

Diplomarbeit

**Prophylaxe bei Zustand nach
Präeklampsie/Eklampsie/HELLP Syndrom und/oder
Thrombophilie in der Schwangerschaft**

eingereicht von

Elisabeth Steinbauer

Mat.Nr.: 0533159

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Mentor: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ.

Mila Cervar-Zivkovic

Co-Mentor: Ao.Univ.-Prof.Dipl.-Ing. Dr.techn.

Josef Haas

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, keine andere als die angegebenen Quellen verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Eidesstattliche Erklärung

Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei meinen Betreuern Frau Prof. Cervar-Zivkovic und Herrn Prof. Haas für Ihre Unterstützung und Hilfestellung bei der Arbeit an meiner Diplomarbeit bedanken.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, Eugenie und Erich, die mich während meines Studiums, davor und bestimmt auch noch in Zukunft, in allem unterstützt haben und sich meine Sorgen nicht nur angehört haben, sondern mich auch oft wieder aufgebaut haben.

Zusammenfassung

Fragestellung: Ziel dieser Diplomarbeit war, das mütterliche und fetale Outcome und die Anwendung von Prophylaxe bei Patientinnen mit Z. n. Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom (Z. n. P/E/H) und/oder einer bekannten Thrombophilie (T) an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz zu untersuchen.

Patientinnen und Methoden: Es wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die zwischen 2006 und 2010 die Hypertonesprechstunde besucht haben, sowie alle Frauen, die in einer Suche im Computersystem PIA nach den Schlagworten Präeklampsie, Eklampsie, HELLP, Hypertonie, SIH, IUGR und Thrombophilie gefunden wurden. Die benötigten Patientinnendaten wurden aus den Informationssystemen Medocs, PIA und den Krankenakten erhoben, in eine klinikinterne Datenbank eingetragen und anschließend deskriptiv statistisch analysiert. Um das Kollektiv besser vergleichen zu können, wurden Gruppen gebildet. Gruppe 1 (n=89) enthält alle Patientinnen mit Z. n. P/E/H und/oder einer Thrombophilie und Gruppe 2 (n=209) inkludiert alle Frauen, die im Zeitraum 2006 bis 2010 eine Präeklampsie, eine Eklampsie oder ein HELLP-Syndrom, unabhängig ob Erstauftreten oder neuerliches Auftreten, hatten.

Ergebnisse: Die Verschreibungsrate von Prophylaxe lag bei Thrombophiliepatientinnen („T+Prophylaxe“) bei 95% und bei Frauen mit „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ bei 58%. In der Gruppe „T+Prophylaxe“ zeigte sich beim mütterlichen Outcome, dass 81% keine Erkrankung, 5% eine leichte P, 5% eine schwere P und 5% ein HELLP-Syndrom hatten. 17% der Kinder in dieser Untergruppe hatten eine IUGR und 34% waren frühgeboren. Die Gruppe „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ zeigte in 67% keine Erkrankung, in 13% eine leichte P, in 21% eine schwere P und in 5% ein HELLP-Syndrom. IUGR gab es in 10% der Fälle und Frühgeburten in 72%. In der Gruppe ohne Prophylaxe („Z. n. P/E/H-Prophylaxe“) gab es nur in 43% keine Erkrankung, 18% hatten eine leichte P, 39% eine schwere P und 18% ein HELLP-Syndrom. Eine IUGR hatten nur 3% der Kinder und 52% der Kinder waren frühgeboren. Gruppe 2 „P gesamt“ zeigte im Vergleich dazu in 32% eine leichte P, in 57% eine schwere P und in 19% ein HELLP-Syndrom. IUGR gab es am häufigsten mit 32% und Frühgeburten mit 74%.

Eine Eklampsie gab es gesamt in nur 3 Fällen, einen Abort in einem Fall und einen IUFT in 4 Fällen.

Schlussfolgerungen: Das mütterliche Outcome in der Gruppe „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ war besser im Vergleich zur Gruppe „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“, jedoch waren die Unterschiede nicht signifikant. Beim kindlichen Outcome zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede. Thrombophiliepatientinnen erhielten fast alle eine Prophylaxe und hatten in nur 19% eine hypertensive Schwangerschaftskomplikation.

Abstract

Objective: The aim of the study was to analyze the maternal and fetal outcome after the use of individual prophylaxis in patients with “St. p. preeclampsia/eclampsia/HELLP syndrome or diagnosed thrombophilia at the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University Graz.

Patients and methods: All patients who had been observed in the Unit for management of hypertensive pregnancies between 2006 and 2010, were included in the analysis (Group 1, n=89). In the addition, the patients found in the database PIA of the LKH Graz searching for the key word entries preeclampsia, eclampsia, HELLP, hypertonia, SIH, IUGR and thrombophilia were included in the study as the control (Group 2, n=209). Patient data was collected from the databases Medocs, PIA and statistically analyzed.

Results: The use of prophylaxis was 95% in patients with thrombophilia (“T+prophylaxis”) and 58% in patients with “St. p. P/E/H”. In the subgroup “T+prophylaxis” 81% didn’t develop any disease, 5% had mild preeclampsia, 5% severe preeclampsia and 5% suffered from HELLP syndrome. 17% of the children of the same subgroup had IUGR and 34% were premature. In the group “St. p. P/E/H+prophylaxis” 67% had no disease, 13% had mild preeclampsia, 21% had severe preeclampsia and 5% had HELLP syndrome. IUGR occurred in 10% and preterm birth in 5% of cases. Only 43% of the patients in the group without prophylaxis (“St. p. P/E/H-prophylaxis”) had no disease. 18% had mild preeclampsia, 39% had severe preeclampsia and 18% had HELLP syndrome. 3% of the children had IUGR and 52% were premature. In the group 2, 32% of the women developed mild preeclampsia, 57% severe preeclampsia and 19% HELLP syndrome. IUGR occurred in 32% of the cases and preterm birth in 74%.

Only 3 patients suffered from eclampsia. An abortion was carried out once and an intrauterine fetal death occurred four times.

Conclusion: Maternal outcome in subgroup “St. p. P/E/H+prophylaxis” was better compared to subgroup “St. p. P/E/H-prophylaxis”, but the differences were not significant. Fetal outcome didn’t differ between the groups. Patients with thrombophilia received prophylaxis in almost every case and only 19% of this patient group had complications.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	I
Abstract.....	III
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Abbildungsverzeichnis.....	IX
Abkürzungsverzeichnis	X
1 Einleitung	1
1.1 Präeklampsie	2
1.1.1 Definitionen.....	2
Präeklampsie.....	2
Eklampsie	2
HELLP-Syndrom.....	3
1.1.2 Allgemeines	3
1.1.3 Epidemiologie und Risikofaktoren.....	3
1.1.4 Komplikationen	4
1.2 Einteilung der Thrombophilien.....	5
1.2.1 Physiologie der Blutgerinnung	6
Hämostase	6
Inhibitoren der Gerinnung	7
Physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft.....	7
1.2.2 angeborene Thrombophilien	7
Faktor-V-Leiden/APC-Resistenz.....	7
Prothrombin-Mutation	8
Homocysteinämie/MTHFRX-Mutation	8
Antithrombin-Mangel.....	9
Protein-C-Mangel	10
Protein-S-Mangel.....	10
1.2.3 erworbene Thrombophilien	11
1.2.4 Immunologische Erkrankungen mit erhöhtem Thromboserisiko	11
Antiphospholipidsyndrom.....	11
Systemischer Lupus Erythematodes	12
1.3 Thrombophilie und Schwangerschaft	14

1.3.1	Thrombose in Wochenbett und Schwangerschaft	14
1.3.2	Thrombophilie und Präeklampsie	15
1.3.3	Thrombophilie und HELLP-Syndrom	15
1.3.4	Thrombophilie und IUGR	16
1.3.5	Thrombophilie und Abort/Fehlgeburt	16
1.3.6	Thrombophilie und IUFT	17
1.3.7	Screening	18
1.4	Antikoagulationstherapie/Prophylaxe in der Schwangerschaft.....	19
1.4.1	Medikamente, Nebenwirkungen, Kontraindikationen.....	19
	Vitamin K Antagonisten	19
	Heparin	20
	Aspirin.....	20
1.4.2	Empfehlungen für die Prophylaxe.....	21
1.4.3	Behandlung in Graz	22
2	Patientinnen und Methoden	23
2.1	Fragestellung	23
2.2	Patientenauswahl.....	23
2.3	Datenauswertung	24
3	Ergebnisse	25
3.1	Gruppeneinteilung.....	25
3.1.1	Gruppe 1.....	25
	Vordiagnosen	26
	Kombinationen.....	26
	Thrombophilien	27
	Risikofaktoren.....	28
3.1.2	Gruppe 2 – „P gesamt“	29
	Vordiagnosen	29
	Risikofaktoren.....	30
3.2	Prophylaxe	31
3.2.1	Anwendung.....	31
3.2.2	Verschreibung der unterschiedlichen Medikamente	32
3.3	Mütterliches Outcome	33
3.3.1	Diagnosen	33
	Keine Erkrankung	33

Leichte Präeklampsie	34
Schwere Präeklampsie	35
HELLP	36
Eklampsie	37
3.3.2 Geburtsmodus	38
3.4 Kindliches Outcome	39
3.4.1 Geburtsparameter.....	39
3.4.2 IUGR.....	41
3.4.3 Frühgeburt	43
3.4.4 Abort	45
3.4.5 IUFT.....	45
3.5 Thrombophilie	47
3.5.1 MTHFRX-Mutation.....	47
Frage 1: Wieviele Patientinnen erhielten eine Prophylaxe?.....	47
Frage 2: Wie war das Outcome von Patientinnen mit MTHFRX-Mutation?.....	48
Frage 3: Wieviele Patientinnen mit MTHFRX-Mutation hatten auch eine Homocysteinämie?	48
3.5.2 APC-Resistenz	49
Frage 1: Wieviele Patientinnen erhielten eine Prophylaxe?.....	49
Frage 2: Wie war das Outcome von Patientinnen mit APC-Resistenz?	49
3.5.3 Antiphospholipidsyndrom.....	50
Frage 1: Wieviele Patientinnen erhielten eine Prophylaxe?.....	50
Frage 2: Wie war das Outcome von Patientinnen mit Antiphospholipidsyndrom?.....	50
4 Diskussion.....	51
4.1 Prophylaxe	51
4.2 Risikofaktoren	51
4.3 Mütterliches Outcome	52
4.3.1 Präeklampsie/Eklampsie/HELLP	52
„Z. n. P/E/H“	52
„P gesamt“	54
4.3.2 Geburtsmodus	55
4.4 Kindliches Outcome	56
4.4.1 Geburtsparameter.....	56

4.4.2	IUGR.....	56
4.4.3	Frühgeburt.....	57
4.4.4	Abort/IUFT.....	59
4.5	Thrombophilie.....	60
4.5.1	Allgemeines.....	60
4.5.2	Mütterliches Outcome.....	60
4.5.3	Kindliches Outcome.....	62
4.5.4	MTHFRX-Mutation.....	63
4.5.5	APC-Resistenz.....	63
4.5.6	Antiphospholipidsyndrom.....	63
4.5.7	Limitationen und Schlussfolgerungen.....	64
	Literaturverzeichnis.....	66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 Komplikationen der schweren Präeklampsie (1)	4
Tabelle 1.2 Die wichtigsten Ursachen für eine erhöhte Thromboseneigung (9)	5
Tabelle 1.3 Überarbeitete Klassifikations-Kriterien für APS 2006 (22).....	12
Tabelle 1.4 Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (24)	13
Tabelle 1.5 TVT Risiko bei Schwangeren mit Thrombophilie (25)	14
Tabelle 1.6 Zusammenhang zwischen Thrombophilie und P (25)	15
Tabelle 1.7 Zusammenhang zwischen Thrombophilie und IUGR (25).....	16
Tabelle 1.8 Zusammenhang zwischen Thrombophilie und Abort (25), OR (95% Konfidenzintervall).....	17
Tabelle 1.9 Zusammenhang zwischen Thrombophilie und IUFT (25).....	18
Tabelle 3.1 Übersicht Gruppe 1	25
Tabelle 3.2 Kombinationen der Diagnosen	26
Tabelle 3.3 Übersicht mütterliches Outcome	37
Tabelle 3.4 Gewicht, Länge, Kopfumfang	39
Tabelle 3.5 Arterielle (pHa) und venöse (pHv) Werte aus dem Nabelschnurblut nach der Geburt	39
Tabelle 3.6 Apgar Werte der Neugeborenen	40
Tabelle 3.7 Auftreten von IUGR nach mütterlichem Outcome	41
Tabelle 3.8 Auftreten von Frühgeburten nach mütterlichem Outcome.....	44
Tabelle 3.9 Übersicht kindliches Outcome.....	46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Physiologische Blutgerinnung (11)	6
Abbildung 3.1 Vordiagnosen Gruppe 1	26
Abbildung 3.2 Verteilung der Thrombophilien	27
Abbildung 3.3 Risikofaktoren Gruppe 1	28
Abbildung 3.4 Vordiagnosen Gruppe „P gesamt“	29
Abbildung 3.5 Risikofaktoren Gruppe „P gesamt“	30
Abbildung 3.6 Anwendung von Prophylaxe	31
Abbildung 3.7 Verschreibungsrate der Medikamente	32
Abbildung 3.8 keine Erkrankung	33
Abbildung 3.9 Auftreten einer leichten Präeklampsie	34
Abbildung 3.10 Auftreten einer schweren Präeklampsie	35
Abbildung 3.11 Auftreten eines HELLP-Syndroms	36
Abbildung 3.12 Geburtsmodus	38
Abbildung 3.13 Auftreten einer IUGR	41
Abbildung 3.14 durch US in der SS bestätigte IUGR Fälle	42
Abbildung 3.15 Rate an Frühgeburten	43
Abbildung 3.16 Prophylaxe bei MTHFRX-Mutation	47
Abbildung 3.17 Outcome bei MTHFRX-Mutation	48
Abbildung 3.18 Outcome bei APC-Resistenz	49

Abkürzungsverzeichnis

AB	Abort
aCL-AK	anti-Cardiolipin Antikörper
AK	Antikörper
APC	aktiviertes Protein C
aPL-AK	anti-Phospholipid Antikörper
APS	Antiphospholipidsyndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung
E	Eklampsie
F	Faktor
hab. AB	habitueeller Abort
H	HELLP-Syndrom
HIT	Heparin induzierte Thrombozytopenie
IUFT	intrauteriner Fruchttod
IUGR	intrauterine growth restriction
LMWH	low molecular weight heparin
NNT	number needed to treat
OR	odds ratio
P	Präeklampsie
pHa	pH der Nabelarterie
pHv	pH der Nabelvene
SGA	small for gestational age
SIH	Schwangerschafts-induzierte Hypertonie
SLE	systemischer Lupus Erythematodes
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
T	Thrombophilie
TVT	tiefe Venenthrombose
UFH	unfraktioniertes Heparin
US	Ultraschall
VTE	venöse Thromboembolie
Z. n.	Zustand nach

1 Einleitung

Präeklampsie ist eine wichtige Ursache für mütterliche Morbidität und Mortalität, betrifft etwa 5-8% aller Schwangerschaften und führt zu über 100 000 Todesfällen jährlich weltweit. Komplikationen einer Präeklampsie können von einem HELLP-Syndrom, einer Eklampsie, vorzeitiger Plazentalösung bis zu akutem Nierenversagen oder Lungenödem reichen. Auch fetale Probleme wie IUGR, Frühgeburtlichkeit und Abort sind mit Präeklampsie assoziiert.

Obwohl die dahinterstehende Pathophysiologie noch nicht restlos geklärt ist, wird eine fehlerhafte Plazentation mit inadäquater uteroplazentarer Perfusion, Thrombosen in den Spiralarterien und darauffolgender Ischämie angenommen. Dadurch werden Thrombozyten, das Immun- und Gerinnungssystem aktiviert. Aufgrund dessen wird vermutet, dass die Prophylaxe mit gerinnungshemmenden Medikamenten einen positiven Effekt auf das Outcome von Mutter und Kind hat.

Eine vorhergehende Präeklampsie oder eine Thrombophilie gelten als Risikofaktoren, deshalb ist die Prophylaxe bei diesen Erkrankungen ein wichtiger Faktor in der Prävention von präeklampsischen Komplikationen. (1-3) In dieser Arbeit soll der Effekt der Prophylaxe am LKH Graz in den letzten 5 Jahren untersucht werden.

1.1 Präeklampsie

1.1.1 Definitionen

Präeklampsie

Unter einer Präeklampsie versteht man eine Gestationshypertonie (Blutdruckwerte über 140/90 nach der 20. SSW) und eine Proteinurie von mehr als 300mg/24h nach der 20. SSW.

Bis zu Blutdruckwerten von 160/110 und einer Proteinurie von 5 g/24 h spricht man von einer **leichten** Präeklampsie.

Als **schwer** wird eine Präeklampsie bezeichnet, wenn ein zusätzliches Kriterium vorhanden ist:

- Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin $\geq 0,9$ g/l oder Oligurie < 30 ml/h über 3h)
- Leberbeteiligung (Transaminasenanstieg, schwere Oberbauchschmerzen)
- Sauerstoffsättigung $< 90\%$, Lungenödem oder Zyanose
- hämatologische Störungen (Thrombozytopenie $< 100\ 000$, Hämolyse)
- neurologische Symptome (schwere Kopfschmerzen, Sehstörungen)
- fetale Wachstumsrestriktion
- Blutdruck ≥ 160 und/oder 110 , Proteinurie > 5 g/24 h.

Weiters gibt es den Begriff der **Propfpräeklampsie**, der als chronische Hypertonie definiert ist (präkonzeptionell oder vor der 20. SSW diagnostiziert, postpartal mehr als 12 Wochen persistierend), die sich nach der 20. SSW verschlechtert. Zusätzlich tritt eine Proteinurie auf oder es zeigt sich ein klinisches oder laborchemisches Merkmal einer schweren Präeklampsie. (4)

Eklampsie

Wenn im Zusammenhang mit einer Präeklampsie tonisch-klonische Krampfanfälle auftreten, die keine andere Ursache haben, so wird dies als Eklampsie bezeichnet. Eine Eklampsie muss nicht immer mit einer Hypertonie (in ca. 50%) kombiniert sein, sondern sie kann auch ohne Hypertonie und Proteinurie vorkommen. (4)

HELLP-Syndrom

Das HELLP-Syndrom besteht aus der Trias H-Hämolyse, EL-elevated liver enzymes und LP-low platelets (<100 000/µl). Allerdings muss nicht immer eine signifikante Proteinurie oder Hypertonie vorliegen.(5) Klinische Symptome können von Schmerzen im rechten Oberbauch über Kopfschmerzen und Übelkeit bis zu Sehstörungen reichen.

Es wird heute als eine schwere Form der P oder als eine Komplikation betrachtet und ist mit einem hohen Risiko für Mutter und Kind verknüpft. Die Häufigkeit eines HELLP-Syndroms in einer normale Schwangerschaft beträgt etwa 0,5-0,9%, bei Patientinnen mit P etwa 10-20%. (6)

1.1.2 Allgemeines

Eine Präeklampsie gehört zu den plazentamediierten Schwangerschaftskomplikationen, ebenso wie IUGR, Abort und vorzeitige Plazentalösung. Diese Entitäten werden durch eine Insuffizienz der Plazenta, die durch plazentare Mikro- oder Makrothrombosen mitbedingt ist, verursacht. (7,8)

Die genauen Ursachen sind unklar, jedoch gibt es verschiedene Theorien. Eine nicht physiologische Reaktion auf die Plazentation mit erhöhtem systemischen Gefäßwiderstand, vermehrter Thrombozytenaktivierung, Aktivierung der Gerinnungssystems und Endothelzellfunktion spielen in der Pathogenese eine Rolle. (1)

1.1.3 Epidemiologie und Risikofaktoren

In etwa 2-7% aller Erstschwangerschaften tritt eine Präeklampsie auf. Generell ist das Risiko bei einer Erstgravida höher als bei einer Mehrgebärenden ohne P in der Anamnese.

Andere Risikofaktoren, neben Z. n. P, sind hohes oder niedriges mütterliches Alter, Mehrlingsschwangerschaften, chronische Hypertonie, Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus und Thrombophilien. Des Weiteren können auch Adipositas und erhöhte Insulinresistenz, mütterliche Infektionen, rheumatische Erkrankungen und

eine positive Familienanamnese die Wahrscheinlichkeit für eine Präeklampsie erhöhen. (1)

1.1.4 Komplikationen

Die Schwere einer Präeklampsie und der Komplikationen hängt vom Zeitpunkt des Auftretens, Form der Ausprägung und Vorerkrankungen der Schwangeren ab. (1)

In Tabelle 1.1 sind die häufigsten mütterlichen und kindlichen Komplikationen einer schweren Präeklampsie und die Häufigkeit zusammengefasst. (1)

Tabelle 1.1 Komplikationen der schweren Präeklampsie (1)

Mütterliche Komplikationen	Kindliche Komplikationen
- Vorzeitige Plazentalösung (1-4%)	- Frühgeburt (15-67%)
- HELLP-Syndrom (10-20%)	- IUGR (10-25%)
- Lungenödem/Aspiration (2-5%)	- Hypoxischer Hirnschaden (<1%)
- Akutes Nierenversagen (1-5%)	- Perinatale Mortalität (1-2%)
- Eklampsie (<1%)	- Spätere kardiovaskuläre Morbidität verursacht durch niedriges Geburtsgewicht
- Leberversagen oder Blutung (<1%)	
- Insult, Tod (selten)	
- Kardiovaskuläre Spätfolgen	

1.2 Einteilung der Thrombophilien

Der Begriff „Thrombophilie“ bezeichnet eine Störung in der Blutgerinnung mit vermehrter Neigung zu Thrombosen. Man kann Thrombophilien in angeboren und erworben einteilen. Bei den Angeborenen kann man wiederum unterscheiden zwischen solchen, die durch eine spezifische Mutation verursacht sind (z. B.: Faktor-V-Leiden-Mutation) und solchen, die durch viele verschiedene Veränderungen im Genom bedingt sind (z. B.: Protein C/S Mangel). Einige der angeborenen Thrombophilien können auch als erworbene Form, bedingt durch verschiedene Krankheiten, vorkommen. (9)

In den meisten Fällen ist es aber erst eine Kombination aus genetischen Ursachen und Umweltfaktoren, speziellen Risikosituationen (Operation, Immobilisation, Schwangerschaft etc.) die dann im Endeffekt zu einem thrombotischen Ereignis führt. (10)

Tabelle 1.2 Die wichtigsten Ursachen für eine erhöhte Thromboseneigung (9)

angeboren	Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin-20210-Mutation Antithrombinmangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel Dysfibrinogenämie, Hyperhomocysteinämie (z.B. homozygote MTHFR-C677T-Mutation)
erworben	APC-Resistenz (z. B. bei Einnahme hormonaler Kontrazeptiva oder in der Schwangerschaft) Antithrombin-Mangel (z. B. nephrotisches Syndrom, Sepsis) Protein-C-Mangel (z. B. Leberfunktionsstörung, HIV-Infektion) Protein-S-Mangel (z. B. HIV-Infektion, Schwangerschaft) erhöhtes Fibrinogen (z. B. Akute-Phase-Reaktion) Hyperhomocysteinämie (z. B. Niereninsuffizienz, Vitamin-B6-, -B12- oder Folsäuremangel) erhöhte Faktor VIII-, IX-, XI-Aktivität Antiphospholipidantikörper (z. B. sekundär im Rahmen eines systemischen Lupus erythematodes)
unabhängige Risikofaktoren	Immobilität, Trauma, Operation, Einnahme hormonaler Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie, Schwangerschaft und Wochenbett, Malignome, Venenkatheter, nephrotisches Syndrom, myeloproliferative Erkrankung (z. B. essenzielle Thrombozythämie), heparininduzierte Thrombozytopenie, hohes Lebensalter, erhöhter BMI (> 30 kg/m ²), schwere Infektion, Langstreckenflug (Dauer > 8 h), postthrombotisches Syndrom

1.2.1 Physiologie der Blutgerinnung

Hämostase

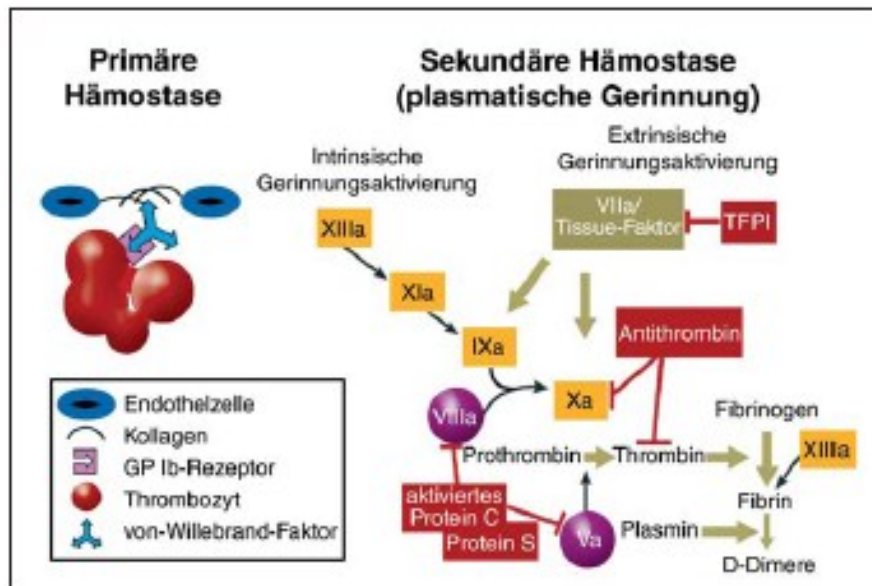


Abbildung 1.1 Physiologische Blutgerinnung (11)

Die Hämostase ist ein komplexer Prozess und besteht aus vielen verschiedenen Komponenten und deren Zusammenspiel.

Zu Beginn der Blutgerinnung werden die Thrombozyten durch Kontakt mit subendothelialer Matrix und Kollagen aktiviert und es kommt unter Vermittlung des Von-Willebrand-Faktors zur Bildung eines Thrombozytenthrombus. Dies wird auch als primäre Hämostase bezeichnet.

Parallel dazu wird das plasmatische Gerinnungssystem (sekundäre Hämostase) aktiviert. Dabei gibt es grundsätzlich zwei Möglichkeiten: einen extrinsischen (durch Gefäßverletzung und somit Freisetzung von Gewebsthromboplastin (=tissue factor)) und einen intrinsischen Weg (RNS aus nekrotischen Zellen des Endothels). Die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren erfolgt dann in Kaskaden (siehe Abb. 1.1), wobei beide Wege bei Faktor X zusammenlaufen. Dieser bildet mit F. V den sogenannten Prothrombinkomplex, der Prothrombin zu Thrombin umwandelt, das letztendlich aus Fibrinogen Fibrin bildet und so die Bildung eines stabilen Fibrinnetzes gewährleistet. (11)

Inhibitoren der Gerinnung

Um eine überschießende Gerinnung zu verhindern und ein Gleichgewicht beizubehalten, braucht es Gegenspieler. Dazu gehören der „tissue factor pathway inhibitor“ (TFPI), das Protein-C-System und Antithrombin, welches vor allem Thrombin und Faktor Xa blockiert.

Das Protein-C-System wird durch die Bindung von Thrombin an Thrombomodulin zu aktiviertem Protein C, APC. In dieser Form deaktiviert es die Faktoren Va und VIIIa und verhindert so die Bildung des Prothrombinkomplexes und die weitere Thrombinbildung. Protein S beschleunigt diesen Vorgang. (11,12)

Physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft

Auch während einer normalen Schwangerschaft treten Veränderungen im Hämostasesystem ein, die einen thrombosebegünstigenden Effekt haben. Der Sinn in diesen Veränderungen kann in einer Verringerung gefährlicher Blutungskomplikationen während der Geburt gesehen werden.

Es kommt zu einer Zunahme prokoagulatorischer Gerinnungsfaktoren. FVII, FVIII, FIX, FX, FXII und der Von-Willebrand-Faktor sind erhöht. Fibrinogen kann bis auf das Zweifache seines Normalwertes ansteigen. Im Gegensatz dazu fällt die Konzentration von freiem Protein S. Protein C bleibt nahezu konstant und es kommt zu einer erworbenen APC Resistenz. Die Aktivität des Fibrinolysesystems ist durch eine Abnahme von t-PA und das Ansteigen von PAI-1 (endothelial-derived plasminogen activator), PAI-2 (placental-derived plasminogen activator) und TAFI (thrombin activable fibrinolysis inhibitor) reduziert.

Normalerweise sind diese Veränderung drei Wochen nach der Geburt wieder verschwunden. (13,14)

1.2.2 angeborene Thrombophilien

Faktor-V-Leiden/APC-Resistenz

Seit 1994 ist die Faktor-V-Leiden–Mutation bekannt, die autosomal dominant vererbt wird. Durch eine Punktmutation, die einer Transition von Guanin und Adenin entspricht, geht in Folge eine von drei Spaltstellen für aktiviertes Protein C

verloren. Dadurch wird Faktor V von APC zehnmal langsamer inaktiviert, ist also resistent gegen APC, und somit länger prokoagulatorisch wirksam. (9,14)

Außer der durch die Faktor-V-Mutation verursachten APC-Resistenz gibt es auch eine erworbene APC-Resistenz, die vermutlich durch andere Mutationen im Faktor-V-Gen verursacht ist. Das Risiko, eine venöse Thrombose zu entwickeln, ist bei heterozygoten Trägern 7fach und bei homozygoten Trägern, die selten sind, 40-fach erhöht.

Die Prävalenz des heterozygoten Faktor-V-Leidens liegt in der weißen Normalbevölkerung bei etwa 4,4%, wobei sich eine Zunahme nach Süden hin zeigt (Griechen: 7%). Bei der asiatischen oder afrikanischen Bevölkerung kommt die Mutation nicht vor. Wenn eine venöse Thrombose in der Anamnese vorliegt, kann das Faktor-V-Leiden sogar in 18% der Fälle gefunden werden. (9,14,15)

Prothrombin-Mutation

Bei der Prothrombin-G20210A-Mutation kommt es ebenfalls zu einer Guanin – Adenin Transition, welche zu erhöhter Prothrombinkonzentration und Aktivität im Plasma führt. Bei heterozygoten Trägern führt die Mutation zu einer 30%igen und bei homozygoten zu einer 70%igen Steigerung der Prothrombinkonzentration. Wie beim Faktor-V-Leiden ist, das Risiko eine Thrombose zu entwickeln, eher mild erhöht, etwa um das Dreifache.

Die Prävalenz der heterozygoten G20210A-Mutation bei Kaukasiern liegt bei 2% in der Normalbevölkerung, wobei das Vorkommen von Nord- nach Südeuropa zunimmt. Bei Personen mit afrikanischer Herkunft wurde die Mutation bei nur 0,67% nachgewiesen und bei Asiaten bei keinem der untersuchten Probanden. (9,15)

Homocysteinämie/MTHFRX-Mutation

Hyperhomocysteinämie ist ein bekannter Risikofaktor für venöse und arterielle Thrombosen (16), der einerseits nutritiv erworben, durch Folsäure-, Vitamin B6-, oder Vitamin B12- Mangel, oder angeboren sein kann. Bei der angeborenen Variante handelt es sich um eine Mutation im Gen für die MTHFR (Methylentetrahydrofolatreduktase). Dieses Enzym ist wichtig für die Umwandlung von Homocystein zu Methionin. Da die Mutation zu verminderter Enzymaktivität

und einer verringerten Thermostabilität führt, können die Homocysteinspiegel, besonders bei Homozygotie, signifikant ansteigen. (9,14)

Etwa 10% der Kaukasier besitzen die homozygote 677TT-Mutation von MTHFR. Supplementierung von Folsäure, Vitamin B6 und Vitamin B12 kann allerdings den Homocysteinspiegel normalisieren. (9) Es ist aber weder klar, welche Rolle die MTHFRX-Mutation in der Entstehung von Thrombosen spielt, noch ob eine Senkung des Homocysteins das Risiko eines thrombotischen Geschehens vermindert. (15,17) Eine Studie von den Heijer et al. zeigt beispielsweise, dass die Normalisierung des Homocysteins in der Sekundärprävention von TVT keinen Vorteil gegenüber Placebo bringt. (18) Fraglich ist außerdem, ob der 677TT Genotyp und erhöhte Homocysteinspiegel voneinander abhängig sind.(17) Oger et al. fanden, dass niedrige Vitaminkonzentrationen unabhängige Risikofaktoren sind und die Erhöhung des Thromboserisikos nicht nur über eine Erhöhung des Homocysteinspiegels funktioniert, sondern andere, noch unbekannte, Mechanismen involviert sein könnten. (17)

Antithrombin-Mangel

Der Antithrombin-Mangel wurde erstmals 1965 in Skandinavien von Olav Egeberg als Veränderung in der Blutgerinnung mit autosomal dominantem Erbgang beschrieben. Antithrombin inaktiviert normalerweise in erster Linie Thrombin, weiters Faktor XII, Faktor XI, Faktor X und Faktor IX durch die Bildung eines irreversiblen Komplexes. Beim Antithrombin-Mangel kommt es zu einer quantitativen oder qualitativen Veränderung und somit zu einer Verschiebung des Hämostasegleichgewichtes zugunsten einer Thrombosebildung. (19)

Man kann den angeborenen Antithrombin-Mangel, für den mehr als 180 Mutationen bekannt sind, in zwei Typen unterteilen. Bei Typ I kommt es zu einer quantitativen Verminderung des Proteins, die entweder auf Konzentration und Aktivität gleiche Auswirkung hat (Typ Ia) oder bei der die Aktivität von Prothrombin stärker als die Konzentration vermindert ist (Typ Ib). Typ II ist durch ein dysfunktionelles Protein gekennzeichnet. Die Dysfunktion kann entweder die Thrombin- und die Heparinbindungsstelle gemeinsam (Typ IIa) oder eine von beiden betreffen (Typ IIb und IIc). (9,19)

Außer den angeborenen gibt es auch noch den erworbenen Antithrombin-Mangel, der durch verschiedenste Dinge verursacht sein kann: Synthesestörungen der Leber, nephrotisches Syndrom, Enteropathie mit Proteinverlust, Sepsis mit DIC, Verbrennungstrauma etc. (20)

Die Prävalenz des angeborenen Antithrombin-Mangels ist etwa 1:500, wobei die meisten Fälle heterozygot sind, da Homozygotie oft bereits in utero fatal endet. Das Risiko, eine Thrombose zu entwickeln, ist 20fach erhöht, abhängig von der Art des Defekts. Somit ist der Antithrombin-Mangel eine der risikoreichsten Thrombophilien, mit einer 70-90% Chance im Laufe des Lebens ein thrombotisches Geschehen zu erleiden. (9,14,19)

Protein-C-Mangel

Protein C inaktiviert, gemeinsam mit seinem Kofaktor Protein S, die Faktoren Va und VIIIa und reguliert dadurch die Thrombinbildung. Physiologischerweise wird so die Blutgerinnung durch Protein C gehemmt. Der Protein-C-Mangel kann durch mehr als 160 Mutationen verursacht sein und wird meistens autosomal dominant, aber auch rezessiv vererbt. Es gibt zwei Subtypen: beim Typ I kommt es zu einer Verminderung von Protein-C-Antigen und Aktivität, während beim Typ II nur die Aktivität aufgrund von funktionellen Defekten verringert ist.

Die Prävalenz liegt bei etwa 0,4% in der gesunden Bevölkerung. mit einem lebenslangen Risiko für Thrombosen von 80%. Das relative Risiko ist 7 bis 10.

Ein, zwar sehr seltener, angeborener homozygoter Protein-C-Mangel kann bereits in der Neonatalperiode zu schwerwiegenden Komplikationen wie Purpura fulminans, DIC und lebensgefährlichen Thromboembolien führen. (9)

Protein-S-Mangel

Die Pathogenese Protein-S-Mangels entspricht der des Protein-C-Mangels (siehe oben). Protein S ist im Plasma frei und gebunden vorhanden, wobei nur die freie Form als Kofaktor wirksam ist. (9) Eingeteilt wird der Protein-S-Mangel in drei Subtypen: Typ I mit quantitativer Verminderung von freiem und gebundenem Protein S, Typ II mit normalem Proteinspiegel, aber funktioneller Störung und Typ III mit Verminderung des freien Proteins, aber normaler Gesamtkonzentration. (21)

Die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung wird mit etwa 0,7-2,3%, bei Patienten mit Thrombose in der Anamnese mit 1-7% angegeben. Das relative Risiko für ein thrombotisches Geschehen liegt bei 5-11. (9)

1.2.3 erworbene Thrombophilien

Die meisten Thrombophilien können auch als erworbene Form vorkommen (siehe Tab. 1.2) oder durch viele verschiedene Krankheiten verursacht sein. So kann beispielsweise der Protein S Mangel, der häufig erworben ist, durch Einnahme hormonaler Kontrazeptiva, Schwangerschaft, akute Thrombosen, Vitamin K Mangel, Lebersynthesestörungen, Malignome, HIV, SLE etc. bedingt werden. (9)

1.2.4 Immunologische Erkrankungen mit erhöhtem Thromboserisiko

Antiphospholipidsyndrom

Das Antiphospholipidsyndrom ist die häufigste erworbene Thrombophilie. Bei etwa der Hälfte der Patienten kann keine Grundkrankheit gefunden werden (primäres Antiphospholipidsyndrom), während sich bei der anderen Hälfte Autoimmunkrankheiten (z. B.: SLE), Paraproteinämien oder Arzneimittelwirkungen (z. B.: Phenytoin, Chinidin, Hydralazin) feststellen lassen. (9)

Für die Diagnosestellung existieren seit 2006 die überarbeiteten Sapporo-Kriterien (siehe Tab.1. 3). Laut diesen neuen Kriterien sind mindestens ein klinisches und ein Laborkriterium nötig, um ein Antiphospholipidsyndrom zu diagnostizieren. Außerdem muss der Nachweis von erhöhten Laborparametern im Abstand von 12 Wochen zweimal positiv sein, da akute Infektionen transient niedrig titrige Antikörper induzieren können. (9, 22)

Tabelle 1.3 Überarbeitete Klassifikations-Kriterien für APS 2006 (22)

Klinik
1. eine oder mehrere Thrombosen 2. Schwangerschaftskomplikationen mind. 1 Abort nach der 10. SSW mind. 1 Frühgeburt vor der 34. SSW aufgrund von (Prä-) Eklampsie oder Plazentainsuffizienz mind. 3 Aborte vor der 10. SSW ohne chromosomale, anatomische, hormonelle Ursachen
Labor (muss im Abstand von 12 Wochen zweimal positiv sein)
1. Lupus Antikoagulans (LA) 2. IgG- oder IgM-anti-Cardiolipin-AK (aCL) 3. IgG- oder IgM- β 2-Glykoprotein-I-AK

Der genaue Pathomechanismus des APS ist noch immer unbekannt, es wird aber angenommen, dass die AK durch verschiedenste Mechanismen zu einer Hyperkoagulabilität führen. Dabei spielen die Zellaktivierung (Monozyten, Thrombozyten, Endothelzellen), die Aktivierung des Komplementsystems und der Gerinnungskaskade, sowie die Inhibierung des Fibrinolyse Systems (z. B.: durch Inhibierung von Protein C und S) eine Rolle. (23)

Die Prävalenz von APL beträgt in der gesunden Bevölkerung etwa 5% und bei Patienten mit Thrombose ca. 12%, wobei LA ein stärkerer Risikofaktor für Thrombosen als aCL zu sein scheint. (14) In neuerer Literatur zeigt sich außerdem die größere Relevanz der β 2-AK, wohingegen der Nachweis von aCL an Bedeutung verliert. (9)

Systemischer Lupus Erythematodes

SLE ist eine chronische Autoimmunerkrankung, die in verschiedenen Ausprägungen und mit einer Vielzahl von Symptomen einhergehen kann. Meist sind Frauen mittleren Alters betroffen.

Die klinischen Manifestationen reichen von Gelenkbeteiligung, Herz-, Lungen-, Hautbeteiligung bis hin zu Nierenerkrankung und ZNS Symptomen.

Für die Diagnosestellung müssen mindestens 4 der in Tabelle 1.4 aufgelisteten klinischen Symptome und Laborparameter vorhanden sein.

Tabelle 1.4 Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (24)

1. Schmetterlingserythem
2. diskoider Lupus erythemathodes
3. Fotosensibilität
4. orale oder nasale Schleimhautulzera
5. nichterosive Arthritis von 2 oder mehr Gelenken
6. Serositis (Pleuritis oder Perikarditis)
7. Nierenbeteiligung (Proteinurie oder Zylindrurie)
8. neurologische Störung (Anfälle, Psychosen)
9. hämatologische Störung (hämolytische Anämie, Thrombopenie, Leukopenie)
10. immunologische Störung (anti-DNA, anti-Sm, APL-AK)
11. positive ANA

Wie beim APS können sich auch bei SLE aPL-AK finden, die für die hyperkoagulatorische Situation verantwortlich gemacht werden. Außerdem treten vermehrt Schwangerschaftskomplikationen wie Fehlgeburten oder IUGR auf. 30-50% der Patienten mit APS leiden an einer sekundären Form im Rahmen von SLE. (24)

1.3 Thrombophilie und Schwangerschaft

1.3.1 Thrombose in Wochenbett und Schwangerschaft

Venöse Thromboembolien in Wochenbett und Schwangerschaft tragen wesentlich zur mütterlichen Morbidität und Mortalität bei. Mit 15% ist die Lungenarterienembolie der häufigste Grund für maternale Mortalität in der westlichen Welt. Die Inzidenz einer venösen Thrombose liegt bei etwa 1:1000 bis 1:2000 Geburten.

Neben den physiologischen Veränderungen des Gerinnungssystems, erhöhen folgende Faktoren das Risiko für eine schwangerschaftsassozierte Thrombose noch weiter: Lebensalter über 35, Kaiserschnitt, Übergewicht über 80 kg, Parität (mehr als 4), Vorgeschichte mit TVT. Allein die Schwangerschaft bedeutet eine Risikoerhöhung auf das Fünffache. Angeborene Thrombophilien haben natürlich auch einen wesentlichen Einfluss auf die Entwicklung einer venösen Thromboembolie. Tabelle 1.5 zeigt OR für das Auftreten einer TVT bei schwangeren Patientinnen, nach einem Review von Robertson et. al mit einer Gesamtfallzahl von 2526 Patientinnen. Die Risikoverringerung bei homozygoter MTHFRX-Mutation kann auf eine Folsäuresubstitution in einigen Studien zurückzuführen sein. (10,25)

Tabelle 1.5 TVT Risiko bei Schwangeren mit Thrombophilie (25)

Thrombophilie		relatives TVT-Risiko	
		OR	95% Konfidenzintervall
Faktor-V-Leiden	homozygot	34,4	9,86 – 120,05
	heterozygot	8,32	5,44 – 12,7
Prothrombin-Mutation	homozygot	26,36	1,24 – 559,29
	heterozygot	6,8	2,46 – 18,77
MTHFRX-Mutation	homozygot	0,74	0,22 – 2,48
Antithrombin-Mangel		4,69	1,3 – 16,96
Protein-C-Mangel		4,76	2,15 – 10,57
Protein-S-Mangel		3,19	1,48 – 6,88

1.3.2 Thrombophilie und Präeklampsie

Der Zusammenhang zwischen Thrombophilie und Präeklampsie wurde vielfach untersucht und wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Laut Robertson et al. ist das Risiko, eine Präeklampsie zu entwickeln, signifikant assoziiert mit heterozygotem Faktor-V-Leiden (OR 2,19), heterozygoter Prothrombin-Mutation (OR 2,54), homozygoter MTHFRX-Mutation (OR 1,37), Anticardiolipin-AK (OR 2,73) und Hyperhomocysteinämie (OR 3,49). (25) Das Risiko scheint sich besonders zu erhöhen, wenn man nur Fälle mit schwerer Präeklampsie heranzieht. Außerdem steigt die Chance, in einer weiteren SS erneut eine P zu entwickeln, speziell bei schweren Ausprägungen in der ersten SS und die Gefahr für andere Komplikationen wie vorzeitige Plazentalösung, akutes Nierenversagen, DIC oder Lungenödem. (26)

Tabelle 1.6 Zusammenhang zwischen Thrombophilie und P (25)

Thrombophilie		relatives P-Risiko	
		OR	95% Konfidenzintervall
Faktor-V-Leiden	homozygot	1,87	0,44-7,88
	heterozygot	2,19	1,46-3,27
Prothrombin-Mutation	heterozygot	2,54	1,52-4,23
MTHFRX-Mutation	homozygot	1,37	1,07-1,76
Antithrombin-Mangel		3,89	0,16-97,19
Protein-C-Mangel		5,15	0,26-102,22
Protein-S-Mangel		2,83	0,76-10,57
aCL-AK		2,73	1,65-4,51
Lupus Anticoagulans		1,45	0,76-2,75
APC-Resistenz		1,8	0,7-4,61
Hyperhomocysteinämie		3,49	1,21-10,11

1.3.3 Thrombophilie und HELLP-Syndrom

Die Auswirkungen von Thrombophilien auf das Auftreten und die Schwere des HELLP-Syndroms sind in Studien nicht ausreichend untersucht. Aber ein HELLP-Syndrom tritt oft im Zusammenhang mit einer schweren P auf und diese ist bei Frauen, die an einer Thrombophilie leiden, häufiger. In einer Studie von Benedetto et al. war Faktor-V-Leiden und die Prothrombin-Mutation signifikant mit dem Auftreten von P und HELLP assoziiert. (26)

1.3.4 Thrombophilie und IUGR

Definition

IUGR oder intrauterine Wachstumsrestriktion kann als Fötus, der sein potentielles Wachstum nicht erreicht, beschrieben werden. Das American College of Obstetricians and Gynaecologists definiert SGA als Fötus mit einem Gewicht unter der 10. Perzentile für ein gegebenes Gestationsalter. Der Begriff ist nicht synonym mit SGA (small for gestational age), der sich auf das Neugeborene bezieht. (27)

In einer Metaanalyse von Facco et. al, in die 85 Studien inkludiert waren, wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen IUGR und Thrombophilie nur für das Faktor-V-Leiden festgestellt. Andere angeborene Thrombophilien waren mit keiner Risikoerhöhung assoziiert. (28) Robertson et. al fanden einen generellen Trend zu IUGR bei Thrombophilien, wobei statistische Signifikanz nur für Anticardiolipin-AK nachgewiesen werden konnte. (25)

Tabelle 1.7 Zusammenhang zwischen Thrombophilie und IUGR (25)

Thrombophilie		relatives IUGR-Risiko	
		OR	95% Konfidenzintervall
Faktor-V-Leiden	homozygot	4,64	0,19-115,68
	heterozygot	2,68	0,59-12,13
Prothrombin-Mutation	heterozygot	2,92	0,62-13,7
MTHFRX-Mutation	homozygot	1,24	0,84-1,82
aCL-AK		6,91	2,7-17,68

1.3.5 Thrombophilie und Abort/Fehlgeburt

Definition

Der Abort ist definiert als vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft mit einem Geburtsgewicht unter 500g oder vor der 20. SSW. Man kann ihn in Frühabort (bis zur 12. SSW, 1. Trimester) und Spätabort (13. – 24. SSW, 2. Trimester) unterteilen. Von einem habituellen oder rezidivierenden Abort spricht man bei 3 oder mehr aufeinanderfolgenden Aborten. (26)

Robertson et al. fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen Thrombophilie und Abort bei homozygotem Faktor-V-Leiden (OR 2,71),

heterozygotem Faktor-V-Leiden (OR 1,68), Prothrombin-Mutation (OR 2,49), aCL-AK (OR 3,4), Lupus Anticoagulans (OR 2,97), erworbener APC-Resistenz (OR 4,04) und Hyperhomocysteinämie (OR 6,25). Allerdings gibt es Unterschiede, je nachdem, ob man nur Frühaborte, wiederholte Aborte oder Spätaborte heranzieht. So hat beispielsweise die APC-Resistenz ein höheres Risiko für wiederholten Frühabort (OR 2,6) als einen Abort im 2. Trimester (OR 1,59).

Außerdem scheint der Zusammenhang stärker zu sein, wenn nur schwere Formen (wiederholter Abort oder Spätabort) für die Auswertung herangezogen werden, da Frühaborte eine Vielzahl von Ursachen haben können und wahrscheinlich nur ein Teil davon durch Thrombophilien mitverursacht wird. (25,29)

Tabelle 1.8 Zusammenhang zwischen Thrombophilie und Abort (25), OR (95% Konfidenzintervall)

Thrombophilie		Frühabort	Spätabort	habitueLLer Abort
Faktor-V-Leiden	homozygot	2,71 (1,32-5,58)		
	heterozygot	1,68 (1,09-2,58)	4,12 (1,93-8,81)	1,91 (1,01-3,61)
Prothrombin-Mutation	heterozygot	2,49 (1,24-5)	8,6 (2,18-33,95)	2,7 (1,37-5,34)
MTHFRX-Mutation	homozygot	1,4 (0,77-2,55)		0,86 (0,44-1,69)
Antithrombin-Mangel		0,88 (0,17-4,48)		
Protein-C-Mangel		2,29 (0,2-26,43)		
Protein-S-Mangel		3,55 (0,35-35,72)		
aCL-AK		3,4 (1,33-8,68)		5,05 (1,82-14,01)
Lupus Anticoagulans		2,97 (1,03-8,56)	14,28 (4,72-43,2)	
APC-Resistenz		4,04 (1,67-9,76)	1,59 (0,19-13,44)	2,6 (1,21-5,59)
Hyperhomocysteinämie		6,25 (1,37-28,42)		

1.3.6 Thrombophilie und IUFT

Definition

Der intrauterine Fruchttod ist das Absterben der Frucht nach der 20. SSW oder mit einem Gewicht von mehr als 500g. (26)

In einem Review zeigte Protein-S-Mangel die größte Risikoerhöhung für IUFT (OR 20,09). Auch für die heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation (OR 2,06), die heterozygote Prothrombin-Mutation (OR 2,66) und aCL-AK (OR 3,30) wurde eine signifikante Assoziation mit IUFT festgestellt. (25)

Tabelle 1.9 Zusammenhang zwischen Thrombophilie und IUFT (25)

Thrombophilie		relatives IUFT-Risiko	
		OR	95% Konfidenzintervall
Faktor-V-Leiden	homozygot	1,98	0,4-9,69
	heterozygot	2,06	1,1-3,86
Prothrombin-Mutation	heterozygot	2,66	1,28-5,53
MTHFRX-Mutation	homozygot	1,31	0,89-1,91
Antithrombin-Mangel		7,63	0,3-197,36
Protein-C-Mangel		3,05	0,24-38,51
Protein-S-Mangel		20,09	3,7-109,15
aCL-AK		3,3	1,62-6,7
Lupus Anticoagulans		2,38	0,81-6,98
APC-Resistenz		0,9	0,21-3,86
Hyperhomocysteinämie		0,98	0,17-5,55

1.3.7 Screening

Da bereits eine normale Schwangerschaft mit physiologischen Veränderungen im Hämostasesystem verbunden ist, ist es grundsätzlich empfohlen ein Thrombophiliescreening vor der Schwangerschaft durchzuführen oder die erhaltenen Ergebnisse nur mit Vorsicht zu interpretieren.

In ein Screening sollten die Parameter inkludiert sein, für die ein Zusammenhang mit Schwangerschaftskomplikationen in Studien gefunden wurde. Laut den Guidelines der italienischen Gesellschaft für Hämostase und Thrombose soll daher auf folgende Thrombophilien getestet werden: Antithrombin-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, APC-Resistenz, Faktor-V-Leiden, Prothrombin-Mutation, Homocystein und APL-AK.

Gescreent werden sollten Patientinnen mit vorausgegangener VTE, besonders, wenn keine Risikosituation bestanden hat, die VTE während einer Schwangerschaft oder wiederholt aufgetreten ist. Weiters sollte gescreent werden, wenn eine familiäre Belastung mit Thrombophilie oder VTE vorliegt.

Auch Patientinnen mit hypertensiven Schwangerschaftskomplikationen, wie habituelle Aborte, ein unerklärter IUFT, IUGR, eine Präeklampsie oder ein HELLP-Syndrom sollten auf Thrombophilie untersucht werden. (30)

1.4 Antikoagulationstherapie/Prophylaxe in der Schwangerschaft

Patientinnen mit Thrombophilie haben ein höheres Risiko für plazentamediierte Schwangerschaftskomplikationen wie IUFT, IUGR oder P. Die Pathophysiologie dahinter ist nicht restlos geklärt, jedoch wird angenommen, dass vaskuläre Störungen, wie Plazentathrombosen, dafür verantwortlich sind. Darum wird vermutet, dass antikoagulatorisch wirksame Medikamente einen positiven Einfluss auf das Outcome haben. (30)

1.4.1 Medikamente, Nebenwirkungen, Kontraindikationen

Vitamin K Antagonisten

Vitamin K Antagonisten überqueren die Plazentaschranke und können daher auch Effekte auf den Fötus haben. Die bekanntesten Nebenwirkungen sind perinatale Mortalität, Blutungen des Fötus und die Teratogenität, die zur Coumarinembryopathie führen kann. Die Charakteristika dieser Embryopathie sind Hypoplasie des Mittelgesichts, eine Chondrodysplasia punctata (punkt- oder spritzerartige Verkalkungen, besonders im Bereich der Fuß- oder Handwurzelknochen), sowie Hypoplasie der Gliedmaßen. Besonders eine Exposition im 1. Trimenon kann zur Coumarinembryopathie führen, wobei das Risiko dafür in Studien weit variiert (0 bis 29,6%) und wahrscheinlich nicht hoch ist.

Fetale Blutungen treten besonders zum Zeitpunkt der Geburt durch das Geburtstrauma auf. Die fetale Leber ist unreif und normalerweise sind die Spiegel der Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren niedrig. Das Risiko einer Blutung kann durch Substitution mit Heparin 3 Wochen vor dem Geburtstermin und Absetzen kurz vor der Geburt minimiert werden.

Da Heparine genauso wirksam im Management von VTE sind, sollten Coumarine in der Schwangerschaft nur eingesetzt werden, wenn das hohe mütterliche Risiko, die möglichen kindlichen Schäden rechtfertigt, was beispielsweise bei Patientinnen mit mechanischen Herzklappen der Fall ist. (31)

Heparin

Es gibt zwei Arten von Heparinen, unfraktioniertes Heparin und die neuere Form fraktioniertes oder Low-molecular-weight Heparin.

UFH muss zwei- oder dreimal pro Tag subcutan injiziert werden, wohingegen bei LMWH eine einmalige Anwendung pro Tag ausreichend ist. Das Risiko für eine massive Blutung unter UFH Therapie beträgt etwa 2%. Außerdem besteht die Gefahr, eine HIT (Heparin induzierte Thrombozytopenie) zu entwickeln. Die Diagnose einer HIT ist oft schwierig, denn sie muss von einer transienten, benignen Thrombopenie zu Beginn einer Heparintherapie oder einem HELLP-Syndrom abgegrenzt werden. Außerdem kann die langdauernde Therapie mit UFH zu Osteoporose führen.

Unter LMWH-Therapie beträgt das Risiko einer Blutung nur die Hälfte (1,98%) und auch die Häufigkeit einer HIT ist viel niedriger. In Studien wurde weiters gezeigt, dass Osteoporose weniger oft auftritt, obwohl auch eine minimale Verminderung der Knochenmasse nachgewiesen werden konnte.

Aus diesen Gründen wird LMWH der Vorzug gegenüber UFH gegeben.

Da weder UFH noch LMWH die Plazentaschranke überschreiten, besteht keine Gefahr für teratogene Wirkungen oder fetale Blutungen. (31)

Aspirin

Seit 1980 wird einem gestörten Arachidonsäure Metabolismus eine Rolle in der Pathogenese der Präeklampsie zugeschrieben. Weiters wird eine verringerte Prostazyklinproduktion und eine vermehrte Thromboxanbildung mit P assoziiert. Aspirin blockiert den Arachidonsäurezyklus und soll somit das Auftreten von P günstig beeinflussen. (32)

Die Gabe von niedrig dosiertem Aspirin (75-100 mg täglich) im 2. und 3. Trimenon birgt kein Risiko für Mutter und Kind, wie eine Metaanalyse, in die mehr als 96 000 Schwangerschaften inkludiert waren, zeigt. Es wurden keinerlei Hinweise für Teratogenität oder Langzeitnebenwirkungen gefunden. (31)

1.4.2 Empfehlungen für die Prophylaxe

Das American College of Chest Physicians hat in seinen Guidelines folgende Empfehlungen ausgesprochen:

Frauen ohne VTE in der Anamnese mit Antithrombin-Mangel sollten antepartum und postpartum eine Prophylaxe erhalten.

Für Patientinnen mit APL-Syndrom ist eine Prophylaxe mit Heparin und Aspirin empfohlen. In einem Review der Cochrane Database wurde nur für UFH und Aspirin eine Reduktion der Inzidenz von Aborten gezeigt. Aspirin allein hatte keinen signifikanten Effekt. (33) Es gibt keine Studien, die die Wirkung von UFH im Gegensatz zu LMWH vergleichen. Da der prophylaktische Effekt aber der antikoagulatorischen Wirkung zugeschrieben wird und darin kein Unterschied zwischen den beiden besteht, sollte in der Schwangerschaft LMWH bevorzugt werden.

Für Frauen mit Thrombophilie und habituellem Abort oder Spätabort sind die Daten nicht eindeutig, aber dennoch verbessert LMWH möglicherweise die Lebendgeburtenrate. Das American College for Chest Physicians spricht jedoch keine definitive Empfehlung für LMWH Prophylaxe in dieser Patientinnengruppe aus.

Die Anwendung von Aspirin bringt einen leichten Vorteil für Frauen ohne Thrombophilie mit P in der Anamnese. Besonders Patientinnen, die ein hohes P - Risiko haben, profitieren von der Anwendung mit einer NNT von 18. Bei Patientinnen mit mittlerem Risiko steigt die NNT auf 188. Die Kombination von Aspirin mit LMWH hat in einer Studie mit 58 Thrombophiliepatientinnen und P in der Anamnese keine Reduktion des Auftretens von P im Vergleich mit Aspirin allein gezeigt. Daher sollten Frauen, mit hohem P-Risiko, während der gesamten Schwangerschaft niedrig dosiertes Aspirin bekommen. Falls Patientinnen bereits eine P hinter sich haben, ist trotzdem keine Gabe von Heparin empfohlen. (31)

Die italienische Gesellschaft für Hämostase und Thrombose hat in ihren Guidelines etwas abweichende Empfehlungen ausgesprochen. So wird für Patientinnen ohne VTE in der Anamnese und Thrombophilie eine generelle Prophylaxe mit LMWH außer für heterozygoten Faktor-V-Leiden und die

Prothrombin-Mutation empfohlen. Auch für Patientinnen mit vorausgegangenen Schwangerschaftskomplikationen wird eine Prophylaxe mit LMWH angeraten. (30)

1.4.3 Behandlung in Graz

Patientinnen, mit der Diagnose einer Thrombophilie, werden an der Universitätsklinik Graz mit gewichtsangepassten Dosen von niedermolekularem Heparin behandelt. Dabei wird nach einer Woche die Therapie mit Anti-Xa Aktivität überprüft und alle 2-4 Wochen kontrolliert. Diese Prophylaxe sollte spätestens vor der 16. SS-Woche begonnen werden. Mit einer frühzeitigen Prophylaxe sollten nicht nur die maternale Thrombosen, sondern auch die geburtshilfliche Komplikationen als Folgen der Mikrothrombosen in der fetoplazentaren Einheit verhindert werden.

Bei der MTHFRX-Mutation ohne Homocysteinämie ist keine Prophylaxe nötig. Wenn eine pathologische Homocysteinämie nachgewiesen wurde, ist eine Thromboseprophylaxe mit hochdosierter Folsäure, Vitamin B6 und B12, Aspirin 100 mg und NMH so früh wie möglich indiziert (bei bekannter Homocysteinämie schon vor dem Beginn der Schwangerschaft).

Immunologische Erkrankungen (SLE, APS) erfordern möglichst vom Beginn der Schwangerschaft oder spätestens gleich nach der Stellung der Diagnose eine Thromboseprophylaxe mit NMH und Aspirin.

Für Patientinnen mit Z. n. P/E/H ist eine prophylaktische Gabe von Thrombo ASS bis zur 32. SSW empfohlen. (4)

2 Patientinnen und Methoden

2.1 Fragestellung

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenauswertung aus der Dokumentation der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz in Jahren 2006 bis 2010. Das Ziel der Studie war den Verlauf und Ausgang der Schwangerschaften mit bekannter Thrombophilie und Anamnese einer hypertensiven Erkrankung, die eine adäquate Prophylaxe erhielten, mit jenen Patientinnen zu vergleichen, die bei einer Vorgeschichte einer hypertensiven Erkrankung oder einer bis dato unbekanntem Thrombophilie in der laufenden Schwangerschaft nicht behandelt wurden.

Die Patientinnen wurden in zwei Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1 enthielt Patientinnen mit einer Vorgeschichte einer Thrombophilie mit/oder ohne Schwangerschaftskomplikationen (P/E/HELLP
- Gruppe 2 inkludierte Schwangere, die in dieser Schwangerschaft eine derartige Komplikation hatten.

Der tatsächliche Unterschied zwischen den beiden Gruppen war, dass die Frauen in Gruppe 1 eine individuelle Prophylaxe erhalten sollten und jene in Gruppe 2 nicht.

2.2 Patientenauswahl

Die Auswahl der Patienten erfolgte mithilfe des Computerinformationssystems PIA, in dem eine Suche nach folgenden Schlagworten in den Jahren 2006 bis 2010 durchgeführt wurde: Präeklampsie, Eklampsie, HELLP, Hypertonie, SIH, IUGR und Thrombophilie. Weiters wurden Patientinnen eingeschlossen, die in diesem Zeitraum die Hypertonesprechstunde im LKH Graz besucht haben, wobei sich diese Gruppen weitestgehend überschneiden.

Mithilfe der Krankenakten und der Computersysteme PIA und Medocs wurden die Frauen in eine Access Datenbank eingegeben, die auch Grundlage für zwei weitere Diplomarbeiten und Analysen in der Zukunft bilden soll. Anschließend

wurden die für die Fragestellung dieser Arbeit relevanten Patientinnen nochmals in eine Excel Tabelle eingetragen und die Diagnosen und Parameter kontrolliert.

Letztendlich ergab die Auswahl einen Stichprobenumfang von 89 Fällen in Gruppe 1 und 209 in Gruppe 2. 17 Patientinnen wurden aufgrund von fehlenden Daten der Geburt ausgeschlossen. Die Daten waren nicht vorhanden, weil die Patientinnen in einem anderen Krankenhaus entbunden hatten oder die Geburt bis zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht stattgefunden hatte.

In Gruppe 1 gab es drei Zwillingsschwangerschaften und somit 92 Geburten und in Gruppe 2 wurden 223, also 14 Zwillinge, geboren.

2.3 Datenauswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel 2010, mit dem die deskriptive Statistik erhoben wurde. Zur Datenbeschreibung wurden Mittelwert und Standardabweichung bei metrischen Variablen, sowie relative Häufigkeiten bei kategorialen Variablen berechnet.

Signifikanzen wurden mit SPSS V18 (SPSS-Inc. Chicago,Il.) mit Chi-Quadrat-Test und Fisher's exaktem Test geprüft. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde $\alpha=0,05$ gewählt.

3 Ergebnisse

3.1 Gruppeneinteilung

Die Patientinnen, die für diese Arbeit ausgewählt wurden, wurden in zwei Gruppen unterteilt. In Gruppe 1 (n=89) kamen jene, die eine diagnostizierte Thrombophilie hatten oder in einer vorhergegangenen Schwangerschaft eine Präeklampsie, ein HELLP-Syndrom oder eine Eklampsie erlitten hatten. Diese Patientinnen sollten eine Prophylaxe erhalten haben.

Gruppe 2 (n=209) enthält alle Schwangeren, die im Zeitraum von 2006 bis 2010 eine Präeklampsie, ein HELLP-Syndrom oder eine Eklampsie bekamen. Dies inkludiert Frauen, die in der analysierten Schwangerschaft erstmals eine hypertensive Komplikation hatten und den Teil der Gruppe 1, der erneut eine P, ein HELLP-Syndrom oder eine Eklampsie bekam.

3.1.1 Gruppe 1

Tabelle 3.1 Übersicht Gruppe 1

Gruppe 1		n=89	
T-Prophylaxe	T+Prophylaxe	Z. n. P/E/H+Prophylaxe	Z. n. P/E/H-Prophylaxe
2 (2%)	34 (38%)	39 (44%)	28 (31%)

Gruppe 1 inkludiert:

- Patientinnen mit Zustand nach Präeklampsie, Eklampsie oder HELLP-Syndrom (Z. n. P/E/H)
 - Mit oder ohne Thrombophilie (Z. n. P/E/H +/- T), wobei in der Auswertung bei Z. n. P/E/H nicht unterschieden wird, ob die Patientin auch eine Thrombophilie hat oder nicht
- Patientinnen mit Thrombophilie allein (T)
- die obigen mit oder ohne Prophylaxe

Da die Untergruppe Thrombophilie allein ohne Prophylaxe nur zwei Patientinnen inkludiert, wird sie deshalb im Folgenden nicht mehr erwähnt.

Vordiagnosen

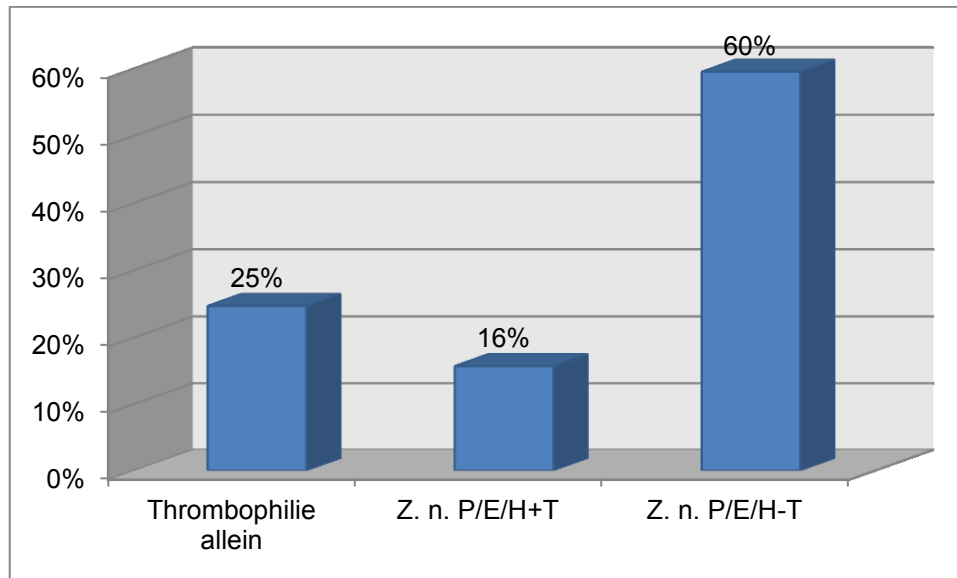


Abbildung 3.1 Vordiagnosen Gruppe 1

Insgesamt erfüllten 89 Frauen im Zeitraum von 2006 bis 2010 die Kriterien für Gruppe 1. Von diesen Patientinnen hatten 25% eine Thrombophilie ohne vorhergegangenes Ereignis in einer Schwangerschaft, 16% hatten sowohl eine Thrombophilie als auch eine Präeklampsie, Eklampsie oder ein HELLP-Syndrom in einer vorhergehenden Schwangerschaft und 60% hatten keine Thrombophilie, sondern allein die Diagnose Z. n. P/E/H.

Kombinationen

Tabelle 3.2 Kombinationen der Diagnosen

	allein	kombiniert
Thrombophilie	22	14
Z. n. P	38	17
Z. n. HELLP	10	7
Z. n. Eklampsie	0	2

In Tabelle 3.2 werden die Einzeldiagnosen und die Anzahl der Kombinationen aufgelistet. 22 Schwangere hatten eine Thrombophilie allein, 38 hatten bereits

eine P und 10 ein HELLP-Syndrom. Eine isolierte Eklampsie kam bei keiner Patientin in einer vorhergehenden SS vor.

Thrombophilien

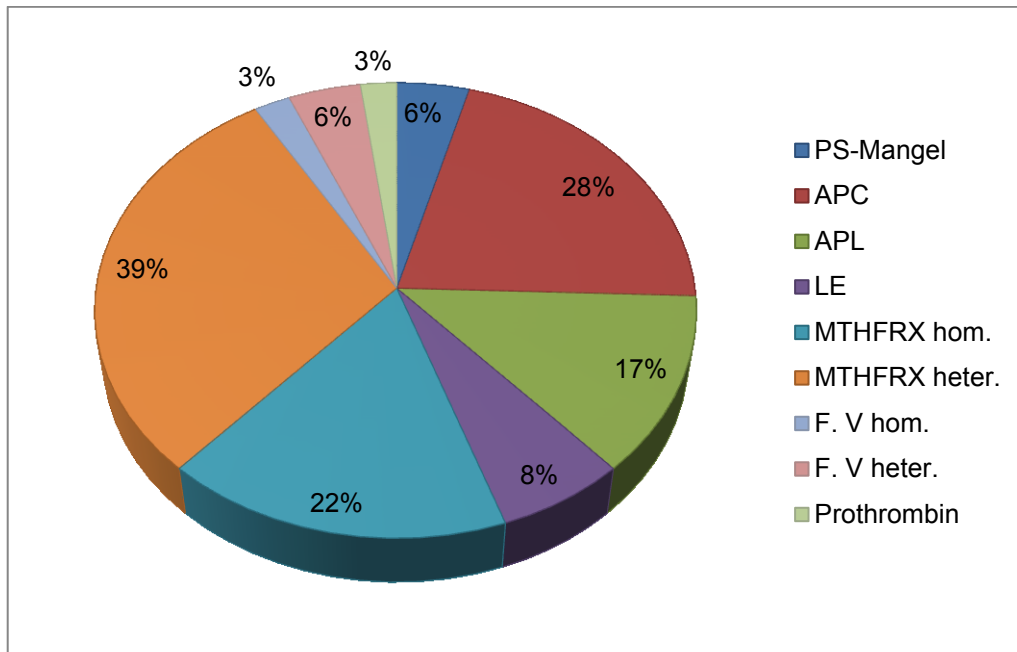


Abbildung 3.2 Verteilung der Thrombophilien

Die verschiedenen Thrombophilien waren bei den 36 Frauen mit dieser Diagnose wie in Abbildung 3.2 gezeigt aufgeteilt. Besonders häufig waren eine APC-Resistenz mit 28%, eine MTHFRX-Mutation heterozygot mit 39%, homozygot mit 22% und ein Antiphospholipidsyndrom mit 17%.

Protein-S-Mangel wurde in 6%, Lupus Erythematoses in 8%, Faktor-V-Leiden homozygot in 3%, heterozygot in 6% und die Prothrombin-Mutation in 3% der Fälle diagnostiziert. Die restlichen erhobenen Thrombophilien (Homocysteinämie, Protein-C-Mangel und Antithrombin-Mangel) kamen in diesem Kollektiv nicht vor.

Risikofaktoren

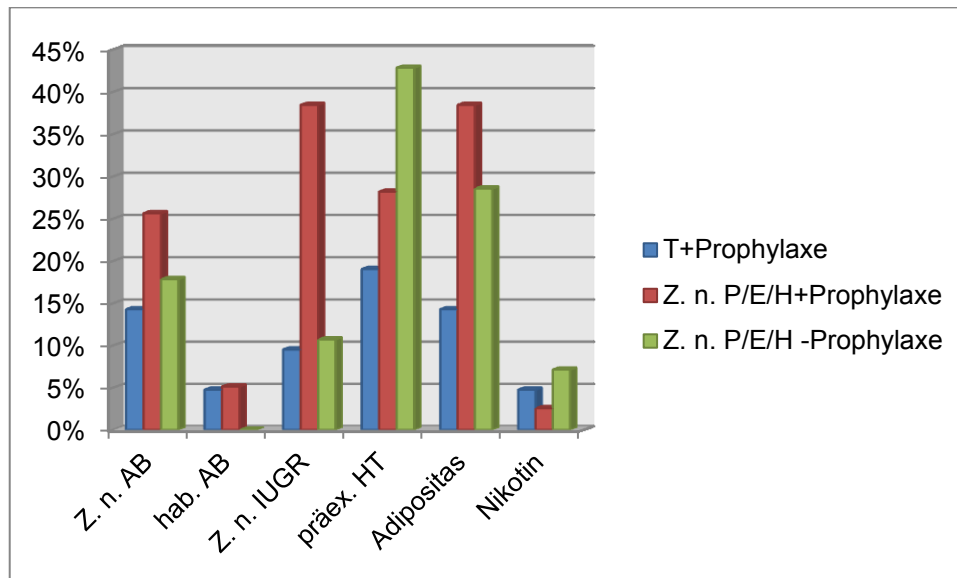


Abbildung 3.3 Risikofaktoren Gruppe 1

In der Untergruppe „T+Prophylaxe“ hatten 14% der Patientinnen bereits einen Abort, 5% einen habituellen Abort und 10% hatten ein Kind mit IUGR in einer vorhergehenden SS. 19% hatten eine präexistente Hypertonie, 14% eine Adipositas und 5% konsumierten Nikotin.

In der Untergruppe „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ waren 26% mit einem Abort in einer früheren SS, 5% mit habituellem Abort und 38% mit Z. n. IUGR. Eine präexistente Hypertonie hatten 28%. 38% waren adipös und 3% rauchten.

Bei Patientinnen mit „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ gab es 18% mit Z. n. Abort und 11% mit Z. n. IUGR. Keine der Frauen hatte habituelle Aborte. An einer präexistenten Hypertonie litten 43%, 29% waren adipös und 7% rauchten.

3.1.2 Gruppe 2 – „P gesamt“

Gruppe 2 – „P gesamt“ enthält 209 Frauen, die in der untersuchten Schwangerschaft eine Präeklampsie, eine Eklampsie oder ein HELLP-Syndrom entwickelt haben, unabhängig davon, ob sie bereits in einer Schwangerschaft zuvor eine dieser Komplikationen hatten oder nicht.

Vordiagnosen

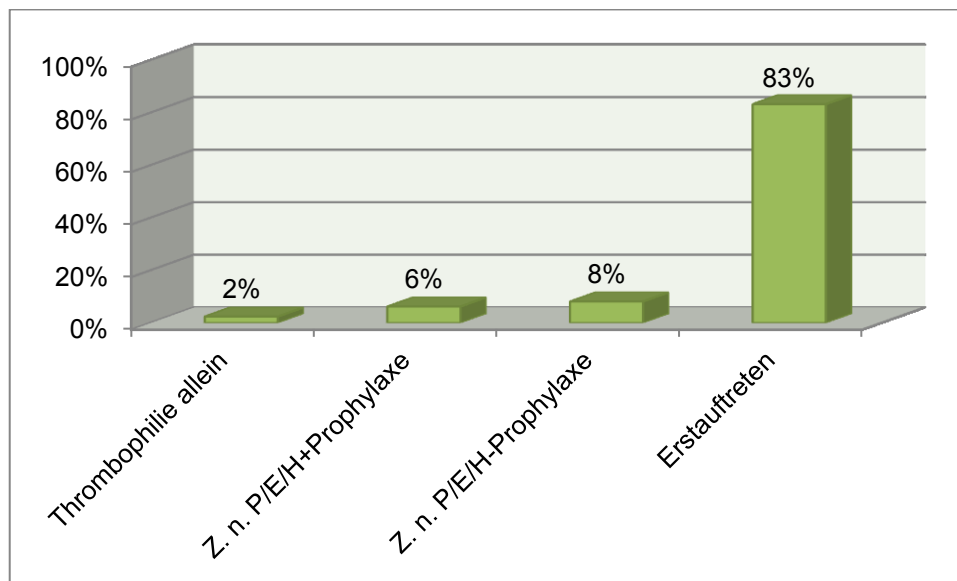


Abbildung 3.4 Vordiagnosen Gruppe „P gesamt“

2% der Schwangeren hatten eine isolierte Thrombophilie und 14% hatten die Diagnose Z. n. P/E/H, 6% mit Prophylaxe und 8% ohne Prophylaxe. Der Großteil (83%) hatte in der betreffenden Schwangerschaft zum ersten Mal eine hypertensive Komplikation.

Risikofaktoren

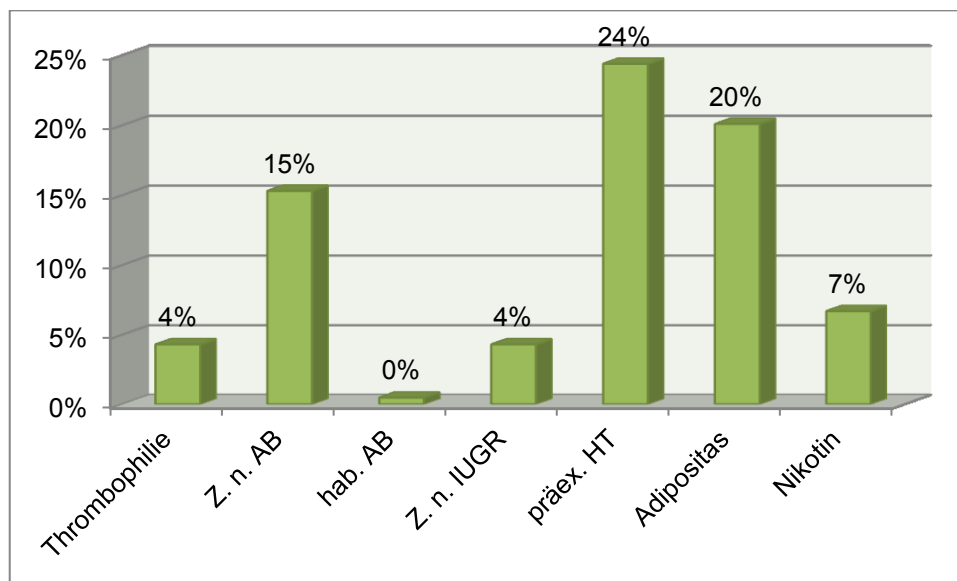


Abbildung 3.5 Risikofaktoren Gruppe „P gesamt“

Abbildung 3.5 zeigt die erhobenen Risikofaktoren in Gruppe 2.

4% hatten eine Thrombophilie. 15% hatten einen Abort und 4% ein Kind mit IUGR in einer früheren Schwangerschaft, aber keine der Patientinnen hatte habituelle Aborte. 24% litten an einer präexistente Hypertonie, 20% waren adipös und 7% rauchten.

3.2 Prophylaxe

3.2.1 Anwendung

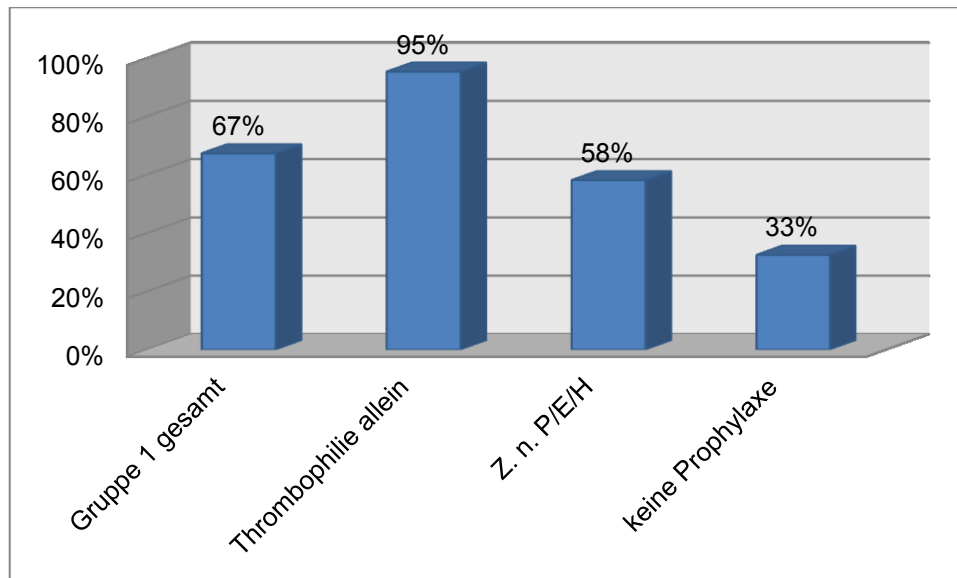


Abbildung 3.6 Anwendung von Prophylaxe

Laut Empfehlungen sollten alle Frauen in Gruppe 1 eine Prophylaxe erhalten. Abbildung 3.6 zeigt die tatsächliche Anwendung.

67% haben eine prophylaktische Medikation erhalten. Bei den Patientinnen mit einer isolierten Thrombophilie waren es 95% und bei den Frauen mit Z. n. P/E/H 58%.

3.2.2 Verschreibung der unterschiedlichen Medikamente

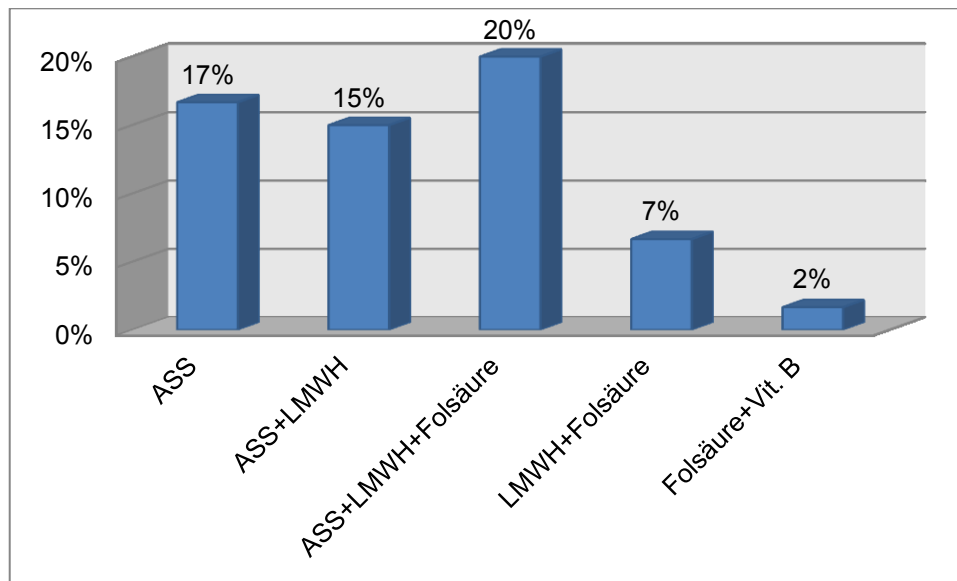


Abbildung 3.7 Verschreibungsrate der Medikamente

Von den Frauen, die eine Prophylaxe erhalten haben, bekamen 17% ASS allein, 15% eine Kombination von ASS und LMWH, 20% ASS, LMWH und Folsäure, 7% LMWH und Folsäure und 2% nur Folsäure und Vitamin B.

3.3 Mütterliches Outcome

3.3.1 Diagnosen

Keine Erkrankung

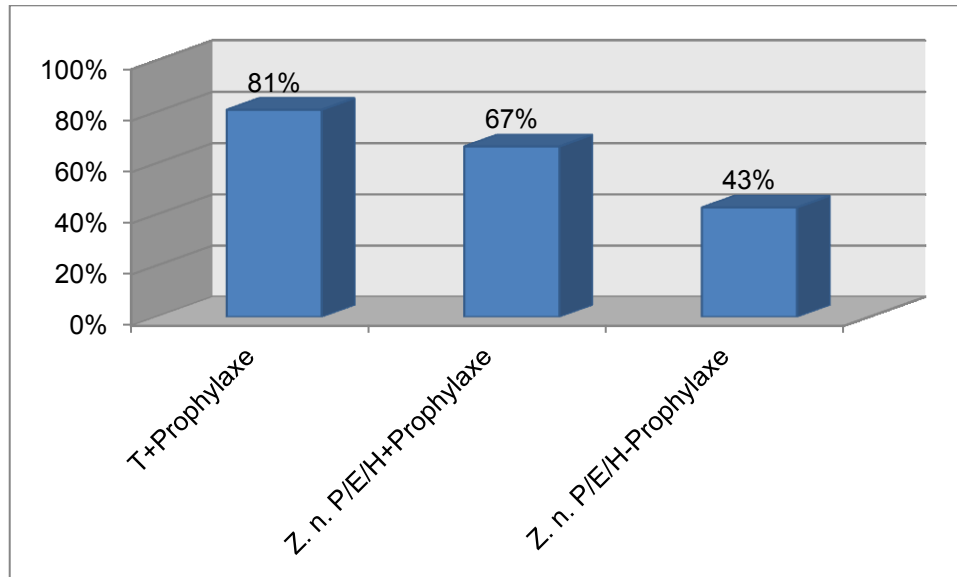


Abbildung 3.8 keine Erkrankung

Keine Erkrankung, d. h. keine Präeklampsie, keine Eklampsie und kein HELLP-Syndrom, hatten in der Untergruppe „T+Prophylaxe“ 81% der Frauen, in der Gruppe „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ 67% und in der Gruppe „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ 43% der Patientinnen.

In der Gruppe „P gesamt“ war laut den Einschlusskriterien keine Patientin ohne Erkrankung.

Leichte Präeklampsie

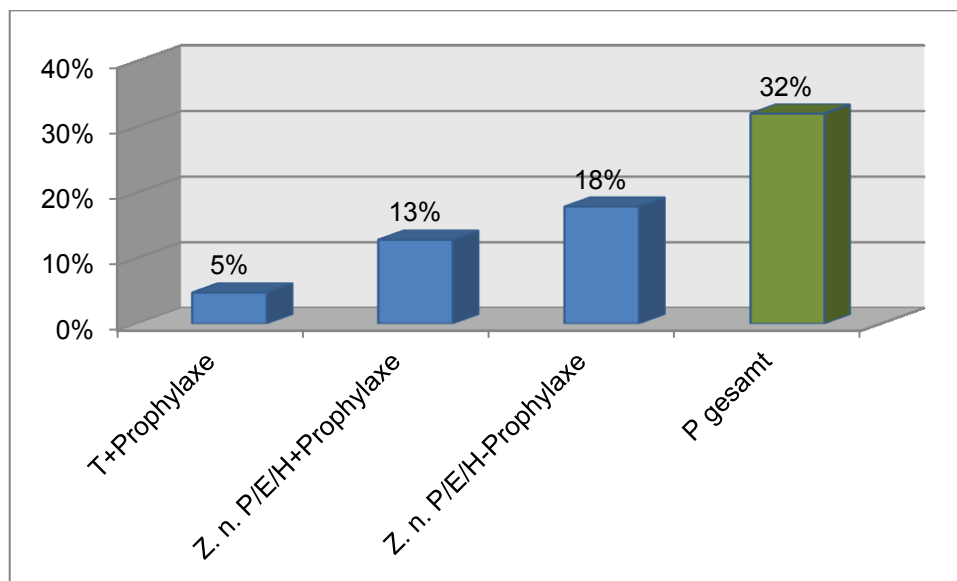


Abbildung 3.9 Auftreten einer leichten Präeklampsie

Eine leichte P erlitten 5% der Patientinnen mit „T+Prophylaxe“, 13% mit „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“, 18% mit „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ und 32% in der Gruppe „P gesamt“.

Der Unterschied in den Gruppen „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ und „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ war nicht signifikant mit $p=0,731$.

Schwere Präeklampsie

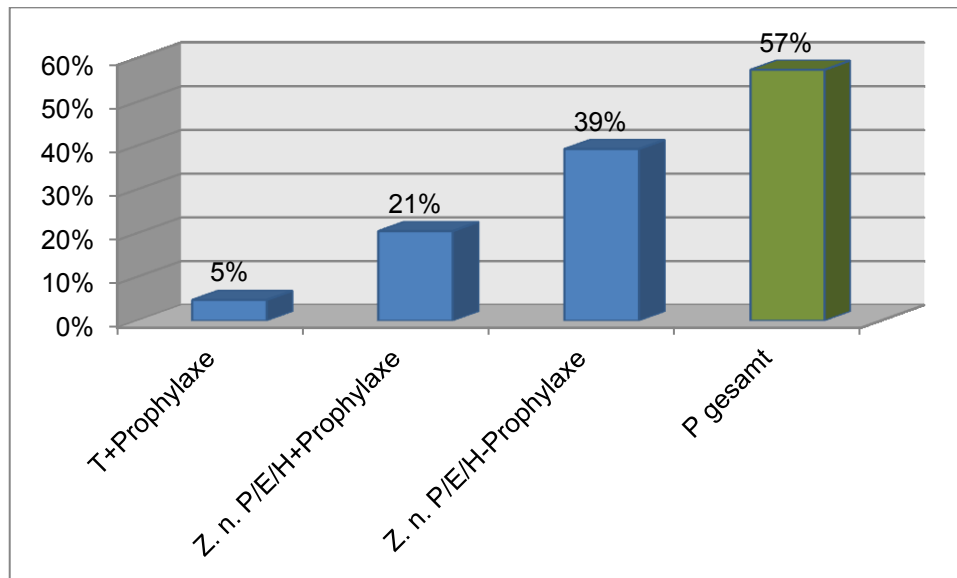


Abbildung 3.10 Auftreten einer schweren Präeklampsie

In der Gruppe „T+Prophylaxe“ hatten 5% eine schwere P, in der Gruppe „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ 21%, in der Gruppe „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ 39% und in der Gruppe „P gesamt“ 57%.

Auch hier war der Unterschied in den Gruppen „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ und „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ nicht signifikant ($p=0,108$).

HELLP

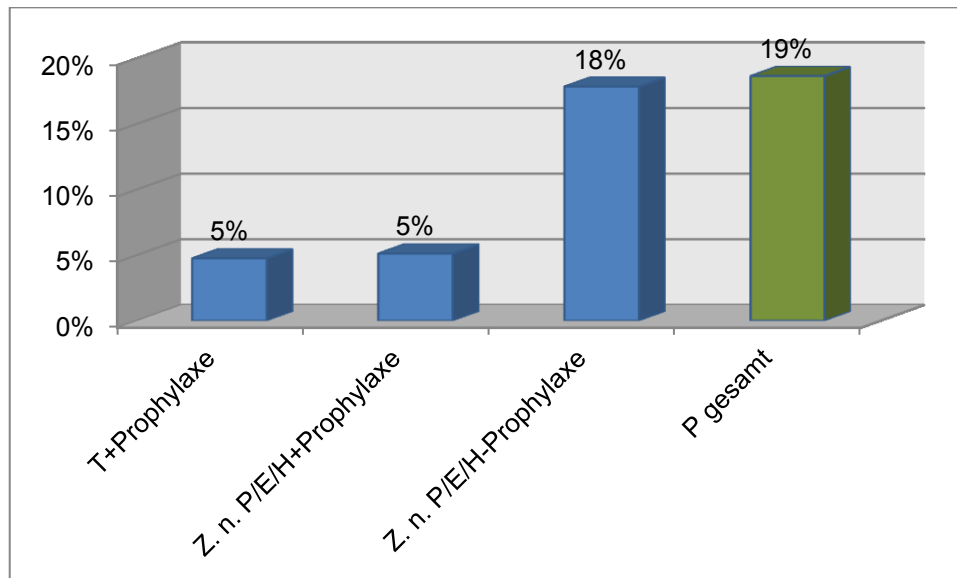


Abbildung 3.11 Auftreten eines HELLP-Syndroms

Ein HELLP-Syndrom trat bei Frauen mit „T+Prophylaxe“ in 5% auf, bei Frauen mit „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ ebenfalls in 5%, bei „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ in 18% und in der Gruppe „P gesamt“ in 19% der Fälle.

Der Unterschied des Auftretens eines HELLP-Syndroms von 13% in den Gruppen „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ und „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ war nicht signifikant ($p=0,120$).

Wenn leichte P, schwere P und HELLP-Syndrom zusammengefasst werden, beträgt $p=0,08$.

Eklampsie

Da eine Eklampsie nur in 3 Fällen gesamt aufgetreten ist, werden diese hier extra aufgelistet.

In Gruppe 1 war eine Patientin davon betroffen. An Risikofaktoren hatte sie 2 vorangegangene Aborte, war adipös und hatte ein diagnostiziertes APL-Syndrom. Sie erhielt während der Schwangerschaft eine Prophylaxe und zwar Folsäure, ASS und Vitamin B. Trotzdem erlitt sie eine Eklampsie und einen IUFT in der 22. SSW.

In der Gruppe 2 – „P gesamt“ war die oben genannte Patientin inkludiert, sowie 2 weitere Frauen, die eine Eklampsie entwickelten.

Patientin 1 hatte keinerlei Risikofaktoren und bereits eine problemlose Schwangerschaft hinter sich. Sie erlitt während der SS eine Eklampsie und wurde deshalb in der 28 SSW per primärem Kaiserschnitt entbunden. Das Kind hatte keine IUGR und wurde auf die Frühgeburtenstation verlegt.

Patientin 2 hatte auch keine Risikofaktoren. Sie entwickelte während der SS eine schwere P und im Verlauf eine Eklampsie. In der 21. SSW wurde ein IUFT festgestellt.

Tabelle 3.3 Übersicht mütterliches Outcome

	Keine Erkrankung	Leichte P	Schwere P	HELLP	Eklampsie
T+Prophylaxe	17 (81%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)
Z. n. P/E/H+Prophylaxe	26 (67%)	5 (13%)	8 (21%)	2 (5%)	0
Z. n. P/E/H-Prophylaxe	12 (43%)	5 (18%)	11 (39%)	5 (18%)	0
P gesamt	0	67 (32%)	120 (57%)	39 (19%)	3 (1,4%)

3.3.2 Geburtsmodus

Beim Geburtsmodus wurde unterschieden zwischen vaginaler Geburt und primärem oder sekundärem Kaiserschnitt. Ein sekundärer Kaiserschnitt wurde aufgrund verschiedener Indikationen durchgeführt, beispielsweise einem pathologischen CTG, einem Geburtsstillstand oder einer vorzeitigen Plazentalösung.

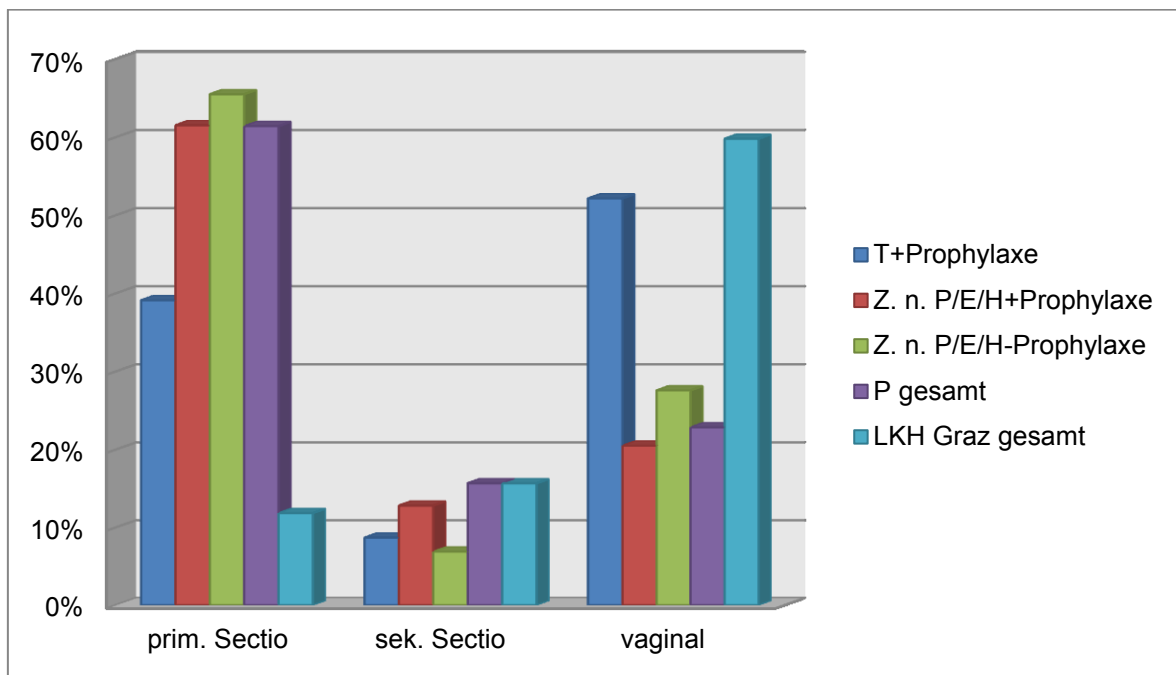


Abbildung 3.12 Geburtsmodus

Eine primäre Sectio hatten von den Frauen mit „T+Prophylaxe“ 39%, von denen mit „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ 62%, bei „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ 66%, in der Gruppe „P gesamt“ 61% und im LKH Graz in den Jahren 2007-2009 nur 12%.

Sekundäre Kaiserschnitte wurden in der Gruppe „T+Prophylaxe“ in 9%, in der Gruppe „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ in 13%, in der Gruppe „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ in 7% und in der Gruppe „P gesamt“ in 16% durchgeführt. Am LKH Graz gesamt waren es 16%.

Vaginal entbunden haben in der Gruppe „T+Prophylaxe“ 52%, in der Gruppe „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ 21%, in der Gruppe „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ 28%, in der Gruppe „P gesamt“ 23% und am LKH Graz gesamt 60%.

3.4 Kindliches Outcome

In Gruppe 1 gab es 92 Kinder und somit dreimal Zwillinge und in Gruppe 2 – „P gesamt“ waren 223 Geburten, also 14 Zwillinge.

3.4.1 Geburtsparameter

Tabelle 3.4 Gewicht, Länge, Kopfumfang

	Gewicht (g)	Länge (cm)	Kopfumfang (cm)
T+ Prophylaxe	2603±983	48±6	34±2
Z. n. P/E/H+Prophylaxe	2603±849	48±4	33±5
Z. n. P/E/H-Prophylaxe	2642±767	48±3	34±2
P gesamt	2225±837	46±5	33±3

Der arithmetische Mittelwert von Gewicht, Länge und Kopfumfang, gemessen nach der Geburt, variiert in den verschiedenen Gruppen nicht wesentlich. In der Gruppe „P gesamt“ sind Gewicht, Länge und Kopfumfang am niedrigsten und in der Untergruppe „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ am größten, wobei die Unterschiede minimal sind.

Tabelle 3.5 Arterielle (pHa) und venöse (pHv) Werte aus dem Nabelschnurblut nach der Geburt

	pHa	pHv
T+Prophylaxe	7,24±0,06	7,31±0,06
Z. n. P/E/H+Prophylaxe	7,29±0,08	7,36±0,05
Z. n. P/E/H-Prophylaxe	7,28±0,06	7,28±0,06
P gesamt	7,27±0,07	7,32±0,06

Die pH Werte aus dem Nabelschnurblut zeigen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen (Tab. 3.5).

Tabelle 3.6 Apgar Werte der Neugeborenen

	Apgar 1 (4-7)	Apgar 5 (≤ 8)	Apgar 10 (≤ 9)
T+Prophylaxe	4%	13%	13%
Z. n. P/E/H+Prophylaxe	10%	10%	15%
Z. n. P/E/H-Prophylaxe	14%	14%	24%
P gesamt	17%	17%	28%

In Tabelle 3.6 wurden die Apgar Werte aufgelistet. Gezählt wurde bei Apgar 1 die Anzahl jener, die zwischen 4 und 7 lag, bei Apgar 5 jene, die kleiner oder gleich 8 waren und bei Apgar 10 jene, die nicht den Wert 10 hatten.

Die schlechtesten Apgar Werte bei allen 3 Messungen waren in Gruppe „P gesamt“ zu finden.

3.4.2 IUGR

IUGR wurde definiert als Gewicht unter der 5. Perzentile nach der Geburt.

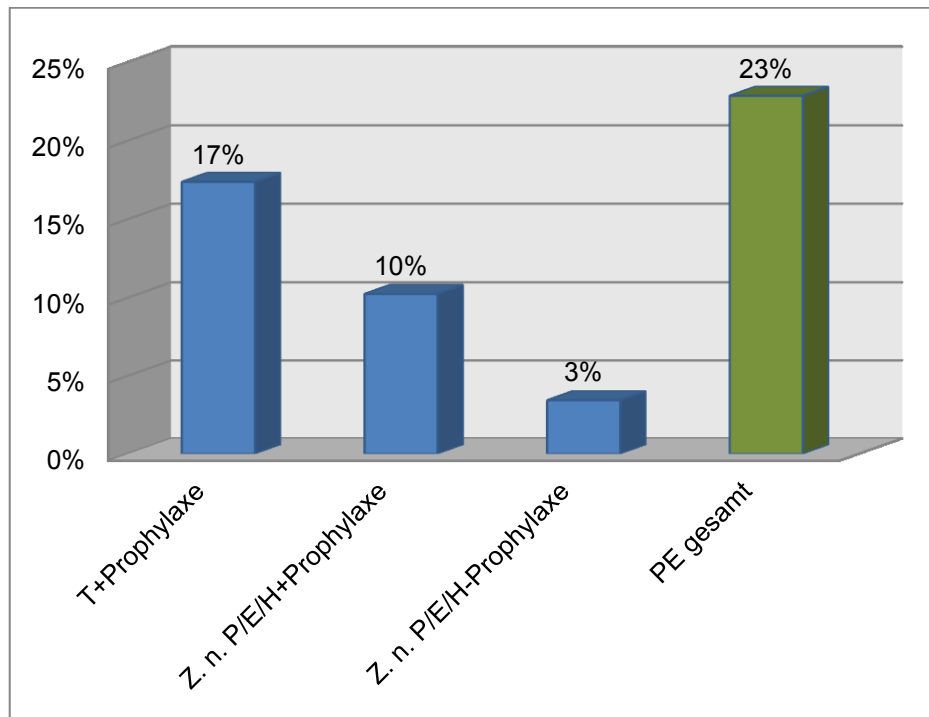


Abbildung 3.13 Auftreten einer IUGR

Von 23 Kindern in der Gruppe „T+Prophylaxe“ hatten 17% eine IUGR. In der Gruppe „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ waren 39 Kinder, von denen 10% eine IUGR hatten und in der Gruppe „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ waren von 29 Kindern nur 3% mit IUGR. Der Unterschied in den Gruppen „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ und „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ war nicht signifikant mit $p=0,380$.

In der Gruppe „P“ gesamt hatten von 223 Kindern 23% eine IUGR.

Tabelle 3.7 Auftreten von IUGR nach mütterlichem Outcome

IUGR	leichte P	schwere P/E/H
Z. n. P/E/H+ Prophylaxe	0%	75%
Z. n. P/E/H-Prophylaxe	0%	100%
P gesamt	0%	100%

Tabelle 3.7 gibt einen Überblick über die Häufigkeit einer IUGR in Bezug auf das Auftreten einer leichten Präeklampsie oder einer schweren Präeklampsie, einem HELLP-Syndrom und einer Eklampsie.

Eine leichte Präeklampsie hatte keine der Mütter von Kindern mit IUGR. In der Gruppe „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ hatten 75% eine schwere Präeklampsie, eine Eklampsie oder ein HELLP-Syndrom. Wohingegen in den Gruppen „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ und „P gesamt“ 100% der Mütter, die ein Kind mit IUGR hatten, eine schwere Präeklampsie, eine Eklampsie oder ein HELLP-Syndrom erlitten.

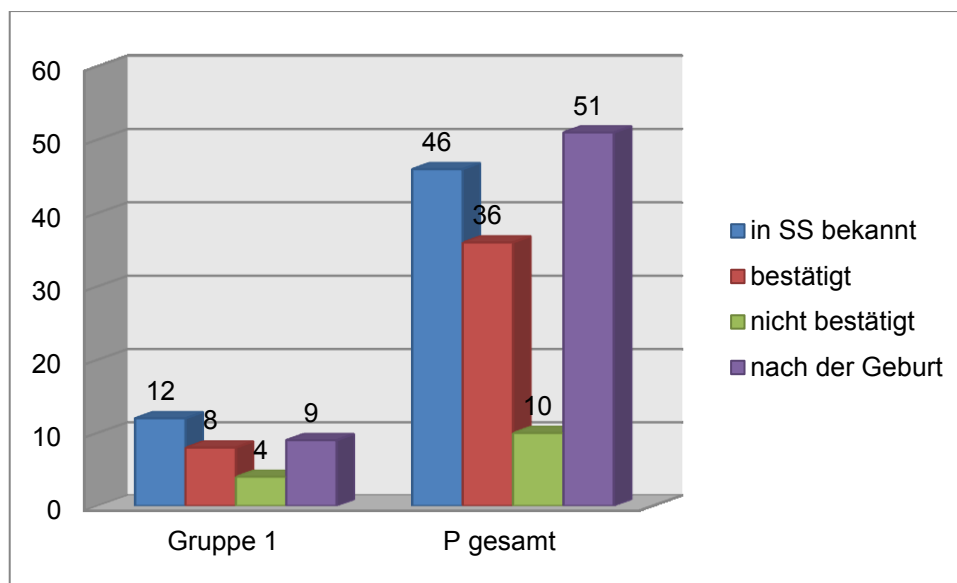


Abbildung 3.14 durch US in der SS bestätigte IUGR Fälle

Abbildung 3.14 zeigt, wie viele Kinder mit IUGR bereits während der SS mithilfe von Routine Ultraschall-Untersuchungen entdeckt wurden.

„Bestätigt“ bedeutet, dass die so entdeckten Kinder auch nach der Geburt mit ihrem Gewicht unter der 5. Perzentile waren. „Nicht bestätigt“ entspricht den nur während der SS IUGR verdächtigen Föten und „nach Geburt“ sind diejenigen, die gesamt postpartal als IUGR definiert wurden.

In Gruppe 1 gab es postpartal 9 Kinder mit IUGR, von denen 8 in der SS erkannt und bestätigt wurden und 4 nicht. 12 waren während der Schwangerschaft als V. a. IUGR eingeordnet worden.

In der Gruppe „P gesamt“ gab es in der SS 46 IUGR-verdächtige Kinder, von denen sich 36 postpartal bestätigten und 10 nicht. Gesamt waren nach der Geburt 51 als IUGR klassifiziert.

3.4.3 Frühgeburt

Die Frühgeburten wurden in 4 Gruppen unterteilt: in SSW 38-42 geboren (normal), in SSW 33-37 geboren, in SSW 29-32 geboren und in SSW 24-28 geboren.

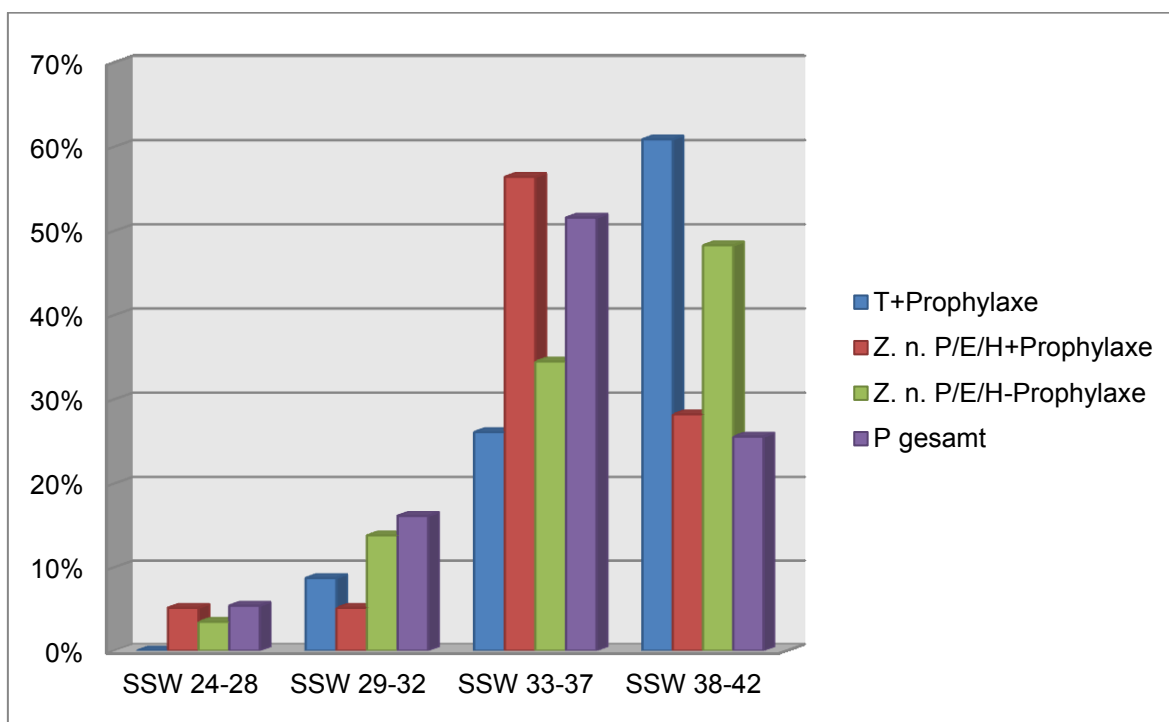


Abbildung 3.15 Rate an Frühgeburten

In SSW 24-28 kamen in der Gruppe „T+Prophylaxe“ keine Kinder zur Welt, in der Gruppe „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ 5%, in der Gruppe „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ 3% und in der Gruppe „P gesamt“ 5%.

In SSW 29-32 wurden in der Gruppe „T+Prophylaxe“ 9% der Kinder geboren, in der Gruppe „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ 5%, in der Gruppe „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ 14% und in der Gruppe „P gesamt“ 16%.

In SSW 33-37 wurden in der Gruppe „T+Prophylaxe“ 26%, in der Gruppe „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ 56%, in der Gruppe „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ 34% und in der Gruppe „P gesamt“ 52% der Kinder geboren.

Zum normalen Geburtszeitpunkt von der 38. bis zur 42. SSW kamen in der Gruppe „T+Prophylaxe“ 61%, in der Gruppe „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ 28%, in der Gruppe „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ 48% und in der Gruppe „P gesamt“ 26% der Kinder zur Welt.

Tabelle 3.8 Auftreten von Frühgeburten nach mütterlichem Outcome

Frühgeburt <37	leichte P	schwere P/E/HELLP
Z. n. P/E/H+Prophylaxe	20%	40%
Z. n. P/E/H-Prophylaxe	27%	55%
P gesamt	19%	81%

Tabelle 3.8 zeigt den Zusammenhang zwischen einer Frühgeburt vor der 37. SSW und dem Auftreten einer hypertensiven Schwangerschaftskomplikation.

In der Gruppe „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ hatten 20% der Frühgeburten eine Mutter mit leichter Präeklampsie und 40% eine Mutter mit schwere Präeklampsie, Eklampsie oder einem HELLP-Syndrom.

Bei „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ hatten hingegen 27% eine leichte Präeklampsie und 55% eine schwerere Ausprägung einer hypertensiven Schwangerschaftskomplikation.

In der Gesamtgruppe „P gesamt“ traten im Vergleich 19% der Frühgeburten in einer Schwangerschaft mit leichter Präeklampsie auf und 81% in einer Schwangerschaft mit schwere Präeklampsie, einer Eklampsie oder einem HELLP-Syndrom.

3.4.4 Abort

In Gruppe 1 gab es einen Abort und in Gruppe 2 – „P gesamt“ keinen.

Die Patientin hatte in einer vorherigen SS ein HELLP-Syndrom und ein Kind mit IUGR. Sie hatte keine der erhobenen Risikofaktoren und hatte keine Thrombophilie. Bis zum Zeitpunkt des Aborts in der 10. SSW hatte sie keine Prophylaxe eingenommen und auch keine P entwickelt.

3.4.5 IUFT

Ein IUFT kam in Gruppe 1 dreimal vor und in Gruppe 2 – „P gesamt“ einmal.

Patientin 1 hatte eine präexistente Hypertonie, war adipös und hatte in einer vorhergehenden SS ein P. Sie hatte keine Thrombophilie und nahm auch keine Prophylaxe. Es war eine Zwillingsschwangerschaft und während der SS entwickelte sie Patientin eine leichte Präeklampsie und so kam es in der 32. SSW zum IUFT und zur Entbindung durch einen primären Kaiserschnitt. Der zweite Zwilling war, bis auf die Frühgeburtlichkeit, gesund.

Die zweite Patientin hatte ebenfalls eine präexistente Hypertonie, war adipös und hatte eine vorhergegangene Präeklampsie. Zum Zeitpunkt der Schwangerschaft war noch keine Thrombophilie bekannt. An Prophylaxe erhielt sie LMWH, ASS und Vitamin B. Sie entwickelte keine P/HELLP/Eklampsie, hatte aber in der 23. SSW einen IUFT.

Patientin 3 war adipös und hatte die Diagnose Z. n. P. Ansonsten hatte sie keine Risikofaktoren und es war keine Thrombophilie bekannt. Prophylaktisch erhielt sie Folsäure und ASS, dennoch kam es in der 35. SSW zum IUFT.

Die Patientin aus Gruppe 2 hatte keinerlei Risikofaktoren. Sie entwickelte aber im Verlauf der SS eine schwere P mit einer Eklampsie und hatte einen IUFT in der 23. SSW.

Tabelle 3.9 Übersicht kindliches Outcome

	IUGR	Frühgeburt <37. SSW	Abort	IUFT
T+Prophylaxe	4 (17%)	7 (30%)	0	0
Z. n. P/E/H+Prophylaxe	4 (10%)	15 (38%)	0	1 (3%)
Z. n. P/E/H-Prophylaxe	1 (3%)	11 (38%)	1 (3%)	2 (6%)
P gesamt	51 (23%)	139 (62%)	0	0

3.5 Thrombophilie

3.5.1 MTHFRX-Mutation

22 der gesamt 36 Frauen mit Thrombophilie hatten eine MTHFRX-Mutation, das sind 61% der Thrombophilien. Davon waren 64% (n=14) heterozygot und 36% (n=8) homozygot.

Frage 1: Wieviele Patientinnen erhielten eine Prophylaxe?

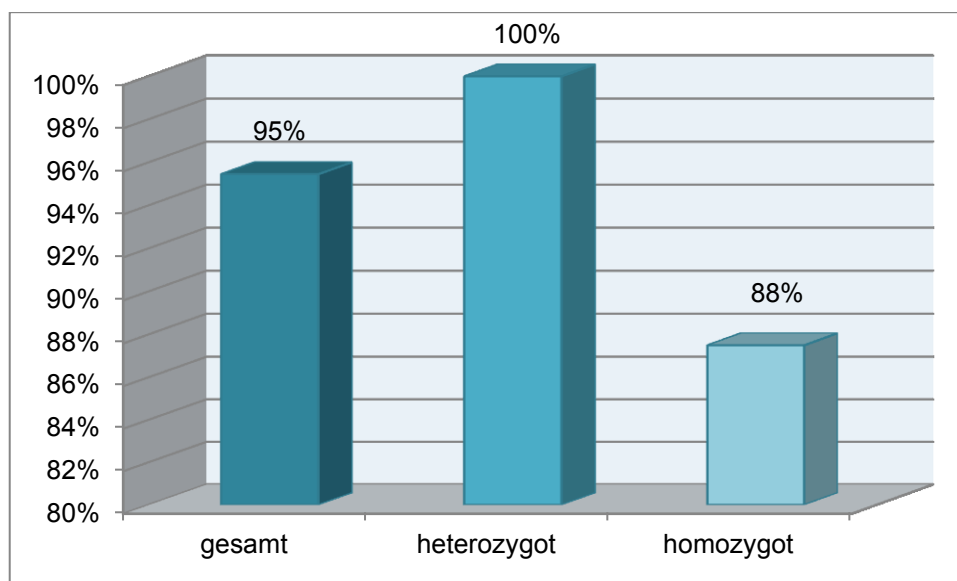


Abbildung 3.16 Prophylaxe bei MTHFRX-Mutation

95% aller MTHFRX-Patientinnen haben eine Prophylaxe bekommen, 100% bei heterozygoter und 88% bei homozygoter Ausprägung.

Frage 2: Wie war das Outcome von Patientinnen mit MTHFRX-Mutation?

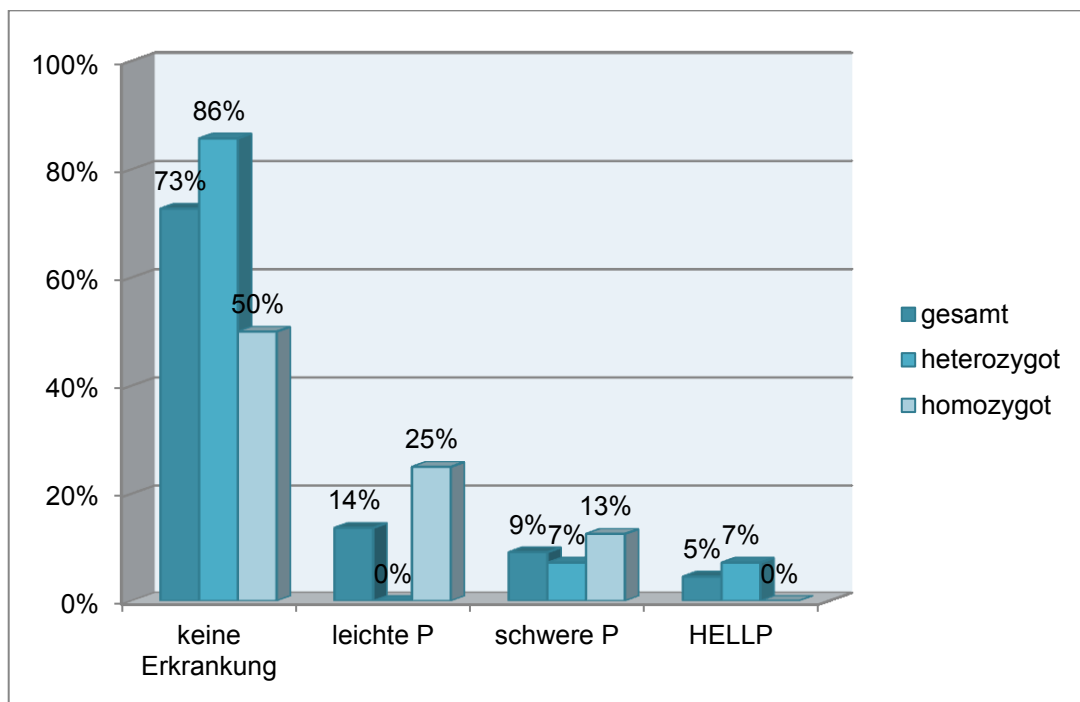


Abbildung 3.17 Outcome bei MTHFRX-Mutation

73% aller MTHFRX-Patientinnen hatten keine hypertensive Schwangerschaftskomplikation. Wenn man die Gruppe weiter unterteilt, hatten 86% der heterozygoten und 50% der homozygoten Frauen keine Erkrankung in dieser Schwangerschaft.

Eine leichte P hatten gesamt 14%, keine bei den Heterozygoten und 25% bei den Homozygoten.

9% aller Frauen entwickelten eine schwere P, 7% der heterozygoten Mutationen und 13% der homozygoten.

Ein HELLP-Syndrom hatten gesamt 5%, also 7% der heterozygot und keine der heterozygot betroffenen Frauen.

Keine der Patientinnen hatten eine Eklampsie.

Frage 3: Wieviele Patientinnen mit MTHFRX-Mutation hatten auch eine Homocysteinämie?

In diesem Kollektiv hatte keine der untersuchten Frauen eine Homocysteinämie.

3.5.2 APC-Resistenz

Frage 1: Wieviele Patientinnen erhielten eine Prophylaxe?

Von den 36 Frauen mit Thrombophilie hatten 28% eine APC-Resistenz und davon erhielten 90% eine Prophylaxe.

Frage 2: Wie war das Outcome von Patientinnen mit APC-Resistenz?

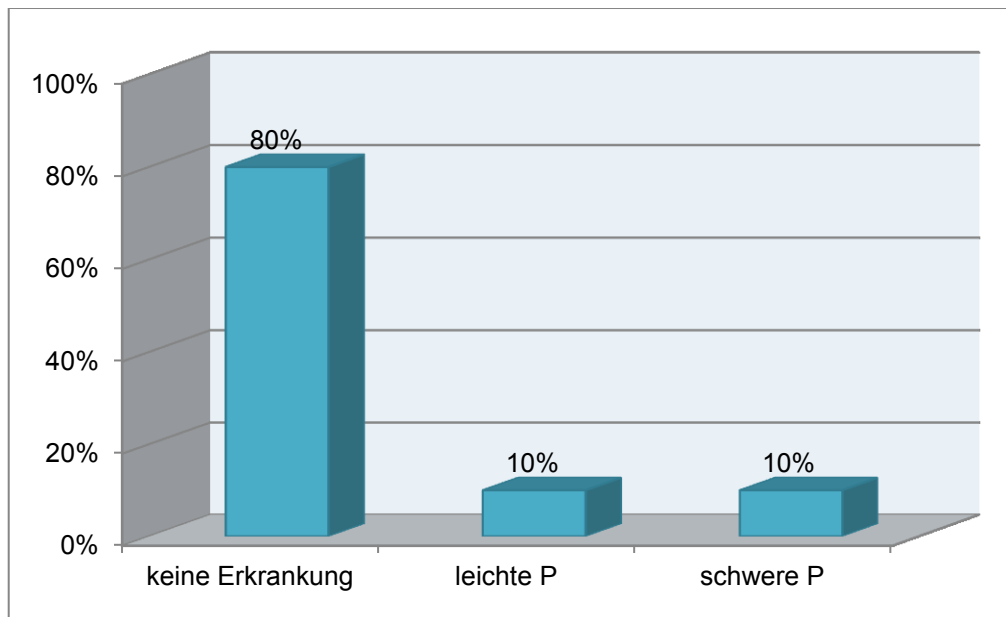


Abbildung 3.18 Outcome bei APC-Resistenz

80% der Frauen mit APC-Resistenz blieb ohne Erkrankung. 10% hatten eine leichte P und ebenso 10% eine schwere P.

3.5.3 Antiphospholipidsyndrom

Frage 1: Wieviele Patientinnen erhielten eine Prophylaxe?

17% der Thrombophiliepatientinnen hatten ein APL-Syndrom. Dies entspricht 6 Frauen. Von dieser Gruppe erhielten 100% eine Prophylaxe.

Frage 2: Wie war das Outcome von Patientinnen mit Antiphospholipidsyndrom?

5 Frauen (83%) hatten keine hypertensive Komplikation und eine Patientin erlitt eine Eklampsie.

4 Diskussion

4.1 Prophylaxe

Patientinnen mit Thrombophilie erhielten in 95% der Fälle eine Prophylaxe, im Gegensatz zu 58% der Frauen mit Z. n. P/E/H. Somit macht die Diagnose Thrombophilie eindeutig einen Unterschied in der Verschreibung einer prophylaktischen Medikation aus. Nur zwei Patientinnen erhielten trotz Thrombophilie keine Prophylaxe, wobei die Gründe hierfür nicht bekannt sind.

Interessant wäre zu untersuchen, wie schwerwiegend die Präeklampsie in einer früheren Schwangerschaft war und ob dieser Faktor einen Einfluss auf die Verschreibung hatte.

4.2 Risikofaktoren

Die erhobenen Risikofaktoren Z. n. Abort, habitueller Abort, Z. n. IUGR, präexistente Hypertonie, Adipositas und Nikotin waren sehr unterschiedlich verteilt.

Die Gruppe „T+Prophylaxe“ lag meist im Durchschnitt. Interessant ist, dass in dieser Gruppe, genau wie in der Gruppe „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“, habituelle Aborte vorkamen und in den anderen beiden Untergruppen nicht.

Auffallend in der Gruppe „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ ist die hohe Rate an Z. n. Abort und Z. n. IUGR, welche die oben genannte Hypothese unterstützt, dass Prophylaxe eher nach schweren Fällen von hypertensiven Schwangerschaftskomplikationen in der vorigen SS gegeben wird. Auch Adipositas war in dieser Gruppe am häufigsten, Hypertonie am zweithäufigsten mit immerhin 28%.

Eine präexistente Hypertonie war in der Gruppe „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ mit 43% am häufigsten, Adipositas am zweithäufigsten mit 29%. Diese beiden Risikofaktoren waren im Gegensatz dazu in der Gruppe „T+Prophylaxe“ am seltensten vorhanden.

Nikotingebrauch war in allen Gruppen eher selten und zwischen 3 und 7% verteilt.

4.3 Mütterliches Outcome

4.3.1 Präeklampsie/Eklampsie/HELLP

„Z. n. P/E/H“

Die Ergebnisse im Vergleich der Gruppen „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ und „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ ergaben, dass in der Gruppe mit Prophylaxe um 24% seltener neuerlich eine Erkrankung auftrat. Leichte Präeklampsien gab es um 5%, schwere Präeklampsien um 18% und HELLP-Syndrome um 13% weniger. Der Unterschied im Auftreten von Komplikationen ist somit bei allen Ausprägungen von hypertensiven Schwangerschaftskomplikationen gegeben und ist bei schwerer Ausprägung wesentlich deutlicher. Signifikant war jedoch keiner der Unterschiede.

In Studien wird der Zusammenhang zwischen Prävention mit Thrombozytenaggregationshemmern oder niedermolekularen Heparinen und Auftreten von neuerlichen präeklampsischen Komplikationen meist getrennt untersucht. Eine solche Unterscheidung wurde in dieser Arbeit nicht getroffen. Laut Empfehlungen bekommen in Graz Patientinnen mit Z. n. P/E/H ASS bis zur 32. SSW. Patientinnen mit Thrombophilie erhalten zusätzlich LMWH und bei der homozygoten Form der MTHFRX-Mutation Folsan und Neuromultivit. (4) Außerdem werden in Studien Frauen mit Thrombophilie oft nicht eingeschlossen, um einen Selektionsbias zu vermeiden.

Zur prophylaktischen Wirkung von ASS gibt es eine Untersuchung der Cochrane Collaboration, die 59 randomisierte Studien inkludiert. Dabei wurden Frauen einbezogen, die als Hochrisikopatientinnen für die Entwicklung einer P aufgrund von vorhergehender schwerer P, Diabetes, chronischer Hypertonie, Nierenerkrankungen oder Autoimmunerkrankungen galten. Aspirin zeigte in dieser Metaanalyse eine 17% Reduktion des Risikos, eine Präeklampsie zu entwickeln. Dieser Effekt war bei Frauen, die als Hochrisikopatientinnen eingestuft wurden, ausgeprägter. (33)

Auch in der Primärprävention scheint Aspirin günstige Effekte zu haben. Eine Metaanalyse zeigt eine 10% Risikoreduktion für die Entwicklung einer Präeklampsie und einer Frühgeburt vor der 34. SSW. (34)

Erst 2010 wurde eine weitere Metaanalyse veröffentlicht, in der sich ebenso eine Risikoreduktion für Präeklampsie zeigt, wenn die Behandlung mit Aspirin vor der 16. SSW begonnen wird (RR 0,47). Bei den Patientinnen, die nach der 16. SSW mit Aspirin begannen, war die Risikoreduktion nicht signifikant (RR 0,81). (2)

Van Rijn et al. untersuchten Frauen mit P in der Vergangenheit auf das neuerliche Auftreten von Präeklampsie als primäre Variable. Alle 120 in die Studie inkludierten Frauen erhielten niedrig dosiertes Aspirin ab der 12. SSW und Frauen mit Hyperhomocysteinämie bekamen zusätzlich Folsäure und Vitamin B6. Eine Präeklampsie wiederholte sich in 25% der Fälle und ein HELLP-Syndrom in 2,5%. Obwohl es in 25% zu einem erneuten Auftreten einer Präeklampsie kam, begann die Erkrankung in etwa 80% erst im späteren Verlauf der SS und blieb ohne ernsthafte Komplikationen. (35)

Generell ist das Risiko für eine Präeklampsie bei Erstlingsschwangerschaften deutlich höher als bei Mehrgebärenden. (36) Bei Z. n. P steigt dieses Risiko aber an und wurde in einer großen Populationsstudie auf 14,5% im Gegensatz zu 1,1% für Frauen ohne P in der Vergangenheit geschätzt. (37) In der Gruppe „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ hatten 33% eine neuerliche Komplikation und in der Gruppe „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ 57%. Somit liegt im Vergleich dazu die Ereignisrate am LKH Graz höher. Die Wiederholungsrate lag in den oben genannten Studien bei 9,3% (2) und 25% (35). Die genaue Vergleichbarkeit ist aber fraglich, weil andere Einschlusskriterien vorhanden waren und beispielsweise von Bujold et al. Patientinnen mit Risiko für Präeklampsie untersucht wurden, aber nicht erwähnt wird, was dieses Risiko ausmacht. Und auch Duley et al. schließen nicht nur Frauen mit Z. n. P/E/H ein, sondern ebenso Patientinnen mit Diabetes, chronischer Hypertonie oder Nierenerkrankungen.

Die Anwendung des niedermolekularen Heparins Dalteparin wird in einer randomisierte Studie von Rey et al. im Gegensatz zu keiner Durchführung von Prophylaxe bei 110 Frauen ohne Thrombophilie mit einer vorhergehenden plazentamediierten Schwangerschaftskomplikation untersucht. Dazu zählen

schwere P mit Geburt vor der 35. SSW, ungeklärtes Geburtsgewicht unter der 5. Perzentile, vorzeitige Plazentalösung mit Geburt vor der 35. SSW, ungeklärter IUFT oder 2 frühere, ungeklärte Aborte. Dalteparin war mit einer niedrigeren Rate an schwerer P, geringem Geburtsgewicht und vorzeitiger Plazentalösung assoziiert. Diese Komplikationen traten in der behandelten Gruppe in 5,5% der Fälle auf und in der unbehandelten Kontrollgruppe in 23,6%. Die relative Risikoreduktion betrug somit 76,7% und war signifikant. Allerdings wurde der ursprünglich geplante Stichprobenumfang nicht erreicht und die Wirkung der Anwendung von Aspirin oder Vitaminen nicht berücksichtigt, obwohl ein Großteil der Patientinnen diese einnahmen. (38)

Auch eine Studie von Mello et al. vergleicht die Wirkung von Dalteparin und keiner Intervention bei Frauen ohne Thrombophilie und einer Präeklampsie in der Anamnese. Das absolute Risiko einer Präeklampsie konnte von 28,2% auf 7,3% in der Interventionsgruppe reduziert werden. Die große Limitation dieser Studie ist aber, dass die 80 teilnehmenden Frauen eine Angiotensin Converting Enzym Deletion hatten, die damals als thrombophile Störung galt und heute als protektiv für venöse Thrombosen angesehen wird. (39)

„P gesamt“

Im Zeitraum von 2006 bis 2010 gab es am LKH Graz insgesamt 209 Frauen, die eine Präeklampsie, eine Eklampsie oder ein HELLP-Syndrom hatten. Die Ergebnisse in der Gruppe „P gesamt“ waren, dass 32% eine leichte Präeklampsie, 57% eine schwere Präeklampsie, 19% ein HELLP-Syndrom und 3 Frauen eine Eklampsie entwickelten.

Davon handelte es sich bei 83% um ein Erstauftreten in dieser Schwangerschaft, die restlichen Patientinnen hatten ein erhöhtes Risiko durch eine vergangene P.

4.3.2 Geburtsmodus

Der Vergleich des Geburtsmodus zeigte, dass die durchschnittliche Gesamtrate an primären Kaiserschnitten am LKH Graz von 2007-2009 wesentlich niedriger war als in allen Untergruppen dieser Untersuchung. Der Durchschnitt am LKH Graz gesamt lag bei 12%, wohingegen in der Gruppe „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ die meisten primären Sectiones mit einer Rate von 66% durchgeführt wurden. In der Gruppe „T+Prophylaxe“ war der Anteil an primären Kaiserschnitten mit 39% am niedrigsten.

Bei der Durchführung von sekundären Sectiones zeigte sich zwischen den Untergruppen und dem Durchschnitt des LKH Graz wenig Unterschied. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass die Indikationen zu sekundären Kaiserschnitten meist aufgrund von Faktoren gestellt werden, die unabhängig von hypertensiven Schwangerschaftskomplikationen sind.

Die Anzahl der vaginalen Geburten war analog der Sectionerate am LKH Graz mit 60% am höchsten, gefolgt von der Gruppe „T+Prophylaxe“ mit 52%. In den anderen Untergruppen gab es eindeutig weniger vaginale Entbindungen.

Die Indikationen für primären bzw. sekundären Kaiserschnitt wurden in die Auswertung nicht einbezogen. Dennoch zeigte sich bei der Durchsicht der Indikationen, dass primäre Sectiones meist aufgrund einer schweren P, eines HELLP-Syndrom oder eines Z. n. Sectio gemacht wurden. Bei der Durchführung von sekundären Kaiserschnitten ist es schwierig, einen Zusammenhang zwischen häufigen Gründen, wie beispielsweise eines pathologisches CTGs, mit einer hypertensiven Schwangerschaftskomplikation herzustellen. Eine vorzeitige Plazentalösung, die zu einer sekundären Sectio führte, gab es in nur einem Fall.

Die Gruppen „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ und „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ unterschieden sich nicht wesentlich. Wenn man die Gruppe mit Prophylaxe mit den Zahlen einer Studie von Van Rijn et al., in der es bei Frauen mit Z. n. early-onset Präeklampsie und Prophylaxe in 36% der Fälle einen Kaiserschnitt gab, so liegt die Rate in Graz mit 62% eindeutig höher. (35)

4.4 Kindliches Outcome

4.4.1 Geburtsparameter

Die erhobenen Geburtsparameter Gewicht, Länge, Kopfumfang, pHa, pHv, Apgar 1, Apgar 5 und Apgar 10 variieren in den unterschiedlichen Gruppen nicht wesentlich. Allerdings hat die Gruppe „P gesamt“, bis auf den pHa, immer die schlechtesten Werte.

4.4.2 IUGR

Die Verteilung der IUGR zeigt, dass in der Gruppe ohne Prophylaxe am wenigsten oft (3%) eine IUGR aufgetreten ist. Der Unterschied in den Gruppen „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ und „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ von 7% ist aber nicht signifikant. Die höchste Rate an IUGR gab es in der Gruppe „P gesamt“ (23%), wobei in dieser Gruppe sowohl Frauen mit Thrombophilie, mit Z. n. P/E/H mit und ohne Prophylaxe inkludiert waren.

Eine IUGR war meist mit einer schweren Präeklampsie, einem HELLP-Syndrom oder einer Eklampsie vergesellschaftet. Keine Frau, die eine leichte Präeklampsie entwickelte, hatte ein wachstumsretardiertes Kind. Somit korreliert das Auftreten von IUGR in dieser Arbeit mit der Schwere einer hypertensiven Komplikation.

Eine Metaanalyse der Cochrane Collaboration zeigte bei der Auswertung von 36 Studien, die die Prophylaxe von Präeklampsie mit Aspirin in der Schwangerschaft untersuchten, dass das Risiko für die Entwicklung einer IUGR um 10% reduziert wurde. (33)

Ebenfalls eine 10% Risikoreduktion für IUGR mit Aspirin in der Primärprävention wurde bei einer Metaanalyse der PARIS (Perinatal Antiplatelet Review of International Studies) - Arbeitsgruppe festgestellt. (34)

Besonders ausgeprägt scheint der Effekt von Aspirin zu sein, wenn vor der 16. SSW damit begonnen wird (RR 0,47). (2)

Im Vergleich dazu, ist es untypisch, dass wie bei dieser Untersuchung die Gruppe „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ einen höheren Prozentsatz an Kindern mit IUGR als die Gruppe ohne Prophylaxe aufweist.

In der Untersuchung von van Rijn et al. waren 10% der Kinder unter der 10. Perzentile, was dem Prozentsatz in der damit vergleichbaren Gruppe „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ entspricht. (35)

Bei Frauen mit Präeklampsie in der betreffenden Schwangerschaft liegen die Werte in der Literatur zwischen 10-25% (1) im Vergleich zu 23% in dem Grazer Kollektiv.

Im Ultraschall konnten in Gruppe 1 66% bereits während der Vorsorgeuntersuchungen erkannt werden und in der Gruppe „P gesamt“ 78%. In Gruppe 1 war ein Kind unerwartet unter der 5. Perzentile und in Gruppe „P gesamt“ 15.

4.4.3 Frühgeburt

Die meisten, nach normaler Schwangerschaftsdauer geborenen Kinder, gab es in den Gruppen „T+Prophylaxe“ und „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ In den Gruppen „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ und „P gesamt“ kam die Mehrzahl an Kindern zwischen der 33. und 37. SSW zur Welt. Es ergibt sich somit kein augenscheinlicher Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Prophylaxe. Auch bei den extremen Frühgeborenen zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche gab es zwischen den Gruppen keine großen Unterschiede. Die Rate in den Gruppen „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ und „P gesamt“ lag bei 5%, in der Gruppe „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ bei 3% und in der Gruppe „T+Prophylaxe“ gab es keine Kinder, die zu diesem Zeitpunkt geboren wurden.

Beim Vergleich der Gruppen „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ und „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ zeigt sich, dass in der Gruppe mit Prophylaxe weniger Kinder nach der 38. SSW geboren wurden (28% vs. 48%), aber mehr zwischen der 33. und 37. SSW (56% vs. 34%), also leicht frühgeboren. Zwischen der 29. und 32. SSW kamen mehr Kinder in der Gruppe ohne Prophylaxe (14% vs. 5%) zur Welt.

Wenn man vergleicht, ob mehr Frühgeburten bei einer leichten P oder bei schwereren Formen, wie schwere P, Eklampsie oder HELLP-Syndrom, aufgetreten sind, so ergibt sich, dass dies in allen Gruppen der Fall war.

Langenveld et al. untersuchten in einer Kohortenstudie das Wiederholungsrisiko von Frühgeburten vor der 34. SSW bei 211 Frauen, die bereits eine Hypertonie, eine Präeklampsie, ein HELLP-Syndrom oder eine Frühgeburt vor der 34. SSW hatten. 17% hatten neuerlich eine Frühgeburt vor der 34. SSW. 14% gebaren zwischen der 34. und der 37. SSW und 69% nach der 37. SSW.

Ob die Frauen irgendeine Form von Prophylaxe erhalten haben, bleibt leider unerwähnt.(40)

Wenn man die Gruppen „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ und „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ zusammennimmt, so ist zwar die Einteilung der Frühgeburten in der Auswertung ein wenig anders, aber man kann sehen, dass 20% eine Geburt vor der 33. SSW hatten, 41% zwischen der 34. und der 37. SSW und 37% nach der 37. SSW. Somit entsprechen die Geburten vor der 34. SSW etwa denen in der Studie von Langenveld et al., wohingegen die Raten an Geburten zwischen der 34. und der 37. Woche deutlich höher ist.

Die Gruppen unterscheiden sich jedoch etwas in den Einschlusskriterien, da bei Langenveld et al. auch Frauen mit SIH oder vorangegangener Frühgeburt vor der 34. SSW inkludiert waren.

In der weiter oben schon erwähnten Metaanalyse von Bujold et al. zeigte sich, neben den positiven Effekten von Aspirin begonnen vor der 16. SSW auf P und SIH, auch eine Reduktion der Frühgeburten vor der 37. SSW (RR 0,22 vs. 0,9 nach der 16. SSW). Die Prävalenz in der behandelten Gruppe lag bei 3,5%, wenn vor der 16. SSW begonnen worden war, im Vergleich zu 17% in der Kontrollgruppe und bei 13,4% bei Behandlungsbeginn nach der 16. SSW (Kontrolle 20,8%). (2) Die Rate am LKH lag mit 72% Frühgeborenen vor der 37. SSW in der Gruppe „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ und 52% in der Gruppe „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ deutlich darüber, wobei die Vergleichbarkeit nicht hundertprozentig gegeben ist, da die Patientinnen in Graz ein höheres Risiko im Vergleich zum Kollektiv bei Bujold et al hatten. Diese schlossen Patientinnen mit Risiko einer P ein, wobei nicht klar ist, wie dieses definiert wurde.

Van Rijn et al. fanden 22,5% Frühgeburten vor der 37. SSW und 5% vor der 34. SSW. (35) Auch im Vergleich dazu lag die Frühgeburtenrate in Graz in der Gruppe „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ eindeutig höher.

Die Gruppe „P gesamt“ hatte mit 74% Frühgeborenen vor der 37. SSW auch eine hohe Rate im Vergleich zur Literatur von 15-67%. (1) Frühgeburtlichkeit ist in Studien oft nicht einheitlich definiert, was die Vergleichbarkeit erschwert.

4.4.4 Abort/IUFT

Abort gab es in diesem Kollektiv nur einen und zwar in der Gruppe „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“. Thrombophilie hatte die Patientin keine.

IUFT gab es viermal, wobei keine der Frauen eine Thrombophilie hatte und 3 die Diagnose Z. n. P/E/H. Prophylaxe erhielten von diesen nur 2 Frauen.

Dolitzky et al. verglichen in einer Studie mit 104 Probanden die Anwendung von Enoxaparin oder Aspirin bei Frauen ohne Thrombophilie mit ungeklärten habituellen Aborten. Die beiden Gruppen unterschieden sich in der Lebendgeburtenrate (94% in der Enoxaparin Gruppe und 81% in der Aspirin Gruppe) und Anzahl an Frühgeburten kaum. IUGR gab es nur bei einer Frau in der Enoxaparin Gruppe. (41)

Die Probanden in dieser Studie, erfüllten zwar nicht genau die Kriterien der Untersuchung am LKH Graz, da Z. n. P/E/H kein Punkt war. Allerdings zeigt sie den positiven Effekt der Prophylaxe auf die Lebendgeburtenrate im Vergleich zur Literatur. Die Autoren führten die geringe Rate an Frühgeburten, IUGR und Präeklampsie auf den Ausschluss von Thrombophilien oder den positiven Effekt der Behandlung, unabhängig ob Enoxaparin oder Aspirin, zurück.(41)

4.5 Thrombophilie

4.5.1 Allgemeines

Im Zeitraum von 2006 bis 2010 waren 36 Frauen mit Thrombophilie in Graz in Behandlung.

Wenn man sich die Häufigkeit einer Thrombophilie nur bei den Patientinnen mit Z. n. P/E/H ansieht, so hatten 21% eine Thrombophilie. Van Rijn et al. fanden eine Häufigkeit von 24,2% in ihrem Kollektiv. (35)

Prophylaxe wurde bei 95% der Frauen mit Thrombophilie angewandt, d. h. 2 Frauen nahmen keine prophylaktische Medikation. Die Gründe hierfür sind allerdings nicht bekannt.

4.5.2 Mütterliches Outcome

Bei der Auswertung des mütterlichen Outcomes zeigte sich, dass die Frauen in der Gruppe „T+Prophylaxe“ am seltensten neuerlich eine Erkrankung (19%) hatten. Eine leichte Präeklampsie hatten in dieser Gruppe nur 5% im Vergleich zu 13% in der Gruppe „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“. Auch eine schwere Präeklampsie oder ein HELLP-Syndrom trat jeweils nur in 5% der Fälle auf.

Es gab eine Patientin mit Antiphospholipidsyndrom, die eine Eklampsie entwickelte.

Am LKH Graz gab es keine passende Vergleichsgruppe, allerdings zeigt sich in der Literatur, dass im Vergleich zu einer Studie von Salim et al die Patientinnen in Graz mit Thrombophilie und Prophylaxe öfter eine schwere Präeklampsie (5% vs. 2%) hatten. In dieser Studie wurde der Zusammenhang zwischen Schwangerschaftsoutcome und genauer Beobachtung untersucht. Hierbei wurden 97 Frauen, die in einer vorhergehenden Schwangerschaft eine Komplikation wie ungeklärter IUFT, IUGR, schwere P oder eine vorzeitige Plazentalösung hatten, auf Thrombophilie getestet und je nach Diagnose in 2 Gruppen eingeteilt. Die Thrombophilie-Gruppe erhielt LMWH und Folsäure und Patientinnen mit

Antiphospholipidsyndrom zusätzlich Aspirin. In der vorhergehenden Schwangerschaft erhielten die Frauen keine Prophylaxe, da die Diagnose Thrombophilie noch nicht gestellt war und hatten in 18% der Fälle eine schwere P. (42)

Eine weitere Untersuchung von Facchinetti et al. zeigte ein höheres Wiederholungsrisiko für Präeklampsie (46,7% vs. 25,9%) bei Patientinnen mit Thrombophilie im Vergleich zu Frauen ohne Thrombophilie. Milde Formen von Präeklampsie unterschieden sich kaum zwischen den beiden Gruppen, schwere Formen dagegen umso deutlicher (OR 6,5). Die Prophylaxe mit LMWH oder Aspirin war kein primär untersuchter Endpunkt, jedoch war die Rate von neuerlicher Präeklampsie in der Gruppe, die eine Prophylaxe erhielt 40% und in der Gruppe ohne Prophylaxe 55%. (43)

Warren et al. verglichen das Schwangerschaftsoutcome von Frauen mit Thrombophilie, die mit Heparin behandelt wurden mit Patientinnen, die keine Behandlung erhielten. Die Stichprobe war mit 75 Schwangerschaften klein, dennoch zeigte sich, dass in der Prophylaxe-Gruppe nur 4% eine Präeklampsie entwickelten im Gegensatz zu 18% in der Gruppe ohne Heparin Prophylaxe. (44) Eine schwere P trat in 5% der Fälle auf.

In oben genannten Studien zeigt sich also ein positiver Effekt von Prophylaxe auf das neuerliche Auftreten einer Präeklampsie. Trotzdem bleibt die Frage, ob alle Thrombophilien ohne sonstige Risikofaktoren (z. B. VTE) in der Schwangerschaft behandelt werden sollten, kontrovers. Das ACCP empfiehlt zwar die Prophylaxe mit LMWH, lässt aber Spielraum je nach Risikokonstellation. (31) Es fehlen noch große randomisierte-kontrollierte Studien. (25,44,45)

4.5.3 Kindliches Outcome

In der Gruppe „T+Prophylaxe“ differierten die Geburtsparameter nicht wesentlich von denen der anderen Gruppen. IUGR gab es am zweithäufigsten mit 17%, nur die Gruppe „P gesamt“, die Frauen inkludiert, die alle eine Präeklampsie, eine Eklampsie oder ein HELLP-Syndrom in dieser Schwangerschaft hatten, hatte mehr Kinder mit IUGR (23%).

61% aller Kinder wurden zu einem normalen Geburtszeitpunkt geboren. 26% waren leicht frühgeboren, zwischen der 33. und der 37. SSW, und 9% wurden zwischen der 29. und der 32. SSW geboren.

Einen Abort oder einen IUFT gab es in der Thrombophilie Gruppe nicht.

In der bereits erwähnten Studie von Salim et al. zeigte sich in der Gruppe der Thrombophiliepatientinnen in 10% ein Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile und ebenso in 10% eine Frühgeburt im Vergleich zu 43% bzw. 41% ohne Prophylaxe. (42)

Auch Warren et al. untersuchten das fetale Outcome unter Prophylaxe. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied in der Rate der Lebendgeburten festgestellt werden. Kinder mit IUGR gab es in der behandelten Gruppe keine und in der nicht behandelten Gruppe 3%. Frühgeburten gab es 19% vs. 10%. (44)

Im Vergleich zu diesen beiden Untersuchungen gab es in Graz mehr Kinder mit IUGR, die in dieser Arbeit, mit Geburtsgewicht unter der 5. Perzentile, sogar strenger eingeteilt wurde, und auch mehr frühgeborene Kinder. Trotzdem zeigt die Prophylaxe einen positiven Effekt auf IUGR und Frühgeburtlichkeit.

Weitere Studien, die fetales Outcome bei Frauen mit Thrombophilie und Prophylaxe untersuchten, zeigten ebenfalls einen positiven Effekt. Die Rate der Lebendgeburten konnte unter LMWH und Aspirin verbessert werden (45) Oft fehlen in Studien passende Vergleichsgruppen und das Outcome wird mit der eigenen vorhergehenden Schwangerschaft verglichen. In Beobachtungsstudien konnte dennoch ein positiver Effekt der Prophylaxe mit LMWH gezeigt werden. Es gibt kaum Untersuchungen, die Prophylaxe bei thrombophilen Frauen mit

vorhergehender Präeklampsie oder IUGR analysieren. Die meisten Studien beziehen sich auf Hochrisikogruppen mit habituellen Aborten. (3,46)

4.5.4 MTHFRX-Mutation

Eine MTHFRX-Mutation kam mit 61% in diesem Kollektiv am häufigsten vor. Auch hier ergab die Auswertung, dass eine Prophylaxe in einem hohen Prozentsatz der Fälle angewendet wurde. Nur eine Frau erhielt keine prophylaktische Medikation. Beim Outcome zeigte sich, dass gesamt 73% keine Erkrankung hatten, wobei dies bei den homozygoten Formen nur 50% waren im Gegensatz zu 86% bei heterozygoten Patientinnen. Homozygote Träger hatten eher eine schwere oder leichte P, aber kein HELLP-Syndrom.

Eine Hyperhomocysteinämie hatte keine der Patientinnen. Allerdings kann diese durch adäquate Folsäure und Vitamin Substitution kompensiert werden. (16)

4.5.5 APC-Resistenz

Auch die Patientinnen mit APC-Resistenz erhielten in der Mehrzahl der Fälle eine Prophylaxe (90%). 80% erkrankten nicht und jeweils 10% hatten eine leichte oder eine schwere P.

Nur 3 der 10 Frauen mit APC-Resistenz hatten gleichzeitig ein Faktor-V-Leiden.

Da eine APC-Resistenz in der Schwangerschaft ein physiologischer erworbener Zustand ist, wäre es wichtig in weiteren Untersuchungen, den Zeitpunkt der Testung miteinzubeziehen. (13)

4.5.6 Antiphospholipidsyndrom

In dieser Gruppe von insgesamt 6 Frauen (17% der Thrombophilie Patientinnen) erhielten 100% eine Prophylaxe, wobei nur 1 Frau eine hypertensive Komplikation in Form einer Eklampsie hatte.

APS ist signifikant mit dem Auftreten einer P assoziiert (OR 2, 73), wie in einer großen Metaanalyse festgestellt wurde. (25) Da es ebenfalls mit wiederholten Aborten, IUFT und IUGR vergesellschaftet ist, ist die Prophylaxe mit Heparin, Aspirin und eindeutig empfohlen. (47)

4.5.7 Limitationen und Schlussfolgerungen

Diese retrospektive Auswertung von Daten vom LKH Graz in den Jahren 2006-2010 hatte zwar eine Gesamtfallzahl von 298 Frauen, dennoch war die Probandenanzahl in den Untergruppen zu klein, um signifikante Aussagen zu treffen.

Dies war besonders bei den Thrombophiliepatientinnen der Fall. Alle Thrombophilieentitäten in eine Gruppe zusammenzufassen ist eine starke Vereinfachung, die die Heterogenität dieser Gruppe nicht berücksichtigt und zu fehlerhaften Annahmen für die Therapie führen kann. (7)

In dieser Untergruppe fehlte außerdem eine passende Vergleichsgruppe, besonders da ethnische Unterschiede in der Prävalenz von Thrombophilien eine große Rolle spielen.

In der Untergruppe „Z. n. P/E/H“ könnten in weiteren Untersuchungen mehr Unterscheidungen in Bezug auf Schwere der vorhergehenden Erkrankung und jetziger Prophylaxe, Beginn der Prophylaxe und genaue Einnahme welcher Medikamente getroffen werden.

Weiters wäre es interessant, den Zeitpunkt des Auftretens einer Präeklampsie zu untersuchen.

Ob Thrombophilie eine kausale Rolle für die Entstehung von hypertensiven Schwangerschaftskomplikationen spielen, ist nach wie vor umstritten. (25,48) Im Grazer Kollektiv zeigte sich, dass Frauen mit Thrombophilie am seltensten neuerlich eine Erkrankung hatten. Ob dies auf die Effizienz der Prophylaxe oder auf den schwachen Zusammenhang zwischen Thrombophilie und hypertensiven Schwangerschaftskomplikationen zurückzuführen ist, bleibt fraglich.

Die Ergebnisse der Gruppen „Z. n. P/E/H+Prophylaxe“ und „Z. n. P/E/H-Prophylaxe“ zeigten, dass die Prophylaxe in allen Punkten der mütterlichen und kindlichen Outcomes einen positiven Effekt hatte.

Literaturverzeichnis

- (1) Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005 Feb 26-Mar 4;365(9461):785-99.
- (2) Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010 Aug;116(2 Pt 1):402-14.
- (3) Grandone E, Tomaiuolo M, Colaizzo D, Ames PR, Margaglione M. Role of thrombophilia in adverse obstetric outcomes and their prevention using antithrombotic therapy. *Semin Thromb Hemost*. 2009 Oct;35(7):630-43.
- (4) Cervar-Zivkovic C, Mörtl M, Holzapfel-Bauer M, Mayer-Pickel C, Ulrich D, Stern C, et al. Hypertonie in der Schwangerschaft - Leitlinien des Universitätsklinikums Graz, Abteilung für Geburtshilfe. 2010.
- (5) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Leitlinien Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. 2007.
- (6) Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009 Feb 26;9:8.
- (7) Rodger MA. Anticoagulant prophylaxis for placenta mediated pregnancy complications. *Thromb Res*. 2011 Feb;127 Suppl 3:S76-80.
- (8) Rodger MA, Paidas M, McLintock C, Middeldorp S, Kahn S, Martinelli I, Hague W, Rosene Montella K, Greer I. Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. *Obstet Gynecol*. 2008 Aug;112(2 Pt 1):320-4.
- (9) Lindhoff-Last E, Luxembourg B, Pabinger I. [Update thrombophilia]. *Hamostaseologie*. 2008 Dec;28(5):365-75
- (10) Zotz RB, Sucker C, Gerhardt A. Thrombophilia in pregnancy: venous thromboembolism, fetal loss, preeclampsia, intrauterine growth restriction. *Hamostaseologie* 2008 Dec;28(5):455-464.
- (11) Rabe T, Ludwig M, Luxembourg B, Bauernsachs R. Thrombophilie in der Gynäkologie und Geburtshilfe. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2009;6 (4):156-164.
- (12) Lockwood CJ. Pregnancy-associated changes in the hemostatic system. *Clin Obstet Gynecol*. 2006 Dec;49(4):836-43.

- (13) Franchini M. Haemostasis and pregnancy. *Thromb Haemost.* 2006 Mar;95(3):401-13.
- (14) Jordaan DJ, Schoon MG, Badenhorst PN. Thrombophilia screening in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2005 Jun;60(6):394-404.
- (15) Middeldorp S, Levi M. Thrombophilia: an update. *Semin Thromb Hemost.* 2007 Sep;33(6):563-72.
- (16) Casais P, Alberto MF, Salviú MJ, Meschengieser SS, Aixalá M, Lazzari MA. Pilot study of homocysteine and cysteine in patients with thrombosis in different vascular sites. Epidemiology and response to folate. *Thromb Res.* 2009 Feb;123(4):592-6. Epub 2008 Jun 3.
- (17) Oger E, Lacut K, Le Gal G, Couturaud F, Guénet D, Abalain JH, Roguedas AM, Mottier D. et al. Hyperhomocysteinemia and low B vitamin levels are independently associated with venous thromboembolism: results from the EDITH study: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2006 Apr;4(4):793-9.
- (18) den Heijer M, Willems HP, Blom HJ, Gerrits WB, Cattaneo M, Eichinger S, Rosendaal FR, Bos GM. et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood.* 2007 Jan 1;109(1):139-44. Epub 2006 Sep 7.
- (19) Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia.* 2008 Nov;14(6):1229-39.
- (20) Maclean PS, Tait RC. Hereditary and acquired antithrombin deficiency: epidemiology, pathogenesis and treatment options. *Drugs.* 2007;67(10):1429-40.
- (21) ten Kate MK, van der Meer J. Protein S deficiency: a clinical perspective. *Haemophilia.* 2008 Nov;14(6):1222-8. Epub 2008 May 7.
- (22) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):295-306.
- (23) Mehdi AA, Uthman I, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: pathogenesis and a window of treatment opportunities in the future. *Eur J Clin Invest.* 2010 May;40(5):451-64. Epub 2010 Mar 25.

- (24) Palatinus A, Adams M. Thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Semin Thromb Hemost.* 2009 Oct;35(7):621-9.
- (25) Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA; Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006 Jan;132(2):171-96.
- (26) Benedetto C, Marozio L, Tavella AM, Salton L, Grivon S, Di Giampaolo F. Coagulation disorders in pregnancy: acquired and inherited thrombophilias. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Sep;1205:106-17 .
- (27) Mandruzzato G. Intrauterine growth restriction (IUGR): Guidelines for definition, recognition and management. *Archives of Perinatal Medicine* 2008;14(4):7-8.
- (28) Facco F, You W, Grobman W. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2009 Jun;113(6):1206-16.
- (29) Middeldorp S. Thrombophilia and pregnancy complications: cause or association? *J Thromb Haemost.* 2007 Jul;5 Suppl 1:276-82.
- (30) Lussana F, Dentali F, Abbate R, d'Aloja E, D'Angelo A, De Stefano V, Faioni EM, Grandone E, Legnani C, Martinelli I, Simioni P, Tormene D. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thromb Res.* 2009 Nov;124(5):e19-25. Epub 2009 Aug 11
- (31) Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):844S-886S
- (32) Ruano R, Fontes RS, Zugaib M. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin -- a systematic review and meta-analysis of the main randomized controlled trials. *Clinics (Sao Paulo).* 2005 Oct;60(5):407-14. Epub 2005 Oct 24.
- (33) Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD004659.
- (34) Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA; PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2007 May 26;369(9575):1791-8.

- (35) van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Sep;195(3):723-8.
- (36) Luo ZC, An N, Xu HR, Larante A, Audibert F, Fraser WD. The effects and mechanisms of primiparity on the risk of pre-eclampsia: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007 Jul;21 Suppl 1:36-45.
- (37) Hernández-Díaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ*. 2009 Jun 18;338:b2255. doi: 10.1136/bmj.b2255.
- (38) Rey E, Garneau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N, Morin F, Demers C, Kahn SR, Magee LA, Rodger M. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2009 Jan;7(1):58-64. Epub 2008 Nov 20.
- (39) 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 Jan;45(1):86-91. Epub 2004 Nov 22.
- (40) Langenveld J, Buttinger A, van der Post J, Wolf H, Mol BW, Ganzevoort W. Recurrence risk and prediction of a delivery under 34 weeks of gestation after a history of a severe hypertensive disorder. *BJOG*. 2011 Apr;118(5):589-95. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02842.x. Epub 2011 Feb 4.
- (41) Dolitzky M, Inbal A, Segal Y, Weiss A, Brenner B, Carp H. A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages. *Fertil Steril*. 2006 Aug;86(2):362-6. Epub 2006 Jun 12.
- (42) Salim R, Czarnowicki T, Nachum Z, Shalev E. The impact of close surveillance on pregnancy outcome among women with a prior history of antepartum complications attributed to thrombosis: a cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2008 Nov 21;6:55.
- (43) Facchinetti F, Marozio L, Frusca T, Grandone E, Venturini P, Tiscia GL, Zatti S, Benedetto C. Maternal thrombophilia and the risk of recurrence of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jan;200(1):46.e1-5. Epub 2008 Oct 9.

- (44) Warren JE, Simonsen SE, Branch DW, Porter TF, Silver RM. Thromboprophylaxis and pregnancy outcomes in asymptomatic women with inherited thrombophilias. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Mar;200(3):281.e1-5. Epub 2008 Dec 27.
- (45) Kosar A, Kasapoglu B, Kalyoncu S, Turan H, Balcik OS, Gümüs EI. Treatment of adverse perinatal outcome in inherited thrombophilias: a clinical study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011 Jan;22(1):14-8.
- (46) Dao V, Rodger M. Anticoagulants to prevent placenta-mediated pregnancy complications: a review of current evidence. *Curr Opin Hematol*. 2009 Sep;16(5):386-90.
- (47) Tincani A, Bazzani C, Zingarelli S, Lojacono A. Lupus and the antiphospholipid syndrome in pregnancy and obstetrics: clinical characteristics, diagnosis, pathogenesis, and treatment. 2008 Apr;34(3):267-73.