

**FRAUEN MIT UND OHNE HEPARIN
WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT:
Vergleich von Geburt und Wochenbett**

ANJA KNOSPE

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



édition 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

**Frauen mit und ohne Heparin
während der Schwangerschaft:
Vergleich von Geburt und Wochenbett**

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

vorgelegt von

Anja Knospe
aus Frankfurt (Oder)

Gießen 2010

Aus dem Interdisziplinärem Schwerpunkt für Hämostaseologie

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

des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH

Standort: Gießen

Gutachter:

Frau Prof. Dr. Kemkes-Matthes

Gutachter:

Herr Prof. Dr. Axt-Fliedner

Tag der Disputation

22.11.2010

Meinen Eltern und Frieda

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	5
1.1 Thromboserisiko in der Schwangerschaft	5
1.2 Thrombophile Diathesen	6
1.2.1 Faktor V Leiden Mutation, aPC - Resistenz	7
1.2.2 Prothrombin - Polymorphismus	8
1.2.3 MTHFR - Polymorphismus	8
1.2.4 Antithrombin - Mangel	8
1.2.5 Protein C - Mangel	8
1.2.6 Protein S - Mangel	9
1.2.7 Antiphospholipid - Antikörper	9
1.3 Ursache von Aborten	9
1.4 Möglichkeiten der Antikoagulation	10
1.4.1 Kumarinderivate	11
1.4.2 Unfraktioniertes und niedermolekulares Heparin	11
1.4.3 Unfraktioniertes vs. niedermolekulares Heparin	13
1.4.4 Zusammenfassung	14
1.5 Zielsetzung	15
2 Patienten	16
2.1 Patientinnengruppe	16
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	16
2.3 Vergleichsgruppe	16
3 Methoden	17
3.1 Datenerhebung	17
3.2 Fragebogen	17
3.3 Heparindosierung	19
3.4 Statistische Auswertung	22

4 Ergebnisse	23
4.1 Vorerkrankungen	23
4.1.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen	23
4.1.2 Gynäkologische Vorerkrankungen oder Voroperationen	25
4.1.3 Sonstige Vorerkrankungen	26
4.2 Vorschwangerschaften	28
4.2.1 Aborte	28
4.2.2 Wachstumsretardierung	30
4.2.3 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) / Präeklampsie	30
4.2.4 Gestationsdiabetes	30
4.2.5 Sonstige Schwangerschaftskomplikationen	31
4.2.6 Entbindungsmodus	32
4.3 Aktuell untersuchte Schwangerschaften	33
4.3.1 Abort	35
4.3.2 Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT II)	38
4.3.3 Wachstumsretardierung	38
4.3.4 Blutung	38
4.3.5 Thromboembolisches Ereignis	38
4.3.6 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) / Präeklampsie	38
4.3.7 Gestationsdiabetes	38
4.3.8 Osteopenie	39
4.3.9 Sonstige Schwangerschaftsauffälligkeiten	39
4.4 Geburt	40
4.4.1 Spontangeburt	41
4.4.2 Zangengeburt / Vaginale Extraktion	41
4.4.3 Sectio	41
4.4.4 Dauer der Schwangerschaft	41
4.4.5 Geschlecht des Kindes	42

4.5 Wochenbett	43
4.5.1 Postpartale Blutung	43
4.5.2 Thromboembolie	43
4.5.3 Sonstige Auffälligkeiten im Wochenbett	43
5 Darstellung von Zusammenhängen	45
5.1 Korrelation Heparin und Schwangerschaftsverlauf in der Patientinnengruppe	45
5.1.1 Abort	45
5.1.2 Heparininduzierte Thrombozytopenie	47
5.1.3 Wachstumsretardierung	47
5.1.4 Blutung	47
5.1.5 Thromboembolische Ereignisse	48
5.1.6 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) / Präeklampsie	49
5.1.7 Gestationsdiabetes	49
5.1.8 Osteopenie	50
5.1.9 Sonstige Auffälligkeiten	50
5.2 Korrelation Heparin und Geburt in der Patientinnengruppe	52
5.2.1 Spontangeburt	52
5.2.2 Geburt per Zange / Vaginale Extraktion	52
5.2.3 Geburt per Sectio	52
5.2.4 Dauer der Schwangerschaft	53
5.3 Korrelation Heparin und Wochenbett in der Patientinnengruppe	54
5.3.1 Postpartale Blutung	54
5.3.2 Thromboembolisches Ereignis	55
5.3.3 Sonstige Wochenbettpathologie	55
5.4 Vergleich Patientinnengruppe und Kontrollgruppe	57
5.4.1 Spontangeburt	57
5.4.2 Geburt per Zange / Vaginale Extraktion	57
5.4.3 Geburt per Sectio	57
5.4.4 Dauer der Schwangerschaft	57

5.4.5	Postpartale Blutung	58
5.4.6	Postpartales Thromboembolisches Ereignis	58
5.4.7	Sonstige Wochenbettauffälligkeiten	58
5.5	Vergleich Vorschwangerschaften und aktuelle Schwangerschaft	59
5.5.1	Abort	59
5.5.2	Weitere Schwangerschaftskomplikationen	60
5.5.3	Geburt	61
6	Diskussion	62
6.1	aktuell untersuchte Schwangerschaft	63
6.1.1	Schwangerschaftsverlauf	63
6.1.2	Geburt	68
6.1.3	Wochenbett	71
6.2	Vergleich Vorschwangerschaften und aktuell untersuchte Schwangerschaften	72
7	Zusammenfassung	74
8	Summary	76
9	Literaturverzeichnis	77
10	Anhang	94
11	Danksagung	99
12	Lebenslauf	100

1 Einleitung

1.1 Thromboserisiko in der Schwangerschaft

Eine Thrombose ist eine Verlegung eines Blutgefäßes durch ein Gerinnsel (Thrombus). Überwiegend sind die venösen Gefäße der unteren Extremitäten betroffen. Unter einer Embolie versteht man die Verlegung anderer Gefäßabschnitte durch Ablösung und Verschleppung von Thrombusanteilen, häufigster Manifestationsort ist die Lungenstrombahn [1].

Die Entstehung von Thrombosen basiert auf der von Rudolf Virchow 1856 formulierten pathogenetischen Trias „Veränderung der Gefäßwand, Verlangsamung der Blutströmung und veränderte Zusammensetzung des Blutes“ [2]. Deren Gültigkeit ist bis heute unumstritten.

Eine Schwangerschaft stellt per se ein erhöhtes Thromboserisiko dar. Der veränderte Hormonhaushalt beeinflusst die Blutgerinnung derart, dass es zu einer Verschiebung des hämostaseologischen Gleichgewichtes kommt: Es zeigt sich eine Hyperkoagulabilität. Der Körper bereitet sich dadurch auf den plötzlichen Abbruch der plazentaren Perfusion vor, es resultiert eine bessere Blutstillung in den Gefäßen von Uterus und Plazenta unter der Geburt. Außerdem kann es mit fortschreitender Schwangerschaft zur Kompression von Beckenvenen durch den graviden Uterus kommen [3, 4]. Die Virchow'sche Trias ist selbstverständlich auch für die Entstehung von Thrombosen in der Schwangerschaft gültig.

Thromboembolien gehören zu den häufigsten Ursachen von Morbidität und Mortalität während der Schwangerschaft und im Puerperium. Insgesamt muss mit einer Phlebothrombose auf 0,5 bis 2 von 1000 bis 2000 Schwangerschaften gerechnet werden. Das bedeutet gegenüber gleichaltrigen nicht-graviden Frauen eine zwei- bis fünffache Steigerung [3, 6, 7, 8, 9]. Das Risiko, eine Thromboembolie zu entwickeln, ist nicht nur während der gesamten Schwangerschaft, sondern insbesondere in den ersten 6 Wochen postpartal erhöht [10, 11, 12].

Frauen mit Thrombosen in der Vorgeschichte haben ein drei- bis vierfach erhöhtes Rezidivrisiko während der Schwangerschaft. Mehrere Studien zeigen, dass 15 bis 25% der Thromboembolien Rezidivereignisse sind [10, 13, 14, 15, 16].

Der Entbindungsmodus scheint ebenfalls Einfluss auf das Thromboseentstehungsrisiko zu haben. So wiesen Ballem und Ginsberg et al. nach, dass das Risiko einer Thromboembolie bei vaginaler Entbindung am niedrigsten ist, doppelt so hoch bei elektiver Sectio und am höchsten bei Notsectio [6, 17].

1.2 Thrombophile Diathesen

Die Entstehung einer Thrombose wird von verschiedenen angeborenen oder erworbenen Risikofaktoren beeinflusst [1]. Die folgende Tabelle zeigt eine Aufstellung dieser Risikofaktoren:

Tab. 1.1: Thromboserisikofaktoren

Angeborenen Risikofaktoren	Erworbene Risikofaktoren
Faktor V Leiden-Mutation, aPC-Resistenz	Trauma und chirurgische Eingriffe
Prothrombin-Polymorphismus (G20210A)	Immobilisation
MTHFR-Polymorphismus (C677T)	Höheres Lebensalter
Antithrombin-Mangel	Maligne Erkrankungen
Protein C-Mangel	Vorausgegangene Thrombose
Protein S-Mangel	Schwangerschaft und Wochenbett
Faktor XII-Mangel	Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie
Plasminogen-Mangel	Antiphospholipid-Antikörper
Dysfibrinogenämie	Milde bis mäßige Hyperhomozysteinämie
Homozygote Homozysteinurie	

Erhöhte Spiegel der Faktoren VIII:c, IX und XI sowie von Fibrinogen gelten als wahrscheinlich angeboren, können aber auch im Rahmen von Akute-Phase-Reaktionen ansteigen.

Hereditäre thrombophile Diathesen erhöhen das Risiko thromboembolischer Ereignisse in der Schwangerschaft sowie im Puerperium. Allerdings haben nicht alle thrombophilen Diathesen das gleiche thrombogene Risiko. Die Faktor V Leiden-Mutation und der Prothrombin-Polymorphismus sind beispielsweise mit einem geringeren Risiko assoziiert als der Antithrombin-Mangel [25, 26, 27, 28, 29, 30].

Es ist mittlerweile auch bekannt, dass thrombophile Diathesen das Outcome der Schwangerschaft beeinflussen. So treten bei schwangeren Frauen mit Thrombophilie vermehrt Aborte, zum Teil auch rezidivierende Aborte, Präeklampsien, Plazentaablösungen und intrauterine Wachstumsretardierungen auf [25, 27, 28, 29, 30, 31].

Es darf nicht unbeachtet gelassen werden, dass die einzelnen thrombophilen Diathesen keineswegs selten sind. So ist im klinischen Alltag mit Kombinationen von Thrombophilien zu rechnen, die ein deutlich erhöhtes Thromboserisiko aufweisen [9].

Die häufigsten in der Tabelle genannten thrombophilen Diathesen werden im Folgenden kurz beschrieben, insbesondere im Hinblick auf die ihre Auswirkung in der Schwangerschaft.

1.2.1 Faktor V Leiden Mutation, aPC - Resistenz

Die aPC - Resistenz stellt die häufigste angeborene thrombophile Gerinnungsstörung dar und ist ein wichtiger Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse in der Schwangerschaft [9, 11, 18, 19]. Die molekulargenetische Grundlage ist eine Punktmutation im Faktor V Gen. Nach dem Ort der Entdeckung wird diese Veränderung Faktor V Leiden-Mutation genannt und ist für circa 95% aller Fälle von aPC - Resistenz verantwortlich [20]. Allgemein wird bei Trägern der Faktor V Leiden-Mutation in heterozygoter Ausprägung von einem 5 bis 10-fach erhöhten und in homozygoter Ausprägung von einem etwa 80-fach erhöhten Thromboserisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung ausgegangen [21].

1.2.2 Prothrombin - Polymorphismus (G20210A)

Der Prothrombin - Polymorphismus ist die zweithäufigste thrombophile Diathese. Durch Austausch von Guanin zu Adenin im Faktor-II-Gen kommt es phänotypisch zu erhöhter Plasmakonzentration von Prothrombin, ohne Einfluss auf die Funktion als Vorstufe von Thrombin [20]. Somit erhöht sich das prokoagulatorische Potenzial. Insbesondere während Schwangerschaft und Wochenbett ist das Risiko, eine Thromboembolie zu entwickeln, erhöht [9].

1.2.3 MTHFR - Polymorphismus (C677T)

Ein Polymorphismus der Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) bedeutet, dass die Funktion des Enzyms vermindert sein kann, das Risiko einer Thromboembolie ist damit noch nicht gegeben. In Verbindung mit einer nachgewiesenen Hyperhomozysteinämie steigt allerdings das Risiko von arteriellen und venösen thromboembolischen Ereignissen [22]. Laut einer Studie von Rey et al. ist der MTHFR - Polymorphismus ohne erhöhten Homozysteinspiegel nicht mit Aborten assoziiert [23].

1.2.4 Antithrombin - Mangel

Antithrombin ist der wichtigste Thrombininhibitor, hemmt aber auch andere Gerinnungsfaktoren. Der hereditäre Antithrombin - Mangel ist selten, hat aber das höchste Thromboserisiko [20]. Antithrombin hat zwei Bindungsstellen: eine für Thrombin und eine für Heparin. Durch Bindung an Heparin wird die gerinnungshemmende Wirkung von Antithrombin 1000fach verstärkt. Rey et al. berichten, dass Antithrombin - Mangel nicht mit Aborten assoziiert ist [23].

1.2.5 Protein C - Mangel

Protein C entfaltet seine antithrombotische Wirkung durch proteolytische Inaktivierung von Faktor Va und Faktor VIIIa. Ein heterozygoter Protein C - Mangel führt meist zu etwa 50-prozentiger Aktivitätsminderung und erhöht somit das thrombogene Potenzial [20]. Auch Protein C - Mangel ist nach Rey et al. nicht mit gehäuftem Auftreten von Aborten assoziiert [23].

1.2.6 Protein S - Mangel

Protein S dient als Kofaktor für Protein C, die Inaktivierung der Faktoren Va und VIIIa wird beschleunigt [20]. Protein S - Mangel gilt als Risikofaktor für die Entstehung von Thrombosen, insbesondere, wenn weitere Risikofaktoren wie zum Beispiel Schwangerschaft hinzukommen.

1.2.7 Antiphospholipid - Antikörper

Ein Antiphospholipid - Syndrom gilt als nachgewiesen, wenn thromboembolische Komplikationen oder gehäuft Aborte vorliegen und gleichzeitig ein so genanntes Lupusantikoagulanzen allein oder in Kombination mit Antikardiolipin - Antikörpern nachgewiesen wird.

Lupusantikoagulanzen sind eine heterogene Gruppe erworbener Autoantikörper, die gegen Komplexe aus negativ geladenen Phospholipiden und Proteinen gerichtet sind. Neben venösen und arteriellen Thrombosen sind Lupusantikoagulanzen eine Ursache für Aborte und Totgeburten [20]. Bei Frauen mit einem erworbenen Antiphospholipid - Syndrom sind Aborte in bis zu 90% der Fälle beschrieben worden [24]. Wiederholte Spontanaborte stellen eine Komplikation vom Antiphospholipid - Syndrom dar. Ursache dafür sind Thrombosen und Infarkte der Plazentagefäße [25].

1.3 Ursache von Aborten

Eine erfolgreiche Schwangerschaft ist von vielen Faktoren abhängig. Wichtig ist vor allem eine ausreichende uteroplazentare Blutzirkulation. Thrombotische Komplikationen an der fetomaternalen Schranke können zu fetaler Unterversorgung führen und somit das Auftreten von Aborten, Plazentaablösungen oder Frühgeburten begünstigen [32, 33].

Spontanaborte sind ein häufiges Problem von schwangeren Frauen. Über 10% der nachgewiesenen Schwangerschaften enden mit einem Spontanabort, bis zu 5% der Frauen haben 2 oder mehr Aborte und 1 bis 2% der Frauen erleiden sogar 3 oder mehr Fehlgeburten [25, 34].

Es ist bekannt, dass das Auftreten von Aborten multifaktoriell bedingt ist. Zu den etablierten Ursachen gehören anatomische Besonderheiten der Gebärmutter wie septierter Uterus oder Uterus duplex, endokrinologische Störungen (Hypothyreose, Hyperprolaktinämie, polyzystisches Ovarsyndrom) sowie Autoimmunerkrankungen. Genetische Veränderungen sind insbesondere für Aborte im ersten Trimenon verantwortlich [34, 35].

Auffällig ist, dass Frauen mit thrombophilen Diathesen, wie zum Beispiel Faktor V Leiden-Mutation oder Antiphospholipidsyndrom, ein erhöhtes Risiko haben, einen Abort zu erleiden. Insbesondere wiederholte Spontanaborte sind in diesem Kollektiv gehäuft:

50 bis 60% der Frauen mit rezidivierenden Spontanaborten haben thrombophile Diathesen, aber nur 20% der Frauen mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf [36]. In einer Studie von Mello et al. [37] lag die Häufigkeit einer aPC - Resistenz bei Frauen mit Abortvorgeschichte mit 23,5% deutlich höher als in der Kontrollgruppe (3,8%).

Die Ursache von Aborten und speziell rezidivierenden Spontanaborten bei Frauen mit thrombophilen Diathesen ist wahrscheinlich in der gestörten fetomaternalen Durchblutung zu finden. In zahlreichen Untersuchungen dazu konnten lokale Mikrothrombosen in der Plazenta beobachtet werden [27, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46].

Die meisten Fehlgeburten ereignen sich im ersten Trimenon. Bei Frauen mit thrombophilen Diathesen scheint das Abortrisiko im zweiten und dritten Trimenon besonders hoch zu sein. [25, 34].

1.4 Möglichkeiten der Antikoagulation

Auf Grund der gehäuften Schwangerschaftskomplikationen bei Frauen mit bekannten thrombophilen Diathesen erscheint es sinnvoll, eine Thromboseprophylaxe während der Schwangerschaft und im Wochenbett durchzuführen. Eine effektive Prävention und Behandlung von venösen Thromboembolien in der

Schwangerschaft ist wichtig, um die maternale Mortalität und Morbidität zu senken [47].

Als Antikoagulanzen stehen prinzipiell Kumarinderivate, unfraktioniertes Heparin sowie niedermolekulares Heparin zur Verfügung; diese werden im Folgenden kurz beschrieben.

1.4.1 Kumarinderivate

Kumarinderivate wie Phenprocoumon und Warfarin gehören zu den Vitamin K-Antagonisten. Sie binden statt an Vitamin K an das Enzym Vitamin K1-Epoxid-Reduktase, blockieren es und hemmen so kompetitiv die Bildung von Gerinnungsfaktoren. Betroffen sind davon die Vitamin K-abhängigen Faktoren II, VII, IX und X [48].

Kumarinderivate sind jedoch plazentagängig und treten auch in die Muttermilch über. Im ersten Trimenon ist das Risiko einer kumarininduzierten Embryopathie am höchsten, im zweiten und dritten Trimenon kann es zu Störungen im zentralen Nervensystem, zu Augenfehlbildungen und zur mentalen Retardierung kommen. Aus diesen Gründen ist die Gabe von Kumarinderivaten während der Schwangerschaft kontraindiziert [26, 27, 48, 49, 50, 51].

1.4.2 Unfraktioniertes und niedermolekulares Heparin

Aufbau

Heparin ist eine körpereigene Substanz, die sich in Verbindung mit Histamin in den Mastzellen findet. Heparin ist aus Mukopolysaccharidketten aufgebaut, die aus Glukuronsäuremolekülen, Iduronsäuremolekülen und D - Glukosaminen bestehen. In Abhängigkeit von Zuckerart, Kettenlänge und Grad der Sulfatierung zeigt das Heparinpolymer eine beträchtliche Variabilität. Dementsprechend kann unfraktioniertes Heparin ein Molekulargewicht von 3000 bis 30000 Dalton haben. Das mittlere Molekulargewicht von unfraktioniertem Heparin liegt bei 15000 Dalton.

Unfraktioniertes Heparin ist das Ausgangsprodukt für niedermolekulares Heparin. Durch Spaltung der Mukopolysaccharidketten hat niedermolekulares Heparin ein mittleres Molekulargewicht von 4000 bis 5000 Dalton [34, 48].

Wirkmechanismus

Heparine binden an körpereigenes Antithrombin, welches seinerseits aktivierte Gerinnungsfaktoren wie Thrombin und Faktor Xa inhibiert. Die Wirkung von Antithrombin wird durch Bindung an Heparin um den Faktor 1000 verstärkt.

Die unterschiedliche Wirkung von unfraktioniertem und niedermolekularem Heparin beruht auf der unterschiedlichen Kettenlänge der Polysaccharide. Für die Hemmung von Thrombin ist eine Komplexbildung aus Heparin, Antithrombin und Thrombin unerlässlich. Diese Komplexbildung kann aber nur dann erfolgen, wenn die Heparinmoleküle aus mehr als 18 Sacchariden bestehen. Unfraktioniertes Heparin erfüllt diese Bedingung und kann somit nicht nur den Gerinnungsfaktor Xa inhibieren, sondern auch Thrombin. Im Gegensatz dazu hemmen niedermolekulare Heparine den Faktor Xa selektiv, da sie zwar an Antithrombin binden können, aber nicht die erforderliche Kettenlänge aufweisen, um zusätzlich noch Thrombin zu inhibieren [34, 48].

Weitere Eigenschaften

Die Applikation von Heparin erfolgt intravenös bzw. subcutan. Die Halbwertszeit liegt bei unfraktioniertem Heparin bei 1 bis 2 Stunden, niedermolekulare Heparine weisen eine Halbwertszeit von 3 bis 4 Stunden auf. Die Bioverfügbarkeit ist bei subcutaner Verabreichung bei den niedermolekularen Heparinen mit 85 bis 95% deutlich höher als bei unfraktioniertem Heparin (15 bis 30%). Beide Heparinarten können sowohl zur Prophylaxe als auch zur Therapie von thromboembolischen Ereignissen eingesetzt werden, wobei die Häufigkeit der Applikation unterschiedlich ist: Zur Prophylaxe ist eine zwei- bis dreimalige subcutane Injektion pro Tag von unfraktioniertem Heparin erforderlich, niedermolekulare Heparine dagegen müssen nur einmal täglich gegeben werden. Bei therapeutischer Indikation ist eine kontinuierliche intravenöse Applikation von unfraktioniertem

Heparin notwendig. Im Gegensatz dazu reicht bei niedermolekularen Heparinen eine ein- oder zweimalige subcutane Injektion pro Tag für therapeutische Indikationen aus [34, 48, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59].

1.4.3 Unfraktioniertes Heparin vs. niedermolekulares Heparin

Weder unfraktioniertes noch niedermolekulares Heparin ist plazenta- oder muttermilchgängig. In mehreren Studien wurde das Wirkprofil von Heparinen speziell während der Schwangerschaft untersucht. Die wichtigsten Aspekte werden nachfolgend erörtert:

Blutungen

Heparin kann prinzipiell das mütterliche Blutungsrisiko erhöhen [50]. Das fetale Blutungsrisiko bleibt von Heparin unbeeinflusst, da ein plazentarer Übergang nicht möglich ist [60]. Die Inzidenz von Blutungen unter niedermolekularen Heparinen variiert in den verschiedenen Studien, eine mögliche Ursache könnte in der großen Dosisvarianz in diesen Studien liegen [52]. Dennoch zeigen niedermolekulare Heparine im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin ein geringeres Blutungsrisiko [6, 52, 61].

Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT II)

Die gefürchtetste Nebenwirkung von Heparin ist die Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT II). Auch hier zeigt sich wieder in verschiedenen Untersuchungen, dass niedermolekulare Heparine eine deutlich geringere Inzidenz für eine HIT II aufweisen als unfraktioniertes Heparin [6, 50, 60, 61].

Osteopenie

Im Verlauf einer normalen Schwangerschaft nimmt die Knochendichte physiologischerweise um circa 3 bis 4% ab [62]. Eine Langzeitanwendung von Heparin in der Schwangerschaft kann diese Verringerung der Knochendichte forcieren und somit eine Osteoporose begünstigen [26, 60, 63, 64, 65]. Nach bisheriger Datenlage ist das Osteoporoserisiko bei Langzeitanwendung von niedermolekularen Heparinen deutlich niedriger einzustufen als bei unfraktioniertem Heparin [5, 6, 50, 61, 64, 66, 67, 68, 69].

1.4.4 Zusammenfassung

Kumarinderivate sind plazentagängig und können schwere Embryopathien verursachen. Ihr Einsatz während der Schwangerschaft ist daher nicht gerechtfertigt. Somit stellen Heparine die einzigen diskussionswürdigen Antikoagulanzen dar.

Heparin wird in der Schwangerschaft generell gut vertragen [49]. Es gibt wesentliche Vorteile von niedermolekularen Heparinen gegenüber unfraktioniertem Heparin: Auf Grund der längeren Halbwertszeit und besseren Bioverfügbarkeit ist nur eine ein- bis zweimalige Injektion pro Tag erforderlich [5, 25, 26, 27, 52, 70, 71]. Die Inzidenz von Komplikationen wie Blutungen, Heparininduzierter Thrombozytopenie sowie Osteoporose erweist sich unter der Anwendung von niedermolekularen Heparinen als deutlich geringer [5, 25, 26, 27, 50, 60, 71].

Insbesondere im Hinblick auf das Schwangerschafts - Outcome zeigt sich eine Sicherheit und Effektivität von Heparin [10, 26, 40, 61]. So haben mehrere unkontrollierte Studien ergeben, dass Frauen mit vorherigen Schwangerschaftskomplikationen unter Heparinbehandlung eine höhere Lebendgeburtenrate hatten [27, 72, 73].

Aktuell sind niedermolekulare Heparine als „Gold-Standard“ in der gerinnungshemmenden Therapie in der Schwangerschaft zu sehen [53, 80, 81]. Unklar war bisher noch, in welcher genauen Dosierung die Heparinapplikation erfolgen sollte [13, 41, 74, 75, 76, 77, 78, 79]. Eine generelle Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft ist nicht indiziert. Es sollte die individuelle Risikokonstellation berücksichtigt und danach entschieden werden [49, 74].

1.5 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Studie war, Schwangerschaftsverlauf und insbesondere Geburt und Wochenbett von Frauen, die während der Schwangerschaft mit Heparin behandelt wurden, zu untersuchen. Besonderes Augenmerk sollte dabei auf mögliche Komplikationen wie Blutungen, Thromboembolien, heparininduzierte Thrombozytopenie sowie Osteopenie gelegt werden.

Als Vergleich dienten die Vorschwangerschaften der Patientinnen, um das Outcome der Schwangerschaft unter Heparinapplikation besser beurteilen zu können.

Als zusätzliche Kontrollgruppe dienten gesunde Frauen mit normalem Schwangerschaftsverlauf.

2 Patienten

2.1 Patientinnengruppe

Insgesamt wurden 138 Frauen untersucht, alle hatten zwischen 1996 und 2007 eine Schwangerschaft unter Heparinbehandlung.

65 / 138 Frauen (47,1%) erhielten wegen rezidivierender Aborte in der Vorgeschichte während der Schwangerschaft Heparin. 73 / 138 Frauen (52,9%) bekamen Heparin während der Schwangerschaft, da sie in der Anamnese gehäuft Thrombosen, Infarkte oder rezidivierende Thrombophlebitiden hatten.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Patientinnengruppe inkludiert wurden Frauen, die niedermolekulares bzw. unfraktioniertes Heparin während der Schwangerschaft und bis zu 6 Wochen postpartal bekommen hatten. Weitere Ein- oder Ausschlusskriterien wurden nicht festgelegt.

2.3 Vergleichsgruppe

Als Vergleichsgruppe dienten 99 Frauen ohne anamnestisch bekannte thromboembolische Komplikationen und mit normalem Schwangerschaftsverlauf sowie erfolgreicher Geburt. Als weiteres Einschlusskriterium wurde festgelegt, dass während der gesamten Schwangerschaft einschließlich Wochenbett kein Heparin appliziert wurde.

3 Methoden

3.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung für die Patientinnengruppe basierte auf retrospektiver Auswertung von Patientenakten der Gerinnungsambulanz des Interdisziplinären Schwerpunktes für Hämostaseologie und des Zentrums für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen. Die Daten für die Vergleichsgruppe wurden aus Patientenakten der Gynäkologin Frau Dr. Andrea Esch, Bahnhofstraße 56, 35390 Gießen, erfasst.

3.2 Erhebungsbogen

Mit Hilfe eines Datenerhebungsbogens wurden folgende Parameter erhoben:

Daten zur Person

- Alter
- Größe
- Gewicht
- BMI

Daten zu Vorerkrankungen

- Lagen kardiovaskuläre Erkrankungen vor (Thrombosen, Infarkte, Lungenembolien, Thrombophlebitiden, Hypertonie, Herzvitien)?
- Lagen gynäkologische Erkrankungen vor (Myome, Ovarialzysten, Ovarialtumore, Uterusanomalien)?
- Erfolgten gynäkologische Operationen (Laparoskopien, Hysteroskopien / Kürrretagen)?
- Lagen sonstige Vorerkrankungen vor (insbesondere thrombophile Diathesen, sonstige)?
- Wurde eine thrombophile Diathese nachgewiesen?

Daten zu Schwangerschaften und deren Ausgang

- Anzahl der Schwangerschaften und Geburten (incl. Geburtsmodus)?
- Kam es zu Schwangerschaftsabbrüchen? Wie viele?
- Kam es zu extrauterinen Schwangerschaften?
- Kam es zu Aborten? In welchem Trimenon? Wie viele?
- Traten Schwangerschaftskomplikationen auf wie Wachstumsretardierung, Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) / Präeklampsie, Gestationsdiabetes oder sonstiges?

Daten zur aktuellen Schwangerschaft unter niedermolekularem Heparin

- Heparindosierung (therapeutisch oder prophylaktisch)?
- Welches Heparinpräparat wurde verwendet?
- Wurde zusätzlich ASS eingenommen?
- Kam es zum Abort unter Heparin? In welcher Schwangerschaftswoche? Welche Gründe lagen vor?
- Wurde eine Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) beobachtet?
- Traten Blutungen auf und waren diese bedrohlich?
- Gab es thromboembolische Ereignisse unter Heparin?
- Traten andere Komplikationen auf wie Wachstumsretardierung, Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) / Präeklampsie, Gestationsdiabetes oder sonstiges?
- Konnte eine Osteopenie beobachtet werden?
- Wurden zusätzliche Medikamente in der Schwangerschaft eingenommen? Welche?

Daten zur Geburt

- Wie war der Geburtsmodus (spontan, Sectio oder vaginale Extraktion)?
- In welcher Schwangerschaftswoche wurde das Kind geboren?
- Welches Geschlecht hat das Kind?

Daten zum Wochenbett

- Traten Blutungen auf?
- Kam es zu thromboembolischen Ereignissen?
- Gab es sonstige Auffälligkeiten?

3.3 Einteilung der Heparindosierung

Die während der Schwangerschaft verabreichte Heparindosis war abhängig vom Risikoprofil der einzelnen Patientinnen. Die Dosierung erfolgte in Anlehnung an die EThIG-Studie gewichts- und risikoadaptiert prophylaktisch oder therapeutisch.

Risikostufe I (gering erhöhtes Risiko) nach EThIG-Studie

- Gesicherte thrombophile Diathese (außer Antithrombin - Mangel) ohne Thromboembolieanamnese
- Zustand nach Thromboembolie mit nachweisbaren Triggerfaktoren ohne ausgeprägte Residuen (nicht assoziiert mit Gravidität, Antikonzeption oder Thrombophilie)
- Patientinnen mit mehreren Thromboserisikofaktoren (ohne nachweisbare thrombophile Diathese)
- Asymptomatische Patientinnen mit Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern

Risikostufe II (mäßig erhöhtes Risiko) nach EThIG-Studie

- Zustand nach Thromboembolie und Protein C - oder Protein S - Mangel, Faktor V Leiden - Mutation (FVL - Mutation) oder Prothrombin - Polymorphismus
- Zustand nach Thromboembolie in einer früheren Schwangerschaft ohne nachweisbare Ursache
- Zustand nach Thromboembolie unter oralen Kontrazeptiva ohne nachweisbare Ursache
- Antithrombin - Mangel Typ I und Typ II (ohne Typ II heparin binding site) ohne Thromboembolieanamnese

- Zustand nach rezidivierenden Thromboembolien mit nachweisbaren Triggerfaktoren (ohne dauerhafte Antikoagulation)
- Zustand nach rezidivierenden Aborten (>1) bei Antiphospholipid - Antikörpersyndrom (zusätzliche Gabe von Acetylsalicylsäure 100mg in der 12. bis 36. Schwangerschaftswoche)

Risikostufe III (stark erhöhtes Risiko) nach ETHIG-Studie

- Künstlicher Herzklappenersatz mit und ohne Thromboembolieanamnese
- Zustand nach Rezidivthromboembolie trotz suffizienter medikamentöser Thromboseprophylaxe
- Patientinnen unter dauerhafter oraler Antikoagulation
- Zustand nach Thromboembolie und Antithrombin - Mangel
- Zustand nach Thromboembolie in der aktuellen Schwangerschaft (ab Tag 11)
- Zustand nach Thromboembolie und Antiphospholipid - Antikörpersyndrom

Individuelle Auslöser, die die Risikoeinstufung beeinflussen können

- Sectio caesarea (bis 14 Tage postoperativ)
- Varicosis
- Immobilisierung
- Thrombophlebitis
- Sonstige Operationen
- Hyperemesis / Dehydratation
- Familiäre Thromboseneigung
- Lebensalter
- Adipositas
- Nikotinabusus
- „schwere“ Thromboembolie in der Vorgeschichte

Beginn und Dosierung der Heparinbehandlung richteten sich nach der individuellen Risikostufe:

Risikostufe I

- Beginn der Heparinbehandlung bei Auftreten zusätzlicher Risikofaktoren
- Behandlung im Wochenbett bis Tag 14 post partum
- Dosierung wie Risikostufe II (50-100 Anti-Faktor Xa-Einheiten / kg KG / Tag)

Risikostufe II

- Beginn der Heparinbehandlung bei Risikofeststellung
- Behandlungsende 6 Wochen postpartal
- Dosierung 50-100 Anti-Faktor Xa-Einheiten / kg KG / Tag

Risikostufe III

- Beginn der Heparinbehandlung bei Risikofeststellung, eventuell präkonzeptionell
- Behandlungsende 6 Wochen postpartal oder bis zur Umstellung auf Kumarinderivate
- Dosierung 100-150 Anti-Faktor Xa-Einheiten, in Sonderfällen bis 200 Anti-Faktor Xa-Einheiten /kg KG / Tag

Behandlung der Risikostufen I und II entspricht prophylaktischer, die der Risikostufe III therapeutischer Dosierung.

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der gewonnenen Daten wurde mit Unterstützung von Herrn Pabst vom Institut für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen (Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. T. Eikmann) durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte unter der Verwendung des Standard Software Paketes SPSS für Windows. Primär wurden die Daten mit Microsoft Excel erfasst und zur Weiterverarbeitung in SPSS transformiert.

Dabei kamen folgende statistische Verfahren zur Anwendung:

Die qualitativen Merkmale wurden in Form von absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Zur Erfassung der quantitativen Merkmale kamen Median, Mittelwert, Minimum und Maximum zur Anwendung. Querverbindungen zwischen zwei qualitativen Merkmalen wurden mit Hilfe von Kreuztabellen dargestellt und mittels Chi-Quadrat-Test auf einen Zusammenhang beurteilt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

Das Alter der Patientinnen (n=138) lag zwischen 22 und 48 Jahren mit einem Median von 35 und einem Mittelwert von $34,96 \pm 5,36$ Jahren.

Der BMI der Patientinnen lag zwischen 16,53 und 44,92 kg/m² mit einem Median von 23,77 und einem Mittelwert von $22,98 \pm 8,12$ kg/m².

Das Alter der Frauen der Vergleichsgruppe (n=99) lag zwischen 18 und 43 Jahren mit einem Median von 29 und einem Mittelwert von $29,56 \pm 5,36$ Jahren.

Der BMI der Frauen der Vergleichsgruppe lag zwischen 17,37 und 38,75 kg/m² mit einem Median von 22,98 und einem Mittelwert von $24,24 \pm 4,40$ kg/m².

4.1 Vorerkrankungen

Von allen 138 Patientinnen und allen 99 Frauen der Vergleichsgruppe wurden Daten zu Vorerkrankungen erhoben. Es erfolgte eine Aufteilung in kardiovaskuläre, gynäkologische und sonstige Erkrankungen (vgl. Methoden Seite 16).

4.1.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen

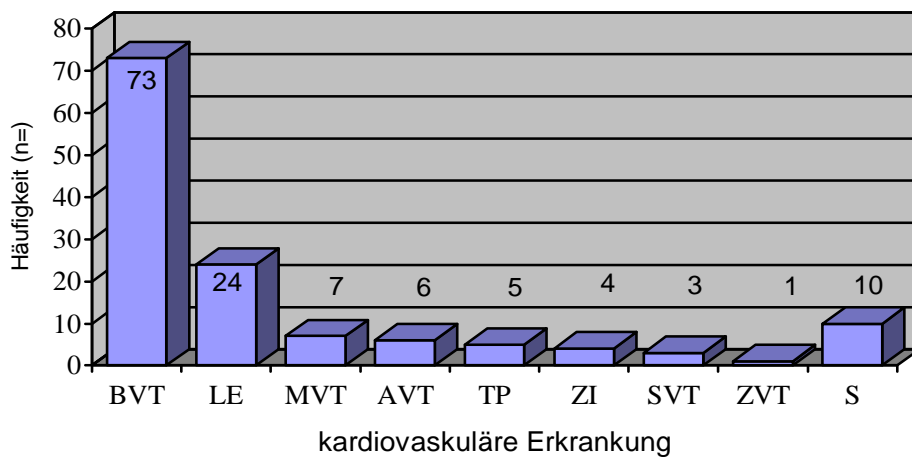
Bei 98/138 Patientinnen (71%) lagen zum Teil mehrere kardiovaskuläre Vorerkrankungen vor. 39/138 Patientinnen (28,3%) und alle Frauen der Kontrollgruppe (n=99) waren frei von kardiovaskulären Vorerkrankungen. Bei einer Frau (0,7%) aus der Patientinnengruppe waren die Fragen zu den kardiovaskulären Vorerkrankungen nicht zu beantworten.

Es ergibt sich folgende Auflistung:

Tab. 4.1: Häufigkeitsverteilung kardiovaskulärer Erkrankungen in der Patientinnen-
gruppe (n=98/138).

Kardiovaskuläre Erkrankung	Patientinnen (n)	Patientinnen (%)
Becken- / Beinvenenthrombosen	73	74,5
Lungenembolien	24	24,5
V.cava-, Mesenterialvenenthrombosen	7	7,1
Armvenenthrombosen	6	6,1
Thrombophlebitiden / Varizen	5	5,1
Zerebrale Infarkte	4	4,1
Sinusvenenthrombosen	3	3,1
Zentralvenenthrombosen (Auge)	1	1,0
Sonstiges (Hypertonie, Herzvitien)	10	10,2

Abb. 4.1: Häufigkeitsverteilung kardiovaskulärer Erkrankungen in der Patientinnen-
gruppe (n=98/138).



BVT = Bein-/Beckenvenenthrombose, LE = Lungenembolie, MVT = V.cava-, Mesenterialvenenthrombose, AVT = Armvenenthrombose, TP = Thrombophlebitiden / Varizen, ZI = zerebrale Infarkte, SVT = Sinusvenenthrombose, ZVT = Zentralvenenthrombose (Auge), S = sonstiges

4.1.2 Gynäkologische Vorerkrankungen oder Voroperationen

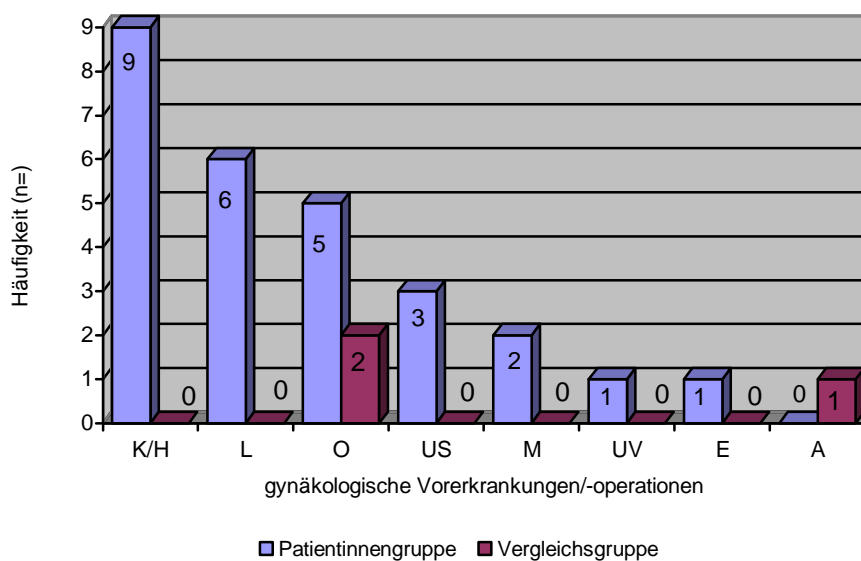
16/138 Frauen (11,6%) der Patientinnengruppe und 3/99 Frauen (3%) der Kontrollgruppe hatten gynäkologische Vorerkrankungen oder Voroperationen.

121/138 Patientinnen (87,7%) und 96/99 Frauen (97%) der Vergleichsgruppe wiesen keine derartigen Vorerkrankungen oder Voroperationen auf. Bei einer Frau (0,7%) der Patientinnengruppe konnte diese Frage nicht beantwortet werden.

In der Patientinnengruppe konnten Laparoskopien (n=6), Ovarialzysten bzw. -tumore (n=5), Kürettagen/Hysteroskopien (n=9), Uterussepten (n=3), Myome (n=2), Uterusvarizen (n=1) und Endometriose (n=1) festgestellt werden.

In der Vergleichsgruppe gab es Ovarialzysten (n=2) und Adnexektomie (n=1).

Abb. 4.2: Absolute Häufigkeiten gynäkologischer Vorerkrankungen oder Voroperationen in der Patientinnengruppe und in der Vergleichsgruppe.



K/H = Kürettagen/Hysteroskopien, L = Laparoskopien, O = Ovarialzysten bzw. -tumore, US = Uterussepten, M = Myome, UV = Uterusvarizen, E = Endometriose, A = Adnexektomie

4.1.3 Sonstige Vorerkrankungen

Zu den sonstigen Vorerkrankungen zählten sowohl thrombophile Diathesen als auch Erkrankungen, die nicht mit den Abläufen der Blutgerinnung assoziiert sind (z.B. Schilddrüsendysfunktion).

111/138 Frauen (80,4%) der Patientinnengruppe hatten solche sonstigen Vorerkrankungen, während in der Kontrollgruppe keine Frau sonstige Vorerkrankungen aufwies.

Thrombophile Defekte

In der Patientinnengruppe konnten insgesamt 14 verschiedene thrombophile Diathesen, zum Teil als kombinierte Defekte, ermittelt werden. Der MTHFR-Polymorphismus (hetero-/homozygot) war am häufigsten vertreten (n=58), gefolgt von der Faktor V Leiden-Mutation / aPC-Resistenz (n=52). Insgesamt hatten 88/138 Patientinnen (63,8%) eine thrombophile Diathese. Bei den anderen 50 Patientinnen (36,2%) war das Thrombophilie-Screening unauffällig.

45/88 Patientinnen (51,1%) mit einer Thrombophilie hatten einen Einfachdefekt. Die nachfolgende Tabelle zeigt eine detaillierte Aufstellung.

Tab. 4.2: Absolute Häufigkeiten der Einfachdefekte

Art der Einfachdefekte	Absolute Häufigkeit
FVL - Mutation / aPC - Resistenz	25
Antiphospholipid - Syndrom	9
MTHFR - Polymorphismus (homozygot)	3
Protein S - Mangel	3
Prothrombin - Polymorphismus	2
Protein C - Mangel	1
Antithrombin - Mangel	1
PAI Mutante homozygot	1
Summe	45

43/88 Patientinnen (48,9%) mit Thrombophilie wiesen kombinierte Defekte auf, die nachfolgend tabellarisch dargestellt sind.

Tab. 4.3: Absolute Häufigkeiten der Mehrfachdefekte

Art der Mehrfachdefekte	Absolute Häufigkeit
MTHFR - Polymorphismus + FVL - Mutation / aPC - Resistenz	18
MTHFR - Polymorphismus + Prothrombin - Polymorphismus	3
MTHFR - Polymorphismus + FVL - Mutation / aPC - Resistenz	3
MTHFR - Polymorphismus + Prothrombin - Polymorphismus + FVL - Mutation / aPC - Resistenz	2
MTHFR - Polymorphismus + FVL - Mutation / aPC - Resistenz + Faktor VIII - Erhöhung	2
MTHFR - Polymorphismus + Antiphospholipid - Syndrom	1
MTHFR - Polymorphismus + Hyperhomocysteinämie	1
MTHFR - Polymorphismus + Protein S - Mangel	1
MTHFR - Polymorphismus + Protein C - Mangel	1
Antiphospholipid - Syndrom + Anticardiolipin - Antikörper	1
FVL - Mutation / aPC - Resistenz + Hyperhomocysteinämie	1
Antiphospholipid - Syndrom + Autoimmunthrombozytopenie	1
Protein S - Mangel + Faktor VIII - Erhöhung + Mb. Werlhof	1
MTHFR - Polymorphismus + Protein C - Mangel + Hyperhomocysteinämie	1
MTHFR - Polymorphismus + Lp(a) - Erhöhung + Faktor VIII - Erhöhung	1
MTHFR - Polymorphismus + Prothrombin - Polymorphismus + Lp(a) - Erhöhung	1
MTHFR - Polymorphismus + FVL - Mutation / aPC - Resistenz + Lp(a) - Erhöhung	1
Faktor VIII - Erhöhung + Lp(a) - Erhöhung	1
Antithrombin - Mangel + Prothrombin - Polymorphismus	1

Protein S - Mangel + F VIII - Erhöhung	1
Summe	43

4.2 Vorschwangerschaften

In der Patientinnengruppe waren 103/138 Frauen (74,6%) insgesamt 263mal schwanger, davon haben 63 Frauen 85 Kinder geboren, 65 Frauen hatten insgesamt 160 Aborte.

In der Vergleichsgruppe waren 54/99 Frauen (54,5%) insgesamt 96mal schwanger, davon haben 40 Frauen 57 Kinder geboren, 25 Frauen hatten insgesamt 31 Aborte.

Bei 17/103 Patientinnen (16,5 %) und 5/54 Frauen (9,3%) der Vergleichsgruppe waren zum Teil mehrere Abruptiones zu verzeichnen. Extrauterine Schwangerschaften gab es weder in der Patientinnengruppe noch in der Vergleichsgruppe.

4.2.1 Aborte

Bei 65/103 Patientinnen (63,1%) und 25/54 Frauen (46,3%) der Kontrollgruppe gab es zum Teil wiederholte Aborte. In der Patientinnengruppe wurden insgesamt 160 Aborte gezählt, in der Kontrollgruppe 31. Der Versuch, durchgehend die Ätiologie der Aborte in den Vorschwangerschaften zu ermittelt, scheiterte, da diese den meisten Frauen nicht bekannt war.

Tab. 4.4: Abortereignisse in beiden Gruppen bezüglich Schwangerschaftstrimenon.

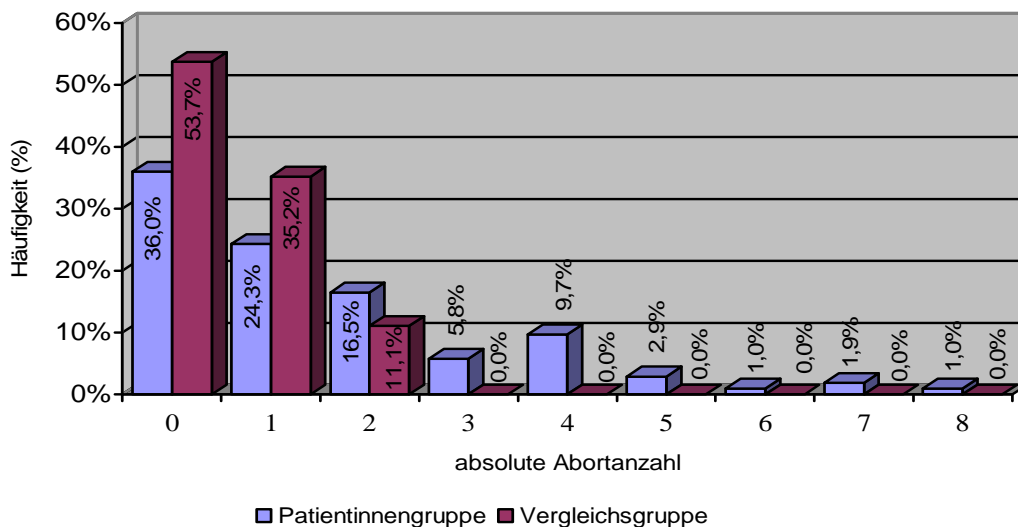
	Anzahl der Aborte im 1. Trimenon	Anzahl der Aborte im 2. Trimenon	Anzahl der Aborte im 3. Trimenon
Patientinnengruppe	117	32	11
Vergleichsgruppe	30	1	0

Die folgende Tabelle zeigt detailliert, wie viele Aborte die Frauen in beiden Gruppen hatten:

Tab. 4.5: Anzahl der Aborte in der Patientinnengruppe und in der Vergleichsgruppe.

Anzahl der Aborte	Anzahl der Frauen in der Patientinnengruppe (absolut und in %)	Anzahl der Frauen in der Vergleichsgruppe (absolut und in %)
0	38/103 (36,9%)	29/54 (53,7%)
1	25/103 (24,3%)	19/54 (35,2%)
2	17/103 (16,5%)	6/54 (11,1%)
3	6/103 (5,8%)	0/54 (0%)
4	10/103 (9,7%)	0/54 (0%)
5	3/103 (2,9%)	0/54 (0%)
6	1/103 (1,0%)	0/54 (0%)
7	2/103 (1,9%)	0/54 (0%)
8	1/103 (1,0%)	0/54 (0%)

Abb. 4.3: Relative Anzahl der Aborte in der Patientinnengruppe und in der Vergleichsgruppe. Die X-Achse stellt die Abortanzahl von 0 bis 8 dar.



4.2.2 Wachstumsretardierung

Eine Wachstumsretardierung beschreibt hier untergewichtige oder zu kleine Neugeborene, bei denen das Geburtsgewicht oder die Körperlänge bezogen auf das Reifealter im unteren Bereich der statistischen Normalverteilung liegt.

Bei 7/103 Patientinnen (6,8%) wurde bei je mindestens einem geborenen Kind eine Wachstumsretardierung festgestellt. Die Kinder von 96 Patientinnen (93,2%) und von 54 Frauen (100%) der Vergleichsgruppe wiesen keine Wachstumsretardierung auf.

4.2.3 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) / Präeklampsie

Eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie ist so definiert, dass die Hypertonie nicht vor der 20. SSW bestand und sie nicht länger als 6 Wochen postpartal anhält. Bei einer Präeklampsie besteht zusätzlich zur Hypertonie eine Proteinurie mit oder ohne Ödeme. Bei gefährdeten Patientinnen sollte vier Mal täglich eine Blutdruckmessung bzw. eine 24-Stunden-Blutdruckmessung erfolgen.

2/103 Patientinnen (1,9%) hatten eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) / Präeklampsie. 101/103 Patientinnen (98,1%) und 54/54 Frauen (100%) der Vergleichsgruppe wiesen keine SIH / Präeklampsie auf.

4.2.4 Gestationsdiabetes

Als Gestationsdiabetes wird eine Kohlehydratstoffwechselstörung bezeichnet, die erstmals in der Schwangerschaft auftritt. Bei Verdacht auf einen Gestationsdiabetes muss ein oraler Glucosetoleranztest durchgeführt werden, bei dem nüchtern sowie 60 und 120 Minuten nach Aufnahme von 75g Glucose der Blutzucker gemessen wird. Zwei pathologische Werte definieren einen Gestationsdiabetes. Ein erhöhter Wert muss nach 2 Wochen noch einmal kontrolliert werden.

4/103 Patientinnen (3,9%) zeigten je mindestens einmal einen Gestationsdiabetes. 99/103 Patientinnen (96,1%) und 54/54 Frauen (100%) der Vergleichsgruppe wiesen keinen Gestationsdiabetes auf.

4.2.5 Sonstige Schwangerschaftskomplikationen

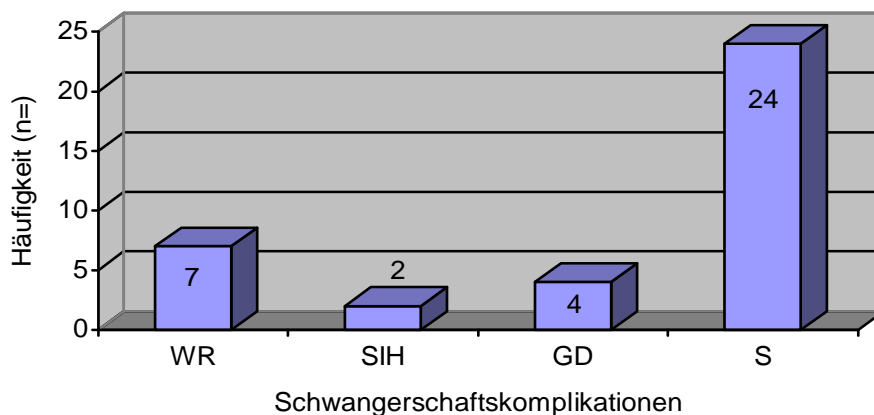
Bei 24 Patientinnen (23,3%) konnten sonstige Schwangerschaftskomplikationen nachgewiesen werden. Diese sind nachfolgend aufgezeigt. 54 Frauen (100%) der Vergleichsgruppe zeigten keinerlei weitere Schwangerschaftsauffälligkeiten.

Tab. 4.6: Absolute Häufigkeiten der sonstigen Schwangerschaftskomplikationen in der Patientinnengruppe.

Schwangerschaftskomplikation	Absolute Häufigkeit
Plazentapathologie (Infarkte, Insuffizienz)	16
HELLP-Syndrom	3
Oligohydramnion	2
Nachblutung nach Sectio	1
Toxoplasmoseinfektion	1
Blut-Transfusion wegen niedrigem Hb nach Entbindung	1

Die folgende Grafik zeigt eine zusammenfassende Darstellung der Komplikationen in den Vorschwangerschaften im Patientinnenkollektiv.

Abb. 4.4: Absolute Häufigkeiten der Komplikationen in den Vorschwangerschaften in der Patientinnengruppe.



Bei 7 Frauen hatte je mindestens 1 Kind eine Wachstumsretardierung (WR), 2 Frauen hatten eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie/Präeklampsie (SIH), 4 Frauen einen Gestationsdiabetes (GD) und bei 24 Frauen gab es sonstige Komplikationen (S).

4.2.6 Entbindungsmodus

In der Patientinnengruppe haben 54,8% spontan entbunden, 39,7% per Sectio, 4,1% per Zange bzw. vaginaler Extraktion. Von einer Frau (1,4%) war der Entbindungsmodus nicht eruierbar.

In der Vergleichsgruppe gab es 90,2% Spontangeburt, 2,4% Schnittentbindungen und 7,4% vaginale Extraktionen.

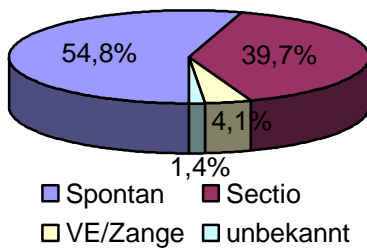


Abb. 4.5: Relative Häufigkeiten der Entbindungsmodi in den Vorschwangerschaften der Patientinnengruppe.

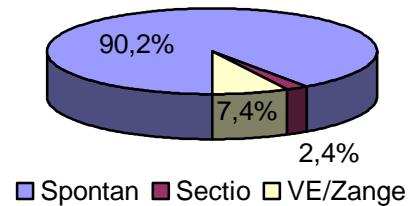
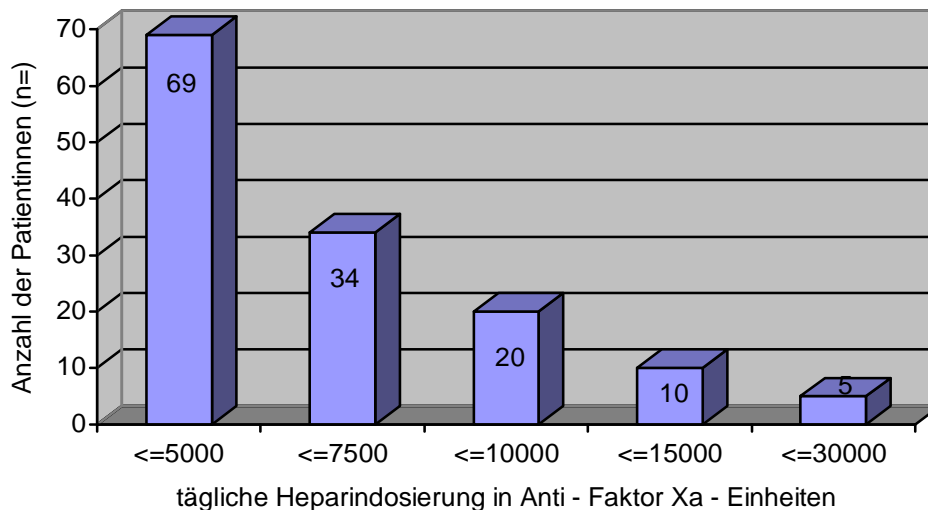


Abb. 4.6: Relative Häufigkeiten der Entbindungsmodi in den Vorschwangerschaften der Vergleichsgruppe.

4.3 Aktuell untersuchte Schwangerschaften

94/138 Frauen (68,1%) der Patientinnengruppe bekamen eine prophylaktische Heparindosierung und 44/138 Frauen (31,9%) eine therapeutische Heparindosierung. Das Minimum der Dosis kurz vor der Entbindung lag bei 2500 Anti - Faktor Xa - Einheiten täglich und das Maximum bei 30.000 Anti - Faktor Xa - Einheiten täglich, der Mittelwert betrug 7416,35 Anti - Faktor Xa - Einheiten täglich.

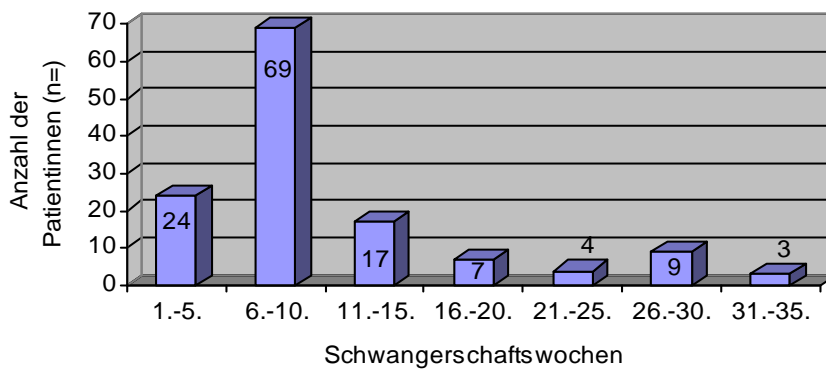
Abb. 4.7: Heparin - Dosis in der Patientinnengruppe.



69/138 Patientinnen bekamen eine Dosierung von ≤ 5.000 Anti - Faktor Xa - Einheiten täglich, 34/138 Patientinnen eine Dosierung von ≤ 7.500 Anti - Faktor Xa - Einheiten täglich, 20/138 Patientinnen eine Dosierung von ≤ 10.000 Anti - Faktor Xa - Einheiten täglich, 10/138 Patientinnen eine Dosierung von ≤ 15.000 Anti - Faktor Xa - Einheiten täglich und 5/138 Patientinnen eine Dosierung von ≤ 30.000 Anti - Faktor Xa - Einheiten täglich.

Heparin wurde bei 133/138 Patientinnen im Median ab der 8. Schwangerschaftswoche verordnet, im Mittel ab der $10. \pm 7$. Schwangerschaftswoche. Von 5 Frauen war nicht zu ermitteln, ab welcher Schwangerschaftswoche das Heparin verordnet wurde.

Abb. 4.8: Beginn der Heparinbehandlung bezogen auf die Schwangerschaftswoche (SSW) im Patientinnenkollektiv.



24/133 Frauen begannen mit der Heparinbehandlung zwischen der 1. und 5. SSW, 69/133 Frauen zwischen der 6. und 10. SSW, 17/133 Frauen zwischen der 11. und 15. SSW, 7/133 Frauen zwischen der 16. und 20. SSW, 4/133 Frauen zwischen der 21. und 25. SSW, 9/133 Frauen zwischen der 26. und 30. SSW und 3/133 Frauen zwischen der 31. und 35. SSW.

Mit folgenden Präparaten wurden die 138 Patientinnen behandelt:

Tab. 4.7: Name des Präparats und Anzahl der Patientinnen, die damit behandelt wurden.

Dalteparin	n = 118
Enoxaparin	n = 8
Certoparin	n = 4
Nadroparin	n = 3
Tinzaparin	n = 2
Liquemin	n = 2
Calciparin	n = 1
Summe	n = 138

Zusätzlich nahmen 33/138 Patientinnen (23,9%) täglich ASS ein, 104/138 Patientinnen (75,4%) bekamen kein ASS. Bei einer Patientin (0,7%) war nicht zu ermitteln, ob sie zusätzlich ASS eingenommen hat. Die folgenden Schwangerschaftskomplikationen bezogen sich ausschließlich auf die Patientinnengruppe, da die Schwangerschaften in der Vergleichsgruppe laut Einschlusskriterium komplikationslos verliefen.

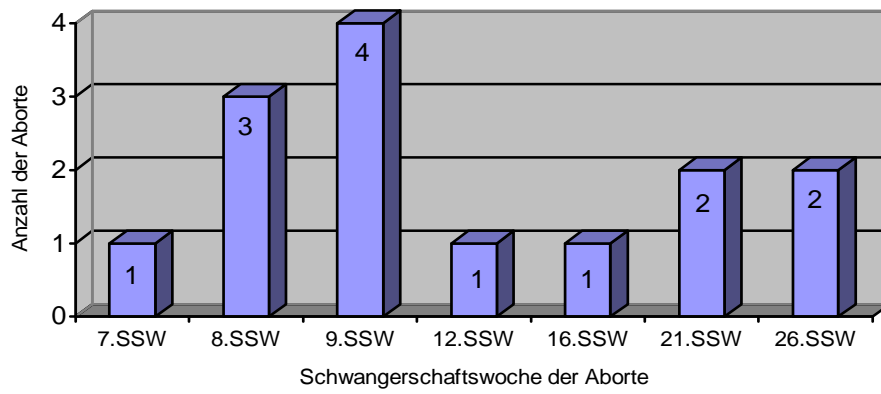
4.3.1 Abort

15/138 Patientinnen (10,9%) erlitten einen Abort in der Schwangerschaft unter Heparin, 123 Frauen (89,1%) konnten die Schwangerschaft erfolgreich austragen. Bei einer Frau, die unter niedermolekularem Heparin einen Abort erlitt, konnte die Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt des Abortes nicht ermittelt werden.

Tab. 4.8: Absolute Anzahl der Aborte in der Patientinnengruppe bezüglich der Schwangerschaftswoche (SSW).

Schwangerschaftswoche der Aborte	Absolute Anzahl der Aborte
7. SSW	1
8. SSW	3
9. SSW	4
12. SSW	1
16. SSW	1
21. SSW	2
26. SSW	2
unbekannt	1
Summe	15

Abb. 4.9: Absolute Anzahl der Aborte in der Patientinnengruppe bezüglich der Schwangerschaftswoche (SSW).



Die folgende Tabelle zeigt die Ursachen für die aktuellen Aborte, sofern diese ermittelt werden konnten, sowie die Anzahl von Aborten, die die jeweiligen Patientinnen vorher bereits erlitten. Inwiefern histologische Untersuchungen durchgeführt worden sind, konnte anhand der vorliegenden Daten nicht ermittelt werden.

Tab. 4.9: Aborte, bezogen auf die Schwangerschaftswoche (SSW) und deren Ursachen, in der aktuellen Schwangerschaft in der Patientinnengruppe und Anzahl der vorausgegangenen Aborte.

Pat. - Nr.	Abort in SSW	Grund für Abort	Anzahl der vorausgegangenen Aborte
83	7	Unbekannt	1
88	8	Trisomie 22	2
51	8	Unbekannt	0
78	8	Unbekannt	4
5	9	Unbekannt	1
84	9	Chromosomenanomalie, Fehlbildung	4
19	9	Unbekannt	4
96	9	Unbekannt	1
4	12	Unbekannt	4
20	16	Unbekannt	2
76	21	Plazentainsuffizienz	4
1	21	Plazentainfarkte, vorzeitiger Blasensprung	4
85	26	Plazentainfarkte, intrauterine Hypoxie	3
54	26	Oligohydramnion, Wachstumsretardierung	1
34	Unbekannt	Unbekannt	7

4.3.2 Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT II)

Eine Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT II) trat im Verlauf der Schwangerschaft bei keiner Frau auf.

4.3.3 Wachstumsretardierung

Bei 7/138 Patientinnen (5,1%) wurde bei je mindestens einem Kind in der aktuellen Schwangerschaft eine Wachstumsretardierung festgestellt. Bei 122/138 Patientinnen (88,4%) waren die Kinder zeitgerecht entwickelt. Bei den restlichen 9/138 Frauen (6,5%) konnten diese Daten nicht ermittelt werden.

4.3.4 Blutung

18/138 Frauen (13,0%) hatten Blutungen während der Schwangerschaft, 117/138 Frauen (84,8%) nicht. Während 15 Frauen leichte Blutungen hatten, war bei 3 Patientinnen die Blutung schwerwiegender und behandlungsbedürftig. Bei 3/138 Patientinnen (2,2%) war nicht zu ermitteln, ob sie während der Schwangerschaft Blutungen hatten.

4.3.5 Thromboembolie

3/138 Frauen (2,2%) hatten ein thromboembolisches Ereignis während der Schwangerschaft, 132/138 Frauen (95,6%) nicht. Bei 3/138 Patientinnen (2,2%) war nicht zu ermitteln, ob sie während der Schwangerschaft ein thromboembolisches Ereignis hatten.

4.3.6 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) / Präeklampsie

6/138 Frauen (4,3%) zeigten während der Schwangerschaft eine SIH / Präeklampsie, 129/138 Frauen (93,5%) nicht. Bei 3/138 Patientinnen (2,2%) war nicht zu ermitteln, ob sie während der Schwangerschaft unter einer SIH / Präeklampsie litten.

4.3.7 Gestationsdiabetes

14/138 Frauen (10,1%) wiesen einen Gestationsdiabetes auf, 121/138 Frauen (87,7%) nicht. Bei 3/138 Patientinnen (2,2%) war nicht zu ermitteln, ob sie während der Schwangerschaft einen Gestationsdiabetes hatten.

4.3.8 Osteopenie

Bei einer Patientin (0,7%) aus der Patientinnengruppe (n=138) war eine Osteopenie auffällig. Es wurde allerdings in der Patientinnengruppe kein Osteopenie - Screening während oder nach der Schwangerschaft durchgeführt.

4.3.9 Sonstige Schwangerschaftsauffälligkeiten

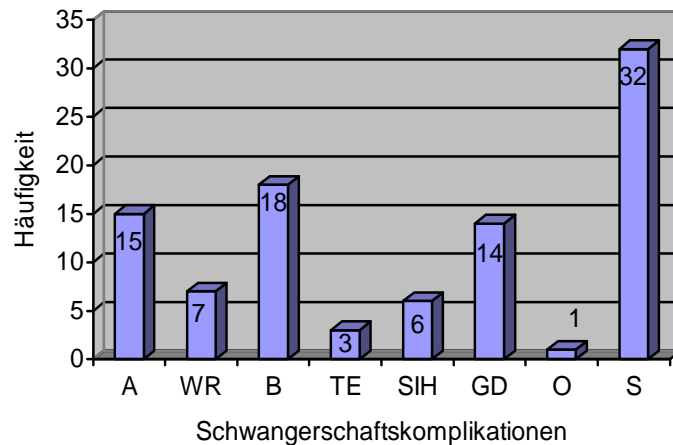
Bei 32/138 Frauen (23,2%) kam es zum Teil zu mehrfach auftretenden sonstigen Auffälligkeiten in der Schwangerschaft, bei 103/138 Frauen (74,6%) nicht. Bei 3/138 Patientinnen (2,2%) war nicht zu ermitteln, ob es während der Schwangerschaft zu sonstigen Auffälligkeiten kam.

Tab. 4.10: Absolute Häufigkeiten weiterer Schwangerschaftsauffälligkeiten in der Patientinnengruppe.

Sonstige Schwangerschaftsauffälligkeiten	Absolute Häufigkeit
Infektionen	10
Pathologische Plazentabefunde	7
Vorzeitige Wehentätigkeit	6
Oligo- oder Polyhydramnion	3
HELLP-Syndrom	1
Muttermundverschluss	1
Vorzeitiger Blasensprung	1
IVF-Überstimulationssyndrom	1
Hyperemesis gravidarum	1
Verkürzte Zervixlänge	1
Varicophlebitis	1
Starke Symphysenschmerzen	1

Die folgende Grafik zeigt eine zusammenfassende Darstellung der Komplikationen in den untersuchten aktuellen Schwangerschaften der Patientinnengruppe.

Abb. 4.10: Absolute Häufigkeiten der Schwangerschaftskomplikationen in der Patientinnengruppe.



15 Frauen hatten einen Abort (A), bei 7 Frauen hatte je mindestens 1 Kind eine Wachstumsretardierung (WR), 18 Frauen hatten Blutungen (B), 3 Frauen ein thromboembolisches Ereignis (TE), 6 Frauen eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie / Präeklampsie (SIH), 14 Frauen einen Gestationsdiabetes (GD), eine Frau eine Osteopenie (O) und 32 Frauen sonstige weitere Auffälligkeiten (S).

4.4 Geburt

In der Patientinnengruppe (n=138) kam es zu 15 Aborten (10,9%). Insgesamt konnten 123 Schwangerschaften (89,1%) ausgetragen werden. Von den 123 ausgetragenen Schwangerschaften konnten von 119 Geburten die Daten erhoben werden.

Alle Frauen der Kontrollgruppe (n=99) haben erfolgreich entbunden.

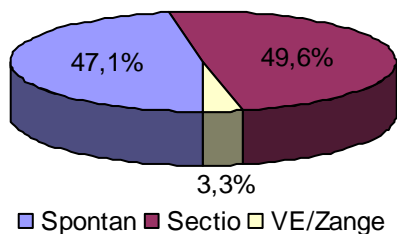


Abb. 4.11: Relative Häufigkeiten der Entbindungsmodi in der Patientinnengruppe.

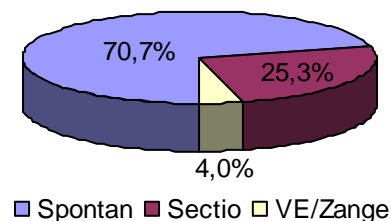


Abb. 4.12: Relative Häufigkeiten der Entbindungsmodi in der Vergleichsgruppe.

4.4.1 Spontangeburt

56/119 Patientinnen (47,1%) und 70/99 Frauen (70,7%) der Vergleichsgruppe haben spontan entbunden.

4.4.2 Zangengeburt / Vaginale Extraktion

Aus der Patientinnengruppe haben 4/119 Frauen (3,3%) und aus der Vergleichsgruppe ebenfalls 4/99 Frauen (4%) per Zange bzw. vaginaler Extraktion entbunden.

4.4.3 Sectio

59/119 Patientinnen (49,6%) und 25/99 Frauen (25,3%) der Vergleichsgruppe haben per Sectio entbunden.

Die folgende Tabelle zeigt die Indikationen für die Sectio in beiden Gruppen. Bei 10 Patientinnen gab es sowohl kindliche als auch maternale Gründe für die Durchführung der Sectio. Von 3 Frauen fehlen dazu die Angaben. Bei 2 Frauen der Vergleichsgruppe gab es ebenfalls kindliche und maternale Indikationen für die Sectio.

Tab. 4.11: Indikationen der Sectio in der Patientinnengruppe und in der Vergleichsgruppe.

	Kindliche Indikation (n)	Maternale Indikation (n)	Maternaler Wunsch (n)
Patientinnengruppe	38/56	21/56	7/56
Vergleichsgruppe	15/25	8/25	4/25

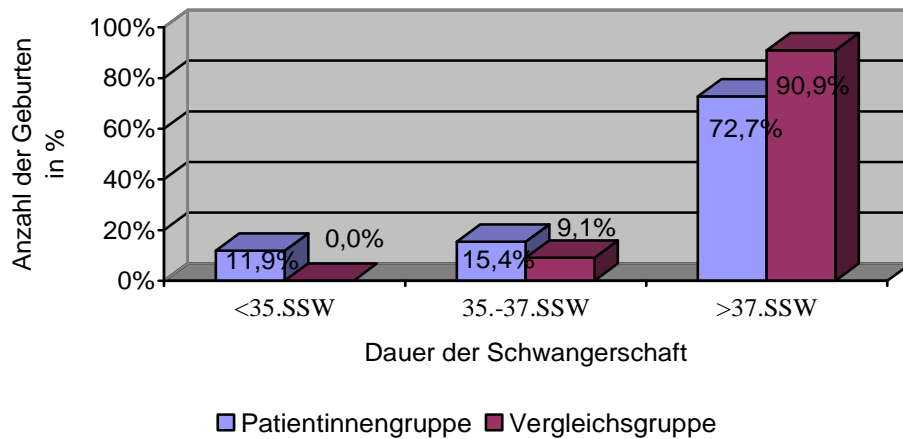
4.4.4 Dauer der Schwangerschaft

Die Dauer der Schwangerschaft betrug im Mittel in der Patientinnengruppe $38,18 \pm 3,03$ Wochen und in der Vergleichsgruppe $39,32 \pm 1,37$ Wochen. Bei insgesamt 117/123 Frauen (95,1%) der Patientinnengruppe konnten die Daten zur Dauer der Schwangerschaft erhoben werden, bei 6 Frauen (4,9%) nicht. In der folgenden Tabelle sind die Daten im Vergleich zur Kontrollgruppe dargestellt.

Tab. 4.12: Dauer der Schwangerschaften in der Patientinnengruppe und in der Vergleichsgruppe.

	Geburt < 35. SSW (n)	Geburt in der 35.- 37. SSW (n)	Geburt > 37. SSW (n)
Patientinnengruppe	14/117 (11,9%)	18/117 (15,4%)	85/117 (72,7%)
Vergleichsgruppe	0/99 (0%)	9/99 (9,1%)	90/99 (90,9%)

Abb. 4.13: Schwangerschaftsdauer in der Patientinnengruppe und in der Vergleichsgruppe.

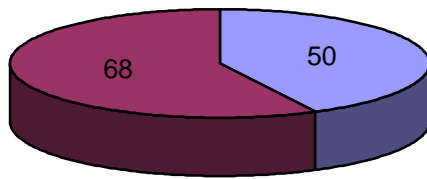


4.4.5 Geschlecht des Kindes

Die folgende Tabelle zeigt die Geschlechterverteilung in beiden Gruppen. In der Patientinnengruppe war von insgesamt 118/123 Kindern das Geschlecht bekannt, bei der Vergleichsgruppe war von allen 99 Kindern das Geschlecht bekannt.

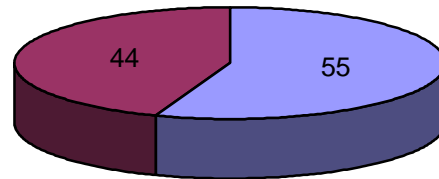
Tab. 4.13: Geschlechtsverteilung der geborenen Kinder in der Patientinnengruppe und in der Vergleichsgruppe.

	männlich		weiblich	
	absolut	in %	absolut	in %
Patientinnengruppe	50/118	42,4	68/118	57,6
Vergleichsgruppe	55/99	55,6	44/99	44,4



■ männlich ■ weiblich

Abb. 4.14: Darstellung der Geschlechtsverteilung der geborenen Kinder in der Patientinnengruppe.



■ männlich ■ weiblich

Abb. 4.15: Darstellung der Geschlechtsverteilung der geborenen Kinder in der Vergleichsgruppe.

4.5 Wochenbett

Von 123 Patientinnen, die entbunden haben, konnten von 116 Frauen die Daten zum Wochenbett ermittelt werden. Von allen 99 Frauen der Vergleichsgruppe waren alle Daten dazu vollständig.

4.5.1 Postpartale Blutung

14/116 Frauen (12,1%) aus der Patientinnengruppe hatten postpartale leichte bis mittlere Blutungen. In der Vergleichsgruppe (n=99) traten keine postpartalen Blutungen auf.

4.5.2 Thromboembolie

Eine Frau von 116 (0,9%) aus der Patientinnengruppe hatte postpartal eine Beinvenenthrombose mit Lungenembolie. In der Vergleichsgruppe (n=99) trat kein solches Ereignis auf.

4.5.3 Sonstige Auffälligkeiten im Wochenbett

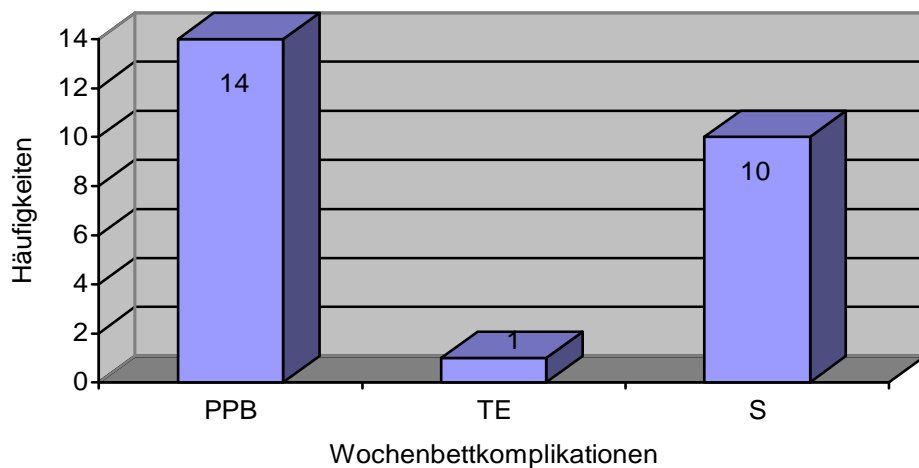
In der Patientinnengruppe gab es bei 10/116 Frauen (8,6%) sonstige Auffälligkeiten im Wochenbett. Diese sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. In der Vergleichsgruppe (n=99) gab es keine Auffälligkeiten.

Tab. 4.14: Absolute Häufigkeiten der sonstigen Wochenbettauffälligkeiten in der Patientinnengruppe.

Sonstige Wochenbettauffälligkeiten	Absolute Häufigkeit
Wundheilungsstörungen	2
Venenentzündung	2
Manuelle Plazentalösung	2
Subinvolution des Uterus	1
Fehlende Uterusrückentwicklung	1
Calciummangel	1
Transfusionspflichtige Anämie	1

Die folgende Grafik zeigt eine zusammenfassende Darstellung der Komplikationen im Wochenbett im Patientinnenkollektiv.

Abb. 4.16: Absolute Häufigkeiten der Wochenbettkomplifikationen in der Patientinnengruppe.



4 Frauen hatten postpartale Blutungen (PPB), 1 Frau ein thromboembolisches Ereignis (TE) und 10 Frauen sonstige Komplikationen (S).

5 Darstellung von Zusammenhängen

Im folgenden Teil werden die Zusammenhänge zwischen Heparin und Schwangerschaftsverlauf, Geburt und Wochenbett in der Patientinnengruppe dargestellt. Anschließend erfolgt der Vergleich mit der Kontrollgruppe. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf Geburt und Wochenbett. Im letzten Abschnitt werden die Vorschwangerschaften mit der aktuell untersuchten Schwangerschaft im Patientinnenkollektiv verglichen.

5.1 Korrelation Heparin und Schwangerschaftsverlauf in der Patientinnengruppe

Zunächst wurde überprüft, ob es Zusammenhänge zwischen Heparindosis, zusätzlicher Einnahme von ASS und Komplikationen in der Schwangerschaft gab. 3 Frauen bekamen statt niedermolekularem Heparin unfraktioniertes Heparin (UFH). Sofern eine Komplikation unter UFH auftrat, erfolgt in dem betreffenden Unterpunkt eine zusätzliche Beschreibung.

Folgende Schwangerschaftskomplikationen wurden untersucht:

5.1.1 *Abort*

Von den 15/138 Frauen (10,9%), die einen Abort erlitten, erhielten 12/15 Frauen (80%) eine prophylaktische und 3/15 Frauen (20%) eine therapeutische Heparindosierung (Chi-Quadrat-Wert 1,094; $p= 0,387$). 4 Frauen haben gleichzeitig ASS eingenommen (Chi-Quadrat-Wert 0,061; $p= 0,757$).

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Abort und Heparindosierung oder zusätzlicher Einnahme von ASS.

Tab. 5.1: Abortereignisse in der Patientinnengruppe bezüglich Schwangerschaftswoche, Heparindosierung und zusätzlicher Einnahme von ASS.

Pat.-Nr.	Schwangerschaftswoche des Abortes	Prophylaktische Dosierung	Therapeutische Dosierung	Zusätzlich ASS
1	21	Nein	Ja	Ja
4	12	Ja	Nein	Nein
5	9	Ja	Nein	Nein
19	9	Ja	Nein	Nein
20	16	Ja	Nein	Nein
34	Unbekannt	ja	Nein	Ja
51	8	Nein	Ja	Nein
54	26	Ja	Nein	Ja
76	21	Ja	Nein	Ja
78	8	Ja	Nein	Nein
83	7	Ja	Nein	Nein
84	9	Ja	Nein	Nein
85	26	Nein	Ja (UFH)	Nein
88	8	Ja	Nein	Nein
96	9	Ja	Nein	Nein

Die Patientin mit der Nummer 85 hat ein Antiphospholipid-Syndrom und bekam während der Schwangerschaft unfraktioniertes Heparin in therapeutischer Dosis von 30000 Anti-Faktor Xa-Einheiten täglich, sie hatte in den vorangegangenen 3 Schwangerschaften jeweils einen Abort im 1.Trimenon, im 2.Trimenon und im 3.Trimenon.

5.1.2 Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT II)

Bei keiner Patientin trat eine Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT II) auf.

5.1.3 Wachstumsretardierung

Von 7/138 Patientinnen (5,1%) war je mindestens ein Kind wachstumsretardiert. 6/7 Mütter (85,7%) bekamen eine prophylaktische und 1/7 Mütter (14,3%) eine therapeutische Heparindosierung (Chi-Quadrat-Wert 1,052; $p=0,430$). 4 Frauen haben zusätzlich ASS genommen (Chi-Quadrat-Wert 4,408; $p=0,057$).

Es besteht kein Zusammenhang zwischen Wachstumsretardierung und Heparindosierung sowie zusätzlicher ASS-Einnahme.

5.1.4 Blutung

18/138 Frauen (13,0%) hatten eine Blutung während der Schwangerschaft, davon bekamen 13 Frauen (72,2%) eine prophylaktische und 5 Frauen (27,8%) eine therapeutische Heparindosierung (Chi-Quadrat-Wert 0,219; $p=0,790$). 6 Frauen haben zusätzlich ASS genommen (Chi-Quadrat-Wert 1,022; $p=0,373$).

Es ist kein Zusammenhang zwischen Blutung und Heparindosierung sowie zusätzlicher ASS-Einnahme nachweisbar.

Tab. 5.2: Blutungsereignisse in der Patientinnengruppe bezüglich Heparindosierung und zusätzlicher Einnahme von ASS.

Pat.-Nr.	Blutung	Prophylaktische Dosierung	Therapeutische Dosierung	Zusätzlich ASS
3	leicht	Nein	Ja	Ja
20	leicht	Ja	Nein	Nein
35	leicht	Nein	Ja	Nein
47	leicht	Ja	Nein	Nein
50	leicht	Ja	Nein	Nein
54	leicht	Ja	Nein	Ja
70	leicht	Nein	Ja	Nein
73	leicht	Ja	Nein	Ja
76	leicht	Ja	Nein	Ja
77	leicht	Nein	Ja	Ja
80	bedrohlich	Ja	Nein	Ja
83	leicht	Ja	Nein	Nein
87	leicht	Ja	Nein	Nein
93	leicht	Ja	Nein	Nein
96	leicht	Ja	Nein	Nein
124	bedrohlich	Ja	Nein	Nein
127	bedrohlich	Ja	Nein	Nein
129	leicht	Nein	Ja	Nein

5.1.5 Thromboembolische Ereignisse

3/138 Frauen (2,2%) hatten während der Schwangerschaft ein thromboembolisches Ereignis, davon 2 Frauen (66,7%) unter prophylaktischer und 1 Frau (33,3%) unter therapeutischer Heparindosierung (Chi-Quadrat-Wert 0,001; $p=1,000$). 2 Frauen haben zusätzlich ASS genommen (Chi-Quadrat-Wert 3,090; $p=0,142$).

Auch hier zeigt sich kein Zusammenhang bezüglich eines thromboembolischen Ereignisses und Heparindosierung sowie zusätzlicher Einnahme von ASS.

Tab. 5.3: Thromboembolische Ereignisse in der Patientinnengruppe bezüglich Heparindosierung und zusätzlicher Einnahme von ASS.

Pat.-Nr.	Art des thromboembolischen Ereignisses	Prophylaktische Dosierung	Therapeutische Dosierung	Zusätzlich ASS
27	Sinusvenenthrombose	Nein	Ja	Nein
133	Arterieller Verschluss am Auge ohne Visusverlust (Zufallsbefund)	Ja	Nein	Ja
134	Plazentainfarkte	Ja	Nein	Ja

5.1.6 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) / Präeklampsie

6/138 Frauen (4,3%) hatten eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) / Präeklampsie, 4/6 Frauen (66,7%) unter prophylaktischer und 2/6 Frauen (33,3) unter therapeutischer Heparindosierung (Chi-Quadrat-Wert 0,002; $p=1,000$). 4 Frauen haben zusätzlich ASS genommen (Chi-Quadrat-Wert 6,326; $p=0,029$).

Zwischen der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie / Präeklampsie und der Heparindosierung konnte kein signifikanter Zusammenhang dargestellt werden. Dafür allerdings besteht ein Zusammenhang zwischen der SIH und der zusätzlichen Einnahme von ASS.

5.1.7 Gestationsdiabetes

14/138 Frauen (10,1%) hatten einen Gestationsdiabetes, 9 Frauen (64,3%) unter prophylaktischer und 5 Frauen (35,7%) unter therapeutischer Heparindosierung (Chi-Quadrat-Wert 0,069; $p=0,771$). 2 Frauen haben zusätzlich ASS genommen (Chi-Quadrat-Wert 0,792; $p=0,517$).

Es besteht kein Zusammenhang zwischen Gestationsdiabetes und Heparindosierung sowie zusätzlicher ASS-Einnahme.

Eine Patientin mit einem Gestationsdiabetes erhielt während der Schwangerschaft unfraktioniertes Heparin in einer Dosis von 10000 I.E täglich und zusätzlich ASS. Bei ihr wurde ein Antiphospholipid-Syndrom mit Anticardiolipin-Antikörpern nachgewiesen. Von den vorangegangenen 5 Schwangerschaften endeten 3 erfolgreich in einer Geburt und 2 im Abort. Außer dem Gestationsdiabetes traten keine weiteren Komplikationen während der aktuellen Schwangerschaft, in der Geburt oder im Wochenbett auf.

5.1.8 Osteopenie

Bei einer Frau (0,7%) wurde Osteopenie nachgewiesen, sie hatte eine therapeutische Dosierung von niedermolekularem Heparin von 10000 Anti - Faktor - Xa - Einheiten täglich (Chi-Quadrat-Wert 1,917; $p= 0,345$). Sie hat kein ASS zusätzlich genommen.

Es besteht kein Zusammenhang zwischen Auftreten der Osteopenie und der Heparindosierung.

5.1.9 Sonstige Auffälligkeiten

32/138 Frauen (23,2%) hatten sonstige Auffälligkeiten in der Schwangerschaft, 24/32 Frauen (75%) unter prophylaktischer und 8/32 Frauen (25%) unter therapeutischer Heparindosierung (Chi-Quadrat-Wert 1,101; $p=0,389$). 7 Frauen haben zusätzlich ASS genommen (Chi-Quadrat-Wert 0,093; $p=0,817$).

Auch hier konnte kein Zusammenhang zwischen sonstigen Auffälligkeiten in der Schwangerschaft und Heparindosierung sowie zusätzlicher Einnahme von ASS nachgewiesen werden.

Tab. 5.4: Zusammenfassende Darstellung der Schwangerschaftskomplikationen in der Patientinnengruppe bezüglich Heparindosierung und zusätzlicher ASS-Einnahme.

Komplikation (n)	Prophylaktische Dosierung (n) (zusätzlich ASS (n))	Therapeutische Dosierung (n) (zusätzlich ASS (n))	Signifikanz Dosierung	Signifikanz zusätzlich ASS
Abort (n=15)	n=12 (n=3)	n=3 (n=1)	Nein (p=0,387)	Nein (p=0,757)
Wachstumsretar- dierung (n=7)	n=6 (n=3)	n=1 (n=1)	Nein (p=0,430)	Nein (p=0,057)
Blutung (n=18)	n=13 (n=4)	n=5 (n=2)	Nein (p=0,790)	Nein (p=0,373)
Thromboembolie (n=3)	n=2 (n=2)	n=1 (n=0)	Nein (p=1,000)	Nein (p=0,142)
SIH / Präeklampsie (n=6)	n=4 (n=2)	n=2 (n=4)	Nein (p=1,000)	Ja (p=0,029)
Gestationsdiabetes (n=14)	n=9 (n=1)	n=5 (n=1)	Nein (p=0,771)	Nein (p=0,517)
Osteopenie (n=1)	n=0 (n=0)	n=1 (n=0)	Nein (p=0,345)	/
Sonstiges (n=32)	n=24 (n=7)	n=8 (n=0)	Nein (p=0,389)	Nein (p=0,817)

5.2 Korrelation Heparin und Geburt in der Patientinnengruppe

In der Patientinnengruppe (n=138) wurden insgesamt 123 Schwangerschaften (89,1%) ausgetragen, davon 82 (66,7%) unter prophylaktischer und 41 (33,3%) unter therapeutischer Heparindosierung.

Von den 123 ausgetragenen Schwangerschaften unter Heparin konnten von 119 Geburten die Daten erhoben werden. Davon waren 79 Geburten (66,4%) unter prophylaktischer und 40 Geburten (33,6%) unter therapeutischer Heparindosierung.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen Geburtsmodus und Heparindosierung sowie zusätzlicher Einnahme von ASS aufgezeigt werden.

Im nachfolgenden sind die einzelnen Geburtsmodi in Korrelation mit Heparin und ASS aufgeführt.

5.2.1 Spontangeburt

38/56 Frauen (67,9%), die spontan entbunden haben, erhielten eine prophylaktische und 18/56 Frauen (32,1%) eine therapeutische Heparindosierung (Chi-Quadrat-Wert 0,103; $p=0,846$). 11 Frauen haben zusätzlich ASS genommen (Chi-Quadrat-Wert 1,399; $p=0,287$).

5.2.2 Geburt per Zange/Vaginale Extraktion

2/4 Frauen (50%), die per Zange/VE entbunden haben, erhielten eine prophylaktische und 2/4 Frauen (50%) eine therapeutische Heparindosierung (Chi-Quadrat-Wert 0,498; $p=0,602$). 1 Frau hat zusätzlich ASS genommen (Chi-Quadrat-Wert 0,000; $p=1,000$).

5.2.3 Geburt per Sectio

39/59 Frauen (66,1%), die per Sectio entbunden haben, erhielten eine prophylaktische und 20/59 Frauen (33,9%) eine therapeutische Heparindosierung (Chi-Quadrat-Wert 0,004; $p=1,000$). 17 Frauen haben zusätzlich ASS (Chi-Quadrat-Wert 1,379; $p=0,288$).

5.2.4 Dauer der Schwangerschaft

Von 117/123 Frauen sind die Daten zur Dauer der Schwangerschaft bekannt. 14/117 Frauen (11,9%) haben vor der 35. Schwangerschaftswoche entbunden, davon 7/14 Frauen (50%) unter prophylaktischer und 7/14 Frauen (50%) unter therapeutischer Heparindosierung. 6/14 Frauen nahmen zusätzlich ASS ein. 18/117 Frauen (15,4%) haben zwischen der 35. und der 37. Schwangerschaftswoche entbunden, davon 12/18 Frauen (66,7%) unter prophylaktischer und 6/18 Frauen (33,3%) unter therapeutischer Heparindosierung. 6/18 Frauen nahmen zusätzlich ASS ein. 85/117 Frauen (72,7%) haben nach der 37. Schwangerschaftswoche entbunden, davon 58/85 Frauen (68,2%) unter prophylaktischer und 27/85 Frauen (31,8%) unter therapeutischer Heparindosierung. 17/85 Frauen nahmen zusätzlich ASS ein.

Zwischen Dauer der Schwangerschaft und Heparindosierung konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden (Chi-Quadrat-Wert 1.783; $p=0,410$).

Ebenfalls gibt es keinen Zusammenhang zwischen Entbindungstermin und zusätzlicher Einnahme von ASS (Chi-Quadrat-Wert 4,903; $p=0,086$).

Tab. 5.5: Dauer der Schwangerschaft in der Patientinnengruppe bezüglich Heparindosierung und zusätzlicher Einnahme von ASS.

	Prophylaktische Dosierung (n)	Therapeutische Dosierung (n)	Zusätzlich ASS (n)
Geburt < 35. SSW (n=14)	7	7	6
Geburt in der 35.- 37. SSW (n=18)	12	6	6
Geburt > 37. SSW (n=85)	58	27	17

5.3 Korrelation Heparin und Wochenbett in der Patientinnengruppe

5.3.1 Postpartale Blutung

14/116 Frauen (12,1%) hatten postpartale Blutungen, davon 12/14 Frauen (85,7%) unter prophylaktischer und 2/14 Frauen (14,3%) unter therapeutischer Heparindosierung (Chi-Quadrat-Wert 2,875; $p=0,134$). 2/14 Frauen haben zusätzlich ASS genommen (Chi-Quadrat-Wert 0,876; $p=0,512$).

Es besteht kein Zusammenhang zwischen postpartaler Blutung und Heparindosierung sowie zusätzlicher Einnahme von ASS.

Tab. 5.6: Postpartale Blutungsereignisse in der Patientinnengruppe bezüglich Heparindosierung und zusätzlicher Einnahme von ASS.

Pat.-Nr.	Postpartale Blutung	Prophylaktische Dosierung	Therapeutische Dosierung	Zusätzlich ASS
25	Nachblutung	Ja	Nein	Nein
33	Plazentarest	Nein	Ja	Nein
39	Plazentarest	Ja	Nein	Nein
80	Blutung Brust	Ja	Nein	Ja
93	Nachblutung mit Hämatombildung nach Sectio	Ja	Nein	Nein
99	Nachblutung	Ja	Nein	Nein
117	Nachblutung Episiotomie	Ja	Nein	Ja
118	Plazentarest	Ja	Nein	Nein
125	Nachblutung	Ja	Nein	Nein
126	Starke Nachblutung	Ja	Nein	Nein
127	Nachblutung	Ja	Nein	Nein
130	Nachblutung Episiotomie	Ja	Nein	Nein
131	Lange Nachblutung	Ja	Nein	Nein
136	Plazentarest	Nein	Ja	Nein

5.3.2 Thromboembolisches Ereignis

1 Frau von 116 (0,9%) hatte postpartal ein thromboembolisches Ereignis direkt nach Absetzen der prophylaktischen Heparindosierung (Chi-Quadrat-Wert 0,531; $p=1,000$). Sie hat kein ASS zusätzlich genommen.

Es besteht kein Zusammenhang zwischen Auftreten der Thromboembolie und Heparindosierung.

Tab. 5.7: Postpartales thromboembolisches Ereignis in der Patientinnengruppe bezüglich Heparindosierung und zusätzlicher Einnahme von ASS.

Pat.-Nr.	Art des thromboembolischen Ereignisses	Prophylaktische Dosierung	Therapeutische Dosierung	Zusätzlich ASS
58	Beinvenenthrombose mit Lungenembolie	Ja	Nein	Nein

5.3.3 Sonstige Auffälligkeiten im Wochenbett

10/116 Frauen (8,6%) hatten sonstige Auffälligkeiten im Wochenbett, 9/10 Frauen (90%) unter prophylaktischer und 1/10 Frauen (10%) unter therapeutischer Heparindosierung (Chi-Quadrat-Wert 2,903; $p=0,161$). 1 Frau hatte zusätzlich ASS genommen (Chi-Quadrat-Wert 1,224; $p=0,447$).

Es besteht kein Zusammenhang zwischen sonstigen Auffälligkeiten im Wochenbett und Heparindosierung sowie zusätzlicher Einnahme von ASS.

Tab. 5.8: Sonstigen Auffälligkeiten im Wochenbett in der Patientinnengruppe bezüglich Heparindosierung und zusätzlicher Einnahme von ASS.

Pat.-Nr.	Sonstige Auffälligkeiten	Prophylaktische Dosierung	Therapeutische Dosierung	Zusätzlich ASS
7	Subinvolution des Uterus	Ja	Nein	Nein
23	Venenentzündung	Ja	Nein	Nein
25	Calcium-Mangel	Ja	Nein	Nein
75	Fehlende Uterusrückentwicklung	Ja	Nein	Nein
93	Wundheilungsstörung	Ja	Nein	Nein
111	Wundheilungsstörung	Ja	Nein	Nein
117	Venenentzündung	Ja	Nein	Ja
118	Transfusionspflichtige Anämie	Ja	Nein	Nein
126	Manuelle Plazentalösung	Ja	Nein	Nein
136	Manuelle Plazentalösung	Nein	Ja	Nein

5.4 Statistischer Vergleich zwischen Patientinnengruppe und Kontroll - gruppe

Im folgenden Abschnitt wird gezeigt, in wie weit es Unterschiede in der aktuell untersuchten Schwangerschaft zwischen der Patientinnengruppe und der Vergleichsgruppe gibt bezüglich Geburt und Wochenbett.

5.4.1 Spontangeburt

Es gibt einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. In der Patientinnengruppe hatten 56/119 Frauen (47,1%) eine Spontangeburt, in der Vergleichsgruppe 70 Frauen (70,7%). (Chi-Quadrat-Wert: 12,390; $p=0,001$).

5.4.2 Geburt per Zange oder vaginale Extraktion

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. In der Patientinnengruppe hatten 4/119 Frauen (3,3%) eine vaginale Extraktion bzw. Geburt per Zange, in der Vergleichsgruppe 4/99 Frauen (4%). (Chi-Quadrat-Wert: 0,070; $p=1,000$).

5.4.3 Geburt per Sectio

Es gibt einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. In der Patientinnengruppe hatten 59/119 Frauen (49,6%) eine Geburt per Sectio, in der Vergleichsgruppe 25 Frauen (25,3%). (Chi-Quadrat-Wert: 13,503; $p=0,000$).

5.4.4 Dauer der Schwangerschaft

Es gibt einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (t-Test-Wert: 3,473; $p=0,001$; Konfidenzintervall [0,495; 1,793]). Vor der 35. Schwangerschaftswoche haben in der Patientinnengruppe 14/117 Frauen (11,9%) entbunden, in der Vergleichsgruppe keine Frau (0%). Zwischen der 35. und 37. Schwangerschaftswoche haben in der Patientinnengruppe 18/117 Frauen (15,4%) entbunden, in der Vergleichsgruppe 9 Frauen (9,1%). Nach der 37. Schwangerschaftswoche haben in der Patientinnengruppe 85/117 Frauen (72,7%) entbunden, in der Vergleichsgruppe 90 Frauen (90,9%).

Tab. 5.9: Unterschiede in der Patientinnengruppe und in der Vergleichsgruppe bezüglich Geburtsmodus und Schwangerschaftsdauer.

Geburtsmodus und Schwangerschaftsdauer	Signifikanter Unterschied zwischen Patientinnengruppe und Vergleichsgruppe
Geburt spontan	Ja (p=0,001)
Geburt per Zange / vaginaler Extraktion	Nein (p=1,000)
Geburt per Sectio	Ja (p=0,000)
Dauer der Schwangerschaft	Ja (p=0,001)

5.4.5 Postpartale Blutung

Es gibt einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. In der Patientinnengruppe hatten 14/116 Frauen (12,1%) postpartale Blutungen, in der Vergleichsgruppe keine Frau. (Chi-Quadrat-Wert: 12,780; p=0,000).

5.4.6 Postpartales Thromboembolisches Ereignis

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. In der Patientinnengruppe hatte 1 Frau von 116 (0,9%) ein thromboembolisches Ereignis, in der Vergleichsgruppe keine Frau. (Chi-Quadrat-Wert: 0,857; p=1,000).

5.4.7 Sonstige Wochenbettauffälligkeiten

Es gibt einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. In der Patientinnengruppe hatten 10/116 Frauen (8,6%) sonstige Auffälligkeiten im Wochenbett, in der Vergleichsgruppe keine Frau. (Chi-Quadrat-Wert: 9,894; p=0,001).

Tab. 5.10: Statistische Unterschiede in der Patientinnengruppe und in der Vergleichsgruppe bezüglich der Wochenbettkomplikationen.

Auffälligkeiten im Wochenbett	Signifikanter Unterschied zwischen Patientinnengruppe und Vergleichsgruppe
Blutung	Ja (p=0,000)
Thromboembolisches Ereignis	Nein (p=1,000)
Sonstige Komplikationen	Ja (p=0,001)

5.5 Vergleich Vorschwangerschaften und aktuelle Schwangerschaft

Die folgenden Ausführungen beziehen sich nur auf das Patientinnenkollektiv:

5.5.1 Abort

65/103 Patientinnen (63,1%) hatten in den Vorschwangerschaften zum Teil wiederholte Aborte (n=160).

Tab. 5.11: Abortereignisse in den Vorschwangerschaften in der Patientinnengruppe bezüglich des Trimenons

	Anzahl der Aborte im 1. Trimenon	Anzahl der Aborte im 2. Trimenon	Anzahl der Aborte im 3. Trimenon
Patientinnengruppe	117	32	11

In der Schwangerschaft unter Heparin erlitten 15 Patientinnen (10,9%) einen Abort. Bei einer Frau, die unter niedermolekularem Heparin einen Abort erlitt, konnte die Schwangerschaftswoche, in der es zum Abort kam, nicht ermittelt werden.

Tab. 5.12: Abortereignisse in der aktuell untersuchten Schwangerschaft in der Patientinnengruppe bezüglich des Trimenons.

	Anzahl der Aborte im 1. Trimenon	Anzahl der Aborte im 2. Trimenon	Anzahl der Aborte im 3. Trimenon
Patientinnengruppe	9	3	2

Von den 65 Frauen, die vorher Aborte erlitten, hatten in der Schwangerschaft unter Heparin 14 Frauen einen Abort. Eine Frau erlitt in vorausgegangenen Schwangerschaften keinen Abort, allerdings dann in der aktuellen Schwangerschaft.

Es besteht ein signifikanter Unterschied bezüglich Aborthäufigkeit zwischen der Vorschwangerschaft und der aktuellen Schwangerschaft unter Heparin (Chi-Quadrat-Wert 14,437; $p=0,000$).

Es kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob die Unterschiede der Aborthäufigkeiten zwischen Vorschwangerschaft und aktuell untersuchter Schwangerschaft durch die Ätiologie bedingt sind, da die Ursachen der Aborte in den Vorschwangerschaften nicht ermittelt werden konnten.

5.5.2 Weitere Schwangerschaftskomplikationen

Die weiteren Schwangerschaftskomplikationen wie Wachstumsretardierung, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und Gestationsdiabetes konnten nur deskriptiv verglichen werden. In der folgenden Tabelle sind die jeweiligen Schwangerschaftskomplikationen als relative Häufigkeiten in den Vorschwangerschaften und in der aktuell untersuchten Schwangerschaft angegeben.

Tab. 5.13: Zusammenfassende Gegenüberstellung der Schwangerschaftskomplikationen in den Vorschwangerschaften und in der aktuell untersuchten Schwangerschaft in der Patientinnengruppe.

Schwangerschaftskomplikationen	Relative Häufigkeit in den Vorschwangerschaften	Relative Häufigkeit in der aktuell untersuchten Schwangerschaft
Abort	63,1 %	10,9 %
Wachstumsretardierung	6,8 %	5,1 %
SIH / Präeklampsie	1,9 %	4,3 %
Gestationsdiabetes	3,9 %	10,1 %
Sonstiges	23,3 %	23,2 %

5.5.3 Geburt

Der Geburtsmodus konnte ebenfalls nur deskriptiv verglichen werden. Die nachstehende Tabelle zeigt die Geburtsmodi als relative Häufigkeiten in den Vorschwangerschaften und in der aktuell untersuchten Schwangerschaft.

Tab. 5.14: Zusammenfassende Gegenüberstellung der Geburtsmodi in den Vorschwangerschaften und in der aktuell untersuchten Schwangerschaft.

Geburtsmodus	Relative Häufigkeit in den Vorschwangerschaften	Relative Häufigkeit in der aktuell untersuchten Schwangerschaft
Spontangeburt	54,8 %	47,1 %
Geburt per Zange / VE	4,1 %	3,3 %
Geburt per Sectio	39,7 %	49,6 %

6 Diskussion

Im Verlauf der Schwangerschaft kommt es physiologischerweise zur Hyperkoagulabilität mit erhöhtem Thromboembolierisiko. Treten zusätzlich prothrombotische Faktoren hinzu, steigt dieses Risiko weiter an. Mit dem Thema der Prophylaxe und Therapie von thromboembolischen Ereignissen in der Schwangerschaft haben sich schon zahlreiche Studien beschäftigt, allerdings gibt es nur wenige Studien mit größeren Patientinnenkollektiven. Weiterhin existieren bisher auch nur wenige Daten bezüglich Geburt und Wochenbett unter Heparinbehandlung und im Vergleich zu Schwangerschaften eines Normalkollektivs.

Unser Ziel war es, in einem größeren Patientinnenkollektiv den Schwangerschaftsverlauf unter Heparinbehandlung zu analysieren sowie speziell Geburt und Wochenbett mit einer gesunden Kontrollgruppe zu vergleichen. Ziel war außerdem der Vergleich der Vorschwangerschaften mit der aktuell untersuchten Schwangerschaft im Patientinnenkollektiv im Hinblick auf die Abortrate. Unsere 138 Patientinnen bekamen auf Grund von rezidivierenden Spontanaborten und/oder rezidivierenden Thrombosen in der Eigenanamnese während der Schwangerschaft und 6 Wochen postpartal risikoadaptiert und kontinuierlich Heparin.

Es muss erwähnt werden, dass Heparin zwar zur Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft zugelassen ist, aber noch keine einheitlichen Richtlinien zur Dosierung vorliegen.

6.1 Aktuell untersuchte Schwangerschaft

Bei schwangeren Frauen mit einer thrombophilen Diathese treten vermehrt Thromboembolien, Aborte, intrauterine Wachstumsretardierungen und Präeklampsien auf [27]. Bauersachs hält Heparin für das Antithrombotikum der Wahl für Schwangere. Neben dem Blutungsrisiko sind die Hauptnebenwirkungen der Heparinbehandlung die Heparininduzierte Thrombozytopenie und die Heparininduzierte Osteoporose. Letztere kann sich insbesondere bei Langzeitanwendung unter hohen Dosierungen entwickeln. Es ist belegt, dass niedermolekulare Heparine im Vergleich zum unfraktionierten Heparin weniger Osteoporosen und Thrombozytopenien verursachen [82]. Vossen et al. haben in ihrer prospektiven Studie herausgefunden, dass Frauen mit einer thrombophilen Diathese und wiederholten Spontanaborten von der Thromboseprophylaxe mit Heparin bezüglich der erfolgreichen Austragung einer Schwangerschaft zu profitieren scheinen [83]. Auch Schinzel et al. sehen die niedermolekularen Heparine zurzeit als beste Alternative zur Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft und im Wochenbett an [84].

6.1.1 Schwangerschaftsverlauf

Abort

In unserer Studie hatten wir in der Patientinnengruppe 15 Aborte (10,9%) zu verzeichnen. Wir konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Applikation von Heparin während der Schwangerschaft und dem Auftreten von Aborten nachweisen. Unser Ergebnis der geringen Abortrate unter Heparin deckt sich mit denen aus anderen Studien [49, 85, 86, 87, 88, 89], wobei in der Literatur die Abortrate erheblich schwankt zwischen 1% [87] und 29,7% [88].

Norris et al. konnten in ihrer Studie mit 24 Frauen 23 Lebendgeburten vorweisen. Eine Frau erlitt in der 30. Schwangerschaftswoche einen intrauterinen Fruchttod [90]. Hunt und Doughty et al. haben 32 Frauen mit Dalteparin behandelt und erzielten eine Lebendgeburtenrate von 84,4% [91]. Carp und Dolitzky

haben in ihrer Studie 37 Schwangere mit wiederholten Spontanaborten mit Enoxaparin behandelt. Es ergab sich hier eine Abortrate von unter 30% [88].

Sturridge et al. haben eine Studie an 16 schwangeren Frauen durchgeführt, davon hatten 2 Frauen im 2. Trimenon einen Abort [86]. Auch Rosove et al. haben eine sehr geringe Abortrate von unter 7% in einer Studie mit 14 Frauen zu verzeichnen [92]. Cadavid et al. haben 11 Frauen mit Heparin und ASS behandelt, davon hatte nur eine Frau einen Abort [93]. Diese Studien zeigen gute Ergebnisse, sind aber auf Grund der geringen Stichprobenumfänge von nur 11 bis 37 Frauen eher kritisch zu werten.

Größere Studien zeigten aber auch, dass niedermolekulare Heparine einen günstigen Einfluss auf den Verlauf der Schwangerschaft im Hinblick auf die Lebendgeburtenrate haben. So behandelten Bick und Hoppenstaedt 192 Frauen mit einer täglichen Heparindosis von 5000 I.E. Dalteparin während der Schwangerschaft. Nur zwei Patientinnen erlitten einen Abort [87]. Auch Gris et al. konnten in einem großen Kollektiv von 160 behandelten Schwangeren eine Lebendgeburtenrate von 86% vorweisen [89]. Heilmann et al. zeigten in einer Metaanalyse von insgesamt 2207 Frauen eine Abortrate von nur 3,2% auf [49]. In der EThIG-Studie konnte bei einer sehr großen Fallzahl von 810 ebenfalls eine sehr geringe Abortrate von 5,6% vorgewiesen werden [94].

Auf Grund der thrombophilen Vorerkrankungen unserer Patientinnen müsste mit einer höheren Abortrate gerechnet werden, zumal ein großer Teil der Patientinnen schon zum Teil rezidivierende Aborte in der Vorgeschichte hatte. Die Applikation von niedermolekularen Heparinen zeigt hier eine gute Wirksamkeit der Verhinderung von Aborten. Insgesamt weisen alle hier aufgeführten Studien eine niedrige Abortrate unter Heparin auf und wir können ebenfalls bestätigen, dass niedermolekulare Heparine die Abortrate effektiv verringern.

Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT)

Es ist bekannt, dass das Risiko einer Heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT II) bei der Verwendung von niedermolekularen Heparinen geringer ist als beim unfraktionierten Heparin. Warkentin et al. führten eine Studie an 300 Patientinnen durch, alle wurden mit niedermolekularen Heparinen behandelt und es trat keine HIT II auf [95]. In der EThIG-Studie trat bei 18 Frauen (2,2%) eine Thrombozytopenie auf, aber kein Fall davon war eine HIT II [94]. In der Metaanalyse von Heilmann et al. trat bei insgesamt 2207 Frauen nur eine einzige HIT II auf [49]. Wir können diese Beobachtungen bestätigen, in unserer Studie trat keine Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT II) auf.

Blutung

In unserer Studie hatten 18/135 Frauen (13%) Blutungen während der Schwangerschaft. Eine Schwierigkeit unserer retrospektiven Studie war die nicht eindeutige Definition von leichten, mittelschweren und schweren Blutungen. Ein weiteres Problem lag in der nicht ausführlichen Erfassung dieser Blutungen in den Patientenakten. In anderen vergleichbaren Studien wurden die Blutungskomplikationen meist auch eher allgemein beschrieben, so dass hier in der Diskussion auf eine Unterteilung in leichte, mittelschwere oder schwere Blutungen verzichtet wird.

In der EThIG-Studie mit über 800 Frauen traten während der Schwangerschaft 10 klinisch relevante Blutungen (1,2%) auf [94]. Die Metaanalyse von Heilmann et al. zeigte an 2207 Frauen eine Blutungsrate von 3,2% während der Schwangerschaft unter Heparin [49]. Wahlberg et al. führten eine retrospektive Analyse an 184 Schwangeren durch, es ergab sich eine Blutungsrate von 2,2% [96]. Laurent et al. untersuchten in einer großen Studie 998 Schwangerschaften unter Heparin und wiesen eine sehr geringe Blutungsrate von nur 1,7% nach [97]. Brenner et al. haben 61 Frauen mit nachgewiesener Thrombophilie während der Schwangerschaft mit einer täglichen Dosis von 40-120mg Enoxaparin behandelt. Nur bei einer Frau (1,6%) trat eine Blutung auf [98]. Rosove et al. haben 15 schwangere Frauen mit Heparin behandelt, hier lag die Blutungsrate mit

26,7% verhältnismäßig hoch. Dabei ist aber der sehr kleine Stichprobenumfang zu beachten [92].

In einigen Studien traten überhaupt keine Blutungskomplikationen auf, so zum Beispiel in der LIVE-ENOX-Studie, wo 166 Frauen während der Schwangerschaft mit Enoxaparin behandelt wurden [99]. Bick und Hoppenstaedt führten eine Studie an insgesamt 312 Frauen durch, davon erhielten 120 Frauen unfraktioniertes Heparin und 192 Frauen niedermolekulares Heparin (5000 I.E. Dalteparin). Hier traten Blutungen nur in Form von Hämatomen an der Injektionsstelle auf [87]. Auch Carp und Dolitzky, Hunt et al. sowie Mello et al. konnten an insgesamt 110 untersuchten Schwangerschaften unter Heparin keine Blutung nachweisen [100, 88, 91]. Gillis et al. behandelten sechs Frauen während der Schwangerschaft mit Enoxaparin und es zeigten sich keine Blutungskomplikationen, allerdings ist das Kollektiv von sechs Frauen auch sehr klein [101].

Unsere Studie zeigt eine verhältnismäßig hohe Rate an Blutungen (13%). Das kann daran liegen, dass wir die Blutungen vorher nicht genauer definiert haben. Wir haben alle in den Akten aufgeführten Blutungen als Komplikation verzeichnet, unabhängig davon, ob sie klinisch relevant waren oder nicht. Es ist nicht nachvollziehbar, ob in den oben aufgeführten Studien ebenfalls alle Blutungen aufgeführt wurden oder nur die klinisch relevanten bzw. behandlungsbedürftigen.

Bezogen auf die vorliegenden Studien können wir aber davon ausgehen, dass das Blutungsrisiko unter der Behandlung mit niedermolekularen Heparinen in der Schwangerschaft nicht erhöht ist. Deruelle und Coulon bestätigten dies auch [102].

Thromboembolie

Ziel der Heparinbehandlung ist die Verringerung beziehungsweise Vermeidung thromboembolischer Ereignisse in der Schwangerschaft von Risikopatientinnen. In mehreren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass unter Heparin nur wenige Fälle von Thromboembolien auftraten (0,2% bis 3,3%). In der EThIG-

Studie an über 800 Frauen erlitten nur zwei Frauen (0,2%) ein thromboembolisches Ereignis [94]. Dulitzki et al. behandelten 41 Schwangere mit Enoxaparin, auch hier gab es nur eine geringe thromboembolische Komplikationsrate von 2,4% [103]. Ein ähnliches Ergebnis wiesen Wahlberg et al. in ihrer Studie an 184 Frauen auf – 2,2% der Schwangeren erlitten Thromboembolien [96]. In der Metaanalyse von Heilmann et al. konnte bei insgesamt 2207 Fällen eine Thromboembolierate von 1,7% verzeichnet werden [27]. Brenner et al. untersuchten 61 schwangere Frauen, die mit Enoxaparin behandelt wurden. Es traten 2 thromboembolische Ereignisse auf [98]. Wir können die vorgenannten Ergebnisse der verschiedenen Studien teilen. In unserer Studie traten während der Schwangerschaft folgende drei thromboembolische Ereignisse (2,2%) auf: Sinusvenenthrombose, Plazentainfarkte, arterieller Verschluss am Auge.

Weitere Studien zeigten sogar eine noch bessere Wirksamkeit, denn hier traten keine thromboembolischen Komplikationen auf. Insbesondere Arbeiten mit großen Kollektiven zeigten hier die erwünschte Effektivität: In der LIVE-ENOX-Studie trat bei allen 166 untersuchten Schwangerschaften kein thromboembolisches Ereignis auf [99]. Bick und Hoppenstaedt konnten ebenfalls keine Thrombose bei insgesamt 312 behandelten schwangeren Patientinnen feststellen [87].

Schambeck et al. führten eine Studie mit insgesamt 303 Frauen durch, die Dalteparin während der Schwangerschaft erhielten, es trat keine Thromboembolie auf. Weiterhin stellten sie fest, dass Frauen mit thromboembolischer Vorgeschichte, aber ohne thrombophile Diathese, eine reduzierte Gerinnungsaktivität zeigten [104]. In etwas kleineren Kollektiven bei Pabinger et al. (87 Frauen) und Mello et al. (41 Frauen) trat ebenfalls kein thromboembolisches Ereignis auf [100, 105]. Die Ergebnisse von Studien mit noch kleineren Kollektiven [84,] sind eher kritisch zu betrachten, auch wenn hier ebenfalls keine Thromboembolien auftraten.

Insgesamt zeigt sich doch eine hohe Wirksamkeit und Effektivität in der Verringerung bzw. Vermeidung von thromboembolischen Ereignissen in Hochrisikoschwangerschaften.

Osteopenie

In unserer Studie trat nur bei einer Frau (0,8%) eine Osteopenie auf. Allerdings basieren unsere Daten auf einer retrospektiven Analyse der Patientinnenakten und während der Behandlung mit Heparin wurde nicht explizit ein Osteopenie - Screening durchgeführt. Aber im Vergleich zu anderen Studien kann man davon ausgehen, dass die Anwendung von niedermolekularen Heparinen eine geringe Nebenwirkungsrate bezüglich der Osteopenie aufweist. Carp et al. und Rosove et al. konnten keinen Fall einer Osteopenie nachweisen [88, 92]. In der groß angelegten EThIG-Studie trat ebenfalls nur bei einer Pat. (0,1%) eine Osteopenie auf [94]. Hunt et al. haben 32 Schwangere mit Heparin behandelt, davon bekam eine Patientin zwei Monate postpartal eine osteoporotische Fraktur [91].

6.1.2 Geburt

Dauer der Schwangerschaft

In unserer Studie haben wir ermittelt, in welcher Schwangerschaftswoche die Kinder beider Gruppen (Patientinnen- und Vergleichsgruppe) zur Welt kamen. In der Patientinnengruppe lag die Schwangerschaftsdauer im Mittel bei $38,18 \pm 3,03$ Wochen und in der Vergleichsgruppe im Mittel bei $39,32 \pm 1,37$ Wochen. Es besteht ein signifikanter Unterschied ($p=0,001$). Dieser Unterschied ist sicherlich damit zu begründen, dass über 27% der Patientinnen bis einschließlich der 37. Woche entbunden haben und nur 9,1% Frauen aus der Vergleichsgruppe. Gerade die Patientinnen mit Abortvorgeschichte wurden sehr engmaschig kontrolliert, so dass häufig auch bei bestehender Indikation eine frühzeitige Geburt eingeleitet wurde, um einen intrauterinen Fruchttod zu verhindern.

In der Arbeit von Stone et al. wurden 33 Frauen mit Antiphospholipidsyndrom während der Schwangerschaft mit Heparin behandelt. Hier lag die Schwangerschaftsdauer im Mittel bei $36,7 \pm 5$ Wochen [106]. Ein ähnliches Ergebnis wiesen Rosove et al. nach. Anhand eines allerdings recht kleinen Kollektivs von 15 untersuchten Schwangerschaften unter Heparin konnte ein Mittelwert der Schwangerschaftsdauer von $36,1 \pm 1,7$ Wochen ermittelt werden [92]. Cadavid et al. haben ebenfalls an einem sehr kleinen Kollektiv von zehn Frauen die Schwangerschaftsdauer unter Heparinbehandlung errechnet, sie lag im Mittel bei 39 Wochen [93]. Unser Ergebnis deckt sich auch mit dem von Dulitzki et al., sie führten eine Studie an 41 Frauen durch, die während der Schwangerschaft mit Enoxaparin behandelt wurden und ermittelten eine Schwangerschaftsdauer von $38,4 \pm 2,7$ Wochen [103]. In der EThIG-Studie von Bauersachs et al. mussten 15,9% Frühgeburten verzeichnet werden [94]. Pazner et al. untersuchten 57 Schwangerschaften unter Heparin und konnten einen Mittelwert der Schwangerschaftsdauer von 37,8 Wochen feststellen [107].

Insgesamt kann man feststellen, dass nur sehr wenige aussagekräftige Daten bezüglich der Dauer einer Schwangerschaft unter Heparin existieren. Bis auf die EThIG-Studie mit über 800 Frauen sind die Kollektive in den anderen Studien relativ klein, so dass eine repräsentative Aussage nicht ohne weiteres zu treffen ist.

Unsere Daten decken sich aber weitestgehend mit den vorhandenen Daten und bestätigen unsere Aussage, dass Heparin keinen statistisch nachweisbaren Einfluss auf die Schwangerschaftsdauer hat. Der Unterschied zwischen der behandelten Patientinnengruppe und der Vergleichsgruppe wurde oben bereits versucht zu begründen.

Geburtsmodus

In unserer Studie wurde der Geburtsmodus ermittelt und zwischen beiden Gruppen verglichen. 47,1% der Patientinnen haben spontan entbunden, 3,3% per vaginaler Extraktion. Auffällig war der große Anteil an Sectiones in der Patientinnengruppe (49,6%). Am häufigsten führte die kindliche Indikation zur Sec-

tio. In Anbetracht der gynäkologischen Anamnese der Patientinnen erfolgte meistens auch recht zügig der Entschluss zur Sectio. Die Sectiorate in der Vergleichsgruppe lag bei 25,3%, auch hier machten die kindlichen Indikationen eine Sectio erforderlich.

Brenner et al. wiesen in ihrer Studie eine wesentlich geringere Sectiorate (28,3%) bei Patientinnen vor, 71,7% der Frauen hatten spontane Entbindungen [98]. Auch Hunt et al. und Sturridge et al. konnten einen wesentlich geringeren Anteil von 18,75% an Sectiones angeben [86, 91]. Stone et al. hatten eine noch höhere Sectiorate als wir, sie lag bei 59%. Die Hauptindikationen lagen hier ebenfalls im Gesundheitszustand des Kindes begründet, z.B. fetaler Stress in den Wehen [106]. Einen noch höheren Anteil wiesen Rosove et al. nach, dieser lag bei 64,3% Sectiones. Es muss aber angemerkt werden, dass der Stichprobenumfang in dieser Studie mit 15 Schwangerschaften recht klein war und dass zwei Drittel der Sectiones elektiv bzw. auf Grund vorausgegangener Sectiones stattfand [92]. Dulitzki et al. behandelten 41 Frauen während der Schwangerschaft mit Enoxaparin, 31,7% Sectiones wurden durchgeführt [103]. Schinzel et al. untersuchten ein kleines Kollektiv von 17 Frauen, dabei hatten 14 Frauen (82,4%) eine Spontangeburt und drei Frauen (17,6%) eine Sectio [84]. Pazner et al. wiesen bei 57 untersuchten Schwangerschaften eine Sectiorate von nur 18,4% [107]. In der EThIG-Studie gab es eine Sectiorate von 34,2%, der größte Teil (60,6%) hat spontan entbunden [94].

Anlehnend an die Diskussion bezüglich der Dauer der Schwangerschaft muss auch hier wiederum die Abortvorgeschichte vieler Patientinnen beachtet werden. Die hohe Sectiorate kann wie folgt begründet werden: Um einen erneuten späten Abort bzw. intrauterinen Fruchttod zu verhindern, wurde häufig bei meist kindlicher Indikation frühzeitig die Geburt per Sectio eingeleitet. Die Applikation von Heparin hat daher vermutlich keinen Einfluss auf den Geburtsmodus.

6.1.3 Wochenbett

Thromboembolie

Es ist bekannt, dass das Thromboserisiko nicht nur in der Schwangerschaft per se erhöht ist, sondern vor allem im Puerperium. In unserer Studie hatte postpartal eine Frau (0,8%) eine Beinvenenthrombose mit Lungenembolie, allerdings trat die Thrombose erst nach Absetzen der Thromboseprophylaxe auf, in der Vergleichsgruppe kam es postpartal zu keinem thromboembolischen Ereignis. In der EThIG-Studie von Bauersachs et al. ließ sich ein ähnliches Ergebnis nachweisen, von über 800 untersuchten Frauen erlitten drei (0,4%) eine Thromboembolie im Wochenbett [23]. Schinzel et al. haben 17 Risikoschwangerschaften mit einer risikoadaptierten Thromboseprophylaxe behandelt, hier trat kein thromboembolisches Ereignis im Puerperium auf [84]. Dagegen wurde in der Arbeit von Pabinger et al. an 87 untersuchten schwangeren Frauen eine Thromboserate von 17,2% ermittelt [105].

Insgesamt liegen hier noch weniger Daten vor als zu Schwangerschaftsdauer und Geburt. Wir konnten keinen statistischen Zusammenhang zwischen Heparinapplikation und Auftreten der Thromboembolie feststellen, zumal dieses Ereignis in unserer Studie auch erst nach Absetzen des Heparins auftrat.

Weitere Studien, die sich noch genauer mit dem Puerperium beschäftigen, sind wichtig, um noch mehr vergleichbare Daten zu gewinnen.

Blutung

Blutungen stellen nicht nur während der Schwangerschaft unter Heparin eine Komplikation dar, sondern auch peri- und postpartal. In unserer Studie hatten 14 Frauen (11,4%) postpartale Blutungen. In der Vergleichsgruppe traten keine Blutungen im Wochenbett auf. Norris et al. führten eine Studie an 24 schwangeren Frauen durch. Eine Frau (0,4%) erlitt eine postpartale Blutung auf Grund einer Plazentaretention. Bei dieser Studie ist allerdings auch das kleine Kollektiv von 24 Frauen zu beachten [90]. In der EThIG-Studie waren 31 peri- bzw.

postpartale Blutungen (3,8%) zu beobachten, wobei kein Fall eine bedrohliche Blutung darstellte [94].

Hier zeigt sich das gleiche Problem wie bei den Blutungen während der Schwangerschaft. Auf Grund der nicht immer ausführlichen Dokumentation in den Patientinnenakten, ist es in dieser retrospektiven Studie schwierig, die Blutung genauer zu definieren und somit die klinische Relevanz festzustellen.

Wir konnten auch hier keinen statistischen Zusammenhang zwischen Heparin-gabe und Auftreten der Blutung feststellen. Die vorliegenden Daten anderer Studien sind sicherlich nicht ausreichend, um eine vergleichende Aussage treffen zu können. Es sind weitere Studien erforderlich, um vergleichbare Daten zu gewinnen und unsere Aussage bestätigen oder widerlegen zu können.

6.2 Vergleich Vorschwangerschaften und behandelte Schwangerschaften

In der Patientinnengruppe gab es vor Einschluss in unsere Studie insgesamt 263 Schwangerschaften. Dabei lag die Abortrate bei 63,1%. Unter der Behandlung mit niedermolekularem Heparin konnten wir eine wesentlich höhere Lebendgeburtenrate erzielen. Nur 10,9% der Frauen erlitten einen Abort.

Brenner et al. untersuchten 61 Frauen mit bekannter Thrombophilie, die unbehandelt eine Abortrate von 80% hatten. Nach der Prophylaxe mit Enoxaparin hatten 75% der Frauen eine erfolgreiche Schwangerschaft [98]. Eine andere Studie von Brenner et al. zeigte die Schwangerschaften von 166 Frauen, die unbehandelt nur eine Lebendgeburtenrate von 28% zeigten. Unter der Behandlung mit Heparin erreichten diese Frauen eine Lebendgeburtenrate von 84,3% [99]. Carp und Dolitzky [88] führten eine Studie an insgesamt 85 Frauen durch, davon erhielten 37 Frauen Enoxaparin, 48 Frauen blieben unbehandelt.

Die Lebendgeburtenrate in der behandelten Gruppe war signifikant höher mit 70,2% als in der unbehandelten Gruppe (43,8%). Stone et al. untersuchten 33 Frauen, sie erreichten unbehandelt eine Lebendgeburtenrate von 22%. Das Outcome unter Heparin war sehr hoch, 91% der Schwangerschaften endeten erfolgreich [106]. Auch Pazner et al. konnten ein verbessertes Outcome der Schwangerschaften unter Heparin feststellen. In ihrer Studie hatten 31 Frauen unbehandelt eine Lebendgeburtenrate von 52,4%, behandelt 86% [107]. In der EThIG-Studie von Bauersachs et al. erlitten in einem großen Kollektiv von 810 Frauen 35,8% Aborte in den Vorschwangerschaften. Unter der Behandlung mit niedermolekularem Heparin lag die Abortrate bei nur 5,6% [94].

Thrombogene Faktoren erhöhen nicht nur das Risiko einer Thromboembolie während der Schwangerschaft, sondern spielen auch eine Rolle in der Pathogenese der Aborte [40]. So scheinen Thrombosen in den Plazentagefäßen eine Ursache für rezidivierende Aborte zu sein [42, 43].

In allen Studien zeigt sich eine deutlich erhöhte Lebendgeburtenrate unter Heparinbehandlung im Vergleich zu den unbehandelten Vorschwangerschaften. Es zeigt sich also eine hohe Wirksamkeit und Effektivität von niedermolekularen Heparinen in der Vermeidung von Aborten insbesondere bei Frauen mit Abortvorgeschichte.

7 Zusammenfassung

Schwangerschaft per se führt zu erheblich erhöhtem Thromboserisiko. Bei Frauen mit thrombophilen Diathesen ist das Risiko, während Schwangerschaft und / oder Wochenbett thromboembolische Ereignisse zu erleiden, nochmals höher. Darüber hinaus sind bei Frauen mit thrombophilen Diathesen vermehrt Spontanaborte zu verzeichnen. Aktuell stellt niedermolekulares Heparin den „Goldstandard“ zur Prophylaxe und Therapie von Thrombosen in Schwangerschaft und Wochenbett dar.

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 138 Patientinnen mit thrombophilen Diathesen und/oder thromboembolischen Ereignissen in der Anamnese untersucht, die während der Schwangerschaft und bis zu 6 Wochen postpartal mit niedermolekularem Heparin, bzw. in 3 Fällen mit unfraktioniertem Heparin, behandelt wurden. Als Vergleichsgruppe dienten 99 Frauen mit normal verlaufender Schwangerschaft ohne Heparinbehandlung. Wir wollten herausfinden, ob und welche Unterschiede es insbesondere bezüglich Geburt und Wochenbett zwischen diesen beiden Gruppen gibt.

Unsere Ergebnisse zeigten eine hohe Sicherheit und Effektivität von niedermolekularem Heparin während Schwangerschaft und Wochenbett. Es wurden jedoch Unterschiede zwischen Frauen mit und ohne Heparin in der Schwangerschaft bezüglich Geburtsmodus und Wochenbett-Komplikationen beobachtet. So haben in der Patientinnengruppe fast doppelt so viele Frauen per Sectio entbunden als in der Vergleichsgruppe. Im Wochenbett gab es nur in der Patientinnengruppe Komplikationen wie Blutungen oder Thromboembolien. Diese Unterschiede sind unserer Meinung nach allerdings nicht auf die Heparinbehandlung zurückzuführen, sondern vielmehr auf die Tatsache, dass Heparin-behandelte Patientinnen meist Risiko-Schwangere sind.

Eindrucksvoll war der Unterschied zwischen Aborthäufigkeit in Vorschwangerschaften und aktuell untersuchter Schwangerschaft unter Heparinbehandlung (63,1% vs. 10,9%). Diese Unterschiede sprechen für einen erheblichen Benefit von Heparin bei Abortproblematik.

8 Summary

Pregnancy is a risk factor for thrombosis. Women with thrombophilic disorders are at a higher risk of developing a thromboembolic event in pregnancy or puerperal. Furthermore women with thrombophilic disorders have an increased risk of miscarriage. Low-molecular-weight-heparin is the 'gold standard' for prophylaxis and therapy of thrombosis in pregnancy and puerperal.

In total, 237 women were examined. 138 women (patient group) with thrombophilia or history of thromboembolic events were treated with low-molecular-weight heparin (135/138) and unfractionated heparin (3/138) during pregnancy and up to 6 weeks post partum. Some 99/237 women (control group) who experienced normal pregnancies were not under heparin treatment. We tried to find out whether differences exist concerning delivery and puerperium in heparin treated women in comparison with normal pregnancies.

During delivery and puerperium, differences between women under heparin treatment in comparison to women who had experienced normal pregnancies were observed. More women of the patient group had a cesarean section than women of the control group. Puerperal complications such as bleeding and thromboembolic events were only seen in the patient group. However, these differences clearly were a result of the higher risk category of the treated group and not related to the heparin treatment.

For the patient group there was a significant difference in the percentage of miscarriages in previous pregnancies (63.1 per cent) compared with miscarriages in pregnancies where heparin was administered (10.9 per cent). This demonstrates that heparin provides a benefit for women who have a high risk of miscarriage.

The study demonstrates that low-molecular-weight heparin is safe and effective in pregnancy and puerperal.

8 Literaturverzeichnis

- 1 Classen M, Diehl V, Kochsiek K
Innere Medizin
5.vollständig überarbeitete Auflage, Urban & Fischer Verlag München –
Jena, 2004
- 2 Virchow R
Thrombose und Embolie. Gefässentzündung und septische Infektion
Gesammelte Abhandlung zur wissenschaftlichen Medicin. Frankfurt,
1856
- 3 Heinrich F
Venenthrombosen und Lungenembolien in der Schwangerschaft und im
Wochenbett
Medizinische Welt 2000; 1 (Suppl): 1-32
- 4 Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Mannucci PM
Inherited Thrombophilia and First Venous Thromboembolism during
Pregnancy and Puerperium
Thromb Haemost 2002; 87: 791-5
- 5 Hiller E
Thrombose und Hyperkoagulabilität in der Schwangerschaft
Heparin II/95: 1-4
- 6 Ginsberg JS, Bates SM
Management of venous thromboembolism during pregnancy
J Thromb Haemost 2003; 1: 1435-42
- 7 Bates SM, Ginsberg JS
Thrombosis in pregnancy
Current Opinion in Hematology 1997; 4: 335-343

- 8 Macklon NS, Greer IA
Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience
Scott Med J 1996; 41:83-6
- 9 Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, Sandmann W, Zotz RB
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
- 10 James AH, Grotegut CA, Brancazio LR, Brown H
Thromboembolism in pregnancy: recurrence and its prevention
Semin Perinatol 2007 Jun; 31 (3):167-75
- 11 Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ
Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study
J Thromb Haemost 2008 Apr; 6 (4): 632-7
- 12 Middeldorp S, Libourel EJ, Hamulyak K, van der Meer J, Büller HR
The risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women who are homozygous for factor V Leiden
Br J Haematol 2001 May; 113 (2): 553-5.
- 13 Pabinger I, Grafenhofer H
Pregnancy-associated thrombosis
Wien Klin Wochenschr (2003) 115/13-14: 482-484
- 14 De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, Battaglioli T, Za T, Mannuccio Mannucci P, Leone G
The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis
Br J Haematol 2006 Nov; 135 (3): 386-91

- 15 Bremme K, Lind H, Blombäck M
The effect of prophylactic heparin treatment on enhanced thrombin generation in pregnancy
Obstet Gynecol 1993;81:78-83
- 16 Samana MM, Rached RA, Horellou MH, Aquilanti S, Mathieux VG, Plu-Bureau G, Elalamy I, Conard J
Pregnancy-associated venous thromboembolism (VTE) in combined heterozygous factor V leiden (FVL) and prothrombin (FII) 20210 A mutation and in heterozygous FII single gene mutation alone
British Journal of Haematology 2003; 123: 327-334
- 17 Ballem P
Acquired Thrombophilia in Pregnancy
Seminars in Thrombosis and Hemostasis 1998, Vol.24, Suppl.1
- 18 Eichinger S, Weltermann A, Philipp K, Hafner E, Kaider A, Kittl EM, Brenner B, Mannhalter Ch, Lechner K, Kyrle PA
Prospective Evaluation of Hemostatic System Activation and Thrombin Potential in Healthy Pregnant Women with and without Factor V Leiden
Thromb Haemost 1999; 82:1232-6
- 19 Hellgren M, Svensson PJ, Dahlbäck B
Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives
Gynecol Endocrinol 10 (1996) Suppl.2, 157-158
- 20 Willeke A, Gerdson F, Bauersachs RM, Lindhoff-Last E;
Rationelle Thrombophiliediagnostik
Dtsch Arztebl 2002; 99: A 2111-2118 [Heft 31-32]

- 21 Rosendahl FR, Koster T, Vandnbrouke JP, Reitsma PH
High risk of thrombosis in patients with homozygous for factor V Leiden
(activated protein C resistance)
Blood 1995; 85: 1504-1508
- 22 Hertfelder HJ, Gnida C, Pötzsch B, Hanfland P
MTHFR-Polymorphismus C677T
Dtsch Arztebl 2004; 101: A 3101-3106 [Heft 46]
- 23 Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I
Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis
Lancet 2003; 361: 901-08
- 24 Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L
High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with
recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies
Human Reproduction 1995; 10: 3301-4
- 25 Brenner B
Maternal anticoagulant prophylaxis for prevention of pregnancy loss in
women with thrombophilia
J Thromb Haemost 2003; 1: 416-417
- 26 Conard J, Horellou MH, Samama MM
Management of Pregnancy in Women with Thrombophilia
Haemostasis 1999; 29 (suppl 1): 98-104
- 27 Brenner B
Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy
Complications – Yes
Z: J Thromb Haemost 2003; 1: 2070-2

- 28 James AH
Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy
Am J Med 2007 Oct; 120 (10 Suppl 2): S26-34
- 29 Abbate R, Sofi F, Gensini F, Fatini C, Sticchi E, Fedi S
Thrombophilias as risk factors for disorders of pregnancy and fetal
damage
Pathophysiol Haemost Thromb, 2002; 32: 318-321
- 30 Cohen, SM
Factor V Leiden Mutation in Pregnancy
JOGNN 2004; 33: 348-353
- 31 Wolf CE, Haubelt H, Pauer HU, Hinney B, Krome-Cesar C, Legler TJ,
Hellstern P, Emons G, Zoll B, Köhler M
Recurrent Pregnancy Loss and Its Relation to FV Leiden, FII G20210A
and Polymorphisms of Plasminogen Activator and Plasminogen Activator
Inhibitor
Pathophysiol Haemost Thromb 2003; 33:134-137
- 32 Laude I, Rongières-Bertrand C, Boyer-Neumann C, Wolf M, Mairovitz V,
Hugel B, Freyssinet JM, Frydman R, Meyer D, Eschwège V
Circulating Procoagulant Microparticles in Women with Unexplained
Pregnancy Loss: a New Insight
Thromb Haemost 2001; 85:18-21
- 33 Lindquist PG, Sensson P, Dahlbäck B
Activated protein C resistance – in the absence of factor V Leiden – and
pregnancy
Thromb Haemost 2006; 4: 361-6

- 34 Haas S
Niedermolekulare Heparine
Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006
- 35 Kutteh W, Wester R, Kutteh C
Multiples of the median: an alternative method for reporting
antiphospholipid antibodies in women with recurrent pregnancy loss
Obstet Gynecol 1994; 84:811-5
- 36 Kujovich JL
Thrombophilia and pregnancy complications
Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 412-424
- 37 Mello G, Parretti E, Martini E, Mecacci F, La Torre P, Cioni R, Lucchetti R, Fedi S, Gori AM, Pepe G, Prisco D, Abbate R
Usefulness of Screening for Congenital or Acquired Hemostatic Abnormalities in Women with Previous Complicated Pregnancies
Haemostasis 1999; 29: 197-203
- 38 Toth B, Rogenhofer N, Budiman H, Thaler CJ
Niedermolekulare Heparine bei rezidivierenden Spontanaborten
Vascular Care Vol 8 (1/2005)
- 39 Middeldorp S
Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications – No
J Thromb Haemost 2003; 1: 2073-74
- 40 Pabinger I, Vormittag R
Thrombophilia and pregnancy outcomes
J Thromb Haemost 2005; 3: 1603-10

- 41 Doyle NM, Monga M
Thromboembolic disease in pregnancy
Obstet Gynecol Clin N Am 31 (2004) 319-344
- 42 Salat-Baroux J
Recurrent spontaneous miscarriages
Reprod Nutr Dev 1998; 28:1555-68
- 43 Crosignani PC, Rubin BL
Recurrent spontaneous miscarriage. The recommendations of the
ESHRE workshop on recurrent spontaneous miscarriage held in
Anacapri on September 9-11 1990
Hum Reprod 1991; 6:609-10
- 44 Wramsby ML, Sten-Linder M, Bremme K
Primary habitual abortions are associated with high frequency of Factor V
leiden mutation
Fertility and Sterility 2000, Vol.74, No.5: 987-991
- 45 Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG
A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent
miscarriage
Hum Reprod 1999; 14:2868-71
- 46 Gris JC, Quéré I, Monpeyroux F, Mercier E, Ripart-Neveu S, Tailland ML,
Hoffet M, Berlan J, Daurés JP, Marés P
Case-control Study of the Frequency of Thrombophilic Disorders in
Couples with Late Foetal Loss and no Thrombotic Antecedent
Thromb Haemost 1999; 81: 891-99

- 47 Greer IA, Nelson-Piercy C
Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy
Blood 2005; 106:401-407
- 48 Lang-Roth R, Karow T
Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie
14. Auflage
- 49 Heilmann L, Rath W, von Tempelhoff GF, Harenberg J, Breddin HK, Riess H, Schramm W
Niedermolekulare Heparine in der Schwangerschaft
Dtsch Arztebl 2002; 99: A 424-432 [Heft 7]
- 50 Gohlke-Bärwolf Ch
Antikoagulation in graviditate und post partum bei Vitien, Thrombosen oder Vorhofflimmern: fötale Bedrohung versus maternelle Thromboembolie
Z Kardiologie 90: Suppl 4, IV/49 – IV/56 (2001)
- 51 Wong V, Cheng CH, Chan KC
Fetal and Neonatal Outcome of Exposure to Anticoagulants During Pregnancy
American Journal of Medical Genetics 1993; 45: 17-21
- 52 Fejgin MD, Lourwood DL
Low Molecular Weight Heparins and Their Use in Obstetrics and Gynecology
Obstet Gynecol Survey 49, 424-431 (1994)

- 53 Lindqvist G, Dahlbäck B
Bleeding Complications Associated with Low Molecular Weight Heparin
Prophylaxis during Pregnancy
Thromb Haemost 2000; 84: 140-1
- 54 Omri A, Delaloye JF, Anderson H, Bachmann F
Low molecular weight heparin novo (LHN-1) does not cross the placenta
during the second trimester of pregnancy.
Thromb Haemost 1989; 1: 55-56
- 55 Many A, Koren G
Low-molecular-weight heparins during pregnancy
Can Fam Physician 2005 February 10; 51(2): 199–201.
- 56 Walker ID
Management of Thrombophilia in Pregnancy
Blood Reviews (1991) 5, 227-233
- 57 Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE
Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism
Best Practice & Research Clinical Haematology Vol.16 No.2 pp.243-259,
2003
- 58 Pabinger I, Grafenhofer H
Thrombosis during pregnancy: risk factors, diagnosis and treatment
Pathophysiol Haemost Thromb, 2002; 32:322-324
- 59 Ginsberg JS, Hirsh J
Use of antithrombotic agents during pregnancy
Chest 1995; 108:Suppl: 305S-31S

- 60 von Tempelhoff GF, Koscielny J
Einsatz niedermolekularer Heparine in der Schwangerschaft
gefaessmedizin.net 2008; 1: 54-72
- 61 Bates SM
Optimal Management of Pregnant Women with Acute Venous
Thromboembolism
Haemostasis 1999; 29 (suppl 1): 107-111
- 62 Karlsson MK, Ahlborg HG, Karlsson C
Maternity and bone mineral density
Acta Orthop 2005; 76: 2-13
- 63 Douketis JD, Ginsberg JS, Burrows RF, Duku EK, Webber CE, Brill-
Edwards P
The effects of long-term heparin therapy during pregnancy on bone
density
Thromb Haemost 1996; 75:254-257
- 64 Shefras J, Farquharson RG
Bone density studies in pregnant women receiving heparin
European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive
Biology
1996; 65: 171-174
- 65 Dahlman TC
Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during
pregnancy and puerperium in 184 women undergoing
thromboprophylaxis with heparin
Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 1265-1270

- 66 Ginsberg JS, Hirsh J,
Anticoagulants during pregnancy
Ann Rev Med 1989; 40: 79-86
- 67 Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, Brill-Edwards P, Burrows R, Coates
G, Webber C.
Heparin effects on bone density
Thromb Haemost 1990; 64:286-9
- 68 Harenberg J, Huhle G, Piazzolo L, Giese C, Heene DL
Long-term anticoagulation of outpatients with adverse events to oral
anticoagulants using low-molecular-weight heparin
Seminars in Thrombosis and Hemostasis 1997; 23:167-172
- 69 Olive MA, Lafoz E, del Rio L
Heparins, coumarin, and bone density
Lancet 1991; 338: 706
- 70 Jilma B, Kamath S, Lip GYH
Antithrombotic therapy in special circumstances. I-pregnancy and cancer
BMJ 2003; 326:37-40
- 71 Toglia MR, Weg JG
Venous Thromboembolism During Pregnancy
N Eng J Med 1996; 335: 108-114
- 72 Stephenson MD, Ballem PJ, Tsang P, Purkiss S, Ensworth S, Houlihan
E, Ensom MHH
Treatment of Antiphospholipid Antibody Syndrome (APS) in Pregnancy:
A Randomized Pilot Trial Comparing Low Molecular Weight Heparin to
Unfractionated Heparin
J Obstet Gynaecol Can 2004; 26 (8): 729-34

- 73 Holzheimer RG
Low-molecular-weight heparin (LMWH) in the treatment of thrombosis
Eur J Med Res 2004 Apr 30; 9 (4): 225-39
- 74 Witt I
APC-Resistenz (Faktor-V-Mutation) Klinische Bedeutung, Pathophysiologie u. Diagnostik
Dt Ärztebl 1998; 95: A-2316-2323 [Heft 38]
- 75 James AH, Brancazio LR, Ortel TL
Thrombosis, thrombophilia, and thromboprophylaxis in pregnancy.
Clin Adv Hematol Oncol. 2005 Mar; 3 (3) :187-97
- 76 Haque WM, North RA, Gallus AS, Walters BN, Orlikowski C, Burrows RF, Concotta RB, Dekker GA, Higgins JR, Lowe SA, Morris JM, Peek MJ; Working Group of the Obstetric Medicine Group of Australasia
Anticoagulation in pregnancy and the puerperium
Med J Aust 2001 Sep 3; 175 (5): 258-63
- 77 Marks PW
Management of thromboembolism in pregnancy
Semin Perinatol 2007 Aug; 31 (4): 227-31
- 78 McColl MD, Walker ID, Greer IA
The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy
Brit J Obstet Gynaec 1999; 106:756-766
- 79 McColl MD, Ramsay JE, Tait RC et al.
Risk factors of pregnancy associated venous thromboembolism
Thromb Haemost 1997; 78: 1183-1188

- 80 Winkler UH
Thrombophilie und antithrombotische Prävention in Gynäkologie und
Geburtshilfe
Internist 7/97; 650-657
- 81 Greer IA
Venous thromboembolism and anticoagulant therapy in pregnancy
Gend Med 2005; 2 Suppl. A: S10-7
- 82 Bauersachs RM
Risikoschwangere erfolgreich koagulieren – EthIG-Studie
Vascular Care Vol.6 (1/2004)
- 83 Vossen CY, Preston FE, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, van der
Meer FJM, Pabinger I, Palareti G, Scharrer I, Souto JC, Svensson P,
Walker ID, Rosendaal FR
Hereditary thrombophilia and fetal loss: a prospective follow-up study
J Thromb Haemost 2004; 2: 592-6
- 84 Schinzel H, Bahlmann F, Peetz D, Savvidis S, Himmrich L, Klotz M
Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin (Dalteparin-
Na) bei Risikoschwangerschaften
Med Klin 2002; 97: 193-203 (Nr.4)
- 85 Geisen U, Abou-Mandour N, Großmann R, Schambeck Ch, Zilly M, Kel-
ler F
Pilotstudie und ETHIG-Studie zur Thromboseprophylaxe in der Schwan-
gerschaft
Vascular Care (1/2001)

- 86 Sturridge F, de Swiet M, Letzky E.
The Use of Low Molecular Weight Heparin for Thromboprophylaxis in
Pregnancy
Br J Obstet Gynaecol 1994; 101:69-71
- 87 Bick RL, Hoppensteadt D
Recurrent Miscarriage Syndrome and Infertility Due to Blood Coagulation
Protein/Platelet Defects: A Review and Update
Clin Appl Thrombosis/Hemostasis 11 (1): T1-T1, 2005
- 88 Carp H, Dolitzky M, Inbal A
Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with
consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia
J Thromb Haemost 2003; 1: 433-438
- 89 Gris JC, Mercier E, Quéré I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E,
Hoffet M, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Dauzat M, Marés P
Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with
one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder
Blood 2004; 103: 3695-3699
- 90 Norris LA, Bonnar J, Smith MP, Steer PJ, Savidge G
Low molecular weight heparin (tinzaparin) therapy for moderate risk
thromboprophylaxis during pregnancy
Thromb Haemost 2004; 92: 791-6
- 91 Hunt BJ, Doughty HA, Majumdar G, Coplestone A, Kerslake S,
Buchanan N, Hughes G, Khamashta M
Thromboprophylaxis with Low Molecular Weight Heparin (Fragmin) in
High Risk Pregnancies
Thromb Haemost 1997; 77: 39-43

- 92 Rosove MH, Tabsh K, Wasserstrum N, Howard P, Hahn BH, Kalunian KC
Heparin Therapy for Pregnant Women With Lupus Anticoagulant or Anticardiolipin Antibodies
Obstet Gynecol 75: 630-634, 1990
- 93 Cadavid A, Peña B, Garcia G, Botero J, Sanchez F, Ossa J, Beer A
Heparin Plus Aspirin as a "Single" Therapy for Recurrent Spontaneous Abortion Associated With Both Allo- and Autoimmunity
AJRI 1999; 00
- 94 Bauersachs RM, Dudenhausen J, Faridi A, Fischer T, Fung S, Geisen U, Harenberg J, Herchenhan E, Keller F, Kemkes-Matthes B, Schinzel H, Spannagl M, Thaler Ch, for the EThIG Investigators
Risk Stratification and Heparin Prophylaxis to Prevent Venous Thromboembolism in Pregnant Women
Thromb Haemost 2007; 1237-1245
- 95 Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG
Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin
N Eng j Med 1995; 332: 1330-1335
- 96 Wahlberg TB, Kher A
Low molecular weight heparin as thromboprophylaxis in pregnancy
Haemost 1994; 24: 55-56
- 97 Laurent P, Dussarat GV, Bonal J, Jego C, Talard P, Bouchiat C, Cellarier G
Low molecular weight heparins: a guide to their optimum use in pregnancy
Drugs 2002; 62: 463-477

- 98 Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS
Gestational Outcome in Thrombophilic Women with Recurrent
Pregnancy Loss Treated by Enoxaparin
Thromb Haemost 2000; 83: 693-7
- 99 Brenner B; Hoffmann R, Carp H, Dulitzky M, Younis J, for the LIVE-
ENOX 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; 3:227-9
- 100 Mello G, Parretti E, Fatini C, Riviello C, Gensini F, Marchionni M,
Scarselli GF, Gensini GF, Abbate R
Low-Molecular-Weight Heparin Lowers the Recurrence Rate of
Preeclampsia and Restores the Physiological Vascular Changes in
Angiotensin-Converting Enzyme DD Women
Hypertension 2005; 45: 1-6
- 101 Gillis S, Shushan A, Eldor A
Use of Low Molecular Weight Heparin for Prophylaxis and Treatment of
Thromboembolism in Pregnancy
Int J Gynecol Obstet 1992; 39: 297-301
- 102 Deruelle P, Coulon C
The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy--how safe are
they?
Curr Opin Obstet Gynecol 2007 Dec; 19 (6): 573-7
- 103 Dulitzki M, Pauzner R, Langevitz P, Pras M, Many A, Schiff E
Low-Molecular-Weight Heparin During Pregnancy and
Delivery:Preliminary Experience With 41 Pregnancies
Obstet Gynecol 1996; 87:380-383

- 104 Schambeck ChM, Eberl E, Geisen U, Grossmann R, Keller F
The Impact of Dalteparin (Fragmin®) on Thrombin Generation in
Pregnant Women with Venous Thromboembolism: Significance of the
Factor V Leiden Mutation
Thromb Haemost 2001; 85: 782-6
- 105 Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, Kyrle PA, Quehenberger P, Mann-
halter C, Lechner K
Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in
women with a history of venous thrombosis
J Thromb Haemost 2005; 3:949-954
- 106 Stone S, Hunt BJ, Khamashta MA, Bewley SJ, Nelson-Piercy C
Primary antiphospholipid syndrome in pregnancy: an analysis of outcome
in a cohort of 33 women treated with a rigorous protocol
J Thromb Haemost 2005 Feb; 3 (2): 243-5
- 107 Pazner R, Dulitzki M, Langevitz P, Livneh A, Kenett R, Many A
Low Molecular Weight Heparin and Warfarin in the Treatment of Patients
with Antiphospholipid Syndrome during Pregnancy
Thromb Haemost 2001; 86: 1379-84

9 Anhang

Datenerhebungsbogen:

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 lebendgeborener Kindes (außer aktueller Grav.)

lebendgeborene Kinder in welcher SSW, ggf. Größe, Gewicht

ggf. Anzahl Abruptiones

kindl. Fehlbildung bei Abruptio?

(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 ich wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht 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.“

Gießen, April 2010

Anja Knospe

10 Danksagung

Die vorliegende 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.

Für die Überlassung dieses faszinierenden und spannenden Themengebietes, die mir in zahlreichen Gesprächen gebotenen Anregungen und Hilfen, für die Teilnahme an den Kongressen, und für die stets überaus freundliche, großzügige und menschliche Unterstützung und Betreuung möchte ich Frau Prof. Dr. Kemkes-Matthes herzlich danken.

In meinen Dank möchte ich weitere Personen einschließen:

- Herrn Dr. Fischer, Frau Nees und alle Mitarbeiter des Interdisziplinären Schwerpunktes für Hämostaseologie, die als erste Ansprechpartner bei organisatorischen Angelegenheiten und Fragen jederzeit hilfsbereit zur Verfügung standen.
- Herrn Dr. Bohlmann von der Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Frau PD Dr. Grüßner und den Mitarbeitern vom Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Gießen sowie Frau Dr. Esch als niedergelassene Gynäkologin für die Überlassung und Bearbeitung der Patientinnenakten.
- Das Mitarbeiterteam der Gerinnungsambulanz, die sich freundlicherweise bereit zeigten, mich in das Archiv- und Aktensystem einzuführen.
- Herrn Pabst vom Institut für medizinische Informatik für die Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung der Arbeit.

Ein besonders lieber Dank geht an meine Eltern, Frieda und Achim.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN


ISBN: 978-3-8359-5685-8

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


9 783835 1956858