



Heparin in der Schwangerschaft bei Frauen mit und ohne Abort-Anamnese

Friederike Dorothea Flögel

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



edition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2010

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2010

© 2010 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Heparin in der Schwangerschaft
bei Frauen mit und ohne
Abort-Anamnese**

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Friederike Dorothea Flögel

aus Kassel

Gießen 2010

Aus dem Interdisziplinären Schwerpunkt
für Hämostaseologie
Leiterin: Prof. Dr. B. Kemkes-Matthes
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH,
Standort Gießen

Gutachter:
Frau Prof. Dr. B. Kemkes-Matthes

Gutachter:
Herr Prof. Dr. R. Axt-Flidner

Tag der Disputation:
27.09.2010

Für Henriette, Marlene und Charlotte

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Schwangerschaft und Wochenbett als Thromboserisiko	4
1.2	Thrombophile Diathesen	6
1.2.1	Aborte und Thrombophilie	7
1.3	Heparin in der Schwangerschaft	9
1.3.1	Pathophysiologie und Wirkung von Heparin	9
1.3.2	Monitoring	10
1.3.3	Komplikationen und Nebenwirkungen	10
1.3.4	Heparin und Aborte	12
1.4	Weitere Antikoagulanzen	12
1.4.1	Vitamin K-Antagonisten (VKA) vom Cumarintyp	12
1.4.2	Acetylsalicylsäure (ASS)	13
2	Zielsetzung	15
3	Patientenkollektiv	16
3.1	Einschlusskriterien / Ausschlusskriterien	16
3.2	Einteilung des Patientenkollektivs	16
4	Methodik und Datenerfassung	18
4.1	Klinische Daten	18
4.2	Heparinbehandlung nach der EThIG-Studie	20
4.3	Heparindosierung in Anlehnung an die EThIG-Studie	21
4.4	Statistische Auswertung	23
5	Ergebnisse	24
5.1	Beschreibung der Gruppen	24
5.1.1	Vorkommen thrombophiler Diathesen	24
5.1.2	Relevante gynäkologische Operationen	27
5.1.3	Kardiovaskuläre Erkrankungen	27
5.1.4	Aborte in der Vorgeschichte	29
5.1.5	Vorausgegangene Schwangerschaften	29

5.1.6	Abruptiones bei Vorschwangerschaften	30
5.1.7	Kinder aus vorausgegangenen Schwangerschaften	30
5.1.8	Schwangerschaftsassozierte Erkrankungen in vorausgegangenen Schwangerschaften	30
5.2	Heparinbehandlung in der aktuellen Schwangerschaft	32
5.2.1	Heparinpräparate	32
5.2.2	Heparin als Prophylaxe oder Therapie	32
5.2.3	Beginn der Heparinbehandlung	33
5.2.4	Zusätzliche Gabe von ASS	34
5.3	Komplikationen in der Schwangerschaft unter Heparin	35
5.3.1	Aborte unter Heparinbehandlung	35
5.3.2	Blutungen in der Schwangerschaft	37
5.3.3	Thromboembolische Ereignisse in der Schwangerschaft	39
5.3.4	Gestationsdiabetes	40
5.3.5	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH)/Präeklampsie	40
5.3.6	Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)	40
5.3.7	Weitere unerwünschte Ereignisse in der Schwangerschaft	41
5.4	Entbindung unter Heparin	42
5.4.1	Erfolgreich vollendete Schwangerschaften	42
5.4.2	Dauer der Schwangerschaft	43
5.4.3	Geburtsmodus	43
5.5	Wochenbett unter Heparin	45
5.5.1	Blutungen im Wochenbett	45
5.5.2	Thromboembolische Ereignisse im Wochenbett	46
5.5.3	Osteopenie	47
5.5.4	sonstige Komplikationen im Wochenbett	47
5.5.5	Hämoglobinwerte prä- und postpartal	48
6	Diskussion	49
6.1	Vorerkrankungen	50
6.1.1	Thrombophile Diathesen	50
6.2	Behandlung mit Heparin und ASS	52
6.2.1	Heparinpräparate: NMH vs. UFH	52

6.2.2	Dosierung als Prophylaxe und Therapie: Ansatz der EThIG-Studie	52
6.2.3	Beginn der Heparinbehandlung	53
6.2.4	Einnahme von ASS	53
6.3	Bewertung der Ergebnisse des Schwangerschaftsverlaufs unter Heparin	54
6.3.1	Aborte	54
6.3.2	Blutungen in Schwangerschaft	56
6.3.3	Thromboembolische Ereignisse in der Schwangerschaft	58
6.3.4	Gestationsdiabetes und schwangerschaftsinduzierte Hypertonie	59
6.3.5	Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)	59
6.4	Bewertung der Entbindung unter Heparin	60
6.4.1	Vollendete Schwangerschaften mit lebend geborenen Kindern	60
6.4.2	Dauer der Schwangerschaft	60
6.4.3	Geburtsmodus	62
6.5	Bewertung der Ergebnisse des Wochenbetts unter Heparin	63
6.5.1	Blutungen im Wochenbett	63
6.5.2	Thromboembolische Ereignisse im Wochenbett	64
6.5.3	Osteopenie	64
6.6	Gesamtbewertung der Studie	65
7	Zusammenfassung	66
8	Summary	68
9	Literaturverzeichnis	70
10	Anhang	86
11	Danksagung	91

1 Einleitung

1.1 Schwangerschaft und Wochenbett als Thromboserisiko

Schwangerschaft und Wochenbett stellen eine besondere Situation bezüglich hormoneller und hämostatischer Veränderungen dar. Betroffen sind sowohl plasmatische Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren, das fibrinolytische System sowie Thrombozyten und Endothel. Es resultiert eine erhöhte Gerinnungsneigung sowie eine Verminderung des inhibitorischen Potentials [1]. Als Ursache für diese Veränderungen wird ein Anstieg der Östrogenkonzentration in der Schwangerschaft vermutet [1,2].

Warum es in der Schwangerschaft zu einer Hyperkoagulopathie kommt, ist bisher nicht endgültig geklärt. Vermutet wird, dass sich daraus eine bessere Blutstillung in den Uterus- und Plazentagefäßen für die Geburt ergibt.

Für die hormonellen und hämostatischen Veränderungen gilt die Virchow-Trias, welche 1856 von Virchow zur Entstehung von Thrombosen formuliert wurde: Veränderungen der Gefäßwand, der Blutzusammensetzung und der Blutströmung [3]. Die Verminderung des Venentonus durch den Anstieg von Progesteron führt zu einer Erweiterung der Kapillargefäße und damit zu einer Verlangsamung des Blutflusses. Zudem kommt es durch den Anstieg von prokoagulatorischen Faktoren zu einer Erhöhung des Gerinnungspotentials. Die Kompression der Beckenvenen durch den zunehmend größer werdenden Uterus kann eine chronische Stauung der Beinvenen hervorrufen [4].

Durch die hämostatischen Veränderungen haben Frauen in der Schwangerschaft ein fünf-sechsmal höheres Risiko, eine Thrombose zu erleiden im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen [5,6]. Für Frauen unter 35 Jahre wird die Häufigkeit für antenatale Venenthrombosen mit sechs pro 10.000 Schwangerschaften, für Frauen über 35 Jahren mit bereits 12 pro 10.000 Schwangerschaften angegeben. Postnatal beträgt das Risiko einer Venenthrombose abhängig vom Alter der Mutter drei bzw. sieben pro 10.000 Schwangerschaften [7].

Obwohl diese Schwangerschaftskomplikation insgesamt selten vorkommt, zählt die Thromboembolie zu den führenden mütterlichen Todesursachen.

Die Häufigkeit des Auftretens einer Thrombose in der Schwangerschaft ist unabhängig vom Gestationsalter. Es liegt im dritten Trimenon kein höheres Risiko für eine Venenthrombose vor als in den ersten beiden [8].

Zu den Veränderungen der Gerinnung können individuelle Risikofaktoren hinzukommen, die zu einem höheren Risiko für eine Thromboembolie in der Schwangerschaft und im Wochenbett führen können. Diese sind in Tab. 1.1 aufgeführt.

Tab.1.1 Risikofaktoren zum Auftreten einer Thrombose in der Schwangerschaft und im Wochenbett [7,9,10,11,12].

Sectio caesarea, insbesondere eine Notfall-Sectio
nachgewiesene thrombophile Diathesen
familiäre Thromboseneigung
Operationen
Immobilisierung
Adipositas
Thromboembolie in der Vorgeschichte
Varikosis
Thrombophlebitis
Hyperemesis / Dehydratation
Lebensalter > 35 Jahre
Nikotinabusus
schwere gynäkologische Blutung
Präeklampsie
Ovarielle Überstimulation
Grunderkrankungen wie z.B. nephrotisches Syndrom, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Harnwegsinfekte

1.2 Thrombophile Diathesen

Die häufigsten thrombophilen Diathesen werden im Folgenden kurz dargestellt.

Faktor V-Leiden-Mutation / aPC- Resistenz

Die Resistenz gegen aktiviertes Protein C ist die häufigste hereditäre Ursache von Thrombosen. Eine aPC- Resistenz entsteht in 95% der Fälle durch eine Punktmutation auf dem Faktor V-Gen [13]. Man unterscheidet eine hetero- und eine homozygote Form. Die Prävalenz in der europäischen Normalbevölkerung beträgt für die heterozygote Form 3-7%, die homozygote Form kommt bei 1% aller Träger von F V-Leiden-Mutationen vor. Das Risiko einer venösen Thromboembolie ist bei der homozygoten Form 50-100-fach erhöht, bei der heterozygoten Form drei-sieben-fach. In Schwangerschaft und Wochenbett erhöht sich das Risiko einer Thromboembolie durch eine F V-Leiden-Mutation um das 7-16-fache [14]. Eine F V-Leiden-Mutation ist bei 44% der Frauen mit einer Thromboembolie in der Schwangerschaft nachweisbar [15].

Prothrombin-Polymorphismus (G20210A)

Durch eine Punktmutation im Prothrombingen erhöht sich der Prothrombinspiegel im Plasma. Die heterozygote Form birgt ein dreifach erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen und weist eine Prävalenz von 2-3% in der Gesamtbevölkerung auf. Die homozygote Form ist selten und geht mit schweren thromboembolischen Komplikationen einher. In Kombination mit anderen Gerinnungsdefekten erhöht sich das Risiko für eine Thromboembolie deutlich [14,16].

Antithrombin-, Protein C- und Protein S-Mangel

Antithrombin und Protein C sind wichtige Inhibitoren der plasmatischen Gerinnung. Freies Protein S ist ein Kofaktor von Protein C, der die antikoagulatorische Wirkung beschleunigt. Hereditäre Formen von Antithrombin-, Protein C- sowie Protein S-Mangel sind selten, gehen jedoch mit einem hohen Thromboembolierisiko einher [17].

Faktor VIII-Elevation

Bislang konnte keine genetische Veränderung für eine Faktor VIII-Erhöpfung gefunden werden. Es ist aber eine Assoziation von bestimmten Blutgruppen und erhöhtem von-Willebrand-Faktor (vWF) bekannt. Faktor VIII kann vorübergehend durch akute-Phase-Proteine im Rahmen von Entzündungen erhöht sein, zudem beeinflussen BMI, Alter, Geschlecht, Insulin, Triglyzeride und Fibrinogen den Faktor VIII-Spiegel. Bei Patienten mit Thrombosen persistiert er in 20-40% und gilt bei Persistenz als Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse [18].

Methylenetetrahydrofolatreduktase (MTHFR)-Polymorphismus

Ein Defekt der MTHFR kann erhöhte Homozysteinspiegel verursachen, die ein erhöhtes Risiko für zerebrale und kardiovaskuläre Komplikationen darstellen [19]. Auch in der Schwangerschaft finden sich erhöhte Homozysteinspiegel [20].

Antiphospholipidsyndrom (APS)

Das Antiphospholipidsyndrom ist definiert über das Vorliegen von Antiphospholipidantikörpern, die in den meisten Fällen erworben sind. Die wichtigsten Antikörper sind Lupusantikoagulanzen und Anticardiolipinantikörper. Gehäuft werden Antiphospholipidantikörper bei Patienten mit Systemischem Lupus erythematoses gefunden [19]. Das Antiphospholipidsyndrom geht mit schweren venösen und arteriellen Thrombosen sowie einer erhöhten Abortneigung einher [21].

1.2.1 Aborte und Thrombophilie

Aborte kommen bei 10-25% aller Schwangerschaften vor [22,23]. Rezidivierende Aborte (drei und mehr Aborte) treten bei 1-2% aller Frauen, zwei und mehr Aborte bei 5% der Frauen auf [23,24,25].

Es besteht ein Zusammenhang zwischen thrombophilen Diathesen und dem gehäuftem Auftreten von (rezidivierenden) Aborten. Bick gibt als Ursache für rezidivierende Aborte sogar in 55-62% der Fälle Gerinnungsstörungen bzw. Thrombozytendefekte an [26]. Eine Studie von Preston et al. mit 843 schwangeren Frauen mit nachgewiesenen thrombophilen Diathesen (Protein S-, Protein C-, Antithrombin-Mangel, F V-Leiden-Mutation sowie kombinierte Defekte) und 541 Kontrollpersonen ergab, dass es bei Vorliegen einer thrombophilen Diathe-

se signifikant häufiger zu Aborten kommt als bei der Kontrollgruppe. Vor allem Fehlgeburten im letzten Trimenon traten bei Müttern mit thrombophilen Diathesen gehäuft auf. Protein S-, Protein C- und Antithrombin-Mangel sowie kombinierte thrombophile Defekte bergen ein hohes Risiko für Aborte. Bei Patientinnen mit F V-Leiden-Mutation war keine signifikante Häufung von Fehlgeburten zu verzeichnen [27]. In anderen Studien zeigt sich jedoch ein Zusammenhang zwischen (rezidivierenden) Aborten und dem Vorliegen einer F V-Leiden-Mutation [14,23,28,29,30].

Auch der Prothrombin-Polymorphismus ist mit frühen rezidivierenden Aborten assoziiert [15,28,29]. Das Risiko für Aborte steigt bei gleichzeitigem Auftreten von F V-Leiden-Mutation und Prothrombin-Polymorphismus [15].

Eine Studie von Glueck et al. ergab, dass sich bei Persistenz von erhöhten Faktor VIII-Spiegeln das Risiko für Aborte erhöht [30].

Nelen et al. zeigten einen Zusammenhang zwischen erhöhten Homozysteinspiegeln und rezidivierenden Aborten, jedoch nicht für den homozygoten MTHFR-Polymorphismus allein [20]. Brenner gibt eine Assoziation von erhöhtem Homozystein mit Schwangerschaftskomplikationen wie Plazentalösung, Totgeburten, Wachstumsretardierung, Plazentainfarkten und rezidivierenden Aborten an [31].

Das größte Risiko für rezidivierende Aborte und dem Auftreten von Thrombosen besteht beim Antiphospholipidsyndrom, 50-90% der unbehandelten Frauen mit Antiphospholipidsyndrom erleiden den Verlust eines ungeborenen Kindes [32,33]. Bei Frauen mit rezidivierenden Aborten können in ca. 15% Antiphospholipidantikörper gefunden werden [21,23].

Ursächlich liegt dem Zusammenhang zwischen thrombophilen Diathesen und Aborten eine placentare Minderperfusion durch thrombotische Erkrankungen der Plazenta zugrunde [27,34,35,36].

1.3 Heparin in der Schwangerschaft

1.3.1 Pathophysiologie und Wirkung von Heparin

Heparin ist eine körpereigene Substanz, welche in Mastzellen in Verbindung mit Histamin vor allem in Leber, Lunge und Darmmukosa vorkommt. Heute werden Heparine kommerziell aus Schweinedarmmukosa hergestellt. Der Aufbau besteht aus Mukopolysaccharid-Ketten, die abwechselnd aus Glukuronsäuremolekülen, Iduronsäuremole und D-Glukosaminen zusammengesetzt sind. Das Molekulargewicht der unfraktionierten Heparine (UFH) schwankt zwischen 3000 und 30000 Dalton (Da) [37,38,39]. Es dient als Ausgangsprodukt zur Herstellung niedermolekularer Heparine (NMH). Dafür wird durch chemische Spaltung ein mittleres Molekulargewicht von 4000 und 5000 Da erreicht [40].

Heparin wirkt über die Aktivierung des körpereigenen Glykoproteins Antithrombin, welches wiederum Serinproteasen wie Thrombin und Faktor X inhibiert. Heparin beschleunigt die Hemmung aktivierter Gerinnungsfaktoren, die unter Antithrombin allein nur sehr langsam abläuft [39,41]. Über eine Pentasaccharidstruktur (High-Affinity-Struktur) lagert sich Heparin an die positiv geladenen Lysingruppen des Antithrombins an und bildet einen Komplex, der zur Konformationsänderung des aktivierten Zentrums des Antithrombinmoleküls führt und darüber zur Wirkungsbeschleunigung um das ca. 1000-fache [42].

Der Komplex aus Antithrombin, Heparin und Thrombin führt bei einer Kettenlänge des Heparins von mindestens 18 Monomeren zur Hemmung des Thrombins. Für die Hemmung der Gerinnungsfaktoren Xa und IXa ist ein Komplex aus Antithrombin und Heparin ausreichend [43].

Heparine können nicht oral eingenommen werden, da sie nur in geringen Mengen intestinal resorbiert werden. Sie müssen subkutan appliziert werden [39].

Bei UFH tritt die antikoagulierende Wirkung bei subkutaner Gabe nach ca. einer Stunde ein, die maximalen Plasmaspiegel werden nach drei Stunden erreicht. Die Halbwertszeit beträgt nach s.c.-Gabe nur zwei Stunden, daher sind subkutane Applikationen von bis zu dreimal täglich notwendig. Die Bioverfügbarkeit beträgt 30% [44].

Im Gegensatz zum UFH ist die Halbwertszeit der NMH mit über vier Stunden bezogen auf die Faktor Xa-Hemmung und einer Stunde bei der Thrombinhemmung deutlich länger. Auch die Bioverfügbarkeit der NMH liegt bei über 90%

und ist damit dreimal so hoch wie bei UFH, was auf das geringere Molekulargewicht von 5000 Da zurückzuführen ist. Für die Patienten bedeutet dies eine Reduktion der Applikationen von NMH auf ein- bis zweimal täglich [45,46].

Die Bioverfügbarkeit bezogen auf die Thrombinhemmung liegt jedoch sowohl bei UFH und bei NMH bei nur 15-19% [45].

1.3.2 Monitoring

Während der Behandlung mit UFH muss ein kontinuierliches Labormonitoring über die aktivierte partielle Thromboplastinzeit oder die Thrombinzeit erfolgen. Aufgrund der besseren Bioverfügbarkeit ist ein Monitoring bei NMH nicht notwendig, was den Einsatz für die Patienten wesentlich einfacher und unkomplizierter gestaltet, da zusätzliche Untersuchungen vermieden werden. Die Überwachung beim Einsatz von NMH erfolgt über den Nachweis der anti-Faktor Xa-Aktivität. Dies ist nur mit speziellen koagulometrischen Gerinnungstests (Hep-test®, „prothrombinase-induced-clottung time“ (PiCT)) und chromogenen Tests (Coatest®, Berichrom®Heparin, Rotachrom®NMH) möglich [47].

Gray kam in einer Meta-Analyse zu dem Schluss, dass bei Risikopatienten wie Schwangeren, kleinen Kindern, Patienten mit extremem Körpergewicht (zu niedrig und zu hoch), Patienten mit renaler Insuffizienz sowie bei Langzeitanwendung z.B. bei maligner Grunderkrankung ein Monitoring auch bei NMH sinnvoll erscheint. Grund dafür ist die höhere Blutungsgefahr von Patienten mit den oben genannten Risikofaktoren [46].

1.3.3 Komplikationen und Nebenwirkungen

UFH sowie NMH weisen eine Reihe von Nebenwirkungen auf, welche vor allem bei Verordnung in der Schwangerschaft gut mit der erwünschten Wirkung abgewogen werden müssen. Nebenwirkungen sind eine erhöhte Blutungsneigung, Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) und Osteoporose.

Blutungen

Mütterliche Blutungen sind die häufigste Nebenwirkung von Heparin [39]. Die meisten Studien geben ein Blutungsrisiko von unter 3% an [9,48,49,50], selten betragen Blutungskomplikationen unter NMH über 10% [51]. Schwere Blutungen sind selten [48,50] oder kommen gar nicht vor [52,53]. Das Risiko von Blu-

tungen ist unter UFH größer als unter NMH [10,48]. Die Gefahr von kindlichen Blutungen besteht nicht, da Heparine nicht diaplazentar in den fetalen Kreislauf gelangen können [54].

Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)

Es werden zwei Formen der HIT (Typ I und Typ II) unterschieden, die in Tab. 1.2 dargestellt sind.

Tab. 1.2 Formen der Heparin-induzierten Thrombozytopenie.

	HIT Typ I	HIT Typ II
Beginn	Zu Beginn der Heparintherapie (1-5 Tage)	5-20 Tage nach Beginn der Heparintherapie
Thrombozytenzahl	< 30 % Abfall des Ausgangswertes bzw. selten < 100.000/ μ l	> 50% Abfall des Ausgangswertes bzw. < 100.000/ μ l
Mechanismus	Nichtimmunologische Frühform der HIT, direkte Heparin-Thrombozyten-Interaktion	Immunologische Form: Antikörper-induzierte Thrombozyten-aktivierung
Komplikationen	keine	„white clot syndrome“ = venöse und arterielle Thromboembolien in ca. 50%
Häufigkeit	10-25% vor allem unter UFH. NMH < 1%	UFH 3% NMH 0,1%
Nachweis	Ausschlussdiagnose	Nachweis Heparin-induzierter Plättchen-AK
Absetzen von Heparin	nicht notwendig, da spontane Normalisierung bei weiterer Heparin-gabe	Heparin sofort absetzen!
Weitere Therapie	keine	Antikoagulation mit Hirudin oder Argatroban

Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ I und II: Beginn nach Heparin-gabe, Ausmaß des Thrombozytenabfalls, Mechanismus, Komplikationen, Häufigkeit unter UFH und NMH, Nachweis sowie Behandlung bei Auftreten von HIT I und II [39,49,50,55].

Bei der leichten Form der HIT I kann die Antikoagulation mit Heparin fortgesetzt werden. Bei einer HIT II muss sofort auf eine alternative Antikoagulation umgestellt werden, da HIT-Antikörper zu massiver Thrombinbildung, Thrombozytenthromben und hohem Thromboembolierisiko führen. Die Thrombozyto-

penie ist nach dem Absetzen des Heparins reversibel [13,39]. Das Risiko einer HIT ist unter UFH größer als unter NMH [39,49,50,55].

Osteopenie / Osteoporose

Eine weitere Nebenwirkung des Heparins ist die Osteopenie, die zu Verminderung der Knochensubstanz und damit zu Frakturen führen kann. Studien zeigen, dass dies häufiger unter UFH geschieht, NMH haben ein geringeres Risiko eine Osteopenie zu verursachen [10,56,57]. Unter NMH tritt eine Osteopenie in 0,1% der Fälle auf und ist insgesamt selten [9,49]. Aber auch eine Schwangerschaft per se kann zu einer Abnahme der Knochendichte und damit auch zu Osteoporose führen [56].

1.3.4 Heparin und Aborte

Bei Patientinnen mit thrombophilen Diathesen, thromboembolischen Ereignissen und vorausgegangenem (rezidivierenden) Aborten steigert Heparin die Rate der Lebendgeburten [9,26,48,58,59,60,61].

1.4 Weitere Antikoagulanzen

1.4.1 Vitamin K-Antagonisten (VKA) vom Cumarintyp

Vitamin K-Antagonisten wie Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®), Warfarin (Coumadin®) und Acenocoumarol (Sintrom®) unterscheiden sich untereinander bezüglich Pharmakokinetik, nicht aber in der Wirkweise [62].

Cumarin-Derivate wirken antikoagulatorisch über die Synthesehemmung der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie der Hemmung von Protein C und S. Der Wirkeintritt ist verzögert, da bereits vorhandene Gerinnungsfaktoren am Anfang noch zur Verfügung stehen. Antagonisiert werden können Cumarin-Derivate durch Vitamin K-abhängige Gerinnungsfaktoren. Die Therapiekontrolle erfolgt über die International Normalized Ratio (INR).

Cumarin-Derivate werden gut oral resorbiert. Die Indikationen sind die Sekundärprävention nach tiefen Beinvenenthrombosen, die Primärprävention venöser Thromboembolien sowie Vorhofflimmern, mechanische Herzklappen und die Verhinderung systemischer Embolien [39,62,63]. Die Indikation für Cumarin-

Derivate bei Myokardinfarkten und der Prävention von Reinfarkten wurde weitgehend durch Aggregationshemmer wie ASS oder Clopidogrel ersetzt [62].

Häufigste Komplikation der VKA sind Blutungen, das Risiko steigt mit steigendem INR-Wert. Eine seltene, aber gefürchtete Nebenwirkung ist die Nekrose von Haut und subkutanem Fettgewebe, die Cumarinnekrose [39,62].

Orale Antikoagulanzen vom Cumarintyp passieren die Plazentaschranke und können zu einer Cumarin-Embryopathie führen. Besonders gefährdet ist der Zeitraum der 7. bis 9. Schwangerschaftswoche (SSW), sodass die Schwangerschaft im Allgemeinen eine Kontraindikation für Cumarin-Derivate darstellt [62,63,64]. Bei Frauen mit einer hohen Thrombosegefahr kann die Indikation zur Cumarintherapie bis zur 5. SSW sowie zwischen der 15. und der 36. SSW gerechtfertigt sein kann [62,64].

1.4.2 Acetylsalicylsäure (ASS)

ASS ist ein Thrombozytenaggregationshemmer und hemmt irreversibel die Cyclooxygenase, wodurch die Hemmung der thrombozytären Thromboxan-Synthese erreicht wird [39].

ASS ist in den ersten beiden Trimenen der Schwangerschaft zugelassen. Eine Kontraindikation stellt das letzte Trimenon dar, da es durch ASS zu einem verfrühten Verschluss des Ductus arteriosus Botalli kommen kann [39,64]. Bei Patientinnen mit Antiphospholipidsyndrom ist bei der Behandlung mit Heparin dennoch die Gabe von ASS auch im letzten Trimenon der Schwangerschaft etabliert, da es die Lebendgeburtenraten auch bei vorausgegangenem Aborten oder thromboembolischen Ereignissen erhöht [65,66]. Die 8. Auflage der American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines von 2008 empfiehlt bei schwangeren Frauen mit positiven Antiphospholipidantikörpern auch ohne vorausgegangene venöse oder arterielle Thrombosen die Behandlung mit einer prophylaktischen oder mittleren Dosis UFH oder die prophylaktische Gabe von NMH in Kombination mit Aspirin [67].

ASS als alleinige Medikation zur Antikoagulation bei Antiphospholipidsyndrom ist nicht ausreichend. Bei Frauen mit rezidivierenden Aborten, die mit (Anti-) Phospholipidantikörpern assoziiert sind, zeigte sich eine deutlich höhere Lebendgeburtenrate bei Patientinnen, die niedrig dosiertes ASS (75 mg täglich)

und 5000U UFH erhielten (71%) im Vergleich zu Patientinnen, die nur niedrig dosiertes ASS (75 mg) bekamen (42%) [68].

Gris et al. zeigten in einer Studie mit 160 Patientinnen mit den hereditären thrombophilen Diathesen F V-Leiden-Mutation, Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) und Protein S-Mangel, dass die Lebendgeburtenrate durch NMH (80 mg Enoxaparin) deutlich höher ist als unter der alleinigen Gabe von ASS (100 mg täglich) [69].

2 Zielsetzung

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden zwei Patientinnengruppen verglichen, die in Schwangerschaft und Wochenbett mit NMH behandelt wurden. Die Gruppen unterschieden sich aufgrund der Abort-Anamnese. Ziel der Studie war der Vergleich beider Gruppen bezüglich des Verlaufs von Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett unter Heparin und der Vergleich zu Vorschwangerschaften ohne Heparin.

Folgende Fragen sollten betrachtet werden:

Unterscheiden sich die Häufigkeiten von Komplikationen in Schwangerschaft und Wochenbett unter Heparin wie Blutungen, Thromboembolien, Heparin-induzierte Thrombozytopenie und Osteopenie in Hinblick auf vorausgegangene Aborte?

Wie häufig kommen schwangerschaftsinduzierte Hypertonie/Präeklampsie und Gestationsdiabetes in den Gruppen vor?

Wie wirken sich Aborte in der Vorgeschichte auf Geburtsmodus und Dauer der Schwangerschaft aus?

Kann die Häufigkeit von Aborten effektiv durch Heparin reduziert werden?

3 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 138 schwangere Patientinnen untersucht, die von 1996 bis 2007 im Interdisziplinären Schwerpunkt für Hämostaseologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen, behandelt wurden.

3.1 Einschlusskriterien / Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Frauen, die bei diagnostisch gesicherter Schwangerschaft mit Heparin behandelt wurden. Gründe für die Behandlung mit Heparin waren rezidivierende Aborte, vorausgegangene thromboembolische Ereignisse sowie gesicherte thrombophile Diathesen. Die Behandlung mit Heparin musste bis zum Ende der Schwangerschaft fortgeführt werden.

Nicht eingeschlossen wurden Frauen, welche in der Schwangerschaft kein Heparin bekamen oder die Behandlung mit Heparin nicht bis zum Ende der Schwangerschaft fortgeführt wurde.

3.2 Einteilung des Patientenkollektivs

Das Gesamtkollektiv (insgesamt $n = 138$) wurde in zwei Gruppen geteilt. (s. Abb. 3.1)

Gruppe 1 umfasste 65 Patientinnen (47%), bei denen mindestens ein Abort in der Anamnese vorlag. Das Alter der Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Datenerhebung zwischen 24 und 48 Jahren mit einem Median von 38 und einem Mittelwert von 37 ± 5 Jahren (Standardabweichung; engl. Standard deviation; *SD*). Bei 63 Patientinnen dieser Gruppe konnte der Body-Mass-Index (BMI) vor der Schwangerschaft ermittelt werden. Der BMI lag zwischen 16,53 und 42,52 mit einem Median von 23,83 und einem Mittelwert von $24,46 \pm 4,5$ (*SD*).

Gruppe 2 umfasste 73 Patientinnen (53%), bei denen mindestens ein thromboembolisches Ereignis wie eine tiefe Venenthrombose oder eine Lungenembolie oder eine diagnostisch gesicherte thrombophile Diathese in der Anamnese vorlag, jedoch kein Abort in früheren Schwangerschaften.

Bei 69 Frauen dieser Gruppe (95%) lag ein thromboembolisches Ereignis vor, bei vier (5%) eine thrombophile Diathese ohne thromboembolisches Ereignis.

Das Alter in der Gruppe 2 lag zwischen 22 und 42 Jahren mit einem Median von 33 und einem Mittelwert von 33 ± 5 (SD).

Der mittlere BMI vor der Schwangerschaft konnte von 66 Patientinnen der Gruppe 2 ermittelt werden und lag bei $24,98 \pm 5,21$ (SD), der Median betrug 24,23 (range 16,96 - 44,92).

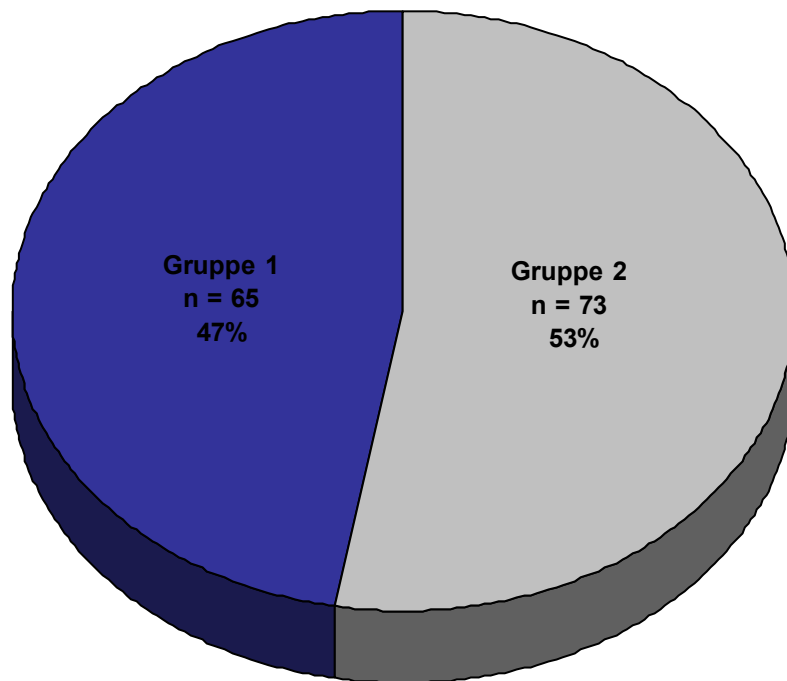


Abb. 3.1 Gesamtkollektiv.

Einteilung in Gruppe 1: Aborte in Anamnese (n = 65) und Gruppe 2: keine Aborte in Anamnese (n = 73).

4 Methodik und Datenerfassung

Die Daten der Patientinnen wurden aus den Patientenakten der Gerinnungsambulanz (Interdisziplinärer Schwerpunkt für Hämostaseologie, zuvor: Medizinische Klinik IV) und der Frauenklinik des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen entnommen und in einen Erfassungsbogen übertragen.

4.1 Klinische Daten

Folgende klinische Daten wurden mit dem Fragebogen erfasst:

Anamnese

- Alter
- Größe und Gewicht
- Anzahl der Schwangerschaften einschließlich der aktuellen Schwangerschaft unter der Behandlung mit Heparin
- Anzahl der vorausgegangenen Schwangerschaften, welche über die 24. Schwangerschaftswoche hinausgingen. Die aktuelle Schwangerschaft ist dabei nicht mit eingeschlossen
- Anzahl der Aborte im ersten, zweiten und drittem Trimenon
- Komplikationen in vorausgegangenen Schwangerschaften, wie Gestationsdiabetes, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) und Präeklampsie
- Anzahl lebend geborener Kinder
- Anzahl vorausgegangener Abruptiones
- Labordaten von gerinnungstechnischen Untersuchungen und Thrombophilie-Parametern
- schwere Vorerkrankungen
- relevante gynäkologische Operationen, welche eine Schwangerschaft beeinträchtigen können. Dazu zählen Z.n. gynäkologische Laparoskopien, Septumdeviation, Konisation, Tumor- und Myomentfernungen sowie die operative Behandlung von Endometriose und totalem Muttermundverschluss.

- Kardiovaskuläre Erkrankungen, darunter thromboembolische Ereignisse (venös und arteriell) sowie arterielle Hypertonie und Thrombophlebitiden.

Schwangerschaft unter Heparin:

- Heparinpräparat
- prophylaktische bzw. therapeutische Dosierung der Heparine
- Beginn der Heparinbehandlung

Komplikationen in Schwangerschaften unter Heparin:

- Aborte unter der Behandlung mit Heparin
- Leichte sowie bedrohliche Blutungen
- Thromboembolische Ereignisse
- Gestationsdiabetes
- Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) sowie Präeklampsie
- Vorkommen Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) Typ I und II
- weitere Komplikationen

Entbindung unter Heparin:

- maternales Entbindungsgewicht
- erfolgreich vollendete Schwangerschaften mit einem lebend geborenen Kind
- Dauer der Schwangerschaft: Schwangerschaftswoche (SSW) bei Geburt
- Geburtsmodus (spontan, Sectio caesarea, vaginal operative Extraktion)

Wochenbett bei Heparinanwendung:

- Blutungen
- Auftreten thromboembolischer Komplikationen
- Auftreten von Osteopenie
- Blutdruck prä- und postpartal
- Hämoglobinwerte prä- und postpartal
- weitere Komplikationen im Wochenbett

4.2 Heparinbehandlung nach der EThIG-Studie

Die Patientinnen wurden überwiegend nach dem Regime der (EThIG)-Studie (Efficacy of Thromboprophylaxis as an Intervention during Gravidity study) behandelt. Gewichts- und risikoadaptiert erfolgte die Einteilung in prophylaktische und therapeutische Dosierung.

Nach der EThIG-Studie wird zwischen drei Thromboserisikogruppen unterschieden: I (gering erhöht), II (mäßig erhöht) und III (stark erhöht).

I (gering erhöht):

- gesicherte thrombophile Diathese (außer Antithrombin-Mangel) ohne Thromboembolieranamnese
- Z.n. Thromboembolie mit nachweisbaren Triggerfaktoren ohne ausgeprägte Residuen (nicht assoziiert mit Gravidität, Antikonzeption oder Thrombophilie)
- Patientinnen mit mehreren Risikofaktoren (ohne nachweisbare thrombophile Diathese)
- asymptomatische Patientinnen mit Nachweis von Antiphospholipidantikörpern

II (mäßig erhöht):

- Z.n. Thromboembolie und Protein C- oder Protein S-Mangel oder F V-Leiden-Mutation oder Prothrombin-Polymorphismus
- Z.n. Thromboembolie ohne nachweisbare Ursache
- Z.n. Thromboembolie in einer früheren Gravidität oder unter oraler Antikonzeption
- Antithrombin-Mangel Typ I und II (ohne Typ II heparin binding site) ohne Thromboembolieranamnese
- Z.n. rezidivierenden Thromboembolien mit nachweisbaren Triggerfaktoren (ohne dauerhafte Antikoagulation)
- Z.n. rezidivierenden Aborten (>1) bei Antiphospholipidsyndrom (zusätzliche Gabe von Acetylsalicylsäure 100 mg in der 12.-36. SSW)

III (stark erhöht):

- Künstlicher Herzklappenersatz mit und ohne Thromboembolieranamnese
- Z.n. Rezidivthromboembolie trotz suffizienter medikamentöser Prophylaxe
- Patientinnen mit dauerhafter oraler Antikoagulation
- Z.n. Thromboembolie mit Antithrombin-Mangel
- Z.n. Thromboembolie in der aktuellen Schwangerschaft (ab Tag 11)
- Z.n. Thromboembolie und Antiphospholipidsyndrom

Individuelle Risikofaktoren, welche zu einer höheren Risikoeinstufung führen können:

- Sectio caesarea (bis 14 Tage post operativ)
- Immobilisierung
- sonstige Operationen
- familiäre Thromboseneigung
- Adipositas
- „schwere“ Thromboembolie in der Vorgeschichte
- Varikosis
- Thrombophlebitis
- Hyperemesis / Dehydratation
- Lebensalter > 35 Jahre
- Nikotinabusus

4.3 Heparindosierung in Anlehnung an die ETHIG-Studie

I (gering erhöht): Prophylaxe

- Beginn bei Auftreten zusätzlicher Risiken (z.B. Immobilisation, Operation)
- Behandlung im Wochenbett bis 14 Tage post partum
- Dosierung wie mittlere Risikostufe (50-100 anti-F Xa-Einheiten/kg KG/Tag)

II (mäßig erhöht): Prophylaxe

- Beginn bei Risikofeststellung
- Behandlungsende 6 Wochen postpartal
- Dosierung: 50-100 anti-F Xa-Einheiten/kg KG/Tag

Gewicht

Dosis

< 50 kg

2.500 anti-F Xa-Einheiten/Tag

50-75 kg

5.000 anti-F Xa-Einheiten /Tag

75-100 kg

7.500 anti-F Xa-Einheiten /Tag

> 100 kg

10.000 anti-F Xa-Einheiten /Tag

III (stark erhöht): Therapie

- Mitbetreuung durch hämostaseologisches Zentrum empfohlen
- Beginn bei Risikofeststellung, evtl. schon präkonzeptionell
- Behandlungsende 6 Wochen postpartal oder bis zur Umstellung auf Cumarin-Derivate
- Dosierung: 100-150 anti-F Xa-Einheiten/kg KG/Tag, in Sonderfällen 200 anti-F Xa-Einheiten/kg KG/Tag. Ziel: anti-Faktor Xa-Aktivität 0,5-1,0 U/ml 3-4 Std. nach subkutaner Injektion bei Verteilung der Tagesdosis auf 2 Injektionen. Bei einmal täglicher Gabe bis zu 1,5 U/ml.

Gewicht

Dosis

< 50 kg

5.000-7.500 anti-F Xa-Einheiten /Tag

50-75 kg

7.500-10.000 anti-F Xa-Einheiten /Tag

75-100 kg

10.000-15.000 anti-F Xa-Einheiten /Tag

Die Risikostufen I und II entsprechen der prophylaktischen Dosierung, die Risikostufe III der therapeutischen Dosierung.

4.4 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden in eine Excel-Tabelle (Microsoft) eingefügt und anschließend in das Statistik-Programm SPSS (Version 11.5) übertragen.

Die deskriptive Statistik diente zur Darstellung qualitativer sowie quantitativer Parameter. Kreuztabellen und Häufigkeiten dienten zur Darstellung qualitativer Parameter, Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung zur Darstellung quantitativer Parameter.

Zum Vergleich beider Gruppen zu Beginn der Heparintherapie (bezogen auf die Schwangerschaftswoche) und zum Entbindungszeitpunkt wurde der T-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Beim Vergleich des prä- und postpartalen Hämoglobinwerts innerhalb jeder Gruppe wurde der T-Test für abhängige Stichproben, beim Abfall des Hämoglobinwertes im Vergleich beider Gruppen wurde der T-Test für unabhängige Stichproben verwendet.

Der Chi-Quadrat-Test diente zum Vergleich beider Gruppen bei Fragestellungen der Häufigkeit von thrombophilen Diathesen, Anzahl der erfolgreich vollendeten Schwangerschaften in der Vorgeschichte, Vergleich einer prophylaktischen oder therapeutischen Heparindosierung und der zusätzlichen Einnahme von ASS. Auch bei der vergleichenden Fragestellung, wie oft es zu Aborten, Blutungen, Thromboembolien, Gestationsdiabetes, schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und weiteren Komplikationen unter der Heparinbehandlung kam, beim Vergleich beider Gruppen bezüglich erfolgreich vollendeter Schwangerschaften und dem Geburtsmodus sowie beim Vorkommen von Blutungen im Wochenbett wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0.05$ festgelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Beschreibung der Gruppen

5.1.1 Vorkommen thrombophiler Diathesen

Folgende thrombophile Diathesen ergaben sich im Gesamtkollektiv:

- aPC-Resistenz / Faktor V-Leiden-Mutation
- Prothrombin-Polymorphismus (G20210A)
- Protein C-Mangel
- Protein S-Mangel
- Antithrombin-Mangel
- Homozygote C667T Mutation im Methylentetrahydrofolatreduktase-Gen (MTHFR-Polymorphismus)
- Faktor VIII-Elevation
- Homozygote PAI-Mutante
- Antiphospholipidsyndrom
- Antiphospholipidantikörper
- Lipoprotein (a)-Elevation

In Tab. 5.1 und 5.2 sind die thrombophilen Defekte dargestellt, die in Gruppe 1 (Aborte in der Vorgeschichte) und in Gruppe 2 (keine Aborte in der Vorgeschichte) dieser Studie vorkamen.

Tab. 5.1 Einfachdefekte thrombophile Diathesen.

Einfachdefekte	Gruppe 1 (n = 65)	Gruppe 2 (n = 73)	Gruppe 1 + 2 (n = 138)
MTHFR-Polymorphismus (homozygot)	0	3	3
F V-Leiden/aPC-Resistenz	10	15	25
Antiphospholipidsyndrom	8	1	9
Prothrombin-Polymorphismus	1	1	2
Protein C-Mangel	1	0	1
Protein S-Mangel	2	1	3
Antithrombin-Mangel	1	0	1
PAI-Mutante homozygot	1	0	1
Einfachdefekte gesamt (n)	24	21	45

Auflistung der thrombophilen Diathesen im Gesamtkollektiv nach Einzeldefekten in absoluten Zahlen der einzelnen Gruppen (Gruppe 1 und 2).

Tab. 5.2 Überblick: Kombinationsdefekte.

Mehrfachdefekte	Gruppe 1 (n = 65)	Gruppe 2 (n = 73)	Gruppe 1 + 2 (n = 138)
MTHFR-Mutation + Antiphospholipidsyndrom	1	0	1
MTHFR-Mutation + Prothrombin-Polymorphismus	3	0	3
MTHFR-Mutation (heterozygot) + F V- Leiden/aPC-Resistenz	8	10	18
MTHFR-Mutation (homozygot) + F V-Leiden/aPC-Resistenz	2	1	3
MTHFR-Mutation + Hyperhomocysteinämie	1	0	1
MTHFR-Mutation + Protein S-Mangel	0	1	1
MTHFR-Mutation + Protein C-Mangel	1	0	1
Protein S-Mangel + F VIII:c-Elevation	0	1	1

Fortsetzung auf nächster Seite

Tab. 5.2 Überblick: Kombinationsdefekte.

Mehrfachdefekte	Gruppe 1 (n = 65)	Gruppe 2 (n = 73)	Gruppe 1 + 2 (n = 138)
Antiphospholipidsyndrom+ Anticardiolipin-AK	1	0	1
MTHFR-Mutation + Prothrombin-Polymorphismus + F V-Leiden/aPC-Resistenz	0	2	2
F V-Leiden/aPC-Resistenz + Hyperhomozysteinämie	0	1	1
MTHFR-Mutation + F V-Leiden/aPC-Resistenz + F VIII:c-Elevation	2	0	2
Antiphospholipidsyndrom + Autoimmunthrombozytopenie	1	0	1
Protein S Mangel + F VIII:c- Elevation + Mb. Werlhof	0	1	1
MTHFR-Mutation + Protein C-Mangel + Homozysteinämie	0	1	1
MTHFR-Mutation + Lp(a) erhöht + F VIII:c-Elevation	0	1	1
MTHFR-Mutation + Prothrombin-Polymorphismus + Lp(a) erhöht	0	1	1
MTHFR-Mutation + F V-Leiden/aPC-Resistenz + Lp(a) erhöht	0	1	1
F VIII:c-Elevation+ Lp(a) erhöht	0	1	1
Antithrombin-Mangel + Prothrombin-Polymorphismus	0	1	1
Mehrfachdefekte gesamt (n)	20	23	43

Auflistung aller thrombophilen Diathesen im Gesamtkollektiv nach Mehrfachdefekten in absoluten Zahlen der jeweiligen Gruppen (Gruppe 1 und 2).

Bei Patientinnen mit Abort-Vorgeschichte (Gruppe 1) wurde bei 44 Frauen (67,7%) eine thrombophile Diathese diagnostiziert, bei Patientinnen ohne Abort-Vorgeschichte (Gruppe 2) bei 44 Frauen (60,3%). Thrombophile Diathesen kamen in beiden Gruppen statistisch gleich häufig vor ($Chi^2 = 0.819$; $p = .381$).

5.1.2 Relevante gynäkologische Operationen

16 Frauen hatten gynäkologische Operationen in der Anamnese, 13/64 davon bei Patientinnen mit Abort-Anamnese (Gruppe 1), 3/73 bei Frauen ohne Abort-Anamnese (Gruppe 2). Gynäkologische Operationen waren gynäkologische Laparoskopien, Ovarialzysten- sowie Ovarialtumorentfernung, die operative Entfernung von Uterussepten und Myomen sowie die operative Behandlung eines totalen Muttermundverschlusses und einer Endometriose.

Abortkürettagen wurden nicht zu gynäkologischen Operationen gezählt. Als Ausnahme wurde eine Patientin mit acht Abortkürettagen aufgrund der hohen Zahl an Abortkürettagen bei gynäkologischen Operationen mitgezählt. Der Stichprobenumfang betrug in Gruppe 1 $n = 64$, da bei einer Patientin keine Angaben zu gynäkologischen Operationen in der Vorgeschichte vorlagen. Bei Frauen mit Abort-Anamnese lagen signifikant mehr gynäkologische Operationen vor als bei Frauen ohne Aborte in der Anamnese ($\text{Chi}^2 = 8.680$; $p = .006$).

5.1.3 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Zu venösen thromboembolischen Ereignissen zählten alle venösen Thrombosen und Lungenembolien. Nabelschnurthrombosen wurden gesondert aufgeführt. Zu arteriellen Verschlüssen wurden Hirninfarkte, aber auch Infarkte der Abdominalarterien gezählt. Plazentainfarkte wurden gesondert aufgeführt. Thrombophlebitiden, Thrombozytopenien unklarer Genese und arterielle Hypertonie gehörten zu den kardiovaskulären Erkrankungen, wurden hier aber nur aufgeführt, wenn neben dieser Erkrankung kein venöser oder arterieller Verschluss und keine Plazentainfarkte bei der jeweiligen Patientin vorlagen. In Gruppe 1 (Aborte in der Vorgeschichte) hatten 37/65 Frauen (56,9%) kardiovaskuläre Erkrankungen, in Gruppe 2 (keine Aborte in der Vorgeschichte) 70/73 Frauen (95,8%).

Rein thromboembolische Ereignisse (art. und venös, Plazentainfarkte und -thrombosen sowie Thrombophlebitiden) kamen in Gruppe 1 bei 35 Frauen (53,8%), in Gruppe 2 bei 69 Frauen (94,5%) vor (s. Abb. 5.1).

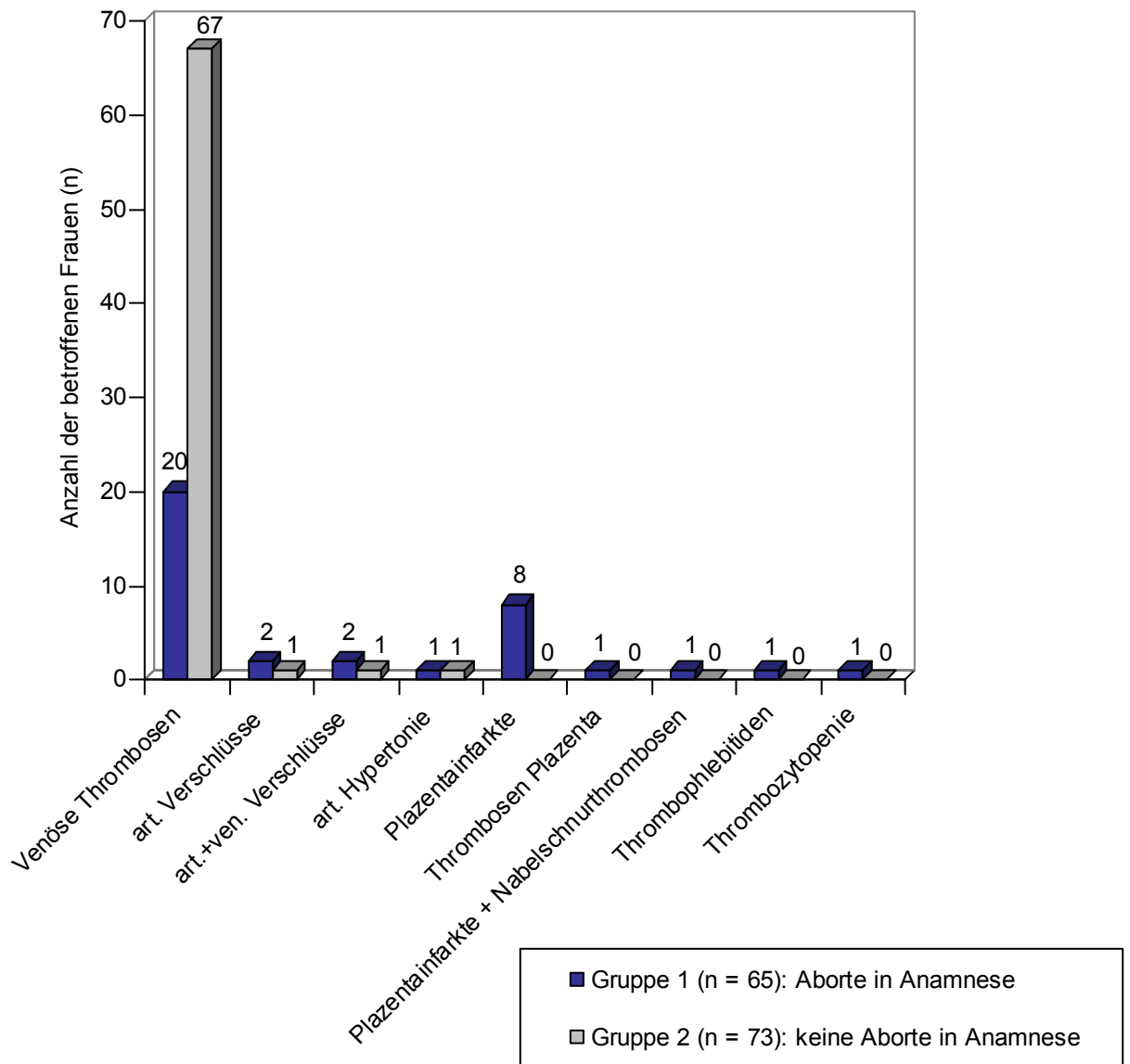


Abb. 5.1 Vorkommen kardiovaskulärer Erkrankungen in beiden Gruppen. Darstellung in absoluten Zahlen.

5.1.4 Aborte in der Vorgeschichte

65 Frauen aus Gruppe 1 hatten anamnestisch 160 Aborte.

Dabei hatten 25 Frauen (38,5%) einen Abort in der Anamnese, 40 Frauen (61,5%) erlitten zwei oder mehr Aborte (s. Tab. 5.3). Die Ätiologie der Aborte war den meisten Frauen nicht bekannt und konnte nicht erfasst werden.

Tab. 5.3 Aborte in der Anamnese (nur Gruppe 1).

Anzahl Aborte (n)	Anzahl Frauen (n)	Prozent
1	25	38,5
2	17	26,2
3	6	9,2
4	10	15,4
5	3	4,6
6	1	1,5
7	2	3,1
8	1	1,5
Frauen gesamt (n)	65	
Aborte gesamt (n)	160	

Dargestellt sind die Anzahl der Frauen, die einen Abort in der Vorgeschichte erlitten und die Anzahl der Aborte in der Vorgeschichte insgesamt in Gruppe 1. Angaben in absoluten Zahlen und Prozenten.

Häufigkeitsverteilung der Aborte in Trimenen

Im ersten Trimenon kam es in 117/160 (73,1%) Schwangerschaften zum Abort, im zweiten Trimenon in 32/160 (20%) Fällen, im dritten Trimenon (intrauteriner Fruchttod) in 11/160 (6,9%) Fällen.

5.1.5 Vorausgegangene Schwangerschaften

In Gruppe 1 hatten 31/65 Frauen (47,7%) mindestens eine vorausgegangene erfolgreich vollendete Schwangerschaft mit einem lebend geborenen Kind.

In Gruppe 2 beendeten 32/73 Patientinnen (43,8%) mindestens eine vorausgegangene Schwangerschaft erfolgreich.

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich mindestens einer vorausgegangenen erfolgreich vollendeten Schwangerschaft mit einem lebend geborenen Kind ($\text{Chi}^2 = 0.206$; $p = .733$).

Insgesamt wurden 48 Schwangerschaften in Gruppe 1 und 38 Schwangerschaften in Gruppe 2 erfolgreich beendet. Es konnte nicht erfasst werden, ob Mehrlinge entbunden wurden.

5.1.6 Abruptiones bei Vorschwangerschaften

In Gruppe 1 hatten 7/65 Frauen anamnestisch acht Schwangerschaftsabbrüche. Gründe für die Abruptionen waren eine Molen-Schwangerschaft und eine Trisomie 21. In sechs Fällen war die Ursache für die Abruptio unbekannt.

10/73 Frauen in Gruppe 2 hatten zuvor einen Schwangerschaftsabbruch. In drei Fällen wurde die Schwangerschaft aufgrund der Einnahme oraler Antikoagulantien während der Schwangerschaft abgebrochen, bei sieben Frauen war die Ursache für den Abbruch nicht bekannt.

Der Unterschied in der Häufigkeitsverteilung der Schwangerschaftsabbrüche zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant ($\text{Chi}^2 = 0.273$; $p = .796$).

5.1.7 Kinder aus vorausgegangenen Schwangerschaften

Insgesamt wurden in Gruppe 1 in vorausgegangenen Schwangerschaften 48 Kinder geboren. 25 Frauen (38,5%) hatten ein Kind, vier (6,2%) hatten zwei Kinder, drei Frauen (4,6%) hatten drei Kinder und eine Frau (1,5%) bekam sechs Kinder.

In Gruppe 2 wurden in vorausgegangenen Schwangerschaften 39 Kinder lebend geboren. 25 Frauen (34,2%) hatten ein Kind und sieben Frauen (9,6%) zwei Kinder.

5.1.8 Schwangerschaftsassozierte Erkrankungen in vorausgegangenen Schwangerschaften

In Gruppe 1 trat eine SIH/Präeklampsie und ein Gestationsdiabetes in vorausgegangenen Schwangerschaften auf.

Bei Frauen der Gruppe 2 wurden eine SIH/ Präeklampsie, drei Gestationsdiabetes und zwei HELLP-Syndrome diagnostiziert.

Als Gestationsdiabetes wird eine Kohlenhydrat-Stoffwechselstörung bezeichnet, die erstmals in der Schwangerschaft festgestellt wird. Die Blutzuckerwerte sollten nüchtern unter 90 mg/dl betragen, eine Stunde postprandial unter 160 mg/dl und 2 Stunden postprandial unter 140 mg/dl liegen. Bei Verdacht auf einen Gestationsdiabetes muss ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) durchgeführt werden, bei dem nach Aufnahme von 75g Glukose nach 60 und 120 Minuten die Blutzuckerwerte gemessen werden. Zwei pathologische Werte definieren einen Gestationsdiabetes, ein erhöhter Wert muss nach zwei Wochen noch einmal kontrolliert werden.

Als schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) gilt, dass die Hypertonie nicht vor der 20. SSW bestand und sie nicht länger als sechs Wochen nach der Geburt anhält. Der systolische Blutdruckwert sollte nicht mehr als 135 mmHg, der diastolische Wert nicht über 85 mmHg betragen. Bei einer Präeklampsie besteht zusätzlich zur Hypertonie eine Proteinurie mit / ohne Ödeme. Bei gefährdeten Patientinnen sollte vier Mal täglich eine Blutdruckmessung bzw. eine Langzeitmessung bis 24 Stunden erfolgen.

Das HELLP-Syndrom besteht aus der Symptomtrias Hämolyse, erhöhte Leberwerte sowie Thrombozytopenie.

5.2 Heparinbehandlung in der aktuellen Schwangerschaft

5.2.1 Heparinpräparate

Die meisten Frauen erhielten als niedermolekulares Heparin Dalteparin, davon 83,1% (n = 54) in Gruppe 1 (Aborte in der Vorgeschichte) und 87,7% (n = 64) in Gruppe 2 (keine Aborte in der Vorgeschichte). Alle verwendeten Heparinpräparate sind in Tab. 5.4 zu finden.

Tab. 5.4 Heparinpräparate.

Präparat	Gruppe 1: Frauen (n)	Gruppe 1: Prozent (n = 65)	Gruppe 2: Frauen (n)	Gruppe 2: Prozent (n = 73)
Dalteparin	54	83,1	64	87,7
Certoparin	1	1,5	3	4,1
Tinzaparin	2	3,1	0	0
Nadroparin	2	3,1	1	1,4
Enoxaparin	3	4,6	5	6,8
Liquemin*	2	3,1	0	0
Calciparin*	1	1,5	0	0

Dargestellt ist der Einsatz der verschiedenen niedermolekularen und unfraktionierten (*) Heparine in den Gruppen 1 und 2 in absoluten Zahlen und Prozent.

5.2.2 Heparin als Prophylaxe oder Therapie

In Gruppe 1 konnte bei einer Patientin retrospektiv zwar das verordnete Heparin, aber nicht die genaue Dosis ermittelt werden. Daher betrug in Gruppe 1 bei der Fragestellung zur prophylaktischen oder therapeutischen Dosierung der Stichprobenumfang n = 64.

In Gruppe 1 wurden 67,2% (n = 43) der Frauen mit einer prophylaktischen Heparindosis behandelt. 32,8% (n = 21) erhielten eine therapeutische Dosierung. Eine prophylaktische Dosierung wurde in Gruppe 2 bei 68,5% (n = 50) der Frauen verwendet. 31,5% (n = 23) bekamen eine therapeutische Dosis Heparin (s. Abb. 5.2). Die Häufigkeit der Gabe prophylaktischer bzw. therapeutischer Dosierung war statistisch gleich häufig zwischen den Gruppen ($\chi^2 = 0.027$; $p = 1.0$).

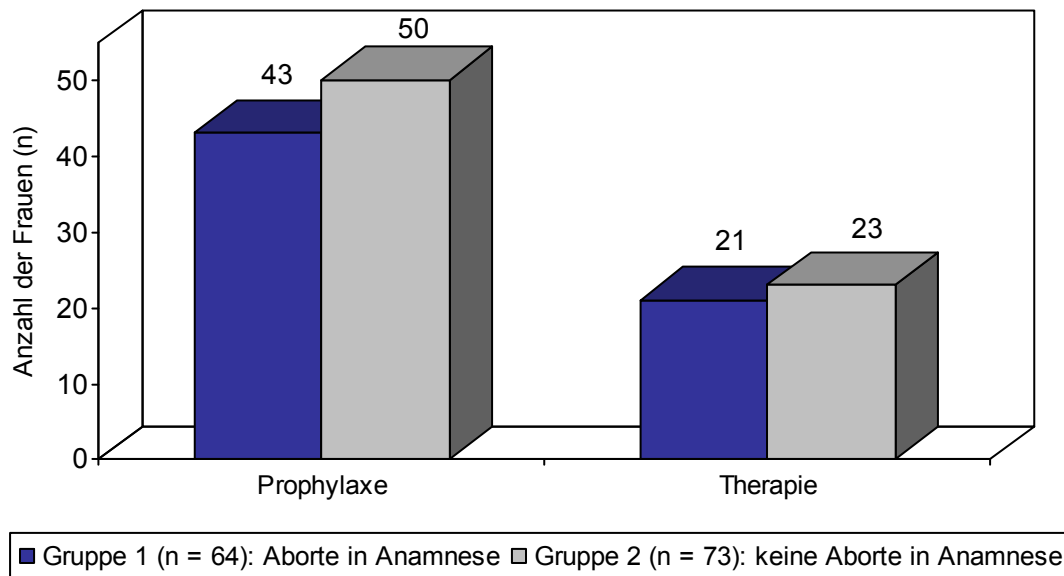


Abb.5.2 Heparindosierung.
Darstellung in absoluten Zahlen.

5.2.3 Beginn der Heparinbehandlung

Mit der Heparinbehandlung wurde in Gruppe 1 (n = 61, bei vier Frauen konnten keine Angaben zum Beginn der Heparinbehandlung gemacht werden) zwischen der 1. und der 34. SSW begonnen. Der Median lag bei Beginn in der 7. SSW, der Mittelwert bei 10 ± 8 SSW (SD).

In Gruppe 2 (n = 72, bei einer Frau war der Zeitpunkt des Beginns der Heparinbehandlung unbekannt) wurde die Heparinabgabe zwischen 1. und 33. SSW begonnen. Der Median lag bei Beginn in der 9. SSW, der Mittelwert bei 11 ± 7 SSW (SD).

Zwischen beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeitsverteilung bezüglich des Beginns der Heparinbehandlung ($T = 0.815$; $p = .417$). Die Abbildung 5.3 stellt den Beginn der Heparinbehandlung dar.

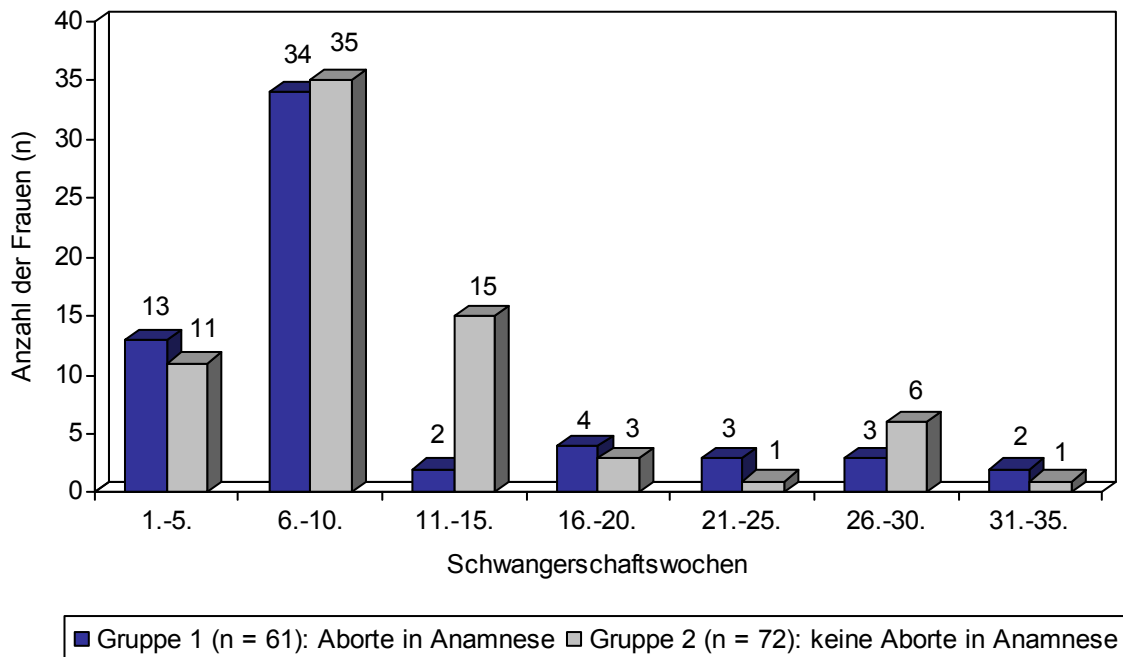


Abb. 5.3 Beginn der Heparinbehandlung.
Darstellung in absoluten Zahlen.

5.2.4 Zusätzliche Gabe von ASS

Neben der Behandlung mit Heparin nahmen in Gruppe 1 39,1% der Frauen (n = 25/64) zusätzlich ASS. In Gruppe 2 bekamen 11% der Frauen ASS (n = 8/73). Bei einer Patientin in Gruppe 1 konnte retrospektiv nicht ermittelt werden, ob sie neben Heparin auch ASS bekommen hat. Daher betrug der Stichprobenumfang in Gruppe 1 n = 64.

Frauen mit Aborten in der Anamnese nahmen signifikant häufiger ASS ein als Frauen ohne Abort-Anamnese ($\text{Chi}^2 = 14.730$; $p < .001$).

Bei Patientinnen mit Abort-Anamnese (Gruppe 1) und zusätzlicher ASS-Einnahme waren folgende Vorerkrankungen bekannt: Antiphospholipidsyndrom oder der Verdacht darauf (n = 9), grenzwertiger Antiphospholipidtitert (n = 1), andere thrombophile Diathesen wie F V-Leiden-Mutation, Prothrombin-Polymorphismus, Protein C- oder Antithrombin-Mangel, oft als Doppeldefekte in Kombination mit heterozygotem MTHFR-Polymorphismus (n = 11) sowie vorausgegangene Aborte oder thromboembolische Ereignisse ohne thrombophile Diathesen (n = 4).

Bei Frauen ohne Abort-Anamnese (Gruppe 2) mit zusätzlicher Einnahme von ASS lagen folgende Erkrankungen vor: Antiphospholipidsyndrom (n = 1), andere hereditäre thrombophile Diathesen (F V-Leiden-Mutation, Prothrombin- oder MTHFR-Polymorphismus) und thromboembolische Ereignisse (n = 6) sowie eine Oberschenkelthrombose ohne nachgewiesene thrombophile Diathese bei einer Patientin.

5.3 Komplikationen in der Schwangerschaft unter Heparin

5.3.1 Aborte unter Heparinbehandlung

Unter Heparin kam es in insgesamt 15/138 Fällen (10,5%) zum Abort.

14 Aborte (21,5%) traten in Gruppe 1 (Aborte in der Vorgeschichte; n = 65) auf, ein Abort (1,4%) in Gruppe 2 (keine Aborte in der Vorgeschichte; n = 73).

Zu Aborten unter Heparin kam es signifikant häufiger bei Frauen mit vorausgegangenem Aborten in der Anamnese als bei Frauen ohne Abort-Vorgeschichte ($\text{Chi}^2 = 14.437$; $p = < .001$).

Verteilung der Aborte unter Heparintherapie in Trimenen

Bei Frauen der Gruppe 1 ereignete sich der Abort zu 53,8% (n = 7/13) im 1. Trimenon (< 12+0 SSW) und zu 30,8% (n = 4/13) im 2. Trimenon (> 12+1 < 24+0 SSW). Zum Abort im 3. Trimenon (intrauteriner Fruchttod) (> 24. SSW) kam es in 15,4% (n = 2/13) der Fälle. Der Stichprobenumfang für Gruppe 1 betrug n = 13, da bei einer Patientin nicht ermittelt werden konnte, in welcher Schwangerschaftswoche der Abort stattgefunden hat.

Der einzige Abort in Gruppe 2 lag im 1. Trimenon.

Aus Gruppe 1 (n = 64) erlitten 12 Frauen (18,8%) unter prophylaktischer Heparin-Dosierung einen Abort, zwei Frauen (3,1%) unter therapeutischer Dosierung. In vier Fällen wurde zusätzlich ASS eingenommen. Eine Patientin injizierte UFH. Diese Patientin hatte ein Antiphospholipidsyndrom, erhielt aber kein ASS. Alle anderen Frauen mit einem Abort bekamen NMH. Von 14 Aborten in Gruppe 1 war in acht Fällen die Ursache nicht bekannt. Als Ursachen für die Aborte ergaben sich chromosomale Anomalien (n = 2), Oligohydramnion mit

fetaler Wachstumsretardierung (n = 1), Plazentainsuffizienz (n = 1) und Plazentainfarkte (n = 2). Aus Gruppe 2 erlitt nur eine Frau (1,4%) unter der Einnahme von NMH einen Abort, die Dosierung des Heparins lag im therapeutischen Bereich, sie nahm kein ASS ein. Die Ursache für den Abort in Gruppe 2 war unbekannt (s. Tab. 5.5).

Tab. 5.5 Patientinnen mit Aborten unter Heparin

Pat. Nr.	Abort in SSW	Heparin proph./ therap.	Dosis Heparin	ASS	Ursachen für Abort	vorherige Aborte (n)
Gruppe 1						
1	21	therapeutisch	15.000 anti-F Xa-Einheiten	ja	Plazentainfarkte, vorzeitiger Blasensprung	4
4	12	prophylaktisch	5.000 anti-F Xa-Einheiten	nein	unbekannt	4
5	9	prophylaktisch	5.000 anti-F Xa-Einheiten	nein	unbekannt	1
19	9	prophylaktisch	5.000 anti-F Xa-Einheiten	nein	unbekannt	4
20	16	prophylaktisch	5.000 anti-F Xa-Einheiten	nein	unbekannt	2
34	unbekannt	prophylaktisch	8.000 anti-F Xa-Einheiten	ja	unbekannt	7
54	26	prophylaktisch	10.000 anti-F Xa-Einheiten	ja	Oligohydramnion, fetale Wachstumsretardierung	1
76	21	prophylaktisch	5.000 anti-F Xa-Einheiten	ja	Plazentainsuffizienz	4
78	8	prophylaktisch	5.000 anti-F Xa-Einheiten	nein	unbekannt	4
84	7	prophylaktisch	5.000 anti-F Xa-Einheiten	nein	unbekannt	1

Fortsetzung auf nächster Seite

Tab. 5.5 Patientinnen mit Aborten unter Heparin

Pat. Nr.	Abort in SSW	Heparin proph./ therap.	Dosis Heparin	ASS	Ursachen für Abort	vorherige Aborte (n)
Gruppe 1						
85	9	prophylaktisch	5.000 anti-F Xa-Einheiten	nein	Chromosomenanomalie, Fehlbildungen	4
86*	26	therapeutisch	30.000 IE	nein	Plazentinfarkte, chron. intrauterine Hypoxie	3
88	8	prophylaktisch	5.000 anti-F Xa-Einheiten	nein	Trisomie 22	2
96	9	prophylaktisch	5.000 anti-F Xa-Einheiten	nein	unbekannt	1
Gruppe 2						
51	8	therapeutisch	5.700 anti-F Xa-Einheiten	nein	unbekannt	0

Angaben für Patientinnen mit Abort unter Heparinbehandlung (Gruppe 1: n = 14; Gruppe 2: n = 1), sowie in welcher Schwangerschaftswoche der Abort stattgefunden hat, die Form der Heparindosierung (prophylaktisch/therapeutisch), die Heparindosis, die zusätzliche Einnahme von ASS, der Grund für den Abort und die Anzahl der vorherigen Aborte. * Diese Patientin erhielt UFH, alle anderen NMH.

Weitere Komplikationen in der Schwangerschaft

Weitere Schwangerschaftskomplikationen wie Blutungen, thromboembolische Ereignisse, SIH/Präeklampsie und Gestationsdiabetes konnten in Gruppe 1 bei 63 Patientinnen und in Gruppe 2 bei 72 Patientinnen ermittelt werden.

5.3.2 Blutungen in der Schwangerschaft

Leichte Blutungen wurden von bedrohlichen Blutungen unterschieden.

Als leichte Blutungen wurden leichte vaginale Blutungen definiert, die keiner stationären Behandlung bedurften. Als bedrohliche Blutungen wurden schwere Blutungen definiert, die eine Erythrozytensubstitution erforderlich machten.

Insgesamt erlitten 18/135 Frauen (13,3%) Blutungen unter Heparin in der Schwangerschaft. Frauen mit Abort-Vorgeschichte (Gruppe 1) erlitten in 11/63 Fällen (17,4%) leichte Blutungen unter Heparin, 1/63 Frauen (1,6%) bekam eine

bedrohliche Blutung. Bei Frauen ohne Abort-Vorgeschichte (Gruppe 2) kam es in 4/72 Fällen (5,5%) zu leichten Blutungen, 2/72 Frauen (2,8%) hatten eine bedrohliche Blutung. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in der Häufigkeitsverteilung von Blutungen in der Schwangerschaft unter Heparin war nicht gegeben ($\text{Chi}^2 = 3.338$; $p = .080$).

Unter prophylaktischer Dosierung kam es bei 10 Frauen in Gruppe 1 zu einer Blutung, eine davon war bedrohlich. Zwei Frauen bluteten leicht unter einer therapeutischen Heparindosierung. Alle Frauen bekamen NMH, in sechs Fällen wurde zusätzlich ASS eingenommen.

Zu Blutungen kam es in Gruppe 2 bei drei Frauen unter prophylaktischer Dosierung, zwei davon waren bedrohliche Blutungen. Drei Frauen bluteten leicht unter einer therapeutischen Dosierung. Alle Frauen mit Blutungen bekamen ein NMH, ASS wurde in keinem der Fälle eingenommen (s. Tab. 5.6).

Tab. 5.6 Patientinnen mit Blutungen in der Schwangerschaft unter Heparin.

Pat.Nr.	Blutung (leicht/ bedrohlich)	Heparin proph./ therap.	Dosis NMH anti-F Xa- Einheiten	ASS
Gruppe 1				
3	leicht	therapeutisch	7.500	ja
20	leicht	prophylaktisch	5.000	nein
50	leicht	prophylaktisch	5.000	nein
54	leicht	prophylaktisch	10.000	ja
73	leicht	prophylaktisch	7.500	ja
76	leicht	prophylaktisch	5.000	ja
77	leicht	therapeutisch	11.156	ja
80	bedrohlich	prophylaktisch	3.500	ja
83	leicht	prophylaktisch	5.000	nein
87	leicht	prophylaktisch	5.000	nein
93	leicht	prophylaktisch	2.500	nein
96	leicht	prophylaktisch	5.000	nein

Fortsetzung auf nächster Seite

Tab. 5.6 Patientinnen mit Blutungen in der Schwangerschaft unter Heparin.

Pat.Nr.	Blutung (leicht/ be- drohlich)	Heparin proph./ therap.	Dosis NMH anti-F Xa- Einheiten	ASS
Gruppe 2				
35	leicht	therapeutisch	10.000	nein
47	leicht	prophylaktisch	5.000	nein
70	leicht	therapeutisch	16.000	nein
124	bedrohlich	prophylaktisch	5.000	nein
127	bedrohlich	prophylaktisch	10.000	nein
129	leicht	therapeutisch	10.000	nein

Angaben für Patientinnen mit einer Blutung unter Heparinbehandlung (Gruppe 1: n = 12; Gruppe 2: n = 6) sowie die Art der Blutung (leicht/bedrohlich), die Heparindosierung (prophylaktisch/therapeutisch), die Heparindosis und die zusätzliche Einnahme von ASS.

5.3.3 Thromboembolische Ereignisse in der Schwangerschaft

Drei Patientinnen erlitten thromboembolische Ereignisse in der Schwangerschaft unter NMH, davon 1/63 Patientinnen aus Gruppe 1 (1,6%) und 2/72 Patientinnen aus Gruppe 2 (2,8%) (s. Tab 5.7). Bezüglich der Häufigkeitsverteilung ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($\chi^2 = 0.219$; $p = 1.0$).

Tab. 5.7 Patientin mit Thromboembolie in der Schwangerschaft unter Heparin.

Pat.Nr.	Thromboembolie	Heparin proph./ the- rap.	Dosis NMH anti-F Xa- Einheiten	ASS
Gruppe 1				
26	Sinusvenenthrombose	therapeutisch	16.000	nein
Gruppe 2				
132	Art. Verschluss am Auge ohne Visus- verlust (Zufallsbefund)	prophylaktisch	5.000	ja
133	Plazentainfarkte	prophylaktisch	5.000	ja

Angaben für Patientinnen mit Thromboembolie unter Heparinbehandlung (Gruppe 1: n = 1; Gruppe 2: n = 2) sowie die Art der Thromboembolie, die Heparindosierung (prophylaktisch/therapeutisch), die Heparindosis und die zusätzliche Einnahme von ASS.

5.3.4 Gestationsdiabetes

Ein Gestationsdiabetes wurde insgesamt bei 14 Frauen diagnostiziert. In Gruppe 1 trat ein Gestationsdiabetes bei 9/63 Frauen auf, dies entspricht 14,3%. In Gruppe 2 kam es bei 5/72 Frauen (6,9%) zu einem Gestationsdiabetes.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand bezüglich der Ausbildung eines Gestationsdiabetes nicht ($\text{Chi}^2 = 1.948$; $p = 0,257$).

5.3.5 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH)/Präeklampsie

In sechs Fällen kam es bei Einnahme von NMH in dem Gesamtkollektiv zu einer SIH bzw. Präeklampsie.

In Gruppe 1 entwickelten 3/63 Frauen (4,8%) und in Gruppe 2 3/72 Frauen (4,2%) eine SIH. Bei der Häufigkeitsverteilung ergab sich kein signifikanter Unterschied ($\text{Chi}^2 = 0.028$; $p = 1.0$) (s. Tab. 5.8).

Tab. 5.8 Patientinnen mit SIH/Präeklampsie.

Pat. Nr.	Heparin proph./therap.	Dosis NMH anti-F Xa-Einheiten	ASS
Gruppe 1			
12	therapeutisch	7500	ja
22	therapeutisch	7500	ja
112	prophylaktisch	5000	ja
Gruppe 2			
108	prophylaktisch	5000	nein
125	prophylaktisch	5000	nein
133	prophylaktisch	5000	ja

Angaben für Patientinnen mit einer SIH bzw. Präeklampsie unter Heparinbehandlung (Gruppe 1: $n = 3$; Gruppe 2: $n = 3$) sowie die Heparindosierung (prophylaktisch/therapeutisch), die Heparindosis und die zusätzliche Einnahme von ASS.

5.3.6 Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)

Es kam in keinem der Fälle zu einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT).

5.3.7 Weitere unerwünschte Ereignisse in der Schwangerschaft

Unter „weitere unerwünschte Ereignisse in der Schwangerschaft“ wurden alle Ereignisse gefasst, welche nicht in das Nebenwirkungsspektrum des Heparins fallen und welche nicht zu den häufigen Schwangerschaftskomplikationen Gestationsdiabetes und SIH bzw. Präeklampsie gehören. In den meisten Fällen lagen gynäkologische Ursachen vor, wie Plazenta praevia, Oligohydramnion, Muttermundverschluss, vorzeitiger Blasensprung sowie gynäkologische Infektionen mit Streptokokken, aber auch Pyelonephritis, Zervizitis und Bronchopneumonie. Bei einer Patientin kam es zu einer Exazerbation des Systemischen Lupus Erythematodes, eine andere Patientin erlitt ein Überstimulationsyndrom und musste intensivmedizinisch behandelt werden. Bei einer Patientin musste in der Schwangerschaft eine Appendektomie vorgenommen werden.

In Gruppe 1 ereigneten sich bei 11/63 Frauen (17,5%) unerwünschte Ereignisse in der Schwangerschaft. Bei 21/72 Frauen (29,2%) kam es in Gruppe 2 zu unerwünschten Ereignissen in der Schwangerschaft. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeitsverteilung zwischen den beiden Gruppen bezüglich weiterer unerwünschter Ereignisse in der Schwangerschaft unter Heparin ($\text{Chi}^2 = 2.546$; $p = .155$).

Die Abbildung 5.4 stellt Komplikationen in der Schwangerschaft unter Heparin dar.

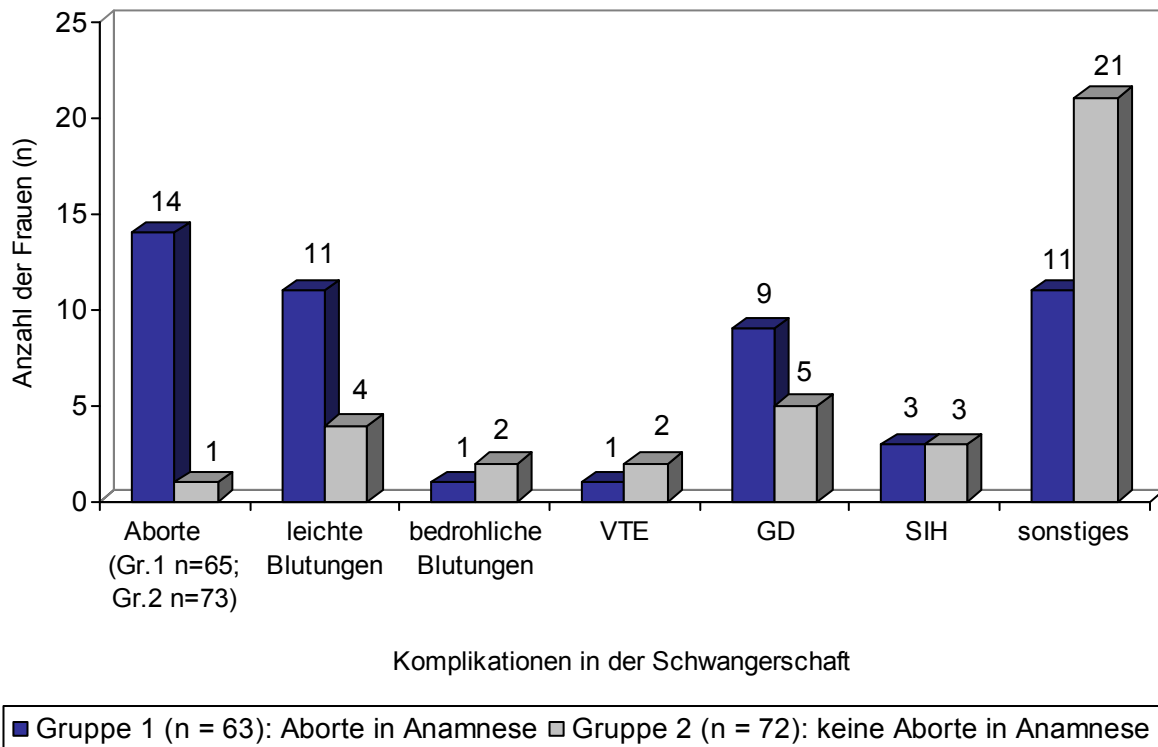


Abb. 5.4 Komplikationen in der aktuellen Schwangerschaft. VTE: venöse Thromboembolie; GD: Gestationsdiabetes; SIH: schwangerschaftsinduzierte Hypertonie / Präeklampsie; sonstiges: sonstige Komplikationen in der Schwangerschaft. Darstellung in absoluten Zahlen.

5.4 Entbindung unter Heparin

5.4.1 Erfolgreich vollendete Schwangerschaften

In Gruppe 1 (Aborte in der Vorgeschichte) vollendeten 51/65 Frauen (78,5%) ihre Schwangerschaft unter Heparin erfolgreich. Zwei Frauen bekamen Zwillinge (insgesamt 53 Kinder).

72/73 Frauen (98,6%) in Gruppe 2 (keine Aborte in der Vorgeschichte) beendeten ihre Schwangerschaft unter Heparin mit einem lebend geborenen Kind. Es kam zu keiner Mehrlingsschwangerschaft in dieser Gruppe.

Frauen mit Aborten in der Anamnese hatten signifikant geringere Lebendgeburtenraten unter der Behandlung mit Heparin als Frauen ohne Abort-Anamnese ($\text{Chi}^2 = 14.437$; $p = < .001$).

5.4.2 Dauer der Schwangerschaft

Die Dauer der erfolgreich vollendeten Schwangerschaften unter Heparin lag in Gruppe 1 zwischen 25 und 42 SSW. Der Median lag bei 38 SSW und der Mittelwert bei $37 \pm 3,8$ SSW (*SD*).

Bei 50/51 Frauen konnte die Schwangerschaftswoche bei Entbindung ermittelt werden. Bei 11 Frauen (22%) kam es zwischen der 25. und 34. SSW zur Entbindung, bei 11 Frauen (22%) zwischen der 35. und 37. SSW. 28 Frauen (56%) hatten innerhalb der 38. bis 42. Woche entbunden.

In Gruppe 2 lag die Dauer der erfolgreich vollendeten Schwangerschaften zwischen 33 und 42 SSW, der Median bei 40 SSW und der Mittelwert bei $39 \pm 1,9$ SSW (*SD*).

Die Schwangerschaftswoche bei Entbindung war bei 67/72 Frauen bekannt. Zwischen der 25. und 34. SSW haben drei Frauen (4,5%) und zwischen der 35. und 37. SSW sieben Frauen (10,4%) entbunden. 57 Frauen (85,1%) haben zwischen der 38. und der 42. SSW entbunden.

Frauen mit Abort-Anamnese haben signifikant früher entbunden als Frauen ohne Aborte in der Anamnese ($T = 3.386$; $p = .001$).

5.4.3 Geburtsmodus

In Gruppe 1 brachten 21/51 Frauen (41,2%) ihr Kind spontan zur Welt. Bei zwei Frauen (3,9%) wurde das Kind durch eine vaginale Extraktion bzw. eine Zangenentbindung entbunden. Bei 28 Frauen (54,9%) wurde eine Sectio durchgeführt. Eine kindliche Indikation zur Sectio lag in 13 Fällen vor (46,4%), eine mütterliche Indikation in sechs Fällen (21,4%). Bei vier Frauen (14,3%) lagen sowohl kindliche als auch mütterliche Indikationen für einen Kaiserschnitt vor. Auf Wunsch der Frau ohne kindliche oder mütterliche Indikation wurde ein Kaiserschnitt bei vier Frauen (14,3%) durchgeführt. In einem Fall (3,6%) war die Indikation für die Sectio nicht bekannt.

Von 72 Geburten war in Gruppe 2 bei 68 der Geburtsmodus dokumentiert. Spontan sind 35 Kinder (48,6%) zur Welt gekommen, eine vaginale Extraktion bzw. Zangengeburt war bei zwei Geburten (2,8%) notwendig. Per Sectio wurden 31 Geburten (43,1%) beendet. Eine kindliche Indikation lag in 17 Fällen

(54,8%) vor, eine mütterliche Indikation bei vier Geburten (12,9%). Auf den Wunsch der Mutter wurde bei einer Frau (3,2%) ein Kaiserschnitt durchgeführt, bei sieben Patientinnen (22,6%) wurde aufgrund mehrerer Indikationen (kindliche und mütterliche Indikation sowie mütterlicher Wunsch) per Sectio entbunden. In zwei Fällen (6,5%) war die Indikation für einen Kaiserschnitt unbekannt. Bei vier Frauen (5,5%) war der Geburtsmodus unbekannt (s. Abb. 5.5).

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Geburtsmodus. (Spontangeburt im Gruppenvergleich: $\chi^2 = 1.240$; $p = .354$; Geburten per Sectio im Gruppenvergleich: $\chi^2 = 1.011$; $p = .357$; Vaginale Extraktion bzw. Zangengeburt im Gruppenvergleich: $\chi^2 = 0.086$; $p = 1.0$)

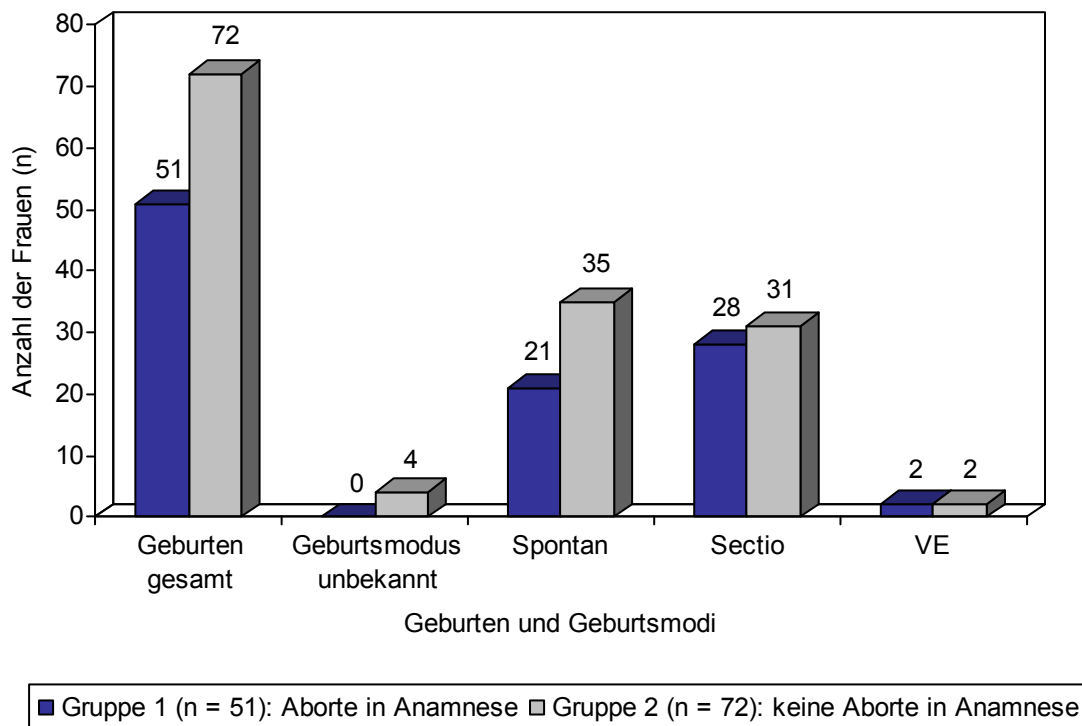


Abb. 5.5 Anzahl der Geburten und Geburtsmodi der aktuellen Schwangerschaft. Spontan: Spontane Entbindung; Sectio: Sectio caesarea; VE: vaginale Extraktion/Zangengeburt Darstellung in absoluten Zahlen.

5.5 Wochenbett unter Heparin

Bei 50/65 Frauen aus Gruppe 1 (Aborte in der Vorgeschichte) lagen Informationen zu Komplikationen im Wochenbett vor.

In Gruppe 2 (keine Aborte in der Vorgeschichte) fanden sich in 66/73 Fällen Daten zu Komplikationen im Wochenbett.

5.5.1 Blutungen im Wochenbett

In Gruppe 1 kam es bei 5/50 (10%), in Gruppe 2 bei 9/66 (13,6%) Frauen zu postpartalen Blutungen unter NMH. Als leichte Blutungen wurden Nachblutungen (nach Episiotomie), Blutungen aus der Brust sowie Blutungen bei Plazentarest definiert. Starke Blutungen waren solche, die einer medizinischen Intervention bedurften, wie schwere bzw. lange Nachblutungen und Nachblutungen mit Hämatombildung nach Sectio.

Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeitsverteilung von postpartalen Blutungen bei Einnahme von Heparin zwischen den Gruppen. ($\text{Chi}^2 = 0.354$; $p = .775$)

In Gruppe 1 erlitten alle fünf Frauen eine postpartale Blutung unter prophylaktischer Heparindosierung. Zusätzlich hatten zwei Frauen (4%) ASS eingenommen.

Aus Gruppe 2 erlitten unter prophylaktischer Dosierung sieben Frauen eine postpartale Blutung, zwei Frauen unter therapeutischer Dosierung. ASS wurde von keiner Frau zusätzlich eingenommen, bei der eine postpartale Blutung auftrat (s. Tab. 5.9)

Tab. 5.9 Patientinnen mit postpartalen Blutungen unter Heparin

Pat. Nr.	Postpartale Blutung	Heparin proph./ therap.	Dosis anti-F Xa-Einheiten	ASS
Gruppe 1				
25	Nachblutung	prophylaktisch	5000	nein
80	Blutung Brust	prophylaktisch	3500	ja
93	Nachblutung mit Hämatombildung nach Sectio	prophylaktisch	2500	nein
117	Nachblutung nach Episiotomie	prophylaktisch	5000	ja
131	Lange Nachblutung	prophylaktisch	5000	nein
Gruppe 2				
33	Plazentarest	therapeutisch	7500	nein
39	Plazentarest	prophylaktisch	5000	nein
99	Nachblutung	prophylaktisch	6000	nein
118	Plazentarest	prophylaktisch	7500	nein
125	Nachblutung	prophylaktisch	5000	nein
126	Starke Nachblutung	prophylaktisch	5000	nein
127	Nachblutung	prophylaktisch	10000	nein
130	Nachblutung nach Episiotomie	prophylaktisch	5000	nein
136	Plazentarest	therapeutisch	16000	nein

Angaben für Patientinnen mit einer Blutung im Wochenbett (Gruppe 1: n = 5; Gruppe 2: n = 9) sowie die Form der Blutung, die Heparindosierung (prophylaktisch/therapeutisch), die Heparindosis und die zusätzliche Einnahme von ASS.

5.5.2 Thromboembolische Ereignisse im Wochenbett

Eine Frau (1,5%) (Pat. Nr. 58) aus Gruppe 2 (n = 66) erlitt postpartal eine Beinvenenthrombose und eine Lungenembolie. Die Diagnose wurde 8 Stunden postpartal gestellt. Die Patientin erhielt antepartal NMH in einer prophylaktischen Dosierung von 7500 anti-Faktor Xa-Einheiten. ASS wurde in diesem Fall nicht zusätzlich eingenommen.

5.5.3 Osteopenie

Eine Osteopenie im Wochenbett unter Heparin wurde bei einer Patientin (1,5%) in Gruppe 2 (n = 66) beobachtet. Die Patientin (Pat. Nr. 35) wurde mit NMH mit einer Dosis von 10.000 anti-Faktor Xa-Einheiten behandelt, was in diesem Fall einer therapeutischen Dosierung entspricht. ASS wurde nicht zusätzlich eingenommen. Es gab keine Information, ob eine Substitution mit Calcium erfolgt war.

5.5.4 sonstige Komplikationen im Wochenbett

Bei 7/50 Patientinnen mit Abort-Vorgeschichte (Gruppe 1) kam es im Wochenbett zu folgenden Komplikationen: Subinvolution des Uterus (n = 1), fehlende Uterusrückentwicklung (n = 1), Venenentzündungen (n = 2), Calcium-Mangel (n = 1), Wundheilungsstörung (n = 1) und schwere postpartale Anämie (n = 1).

Bei Frauen ohne Abort-Vorgeschichte (Gruppe 2) kam es bei 4/66 Patientinnen zu einer Wundheilungsstörung (n = 1) und einer transfusionspflichtigen Anämie (n = 1). Bei zwei Patientinnen musste eine manuelle Plazentalösung vorgenommen werden. Weitere Wochenbettkomplikationen waren statistisch in beiden Gruppen gleich häufig ($\text{Chi}^2 = 2.089; p = .203$).

Komplikationen im Wochenbett sind in Abb. 5.6 dargestellt.

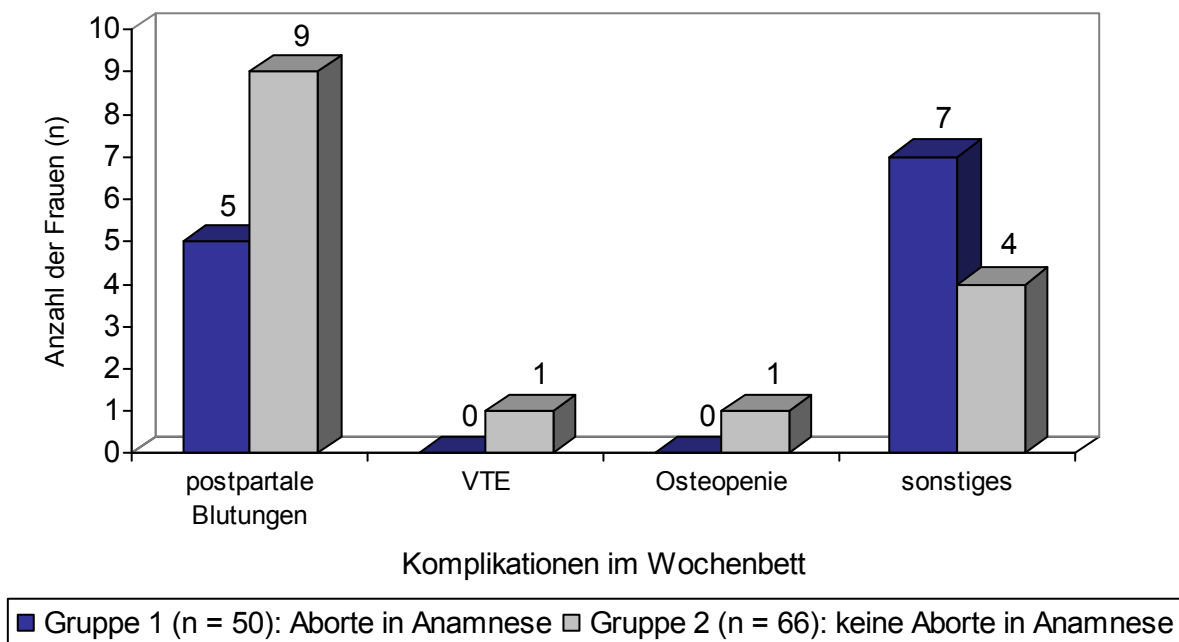


Abb. 5.6 Komplikationen im Wochenbett nach der aktuellen Schwangerschaft. VTE: venöse Thromboembolie; sonstiges: sonstige Komplikationen im Wochenbett. Darstellung in absoluten Zahlen.

5.5.5 Hämoglobinwerte prä- und postpartal

Die folgende Abbildung 5.7 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Hämoglobinwerte bei Patientinnen, bei denen die Werte prä- und postpartal erfasst werden konnten.

In Gruppe 1 ($n = 49$) lagen die präpartalen Hämoglobinwerte zwischen 9 und 14,6 g/dl, mit einem Median von 12,4 und einem Mittelwert bei $12,26 \pm 1,09$ (SD). Die postpartalen Hämoglobinwerte lagen zwischen 6,4 und 14 g/dl mit einem Median von 10,7 und einem Mittelwert von $10,44 \pm 1,85$ (SD). Es bestand in Gruppe 1 ein signifikanter Unterschied zwischen dem Hämoglobinwert vor und nach der Entbindung ($T = 6.641$; $p < .001$).

Die präpartalen Hämoglobinwerte lagen in Gruppe 2 ($n = 59$) zwischen 9,5 und 14,9 g/dl mit einem Median von 12,5 und einem Mittelwert von $12,35 \pm 1,2$ (SD). Die postpartalen Hämoglobinwerte lagen zwischen 5,5 und 14,1 g/dl mit einem Median von 11 und einem Mittelwert von $10,97 \pm 1,87$ (SD). Zwischen den Hämoglobinwerten vor und nach der Entbindung bestand in Gruppe 2 ein signifikanter Unterschied ($T = 6.493$; $p < .001$).

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Gruppen untereinander bezüglich des Abfalls der Hämoglobinwerte vor und nach der Entbindung (Differenz Hb präpartal – postpartal; $T = 1.244$; $p = .216$).

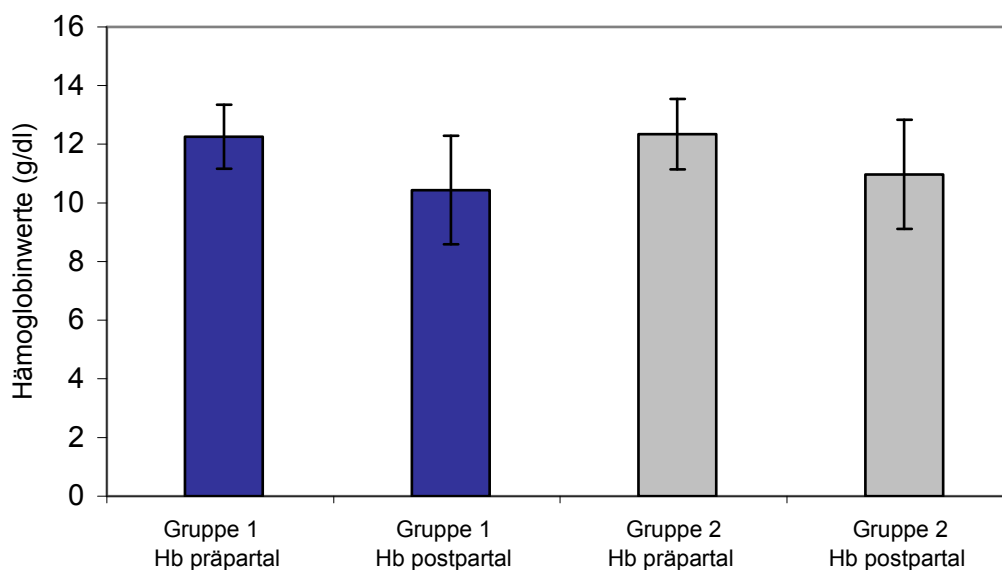


Abb. 5.7 Hämoglobinwerte (Hb) prä- und postpartal der aktuellen Schwangerschaft. Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichung der prä- und postpartalen Hämoglobinwerte der jeweiligen Gruppen. Gruppe 1 ($n = 49$): Aborte in Anamnese; Gruppe 2 ($n = 59$): keine Aborte in Anamnese.

6 Diskussion

Schwangerschaft und Wochenbett bewirken viele physiologische Veränderungen, auch bezüglich des Gerinnungssystems. Durch Erkrankungen wie vorbestehende thrombophile Diathesen ist das Risiko thrombotischer Ereignisse wesentlich erhöht. Zudem kommt es bei Patientinnen mit Gerinnungsstörungen häufiger zu Fehlgeburten. Es hat sich gezeigt, dass durch Heparin thrombotische Ereignisse verringert werden können.

Ziel dieser Studie war der Vergleich und die Darstellung von zwei Patientinnenkollektiven unter Heparin in Schwangerschaft und Wochenbett, mit der Fragestellung, ob vorausgegangene Aborte einen Einfluss auf Verlauf und Komplikationen von Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett haben. Alle Patientinnen erhielten überwiegend NMH aufgrund von bestehenden thrombophilen Diathesen, stattgehabten thromboembolischen Ereignissen und/oder thromboembolischen Ereignissen in der aktuellen Schwangerschaft.

Zu Komplikationen und Nebenwirkungen zählten Blutungen, thromboembolische Ereignisse, Heparin-induzierte Thrombozytopenie, Osteopenie, Gestationsdiabetes und schwangerschaftsinduzierte Hypertonie sowie Aborte unter Heparin. Zudem wurde die Art der Entbindung und die Dauer der Schwangerschaft verglichen.

Andere Studien beschäftigen sich vor allem mit dem Vergleich von Patientinnenkollektiven unter Heparin mit einer gesunden Kontrollgruppe ohne Heparin. Der Vorteil unserer Einteilung ist, dass alle Patientinnen Heparin bekamen und somit bezüglich Komplikationen und Nebenwirkungen durch Heparin in der Schwangerschaft, bei der Entbindung und im Wochenbett gut vergleichbar sind. Der Nachteil dieser Einteilung ist, dass beide Gruppen bezüglich thrombophiler Diathesen oder thromboembolischer Ereignisse vorbelastet sind. Komplikationen in der Schwangerschaft können sich bei vorbelasteten Kollektiven höher darstellen als bei gesunden Kontrollgruppen.

6.1 Vorerkrankungen

6.1.1 Thrombophile Diathesen

Thrombophile Diathesen sind bei mindestens 15% der westlichen gesunden Bevölkerung zu finden [70]. In beiden Gruppen dieser Studie kamen thrombophile Diathesen gleich häufig vor. Als Einzeldefekt trat bei beiden Gruppen am häufigsten die F V-Leiden-Mutation/aPC-Resistenz, als Mehrfach- bzw. Kombinationsdefekt die F V-Leiden-Mutation/aPC-Resistenz mit einem heterozygoten MTHFR-Polymorphismus auf. Bei Frauen mit Aborten in früheren Schwangerschaften fand sich häufiger ein Antiphospholipidsyndrom, da die Erkrankung Antiphospholipidsyndrom mit (rezidivierenden) Aborten und Totgeburten assoziiert ist [23,71,72]. Prothrombin-Polymorphismus, Protein C- und Protein S-Mangel, Antithrombin-Mangel, homozygoter MTHFR-Polymorphismus, PAI-Mutante sowie weitere kombinierte Defekte (mit F VIII:c-Elevation, Lipoprotein (a)-Elevation, Hyperhomozysteinämie, Autoimmunthrombozytopenie und Mb. Werlhof) kamen in den untersuchten Gruppen selten vor. Eine Lipoprotein (a)-Elevation ist vor allem mit arteriellen Thrombosen assoziiert, von Depka et al. zeigten jedoch in ihrer Studie, dass bei Patienten mit venösen Thrombosen erhöhte Lipoprotein (a)-Level gefunden werden [73]. Auch Clark assoziiert erhöhtes Lipoprotein (a) mit arteriellen und venösen Thrombosen [74]. Daher wurde Lipoprotein (a) in dieser Studie mit erfasst. Greer beschreibt, dass eine Mutation im PAI-1-Gen als unabhängiger Faktor für Schwangerschaftskomplikationen gesehen wird [23].

Bei bis zur Hälfte aller Patienten mit venöser Thromboembolie in der Schwangerschaft [24], thromboembolischen Ereignissen [19,70], atypischen Lokalisationen von Thrombosen sowie positiver Familienanamnese für Thromboembolien [19] lässt sich ein hereditärer Gerinnungsdefekt nachweisen. Kupferminc et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass bei Frauen mit Komplikationen in der Schwangerschaft (schwere Präeklampsie, Abruption placentae, fetale Wachstumsretardierung und Totgeburten, jedoch keine thromboembolischen Ereignisse) in 65% der Fälle eine angeborene oder erworbene thrombophile Diathese vorlag [75]. Krabbendam und Dekker zeigten in ihrer Studie, dass fast 65% aller Frauen mit rezidivierenden Aborten eine oder mehrere thrombophile Diathesen

aufwiesen und/oder positiv in einem Autoimmunscreening getestet wurden [76].

Häufigste hereditäre thrombophile Diathesen sind Antithrombin-, Protein C-, Protein S-Mangel und Störungen der prokoagulatorischen Faktoren wie Faktor V-Leiden-Mutation und Prothrombin-Polymorphismus [24].

Beide Gruppen waren bezüglich Vorerkrankungen und Vorschwangerschaften gut miteinander vergleichbar. In Bezug auf thrombophile Diathesen und vorausgegangene Schwangerschaften mit mindestens einem lebend geborenen Kind ergaben sich zwischen den Kollektiven keine Unterschiede. Unterschiede traten bezüglich thromboembolischer Ereignisse und gynäkologischer Operationen auf, was durch die Kollektiveinteilung zu erklären ist. Patientinnen ohne Aborte in der Anamnese hatten vermehrt thromboembolische Ereignisse in der Vorgeschichte, welche die Indikation zur Heparinbehandlung in der Schwangerschaft darstellten. Bei Patientinnen mit vor allem rezidivierenden Aborten in der Vorgeschichte wurde schon aufgrund der Aborte ein Thrombophiliescreening auch ohne Auftreten von Thrombosen oder Embolien durchgeführt und somit die Behandlung mit Heparin begonnen. Das erklärt, warum Frauen ohne Abort-Anamnese anamnestisch deutlich häufiger thromboembolische Ereignisse hatten als Frauen, die aufgrund von Aborten in diese Studie eingeschlossen wurden. Alle Patientinnen waren gynäkologisch und anatomisch in der Lage, eine Schwangerschaft erfolgreich auszutragen, weshalb die Häufigkeit von gynäkologischen Operationen in dieser Studie keinen Einfluss auf das Schwangerschaftsoutcome haben sollte.

6.2 Behandlung mit Heparin und ASS

6.2.1 Heparinpräparate: NMH vs. UFH

NMH und UFH sind in der Schwangerschaft zugelassen, NMH stellt den Goldstandard zur Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Ereignisse in Schwangerschaft dar.

Überwiegend wurden die Patientinnen mit niedermolekularem Heparin behandelt, nur drei Frauen mit Abort-Vorgeschichte erhielten unfraktioniertes Heparin. Eine dieser Frauen hatte einen weiteren Abort unter UFH. Bei dieser Patientin lagen ein Antiphospholipidsyndrom und anamnestisch drei Aborte (in jedem Trimenon) vor. Bei den zwei weiteren Patientinnen ergaben sich keine Komplikationen bezüglich Schwangerschaft und Wochenbett unter UFH.

In dieser Studie konnte aufgrund der geringen Patientinnenzahlen, die UFH bekamen, keine Aussage zum Unterschied von NMH und UFH in der Schwangerschaft gemacht werden.

6.2.2 Dosierung als Prophylaxe und Therapie: Ansatz der EThIG-Studie

Die Dosierung des Heparins in dieser Studie erfolgte aufgrund des Behandlungsschemas der EThIG-Studie und bezieht sich auf den Einsatz von Dalteparin. Das Behandlungsschema wird in eine prophylaktische und eine therapeutische Dosierung eingeteilt, abhängig von Gewicht und Risikoprofil der Patientin [9]. Bei der vorliegenden Studie ergab sich zwischen den Kollektiven kein Unterschied bei der Verteilung der prophylaktischen bzw. therapeutischen Dosierung. Es finden sich nur wenige Studien in der Literatur, die sich für eine bestimmte Dosierung des Heparins bei Schwangeren aussprechen, da Studien bei Schwangeren aufgrund der Gefährdung für Mutter und Kind problematisch sind. Brenner ermittelte in der LIVE-ENOX Studie, dass in Bezug auf das Schwangerschaftsoutcome kein Unterschied zwischen einer Behandlung mit 40 mg oder 80 mg Enoxaparin besteht [59]. Carp erzielte in seiner Studie eine Steigerung der Lebendgeburtenrate um 27% unter NMH und gibt 40 mg Enoxaparin als optimale Dosierung an [60].

6.2.3 Beginn der Heparinbehandlung

Die Heparinbehandlung wurde bei den meisten Patientinnen beider Kollektive unmittelbar nach Feststellung der Schwangerschaft begonnen.

Ein Teil der Patientinnen erhielt bei Kinderwunsch und entsprechendem Risiko-profil wie rezidivierenden Aborten in der Anamnese, vorausgegangenen thromboembolischen Ereignissen oder thrombophilen Diathesen schon vor Konzeption Heparin.

Eine Frau mit Abort-Vorgeschichte und sieben Frauen ohne Aborte in der Vorgeschichte erhielten Heparin aufgrund eines thromboembolischen Ereignisses in der aktuellen Schwangerschaft. Zwischen beiden Kollektiven bestand bezüglich des Beginns der Heparinbehandlung kein Unterschied.

Li et al. folgerten aus ihrer Studie, dass die Behandlung mit Heparin so schnell wie möglich begonnen werden sollte, möglichst noch vor einer sichtbaren Herzaktion, da der größte Erfolg bei einer Reduktion der sehr frühen Aborte festgestellt wurde. Ein Beginn nach Feststellung einer fetalen Herzaktion könnte ein zu später Zeitpunkt sein [61].

6.2.4 Einnahme von ASS

Frauen mit Aborten in der Vorgeschichte nahmen in dieser Studie signifikant häufiger ASS ein als Frauen ohne Aborte in der Anamnese. Eine mögliche Erklärung dafür ist die Einteilung der Patientinnen mit Antiphospholipidsyndrom, da diese Frauen in den meisten Fällen vorausgegangene Aborte hatten. Bei Patientinnen mit Antiphospholipidsyndrom ist eine zusätzliche Gabe von ASS bei der Behandlung mit Heparin etabliert [65,66,67].

In beiden Kollektiven ergaben sich keine Auffälligkeiten bezüglich Nebenwirkungen von ASS, aufgrund der Daten dieser Studie konnte jedoch keine Aussage über die Wirksamkeit von ASS in der Schwangerschaft gemacht werden.

6.3 Bewertung der Ergebnisse des Schwangerschaftsverlaufs unter Heparin

6.3.1 Aborte

Nach klinischer Feststellung kommt es bei ca. 10-25% der Schwangerschaften zu einem Abort [22,23]. Rezidivierende Aborte (drei und mehr Aborte) kommen bei 1-2% aller Frauen im reproduktiven Alter vor, zwei und mehr Aborte betreffen 5% dieser Frauen [23,24,25].

Es zeigte sich in dieser Studie, dass Frauen mit vorausgegangenem Aborten auch unter der Behandlung von Heparin deutlich mehr Aborte hatten als Frauen ohne vorausgegangene Aborte. Dass nach vorausgegangenem Spontanabort ein erhöhtes Risiko für eine folgende Schwangerschaft besteht und das Risiko für weitere Aborte und Totgeburten ansteigt, spiegelt sich auch in der Literatur wider [77,78]. Knudsen et al. werteten in einer großen Studie in Dänemark das Risiko für rezidivierende Spontanaborte aus. Der Studie zufolge liegt nach einem Abort das Risiko für einen weiteren Abort bei gut 15%, für Schwangere mit zwei, drei oder vier Aborten steigt das Risiko auf 25%, 45% und 55%. Ohne vorausgegangene Aborte liegt das Risiko für einen Spontanabort bei gut 10% [79]. Breckwoldt ermittelte, dass die Wiederholungswahrscheinlichkeit nach einem Abort unbehandelt bei ca. 15% liegt, nach zwei Aborten bei 35% und nach drei Aborten bei über 80% [80].

Ein wichtiger Aspekt unserer Studie war der Vergleich von vorausgegangenem Aborten und der Häufigkeit von Aborten in der aktuellen Schwangerschaft unter Heparin: Alle Frauen hatten Aborte in der Anamnese, welches ein Einschlusskriterium in diese Gruppe darstellte. In der Schwangerschaft unter Heparin hatten nur 21,5% einen Abort. Mit diesem Ergebnis lässt sich die These aufstellen, dass die Gabe von Heparin bei Frauen mit (rezidivierenden) Aborten die Lebendgeburtenrate wesentlich erhöht.

Folkeringa et al. zeigen in ihrer Studie mit Frauen mit thrombophilen Diathesen eine 15-fache Reduktion der Abortrate unter einer Thromboseprophylaxe mit NMH [58]. Bei Bick und Hoppensteadt liegen die Angaben für Lebendgeburten bei Frauen mit rezidivierenden Aborten unter Heparin mit 99% sogar wesentlich höher als in unserer Studie [26]. In der ETHIG-Studie gingen 5% der Feten von

Müttern mit einem Risiko für Thromboembolien unter NMH in der Schwangerschaft durch einen Abort verloren [9]. Auch eine Meta-Analyse von Greer und Nelson-Piercy ermittelte, dass NMH einen positiven Effekt auf die Abortraten hat. Lebendgeburtenraten wurden mit über 80% auch bei Frauen mit rezidivierenden Aborten angegeben [48]. Die LIVE-ENOX Studie zeigt einen Anstieg von 28% Lebendgeburten ohne Heparin auf über 70% Lebendgeburten unter NMH [59]. In einer prospektiven Studie ermittelten Carp et al. an Patientinnen mit thrombophilen Diathesen und hereditären Aborten eine Lebendgeburtenrate von über 70% bei Heparinbehandlung im Vergleich zu 45% bei unbehandelten Frauen. Bei Frauen mit einem vorausgegangenem Abort steigerte die Behandlung mit NMH das Odds Ratio für Lebendgeburten um das 10-fache [60]. Li et al. konnten in ihrer Studie einen Anstieg der Lebendgeburten von fast 30% auf über 70% unter der Behandlung mit NMH und/oder ASS verzeichnen. Der größte Benefit wurde bezüglich der sehr frühen Aborte verzeichnet [61].

Neben der Wirkung von Heparin müssen aber auch andere Effekte in der Schwangerschaft beachtet werden. Vor allem psychologische Einflüsse wie eine intensive medizinische Betreuung, bei der sich die Patientinnen evtl. besser betreut fühlen als in vorausgegangenem Schwangerschaften (Tender loving care), haben durchaus einen entscheidenden Einfluss auf den Verlauf und das Outcome der Schwangerschaft [61]. Dennoch verdeutlichen die Zahlen dieser Studie einen positiven Effekt des Heparins bezüglich der Lebendgeburtenrate bei Frauen mit (rezidivierenden) Aborten in der Vorgeschichte.

Für rezidivierende Aborte werden von Bick und Hoppensteadt folgende Ursachen angegeben: über 50% Gerinnungsveränderungen/Thrombozytendefekte, 15% hormonell bedingte Ursachen (Progesteron, Östrogen, Diabetes, Schilddrüsenerkrankungen), 10% anatomische Ursachen, 7% chromosomale Veränderungen und 6% ideopatisch. Bei Aborten in der ersten Schwangerschaft waren chromosomale Ursachen in 90% der Fälle für den Abort verantwortlich [26]. Kher et al. fassten zusammen, dass thrombophile Diathesen das Risiko von Fehlgeburten, schwerer Präeklampsie, intrauteriner Wachstumsretardierung und Plazentalösung erhöhen. Dabei sind die Komplikationen oft das Ergebnis plazentarer Minderperfusion durch gesteigerte Fibrinablagerungen und Thrombosen in uterinen sowie placentaren Blutgefäßen [35]. Auch in einer prospekti-

ven Studie von Vossen et al. hatten Frauen mit thrombophilen Diathesen ein erhöhtes Risiko für Aborte. Vorausgegangene venöse Thromboembolien erhöhten das Risiko von Fehlgeburten nicht [78]. Als Ursache für Spätaborte werden von Gris et al. thrombotische Erkrankungen der Plazenta gesehen [36], Redline gibt Erkrankungen der mütterlichen Plazentagefäße aufgrund von thrombophilen Diathesen als eine der Ursachen für rezidivierende Aborte an [34]. In einer Studie von Alguet et al. wurden Schwangere unter Heparin mit venösen Thromboembolien in der Vorgeschichte mit gesunden Kontrollen verglichen. Dabei ergab sich bezüglich Aborte und Totgeburten kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen [81].

In unserer Studie ergaben sich als Ursache für Aborte bei einer Frau eine Plazentainsuffizienz, bei zwei Frauen Plazentainfarkte. Beide Frauen mit Plazentainfarkten erhielten Heparin in einer therapeutischen Dosierung, die Aborte ereigneten sich im 2. bzw. 3. Trimenon. Bei zwei Feten wurde eine Chromosomenanomalie festgestellt, bei einem eine fetale Wachstumsretardierung bei Oligohydramnion. Bei neun Frauen war die Ursache für den Abort unbekannt.

Die Aborte unter Heparin ereigneten sich bei beiden Kollektiven überwiegend im ersten Trimenon, was sich in dieser Studie auch schon in vorausgegangenen Schwangerschaften sowie in anderen Studien zeigte [25,68].

Die meisten Frauen in dieser Studie mit Aborten in der aktuellen Schwangerschaft unter Heparin injizierten Heparin in einer prophylaktischen Dosierung. Daher ist zu vermuten, dass eine höhere Dosierung einen besseren Effekt auf das Schwangerschaftsoutcome hat, jedoch sind die Fallzahlen in dieser Studie zu gering, um eine endgültige Aussage dazu treffen zu können. Bei steigender Dosierung ist von einer höheren Rate von Nebenwirkung auszugehen, auf die im Folgenden eingegangen wird.

6.3.2 Blutungen in Schwangerschaft

Heparin (NMH und UFH) erhöht die Blutungsgefahr, Blutungen sind allerdings auch ohne Heparin eine häufige Komplikation in der Schwangerschaft [35]. NMH birgt im Vergleich mit UFH ein geringeres Risiko für Blutungen [10,48].

Der Vergleich von Blutungshäufigkeiten mit anderen Studien stellte sich als schwierig heraus, da Blutungen häufig nicht einheitlich definiert worden sind.

Manche Studien geben schwere Blutungen bzw. Blutungskomplikationen an [10], andere unterteilen in schwere Blutungen und Hämorrhagien [48] oder in schwere und leichte Blutungen in der Schwangerschaft und unter der Geburt [51,52,53]. Teils unterteilen sie sehr genau in leichte, klinisch relevante und schwere Blutungen [9,49]. In dieser Studie wurde zwischen leichten vaginalen und bedrohlichen Blutungen in der Schwangerschaft und im Wochenbett unterschieden. Schon leichte vaginale Blutungen bedürfen in der Schwangerschaft immer einer ärztlichen Klärung der Ursache, bei Behandlung mit Heparin sollte die Dosierung kontrolliert und gegebenenfalls verringert werden, da vaginale Blutungen ein erhöhtes Risiko für einen Abort darstellen. Größere Blutungen sind in der Schwangerschaft und der Geburt selten [48,50] oder treten gar nicht auf [52,53]. Heilmann et al. geben in einer Studienzusammenfassung über schwangere Patientinnen unter NMH eine Häufigkeit von leichten bis mittelschweren Blutungen von gut 2% in der Schwangerschaft an, schwere oder letale Blutungen kamen nicht vor [49]. Einer Studie von Lepercq et al. zufolge traten Blutungen unter NMH während der Schwangerschaft in über 10% und unter der Geburt in 5% der Fälle auf. Nur eine Blutung wurde als schwere Blutung eingestuft [51]. In der ETHIG-Studie wurden 1,2% aller Blutungsereignisse in der Schwangerschaft als relevante Blutungen angegeben, 0,9% als schwere Blutungen. Davon war keine mit der Behandlung mit Dalteparin assoziiert [9].

In dieser Studie bekamen gut 13% der Frauen in der Schwangerschaft eine Blutung unter Heparin, 11% bluteten davon leicht und bedurften keiner weiteren ärztlichen Behandlung oder Dosisreduktion. Gut 2% der Frauen bluteten in der Schwangerschaft unter Heparin bedrohlich, sodass eine medizinische Intervention notwendig war. Alle Frauen mit einer bedrohlichen Blutung erhielten eine prophylaktische Dosierung mit NMH, unter therapeutischen Dosierungen kam es zu keiner bedrohlichen Blutung.

Sanson bemerkte in einer Studienzusammenfassung, dass bei den Patientinnen keine schweren Blutungen auftraten, jedoch nur wenige Frauen mit NMH in hohen Dosierungen behandelt wurden. Es besteht die Möglichkeit, dass höhere Dosierungen das Blutungsrisiko steigern [53].

Unsere Zahlen lassen nicht die Schlussfolgerung zu, dass in diesem Kollektiv mit einer hohen Heparindosierung die Gefahr einer schweren Blutung steigt. ASS wurde von einer Frau mit einer bedrohlichen Blutung eingenommen, die

Zahlen lassen jedoch keine Schlussfolgerung zur Korrelation von ASS und schweren Blutungen in der Schwangerschaft zu.

Beide Kollektive unterschieden sich nicht bezüglich des Auftretens von Blutungen in der Schwangerschaft unter Heparin. Frauen mit Aborten in der Anamnese hatten in unserer Studie kein erhöhtes Risiko im Vergleich zu Frauen ohne Abortanamnese, in einer Schwangerschaft unter Heparin eine Blutung zu erleiden.

6.3.3 Thromboembolische Ereignisse in der Schwangerschaft

Thrombophile Diathesen, stattgehabte thromboembolische Ereignisse und Schwangerschaft erhöhen das Risiko, eine Thrombose oder Embolie zu erleiden [5,10,82]. Das Risiko, eine venöse Thromboembolie in der Schwangerschaft zu entwickeln, ist 5-6-mal höher als bei nicht schwangeren Frauen [5,6].

In dieser Studie hatten über die Hälfte der Frauen mit Aborten in der Anamnese thrombophile Diathesen und thromboembolische Ereignisse in der Vorgeschichte. Frauen ohne Abort-Anamnese hatten zu 60% thrombophile Diathesen und zu über 90% stattgehabte thromboembolische Ereignisse. Der Risikofaktor Schwangerschaft kam bei allen hinzu. Beide Kollektive hatten demnach ein hohes Risiko, in der Schwangerschaft eine Thrombose oder Embolie zu erleiden.

Unter der Behandlung mit Heparin erlitten nur drei Patientinnen in der Schwangerschaft ein thromboembolisches Ereignis, wobei davon eine Sinusvenenthrombose und zwei arterielle Verschlüsse (art. Verschluss am Auge ohne Visusverlust und Plazentainfarkte) waren. Die Häufigkeit von thrombotischen Ereignissen unter Heparin entsprach den Ergebnissen aus anderen Studien [9,48,49,51].

Im Vergleich zum Auftreten von Thromboembolien in der Vorgeschichte dieser Patientinnen zeigten unsere Zahlen sowie andere Studien, dass NMH in der Schwangerschaft effektiv thromboembolischen Ereignissen vorbeugt [48,53,57]. Es bestand kein Unterschied in dem Auftreten von Thrombosen bezüglich der Abort-Anamnese.

6.3.4 Gestationsdiabetes und schwangerschaftsinduzierte Hypertonie

Gestationsdiabetes und Hypertonie sind häufige Erkrankungen in der Schwangerschaft und wurden in dieser Studie mit erfasst. Ein Zusammenhang mit der Behandlung mit Heparin besteht dabei nicht.

Durch einen unbehandelten Diabetes in der Schwangerschaft ist das Risiko für fetale Missbildungen mit 2-3% erhöht [83]. Bei schlechter Stoffwechselkontrolle und inadäquater Therapie beträgt die perinatale Sterblichkeit sogar bis zu 40%. Eine deutliche Risikoreduktion ergibt sich durch die Normalisierung des diabetischen Stoffwechsels. Die Häufigkeit des Auftretens eines Gestationsdiabetes beträgt 1-5% aller Schwangerschaften [84,85]. Auffällig ist, dass im Vergleich mit den Angaben der Literatur in unserer Studie viele Frauen beider Kollektive an einem Gestationsdiabetes erkrankten, ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand nicht.

In 15% aller Schwangerschaften wird das Auftreten einer Hypertonie beobachtet. Tritt neben der Hypertonie noch eine Proteinurie (von über 3 g/d) auf, spricht man von einer Präeklampsie, die in bis zu 3-4% aller Schwangerschaften auftritt [86]. Kupferminc et al. ermittelten in einer Fall-Kontroll-Studie einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von thrombophilen Diathesen und dem Auftreten einer schweren Präeklampsie [87]. In unserer Studie kam es in beiden Gruppen selten zu einer SIH und ohne Unterschied bezüglich vorausgegangener Aborte. Obwohl beide Gruppen einen hohen Anteil an thrombophilen Diathesen aufwiesen, konnte kein gehäuftes Auftreten von SIH oder (schwerer) Präeklampsie beobachtet werden.

6.3.5 Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)

Eine seltene, aber gefürchtete Nebenwirkung des Heparins ist die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II. Unter NMH kommt es zu deutlich weniger Fällen von HIT als unter UFH [39,49,50,55]. In dieser Studie trat keine HIT auf. Dies deckt sich mit den geringen Zahlen, die in der Literatur beschrieben werden. In den meisten Studien ereigneten sich keine Fälle von HIT unter NMH in der Schwangerschaft [9,57,60,88] oder die Häufigkeit wurde mit unter 1% angegeben [49,50]. Unter UFH kommt es zwischen 10-25% der Patienten zu einer HIT I, bei 3% zu einer HIT II [39,55].

6.4 Bewertung der Entbindung unter Heparin

6.4.1 Vollendete Schwangerschaften mit lebend geborenen Kindern

Die meisten Frauen dieser Studie bekamen unter Heparin in dieser Schwangerschaft ein lebend geborenes Kind. Frauen mit Aborten in der Vorgeschichte konnten zu über 78% die Schwangerschaft erfolgreich vollenden, Frauen ohne Abortanamnese sogar zu über 98%. Der Unterschied zwischen den Gruppen war signifikant, da er mit den Abortzahlen in der beobachteten Schwangerschaft korreliert. Frauen ohne Abort-Anamnese hatten eine höhere Geburtenrate als Frauen mit Aborten in der Vorgeschichte.

6.4.2 Dauer der Schwangerschaft

Der Anteil der Frühgeborenen an der Gesamtzahl der Geburten beträgt 1% vor der 32. Woche und 5 - 6% zwischen der 32. und 36. Woche.

Der Begriff der Frühgeburt wird durch die 13. Verordnung zur Ausführung des Personenstandgesetzes vom 24. März 1994, BGB 1.I, S. 621, § 29 Abs. 1 und 2 definiert: Als Frühgeburt bezeichnet man die Beendigung der Schwangerschaft vor Vollendung der 37. SSW p. m. bzw. eine Tragzeit von weniger als 259 Tagen p. m. bzw. < 36 Wochen plus 7 Tage (36+7) bzw. < 37. Woche 7. Tag (37/7) [89].

Beide Gruppen dieser Studie hatten häufiger Frühgeburten als in der Literatur für die Allgemeinbevölkerung angegeben. Über die Hälfte der Frauen mit Abort-Vorgeschichte hatte termingerecht zwischen der 38. und der 42. SSW, über 40% vor Vollendung der 37. Woche entbunden. Frauen ohne Abort-Vorgeschichte hatten zu über 85% termingerecht entbunden, knapp 15% zu früh.

Auch in anderen Studien, in denen Patientinnen mit einem thromboembolischen Risiko und NMH in der Schwangerschaft untersucht wurden, kamen häufiger Frühgeburten vor als in der Allgemeinbevölkerung. Von denen im Rahmen der EThIG-Studie untersuchten Schwangerschaften von Müttern mit thrombophilen Diathesen und/oder thromboembolischen Ereignissen und Dalteparin in der Schwangerschaft endeten gut 15% als Frühgeburten. Bezüglich der Frühgeburtenrate spielte es keine Rolle, ob die Mütter ein geringes, mittleres oder hohes Risikoprofil für Thromboembolien hatten [9]. Lepercq et al. ermittelten in ihrer

Studie unter der Behandlung mit Enoxaparin folgende Zahlen bezüglich Frühgeburtlichkeit: Fast 30% der Schwangerschaften endeten vor der 37. SSW, gut 6% vor der 32. SSW [51]. In einer Studie mit Frauen mit (Anti-) Phospholipidantikörpern und rezidivierenden Aborten ereignete sich unter niedrig dosiertem ASS mit oder ohne 5000 I.E. UFH eine Rate von einem Viertel an Frühgeburten vor der 37. SSW [68].

Die Vorerkrankungen der Frauen spielen dabei sicher eine Rolle. Frauen mit thrombophilen Diathesen, vorausgegangenen thrombotischen Ereignissen sowie früheren Aborten haben ein erhöhtes Risiko für Komplikationen in der aktuellen Schwangerschaft, thrombophile Diathesen stellen ein Risiko für Aborte dar [75,76]. Sørensen kommt zu dem Ergebnis, dass Frauen mit thrombophilen Diathesen unter NMH auch ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten haben [90]. Dies wird von den Ergebnissen von Redline unterstützt, dass obstruktive Veränderungen in mütterlichen Plazentagefäßen häufiger bei Frühgeburten zu finden sind als bei termingerechten Geburten [34]. Allerdings konnten Resch et al. in ihrer Studie keinen Zusammenhang von hereditärer Thrombophilie und Frühgeburtlichkeit feststellen [91]. Auch Härtel et al. sehen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen thrombophilen Diathesen (F V-Leiden-Mutation, Prothrombin-Polymorphismus) der Mütter und Frühgeburten [92].

Mit unseren Daten sowie anderen Studien lässt sich die These aufstellen, dass thrombophile Diathesen nicht nur ein Risikofaktor für Aborte sind, sondern auch für Frühgeburtlichkeit. Diesbezüglich sind weitere Studien notwendig, um das Risiko von Frühgeburten im Zusammenhang mit thrombophilen Diathesen und Thromboembolien der Mütter besser einschätzen zu können. Dabei ist zu beachten, dass Frühgeburtlichkeit eine multifaktorielle Erkrankung ist und andere Risikofaktoren ausgeschlossen werden müssen.

Des Weiteren zeigte diese Studie, dass Patientinnen mit Aborten in der Anamnese unter Heparin früher entbunden haben als Frauen, die noch keinen Abort erlitten hatten. Dass Frauen mit Aborten in der Anamnese ein wesentlich höheres Risiko haben, die Schwangerschaft nicht um den errechneten Termin beenden zu können, zeigten auch anderen Studien. Voigt et al. fanden heraus, dass die Rate an Frühgeburten in nachfolgenden Schwangerschaften bei vorausgegangenen Abbrüchen, Aborten, sowie Totgeburten ansteigt. Zudem steigt die

Rate bei zunehmender Anzahl an separaten oder kombinierten anamnestischen Ereignissen [93]. Basso et al. stellten vorausgegangene Spontanaborte als Risikofaktor vor allem für sehr frühe Frühgeburten, aber auch für Frühgeburten an sich dar [94].

6.4.3 Geburtsmodus

Beide Patientengruppen wurden bezüglich des Geburtsmodus (Spontane Geburt, Sectio caesarea und vaginale Extraktion bzw. Zangengeburt) verglichen. Es zeigte sich, dass frühere Aborte der Patientinnen keinen Einfluss auf die Art der Geburt hatten. Spontane Geburten und Kaiserschnitte nahmen bei beiden Gruppen je fast die Hälfte ein, vaginale Extraktionen waren selten.

Vossen et al. ermittelten eine geringere Sectiorate von ca. 21% ohne Unterschied zwischen Frauen mit thrombophilen Diathesen und einer gesunden Kontrollgruppe [78]. Gemäß der retrospektiven Studie von Lepercq et al. mit Frauen, die NMH aufgrund von Thromboembolien oder thrombophilen Diathesen bekamen, konnte in über 60% der Schwangerschaften durch eine Spontangeburt entbunden werden. Bei fast 30% wurde durch eine Sectio caesarea entbunden, bei unter 10% durch eine vaginale Extraktion [51]. Frauen mit hereditären thrombophilen Diathesen (F V-Leiden-Mutation, Prothrombin-Polymorphismus (G20210A), Protein-S-Mangel) und der Behandlung mit NMH oder ASS haben in über 30% per Sectio entbunden [69].

Die hohen Zahlen der Entbindungen per Kaiserschnitt in dieser Studie sind möglicherweise über die erhöhte Frühgeburtslichkeit zu erklären. Frühgeburten zwischen der 26. und der vollendeten 31. SSW sollten durch eine Sectio caesarea entbunden werden, um dem unreifen Kind eine möglichst schonende Geburt zu ermöglichen. Wenn keine anderen Indikationen für eine Sectio bestehen, wird ab der 32. SSW eine Spontangeburt angestrebt [95].

Über 20% der Patientinnen mit Abort-Vorgeschichte und über 4% der Frauen ohne Aborte in der Anamnese, die in unserer Studie untersucht wurden, haben zwischen der 25. und der 34. Woche entbunden. Es ist anzunehmen, dass sich aufgrund erhöhter Zahlen von Frühgeburten und den vielen Risikofaktoren dieser Schwangerschaften (thrombophile Diathesen, vorausgegangene Thromboembolien und Aborte sowie die Behandlung mit Heparin) häufiger als in gesunden Kollektiven zu einer Sectio entschieden wurde.

6.5 Bewertung der Ergebnisse des Wochenbetts unter Heparin

6.5.1 Blutungen im Wochenbett

Bezüglich der Häufigkeit von Blutungen im Wochenbett unter Heparin zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen unserer Studie. Über 10% der Frauen beider Gruppen erlitten postpartale Blutungen. Starke Blutungen waren selten, wobei alle Frauen NMH in einer prophylaktischen Dosierung ohne ASS erhielten. Unter einer therapeutischen Dosierung bluteten zwei Frauen ohne Abort-Anamnese leicht. Ähnlich der Häufigkeit von Blutungen in der Schwangerschaft zeigte sich, dass die Intensität der Blutung im Wochenbett nicht mit der Höhe der Dosierung zusammenhing. Insgesamt war das Auftreten von Blutungen im Wochenbett im Vergleich zu anderen Studien etwas höher.

Blanco-Molina et al. erhoben in der RIETE-Studie, dass es selten peri- oder postpartal zu Blutungen kam. Dabei kommen sie zu dem Konsens, dass das erhöhte postpartale Blutungsrisiko in Kauf genommen werden kann, um wiederkehrende thromboembolische Ereignisse zu verhindern [52]. In der ETHIG-Studie waren in 1% der klinisch relevanten peri- und postpartalen Blutungen mit der Dalteparinbehandlung assoziiert, knapp 4% hatten keinen Bezug zum Heparin. Schwere Blutungen kamen selten vor [9]. In einer Studie von Hoke et al. kam es bei einer Frau zu einer Blutung, welche jedoch mehr auf geburtshilfliche Komplikationen als auf das Heparin zurückzuführen war [96]. Auch Greer und Nelson-Piercy gaben an, dass postpartale Blutungen oft durch Pathologien der Geburt wie Uterusatonie oder vaginale Verletzungen entstehen. NMH kann den Blutverlust dabei jedoch erhöhen [48].

Vor und nach der Entbindung werden die Hämoglobinwerte einer Frau erfasst, da das Risiko einer Anämie prä- und postpartal erhöht ist. Unter Heparin ist die Gefahr einer Blutung und damit das Absinken des Hb-Wertes größer als in einer unkomplizierten Schwangerschaft. Verglichen wurden in dieser Studie die Hb-Werte prä- und postpartal innerhalb einer Gruppe sowie beide Gruppen miteinander. Einige Patientinnen wiesen postpartal einen Hb-Wert unter 6 g/dl auf, was einer transfusionsbedürftigen Anämie entspricht. Die Mittelwerte und Mediane beider Gruppen lagen prä- und postpartal über 10 g/dl, was zwar unter dem Referenzwert von gesunden Frauen (12-14 g/dl), nach der Entbindung aber

noch im normalen Bereich liegt. Die Erfassung des Hb-Wertes bestätigte, dass das Risiko von Blutungen unter Heparin in der Schwangerschaft, während der Geburt und im Wochenbett erhöht ist, in den meisten Fällen jedoch keine medizinische Intervention im Sinne von Bluttransfusionen nötig ist. Der niedrige Hb-Wert lässt sich meist durch eine orale Eisensubstitution behandeln. Ein Unterschied ergab sich nicht zwischen den Gruppen, bei Frauen mit Aborten in der Anamnese zeigte sich kein deutlicheres Absinken der Hb-Werte in der Schwangerschaft oder im Wochenbett im Vergleich zu Frauen ohne Abort-Anamnese.

6.5.2 Thromboembolische Ereignisse im Wochenbett

Das Wochenbett stellt den Zeitpunkt des höchsten Risikos dar, ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden [82]. Bei denen in dieser Studie untersuchten Fälle ereigneten sich postpartale thromboembolische Ereignisse selten. Nur eine Frau ohne Aborte in der Vorgeschichte bekam eine Beinvenenthrombose und Lungenembolie. Antepartal erhielt die Patientin eine prophylaktische Dosierung NMH und nahm kein ASS ein. Die Diagnose wurde 8 Stunden postpartal gestellt, bevor die Thromboseprophylaxe mit NMH postpartal begonnen werden konnte.

Gemäß einer Studie von Lepercq kam es in 0,5% der Fälle zu einem thromboembolischen Ereignis im Wochenbett [51]. Der ETHIG-Studie zufolge erlitten 0,4% der untersuchten Frauen nach der Entbindung eine tiefe Beinvenenthrombose bzw. eine Lungenembolie [9].

6.5.3 Osteopenie

Die Behandlung mit Heparin kann zu einer Verminderung der Knochensubstanz und damit zu Frakturen führen. Studien zeigen, dass dies häufiger unter UFH geschieht, NMH haben ein geringeres Risiko eine Osteopenie zu verursachen [10,56,57]. Eine Patientin unserer Studie ohne Aborte in der Anamnese bekam unter einer therapeutischen Dosierung mit NMH eine Osteopenie. Dabei war nicht zu entnehmen, ob Calcium substituiert wurde. In dieser Studie lässt sich keine Aussage zu Häufigkeit von Osteopenien unter Heparin machen, da keine Knochendichtemessungen stattgefunden haben. Die Frauen wurden lediglich nach klinischen Beschwerden wie Knochenschmerzen gefragt. Das Risiko für Osteoporose durch NMH wird mit einer Rate von 0,1% angegeben [9,49]. Eine

randomisierte Studie konnte nicht nachweisen, dass bei Frauen mit einer prophylaktischen Dosis NMH die Knochendichte sechs Wochen nach Entbindung zurück ging [97]. Le Templier und Rodger vermuten, dass eine Schwangerschaft per se schon eine Osteoporose induzieren könnte [56]. Bisher ist diese Vermutung jedoch nicht ausreichend gesichert.

6.6 Gesamtbewertung der Studie

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 138 schwangere Patientinnen in zwei Gruppen eingeteilt, die mit NMH bzw. UFH in der Schwangerschaft und im Wochenbett antikoaguliert wurden. Die Gruppen waren gut miteinander vergleichbar, da sie sich in Vorerkrankungen wie thrombophilen Diathesen und vorausgegangenen Schwangerschaften mit einem lebend geborenen Kind nicht unterschieden und alle Patientinnen Heparin bekamen. Schwangerschaftskomplikationen sowie Nebenwirkungen des Heparins fielen in diesen Gruppen durch bestehende Vorerkrankungen teilweise etwas höher aus als in gesunden Kontrollkollektiven anderer Studien. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich kein Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Komplikationen von Heparin in der Schwangerschaft wie Blutungen und HIT ergab. Auch Thromboembolien, Gestationsdiabetes und SIH traten unter Heparin nicht häufiger bei Frauen auf, bei denen Aborte in der Anamnese bestanden. Ein Unterschied bestand im Auftreten von Aborten unter Heparin. Frauen mit vorausgegangenen Aborten bekamen auch unter Heparin seltener ein lebend geborenes Kind als Frauen ohne Abort-Anamnese. Dennoch stieg die Zahl der lebend geborenen Kinder deutlich im Vergleich zu Vorschwangerschaften bei Frauen mit Abort-Anamnese. Frauen mit Aborten in vorausgegangenen Schwangerschaften haben deutlich früher entbunden als Frauen ohne vorausgegangene Aborte. Im Wochenbett ergab sich kein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich Blutungen, Thromboembolien und Osteopenie. Heparin senkt daher die Abortrate und die Zahl der thromboembolischen Ereignisse in der Schwangerschaft und im Wochenbett. Die Nebenwirkungen und Komplikationen von Heparin in der Schwangerschaft und im Wochenbett sind aus diesem Grund im Vergleich zum Behandlungserfolg gut vertretbar.

7 Zusammenfassung

Das Risiko für thromboembolische Ereignisse ist in der Schwangerschaft sowie im Wochenbett hoch und stellt eine besondere Gefährdung für Mutter und Kind dar. Thrombophile Diathesen erhöhen das Risiko für Thrombosen noch weiter und führen zudem vermehrt zu Spontanaborten. Der Goldstandard zur Prophylaxe und Therapie von Thromboembolien in der Schwangerschaft und im Wochenbett ist niedermolekulares Heparin.

In unserer Studie wurden 138 Patientinnen untersucht, die wegen thrombophilen Diathesen oder thromboembolischen Ereignissen während Schwangerschaft mit niedermolekularem Heparin behandelt wurden. Drei Frauen bekamen unfraktioniertes Heparin. Abhängig von ihrer Abort-Anamnese wurden die Frauen in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 bestand aus 65 Frauen, die mindestens einen Abort in der Vorgeschichte hatten. Die Gruppe 2 umfasste 73 Frauen ohne Abort-Anamnese.

Es wurde untersucht, ob es unter der Behandlung mit Heparin Unterschiede bezüglich Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett zwischen Frauen gibt, die sich in der Abort-Anamnese unterscheiden.

Obwohl alle Frauen Heparin bekamen, hatten Patientinnen mit Aborten in der Anamnese ein höheres Risiko für einen weiteren Abort in der aktuellen Schwangerschaft als Frauen ohne Abort in der Vorgeschichte.

Allerdings stieg die Zahl der lebendgeborenen Kinder bei Frauen mit Abort-Anamnese (Gruppe 1) im Vergleich zu vorausgegangenen Schwangerschaften deutlich an. Während alle Frauen dieser Gruppe ohne Heparin Aborte in der Vorgeschichte hatten, erlitten nur 21,5% dieser Frauen in der aktuellen Schwangerschaft unter Heparin wieder einen Abort.

Bezüglich Komplikationen und Nebenwirkungen wie Blutungen, thromboembolischen Ereignissen, HIT und Osteopenie bestanden keine Unterschiede, bis auf die Tatsache, dass Frauen mit vorausgegangenen Aborten früher entbunden haben als Frauen ohne Abort in der Vorgeschichte.

Unsere Daten unterstreichen, dass Heparin sicher und effektiv thromboembolische Ereignisse in der Schwangerschaft und im Wochenbett verhindert. Außerdem weisen unsere Daten daraufhin, dass Heparin die Abortrate senkt und einen positiven Einfluss auf das Schwangerschaftsoutcome hat.

Nebenwirkungen des Heparins in der Schwangerschaft und im Wochenbett sind im Vergleich zum Behandlungserfolg gut vertretbar.

Es ergaben sich keine Unterschiede bei der Behandlung mit Heparin bezüglich Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett in Hinblick auf die Abort-Anamnese. Frauen mit Aborten in der Vorgeschichte profitierten deutlich von der Behandlung mit Heparin in Bezug auf die Lebendgeburtenrate.

8 Summary

There is a high risk for thromboembolic events in pregnancy and the postpartal period. Thrombophilia also raises the risk of thrombosis and miscarriages.

Low-molecular-weight heparin is actually the 'gold standard' in prophylaxis and therapy of thromboembolic events in pregnancy and puerperal.

For our study 138 women were examined in total (aged 22-48). All women were under heparin prophylaxis during pregnancy due to previous thromboembolic events or severe thrombophilia. The majority (135/138) were treated with low-molecular-weight heparin, 3/138 women was medicated with unfractionated heparin.

Patients were divided into two groups, based on their previous history of abortion. 65/138 women (group I) had one or more previous miscarriages while 73/138 women (group II) had no previous miscarriages. The aim of our study was to investigate the differences in pregnancy and puerperal amongst women with different histories of abortion.

The results of our analysis can be summarised as follows: Under heparin treatment, women with a previous history of abortion had a higher rate of miscarriages than women who had never suffered previous miscarriages.

However the number of miscarriages of group I patients was relatively low under heparin prophylaxis during pregnancy (21,5%) in comparison to previous pregnancies without heparin.

No differences between the groups in complications and side effects such as bleeding, thromboembolic events, HIT and osteopenia in pregnancy or puerperal could be found. Women with previous miscarriages had more premature births than women without previous miscarriages.

Hence, our study and other studies demonstrate that heparin is safe and effective in preventing thromboembolic events in pregnancy and the postpartal period. The data suggest, that heparin treatment during pregnancy seems to be

helpful for women with previous miscarriages. Side effects of heparin are lower and insignificant when compared with the benefits of the treatment.

In summary, the study demonstrates that there are no differences in heparin treatment in pregnancy and puerperal concerning the history of abortion.

Women who had suffered previous miscarriages had a high rate of live birth under heparin treatment.

9 Literaturverzeichnis

1 B. Kemkes-Matthes

Changes in the blood coagulation system in pregnancy

Z Kardiol, 2001; Vol. 90 Suppl 4, S. 45-48

2 M. Blombäck, B. M. Landgren, Y. Stiernholm, O. Andersson

The effect of progesterone on the haemostatic mechanism

Thromb Haemost, 1997; 77: 105-108

3 R. Virchow (1856)

Thrombose und Embolie. Gefässentzündung und septische Infektion

Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin, Frankfurt

4 F. Heinrich

Venenthrombosen und Lungenembolien in der Schwangerschaft und im Wochenbett

Die Medizinische Welt, 2001; Suppl. 1: 1-32

5 A. Weintraub, E. Sheiner

Anticoagulant therapy and thromboprophylaxis in patients with thrombophilia

Arch Gynecol Obstet, 2007; 276: 567-571

6 R. B. Zotz, A. Gerhardt, R. E. Scharf

Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism

Best Pract Res Clin Haematol, 2003; 16: 243-259

7 N. S. Macklon, I. A. Greer

Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience

Scott Med J, 1996; 41: 83-86

- 8 **S. M. Bates and J. S. Ginsberg**
Thrombosis in pregnancy
Curr Opin Hematol, 1997; 4: 335-343
- 9 **R. M. Bauersachs, J. Dudenhausen, A. Faridi, T. Fischer, S. Fung, U. Geisen, J. Harenberg, E. Herchenhan, F. Keller, B. Kemkes-Matthes, H. Schinzel, M. Spannagl, Ch. J. Thaler and E. Thl. G. Investigators**
Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thrombo-embolism in pregnant women
Thromb Haemost, 2007; 98: 1237-1245
- 10 **S. M. Bates, I. A. Greer, J. Hirsh, J. S. Ginsberg**
Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy
Chest, 2004; 126: 627S-644S
- 11 **P. Lindqvist, B. Dahlbäck, K. Maršál**
Thrombotic risk during pregnancy: a population study
Obstet Gynecol, 1999; 94: 595-599
- 12 **R. M. Bauersachs**
Thromboembolieprophylaxe in der Schwangerschaft
Aus: S. Haas (Hrsg.): Niedermolekulare Heparine
Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006, S. 166-174
- 13 **B. Dahlbäck**
APC-Resistance: what have we learned since 1993?
J Lab Med, 2004; 28: 21-27
- 14 **R. D. Press, K. A. Bauer, J. L. Kujovich, J. A. Heit**
Clinical utility of factor V leiden (R506Q) testing for the diagnosis and management of thromboembolic disorders
Arch Pathol Lab Med, 2002; 126: 1304-1318

- 15 **A. Gerhardt, R. E. Scharf, M. W. Beckmann, S. Struve, H. G. Bender, M. Pillny, W. Sandmann, R. B. Zotz**
Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium
N Engl J Med, 2000; 342: 374-380
- 16 **R. C. McGlennen, N. S. Key**
Clinical and laboratory management of the prothrombin G20210A mutation
Arch Pathol Lab Med, 2002; 126: 1319-1325
- 17 **A. Willeke, F. Gerdson, R. M. Bauersachs, E. Lindhoff-Last**
Rationelle Thrombophiliediagnostik
Deutsches Ärzteblatt, 2002; 99: A 2111-2118 [Heft 31-32]
- 18 **P. W. Kamphuisen, J. C. Eikenboom, R. M. Bertina**
Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis
Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001; 21: 731-738
- 19 **B. Linnemann, E. Lindhoff-Last**
Hereditäre Thrombophilie
Aus S. Haas (Hrsg.): Prävention von Thrombosen und Embolien in der Inneren Medizin
Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006; S. 45-56
- 20 **W. L. Nelen, H. J. Blom, E. A. Steegers, M. den Heijer, T. K. Eskes**
Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis
Fertil Steril, 2000; 74: 1196-1199
- 21 **M. D. Lockshin**
Pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome
Thromb Haemost, 1999; 82: 641-648

- 22 **W. Holzgreve, A. Greipel, I. Hösli, M. Löning, K.T.M. Schneider, P.V. Surbek, S. Tecanli**

Pathologie der Frühschwangerschaft: Abort, Fehlgeburt

Aus J. M. Weiss: Gynäkologie und Geburtshilfe

Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2007; 2. Auflage, S. 517-524

- 23 **I. A. Greer**

Thrombophilia: implications for pregnancy outcome

Thromb Res, 2003; 109: 73-81

- 24 **I. A. Greer**

Anticoagulants in pregnancy

J Thromb Thrombolysis, 2006; 21: 57-65

- 25 **B. Brenner**

Maternal anticoagulant prophylaxis for prevention of pregnancy loss in women with thrombophilia

J Thromb Haemost, 2003; 1: 416-417

- 26 **R. L. Bick, D. Hoppensteadt**

Recurrent miscarriage syndrome and infertility due to blood coagulation protein/platelet defects: a review and update

Clin Appl Thromb Hemost, 2005; 11: 1-13

- 27 **F. E. Preston, F. R. Rosendaal, I. D. Walker, E. Briët, E. Berntorp, J. Conard, J. Fontcuberta, M. Makris, G. Mariani, W. Noteboom, I. Pabinger, C. Legnani, I. Scharrer, S. Schulman, F. J. van der Meer**

Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia

Lancet, 1996; 348: 913-916

- 28 **G. Lissalde-Lavigne, P. Fabbro-Peray, E. Cochery-Nouvellon, E. Mercier, S. Ripart-Neveu, J-P. Balducchi, J-P. Daurès, T. Perneger, I. Quéré, M. Dauzat, P. Marès, J-C. Gris**
Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control 'NOHA first' study
J Thromb Haemost, 2005; 3: 2178-2184
- 29 **E. Rey, S. R Kahn, M. David, I. Shrier**
Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis
Lancet, 2003; 361: 901-908
- 30 **C. J. Glueck, J. Pranikoff, D. Aregawi, M. Haque, B. Zhu, T. Tracy, P. Wang**
The factor V Leiden mutation, high factor VIII, and high plasminogen activator inhibitor activity: etiologies for sporadic miscarriage
Metabolism, 2005; 54: 1345-1349
- 31 **B. Brenner**
Thrombophilia and pregnancy loss
Thromb Res, 2003; 197-202
- 32 **R. Pauzner, M. Dulitzki, P. Langevitz, A. Livneh, R. Kenett, A. Many**
Low molecular weight heparin and warfarin in the treatment of patients with antiphospholipid syndrome during pregnancy
Thromb Haemost, 2001; 86: 1379-1384
- 33 **A-S. Bats, V. Lejeune, E. Cynober, E. Safar, M. Gonzales, J. Milliez, B. Carbonne**
Antiphospholipid syndrome and second- or third-trimester fetal death: follow-up in the next pregnancy
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004; 114: 125-129

34 R. W. Redline

Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations

Placenta 2008; 29 Suppl. A: S86-S91

35 A. Kher, R. M. Bauersachs, J. D. Nielsen

The management of thrombosis in pregnancy: role of low-molecular-weight heparin

Thromb Haemost, 2007; 97: 505-513

36 J. C. Gris, I. Quéré, F. Monpeyroux, E. Mercier, S. Ripart-Neveu, M. L. Tailland, M. Hoffet, J. Berlan, J. P. Daurès, P. Marès

Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent - The Nîmes Obstetricians and Haematologists Study (NOHA)

Thromb Haemost, 1999; 81: 891-899

37 E. Lasker, S. S. Stivala

Physicochemical studies of fractionated bovine heparin. I. Some dilute solution properties

Arch Biochem Biophys, 1966; 115: 360-372

38 A. Johnson, B. Mulloy

The molecular-weight range of mucosal-heparin preparations

Carbohydr Res, 1976; 51: 119-127

39 T. Karow, R. Lang-Roth

Kardiovaskuläre Pharmaka – Kardiologie: Gerinnungsaktive Substanzen

Aus T. Karow, R. Lang-Roth (Hrsg.): Allgemeine und Spezielle

Pharmakologie und Toxikologie

2006; S. 154-193

40 R. J. Linhardt, N. S. Gunay

Production and chemical processing of low molecular weight heparins

Semin Thromb Hemost, 1999; Vol. 25 Suppl 3, S. 5-16

41 R. D. Rosenberg, K. A. Bauer

The heparin-antithrombin system: a natural anticoagulant mechanism
Aus R. W. Colmann (Hrsg.): Hemostasis and thrombosis: basic principles
and clinical practice

Philadelphia, 1994; 3. Auflage, S. 83-860

42 R. D. Rosenberg, L. Lam

Correlation between structure and function of heparin

Proc Natl Acad Sci USA, 1976; 76: 1218-1222

43 B. Casu, P. Oreste, G. Torri, G. Zoppetti, J. Choay, J. C. Lormeau, M. Petitou, P. Sinäy

The structure of heparin oligosaccharide fragments with high anti-(factor Xa) activity containing the minimal antithrombin III-binding sequence. Chemical and ¹³C nuclear-magnetic-resonance studies

Biochem J, 1981; 197: 599-609

44 J. Hirsh, W. G. van Aken, A. S. Gallus, C. T. Dollery, J. F. Cade, W. L. Yung

Heparin kinetics in venous thrombosis and pulmonary embolism

Circulation, 1976; 53: 691-695

45 L. Bara, E. Billaud, G. Gramond, A. Kher, M. Samama

Comparative pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (PK 10 169) and unfractionated heparin after intravenous and subcutaneous administration

Thromb Res, 1985; 39: 631-636

46 E. Gray, B. Mulloy, T. W. Barrowcliffe

Heparin and low-molecular-weight heparin

Thromb Haemost, 2008; 99: 807-818

47 H. Mani, E. Lindhoff-Last

Pharmakologie niedermolekularer Heparine

Aus: S. Haas (Hrsg.): Niedermolekulare Heparine

Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006; S. 34-41

48 I. A. Greer, C. Nelson-Piercy

Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy

Blood, 2005; 106: 401-407

49 L. Heilmann, W. Rath, G. F. von Tempelhoff, J. Harenberg, H. K.

Breddin, H. Riess, W. Schramm

Niedermolekulare Heparine in der Schwangerschaft

Dtsch Arztebl, 2002; 99: A 424-432

50 P. Deruelle, C. Coulon

The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy - how safe are they?

Curr Opin Obstet Gynecol, 2007; 19: 573-577

51 J. Lepercq, J. Conard, A. Borel-Derlon, J. Y. Darmon, O. Boudignat, C.

Francoval, P. Priollet, C. Cohen, N. Yvelin, J. F. Schved, M. Tournaire,

J. Y. Borg

Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies

BJOG, 2001; 108: 1134-1140

52 A. Blanco-Molina, J. Trujillo-Santos, J. Criado, L. Lopez, R. Lecumberri,

R. Gutierrez, M. Monreal, R. I. E. T. E. Investigators

Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry

Thromb Haemost, 2007; 97: 186-190

- 53 **B. J. Sanson, A. W. Lensing, M. H. Prins, J. S. Ginsberg, Z. S. Barkagan, E. Lavenne-Pardonge, B. Brenner, M. Dulitzky, J. D. Nielsen, Z. Boda, S. Turi, M. R. Mac Gillavry, K. Hamulyák, I. M. Theunissen, B. J. Hunt, H. R. Büller**
Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review
Thromb Haemost, 1999; 81: 668-672
- 54 **J. S. Ginsberg**
Thromboembolism and pregnancy
Thromb Haemost, 1999; 82: 620-625
- 55 **G. Herold und Mitarbeiter**
Krankheiten der Gefäße – Angiologie: Thromboembolieprophylaxe
Aus G. Herold (Hrsg.): Innere Medizin
Gerd Herold, Köln, 2006; S. 715-719
- 56 **G. Le Templier, M. A. Rodger**
Heparin-induced osteoporosis and pregnancy
Curr Opin Pulm Med, 2008; 14: 403-407
- 57 **B. J. Hunt, H. A. Doughty, G. Majumdar, A. Coplestone, S. Kerslake, N. Buchanan, G. Hughes, M. Khamashta**
Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) in high risk pregnancies
Thromb Haemost, 1997; 77: 39-43
- 58 **N. Folkeringa, J. L. P. Brouwer, F. J. Korteweg, N. J. G. M. Veeger, J. J. H. M. Erwich, J. P. Holm, J. van der Meer**
Reduction of high fetal loss rate by anticoagulant treatment during pregnancy in antithrombin, protein C or protein S deficient women
Br J Haematol, 2007; 136: 656-661

- 59 **B. Brenner, R. Hoffman, H. Carp, M. Dulitsky, J. Younis, L.I.V.E. – E.N.O.X. Investigators**
Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study
J Thromb Haemost, 2005; 3: 227-229
- 60 **H. Carp, M. Dolitzky, A. Inbal**
Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia
J Thromb Haemost, 2003; 1: 433-438
- 61 **T. C. Li, T. Iqbal, B. Anstie, J. Gillham, S. Amer, K. Wood, S. Laird**
An analysis of the pattern of pregnancy loss in women with recurrent miscarriage
Fertil Steril, 2002; 78: 1100-1106
- 62 **B. Kemkes-Matthes**
Orale Antikoagulanzen vom Cumarintyp
Hamostaseologie, 2004; 24: 279-285
- 63 **J. Hirsh, V. Fuster**
Guide to anticoagulant therapy. Part 2: Oral anticoagulants. American Heart Association
Circulation, 1994; 89: 1469-1480
- 64 **F. Oehmke**
Pharmakotherapie in Gynäkologie und Geburtshilfe: Antikoagulation
Aus M. Kirschbaum, K. Münstedt: Checkliste Gynäkologie und Geburtshilfe
Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, 2005; 2. Auflage, S. 100-105
- 65 **S. Stone, B. J. Hunt, M. A. Khamashta, S. J. Bewley, C. Nelson-Piercy**
Primary antiphospholipid syndrome in pregnancy: an analysis of outcome in a cohort of 33 women treated with a rigorous protocol
J Thromb Haemost, 2005; 3: 243-245

66 M. J. Manco-Johnson

Risk of stratified therapies for antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: is tailored treatment ready for prime time?

J Thromb Haemost, 2005; 3: 240-242

67 S. M. Bates, I. A. Greer, I. Pabinger, S. Sofaer, J. Hirsh and American College of Chest Physicians

Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)

Chest, 2008; 133: 844S-886S

68 Rai, H. Cohen, M. Dave, L. Regan

Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant Women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies)

BMJ, 1997; 314: 253-257

69 J.-C. Gris, E. Mercier, I. Quéré, G. Lavigne-Lissalde, E. Cochery-Nouvellon, M. Hoffet, S. Ripart-Neveu, M.-L. Tailland, M. Dautat, P. Marès

Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder.

Blood, 2004; 103: 3695-3699

70 I. Pabinger, R. Vormittag

Thrombophilia and pregnancy outcomes

J Thromb Haemost, 2005; 9: 1603-1610

- 71 **W. A. Wilson, A. E. Gharavi, T. Koike, M. D. Lockshin, D. W. Branch, J. C. Piette, R. Brey, R. Derksen, E. N. Harris, G. R. Hughes, D. A. Triplett, M. A. Khamashta**
International Consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop
Arthritis Rheum, 1999; 42: 1309-1311
- 72 **B. T. Oshiro, R. M. Silver, J. R. Scott, H. Yu, D. W. Branch**
Antiphospholipid antibodies and fetal death
Obstet Gynecol, 1996; 87: 489-493
- 73 **M. von Depka, U. Nowak-Göttl, R. Eisert, C. Dieterich, M. Barthels, I. Scharrer, A. Ganser, S. Ehrenforth**
Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism
Blood, 2000; 96: 3364-3368
- 74 **P. Clark, I. A. Greer, I. D. Walker**
Interaction of the protein C/protein S anticoagulant system, the endothelium
And pregnancy
Blood Rev, 1999; 13: 127-146
- 75 **M. J. Kupferminc, A. Eldor, N. Steinman, A. Many, A. Bar-Am, A. Jaffa, G. Fait, J. B. Lessing**
Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy
N Engl J Med, 1999; 340: 9-13
- 76 **I. Krabbendam, G. A. Dekker**
Pregnancy outcome in patients with a history of recurrent spontaneous miscarriages and documented thrombophilias
Gynecol Obstet Invest, 2004; 57: 127-131

- 77 **M. Kashanian, A. R. Akbarian, H. Baradaran, S. H. Shabandoust**
Pregnancy outcome following a previous spontaneous abortion
(miscarriage)
Gynecol Obstet Invest, 2006; 61: 167-170
- 78 **C. Y. Vossen, F. E. Preston, J. Conard, J. Fontcuberta, M. Makris, F. J. M. van der Meer, I. Pabinger, G. Palareti, I. Scharrer, J. C. Souto, P. Svensson, I. D. Walker, F. R. Rosendaal**
Hereditary thrombophilia and fetal loss: a prospective follow-up study
J Thromb Haemost, 2004; 2: 592-596
- 79 **U. B. Knudsen, V. Hansen, S. Juul, N. J. Secher**
Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1991; 39: 31-36
- 80 **M. Breckwoldt**
Entwicklungs- und Nidationsstörungen der Schwangerschaftsanlage
Aus M. Breckwoldt, M. Kaufmann, A. Pfeleiderer: Gynäkologie und
Geburtshilfe
Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2008; 5. Auflage, S. 404-411
- 81 **G. Alguel, R. Vormittag, R. Simanek, P. A. Kyrle, P. Quehenberger, C. Mannhalter, P. Husslein, I. Pabinger**
Preeclampsia and pregnancy loss in women with a history of venous
thromboembolism and prophylactic low-molecular-weight heparin (LMWH)
during pregnancy
Thromb Haemost, 2006; 96: 285-289
- 82 **I. Pabinger, H. Grafenhofer, A. Kaider, P. A. Kyrle, P. Quehenberger, C. Mannhalter, K. Lechner**
Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women
with a history of venous thrombosis
J Thromb Haemost, 2005; 3: 949-954

83 M. Breckwoldt, H. Schneider

Schwangerschaftsunabhängige Erkrankungen: Endokrines System

Aus M. Breckwoldt, M. Kaufmann, A. Pfeleiderer: Gynäkologie und Geburtshilfe

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, 2008; 5. Auflage, S. 357-361

84 Parkhofer, R. Landgraf, B. Görke

Diabetes mellitus

Aus W.E. Berdel, M. Böhm, M. Classen, V. Diehl, K. Kochsiek, W. Schmiegel

Urban & Fischer Verlag München – Jena, 2004; 5. Auflage, S. 1531-1561

85 G. Roth

Erkrankungen in der Schwangerschaft: Diabetes mellitus in der Schwangerschaft

Aus M. Kirschbaum, K. Münstedt: Checkliste Gynäkologie und Geburtshilfe

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, 2005; 2. Auflage, S. 264-269

86 J. Galle, E. Heidbreder, A. Schwarting, C. Wanner

Niere und Hypertonie

Aus W.E. Berdel, M. Böhm, M. Classen, V. Diehl, K. Kochsiek, W. Schmiegel

Urban & Fischer Verlag München – Jena, 2004; 5. Auflage, S. 1693-1709

87 M. J. Kupferminc, G. Fait, A. Many, D. Gordon, A. Eldor, J. B. Lessing

Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations

Obstet Gynecol, 2000; 96: 45-49

88 M. B. Fausett, M. Vogtlander, R. M. Lee, M. S. Esplin, D. W. Branch, G. M. Rodgers, R. M. Silver

Heparin-induced thrombocytopenia is rare in pregnancy

Am J Obstet Gynecol, 2001; 185: 148-152

89 M. Breckwoldt, A. Pfeiderer

Regelwidrige Schwangerschaftsdauer: Frühgeburt

Aus M. Breckwoldt, M. Kaufmann, A. Pfeiderer: Gynäkologie und Geburtshilfe

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, 2008; 5. Auflage, 459-460

90 H. T. Sørensen, S. P. Johnsen, H. Larsen, L. Pedersen, G. L. Nielsen, M. Møller

Birth outcomes in pregnant women treated with low-molecular-weight heparin

Acta Obstet Gynecol Scand, 2000; 79: 655-659

91 Resch, S. Gallistl, J. Kutschera, C. Mannhalter, W. Muntean, W. D. Mueller

Thrombophilic polymorphisms - factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations - and preterm birth

Wien Klin Wochenschr, 2004; 116: 622-626

92 C. Härtel, S. von Otte, J. Koch, P. Ahrens, E. Kattner, H. Segerer, J. Möller, K. Diedrich, W. Göpel

Polymorphisms of haemostasis genes as risk factors for preterm delivery

Thromb Haemost, 2005; 94: 88-92

93 M. Voigt, D. Olbertz, C. Fusch, D. Krafczyk, V. Briese, K. T M Schneider

Zum Einfluss von vorausgegangenen Schwangerschaftsabbrüchen, Aborten und Totgeburten auf die Rate Neugeborener mit niedrigem Geburtsgewicht und Frühgeborener sowie auf die somatische Klassifikation der Neugeborenen

Z Geburtshilfe Neonatol, 2008; 212: 5-12

94 O. Basso, J. Olsen, K. Christensen

Risk of preterm delivery, low birthweight and growth retardation following spontaneous abortion: a registry-based study in Denmark

Int J Epidemiol, 1998 ; 27: 642-646

95 R. Steldinger, Th. Klosterhalfen

Regelwidrige Schwangerschaftsdauer

Aus M. Stauber, Th. Weyerstahl (Hrsg.): Gynäkologie und Geburtshilfe

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, 2007; 3. Auflage, S.645-649

96 M. Hoke, P. A. Kyrle, K. Philipp, I. Pabinger, A. Kaider, V. Schönauer, P. Quehenberger, S. Eichinger

Prospective evaluation of coagulation activation in pregnant women receiving low-molecular-weight heparin

Thromb Haemost, 2004; 91: 935-940

97 M. A. Rodger, S. R. Kahn, A. Cranney, A. Hodsman, M. J. Kovacs, A. M. Clement, A. Lazo-Langner, W. M. Hague, T.I.P.P.S. Investigators

Long-term dalteparin in pregnancy not associated with a decrease in bone mineral density: substudy of a randomized controlled trial

J Thromb Haemost, 2007; 5: 1600-1606

10 Anhang

Erfassungsbogen

Schwangerschaftsverlauf und kindliches Outcome nach prophylaktischer Heparin-Dauerapplikation bei Patientinnen mit anamnestisch schweren Schwangerschaftskomplikationen

Version vom 08.02.2006

Ziel der Arbeit:

- Retrospektive Analyse von Schwangerschaftsverlauf und kindlichem Outcome nach prophylaktischer Heparin-Dauerapplikation bei Patientinnen mit anamnestisch schweren Schwangerschaftskomplikationen (rezidivierende Aborte, Fruchttod, Wachstumsretardierung, schwere Präeklampsie)
- Ermittlung spezifischer Nebenwirkungen

Klin. Daten:

Laufende Nummer

Name

Vorname

Geburtsdatum

Anamnese

Größe

Gewicht vor Gravidität

BMI vor Gravidität

Gravidität

Parität (außer aktueller Grav.)

Anzahl lebend geborener Kindes (außer aktueller Grav.)

Lebend geborene Kinder in welcher SSW, ggf. Größe, Gewicht
ggf. Anzahl Abruptiones

 kindl. Fehlbildung bei Abruption?
 (was?)

ggf. Anzahl Eileiter-Schwangerschaften

Z.n. Sectio ?

Z.n. vaginal operativer Entbindung (Vakuum, Zange)?

eigene schwere Vorerkrankung ?

 relevante gynäkologische Operationen (z.B. Septum?)
 wann?

eigene kardiovaskuläre Erkrankungen?

was ?

Kaukasier ?

Komplikationen in vorausgegangenen Schwangerschaften

 Anzahl Aborte insgesamt

 davon Aborte <12+0.SSW

 Aborte >12+1. <24+0.SSW

 Fruchttod (>24.SSW)

 Kindliche Fehlbildungen ?

 Schwere Wachstumsretardierung (<5. Perzentile)

 Präeklampsie / Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH)?

 Gestationsdiabetes ?

 sonstiges

Schwangerschaft mit Heparin

 Indikation prophylaktisch?

 Indikation therapeutisch?

 nachgewiesene Thrombophilie ?

 Zusätzlich ASS in Schwangerschaft?

 Heparin ab welcher Schwangerschaftswoche?

 Präparat ?

 Entbindungsdosis?

Komplikationen in Schwangerschaft bei Heparinanwendung

Abort in Gravidität unter Heparin?

Abort in welcher SSW?

Z.n. positiver Herzaktion?

Pathologische Untersuchung bzw. Karyotyp durchgeführt?

Kindliche Ursache (Fehlbildung, Chromosomenanomalie etc) ermittelt?

Kindliche Ursache ausgeschlossen (Pathologiebefund)?

Maternale, unabhängige Ursache ermittelt (vorz. Blasensprung etc)?

Maternale, abhängige Ursache ermittelt (Plazentainsuffizienz)?

Idiopathisch ?

Blutung ?

Blutung bedrohlich?

HIT ?

Thromboembolisches Ereignis?

Gestationsdiabetes?

SIH /Präeklampsie

Sonstige Schwangerschafts-Pathologie ?

was?

Sonst. Medikamente in Grav?

ggf. was?

Entbindung in Schwangerschaft mit Heparin

Maternales Entbindungsgewicht?

Entbindungsmodus spontan?

Sectio?

Kindliche Indikation?

Mütterliche Indikation?

Mütterlicher Wunsch?

ggf. warum?

vaginal operative Entbindung?

Schwangerschaftswoche

Geschlecht Kind

Gewicht Kind

Größe Kind

APGAR

Kopfumfang Kind

Fehlbildung/Retardierung Kind

Komplikationen in Wochenbett bei Heparinanwendung

Blutung?

RR postpartal

Hb-Wert postpartal (ggf. auch Hb-Wert präpartal)

Thromboembolisches Ereignis?

Osteopenie

Osteopenie trotz Calcium?

Erklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Friederike Dorothea Flögel

Gießen, April 2010

11 Danksagung

Diese Arbeit entstand am Interdisziplinären Schwerpunkt für Hämostaseologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH (Standort: Gießen) unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Bettina Kemkes-Matthes.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Kemkes-Matthes für die Überlassung des spannenden Themengebietes, die zahlreichen Gespräche, aus denen viele Anregungen zur Weiterentwicklung dieser Arbeit entstanden sind, für die Möglichkeit zur Teilnahme an Kongressen und die herzliche menschliche und großzügige Unterstützung.

Des Weiteren danke ich Herrn Dr. Fischer, Frau Nees, Frau Rossi und Frau Kelm des Interdisziplinären Schwerpunktes für Hämostaseologie des Universitätsklinikums Gießen, die jederzeit für Fragen und organisatorische Angelegenheiten hilfsbereit zur Verfügung standen.

Mein Dank gilt Herrn Dr. Bohlmann von der Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Frau PD Dr. Grüßner und den Mitarbeitern vom Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Gießen für die Überlassung und Bearbeitung der Patientinnenakten sowie den Mitarbeitern der Gerinnungsambulanz für die freundliche Einführung in das Archiv- und Aktensystem.

Herrn Pabst vom Institut für medizinische Informatik und Herrn Merz vom Bender Institute of Neuroimaging der Universität Gießen danke ich für die Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung der Arbeit.

Danke all denen, die sich bereit erklärten diese Arbeit Korrektur zu lesen.

Besonders danken möchte ich meiner Familie und Anja, durch deren Unterstützung diese Arbeit erst möglich wurde.

edition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5629-2



9 78 3 8359 5629 2