festgestellt worden.

3.1.2 Prävalenz thrombophiler Parameter

Bereits in Kapitel 2.3.3, S.28, wurden die als Thrombophilie gewerteten Gerinnungsstörungen aufgeführt. Bei Vorliegen von Mehrfachdefekten wurden die

Patientinnen zur Erhebung der Prävalenzzahlen den jeweiligen Einzeldefekten getrennt zugerechnet, für die Auswertung einzelner Thrombophilien jedoch der Gruppe der höherwertigen Thrombophilie zugeordnet. Die verschiedenen Thrombophilien verteilten sich in Bezug auf das Gesamtkollektiv und die gebildeten Therapie-Untergruppen (s. Kapitel 2.3.5, ab S. 39, und Abbildung 6, S. 43) wie folgt:

	Anzahl der Patientinnen in Bezug auf das Gesamtkollektiv
Gruppen 1 und 2: keine Thrombophilie	152 / 295 (51,5%)
Gruppen 3 und 4: Thrombophilie	143 / 295 (48,5%)

Tabelle 8 Übersicht Thrombophilie-Prävalenz nach Gruppeneinteilung (Angaben jeweils als absolute Zahl und in Prozent)

Im eingeschlossenen Patientinnenkollektiv fanden sich bei Untersuchung der Faktor II- und Faktor V-Mutationen nur heterozygote Mutationen, homozygote Mutationen waren nicht nachweisbar. Eine Patientin war von beiden Mutationen betroffen (Kombinationsdefekt). Insgesamt traten die Faktor V-Mutation bei 66 (22,4% bezogen auf 295 Patientinnen) Patientinnen und die Faktor II-Mutation bei zwölf (4,1%) Patientinnen auf. Ein Mangel an Protein C war zweimal (0,7%) vertreten, ein Protein S-Mangel fünfmal (1,7%). Eine (0,3%) Patientin hatte einen Antithrombin-Mangel.

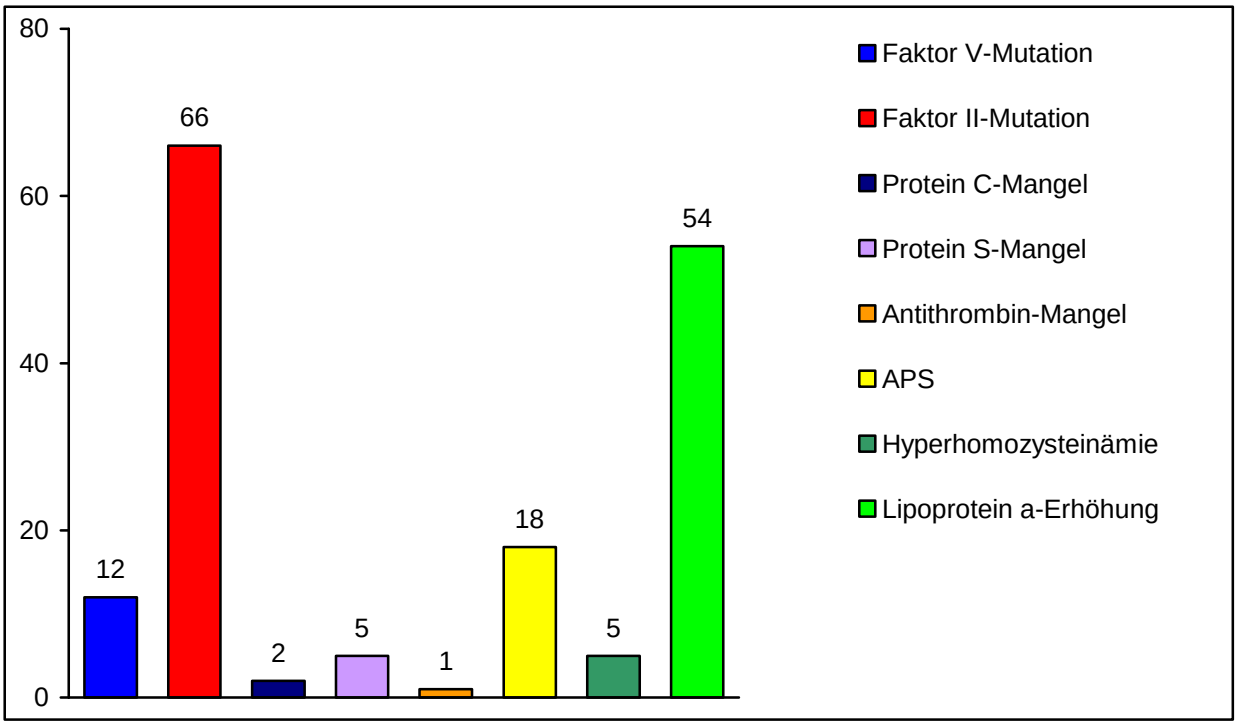

Abbildung 9 Häufigkeitsverteilung der thrombophilen Defekte (Darstellung der ausgewerteten 295 Patientinnen; jeweils absolute Anzahl der Patientinnen)

Bei den 18 Patientinnen mit einem nachgewiesenen Antiphospholipid-Syndrom (APS) waren verschiedene Antikörpermuster zu verzeichnen, die folgender Tabelle 9 entnommen werden können. Bei sieben Patientinnen konnte aufgrund auswärtig erhobener Befunde keine eindeutige Zuteilung zu einer bestimmten Konstellation erfolgen.

In der durchgeführten Gerinnungsdiagnostik war bei fünf (1,7%) von 295 Patientinnen ein erhöhter Homozysteinspiegel nachgewiesen worden. Bei 54 (18,3%) der ausgewerteten Patientinnen ließ sich ein Lipoprotein(a) > 30 mg/dl messen. Eine graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung findet sich in oben stehender Abbildung 9.

	Anzahl im Gesamtkollektiv (%)
Faktor II-Mutation (G2010A)	12 / 295 (4,1%)
Faktor V-Mutation (G1691A)	66 / 295 (22,4%)
Protein C-Mangel	2 / 295 (0,7%)
Protein S-Mangel	5 / 295 (1,7%)
Antithrombin-Mangel	1 / 295 (0,3%)
APS gesamt	18 / 295 (6,1%)
APS (LA)	7 / 295 (2,4%)
APS (ACA)	2 / 295 (0,7%)
APS (ACA/Anti-ß2-GP)	2 / 295 (0,7%)
APS ohne sichere Zuordnung	7 / 295 (2,4%)
Hyperhomozysteinämie	5 / 295 (1,7%)
Lipoprotein(a) > 30 mg/dl	54 / 295 (18,3%)

Tabelle 9 Übersicht Thrombophilie-Prävalenz nach einzelnen Defekten (Angaben jeweils als absolute Zahl und in Prozent, LA: Lupus-Antikoagulans, Anti-CL: Anti-Cardiolipin-Ak, Anti-ß2-GP: Anti-ß2-Glykoprotein-I-Ak)

Die Patientinnen mit nachgewiesener Thrombophilie wurden je nach Anamnese, Feindiagnostikbefund und Klinik den verschiedenen Thrombophiliegruppen, **Gruppe 3** und **Gruppe 4**, zugeteilt. Wie sich die einzelnen Thrombophilieparameter auf diese beiden Gruppe verteilten, ist unten stehender Tabelle 10 und den folgenden Abbildungen 10 und 11 zu entnehmen.

	Gruppe 3	**Gruppe 4**
Faktor II-Mutation (G2010A)	2 / 21 (9,5%)	10 / 122 (8,2%)
Faktor V-Mutation (G1691A)	14 / 21 (66,7%)	52 / 122 (42,6%)
Protein C-Mangel	-	2 / 122 (1,6%)
Protein S-Mangel	1 / 21 (4,8%)	4 / 122 (3,3%)
Antithrombin-Mangel	-	1 / 122 (0,8%)
APS gesamt	-	18 / 122 (14,8%)
Hyperhomozysteinämie	-	5 / 122 (4,1%)
Lipoprotein(a) > 30 mg/dl	7 / 21 (33,3%)	47 / 122 (38,5%)

Tabelle 10 Übersicht zur Thrombophilie-Prävalenz nach einzelnen Defekten und Gruppeneinteilung (Angaben jeweils als absolute Zahl und in Prozent)

Die **Gruppe 3** bildeten Patientinnen mit nachgewiesener Thrombophilie, die jedoch aufgrund unauffälliger Anamnese und Klinik während der Schwangerschaft keine Therapie erhalten hatten. Auch Patientinnen, denen ausschließlich postpartal eine prophylaktische Dosis niedermolekularen Heparins verabreicht worden war, wurden dieser Gruppen zugeordnet.

In der **Gruppe 4** wurden alle Patientinnen zusammengefasst, die - resultierend aus positivem Thrombophilie-Testergebnis und zusätzlichem Risiko durch eine belastete Anamnese und/oder Klinik - während der Schwangerschaft eine Therapie mit niedermolekularem Heparin, einer Kombinationstherapie aus ASS und NMH oder auch ausschließlich ASS erhalten hatten.

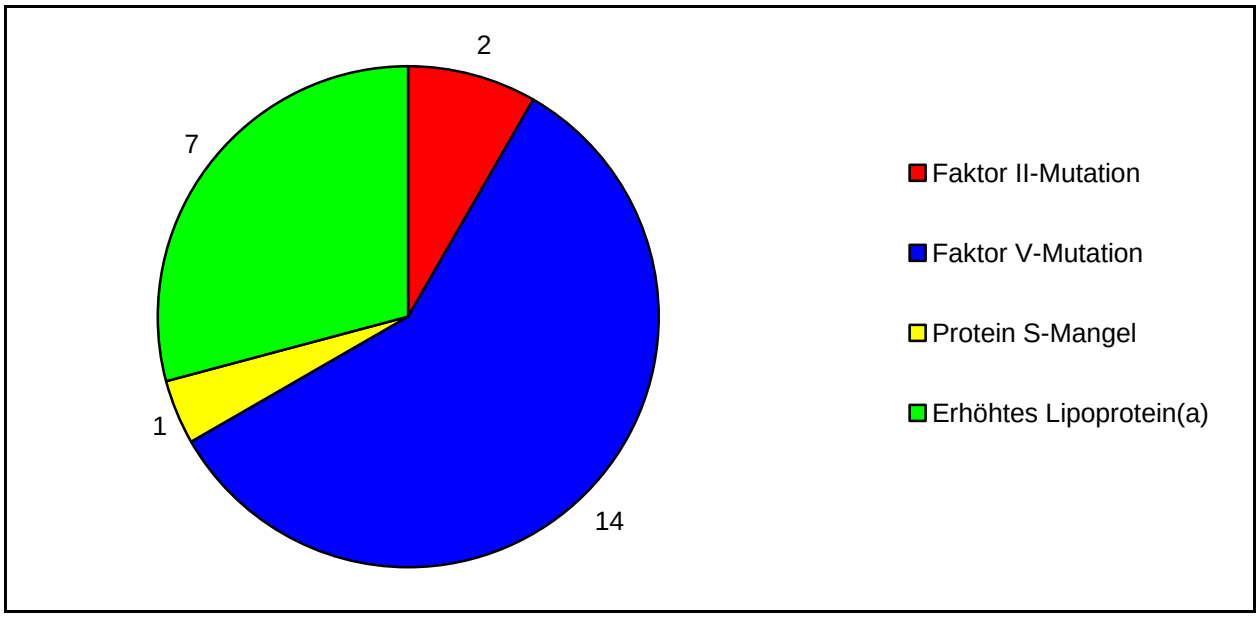

Abbildung 10 Verteilung der thrombophilen Defekte innerhalb von Gruppe 3 (Darstellung der 21 Patientinnen; jeweils absolute Anzahl der Patientinnen; Mehrfachnennungen möglich)

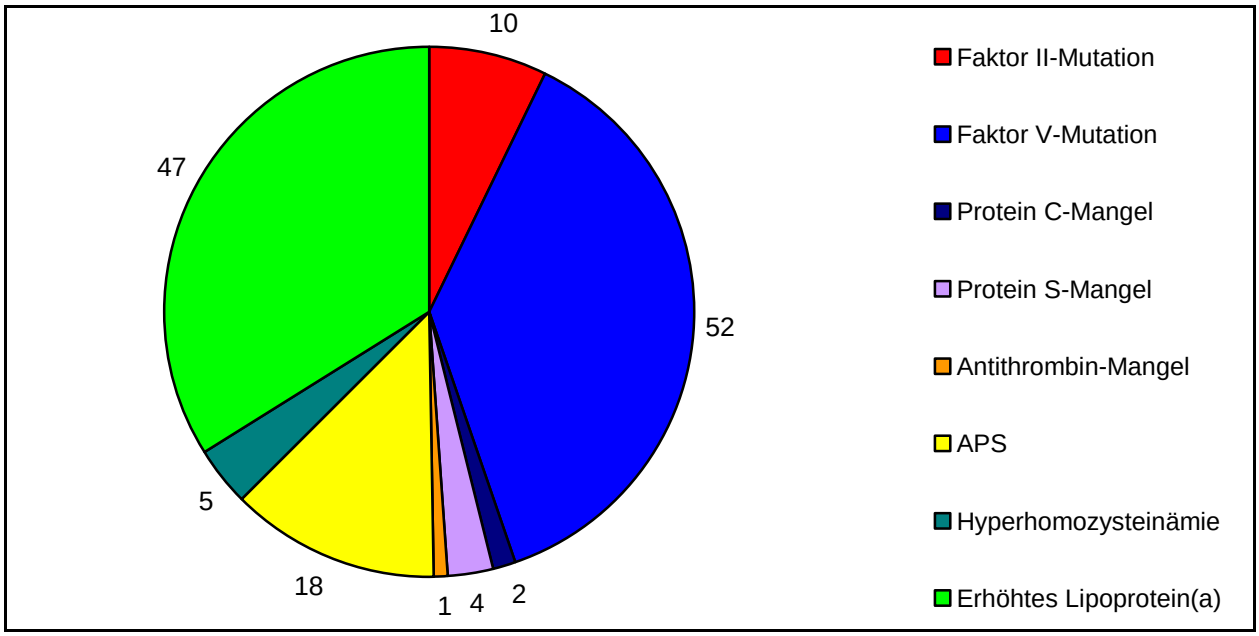

Abbildung 11 Verteilung der thrombophilen Defekte innerhalb von Gruppe 4 (Darstellung der 122 Patientinnen; jeweils absolute Anzahl der Patientinnen; Mehrfachnennungen möglich)

Von Mehrfachdefekten waren in **Gruppe 3** zwei Patientinnen mit einer Faktor V-Mutation und einem Lp(a)-Spiegel > 30 mg/dl betroffen sowie eine Patientin mit einem Protein S-Mangel und einem erhöhtem Lipoprotein(a)-Spiegel. Die Auswertung betreffend wurden diese auf die Subgruppen Faktor V-Mutation bzw. Protein S-Mangel verteilt.

In **Gruppe 4** hatten 17 Patientinnen mehr als einen thrombophilen Defekt. Dies betraf vier Patientinnen mit einer Faktor II-Mutation und einem erhöhten Lp(a)-Wert, neun Patientinnen mit Faktor V-Mutation, davon zwei mit einer zusätzlichen Hyperhomozysteinämie und sechs mit einem Lp(a)-Spiegel > 30 mg/dl und eine Patientin mit APS, zwei Patientinnen mit einem Protein S-Mangel und einem erhöhten Lp(a) sowie zwei Patientinnen mit nachgewiesenem Antiphospholipid-Syndrom und einer Lipoprotein(a)-Erhöhung. Auch hier wurden die betroffenen Patientinnen für die Auswertung der jeweils höherwertigen Thrombophilie zugeordnet.

3.1.3 Verteilung pathologischer Feindiagnostikbefunde

3.1.3.1 Pathologischer Ultraschallbefund: Pulsatilitätsindex (PI)

Bei den Patientinnen, bei denen der Pulsatilitätsindex (PI) ermittelt worden war, wurden Gesamt-PI-Werte gebildet. Dieser Gesamt-PI diente ab einer definierten Höhe - wie unabhängig davon auch das Vorhandensein eines Notchs - als Parameter für einen auffälligen bzw. pathologischen Feindiagnostikbefund. Alle Gesamt-PI > 2,5 wurden als pathologisch gewertet. Von den 234 Patientinnen mit bekanntem Gesamt-PI hatten 104 (44,4%) Patientinnen Werte > 2,5. Zudem wurde untersucht, wie hoch der Anteil von Patientinnen mit einem Gesamt-PI > 2,5 und/oder einem ein- bzw. beidseitigen Notching innerhalb der verschiedenen Gruppen 1 - 4 war, um näherungsweise ein erhöhtes Komplikationsrisiko abschätzen zu können. Aufgrund der Ermittlung der Feindiagnostikbefunde zu einem definierten Zeitraum zwischen 20.-24. SSW wurden die Werte bei einigen Patientinnen erst nach Gruppeneinschluss erhoben.

Von 152 Patientinnen ohne Thrombophilie war der Gesamt-PI bei 119 Patientinnen bekannt. Von diesen 119 Patientinnen hatten 59 (49,6%) Patientinnen einen Gesamt-PI > 2,5. Sieben (11,9%) dieser 59 Frauen waren der **Gruppe 1**, in der keine Therapie gegeben worden war, und 52 (88,1%) der **Gruppe 2** mit erfolgter Therapie zugehörig.

Von den 143 Patientinnen mit Thrombophilie war bei 115 Frauen der Gesamt-PI bekannt, bei 45 (39,1%) Patientinnen dieser 115 Patientinnen lag der Gesamt-PI > 2,5, was als pathologisch gewertet wurde. Innerhalb der Thrombophiliegruppe verteilten sich die Patientinnen mit pathologisch erhöhtem PI alle auf die **Gruppe 4**. Zur Veranschaulichung ist die Verteilung der Patientinnen mit pathologisch hohem PI-Wert auf die Gruppen 1 - 4 in folgender Abbildung 12 dargestellt.

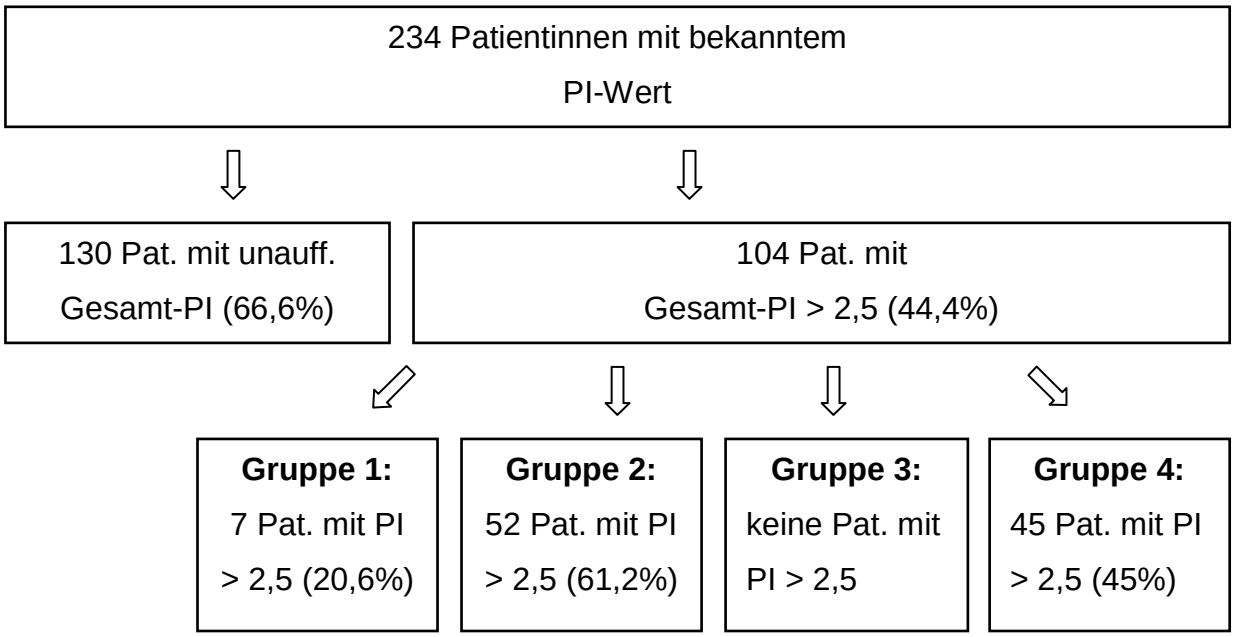

Abbildung 12 Diagramm zur pathologischen Feindiagnostik (PI-Wert) nach Gruppeneinteilung (Angaben jeweils als absolute Zahl und in Prozent; aufgeführt sind ausschließlich Patientinnen, bei denen der Gesamt-PI bekannt war)

3.1.3.2 Pathologischer Ultraschallbefund: Notch

Von 261 Patientinnen mit bekanntem Untersuchungsergebnis bzgl. des Notchings wiesen 38 (14,6%) Patientinnen einen einseitigen Notch (rechts oder links) auf. Weitere 53 (20,3%) hatten einen beidseitigen Notch. An hundert fehlende Prozent betreffen Patientinnen mit einem Normalbefund oder mit einem grenzwertigen Ergebnis. Die genaue Verteilung bezüglich des Notch-Befunds und der Gruppenaufteilung findet sich in Tabelle 11. Es sind nur Patientinnen mit entsprechend bekanntem Untersuchungsbefund aufgeführt.

	Gruppe 1 (n = 46)	**Gruppe 2** (n = 85)	**Gruppe 3** (n = 19)	**Gruppe 4** (n = 111)
einseitiger Notch	5 / 46 (10,9%)	15 / 85 (17,6%)	2 / 19 (10,5%)	16 / 111 (14,4%)
beidseitiger Notch	2 / 46 (4,3%)	31 / 85 (36,5%)	0 / 19 (0%)	20 / 111 (18%)
Gesamt	7 / 46 (15,2%)	46 / 85 (54,1%)	2 / 19 (10,5%)	36 / 111 (32,4%)

Tabelle 11 Übersicht zur pathologischen Feindiagnostik (Notch) nach Gruppeneinteilung (Angaben jeweils als absolute Zahl und in Prozent; aufgeführt sind ausschließlich Patientinnen, bei denen der Notch-Befund bekannt war)

3.1.4 Verteilung der verschiedenen Therapieregimes

Insgesamt erhielten in **Gruppe 2** und **Gruppe 4** von 180 Schwangeren, die niedermolekulares Heparin in prophylaktischer Dosierung als Monotherapie oder in Kombination mit ASS bekamen, 156 Patientinnen Dalteparin-Natrium (Fragmin P® / Fragmin P forte®). Bei 37 Patientinnen wurde Enoxaparin-Natrium (Clexane®) gegeben. Aus Gründen der Unverträglichkeit kamen bei drei Patientinnen Danaparoid-Natrium (Orgaran®) täglich 2-3 x 750 IE anti-Xa und bei einer Patientin Fondaparinux-Natrium (Arixtra®) 2,5 mg/Tag zum Einsatz. Mehrfachnennungen sind aufgrund von Präparatewechsel möglich. Bei Notwendigkeit einer therapeutischen Dosierung wurde bei allen 17 betroffenen Patientinnen Enoxaparin-Natrium (Clexane®) gewichtsadaptiert mit 0,01 ml/kg KG (entsprechend 100 IE/kg KG) zweimal täglich verwendet. In der **Gruppe 2** wurde Acetylsalicylsäure als Monotherapie in einer Dosis von 100 mg/Tag gegeben. Dies betraf 53 Patientinnen. Bei Patientinnen mit Antiphospholipid-Syndrom (**Gruppe 4**) wurde ASS als Kombinationstherapie mit NMH verabreicht.

Alle Patientinnen in den Therapiegruppen (ASS, Heparin, ASS/Heparin) standen einen längeren Zeitraum unter Behandlung. Wurde eine Therapie bereits nach weniger als sechs Wochen umgestellt oder beendet, so fand sie nicht als solche Eingang in die Auswertung.

3.2 Spezielle Statistik mit explorativer Datenanalyse

Das Gesamtkollektiv der auswertbaren Patientinnen wurde hinsichtlich der Endpunkte Geburtsgewicht des Kindes, Schwangerschaftsdauer sowie hypertensive und andere relevante Schwangerschaftskomplikationen untersucht. Dazu ging es als Gesamtkollektiv und in die Gruppen 1 bis 4 unterteilt in die Auswertung ein.

3.2.1 Ergebnisse nach Gruppen

Die auswertbaren 295 Patientinnen entbanden im Mittel nach 37,7 Wochen (22, 42; STD 3,37). Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Kinder lag bei 3020g (370, 4910; STD 841,66). Verteilte man die insgesamt 295 ausgewerteten Patientinnen nach Thrombophilie und erfolgter Therapie auf die Gruppen 1 - 4 und wertete nach Kindsgewicht bei Geburt, Schwangerschaftsdauer und Häufigkeit von Komplikationen aus, ergab sich folgendes Bild:
Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer in **Gruppe 1**, die Patientinnen ohne Thrombophilie umfasst, die während der Schwangerschaft nicht therapiert worden waren, lag bei 38,6 Wochen (33, 41; STD 1,96). Patientinnen ohne Thrombophilie, die therapiert worden waren (**Gruppe 2**), lagen durchschnittlich bei 37,1 Wochen (23, 42; STD 3,65), wie auch Tabelle 12 zeigt. In **Gruppe 3** betrug die mittlere Entbindungswoche 37,2 (23, 41; STD 4,52) und in **Gruppe 4**, in der die thrombophilen Patientinnen, die therapiert worden waren, zusammengefasst sind, betrug sie 37,6 (22, 42; STD 3,40).

	Gruppe 1 (n = 59)	**Gruppe 2** (n = 93)	**Gruppe 3** (n = 21)	**Gruppe 4** (n = 122)
Mittlere Schwangerschafts-dauer (in Wo.)	38,6	37,1	37,2	37,6
Mittleres Geburtsgewicht (in g)	3285	2824	3074	3031

Tabelle 12 Outcome: Mittlere Schwangerschaftsdauer und Geburtsgewicht nach Gruppeneinteilung (Angaben in Schwangerschafswoche bzw. Gramm, Gewichte gerundet)

Das durchschnittliche Geburtsgewicht in **Gruppe 1** lag bei 3285g (1100, 4140; STD 636,2) und damit deutlich höher als in **Gruppe 2** mit 2824g (370, 4400; STD 890,35). In **Gruppe 3** betrug das mittlere Kindsgewicht bei Geburt 3074g (710, 4090; STD 949,17) und in **Gruppe 4** durchschnittlich 3031g (470, 4910; STD 843,32). Das Kindsgewicht betreffend wurde die erste Stelle nach dem Komma jeweils gerundet.

Bezüglich der erfassten Schwangerschaftskomplikationen waren 288 Patientinnen auswertbar. Für die Analyse betrachtet wurden jeweils nur die drei wichtigsten Komplikationen Präeklampsie/Eklampsie, HELLP-Syndrom und die vorzeitige Plazentalösung. Aufgrund des teilweise späten Studieneinschlusses konnte zu Aborten keine Aussage gemacht werden.

	Gruppe 1 (n = 57)	**Gruppe 2** (n = 91)	**Gruppe 3** (n = 20)	**Gruppe 4** (n = 120)
Präeklampsie/Eklampsie	1 (1,8%)	8 (8,8%)	1 (5%)	2 (1,7%)
HELLP-Syndrom	-	7 (7,7%)	-	1 (0,8%)
vorz. Plazentalösung	1 (1,8%)	1 (1,1%)	-	2 (1,7%)
Schwangerschafts-komplikationen gesamt	2 (3,5%)	15 (16,5%)	1 (5%)	5 (4,2%)

Tabelle 13 Outcome: Schwangerschaftskomplikationen nach Gruppeneinteilung (Angaben jeweils als absolute Zahl und in Prozent, gerundet, Mehrfachnennungen möglich)

Die durchschnittliche Komplikationsrate lag mit insgesamt 23 von 288 Patientinnen bei 8,0%. Die jeweiligen Komplikationsraten sind Tabelle 13 zu entnehmen. In folgender Abbildung 13 findet sich eine grafische Übersicht der Schwangerschaftskomplikationen nach Gruppeneinteilung.

Es fällt sofort auf, dass nur in **Gruppe 2** eine erhöhte Komplikationsrate zu finden ist. Diese Erhöhung der Komplikationsrate war signifikant (OR 4,7, [95%CI 1,9 - 11,5] p = 0,001). Zur Überprüfung, ob diese Komplikationsneigung durch andere zum Zeitpunkt

der Gruppeneinteilung bekannte Faktoren erklärbar ist, wurde bei der statistischen Auswertung eine schrittweise Logistische Regression gerechnet. Nur eine einzige von 20 Variablen erwies sich dabei als signifikant: mit jeder früheren Totgeburt vervierfachte sich das Risiko für eine Schwangerschaftskomplikation (OR 4,0 [95%CI 1,6 - 9,9] p = 0,003). Nach Adjustierung für die Totgeburten stieg die OR für **Gruppe 2** auf 6,3 ([95%CI 2,4 - 16,7] p < 0,001).

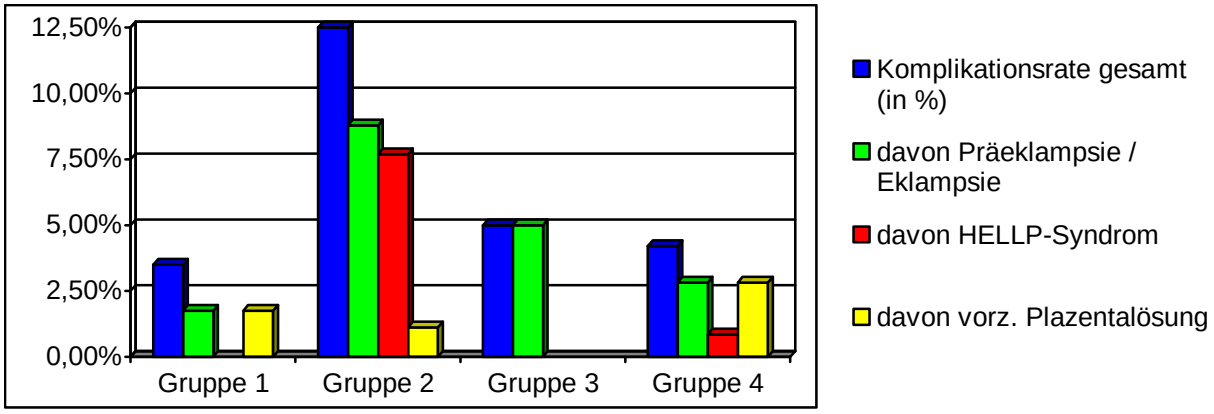

Abbildung 13 Outcome: Rate an Schwangerschaftskomplikationen nach Gruppeneinteilung (Angaben in Prozent)

Für eine Untergruppe von 261 Patientinnen lagen Angaben zu den Notchs vor. Insbesondere die beidseitigen Notchs erwiesen sich als relevante Prädiktoren mit einer Versechsfachung des Komplikationsrisikos (OR 6,3 [95%CI 2,0 - 19,7] p = 0,002). Für eine Untergruppe von 234 Patientinnen existierten Daten zum Gesamt-PI. Der Gesamt-PI > 2,5 erwies sich hier als besserer Prognoseindikator als das Vorliegen von Notchs. Allerdings konnte auch durch diesen Indikator das erhöhte Komplikationsrisiko der **Gruppe 2** nicht hinreichend erklärt werden.

3.2.1.1 Ergebnisse nach Gruppen und pathologischer Feindiagnostik

Bezüglich der Schwangerschaftsdauer waren unter den Patientinnen, bei denen der Gesamt-PI bekannt war, 204 auswertbar. Davon entfielen 102 auf Patientinnen ohne Thrombophilie und 102 auf Patientinnen mit Thrombophilie. In **Gruppe 1** waren von 33 (56%) der insgesamt 59 Patientinnen der Gruppe die Schwangerschaftsdauer und Gesamt-PI bekannt und aus der **Gruppe 2** von 69 (74,2%) der 93 Patientinnen. Aus der

Gruppe 3 wurden zwölf (57,1%) Patientinnen ausgewertet und 90 Patientinnen (73,8%) aus der **Gruppe 4**.

Zunächst einmal wurde die Korrelation zwischen Entbindungswoche und Gesamt-PI generell bewertet. Hierzu wurden die jeweiligen Mittelwerte grafisch dargestellt. Wir wählten dafür eine Lowess-Grafik, eine geglättete lokale Regression, die auch Abweichungen von der Gradengestalt zulässt. Neben den geschätzten Mittelwertkurven sind in Abbildung 14 auch die Einzelwerte zu erkennen.

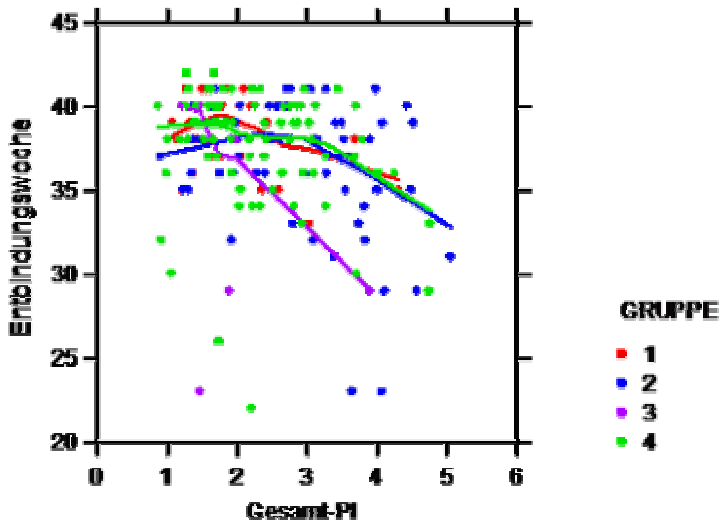

Abbildung 14 Lowess-Grafik: Abhängigkeit von Entbindungswoche und Gesamt-PI nach Gruppeneinteilung

Analog dazu wurden die Patientinnen mit bekanntem Gesamt-PI auch auf die Höhe des Kindsgewichts bei Geburt hin untersucht: hier gingen insgesamt 197 Patientinnen in die Auswertung ein, davon 99 ohne und 98 mit Thrombophilie. Die Patientinnen unterteilten sich in 33 (56%) der insgesamt 59 Patientinnen aus **Gruppe 1**, 66 (71%) der 93 Patientinnen aus **Gruppe 2**, elf (52,4%) der 21 Patientinnen aus **Gruppe 3** und 87 (71,3%) der insgesamt 122 Patientinnen aus **Gruppe 4**.

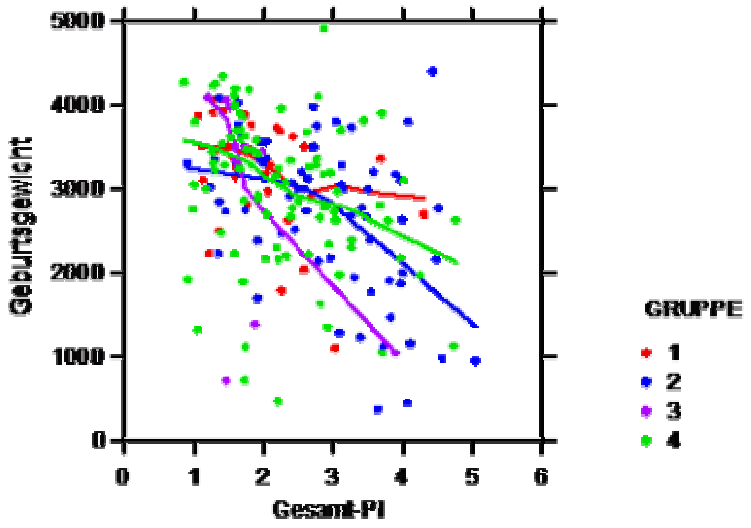

Abbildung 15 Lowess-Grafik: Abhängigkeit von Geburtsgewicht und Gesamt-PI nach Gruppeneinteilung

Wie in Abbildung 14 bereits zu erkennen, zeigte sich auch in Abbildung 15 eine negative Korrelation der beiden Parameter. In beiden Grafiken fiel **Gruppe 3** zudem mit Zunahme des Gesamt-PI deutlich ab. Betrachtete man jedoch die Einzelwerte, so existierte in **Gruppe 3** nur eine Frau mit stark erhöhtem PI-Wert. Um zu beurteilen, ob die Darstellung dadurch verfälscht wird, wurden die Lowess-Grafiken im Folgenden durch Graden ersetzt. Dies erfolgte mathematisch mit einem Kovarianzanalysemodell mit einem Faktor **Gruppe 3**, das entspricht der Abweichung der **Gruppe 3** im Achsenabschnitt, der Kovariaten Gesamt-PI und einem Wechselwirkungsterm für die abweichende Steigung der **Gruppe 3**. Für die Entbindungswoche wie für das Geburtsgewicht war die Abweichung im Achsenabschnitt aber in guter Übereinstimmung mit der Abbildung nicht different (p=0.734 bzw. p=0.258). Der Faktor **Gruppe 3** wurde deshalb wieder aus dem Modell entfernt, der Wechselwirkungsterm aber beibehalten.

Für die Entbindungswoche war der Wechselwirkungsterm signifikant (p=0.007), das heißt, die Abweichung der **Gruppe 3** in der Steigung ließ sich trotz der begrenzten Fallzahl nicht durch Zufall allein erklären. Nahm man schrittweise weitere Wechselwirkungsterme mit den bereits bei den Komplikationen betrachteten Baseline-Variablen ins Modell, so fanden sich eine Reihe weiterer Einflussgrößen. Der Gradient wurde steiler/der Abfall extremer bei Komplikationen in Vorschwangerschaften

(p=0.001) und nach früheren Totgeburten (p=0.017) sowie mit wachsender Zahl früherer Aborte (p<0.001). Weiterhin blieb aber die Besonderheit der **Gruppe 3** (p=0.005), sie wurde also durch die anderen Einflussgrößen nicht erklärt.
Die Abweichung in der Steigung von **Gruppe 3** beim Kindsgewicht hingegen könnte durchaus noch zufällig sein (p=0.161). Auch nach Aufnahme weiterer Wechselwirkungsterme ins Modell blieb der Effekt nicht signifikant, es war aber ein deutlicher Trend zu erkennen (p=0.087). Der Gradient wurde ebenfalls steiler/der Abfall extremer bei Komplikationen in Vorschwangerschaften (p=0.024) und nach früheren Totgeburten (p=0.007) sowie mit wachsender Zahl früherer Aborte (p=0.043).

Es ergab sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen (s. Abbildung 16): Am besten schnitten Patientinnen der **Gruppe 1** ohne Thrombophilie ab, die keine Therapie erhalten hatten; sie hatten im Verhältnis zur Höhe des Gesamt-PI die jeweils die längste Schwangerschaftsdauer. Das Mittelfeld bildeten **Gruppe 2** und **Gruppe 4**, also Patientinnen ohne und mit Thrombophilie, die alle eine Therapie erhalten hatten. **Gruppe 2** wies dabei im Bereich niedrigerer Gesamt-PI-Werte eine längere Schwangerschaftsdauer auf als **Gruppe 4**, bei höheren Werten näherten sich die Geraden aber zunehmend an. Die **Gruppe 3**, Patientinnen mit Thrombophilie, die keine Therapie erhalten hatten, zeigte sich insgesamt am schlechtesten.

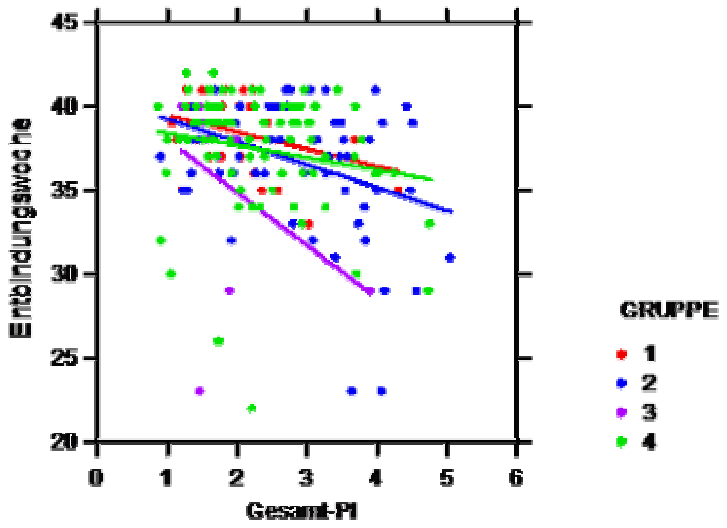

Abbildung 16 Gradendarstellung: Abhängigkeit von Entbindungswoche und Gesamt-PI nach Gruppeneinteilung

Wie schon in der vorausgegangenen Darstellung zur Schwangerschaftsdauer war auch das Geburtsgewicht betreffend die geringste Auswirkung eines pathologisch hohen Gesamt-PI bei **Gruppe 1** zu sehen (siehe Abbildung 17). **Gruppe 2** und **Gruppe 4** bildeten die Mitte. **Gruppe 2** war auch hier wieder der **Gruppe 4** im Bereich niedrigerer Gesamt-PI-Werte überlegen, bei höheren Werten kehrte sich dies um: hier erzielten Patientinnen mit Thrombophilie unter entsprechender Therapie ein höheres Geburtsgewicht. Patientinnen der **Gruppe 3** hatten den ungünstigsten Verlauf mit einer starken Abnahme des Kindsgewichtes, je höher der Gesamt-PI ermittelt worden war.

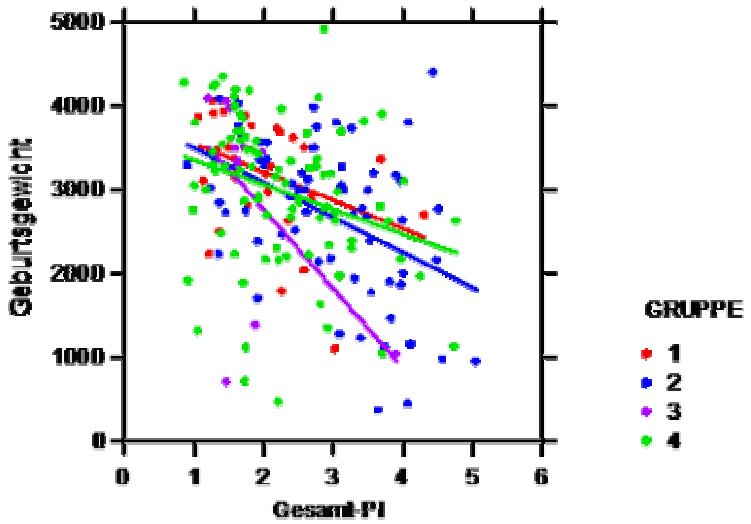

Abbildung 17 Gradendarstellung: Abhängigkeit von Geburtsgewicht und Gesamt-PI nach Gruppeneinteilung

3.2.1.2 Ergebnisse nach Gruppen und einzelnen thrombophilen Defekten

Da davon ausgegangen werden kann, dass die einzelnen thrombophilen Defekte mit einem unterschiedlich hohen Risiko bezüglich der untersuchten Outcome-Parameter Schwangerschaftsdauer, Kindsgewicht und Komplikationshäufigkeit behaftet sind, wurden einzelne Störungen gesondert ausgewertet. Die nicht hierzu zählenden sonstigen Thrombophilien wurden als solche zusammengefasst. Separat betrachtet wurden folgende thrombophile Defekte:

- Faktor V-Mutation
- Antiphospholipid-Syndrom (APS)
- Lipoprotein(a) > 30 mg/dl

Dabei wurde unterschieden, ob die Patientinnen eine Therapie erhalten hatten oder nicht (**Gruppe 4** bzw. **Gruppe 3**). Bezogen auf die separat betrachteten Subgruppen waren in **Gruppe 3** zwei Patientinnen von Mehrfachdefekten betroffen. In der Auswertung wurden diese zwei Patientinnen mit Faktor V-Mutation und Lipoprotein(a) > 30 mg/dl zur Subgruppe Faktor V-Mutation gezählt. In **Gruppe 4** hatten neun Patientinnen die drei gesondert betrachteten thrombophilen Defekte betreffend mehr als einen Defekt. Dies betraf eine Patientin mit Antiphospholipid-Syndrom (APS) und Faktor V-Mutation, die in die Subgruppe APS gerechnet wurde, sowie zwei weitere Patientinnen mit APS und Lipoprotein(a) > 30 mg/dl, die ebenfalls in die APS-Subgruppe aufgenommen wurden. Zur Subgruppe der Patientinnen mit Faktor V-Mutation wurden außerdem sechs Patientinnen mit kombinierter Störung aus Faktor V-Mutation und Lipoprotein(a) > 30 mg/dl gerechnet.

	FVL (n = 14)	**Lp(a)** (n = 4)	**andere Thr.** (n = 3)	**Gruppe 3** ges. (n = 21)
Mittlere Schwanger-schaftsdauer (in Wo.)	38,1	36,3	34,3	37,2
Mittleres Geburtsgewicht (in g)	3297	2721	2505	3074

Tabelle 14 Gruppe 3: Mittlere Schwangerschaftsdauer und Geburtsgewicht nach einzelnen Thrombophilien (Angaben in Schwangerschafswoche bzw. Gramm, Gewichte gerundet; andere Thr.: sonstige thrombophile Störungen zusammengefasst; FVL Faktor-V-Leiden-Mutation, Lp (a) Lipoprotein(a))

Die Patientinnen der Therapiegruppe (**Gruppe 4**) wiesen im Mittel eine längere Schwangerschaftsdauer auf im Vergleich zu der Gruppe, die keine Therapie erhalten hatte (**Gruppe 3**). Dies trifft auch für alle untersuchten Thrombophilie-Subgruppen außer der Faktor V-Mutation zu. Hier entbanden die Patientinnen, die nicht therapiert worden waren, im Durchschnitt später als diejenigen der vergleichbaren Therapiegruppe (38,1 vs. 37,3 SSW). Die Auswertungsdaten lassen sich den beiden Tabellen 14 und 15 entnehmen. Tabelle 14 bezieht sich dabei auf die Daten der Nicht-Therapiegruppe 3, während Tabelle 15 die Ergebnisse der Therapiegruppe 4 zusammenfasst.

Bezogen auf das durchschnittliche Kindsgewicht bei Geburt erzielte die Nicht-Therapiegruppe ein um 1,4% höheres Geburtsgewicht als die Therapiegruppe (3074g vs. 3034g). Dies beruhte aber ausschließlich auf der zahlenmäßig größten Subgruppe der Patientinnen mit Faktor V-Mutation. In allen anderen Untergruppen lag das Geburtsgewicht in der Therapiegruppe höher als in der Nicht-Therapie-Gruppe, wie den Tabellen zu entnehmen ist.

	FVL (n = 49)	**APS** (n = 18)	**Lp(a)** (n = 33)	**andere Thr.** (n = 22)	**Gruppe 4** ges. (n = 122)
Mittlere Schwanger-schaftsdauer (in Wo.)	37,3	37,1	38,0	38,4	37,6
Mittleres Geburtsgewicht (in g)	2982	2864	3038	3268	3031

Tabelle 15 Gruppe 4: Mittlere Schwangerschaftsdauer und Geburtsgewicht nach einzelnen Thrombophilien (Angaben in Schwangerschafswoche bzw. Gramm, Gewichte gerundet; andere Thr.: sonstige thrombophile Störungen zusammengefasst; FVL Faktor-V-Leiden-Mutation, Lp (a) Lipoprotein(a))

3.2.1.3 Ergebnisse nach Gruppen und verschiedenen Therapieregimes

Auch die Therapiegruppen 2 und 4 wurden gesondert betrachtet: In **Gruppe 2** hatte die Mehrzahl der Patientinnen eine Therapie mit ASS erhalten. Einige Patientinnen waren jedoch auch mit niedermolekularem Heparin behandelt worden. In **Gruppe 4** war hauptsächlich Heparin gegeben worden. Da davon ausgegangen werden kann, dass die verschiedenen Therapieregimes einen deutlichen Einfluss auf das Outcome haben, wurden sie getrennt ausgewertet. Hieraus ergab sich folgende Verteilung innerhalb der Therapiegruppen:

In der **Gruppe 2** hatten die Mehrzahl, 53 (57%) der 93 Patientinnen, eine Therapie mit ASS erhalten. Ausschließlich mit niedermolekularem Heparin waren 40 (43%) Patientinnen therapiert worden. Die Auswertung zeigt, dass eine Monotherapie mit ASS bei Patientinnen ohne Thrombophilie mit einer etwas längeren Schwangerschaftsdauer, aber einem deutlich geringeren Geburtsgewicht im Vergleich zu einer Monotherapie mit

Heparin assoziiert war (s. Tabelle 16). Dies stellte einen Trend dar, war aber nicht signifikant.

	ASS (n = 53)	**Heparin** (n = 40)	**Gruppe 2** ges. (n = 93)
Mittlere Schwangerschafts-dauer (in Wo.)	37,2	37,0	37,1
Mittleres Geburtsgewicht (in g)	2714	2970	2824

Tabelle 16 Gruppe 2: Mittlere Schwangerschaftsdauer und Geburtsgewicht nach verabreichter Therapie (Angaben in Schwangerschafswoche bzw. Gramm, Gewichte gerundet)

In der **Gruppe 4** war der Großteil der Patientinnen mit niedermolekularem Heparin behandelt worden (vgl. Tabelle 17): dies betraf 86 (70,4%) der 122 Patientinnen. Auf ASS als Monotherapie entfielen 18 (14,8%) Patientinnen. Die verbleibenden Patientinnen der Gruppe wurden einer Kombinationstherapie unterzogen.

	ASS (n = 18)	**Heparin** (n = 86)	**Gruppe 4** ges. (n = 122)
Mittlere Schwangerschafts-dauer (in Wo.)	37,5	37,6	37,6
Mittleres Geburtsgewicht (in g)	2900	3064	3031

Tabelle 17 Gruppe 4: Mittlere Schwangerschaftsdauer und Geburtsgewicht nach verabreichter Therapie (Angaben in Schwangerschafswoche bzw. Gramm, Gewichte gerundet)

In **Gruppe 4** erwies sich die Differenz in der Höhe der mittleren Schwangerschaftswoche zwischen den Subgruppen mit ASS- bzw. Heparin-Behandlung als vergleichsweise gering. Betrachtete man das Geburtsgewicht, so schnitt hier die große Untergruppe der Patientinnen mit Heparintherapie am besten ab: ein mittleres Kindsgewicht von 3064g wurde erreicht. Im Vergleich zu einer Therapie mit ASS war die Heparingruppe überlegen und präsentierte ein durchschnittliches

Kindsgewicht, das mehr als 150g über dem der ASS-Therapiegruppe lag. Dies konnte als Trend festgestellt werden, war aber nicht signifikant.

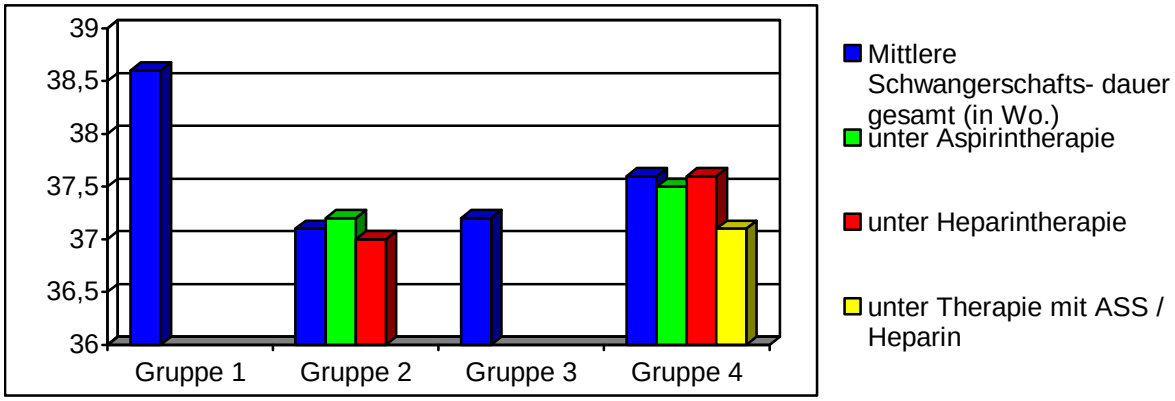

Abbildung 18 Outcome: Schwangerschaftsdauer nach Gruppeneinteilung und Therapiestrategie (Angaben in Schwangerschaftswochen)

Im Vergleich aller gebildeten Gruppen wurde deutlich, dass **Gruppe 1** mit 38,6 Wochen die durchschnittlich längste Schwangerschaftsdauer erreichte, gefolgt von **Gruppe 4** mit 37,6 Wochen, wie die Abbildung 18 veranschaulicht. Die Subgruppe mit Heparintherapie zeigte sich hier in Bezug auf die Schwangerschaftsdauer den Patientinnen mit ASS-Monotherapie überlegen.

Auch das Geburtsgewicht betreffend schnitt **Gruppe 1** im Gruppenvergleich am besten ab und erreichte im Mittel 3285g. Unter den Therapiegruppen war erneut **Gruppe 4** gegenüber **Gruppe 2** überlegen und erreichte ein Kindsgewicht von 3031g. Betrachtete man die verschiedenen Therapiestrategien, so war in beiden Heparin-Subgruppen ein höheres Geburtsgewicht nachzuweisen als in den Subgruppen mit ASS-Gabe. Das vergleichsweise hohe Geburtsgewicht von **Gruppe 1** wurde jedoch von keiner Subgruppe erreicht (vgl. hierzu Abbildung 19).

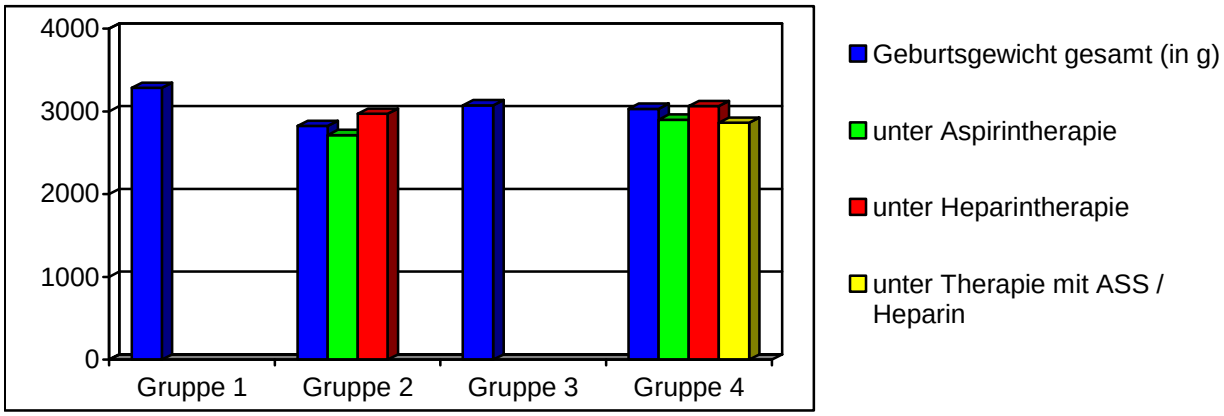

Abbildung 19 Outcome: Geburtsgewicht nach Gruppeneinteilung und Therapiestrategie (Angaben in Schwangerschaftswoche)

3.2.1.4 Ergebnisse nach Gruppen und Beginn einer antithrombotischen Therapie

Bei Betrachtung des durchschnittlichen Therapiebeginns innerhalb der Therapiegruppen **Gruppe 2** und **Gruppe 4** fällt auf, dass die Patientinnen mit bekannter Thrombophilie erheblich früher einer antithrombotischen Therapie zugeführt wurden als die Patientinnen ohne nachgewiesene Thrombophilie. Gerade Patientinnen mit einer belasteten Anamnese erhielten oft schon von Beginn der Frühschwangerschaft an eine entsprechende Therapie. Tabelle 18 fasst die durchschnittliche Schwangerschaftswoche des Therapiebeginns für die beiden Gruppen und verschiedenen Therapieregimes zusammen.

	ASS	**Heparin**	**Gesamtanzahl**
Therapiebeginn Gruppe 2 (in SSW)	21,45 (n = 53)	16,35 (n = 40)	19,25 (n = 93)
Therapiebeginn Gruppe 4 (in SSW)	18,2 (n = 18)	14,2 (n = 86)	14,59 (n = 122)

Tabelle 18 Durchschnittlicher Therapiebeginn nach verabreichter Therapie und Gruppeneinteilung (Angaben in Schwangerschaftswoche; absolute Anzahl der Patientinnen)

Im Mittel wurde in **Gruppe 4** also fünf Wochen (24,2%) früher eine entsprechende Therapie eingeleitet als in **Gruppe 2**. Auch zwischen den Therapieregimes gab es innerhalb der Gruppen deutliche Unterschiede: Heparin wurde in beiden Gruppen früher angewandt als ASS (wie Abbildung 20 zeigt).

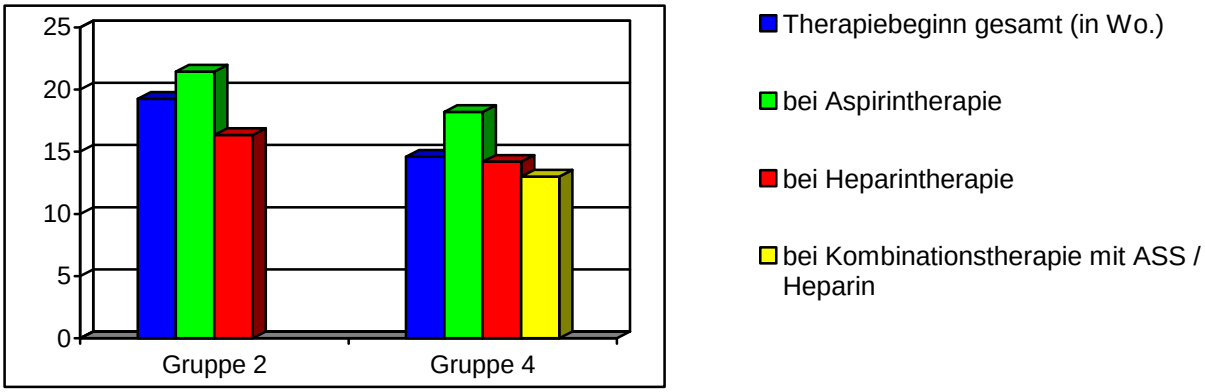

Abbildung 20 Durchschnittlicher Therapiebeginn nach Gruppeneinteilung (Angaben in Schwangerschaftswoche)

Vergleicht man nun vorangehende Tabelle 18 mit den Tabellen 16 und 17 auf S. 65, so stellt man fest, dass die deutlich früher eingeleitete Therapie mit niedermolekularem Heparin in **Gruppe 2** zu erheblich besseren Ergebnissen in Bezug auf das Geburtsgewicht des Kindes bei gleich langer Schwangerschaftsdauer gegenüber einer später begonnenen Behandlung mit ASS geführt hat. Auch in **Gruppe 4** scheint ein früher Therapiebeginn wie in der Heparinsubgruppe deutlich mit einem höheren Geburtsgewicht zu korrelieren.

Auch das geringere Geburtsgewicht in **Gruppe 2** im Vergleich zu **Gruppe 4** könnte an dem deutlich späteren durchschnittlichen Therapiebeginn in **Gruppe 2** und der verhältnismäßig hohen Anzahl an Patientinnen mit ASS-Monotherapie in dieser Gruppe liegen.

In Anbetracht dieser Zahlen scheint eine Therapie mit niedermolekularem Heparin einer ASS-Therapie überlegen zu sein. Zudem ist ein Zusammenhang zwischen einem möglichst frühen Therapiebeginn und einem besseren Outcome naheliegend. Jedoch scheint nach unseren Daten eine frühzeitig eingeleitete Therapie einen größeren Einfluss auf das Geburtsgewicht als auf die Schwangerschaftsdauer zu haben.

4 DISKUSSION

In den letzten 20 Jahren gab es auf dem Gebiet der Hämostaseologie einen enormen Wissenszuwachs in Bezug auf thrombophile Defekte. Viele hereditäre Störungen wie die Faktor V-Leiden-Mutation oder die Prothrombin-Mutation und auch erworbene Defekte wurden erstmals beschrieben; das Verständnis für ihre pathophysiologischen Mechanismen hat stetig zugenommen. Epidemiologische Analysen und Fall-Kontroll-Studien haben seither einen Zusammenhang zwischen Thrombophilie und Schwangerschaftskomplikationen, hier sind besonders Präeklampsie und IUGR zu nennen, untersucht (133). Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Präeklampsie und dem Vorliegen einer Thrombophilie wurde 1995 zum ersten Mal von Dekker et al. erwähnt (1), nachfolgend wurde eine Vielzahl retrospektiver Arbeiten und Fall-Kontroll-Studien zum Zusammenhang von Thrombophilie und Schwangerschaftskomplikationen publiziert, die wiederum Eingang in Reviews fanden (2, 5, 6, 21, 62). Jedoch kamen die Studien oft zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich einer Korrelation von Thrombophilie und Schwangerschaftskomplikationen. Unter diesem Hintergrund wurde die Frage nach einem erfolgversprechenden therapeutischen Ansatz für Frauen mit erhöhtem Risiko für Schwangerschaftskomplikationen ebenso kontrovers diskutiert. So konnten lediglich für einzelne Subgruppen wie dem Antiphospholipid-Syndrom verbindliche Aussagen zu einer empfehlenswerten Therapie gemacht werden.
Ziel unserer Arbeit ist es, unseren an die Studienlage angepassten Therapieansatz bei Patientinnen mit einem hohen Komplikationsrisiko in der Schwangerschaft mit und ohne nachgewiesene Thrombophilie zu evaluieren.

4.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie war als Beobachtungsstudie angelegt. Aufgrund der strengen ethischen Vorgaben, die bei Studien an Schwangeren gelten, sind randomisierte Studiendesigns hier kritisch zu sehen. Die Patientinnen wurden der Hämostaseologischen Ambulanz aufgrund von pathologischen Ergebnissen in der gynäkologischen Feindiagnostik zugewiesen oder stellten sich wegen einer belasteten Familien- oder Eigenanamnese in Bezug auf thombembolische Ereignisse oder

Thrombophilie vor. Initial wurden während des Beobachtungszeitraums 395 Patientinnen in die Studie aufgenommen. Aufgrund der veränderten Lebensumstände postpartum stand jedoch ein großer Anteil der anfangs eingeschlossenen Patientinnen im Verlauf nicht mehr zur Auswertung zur Verfügung.
Die Therapiestrategie wurde anhand der Anamnese/Klinik der jeweiligen Patientin und ihrem Ergebnis im Thrombophiliescreening festgelegt. Dafür erfolgte die Einteilung der Patientinnen in Nicht-Therapie- bzw. Therapiegruppen.

4.2 Erkenntnisse der Studie im Vergleich

4.2.1 Prävalenz der einzelnen thrombophilen Störungen

Bezogen auf die Gesamtbevölkerung stimmte die Häufigkeit der thrombophilen Defekte annähernd mit der in Studien beschriebenen Verteilung überein. In der Normalbevölkerung wird die Prävalenz von Antithrombin-, Protein C- und Protein S-Mangel mit insgesamt < 1% angegeben (31, 32). Die Prävalenz der Inhibitorenmängel liegt in der vorliegenden Untersuchung mit 0,3% für den Antithrombin-Mangel, 0,7% für den Protein C- sowie 1,7% für den Protein S-Mangel etwas höher. Auch die heterozygote Faktor II-Mutation liegt mit 4,1% leicht über der in der Gesamtbevölkerung beschriebenen Prävalenz von 2 bis 3% (22). Diese Abweichung lässt sich durch die Vorselektionierung erklären. In die vorliegende Untersuchung wurden Patientinnen aufgenommen, die aufgrund auffälliger Klinik oder Anamnese oder wegen familiärer Disposition zur Thrombophiliediagnostik gekommen waren. Es handelt sich also nicht um ein durchschnittliches Patientinnenkollektiv. Auch die Prävalenz der heterozygoten Faktor V-Mutation - in der Literatur mit ca. 5% angegeben - weicht im vorliegenden Kollektiv mit 22,4% deutlich nach oben hin ab (10).
Eine Hyperhomozysteinämie, definiert durch einen Homozysteinspiegel > 12 µmol/l, haben in der Studie dagegen nur 1,7% der Schwangeren gegenüber 5 bis 7% in der Normalbevölkerung (35). Dies kann durch die weit verbreitete Einnahme von Multivitaminpräparaten in der Schwangerschaft hinreichend erklärt werden.
Eine Erhöhung des Lipoprotein(a)-Spiegels findet sich bei 18,3% der ausgewerteten Patientinnen, was mit der Prävalenz in den gesunden Kontrollgruppen zweier Fall-Kontroll-Studien mit 7 bis 20% übereinstimmt (50, 51).

Bei der Prävalenz des Antiphospholipid-Syndroms sind die Daten aufgrund unzureichender Standardisierung der diagnostischen Tests nur schwer vergleichbar. In der vorliegenden Untersuchung trat das APS bei 6,1% der ausgewerteten Patientinnen auf.

4.2.2 Prävalenz pathologischer Feindiagnostikbefunde

Physiologischerweise kommt es in den ersten Wochen der Schwangerschaft durch Invasion von Trophoblastengewebe in das uterine Strombett zu einer Verminderung der muskulären Gefäßwandanteile der Spiralarterien. Dadurch lässt sich bei regelrecht verlaufener Trophoblasteninvasion dopplersonographisch ein niedriger Strömungswiderstand und ein hoher diastolischer Fluss im Bereich der A. uterina messen. Bei Vorliegen einer Plazentainsuffizienz hingegen zeigt sich - vermutlich durch unzureichende Trophoblasteninvasion während der Plazentation bedingt - im Doppler ein erhöhter Strömungswiderstand und ein verminderter uteroplazentarer Blutfluss (134).

In der vorliegenden Untersuchung wurde auch die Abhängigkeit des Schwangerschaftsverlaufs und -ausgangs bei abnormer uteroplazentarer Zirkulation, typischerweise gekennzeichnet durch erhöhte Widerstandsindices und das Vorliegen eines Notchings, beurteilt. Wir untersuchten dabei den Pulsatilitätsindex (PI) als Cut-Off-Wert des Dopplerscreenings im zweiten Trimenon. Da der beste Cut-off-Wert per definitionem als der gilt, der mit größtmöglicher Sensitivität und gleichzeitig möglichst geringer Falsch-positiv-Rate die beste Unterscheidung zwischen ‚krank' und ‚gesund' erlaubt, haben wir einen Gesamt-PI > 2,5 als Cut-off gewählt.

Zwischen der 20. bis 24. SSW war bei 44,4% aller dazu auswertbaren Patientinnen unserer Studie ein pathologisch hoher Pulsatility Index (PI) > 2,5 nachweisbar. Bei 8,8% der Frauen war ein einseitiger und bei 21,9% ein beidseitiger Notch dokumentiert worden. Die Patientinnen ohne festgestellte Thrombophilie hatten überdurchschnittlich häufig pathologische Befunde in der Feindiagnostik: einen erhöhten PI wiesen hier 49,6% auf, einen einseitigen Notch 15,3% und einen beidseitigen Notch 25,2% der Patientinnen.

Die Korrelation pathologischer Dopplersonographiebefunde im Bereich der Aa. uterinae mit dem Auftreten von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, Wachstumsretardierungen und Frühgeburtlichkeit ist durch zahlreiche Studien belegt

(135). Analog dazu lässt sich auch in der vorliegenden Untersuchung eine deutliche Abhängigkeit der gewählten Outcome-Parameter von der Höhe des Gesamt-PI und des Vorhandenseins eines uni- oder bilateralen Notchs feststellen. Je höher der Gesamt-PI, desto geringer waren Geburtsgewicht des Kindes und desto früher erfolgte die Entbindung (vgl. S. 58ff, Abbildungen 14-17). Dies war jedoch nicht signifikant. Besonders deutlich traf dies neben **Gruppe 3** auf Patientinnen zu, die keine nachgewiesene Thrombophilie hatten, aber therapiert worden waren (**Gruppe 2**). Das ist durch die hohe Anzahl der Patientinnen (54,8%) innerhalb dieser Gruppe zu erklären, bei denen der pathologische Befund in der Feindiagnostik erst zur Vorstellung in der Ambulanz und letztlich auch zur Therapieentscheidung und -einleitung führte. In dieser Gruppe fanden sich auch anteilig die meisten Patientinnen mit einseitigem (17,6%) bzw. beidseitigem (36,7%) Notch oder erhöhtem Gesamt-PI > 2,5 (61,2%).

In der Literatur gibt es zahlreiche Publikationen zum positiven Vorhersagewert der gynäkologischen Feindiagnostik und des Notchings. So zeigen Harrington et al. 1996 in einer prospektiven Studie, dass Patientinnen mit pathologischem Flussmuster zu einem sehr hohen Prozentsatz eine Komplikation durch eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung und/oder Frühgeburt entwickeln und dass vor allem das bilaterale Notching ein aussagekräftiger Marker für das Auftreten von Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft ist (136). 1997 war es erneut die Arbeitsgruppe um Harrington, die in einer Untersuchung an 652 Schwangeren feststellte, dass ein schon früh in der Schwangerschaft gemessener erhöhter Gefäßwiderstand und damit reduzierter Blutfluss gehäuft zu Komplikationen führt (137). Dies stellte einen klaren Trend dar. Frauen mit bilateralem Notch waren einem deutlich erhöhten Risiko für Präeklampsie (Odds Ratio (OR) 21,99 [95% CI 6,55 - 73,79]), Frühgeburtlichkeit (OR 2.38 [95% CI 1,19 - 4,75]) und IUGR (OR 8,63 [95% CI 3,95 - 18,84]) ausgesetzt. Dabei zeigten sich Pulsatilitätsindex (PI) und Resistenzindex (RI) ähnlich aussagekräftig, was von anderen Autoren bestätigt wurde (138, 139).

Auch in der vorliegenden Studie traten Schwangerschaftskomplikationen in der Gruppe der Patientinnen mit erhöhtem Gesamt-PI häufiger auf. 17 (13,5%) von 104 Patientinnen mit pathologisch hohem Gesamt-PI waren von Komplikationen betroffen im Gegensatz zu 3 (2,3%) von 130 Patientinnen mit einem Gesamt-PI < 2,5. Dies wird von der Literatur also bestätigt.

Bewley et al. publizierten 1991 eine Untersuchung an 977 Frauen und kamen auch zu dem Schluss, dass ein RI oberhalb der 95. Perzentile ein deutlich erhöhtes Risiko für

Komplikationen bedeutet (135). 67% der betroffenen Frauen hatten Schwangerschaftskomplikationen, der Anteil an schweren Komplikationen belief sich auf 25%. In einer kleineren Studie fanden Chaoui et al. sogar einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Mortalität von Frühgeborenen und pathologischen Flussmustern im uteroplazentaren Kreislauf während der Schwangerschaft (140).

4.3 Einzelne thrombophile Defekte

4.3.1 Einfluss der Faktor V-Mutation auf das Outcome

66 (22,4%) der auswertbaren 295 Patientinnen hatten eine heterozygote Faktor V-Mutation, damit hatten 46,2% der Patientinnen mit nachgewiesener Thrombophilie diese Störung als Einzel- oder Kombinationsdefekt. Durchschnittlich lagen die 66 Patientinnen bei einem Geburtsgewicht von 3027,3g und einer Entbindungswoche von 37,4. Relevante Komplikationen wurden nicht festgestellt.

Die Patientinnen mit Faktor V-Mutation verteilten sich zu 21,2% auf die Nicht-Therapiegruppe (**Gruppe 3**) und zu 78,8% auf die Therapiegruppe (**Gruppe 4**). Innerhalb der **Gruppe 3** zeigten die Patientinnen sowohl ein durchschnittlich höheres Geburtsgewicht als auch eine längere Schwangerschaftsdauer verglichen mit den der **Gruppe 4** zugeteilten Patientinnen mit Faktor V-Mutation (3297g vs. 2982g bzw. 38,1 Wo. vs. 37,3 Wo.[2]). Stellt man dies dem Gesamtkollektiv oder auch der Gruppe aller thrombophilen Patientinnen gegenüber, so schneiden die Patientinnen mit Faktor V-Mutation in **Gruppe 3** besser und die in **Gruppe 4** schlechter ab als der jeweilige Durchschnitt. Dies lässt sich mit der Vorselektion, die bei der Gruppenauswahl angewendet wurde, erklären: Patientinnen mit einer Faktor V-Mutation, die bereits während vorausgegangener Schwangerschaften Komplikationen erlitten hatten und damit einem besonders hohen Risiko ausgesetzt waren, wurden der Therapiegruppe (**Gruppe 4**) zugewiesen. Ebenso teilten wir auch Patientinnen mit FVL, die eine positive Anamnese bezüglich thrombembolischer Ereignisse oder einen pathologischen Feindiagnostikbefund aufwiesen, also weitere High-Risk-Fälle, der Therapiegruppe zu.

---

[2] In diese Auswertung gingen in Gruppe 4 allerdings nur Patientinnen mit Faktor V-Mutation und ohne höherwertige Störungen wie APS ein.

Lediglich der Nachweis einer heterozygoten Faktor V-Mutation reichte für eine Therapieentscheidung nicht aus.

In der Literatur ist bislang nur ein Zusammenhang zwischen Faktor V-Leiden und Totgeburten sowie späten Aborten (> 10. SSW) hinreichend belegt. Preston et al. fanden 1996 bei der Analyse der in die ‚European Prospective Cohort on Thrombophilia' (EPCOT)-Studie eingeschlossenen Patientinnen eine größere Korrelation des Defektes mit Totgeburten (Odds Ratio (OR) 2,0 [95% CI 0,5 - 7,7]) als mit Aborten (OR 0,98 [95% CI 0,5 - 1,5]) (2). Auch die Metaanalyse von Alfirevic et al. beschreibt einen Zusammenhang zwischen Faktor V-Leiden und einer erhöhten Totgeburtrate (113). Die Untersuchungen von Meinardi et al. deuten wiederum auf ein erhöhtes Risiko sowohl für Fehlgeburten (< 20. SSW) als auch für Totgeburten (> 20. SSW) (OR 2,06 bzw. 1,60) bei Patientinnen mit heterozygoter Faktor V-Mutation gegenüber der Kontrollgruppe hin (2, 3). Mehrere Arbeiten beschreiben ferner ein erhöhtes Auftreten der Mutation bei Patientinnen mit Schwangerschaftskomplikationen im Vergleich zum gesunden Normalkollektiv. So fanden Kupferminc et al. die G1691A-Mutation des Faktor V-Gens bei 20% der Frauen mit Komplikationen und nur bei 6% der Frauen ohne Komplikationen (21). Im Vergleich zu den genannten Quellen waren die Patientinnen in der vorliegenden Untersuchung also weniger von Schwangerschaftskomplikationen betroffen. Möglicherweise könnte dies an der gerinnungshemmenden Therapie liegen, die knapp vier fünftel dieser Patientinnen erhalten haben.

Die Beobachtung der vorliegenden Studie, wonach Frauen mit Faktor V-Leiden nicht zwangsläufig leichtere Kinder zur Welt bringen, wird ebenfalls durch die Literatur gestützt: McCowan et al. beschreiben in einer Fall-Kontroll-Studie an 444 Frauen mit small for gestational age (SGA)- bzw. normal entwickelten Schwangerschaften kein gehäuftes Auftreten der Faktor V-Mutation im SGA-Kollektiv (104). Es wurden allerdings explizit nur normotensive Frauen und Patientinnen mit unauffälliger Pränataldiagnostik in die Studie aufgenommen.

Auch die nur wenig unter dem Durchschnitt liegende Schwangerschaftsdauer der Patientinnen mit FVL spiegelt sich in der Literatur wider. Zwei kleinere Arbeiten an 89 bzw. 86 Patientinnen konnten 2004 keinen Zusammenhang zwischen Faktor V-Mutationen und einer vorzeitiger Entbindung feststellen (141, 142).

4.3.2 Einfluss von Antiphospholipid-Antikörpern auf das Outcome

Auf das Antiphospholipid-Syndrom entfielen 18 (12,6%) der 143 Patientinnen mit nachgewiesener Thrombophilie. Von diesen 18 Patientinnen hatten eine Patientin vor Einschluss in die Studie anamnestisch einen, drei Patientinnen jeweils zwei und je eine Patientin drei bzw. vier Frühaborte (< 10. SSW) erlitten. Vier Patientinnen hatten jeweils einen Spätabort (> 10. SSW) gehabt. Dudley et al. beschreiben die Abortrate bei Frauen mit Antiphospholipid-Syndrom (APS) ebenfalls als sehr hoch: nur 10-15% der Schwangerschaften verliefen erfolgreich (143). Nach Rai et al. entwickeln 90% der Patientinnen mit Antiphospholipid-Ak und wiederholten Spontanaborten einen erneuten Abort (144). Die Häufigkeit von Aborten in der Normalbevölkerung wird demgegenüber mit 12-15% angegeben (145).

In unserer Arbeit waren anamnestisch bei drei (16,7%) der APS-Patientinnen insgesamt vier Totgeburten aufgetreten. Auch Alfirevic et al. wiesen 2002 in einer Metaanalyse nach, dass Totgeburten bei Patientinnen mit Antiphospholipid-Syndrom vermehrt vorkommen (113).

Alle Patientinnen mit APS waren der Therapiegruppe zugeteilt worden. Trotzdem wies diese Subgruppe mit 2864g das niedrigste mittlere Kindsgewicht aller Subgruppen in von **Gruppe 4** auf und lag auch deutlich unter dem Geburtsgewicht des Gesamtkollektivs mit 3020g[3]. Auch die Schwangerschaftsdauer war bei Patientinnen mit APS mit 37,1 Wochen die kürzeste im Vergleich zu den anderen Subgruppen innerhalb von **Gruppe 4**. Dies war jedoch nicht signifikant.

Polzin et al. konnten 1991 in einer kleinen prospektiven Studie einen Zusammenhang zwischen dem Nachweis von Cardiolipin-Ak und wachstumsretardierten Schwangerschaften aufzeigen (146). So ist zu postulieren, dass die pathophysiologischen Vorgänge am Plazentabett und die Beeinträchtigung der uteroplazentaren Perfusion, die beim Vorliegen eines APS zu einer erhöhten Abort- und Komplikationsrate führen, auch eine suffiziente Versorgung des Feten erschweren. Katano et al. stellten 1996 in einer prospektiven Studie an 1600 vermeintlich gesunden Frauen mit positiven Cardiolipin-Ak bei 25% einen intrauterinen Fruchtod (> 12. SSW) fest im Vergleich zu nur 0,5% der Nicht-Ak-positiven Kontrollen (147). Auch das Risiko für eine Präeklampsie und eine IUGR war in dieser Studie 22fach bzw. 18fach erhöht.

---

[3] Diese Auswertung umfasste auch Patientinnen mit Kombinationsdefekten, siehe Kapitel 3.2.1.2, S.62f

In unserer Untersuchung traten bei zwei (11,8%) der 17 dazu auswertbaren Patientinnen mit Antiphospholipid-Syndrom Schwangerschaftskomplikationen auf, im Vergleich zu nur drei (2,9%) der restlichen 103 thrombophilen Patientinnen der Therapiegruppe. Unter den Patientinnen mit APS hatte eine Patientin eine Präeklampsie und eine weitere ein HELLP-Syndrom.

4.3.3 Einfluss von erhöhtem Lipoprotein(a) auf das Outcome

In der vorliegenden Untersuchung wiesen 54 (18,3%) der 295 ausgewerteten Patientinnen einen erhöhten Lipoprotein(a)-Wert auf, das heißt, bei 37,8% der 143 Patientinnen mit nachgewiesener Thrombophilie wurde ein Lp(a)-Spiegel > 30 mg/dl festgestellt.

Im Mittel entbanden die 54 Patientinnen nach 37,4 Wochen, die Kinder wiesen ein durchschnittliches Geburtsgewicht von 2941g auf. Das liegt sowohl unter dem Kindsgewicht der gesamten Thrombophiliegruppe mit 3038g wie auch unter dem durchschnittlichen Geburtsgewicht des Gesamtkollektivs mit 3020g. Aufgeteilt nach Therapie zeigten sich unter den Patientinnen mit erhöhtem Lp(a) nochmals deutliche Unterschiede: die der **Gruppe 4** zugeordneten Patientinnen kamen auf durchschnittlich 3038g Geburtsgewicht und entbanden im Mittel nach 38,0 Wochen, während die Patientinnen ohne Therapie in **Gruppe 3** ein mittleres Kindsgewicht von nur 2721g aufwiesen und in der durchschnittlich 36,3 Entbindungswoche entbanden[4].

Komplikationen dokumentierten wir bei vier (7,4%) der 54 Patientinnen. Dies betraf zwei Patientinnen mit Präeklampsie und zwei mit einer vorzeitigen Plazentalösung. Drei dieser Patientinnen stammten aus **Gruppe 4**, eine Patientin gehörte der **Gruppe 3** an und war nicht therapiert worden. Diese Komplikationsraten sind im Vergleich mit der Literatur eher gering: Eine 2002 von Ogunyemi et al. publizierte Untersuchung fand ein erhöhtes Lipoprotein(a) bei 30% der Patientinnen mit Schwangerschaftskomplikationen gegenüber 10% in der Kontrollgruppe (148). Als Komplikationen waren hier jedoch auch Präeklampsie mit Beginn < 32. SSW, vorzeitige Plazentalösung, IUGR, habituelle Aborte, Totgeburten und unklare Oligohydramnien definiert. Eine japanische Studie an 143 Patientinnen beobachtete im Patientinnenkollektiv mit Zeichen einer

[4] In diese Auswertung gingen in beiden Gruppen allerdings nur Patientinnen mit Lipoprotein(a)-Erhöhung und ohne höherwertige Störungen wie Faktor V-Mutation oder APS ein.

uteroplazentaren Malperfusion bei 41,2% eine Lipoprotein(a)-Erhöhung > 30 mg/dl. In der Kontrollgruppe wies keine Patientin erhöhte Werte auf (53). Die Höhe des Lipoprotein(a)-Wertes korrelierte dabei nach Mori et al. mit der Schwere der Komplikationen: Patientinnen mit schwerer Präeklampsie hatten mit durchschnittlich 60,5 mg/dl signifikant höhere Lipoprotein(a)-Werte als Patientinnen mit milder Präeklampsie mit 34,0 mg/dl.
Die Beurteilungen bezüglich des Einflusses von Lipoprotein(a) auf den Schwangerschaftsverlauf fallen in der Literatur jedoch unterschiedlich aus (149): Uneinheitliche Bestimmungsmethoden für Lipoprotein(a), der Einschluss unterschiedlicher Ethnien und verschiedene Studiendesigns erschweren die Vergleichbarkeit der Untersuchungen und sind unter anderem für die differenten Studienergebnisse und Einschätzungen verantwortlich.

4.4 Gruppeneinteilung und Outcome

Für die Auswertung wurden die eingeschlossenen und ausgewerteten Patientinnen wie bereits beschrieben vier Gruppen zugeteilt:

Gruppe 1: Patientinnen ohne nachweisbare Thrombophilie, die nicht therapiert wurden
Gruppe 2: Patientinnen ohne nachweisbare Thrombophilie, die therapiert wurden
Gruppe 3: Patientinnen mit Thrombophilie, die nicht therapiert wurden
Gruppe 4: Patientinnen mit Thrombophilie, die therapiert wurden

Insgesamt wurde bei 80 (27,1%) der 295 auswertbaren Patientinnen gegen eine Therapie entschieden (**Gruppe 1** und **Gruppe 3**).
Die **Gruppe 1** umfasste 59 Patientinnen. Sie stellten sich in der durchschnittlich 20. Schwangerschaftswoche in der Hämostaseologischen Ambulanz vor. Hauptüberweisungsgründe waren eine positive Eigen- oder Familienanamnese in Bezug auf thrombembolische Ereignisse und/oder Thrombophilie (37 Patientinnen, 62,7%), Schwangerschaftskomplikationen in der Vorschwangerschaft (neun Patientinnen, 15,3%) sowie pathologische Befunde in der Feindiagnostik (13 Patientinnen, 22%).

Bei den Patientinnen aus **Gruppe 1** wurde aufgrund der vorgelegten Befunde und der Anamnese gegen eine Therapie entschieden. Komplikationen während der beobachteten Schwangerschaft traten in Form einer Präeklampsie bzw. einer vorzeitigen Plazentalösung bei zwei Patientinnen auf. Die mittlere Schwangerschaftsdauer betrug 38,6 Wochen und das durchschnittliche Kindsgewicht bei Entbindung 3285g.

Gruppe 3 waren 21 Patientinnen zugeteilt. Im Mittel wurden sie in der 19. Schwangerschaftswoche wegen positiver Eigen- und/oder Familienanamnese in Bezug auf thrombembolische Ereignisse oder Thrombophilie (15 Patientinnen, 71,4%) oder Komplikationen in der Vorschwangerschaft (sechs Patientinnen, 28,6%) vorstellig. Patientinnen mit heterozygoter Faktor V-Mutation ohne klinische Komplikationen und Frauen mit erhöhtem Lipoprotein(a)-Spiegel stellten in dieser Gruppe die Mehrheit. Eine Patientin aus **Gruppe 3** entwickelte eine Präeklampsie. Die mittlere Schwangerschaftsdauer in **Gruppe 3** lag bei 37,2 Wochen, das Geburtsgewicht bei 3074g.

Die beiden Nicht-Therapiegruppen **Gruppe 1** und **Gruppe 3** könnten in gewisser Weise als unbehandelte Kontrollen gesehen werden, da das jeweilige Patientinnenkollektiv ähnliche Voraussetzungen erfüllt wie die dazugehörige Therapiegruppe. Allerdings wiesen die Nicht-Therapiegruppen deutlich weniger risikobehaftete Frauen auf als die jeweilige Therapiegruppe. Zudem kann man die Frauen der Nicht-Therapiegruppen nicht als normales, gesundes Standard-Schwangerenkollektiv betrachten und zu Vergleichszwecken heranziehen, da sie zumindest eine Eigenschaft aufweisen, die zur Vorstellung geführt hat, und damit eine Selektion stattfand.

In den beiden Therapiegruppen, **Gruppe 2** und **Gruppe 4**, befanden sich insgesamt 215 (72,9%) der 295 ausgewerteten Patientinnen, die nachfolgend genauer betrachtet werden sollen. Zur Prophylaxe bei Schwangerschaftskomplikationen und nachgewiesener Thrombophilie werden derzeit - wie in der vorliegenden Studie auch - hauptsächlich Heparin und Acetylsalicylsäure eingesetzt. Acetylsalicylsäure besitzt neben aggregationshemmenden Eigenschaften auch einen Effekt auf die Interleukin-3-Produktion und stimuliert das Trophoblastenwachstum. Heparin wirkt unter anderem antithrombotisch und über die Verhinderung einer Komplementaktivierung schwangerschaftserhaltend. Auch bei Patientinnen ohne Thrombophilie, die mit einem

hohen Komplikationsrisiko behaftet waren, wurden daher in der Vergangenheit ähnliche Therapieversuche unternommen.

4.4.1 Outcome der Therapiegruppen 2 und 4

In **Gruppe 2** hatten sich die 93 Patientinnen ohne Thrombophilie, die sich einer Therapie unterzogen, in der durchschnittlich 22. Schwangerschaftswoche in der Hämostaseologischen Ambulanz vorgestellt. Die Vorstellung erfolgte überwiegend aufgrund von Komplikationen in der Vorschwangerschaft (16 Patientinnen, 17,2%), wegen einer positiven Eigen- oder Familienanamnese in Bezug auf thrombembolische Ereignisse oder einer hereditären Thrombophilie in der Familie (30 Patientinnen, 32,3%) oder wegen eines pathologischen Befundes in der Feindiagnostik der aktuellen Schwangerschaft (47 Patientinnen, 50,5%).
Die Patientinnen erhielten in der Mehrzahl ASS mit 100 mg/d (53 Patientinnen, 57%), der verbleibende Teil wurde mit Heparin in prophylaktischer Dosierung behandelt (40 Patientinnen, 43%).

In unserer Untersuchung befanden sich in der **Gruppe 4,** der Gruppe der therapierten Patientinnen mit Thrombophilie, 122 Frauen. 46 Patientinnen (37,7%) waren schon mehrere Monate bzw. Jahre vor der beobachteten Schwangerschaft in unserer Ambulanz positiv auf Thrombophilie getestet worden, 76 Frauen (62,3%) wurden erst bei Kinderwunsch oder festgestellter Schwangerschaft in der durchschnittlich 19. SSW überwiesen. Gründe für die Überweisung waren Komplikationen in der Vorschwangerschaft (43 von 122 Patientinnen, 35,2%), eine bereits bekannte Thrombophilie oder eine positive Familienanamnese in Bezug auf thrombembolische Ereignisse und/oder Thrombophilie (48 Patientinnen, 39,3%) oder ein pathologischer Befund in der Feindiagnostik (31 Patientinnen, 25,4%).
18 Patientinnen (14,8%) erhielten ASS (100 mg/d), der überwiegenden Mehrheit wurde jedoch niedermolekulares Heparin in prophylaktischer Dosierung mit 40 mg/d gegeben (86 Patientinnen, 70,5%). Sechs Patientinnen (7%) der Heparingruppe erhielten aufgrund von Phlebothrombosen zeitweise NMH in volltherapeutischer Dosis. 18 Patientinnen (14,8%) wurden wegen nachgewiesenem APS einer Kombinationstherapie aus NMH und ASS unterzogen.

Die Patientinnen in **Gruppe 2** entbanden nach durchschnittlich 37,1 Schwangerschaftswochen; die Kinder erreichten ein Geburtsgewicht von 2824g. Differenziert nach Therapieregime wiesen die Patientinnen der Heparingruppe im Vergleich zu Acetylsalicylsäure zwar eine etwas kürzere mittlere Schwangerschaftsdauer auf, gleichzeitig erreichten sie aber ein wesentlich höheres durchschnittliches Geburtsgewicht (37,0 vs. 37,2 SSW bzw. 2970g vs. 2714g).

Die Patientinnen der **Gruppe 4** entbanden im Mittel nach 37,6 Wochen und wiesen ein durchschnittliches Kindsgewicht von 3031g auf. Betrachtet nach Therapieansatz lagen die Heparin- bzw. ASS-Therapiesubgruppen in Bezug auf die Schwangerschaftsdauer mit 37,6 (Heparin) vs. 37,5 (ASS) Schwangerschaftswochen ähnlich. Lediglich die Kombinationstherapie bei Patientinnen mit APS erreichte nur eine durchschnittliche Dauer von 37,1 Schwangerschaftswochen. Das höchste Kindsgewicht bei Geburt wurde mit 3064g in der Heparinsubgruppe ermittelt. Die ASS-Subgruppe fiel mit einem geringeren Geburtsgewicht auf (2900g) gefolgt von der Kombinationstherapie-Subgruppe mit 2864g. Analog zu **Gruppe 2** war also auch in **Gruppe 4** ein - bezogen auf die erreichte Schwangerschaftsdauer - höheres Kindsgewicht in der Heparingruppe im Vergleich zu den mit ASS therapierten Patientinnen zu erkennen.

In **Gruppe 2** traten während des Beobachtungszeitraums bei 15 Schwangeren (16,5%) von 91 dazu ausgewerteten Frauen Komplikationen auf. Darunter waren acht Fälle mit Präeklampsie oder Eklampsie, sechs Patientinnen mit einem HELLP-Syndrom und eine Frau mit HELLP-Syndrom und einer vorzeitiger Plazentalösung. In **Gruppe 4** kam es zu fünf Komplikationsfällen (4,2%) von 120 hierzu ausgewerteten Patientinnen, davon zwei Patientinnen mit Präeklampsie/Eklampsie, eine mit HELLP-Syndrom und zwei mit einer vorzeitigen Plazentalösung.
Betrachtet man die Komplikationsfälle nach Art der durchgeführten Therapie, so gehörten neun der 15 Patientinnen aus **Gruppe 2** der ASS-Gruppe und sechs der Heparingruppe an. In **Gruppe 4** entfielen zwei Patientinnen mit Komplikationen auf die Kombinationstherapiegruppe und drei auf die Heparingruppe. Hier sind allerdings die deutlichen Unterschiede in der jeweiligen Gruppenstärke zu berücksichtigen. So traten in den mit Heparin behandelten Subgruppen innerhalb von **Gruppe 2** und **Gruppe 4** verhältnismäßig weniger Komplikationen als in den mit ASS oder einer

Kombinationstherapie behandelten Untergruppen (**Gruppe 2**: 15% vs. 17%, **Gruppe 4**: 2,9% vs. 11,8%).

Das schlechte Abschneiden von **Gruppe 2** im Vergleich zu **Gruppe 4** und **Gruppe 1** sowohl was die Komplikationsrate als auch was die Schwangerschaftsdauer und das Geburtsgewicht betrifft, ist offensichtlich. Möglicherweise hat die späte Therapieeinleitung durch eine vergleichsweise späte Vorstellung der Patientinnen in der Hämostaseologischen Ambulanz keinen positiven Effekt auf den Schwangerschaftsverlauf mehr bewirken können. So wurde die Therapie in **Gruppe 2** im Mittel in der 19. Schwangerschaftswoche eingeleitet. Patientinnen, die eine Therapie mit ASS erhielten, begannen ihre Therapie sogar erst in der durchschnittlich 21. Schwangerschaftswoche. Wurde eine Therapie mit niedermolekularem Heparin in prophylaktischer Dosis durchgeführt, so geschah dies im Mittel in der 16. Schwangerschaftswoche. In der **Gruppe 4** dagegen wurde durchschnittlich in der 14. SSW mit der Therapie begonnen. Aspirin wurde ab der durchschnittlich 18. SSW verabreicht. Wurde für eine Heparingabe in prophylaktischer Dosis entschieden, so wurde im Mittel in der 14. SSW mit der Gabe angefangen. Wurde eine Kombinationstherapie aus NMH und Aspirin verordnet, so geschah dies im Mittel in der 13. SSW.
Betrachtet man die mittlere Therapieeinleitung in **Gruppe 2** und **Gruppe 4**, so war eine Heparintherapie in beiden Gruppen früher eingeleitet worden als die Therapie mit ASS (16,35 vs. 21,45 Wo. in **Gruppe 2** bzw. 14,2 vs. 18,2 Wo. in **Gruppe 4**). Auffällig ist, dass auf die ASS-Therapie in **Gruppe 2** nicht nur mehr Komplikationen entfielen. Auch das durchschnittliche Geburtsgewicht lag sowohl in **Gruppe 2** und **Gruppe 4** in der Aspiringruppe um 8,6% bzw. 5,4% geringer als in der Heparingruppe (2714g vs. 2970g in **Gruppe 2** bzw. 2900g vs. 3064g in **Gruppe 4**). Dies stellte einen Trend dar, war jedoch nicht signifikant.

Möglicherweise werden Frauen mit belasteter Anamnese/Klinik aber ohne nachweisbaren thrombophilen Defekt bisher zudem als weniger gefährdet eingestuft als Patientinnen mit nachgewiesener Thrombophilie und dadurch später behandelt, obwohl sie in der hier vorliegenden Untersuchung sehr viel häufiger Komplikationen erlitten haben. Die Erstbeschreibung einiger thrombophiler Marker in den letzten 20 Jahren wirft die Frage auf, ob sich möglicherweise vorliegende thrombogene Risiken mit den

derzeit bekannten Testmethoden überhaupt detektieren lassen. Bei Patientinnen ohne Thrombophilie scheint nach unserer Studie eine Fokussierung auf Anamnese und Klinik der jeweiligen Patientin und bei Vorliegen einer Risikokonstellation Einleitung einer frühzeitigen Therapie also sinnvoll.

4.4.2 Studienlage zu Gruppe 2

Zu Schwangeren ohne nachgewiesene Thrombophilie aber mit erhöhtem Komplikationsrisiko finden sich in der Literatur insgesamt wenige Therapiestudien. Wenn man jedoch davon ausgeht, dass viele Schwangerschaftskomplikationen durch eine inadäquat abgelaufenen Plazentation hervorgerufen werden und endotheliale Dysfunktion und eine Funktionsstörung der Thrombozyten eine Präeklampsie begünstigen, so erscheint eine antithrombotische Therapie auch bei Frauen ohne Thrombophilienachweis durchaus sinnvoll.

In der 1994 publizierten CLASP-Studie an 9400 Schwangeren wurde 60 mg/d ASS gegen Placebo getestet (150). Bei den eingeschlossenen Frauen mit vorangegangenen Schwangerschaftskomplikationen und hohem Komplikationsrisiko fand man keinen signifikanten Unterschied bzw. keine Risikoreduktion zwischen den gebildeten Gruppen in Bezug auf IUGR oder Präeklampsie. Lediglich bei der early onset preeclampsia, der vor der 32. SSW beginnenden Präeklampsie, konnte ein signifikanter Trend zur ASS-Therapie beobachtet werden ($p < 0,004$). Bei den betroffenen Frauen sollte eine Therapie im frühen zweiten Trimenon eingeleitet werden, so lauteten damals die Empfehlungen dieser Studie.

Auch in unserer Untersuchung wiesen immerhin 17,2% der Patientinnen in **Gruppe 2** Komplikationen in der vorangegangenen Schwangerschaft auf und waren damit einem erhöhten Risiko ausgesetzt. Weitere 50,5% in **Gruppe 2** hatten einen pathologischen Feindiagnostikbefund und damit nach Studienlage ebenfalls ein erhöhtes Komplikationsrisiko. Auch unsere Daten zeigen keine signifikante Risikoreduktion unter ASS-Therapie gegenüber den unbehandelten Frauen in **Gruppe 1**. Die durchschnittliche Komplikationsrate unter ASS-Therapie betrug 17% in **Gruppe 2** vs. 3,5% in **Gruppe 1**. Allerdings kann **Gruppe 1** aufgrund der Vorselektion nicht als gesunde Kontrollgruppe gesehen werden. Möglicherweise bringt eine Therapie mit Acetylsalicylsäure auch nur bei einem Teil der Risikopatientinnen einen Benefit.

Ein 2004 publizierter Review fand dagegen einen Nutzen für eine ASS-Therapie als Präeklampsieprophylaxe und eine Reduktion des relativen Risikos um 15 bis 20% (OR 0,86 [95% CI 0,76 - 0,96], RR 0,81 [95% CI 0,75 - 0,81]). Bei Schwangeren mit einem sehr hohen Präeklampsierisiko betrug die number needed to treat 18 [95% CI 13 - 30] (151).
2008 haben die Guidelines des American College of Chest Physicians (ACCP) bei Schwangeren mit einem hohen Risiko für Präeklampsie eine Gabe von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure während der Schwangerschaft empfohlen (Empfehlungsgrad 1B). Zu unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin kann danach bei Patientinnen mit einer stattgehabten Präeklampsie in der folgenden Schwangerschaft nicht geraten werden (Empfehlungsgrad 1C) (126).
Eine prophylaktische Gabe von Heparin könnte aus pathophysiologischer Sicht allerdings durchaus Sinn machen: Heparin verringert das Risiko einer Thrombusbildung im uteroplazentaren Kreislauf und hat einen antiapoptotischen Effekt auf Trophoblasten, die als Trigger für die Entstehung einer Präeklampsie gelten. So wurden in unserer Studie in **Gruppe 2** weniger Schwangerschaftskomplikationen bei den mit Heparin behandelten Patientinnen als in der ASS-Subgruppe beobachtet (15% vs. 17%).

Auch bei Frauen mit habituellen Aborten und intrauterinem Fruchttod ohne festgestellte Thrombophilie wurden Therapieversuche unternommen: Tulppala et al. veröffentlichten 1997 eine randomisierte Studie, in der 54 Frauen mit > drei vorangegangenen Aborten mit und ohne APS mit Feststellung der Schwangerschaft niedrig dosiertes ASS (50 mg/d) vs. Placebo erhielten. Jedoch führte die ASS-Einnahme weder bei Frauen ohne Thrombophilie noch bei denen mit nachgewiesenen Anticardiolipin-Ak zu einer erhöhten Lebendgeburtrate im Vergleich zur Kontrollgruppe (81% vs. 81%) (152).
Auch mit Heparin wurde eine Abortprophylaxe versucht. Dolitzky et al. verglichen 2006 Acetylsalicylsäure mit einer Heparingabe und fanden bei 104 Frauen ohne Thrombophilie mit > drei ungeklärten Aborten keinen Unterschied zwischen einer Therapie mit ASS 100 mg/d und Enoxaparin 40 mg/d (153): die Lebendgeburtrate lag in beiden Gruppen mit 82% zu 84% ähnlich hoch.
In einer randomisierten, 2010 publizierten Studie von Kaandorp et al. an 364 Patientinnen mit habituellen Aborten erhielten die Schwangeren mit Feststellung der Schwangerschaft eine Kombinationstherapie von 80 mg ASS und 2850 IE Nadroparin s.c., 80 mg ASS allein oder Placebo (154). Auch Kaandorp et al. fanden in dieser Arbeit

keinen signifikanten Unterschied in der Lebendgeburtrate zwischen den drei gebildeten Gruppen (54,5% vs. 50,8% vs. 57%). Hieraus könnte man ableiten, bei Frauen mit habituellen Aborten ohne Antiphospholipid-Syndrom brächte eine antithrombotische Therapie keinen Benefit. Allerdings wurde erst mit Feststellung der Schwangerschaft und spätestens ab der sechsten Schwangerschaftswoche eine Therapie eingeleitet; die vorangegangenen Aborte hatten sich aber in der 9. +/- 2 Schwangerschaftswoche ereignet. Zudem handelte es sich bei der Untersuchung um ein offenes randomisiertes Studiendesign; auch war die Ätiologie der Aborte im Voraus nur wenig abgeklärt worden.

In der vorliegenden Untersuchung war das Auftreten von Aborten durch den teilweise noch spät erfolgten Studieneinschluss während der Schwangerschaft nicht als Endpunkt gesetzt worden. Daher lässt sich darüber keine sichere Aussage machen.

4.4.3 Studienlage zu Gruppe 4

Für Patientinnen mit Thrombophilie existiert in Metaanalysen ein gesicherter Zusammenhang zwischen Schwangerschaftskomplikationen und Fehl- bzw. Totgeburten (5). Preston und Kupferminc registrierten bereits in den 1990er Jahren unter anderem ein erhöhtes Präeklampsierisiko und ein erhöhtes Risiko für Frühaborte und Totgeburten (2, 21). Daraus ableitend wurden in der Vergangenheit Therapieversuche mit antithrombotischen Substanzen unternommen. Als Ziel der therapeutischen Bemühungen wurde in den meisten Arbeiten eine Erhöhung der Lebendgeburtrate und Verringerung von Komplikationen genannt. Randomisierte Therapiestudien gibt es jedoch nicht viele; die Datenlage stützt sich mehrheitlich auf unkontrollierte Arbeiten mit kleinen Fallzahlen oder Beobachtungsstudien.

Brenner et al. dokumentierten im Jahr 2000 die Wirksamkeit von NMH bei 50 Patientinnen mit drei oder mehr vorangegangenen Fehlgeburten und nachgewiesener Thrombophilie oder kombinierten thrombophilen Defekten (155). Ab dem Zeitpunkt des positiven Thrombophilietests bis nach Entbindung erhielten die Schwangeren 40 mg/d Enoxaparin, bei Kombinationsdefekten wurde die Dosis auf 80 mg/d erhöht; Schwangere mit APL-Ak erhielten zusätzlich 75 mg/d ASS. Es wurde eine Lebendgeburtrate von 75,4% (46 von 61 Patientinnen) im Gegensatz zu 19,7% (38 von 193 vorangegangenen unbehandelten Schwangerschaften dieser Frauen) beobachtet ($p < 0,0001$).

Auch in unserer Untersuchung lässt sich in **Gruppe 4** ein positiver Therapieeffekt vermuten: unter Heparintherapie ist eine tendentiell längere Schwangerschaftsdauer als im unbehandelten Vergleichskollektiv **Gruppe 3** nachweisbar (37,6 vs. 37,2 Wo.). Auch das mittlere Geburtsgewicht liegt in **Gruppe 4** insgesamt zwar ähnlich dem der **Gruppe 3** (3031g vs. 3074g). Allerdings sind in **Gruppe 4** 18 Patientinnen mit Antiphospholipid-Syndrom eingerechnet, die mit 2864g ein sehr viel niedrigeres Geburtsgewicht erreicht haben als der Durchschnitt.

Auch Carp et al. verabreichten in einer 2003 veröffentlichten Kohortenstudie 37 Frauen mit hereditärer Thrombophilie und drei oder mehr vorangegangen Aborten 40 mg/d Enoxaparin. Weitere 48 Frauen blieben unbehandelt (156). Die Rate der Lebendgeburten in den beobachteten Schwangerschaften lag bei 70,2% vs. 43,8% bei den untherapierten Patientinnen ($p < 0,02$). Besonders deutlich war dieser Effekt bei Frauen, die davor noch keine Lebendgeburten aufwiesen ($p < 0,008$). Bei Patientinnen mit fünf und mehr vorangegangenen Aborten zeigte sich mit einer Steigerung der Lebendgeburtrate von 18,2% auf 61,6% ebenfalls eine positive Wirkung, die jedoch aufgrund der geringen Gruppengröße nicht signifikant war.

Gris et al. untersuchten in einer 2004 veröffentlichten, randomisierten Studie an 160 Frauen mit mindestens einem vorangegangenen Spontanabort und heterozygoter Faktor V-Leiden-Mutation, Prothrombin-Mutation oder einem Protein S-Mangel die Wirksamkeit von niedrig dosiertem ASS (100 mg/d) im Vergleich zu Enoxaparin 40 mg/d (157). Patientinnen mit APS waren also nicht eingeschlossen. Die Frauen erhielten die Therapie ab der 10. Schwangerschaftswoche. Die Rate der Lebendgeburten war in der NMH-Gruppe mit 69 von 80 Patientinnen (86,3%) signifikant höher als in der ASS-Gruppe (23 von 80 Patientinnen, 28,8%) ($p < 0,0001$). Auch in den einzelnen thrombophilen Subgruppen konnte dieser positive Effekt von Enoxaparin beobachtet werden. Zudem wies die mit Heparin behandelte Gruppe ein höheres Geburtsgewicht und weniger SGA-Fälle auf. Die Untersuchung wurde allerdings aufgrund ihrer relativ geringen Fallzahl und dem Fehlen einer unbehandelten Kontrollgruppe kritisiert. Zudem ist die Erfolgschance einer Lebendgeburt nach nur einer vorangegangenen Fehlgeburt ohnehin recht hoch, so dass die Studienergebnisse eingeschränkte Bedeutung haben.

Bei Patientinnen mit positivem Antiphospholipid-Ak-Status hat sich bei habituellen Aborten eine prophylaktische Kombinationstherapie aus Heparin und Acetylsalicylsäure etabliert. Auch für Frauen mit hereditärer Thrombophilie und mehreren Aborten oder

schweren Schwangerschaftskomplikationen könnte diese Kombinationstherapie eine Option sein. Kupferminc et al. veröffentlichten 2001 eine Studie, in der 33 Schwangeren mit ernsten Komplikationen wie schwerer Präeklampsie, vorzeitiger Plazentalösung, IUGR oder intrauterinem Fruchttod und hereditärer Thrombophilie in der nachfolgenden Schwangerschaft eine Kombination aus 40 mg/d Enoxaparin und niedrig dosiertem ASS gegeben worden war (158). Sowohl Geburtsgewicht als auch Schwangerschaftsdauer lagen signifikant über denen der Vorschwangerschaft (2719 +/- 526g vs. 1175 +/- 590g bzw. 37,6 +/- 3,2 vs. 32,1 +/- 5,0 Wochen, $p < 0,001$). Lediglich drei Patientinnen (9,1%) hatten Komplikationen in Form einer Präeklampsie. Diese Studie legt nahe, dass eine Kombinationstherapie auch bei Patientinnen mit anamnestisch adverse pregnancy outcome (APO), also Hochrisikopatientinnen, zu einer Risikoreduktion führen könnte.
Die aktuellen ACCP-Guidelines von 2008 empfehlen derzeit allerdings für Schwangere mit sonstigen thrombophilen Defekten lediglich eine klinische Überwachung oder ggf. eine prophylaktische Heparingabe sowie die postpartale Verabreichung von Heparin (Evidenzgrad 2C); eine prophylaktische Heparingabe ohne vorausgegangene thrombembolische Ereignisse wird lediglich für Patientinnen mit AT-Mangel (Evidenzgrad 2C) geraten (126). Bei erhöhtem Präeklampsierisiko schlagen die Guidelines eine Gabe von ASS in niedriger Dosierung vor (Evidenzgrad 1B).

4.4.4 Studienlage zum Antiphospholipid-Syndrom

Am eindeutigsten ist die Datenlage für den Nachweis von Antiphospholipid-Ak: So scheinen Patientinnen mit Antiphospholipid-Syndrom ein erhöhtes Risiko für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen und Wachstumsretardierungen zu haben (159). Auch habituelle Aborte treten besonders häufig auf (5, 160). In den 1990er Jahren wurden zwei Studien publiziert, die bei Vorliegen eines Antiphospholipid-Syndroms eine Kombinationstherapie aus ASS und Heparin (unfraktioniert oder niedermolekular) etablierten:
Kutteh et al. verglichen 1996 die Anwendung von ASS in niedriger Dosis (81 mg/d) im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Aspirin und niedermolekularem Heparin bei 50 Patientinnen mit mindestens drei Spontanaborten und nachgewiesenem Antiphospholipid-Syndrom (161). Die Rate der lebensfähigen Kinder betrug 44% bei alleiniger ASS-Therapie vs. 80% bei Kombinationstherapie ($p < 0,05$). in Bezug auf die

Schwangerschaftsdauer oder -komplikationen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt.

Rai et al. zeigten 1997 ebenfalls einen signifikanten Vorteil für die Kombinationstherapie bei APS (162): 90 Frauen mit positiven Antiphospholipid-Antikörpern und mehreren Spontanaborten wurden ab Schwangerschaftsfeststellung entweder mit ASS 75 mg/d allein oder ab Nachweis einer Herzaktion zusätzlich mit 5000 IE/12h unfraktioniertem Heparin behandelt. Die Lebendgeburtrate lag mit 42% zu 71% bei Frauen mit Kombinationstherapie deutlich höher.

Auch in der vorliegenden Untersuchung erhielten Patientinnen, bei denen ein Antiphospholipid-Syndrom diagnostiziert worden war, eine Kombinationstherapie. Trotz dieser Therapie erreichten sie jedoch wie bereits erwähnt das geringste Geburtsgewicht und die kürzeste Schwangerschaftsdauer innerhalb der **Gruppe 4**.

Zu einem anderen Ergebnis kommt eine englische Arbeit: Eine prospektive, randomisierte Studie von Farquharson untersuchte von 1997 - 2000 die Wirkung von 75 mg/d ASS gegen ASS plus 5000 IE/d niedermolekulares Heparin an 98 Frauen mit habituellen Aborten und positiven Lupus-Ak und/oder Cardiolipin-Ak. Die Lebendgeburtrate lag in beiden Gruppen mit 72% vs. 78% (OR 1,39 [95% CI 0,55 - 3,47]) ähnlich hoch (163). Durch Zugabe von Heparin konnte also keine signifikante Verbesserung des Outcomes erreicht werden. Diese Studie stieß aber auf Kritik, weil die eingeschlossenen Frauen relativ niedrige Ak-Titer und daher möglicherweise ein niedrigeres Risiko aufwiesen, so dass eine Therapie ohnehin keinen zusätzlichen Vorteil bringen konnte. Auch wechselten einige Patientinnen nach Randomisierung in den anderen Studienarm.

Laut einer anderen Studie scheint eine alleinige ASS-Therapie bei APS-Patientinnen keinen Vorteil gegenüber Placebo oder normaler medizinischer Versorgung zu haben: Bereits 1997 veröffentlichte Tulppala eine randomisierte Studie und testete niedrig dosiertes ASS (50 mg/d) bei Schwangeren mit > drei stattgehabten Fehlgeburten gegen Placebo. Auch zwölf Patientinnen mit positiven Anticardiolipin-Ak waren eingeschlossen worden. Trotz nachgewiesener adäquater Thromboxan A2-Hemmung konnte in keiner Subgruppe ein positiver Effekt der Aspirintherapie auf Schwangerschaftserhalt und Komplikationsrisiko beobachtet werden (152).

Auch eine doppelblinde, randomisierte Untersuchung von 40 Antiphospholipid-Ak-positiven Schwangeren, die wiederholte Fehlgeburten aber sonst keine klinischen APS-Symptome gehabt hatten, durch Pattison et al. zeigte 2000 dasselbe Ergebnis: die

Lebendgeburtrate lag unbehandelt mit 85% in der Placebogruppe vs. 80% unter ASS-Therapie sogar höher (164).
Dennoch raten die aktuellen ACCP-Guidelines von 2008 bei Frauen mit positiven APL-Ak und habituellen Aborten oder mindestens einem Spätabort zu einer Kombinationstherapie aus niedermolekularem oder unfraktioniertem Heparin und ASS (Evidenzgrad 2B) (126).
Eine 2009 veröffentlichte randomisierte, prospektive Studie ließ hingegen auch an der etablierten Kombinationstherapie zweifeln: Laskin et al. verglichen in der HEPASA-Studie niedermolekulares Heparin und ASS gegen ASS allein. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit Antiphospholipid-Ak, hereditärer Thrombophilie oder antinukleären Antikörpern und wiederholten Spontanaborten. 77,8% der Frauen in der Kombinationsgruppe hatten eine Lebendgeburt gegenüber 79,1% der ASS-Fraktion (p = 0,71) (165). Weder die Anzahl der vorausgegangenen Aborte noch der Status der Antiphospholipid-Ak korrelierte hier mit dem Outcome.
Insgesamt wird in der Literatur über eine Versagerquote der Kombinationstherapie von bis zu 30% mit resultierend schweren Schwangerschaftskomplikationen berichtet (166). Gemäß den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie der European Society of Human Reprodution and Embryology (ESHRE) kann bei diesen Patientinnen eine immunologische Diagnostik und ggf. Immuntherapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) erwogen werden.

4.5 Limitationen der vorliegenden Studie

Studiendesign:
- Eine Beschränkung in der Aussage unserer Untersuchung liegt in ihrer Form der Anwendungsbeobachtung. Es sind keine Randomisierung und keine Verblindung durchgeführt worden. Dadurch lassen sich keine unvoreingenommenen Aussagen über den Vor- oder Nachteil einer Therapie ableiten. Es können lediglich Vergleiche des Schwangerschaftsverlaufes und des Outcomes unter dem Vorbehalt der Vorauswahl der Patientinnen gezogen werden.
- Der Studieneinschluss erfolgte teilweise auch noch im zweiten Trimenon. Zu diesem Zeitpunkt hat sich die Mehrzahl der Aborte bereits ereignet.

- Es gab aufgrund individueller Abwägungen geringe Abweichungen in der Therapie zu den gesetzten Standards. Das heißt, einige Patientinnen erhielten eine andere Therapie als primär vorgesehen.
- Thrombophile Mehrfachdefekte führten möglicherweise zu einem verfälschten Ergebnis: in der Auswertung wurden diese Patientinnen in die Gruppe der jeweils höherwertigen Thrombophilie gezählt. Da sich die Risiken bei Mehrfachdefekten jedoch oft nicht nur addieren sondern potenzieren, können für die wenigen Patientinnen mit mehr als einer thrombophilen Störung keine genauen Aussagen über den Einfluss der einzelnen Thrombophilie auf das Outcome gemacht werden.

Feindiagnostik:
- Die Dopplerunterschungen wurden von erfahrenen Gynäkologen in spezialisierten Schwerpunktpraxen in Berlin durchgeführt. Dennoch kann im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung eine untersucherabhängige Subjektivität nicht vermieden werden.
- Bei der Ermittlung des Pulsatilitätsindex wurde die Plazentalokalisation nicht gesondert berücksichtigt. Der PI sollte immer auf beiden Seiten ermittelt werden. Falls die Plazenta jedoch vollständig lateral liegt, ist der ipsilaterale Seite mehr Bedeutung beizumessen. Unter diesen Umständen kann es zu einer unzureichenden Transformation des kontralateralen Strombetts kommen und der Nachweis eines hohen Widerstands auf dieser Seite folglich vernachlässigt werden (167).
- Das Vorliegen eines Notchs wurde in unserer statistischen Auswertung bewusst nicht gesondert betrachtet. Das Notching wurde als stärker von der Interobservervariabilität betroffen gewertet als die Messung des PI. Zudem war der PI immer exakt zu bestimmen, während das Vorhandensein des Notchs in der vorliegenden Studie teilweise als ‚angedeutet' angegeben wurde und somit keine eindeutige Aussage über Vorliegen oder Fehlen möglich war. Eine klare Stellungnahme über den Einfluss des Notchs war in der vorliegenden Untersuchung somit nicht möglich.

4.6 Schlussfolgerungen und Ausblick

Alle in der Vergangenheit erfolgten Bemühungen um eine effektive Therapie von Frauen mit erhöhtem Komplikationsrisiko dienten dem Ziel, die Komplikationsrate zu

verringern und das Outcome von Risikoschwangerschaften zu verbessern. Die vorliegende Untersuchung lässt vermuten, dass eine frühzeitig eingeleitete Therapie bei gegebenem Risikoprofil einen klaren Vorteil gegenüber einem späteren Beginn bringt. Zudem scheint Heparin als Komplikationsprophylaxe effektiver zu sein als eine Therapie mit niedrig dosiertem ASS.

In der Praxis gilt es zunächst, die Patientinnen mit erhöhtem Risiko für Schwangerschaftskomplikationen herauszufiltern und einer weiteren Diagnostik sowie genaueren Beobachtung zu unterziehen. Durch eine umfassende und genaue Anamneseerhebung lassen sich viele Risikopatientinnen ermitteln; bei diesen Frauen sollte eine weiterführende Diagnostik mit Thrombophiliescreening erfolgen. Dann muss entschieden werden, wer von einer antithrombotischen Therapie profitiert und welches Therapieregime angewendet werden soll. Bei vorliegender Thrombophilie und wiederholten Aborten haben mehrere Arbeiten eine Überlegenheit von Heparin gegenüber niedrig dosiertem ASS gezeigt. So berichteten Brenner et al., Carp et al. und Gris et al. über eine Steigerung der Lebendgeburtrate unter Therapie (155-157). Auch unsere Arbeit weist auf einen Benefit durch Heparin hin. Andere Autoren konnten andererseits keinen Vorteil für eine Heparintherapie finden (153). Lediglich bei den Patientinnen mit Antiphospholipid-Syndrom ist die Datenlage für die Empfehlung einer Kombinationstherapie mit Heparin und ASS ausreichend.
Von hoher Bedeutung scheint ferner der frühe Therapiebeginn zu sein. Gerade in Bezug auf eine suffiziente Abortprophylaxe sollte nach Möglichkeit mit Beginn der Schwangerschaft oder sogar noch davor eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Hierfür ist die frühzeitige Identifikation von Risikopatientinnen essentiell.

Aufgrund der unzureichenden Datenlage sind doppelblinde randomisierte Studien dringend erforderlich, um den Effekt einer antithrombotischen Therapie bei Frauen mit schweren Schwangerschaftskomplikationen im Zusammenhang mit Thrombophilie zu evaluieren.
Derzeit werden in zwölf Studienzentren deutschlandweit Patientinnen in eine prospektive randomisierte Studie eingeschlossen mit dem Ziel, die Wirksamkeit von niedermolekularem Heparin (Dalteparin 5000 IE) als frühzeitige Intervention in der Schwangerschaft zu testen (EThIG-II-Studie). Einschlusskriterien sind mindestens zwei (Früh-)Aborte oder ein Spätabort. Als Studienziele wurden die Verhinderung von

Aborten und anderen schwerwiegenden Schwangerschaftskomplikationen sowie die Steigerung der Rate der Lebendgeborenen formuliert. Postpartum sollen die Daten der Neugeborenen und Informationen über den Schwangerschaftsverlauf erfasst werden. Von dieser und anderen Studien wird ein großer Erkenntniszugewinn bezüglich des Nutzens von niedermolekularem Heparin bei der Abort- und Komplikationsprophylaxe von Patientinnen mit und ohne Thrombophilie erwartet.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Komplikationen in der Schwangerschaft stellen für die betroffenen Frauen eine große psychische und physische Belastung dar und sind eine der Hauptursachen für mütterliche Morbidität und Mortalität. Gerade Schwangere mit belasteter Anamnese und Frauen mit Thrombophilie sind einem besonderen Risiko ausgesetzt. Daher ist eine risikobezogene, effektive Prophylaxe von großer klinischer Relevanz. Dennoch ist die Datenlage zu Therapieempfehlungen in der Komplikationsprophylaxe begrenzt, bestehende Therapiekonzepte werden kontrovers diskutiert.

Die vorliegende Untersuchung dient der Überprüfung bestehender Therapiekonzepte in Bezug auf die Endpunkte Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht des Kindes und Schwangerschaftskomplikationen. In die Studie wurden Schwangere eingeschlossen, die sich zwischen 01/2006 und 12/2007 in der Hämostaseologischen Ambulanz des Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin, vorstellten. Sie wurden hinsichtlich thrombophiler Marker untersucht. Die detektierten Thrombophilien umfassten: Faktor V-Mutation, Faktor II-Mutation, Protein C-Mangel, Protein S-Mangel, AT-Mangel, Antiphospholipid-Syndrom, Hyperhomozysteinämie und Lipoprotein(a)-Erhöhung.
Bei 143 (48,5%) Patientinnen war eine Thrombophilie nachweisbar, davon 66 (22,4%) Patientinnen mit einer Faktor V-Mutation, 12 (4,1%) mit einer Faktor II-Mutation, 2 (0,7%) mit einem Protein C-Mangel, 5 (1,7%) mit einem Protein S-Mangel, 1 (0,3%) mit einem AT-Mangel, 18 mit einem APS (6,1%), 5 (1,7%) mit einer Hyperhomozyteinämie und 54 (18,3%) mit einem erhöhten Lipoprotein(a)-Wert. Bei den übrigen 152 (51,5%) ausgewerteten Patientinnen wurde keine Thrombophilie festgestellt.

Die Therapieentscheidung wurde aufgrund des anamnestischen bzw. klinischen Risikoprofils getroffen. Dabei erhielten Patientinnen mit hohem Risiko und ohne Thrombophilienachweis niedrig dosiertes ASS 100 mg einmal täglich bis zur 36. SSW. Schwangeren mit Risikoprofil und bestätigter Thrombophilie wurde dagegen niedermolekulares Heparin (Dalteparin-Natrium) in prophylaktischer Dosierung entsprechend 2500 IE bzw. 5000 IE anti-Xa gegeben.

Die Schwangeren wurden zur Auswertung aufgrund ihres anamnestischen bzw. klinischen Risikoprofils vier verschiedenen Gruppen zugeteilt: **Gruppe 1** (keine Thrombophilie, unauffällige Anamnese) mit 59 Patientinnen hatte keine Therapie erhalten. **Gruppe 2** (keine Thrombophilie, positive Anamnese bzw. Klinik) mit insgesamt 93 Patientinnen war mehrheitlich mit ASS behandelt worden (53 Patientinnen, 57%), 40 (43%) Patientinnen in dieser Gruppe hatten niedermolekulares Heparin in prophylaktischer Dosis erhalten. **Gruppe 3** (Thrombophilie, unauffällige Anamnese) mit 21 Patientinnen hatte während der Schwangerschaft keine Therapie bekommen. In **Gruppe 4** mit 122 Patientinnen war überwiegend niedermolekulares Heparin in prophylaktischer Dosierung gegeben worden (86 Patientinnen, 70,4%), 18 Patientinnen (14,8%) hatten aber auch ASS in niedriger Dosis erhalten. Weitere 18 Patientinnen (14,8%) waren bei bestätigtem Antiphospholipid-Syndrom mit einer Kombinations-therapie aus NMH und ASS behandelt worden.

Bezüglich der Schwangerschaftsdauer schnitt **Gruppe 1** mit 38,6 SSW am besten ab, gefolgt von **Gruppe 4** mit 37,6, **Gruppe 3** mit 37,2 und **Gruppe 2** mit 37,1 SSW. Das Kindsgewicht betreffend wies **Gruppe 1** mit 3285g erneut das beste Ergebnis auf, gefolgt von **Gruppe 3** mit 3074g, **Gruppe 4** mit 3031g und schließlich **Gruppe 2** mit 2824g. In der systematischen Auswertung zeigte sich in **Gruppe 2** ein Vorteil der 40 mit NMH behandelten Patientinnen bezüglich des Geburtsgewichts von 2970g gegenüber einem Geburtsgewicht von 2714g bei den ASS-Patientinnen. Zudem fiel der deutlich spätere durchschnittliche Therapiebeginn in **Gruppe 2** mit 19,25 SSW gegenüber der anderen Therapiegruppe **Gruppe 4** mit 14,59 SSW auf. Während sich die Komplikationsraten in **Gruppe 3** (5%), **Gruppe 4** (4,2%) und **Gruppe 1** (3,5%) nur unwesentlich unterschieden, lag die Komplikationsrate in **Gruppe 2** mit 16,5% deutlich am höchsten. Das schlechte Abschneiden dieser Gruppe konnte statistisch jedoch nicht hinreichend erklärt werden.

Die Untersuchung ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Outcome der verschiedenen Gruppen in Bezug auf die gewählten Endpunkte. **Gruppe 1**, in der Patientinnen ohne gesicherte Thrombophilie und mit unauffälliger Anamnese bzw. Klinik zusammen gefasst waren, schnitt in allen drei Endpunkten am besten ab. Die Frauen in **Gruppe 1** wiesen aber insgesamt auch das geringste Risiko auf.

Gruppe 2, die Patientinnen ohne Thrombophilie aber mit belasteter Anamnese enthielt, zeigte die Schwangerschaftskomplikationen betreffend das schlechteste Ergebnis. Möglicherweise werden Frauen mit positiver Klinik aber ohne nachweisbaren thrombophilen Defekt bislang als weniger gefährdet eingestuft als Patientinnen mit Thrombophilie und dadurch unzureichend bzw. zu spät therapiert, obwohl sie in der vorliegenden Arbeit deutlich häufiger Komplikationen erlitten.

Ein pathologisch hoher PI-Wert korrelierte mit geringerem Geburtsgewicht und kürzerer Schwangerschaftsdauer. Besonders deutlich betraf das **Gruppe 3**, wo mit einer Zunahme des Gesamt-PI-Wertes eine deutliche Verringerung des Kindsgewichts einherging.

Innerhalb der Therapiegruppen, **Gruppe 2** und **Gruppe 4**, lässt sich der Trend erkennen, dass eine Heparintherapie einer Therapie mit ASS vor allem in Bezug auf die Höhe des Geburtsgewichtes überlegen ist (**Gruppe 2**: 2970g vs. 2714g bzw. **Gruppe 4**: 3064g vs. 2900g). Im direkten Vergleich der beiden Therapiegruppen lassen die Daten zudem vermuten, dass sich ein früherer Therapiebeginn positiv auf den Therapieerfolg auswirkt. Bei gegebener Indikation sollte eine entsprechende Therapie also möglichst früh in der Schwangerschaft eingeleitet werden.

6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASS	Acetylsalicylsäure
(a)PTT	(aktivierte) partielle Thrombinzeit
ACA	Anti-Cardiolipin-Antikörper
ACCP	American College of Chest Physicians
aFV	aktivierter Faktor V
APO	adverse pregnancy outcome
APS	Antiphospholipid-Syndrom
AT	Antithrombin
BMI	body mass index
CI	Konfidenzintervall
COX	Cyclooxygenase
DIG	disseminierte intravasale Gerinnung
Eng	Endoglin
F	Faktor
Fa.	Firma
GP	Glykoprotein
h	Stunde
hCG	humanes Choriongonadotropin
HELLP	hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet counts
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
IL	Interleukin
INR	international normalized ratio
IUGR	intrauterine growth restriction
kg KG	Kilogramm Körpergewicht
LA	Lupus-Antikoagulanz
Lp(a)	Lipoprotein(a)
mg	Milligramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
NMH	Niedermolekulares Heparin
OR	Odds Ratio

PGH2	Prostaglandin H2
PK	Präkallikrein
PlGF	placenta growth factor
SGA	small for gestational age
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
STD	Standarddeviation (-abweichung)
sVEGFR-1	soluble vascular endothelial growth factor receptor 1
SLE	systemischer Lupus erythematodes
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TZ	Thrombinzeit
UFH	unfraktioniertes Heparin
VEGF	vascular endothelial growth factor
vs.	versus
vWF	von Willebrand-Faktor

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BM, Jakobs C, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1995 Oct;173(4):1042-8.
2. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. Lancet. 1996 Oct 5;348(9032):913-6.
3. Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyak K, et al. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation. Ann Intern Med. 1999 May 4;130(9):736-9.
4. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. Lancet. 2003 Mar 15;361(9361):901-8.
5. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol. 2006 Jan;132(2):171-96.
6. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. Health Technol Assess. 2006 Apr;10(11):1-110.
7. Egeberg O. Inherited Antithrombin Deficiency Causing Thrombophilia. Thromb Diath Haemorrh. 1965 Jun 15;13:516-30.
8. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. J Clin Invest. 1981 Nov;68(5):1370-3.
9. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. N Engl J Med. 1984 Dec 13;311(24):1525-8.
10. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature. 1994 May 5;369(6475):64-7.
11. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Feb 1;90(3):1004-8.

12. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood. 1996 Nov 15;88(10):3698-703.

13. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WB, Bos GM. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. Thromb Haemost. 1998 Dec;80(6):874-7.

14. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. Lancet. 1995 Jan 21;345(8943):152-5.

15. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, Hamulyak K, van Pampus EC, Koopman MM, et al. Elevated levels of FVIII:C within families are associated with an increased risk for venous and arterial thrombosis. J Thromb Haemost. 2005 Jan;3(1):79-84.

16. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM. Lipoprotein(a), fibrin binding, and plasminogen activation. Arteriosclerosis. 1990 Mar-Apr;10(2):240-5.

17. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. Lancet. 1995 Oct 28;346(8983):1133-4.

18. Middeldorp S, Meinardi JR, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyak K, van Der Meer J, et al. A prospective study of asymptomatic carriers of the factor V Leiden mutation to determine the incidence of venous thromboembolism. Ann Intern Med. 2001 Sep 4;135(5):322-7.

19. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. Lancet. 1993 Dec 18-25;342(8886-8887):1503-6.

20. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). Blood. 1995 Mar 15;85(6):1504-8.

21. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. N Engl J Med. 1999 Jan 7;340(1):9-13.

22. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. Thromb Haemost. 1998 Apr;79(4):706-8.

23. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, Margaglione M, De Stefano V, Cumming T, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. Thromb Haemost. 2001 Sep;86(3):809-16.

24. Egeberg O. Thrombophilia Caused by Inheritable Deficiency of Blood Antithrombin. Scand J Clin Lab Invest. 1965;17:92.

25. Picard V, Dautzenberg MD, Villoutreix BO, Orliaguet G, Alhenc-Gelas M, Aiach M. Antithrombin Phe229Leu: a new homozygous variant leading to spontaneous antithrombin polymerization in vivo associated with severe childhood thrombosis. Blood. 2003 Aug 1;102(3):919-25.

26. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). Thromb Haemost. 1997 Mar;77(3):444-51.

27. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, Taioli E, Rossi V, Crosti F, et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. Blood. 1998 Oct 1;92(7):2353-8.

28. Walker ID. Congenital thrombophilia. Baillieres Clin Obstet Gynaecol. 1997 Sep;11(3):431-45.

29. Conard J, Horellou MH, Van Dreden P, Lecompte T, Samama M. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women. Thromb Haemost. 1990 Apr 12;63(2):319-20.

30. Miletich J, Sherman L, Broze G, Jr. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. N Engl J Med. 1987 Oct 15;317(16):991-6.

31. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SI, McCall F, Poort SR, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. Thromb Haemost. 1995 Jan;73(1):87-93.

32. Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, Islam SI, Tait RC. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. Br J Haematol. 2001 Jun;113(3):636-41.

33. Heijboer H, Brandjes DP, Buller HR, Sturk A, ten Cate JW. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. N Engl J Med. 1990 Nov 29;323(22):1512-6.

34. Brenner B, Blumenfeld Z. Thrombophilia and fetal loss. Blood Rev. 1997 Jun;11(2):72-9.
35. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. Nat Med. 1996 Apr;2(4):386-9.
36. Gaustadnes M, Rudiger N, Rasmussen K, Ingerslev J. Intermediate and severe hyperhomocysteinemia with thrombosis: a study of genetic determinants. Thromb Haemost. 2000 Apr;83(4):554-8.
37. D'Angelo A, Coppola A, Madonna P, Fermo I, Pagano A, Mazzola G, et al. The role of vitamin B12 in fasting hyperhomocysteinemia and its interaction with the homozygous C677T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene. A case-control study of patients with early-onset thrombotic events. Thromb Haemost. 2000 Apr;83(4):563-70.
38. Kang SS, Wong PW, Susmano A, Sora J, Norusis M, Ruggie N. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. Am J Hum Genet. 1991 Mar;48(3):536-45.
39. Gallagher PM, Meleady R, Shields DC, Tan KS, McMaster D, Rozen R, et al. Homocysteine and risk of premature coronary heart disease. Evidence for a common gene mutation. Circulation. 1996 Nov 1;94(9):2154-8.
40. Robinson K, Arheart K, Refsum H, Brattstrom L, Boers G, Ueland P, et al. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. European COMAC Group. Circulation. 1998 Feb 10;97(5):437-43.
41. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. JAMA. 1993 Dec 8;270(22):2693-8.
42. Hajjar KA. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. J Clin Invest. 1993 Jun;91(6):2873-9.
43. Rodgers GM, Kane WH. Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. J Clin Invest. 1986 Jun;77(6):1909-16.
44. Lentz SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. J Clin Invest. 1991 Dec;88(6):1906-14.
45. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. N Engl J Med. 1996 Mar 21;334(12):759-62.

46. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. Arch Intern Med. 1998 Oct 26;158(19):2101-6.
47. Berg K, Dahlen G, Borresen AL. Lp(a) phenotypes, other lipoprotein parameters, and a family history of coronary heart disease in middle-aged males. Clin Genet. 1979 Nov;16(5):347-52.
48. Genest JJ, Jr., Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. Circulation. 1992 Jun;85(6):2025-33.
49. von Depka M, Nowak-Gottl U, Eisert R, Dieterich C, Barthels M, Scharrer I, et al. Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. Blood. 2000 Nov 15;96(10):3364-8.
50. Marcucci R, Liotta AA, Cellai AP, Rogolino A, Gori AM, Giusti B, et al. Increased plasma levels of lipoprotein(a) and the risk of idiopathic and recurrent venous thromboembolism. Am J Med. 2003 Dec 1;115(8):601-5.
51. Crowther M. Lipoprotein(a): another risk factor for venous thrombosis? Am J Med. 2003 Dec 1;115(8):667-8.
52. Szczepanski M, Bauer A, Gardas A, Duchinski T. Antiphospholipid antibodies and lipoprotein (a) in women with recurrent fetal loss. Int J Gynaecol Obstet. 1998 Apr;61(1):39-44.
53. Mori M, Mori A, Saburi Y, Sida M, Ohta H. Levels of lipoprotein(a) in normal and compromised pregnancy. J Perinat Med. 2003;31(1):23-8.
54. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006 Feb;4(2):295-306.
55. Rauch J. Lupus anticoagulant antibodies: recognition of phospholipid-binding protein complexes. Lupus. 1998;7 Suppl 2:S29-31.
56. Bevers EM, Galli M. Beta 2-glycoprotein I for binding of anticardiolipin antibodies to cardiolipin. Lancet. 1990 Oct 13;336(8720):952-3.
57. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. Blood. 2003 Mar 1;101(5):1827-32.
58. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. Ann Intern Med. 1990 May 1;112(9):682-98.

59. Abu-Shakra M, Gladman DD, Urowitz MB, Farewell V. Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory correlations. Am J Med. 1995 Dec;99(6):624-8.

60. Vila P, Hernandez MC, Lopez-Fernandez MF, Batlle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. Thromb Haemost. 1994 Aug;72(2):209-13.

61. ACOG Practice Bulletin #68: Antiphospholipid syndrome. Obstet Gynecol. 2005 Nov;106(5 Pt 1):1113-21.

62. Branch DW, Andres R, Digre KB, Rote NS, Scott JR. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. Obstet Gynecol. 1989 Apr;73(4):541-5.

63. Redecha P, Tilley R, Tencati M, Salmon JE, Kirchhofer D, Mackman N, et al. Tissue factor: a link between C5a and neutrophil activation in antiphospholipid antibody induced fetal injury. Blood. 2007 Oct 1;110(7):2423-31.

64. Di Simone N, Raschi E, Testoni C, Castellani R, D'Asta M, Shi T, et al. Pathogenic role of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid associated fetal loss: characterisation of beta 2-glycoprotein I binding to trophoblast cells and functional effects of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in vitro. Ann Rheum Dis. 2005 Mar;64(3):462-7.

65. Rand JH, Wu XX, Guller S, Scher J, Andree HA, Lockwood CJ. Antiphospholipid immunoglobulin G antibodies reduce annexin-V levels on syncytiotrophoblast apical membranes and in culture media of placental villi. Am J Obstet Gynecol. 1997 Oct;177(4):918-23.

66. Rand JH, Wu XX, Andree HA, Lockwood CJ, Guller S, Scher J, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome--a possible thrombogenic mechanism. N Engl J Med. 1997 Jul 17;337(3):154-60.

67. Quenby S, Mountfield S, Cartwright JE, Whitley GS, Chamley L, Vince G. Antiphospholipid antibodies prevent extravillous trophoblast differentiation. Fertil Steril. 2005 Mar;83(3):691-8.

68. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. N Engl J Med. 1988 Jul 28;319(4):189-94.

69. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. Fertil Steril. 2003 Mar;79(3):577-84.

70. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ. 2000 Jun 24;320(7251):1708-12.
71. Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. BMJ. 1989 Aug 26;299(6698):541-5.
72. Mishell DR, Jr. Recurrent abortion. J Reprod Med. 1993 Apr;38(4):250-9.
73. George L, Mills JL, Johansson AL, Nordmark A, Olander B, Granath F, et al. Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion. JAMA. 2002 Oct 16;288(15):1867-73.
74. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. N Engl J Med. 1992 Apr 2;326(14):927-32.
75. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. CMAJ. 1997 Sep 15;157(6):715-25.
76. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. JAMA. 2002 Jun 26;287(24):3183-6.
77. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. Obstet Gynecol. 2002 Jan;99(1):159-67.
78. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertens Pregnancy. 2001;20(1):IX-XIV.
79. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. Am J Obstet Gynecol. 1991 Nov;165(5 Pt 1):1408-12.
80. van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2006 Sep;195(3):723-8.
81. Campbell DM, MacGillivray I, Carr-Hill R. Pre-eclampsia in second pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1985 Feb;92(2):131-40.
82. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. Am J Obstet Gynecol. 2004 Jun;190(6):1520-6.

83. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ. 2005 Mar 12;330(7491):565.

84. Stella CL, How HY, Sibai BM. Thrombophilia and adverse maternal-perinatal outcome: controversies in screening and management. Am J Perinatol. 2006 Nov;23(8):499-506.

85. Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. Am J Hypertens. 1991 Aug;4(8):700-8.

86. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? J Clin Invest. 1997 May 1;99(9):2152-64.

87. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engl J Med. 2004 Feb 12;350(7):672-83.

88. Wang X, Athayde N, Trudinger B. A proinflammatory cytokine response is present in the fetal placental vasculature in placental insufficiency. Am J Obstet Gynecol. 2003 Nov;189(5):1445-51.

89. Redman CW, Sargent IL. Preeclampsia and the systemic inflammatory response. Semin Nephrol. 2004 Nov;24(6):565-70.

90. Friedman SA, Schiff E, Emeis JJ, Dekker GA, Sibai BM. Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1995 Jan;172(1 Pt 1):202-3.

91. Dekker GA. Risk factors for preeclampsia. Clin Obstet Gynecol. 1999 Sep;42(3):422-35.

92. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 1994 Sep;171(3):818-22.

93. Mello G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C, Lojacono A, Frusca T, et al. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. Hypertension. 2005 Dec;46(6):1270-4.

94. Stone JH. HELLP syndrome: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. JAMA. 1998 Aug 12;280(6):559-62.

95. Reubinoff BE, Schenker JG. HELLP syndrome--a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count--complicating preeclampsia-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet. 1991 Oct;36(2):95-102.

96. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. Obstet Gynecol. 2004 May;103(5 Pt 1):981-91.

97. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. Am J Obstet Gynecol. 1996 Aug;175(2):460-4.

98. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol. 1993 Oct;169(4):1000-6.

99. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J Pediatr. 1967 Aug;71(2):159-63.

100. Seeds JW, Peng T. Impaired growth and risk of fetal death: is the tenth percentile the appropriate standard? Am J Obstet Gynecol. 1998 Apr;178(4):658-69.

101. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. N Engl J Med. 1999 Apr 22;340(16):1234-8.

102. Mandsager NT, Bendon R, Mostello D, Rosenn B, Miodovnik M, Siddiqi TA. Maternal floor infarction of the placenta: prenatal diagnosis and clinical significance. Obstet Gynecol. 1994 May;83(5 Pt 1):750-4.

103. Salafia CM. Placental pathology of fetal growth restriction. Clin Obstet Gynecol. 1997 Dec;40(4):740-9.

104. McCowan LM, Craigie S, Taylor RS, Ward C, McLintock C, North RA. Inherited thrombophilias are not increased in "idiopathic" small-for-gestational-age pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 2003 Apr;188(4):981-5.

105. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Smulian JC. Placental abruption in term and preterm gestations: evidence for heterogeneity in clinical pathways. Obstet Gynecol. 2006 Apr;107(4):785-92.

106. Pritchard JA, Mason R, Corley M, Pritchard S. Genesis of severe placental abruption. Am J Obstet Gynecol. 1970 Sep 1;108(1):22-7.

107. Mackenzie AP, Schatz F, Krikun G, Funai EF, Kadner S, Lockwood CJ. Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: Thrombin

enhanced decidual matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) expression. Am J Obstet Gynecol. 2004 Dec;191(6):1996-2001.

108. Krikun G, Huang ST, Schatz F, Salafia C, Stocco C, Lockwood CJ. Thrombin activation of endometrial endothelial cells: a possible role in intrauterine growth restriction. Thromb Haemost. 2007 Feb;97(2):245-53.

109. Rasmussen S, Irgens LM, Dalaker K. A history of placental dysfunction and risk of placental abruption. Paediatr Perinat Epidemiol. 1999 Jan;13(1):9-21.

110. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies. Obstet Gynecol. 1999 Apr;93(4):622-8.

111. Ananth CV, Peltier MR, Chavez MR, Kirby RS, Getahun D, Vintzileos AM. Recurrence of ischemic placental disease. Obstet Gynecol. 2007 Jul;110(1):128-33.

112. Roque H, Paidas MJ, Funai EF, Kuczynski E, Lockwood CJ. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. Thromb Haemost. 2004 Feb;91(2):290-5.

113. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002 Feb 10;101(1):6-14.

114. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. Chest. 2001 Jan;119(1 Suppl):122S-31S.

115. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 1: Heparin. American Heart Association. Circulation. 1994 Mar;89(3):1449-68.

116. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. Thromb Haemost. 1999 May;81(5):668-72.

117. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. N Engl J Med. 1997 Sep 4;337(10):688-98.

118. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004 Sep;126(3 Suppl):627S-44S.

119. Burch JW, Stanford N, Majerus PW. Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. J Clin Invest. 1978 Feb;61(2):314-9.

120. Fishman P, Falach-Vaknin E, Sredni B, Meroni PL, Rudniki C, Shoenfeld Y. Aspirin modulates interleukin-3 production: additional explanation for the preventive

effects of aspirin in antiphospholipid antibody syndrome. J Rheumatol. 1995 Jun;22(6):1086-90.

121. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. BMJ. 2001 Feb 10;322(7282):329-33.

122. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. Obstet Gynecol. 2003 Jun;101(6):1319-32.

123. Ruano R, Fontes RS, Zugaib M. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin -- a systematic review and meta-analysis of the main randomized controlled trials. Clinics. 2005 Oct;60(5):407-14.

124. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. Lancet. 2007 May 26;369(9575):1791-8.

125. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database Syst Rev. 2007(2):CD004659.

126. 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 Jun;133(6 Suppl):844S-86S.

127. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthritis Rheum. 1999 Jul;42(7):1309-11.

128. Paidas MJ, Ku DH, Lee MJ, Manish S, Thurston A, Lockwood CJ, et al. Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. J Thromb Haemost. 2005 Mar;3(3):497-501.

129. Sohn C. Dopplersonographie in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart ; New York: Thieme; 1993.

130. Steiner H. Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie : Leitfaden für die Praxis. Berlin ; New York: Springer; 2000.

131. Chudleigh P, Thilaganathan B. Obstetric ultrasound : how, why, and when. 3rd ed. Edinburgh ; New York: Elsevier Churchill Livingstone; 2004.

132. Fendel H. Pränatale Dopplerdiagnostik : Dopplersonographie und Morphologie der uterofetoplazentaren Gefässversorgung bei Risikoschwangerschaften. Darmstadt: Steinkopff; 1992.
133. Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. Am J Obstet Gynecol. 2004 Aug;191(2):412-24.
134. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. Br J Obstet Gynaecol. 1986 Oct;93(10):1049-59.
135. Bewley S, Cooper D, Campbell S. Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester: a screening study for pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. Br J Obstet Gynaecol. 1991 Sep;98(9):871-9.
136. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. Ultrasound Obstet Gynecol. 1996 Mar;7(3):182-8.
137. Harrington K, Carpenter RG, Goldfrad C, Campbell S. Transvaginal Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. Br J Obstet Gynaecol. 1997 Jun;104(6):674-81.
138. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Parra M, Lees C, Cooper D, Nicolaides KH. Comparison of color Doppler uterine artery indices in a population at high risk for adverse outcome at 24 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003 Feb;21(2):170-3.
139. Becker R, Vonk R, Vollert W, Entezami M. Doppler sonography of uterine arteries at 20-23 weeks: risk assessment of adverse pregnancy outcome by quantification of impedance and notch. J Perinat Med. 2002;30(5):388-94.
140. Chaoui R, Hoffmann H, Zienert A, Bollmann R, Halle H, Grauel EL. [Clinical significance and fetal outcome in end-diastolic decreased flow in the umbilical artery and/or fetal aorta: analysis of 51 cases]. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1991 Jul;51(7):532-9.
141. Resch B, Gallistl S, Kutschera J, Mannhalter C, Muntean W, Mueller WD. Thrombophilic polymorphisms--factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations--and preterm birth. Wien Klin Wochenschr. 2004 Sep 30;116(17-18):622-6.

142. Valdez LL, Quintero A, Garcia E, Olivares N, Celis A, Rivas F, Jr., et al. Thrombophilic polymorphisms in preterm delivery. Blood Cells Mol Dis. 2004 Jul-Aug;33(1):51-6.

143. Dudley DJ, Branch DW. New approaches to recurrent pregnancy loss. Clin Obstet Gynecol. 1989 Sep;32(3):520-32.

144. Rai R, Regan L. Antiphospholipid syndrome and pregnancy loss. Hosp Med. 1998 Aug;59(8):637-9.

145. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. Lancet. 1990 Sep 15;336(8716):673-5.

146. Polzin WJ, Kopelman JN, Robinson RD, Read JA, Brady K. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancies complicated by fetal growth restriction. Obstet Gynecol. 1991 Dec;78(6):1108-11.

147. Katano K, Aoki A, Sasa H, Ogasawara M, Matsuura E, Yagami Y. beta 2-Glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies as a predictor of adverse pregnancy outcomes in healthy pregnant women. Hum Reprod. 1996 Mar;11(3):509-12.

148. Ogunyemi D, Ku W, Arkel Y. The association between inherited thrombophilia, antiphospholipid antibodies and lipoprotein A levels with obstetrical complications in pregnancy. J Thromb Thrombolysis. 2002 Oct;14(2):157-62.

149. Manten GT, Voorbij HA, Hameeteman TM, Visser GH, Franx A. Lipoprotein (a) in pregnancy: a critical review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005 Sep 1;122(1):13-21.

150. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. Lancet. 1994 Mar 12;343(8898):619-29.

151. Duley L, Henderson-Smart DJ, Knight M, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database Syst Rev. 2004(1):CD004659.

152. Tulppala M, Marttunen M, Soderstrom-Anttila V, Foudila T, Ailus K, Palosuo T, et al. Low-dose aspirin in prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: effect on prostacyclin and thromboxane A2 production. Hum Reprod. 1997 Jul;12(7):1567-72.

153. Dolitzky M, Inbal A, Segal Y, Weiss A, Brenner B, Carp H. A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages. Fertil Steril. 2006 Aug;86(2):362-6.

154. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyak K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. N Engl J Med. Apr 29;362(17):1586-96.

155. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. Thromb Haemost. 2000 May;83(5):693-7.

156. 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 Mar;1(3):433-8.

157. Gris JC, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. Blood. 2004 May 15;103(10):3695-9.

158. Kupferminc MJ, Fait G, Many A, Lessing JB, Yair D, Bar-Am A, et al. Low-molecular-weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias. Hypertens Pregnancy. 2001;20(1):35-44.

159. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. Obstet Gynecol. 1995 Oct;86(4 Pt 1):555-9.

160. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. Cochrane Database Syst Rev. 2005(2):CD002859.

161. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. Am J Obstet Gynecol. 1996 May;174(5):1584-9.

162. 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. 1997 Jan 25;314(7076):253-7.

163. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. Obstet Gynecol. 2002 Sep;100(3):408-13.

164. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, Zanderigo AM, Liddell HS, McDougall J. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the

antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2000 Oct;183(4):1008-12.

165. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. J Rheumatol. 2009 Feb;36(2):279-87.

166. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. Obstet Gynecol. 2002 Jan;99(1):135-44.

167. Baker P, Kingdom J. Pre-eclampsia : current perspectives on management. Boca Raton: Parthenon Pub. Group; 2004.

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 Klassische Gerinnungskaskade 7
Abbildung 2 Anormale Plazentation bei Präeklampsie 18
Abbildung 3 Dopplerkurve mit Indices 37
Abbildung 4 Entstehung des Notchs 38
Abbildung 5 A. uterina rechts/links mit physiologischem Flow und mit Notch 39
Abbildung 6 Diagramm zu den gewählten Auswertungsgruppen 43
Abbildung 7 Altersverteilung der ausgewerteten 295 Patientinnen 44
Abbildung 8 Indikation zur Thrombophiliediagnostik: Häufigkeitsverteilung der ausschlaggebenden anamnestischen Parameter bei Studieneinschluss 47
Abbildung 9 Häufigkeitsverteilung der thrombophilen Defekte 49
Abbildung 10 Verteilung der thrombophilen Defekte innerhalb von Gruppe 3 52
Abbildung 11 Verteilung der thrombophilen Defekte innerhalb von Gruppe 4 52
Abbildung 12 Diagramm zur pathologischen Feindiagnostik (PI-Wert) nach Gruppeneinteilung 54
Abbildung 13 Outcome: Rate an Schwangerschaftskomplikationen nach Gruppeneinteilung 58
Abbildung 14 Lowess-Grafik: Abhängigkeit von Entbindungswoche und Gesamt-PI nach Gruppeneinteilung 59
Abbildung 15 Lowess-Grafik: Abhängigkeit von Geburtsgewicht und Gesamt-PI nach Gruppeneinteilung 60
Abbildung 16 Gradendarstellung: Abhängigkeit von Entbindungswoche und Gesamt-PI nach Gruppen 61
Abbildung 17 Gradendarstellung: Abhängigkeit von Geburtsgewicht und Gesamt-PI nach Gruppeneinteilung 62
Abbildung 18 Outcome: Schwangerschaftsdauer nach Gruppeneinteilung und Therapiestrategie 66
Abbildung 19 Outcome: Geburtsgewicht nach Gruppeneinteilung und Therapiestrategie 67
Abbildung 20 Durchschnittlicher Therapiebeginn nach Gruppeneinteilung 68

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 Globaltests der plasmatischen Gerinnung 30
Tabelle 2 Tests der Gerinnungsinhibitoren 32
Tabelle 3 Molekulargenetische Tests 33
Tabelle 4 Tests der Antiphospholipid-Antikörper 34
Tabelle 5 Tests sonstiger Parameter 36
Tabelle 6 Übersicht zur Gruppeneinteilung 40
Tabelle 7 Darstellung der Häufigkeitsverteilung anamnestischer Parameter nach Gruppeneinteilung 46
Tabelle 8 Übersicht Thrombophilie-Prävalenz nach Gruppeneinteilung 48
Tabelle 9 Übersicht Thrombophilie-Prävalenz nach einzelnen Defekten 50
Tabelle 10 Übersicht Thrombophilie-Prävalenz nach einzelnen Defekten und Gruppeneinteilung 51
Tabelle 11 Übersicht zur pathologischen Feindiagnostik (Notch) nach Gruppeneinteilung 55
Tabelle 12 Outcome: Mittlere Schwangerschaftsdauer und Geburtsgewicht nach Gruppeneinteilung 56
Tabelle 13 Outcome: Schwangerschaftskomplikationen nach Gruppeneinteilung 57
Tabelle 14 Gruppe 3: Mittlere Schwangerschaftsdauer und Geburtsgewicht nach einzelnen Thrombophilien 64
Tabelle 15 Gruppe 4: Mittlere Schwangerschaftsdauer und Geburtsgewicht nach einzelnen Thrombophilien 64
Tabelle 16 Gruppe 2: Mittlere Schwangerschaftsdauer und Geburtsgewicht nach verabreichter Therapie 65
Tabelle 17 Gruppe 4: Mittlere Schwangerschaftsdauer und Geburtsgewicht nach verabreichter Therapie 65
Tabelle 18 Durchschnittlicher Therapiebeginn nach verabreichter Therapie und Gruppeneinteilung 67

10 DANKSAGUNG

Ich möchte mich bei allen herzlich bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben, sei es durch Geduld, Zeit oder sachliche Ratschläge.

Ich danke Herrn Prof. Dr. H. Landgraf, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin, Angiologie, Hämostaseologie und Pneumologie des Vivantes Klinikum im Friedrichshain, für die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen, sowie für seine hilfreichen Anmerkungen in der Schlussphase.

Vor allem danken möchte ich Herrn Dr. R. Klamroth für die hervorragende Betreuung, seine wohlwollende Unterstützung und seine konstruktiven Ratschläge. Ich konnte mich zu jeder Zeit vertrauensvoll an ihn wenden.

Frau B. Rothe und dem ganzen Team der Hämostaseologischen Ambulanz danke ich sehr für die vielfältige und unverzichtbare Hilfe beim Erstellen dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. K. Wegscheider und Herrn Balzer danke ich für die statistische Beratung und die Auswertung der Daten.

Herrn PD Dr. M. Entezami möchte ich für die wissenschaftliche Beratung danken.

Dank geht insbesondere auch an meine Familie und an meinen Mann für ihre großartige Unterstützung und ihr Verständnis.

11 LEBENSLAUF

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

12 ERKLÄRUNG

Ich, Katharina Herz-Bergemann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Thrombophilie in der Schwangerschaft: Risiken und Therapieversuche“ 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.