

Diplomarbeit

**Die Bedeutung der Homocysteinämie und MTHFRX - Mutation auf den
Ausgang der laufenden Schwangerschaft bei Zustand nach
Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom**

eingereicht von

Michaela Gruber

geb. am 12.12.1986

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Betreuer: Ao. Univ. - Prof. Dr. med. Univ. Cervar-Zivkovic

Co - Betreuer: Ao. Univ. - Prof. Dipl. - Ing. Dr. techn. Josef Haas

Graz, April 2013

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am

Unterschrift

Danksagungen

Bedanken möchte ich mich...

...bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Frau ao. Univ. Prof. Dr. med.univ.Mila Cervar-Zivkovic, für die gute Zusammenarbeit und die tatkräftige Unterstützung bei meiner Arbeit.

...bei meinem Zweitbetreuer Herrn ao. Univ. Prof. Dipl. Ing. Dr. techn. Josef Haas, der immer sehr geduldig war und mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Außerdem möchte ich ihm für die Bereitstellung des Computers zur Dateneingabe in seinem Büro danken.

...ganz besonders bei meinen Eltern, Bernhard und Dorothea, die immer hinter mir gestanden sind und mich in jeglicher Hinsicht unterstützt haben und in Zukunft sicher auch noch unterstützen werden. Sie haben immer an meinen Wunsch, Ärztin zu werden, geglaubt.

...bei meinen beiden Omas Ida Krainz und Rosa Gruber, die mir durch ihren Stolz, bald eine Ärztin als Enkelin zu haben, sehr viel Energie und Durchhaltevermögen mit auf den Weg gegeben haben.

...bei meinen FreundInnen und KommilitonInnen, die meine Studienjahre zu dem gemacht haben, was sie waren: Eine wahnsinnig tolle und spannende Zeit.

Danke, denn ohne euch wäre diese schöne Zeit nur halb so schön gewesen.

„Alleine erreicht man viel, aber gemeinsam kann man Berge versetzen.“

Zusammenfassung

Fragestellung

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, den Einfluss der Thrombose-Prophylaxe auf den Ausgang der Schwangerschaft bei den Patientinnen mit dem Zustand nach Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom und bekanntem MTHFR Polymorphismus und/oder Homocysteinämie zu untersuchen.

Patientinnen und Methoden

Diese Untersuchung wurde unter Verwendung von Daten der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz zwischen 2006 und 2012 durchgeführt. Von 2006 - 2010 erhielten alle Patientinnen mit bekanntem MTHFR Polymorphismus eine Prophylaxe, in der Hoffnung die schwangerschafts- und Thrombophilie-assoziierten Komplikationen (SIH, Präeklampsie, Eklampsie, HELLP Syndrom) reduzieren zu können. Die Prophylaxe bestand aus täglicher Gabe der Azetylsalicylsäure, (Thrombo Ass® 100 mg, 1x1 p.o.), niedermolekulares Heparins (NMH, Lovenox® 1mg/kg s.c.), hochdosierter Folsäure (Folsan® 5 mg 1x1 p.o.) und des Vitamin-B-Komplexes (Neurobion® 1x1 p.o.).

Von 2010 - 2012 bekamen nur die Patientinnen mit der Homocysteinämie die Prophylaxe, d.h. die Patientinnen mit MTHFR Polymorphismus, die keine Homocysteinämie erwiesen, erhielten auch keine Prophylaxe. Nach diesem Schema wurden zwei Gruppen mit dem MTHFR Polymorphismus unterschieden.

Die Gruppe 1 [+P; n= (33)] mit der Prophylaxe und die Gruppe 2 [-P; n= (17)] ohne Prophylaxe.

Ergebnisse

Auf Grund der individuellen Reaktionen und Ausgangspositionen erhielten nicht alle Patientinnen die volle Prophylaxe Kombination: 33% der Patientinnen erhielten die Kombination aus Acetylsalicylsäure, Heparin und Folsäure, 2 % Acetylsalicylsäure und Folsäure, 14% Acetylsalicylsäure und Heparin und 18% nur Acetylsalicylsäure.

In der Gruppe "+P" entwickelten 66,7% keine Erkrankung, 30,3% eine PE, 2 Patientinnen ein HELLP – Syndrom. 18,2% haben vaginal entbunden, 57,6%

erhielten eine primäre Sectio und 21,2% eine sekundäre Sectio. Beim kindlichen Outcome zeigte sich, dass 27,3% der Kinder IUGR, 30,3% Untergewicht entwickelten und sich zweimal ein IUFT, zweimal Asphyxie und einmal eine Infektion als Komplikation entwickelte. 36,4% der Wöchnerinnen erlitten eine Hypertonie im Wochenbett.

In der Gruppe “-P” kam es in 94,1% der Fälle zu keiner Erkrankung, 5,9% entwickelten eine PE, 35,5% haben vaginal entbunden, 47,1% bekamen eine primäre und 17,6% eine sekundäre Sectio. 5,9% der Kinder wiesen eine IUGR auf, 17,6% waren untergewichtig, eine Asphyxie und eine Thrombose / Embolie ereignete sich und 11,8% der Wöchnerinnen waren hyperten.

Insgesamt gab es keine Eklampsie als mütterliche Komplikation.

Diskussion

Das mütterliche Outcome und das kindliche Outcome waren in der Gruppe “-Prophylaxe” besser, als in der Gruppe “+Prophylaxe”, jedoch nicht signifikant. Die Ergebnisse sind aber differenziert zu betrachten, da alle Frauen in der Studie Hochrisikopatientinnen waren, da sie bereits Z. n. PE /E /HELLP waren und somit alle mit Acetylsalicylsäure behandelt waren. Der zweite kritische Punkt ist, dass die Patientinnen mit der Homocysteinämie der Gruppe 1 zugeteilt worden sind und in der Gruppe 2 „nur“ die Patientinnen mit MTHFR Mutation ohne Homocysteinämie zugeteilt waren und damit es keine wirkliche Kontrolle mit Homocysteinämie ohne Prophylaxe gab. Drittens ist die Anzahl der Patientinnen in dieser Studie für jede ernsthafte Schlussfolgerung zu niedrig.

Abstract

Objective

The aim of the study was to analyze the maternal and fetal outcome after the use of a preeclampsia prophylaxis in patients with the history of preeclampsia/eclampsia /HELLP syndrome in previous pregnancy and polymorphism of the MTHFR gene and /or homocysteinemia.

Patients and methods

The study was performed at the Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical University of Graz by the retrospective collection of data from the patients with MTHFR polymorphism and history of preeclampsia, treated between the years 2006 and 2012.

In the years 2006 – 2010 all patients with MTHFR-polymorphism received a prophylaxis, hoping to reduce pregnancy- and thrombophilia associated complications (pregnancy induced hypertension, preeclampsia, eclampsia, HELLP-syndrome). The prophylaxis consisted of a daily-given dose of acetylsalicylic acid (Thrombo ASS® 100mg, 1x1 p.o.), low weight molecular heparine (Lovenox® 1mg/kg, s.c.), a high dose of folic acid (Folsan® 5mg, 1x1 p.o.) and vitamine B (Neurobion®, 1x1 p.o.).

In the years 2010 – 2012 only patients with homocysteinemia got the same prophylaxis. Patients with noted MTHFR-polymorphism but without a history of homocysteinemia didn't receive a prophylaxis.

Based on these criteria two groups with the MTHFR polymorphism were consisted.

Group 1 [+P; n= (33)] consisted of patients, who received the prophylaxis. In Group 2 [-P; n= (17)] no patient obtained a prophylaxis.

Results

Due to the different initial indications and individual side effects, not the whole collective received the whole drug combination described above: 33% of patients received a combination of acetylsalicylic acid, heparine and folic acid. 2%

acetylsalicylic acid and folic acid, 14% acetylsalicylic acid and heparine and 18% acetylsalicylic acid only.

In the subgroup „+P“ 66,7% didn't develop any disease, 30,3% had preeclampsia, 2 patients suffered from HELLP syndrome. 18,2 % had a vaginal delivery, 57,6% a primary caesarean section and 21,2% had a secondary caesarean section. 27,3% of the children of the same subgroup had IUGR, 30,3% were small for gestational age, two children developed an IUFT, two children had asphyxia and one child the perinatal infection.. 36,4% of the woman in childbed developed hypertension. .

In subgroup „-P“ 91,4% didn't develop any disease, 5,9% had preeclampsia, 35,5% had a vaginal delivery, 47,1% got a primary and 17,6% a secondary delivery. In the same group 5,9% of the children developed an IUGR, 17,6% were small for gestational age. One asphyxia and one thrombosis / venous embolism occurred and 11,8% of the women in childbed developed hypertension.

Overall no cases of eclampsia or maternal complications were reported in both groups.

Conclusion

There were no statistic differences between the two groups. However, all patients in this study were high risk patients because of their history and received acetylsalicylic acid from the beginning of the pregnancy. The group “with the prophylaxis” received the other three drugs additionally because of MTHFR constellation.

Therefore, all patients with manifest homocysteinemia were in the group 1 which could be due to the relatively worse outcome in spite of the treatment. Finally, we are not able to give any serious conclusion with this patient number and in absence of completely untreated control in our high risk group for development of preeclampsia.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	i
Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis.....	x
Glossar und Abkürzungen	xi
1 Einleitung.....	1
1.1 Präeklampsie (PE).....	1
1.2 Eklampsie (E).....	2
1.3 HELLP-Syndrom (H).....	3
1.4 Ätiologie der PE / E / H	3
1.5 Pathophysiologie	4
1.6 Thrombophilien.....	6
1.7 Schwangerschaft und Thrombophilie	7
1.7.1 Thrombophilie in der Schwangerschaft	7
1.7.2 Schwangerschaftskomplikationen und Thrombophilie	8
1.8 Thrombophiliescreening.....	11
1.8.1 Angeborene / kongenitale Homocysteinämie.....	12
1.8.2 Erworbene Homocysteinämie	12
1.9 Erworbene Thrombophilien.....	12
1.10 Fragestellung.....	13
1.11 Ziel der Studie	13
2 Material und Methoden.....	14
Gruppeneinteilung	15
2.1 Gruppe +P	15
2.2 Gruppe -P	15
2.3 Prophylaxe	15
2.4 Patientenrekrutierung	16
2.5 Datenauswertung.....	16
3 Ergebnisse.....	19
3.1 Verschreibung der Medikamente	19

3.2	Mütterliches Outcome	19
3.2.1	Keine Erkrankung.....	19
3.2.2	Präeklampsie	20
3.2.3	Eklampsie	20
3.2.4	HELLP-Syndrom.....	21
3.3	Geburtsmodus.....	22
3.4	Kindliches Outcome.....	22
3.4.1	IUGR.....	22
3.4.2	Frühgeburt.....	23
3.4.3	IUFT / Tod	24
3.4.4	Untergewicht.....	26
3.4.5	Asphyxie	26
3.4.6	Infektion	28
3.5	Komplikationen	28
3.6	MTHFR-Mutation.....	30
3.7	Homocysteinämie.....	30
4	Diskussion	31
4.1	Prophylaxe	31
4.2	Mütterliches Outcome	32
4.2.1	PE / E / H.....	32
4.2.2	Geburtsmodus	32
4.3	Kindliches Outcome.....	33
4.3.1	IUGR.....	33
4.3.2	Frühgeburt.....	33
4.3.3	IUFT.....	34
4.4	Limitationen und Schlussfolgerungen	34
	Referenzen.....	36

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1.: Pathophysiologie der Präeklampsie

Abbildung 3.1.: Verschreibung der Medikamente

Abbildung 3.2.: keine Erkrankung

Abbildung 3.3.: Auftreten einer Präeklampsie

Abbildung 3.4.: Geburtsmodus

Abbildung 3.5.: Auftreten einer IUGR

Abbildung 3.6.: Rate an Frühgeburten

Abbildung 3.7.: Untergewicht

Abbildung 3.8.: Auftreten von Komplikationen

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1.: Auswirkungen der Endothel - Dysfunktion auf verschiedene Organsysteme und klinische Symptome

Tabelle 1.2.: Blutröhrchen zur Durchführung diagnostischer Tests

Glossar und Abkürzungen

Aminotransferasen	Enzyme zur Übertragung von α -Aminogruppen
APGAR-Score ...	standardisiertes Punkteschema zur Feststellung des klinischen Zustandes des Neugeborenen
E	Eklampsie
FVL.....	Faktor V Leiden
H.....	HELLP-Syndrom
Hämolyse.....	Zerstörung von roten Blutkörperchen
IUFT.....	intrauteriner Fruchttod
IUGR.....	Intrauterine Wachstumsretardierung (<u>i</u> ntra <u>u</u> terine <u>g</u> rowth - <u>r</u> eduction)
LWMH.....	„ <u>L</u> ow <u>W</u> eight <u>M</u> olecular <u>H</u> eparin“.Übersetzung: NMH „niedermolekulare Heparine“
Oligurie	weniger als 500ml Urinausscheidung pro Tag
PE.....	Präeklampsie
Proteinurie	übermäßige Ausscheidung von Eiweiß über den Urin
RR	Blutdruck
Sectio Cesarea..	Schnittentbindung = Kaiserschnitt
SS.....	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
Thrombozytopenie	Mangel an Thrombozyten im Blut
Z. n.	Zustand nach

1 Einleitung

Die schwangerschaftsspezifischen Erkrankungen sind jegliche Art von Schwangerschaftserkrankungen, die nur in der Schwangerschaft vorkommen und für die Schwangerschaft spezifisch sind. Es handelt sich oft um gesunde Patientinnen, die unter ernsthaften Symptomen in der Schwangerschaft leiden.

Eine der wichtigsten schwangerschaftsspezifischen Erkrankungen ist die Präeklampsie in ihren verschiedenen Formen.(1)

Sie treten in circa 12-22 % der Schwangerschaften auf und sind für ungefähr 18 % der mütterlichen Todesraten in den USA verantwortlich.(2)

1.1 Präeklampsie (PE)

Die PE (früher auch EPH - Gestose genannt), als häufigste schwangerschafts-assoziierte Erkrankung betrifft circa fünf bis acht % aller Schwangeren. Sie ist durch die Hypertonie (über 140/90 mmHg) und Proteinurie (mehr als 300 mg / Tag) charakterisiert, die nach der 20. Schwangerschaftswoche auftreten.

Die Ätiologie und Pathophysiologie der präeklampsischen Erkrankungen ist immer noch nicht vollständig geklärt. Prädisponierende Faktoren zur Entstehung von präeklampsischen Erkrankungen sind:

- chronische Erkrankungen mit Gefäßveränderungen (Diabetes Mellitus, chronische Hypertonie, Nierenerkrankungen, immunologische Erkrankungen und Thrombophilien)
- genetische Disposition
- Mehrlingsschwangerschaft, Blasenmole, fetaler Hydrops
- Erstgebärende
- Alter der Schwangeren unter 18 Jahre oder über 35 Jahre (3)

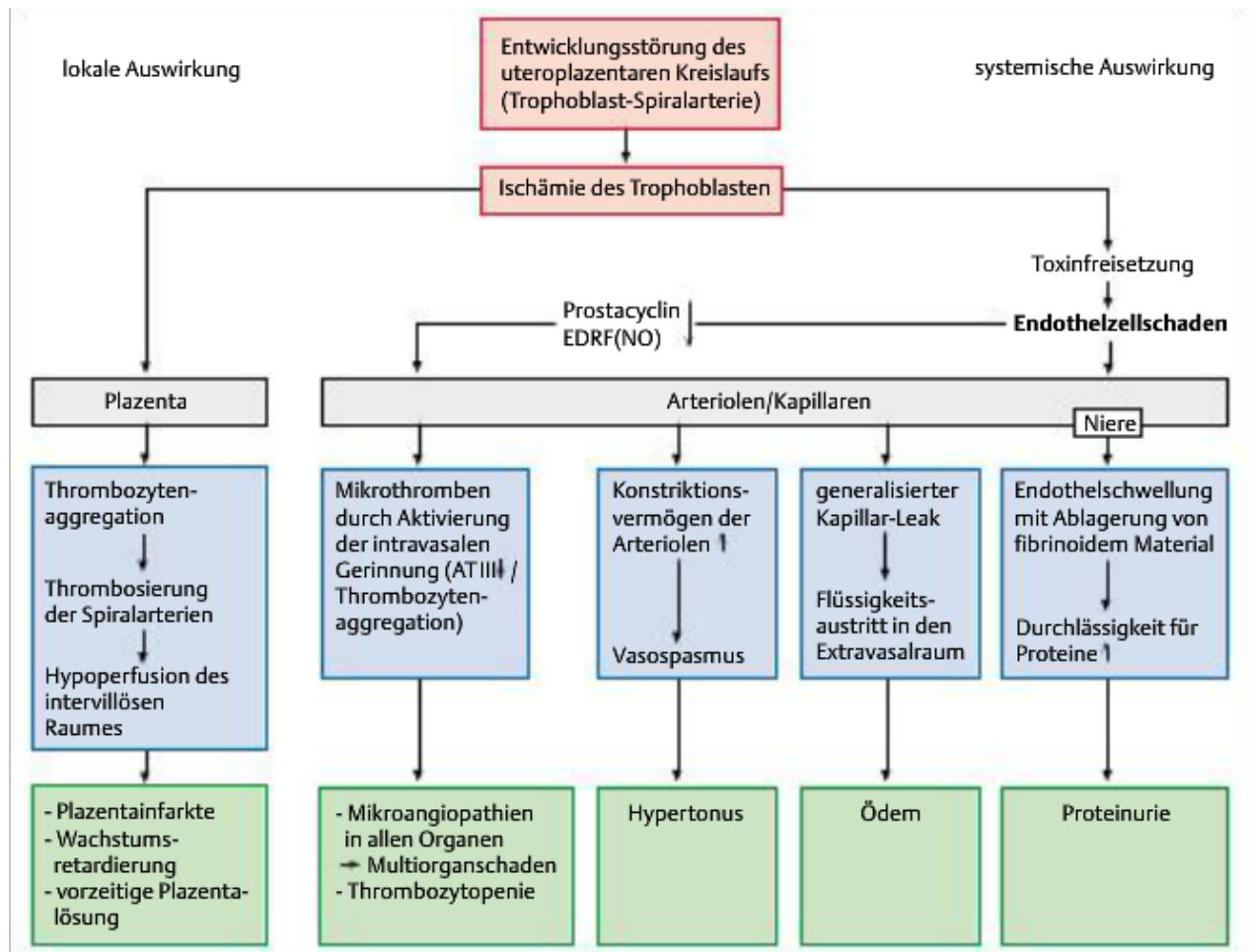


Abbildung 1.1.: Pathophysiologie der PE(3)

Das Risiko zur Wiederholung einer schweren PE in der darauffolgenden Schwangerschaft beträgt bis zu 30 %. Die Patientinnen haben auch ein erhöhtes Risiko, an kardiovaskulären Komplikationen im späteren Leben zu erkranken. (6)

1.2 Eklampsie (E)

Im Rahmen einer PE auftretende tonisch-klonische Krampfanfälle, die keiner Ursache zugeordnet werden können, charakterisieren das Bild einer Eklampsie.(7)

Im Anschluss können komatöse Phasen mit Bewusstseinsbeeinträchtigung auftreten, die einige Stunden dauern können. (5)

Die antikonvulsive Therapie mit Magnesiumsulfat ist in der Prophylaxe und Therapie der E der Standard und soll noch 24 Stunden post partum fortgesetzt werden. (1)

1.3 HELLP-Syndrom (H)

Das HELLP Syndrom stellt eine weitere Komplikation der PE und ist durch folgende Trias charakterisiert:

- Hämolyse (H - hemolysis)
- Erhöhte Leberwerte (EL- elevated liver enzymes)
- Niedrige Thrombozytenzahl (LP - low platelet count) (8)

Es handelt sich um eine Labordiagnose, die mit folgenden Symptomen assoziiert ist:

- epigastrische Schmerzen (90%)
- Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen (80%)
- Proteinurie (85 – 90 %)
- Hypertonie (80%)
- Ödeme (60%)
- Nausea (50%)
- Sehstörungen (30%) (9)

1.4 Ätiologie der PE / E / H

Die Ätiologie ist noch unklar. Es gibt verschiedene Theorien zur Ätiologie der PE. Eine ist die Verschiebung des Prostazyklin – Thromboxan - Gleichgewichts, wodurch es zu einer Gefäßkontraktion kommt. Die dadurch entstandenen Gefäßschäden führen zu Ablagerung von Thrombozyten und Fibrinogen und der einsetzende Vasospasmus führt zu Mikrozirkulationsstörungen und einer intravasalen Gerinnung (DIC). (11)

In einer normalen Schwangerschaft bildet die Plazenta Substanzen wie Prostaglandine, die vasodilatatorisch wirken und die Empfindlichkeit für vasokonstriktorisches Reize senken. Damit verbunden ist ein gleichzeitiges Absinken des Blutdrucks und des peripheren Widerstands. (12)

Die immunologischen Faktoren wurden vor allem bei Primipara, oder Multiparae bei Partnerwechsel, beobachtet und geben Grund zur Annahme, dass ein Immunmechanismus existiert, der sich mit fetalen Antigenen (die zur Hälfte vom Vater stammen) auseinandersetzt und die Mutter in den folgenden Schwangerschaften schützt. (1)

Prädisponierende Faktoren sind Genetik, Primipara, Thrombophilie und Gerinnungsstörungen, ein niedriger sozialer Status und auch chronische Erkrankungen, die zu Veränderungen an den Gefäßen führen (Diabetes Mellitus, Hypertonie, Nierenerkrankungen...).

Keine der oben genannten Aussagen bringt aber eine vollständige Aufklärung, jedoch kann gesagt werden, dass es im Groben zu einer Anpassungsstörung des mütterlichen Organismus an die Anforderungen in der Schwangerschaft kommt. (1)

1.5 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der hypertensiven Erkrankungen ist noch immer nicht vollständig geklärt. Die bislang erforschte inadäquate Umwandlung der myometranen Segmente der Spiralarterien in uteroplazentaren Arterien durch eine unzureichende Invasion der Throphoblasten gilt bislang als pathogenetische Voraussetzung. (13)

In einer physiologischen Schwangerschaft kommt es durch die Throphoblastinvasion zu einer 4- bis 6 fachen Lumenerweiterung in den Spiralarterien. Ist die Dilatation der Spiralarterien gestört, so werden auch die vasodilatatorisch wirksamen Substanzen im Gefäßendothel, wie Prostazyklin oder NO, vermindert produziert und die Plazentaperfusion ist gestört. (14)

Immunologische maternal-fetale Maladaptationen bedingen wahrscheinlich die gestörte Throphoblastinvasion, was in weiterer Folge zu einer verminderten Vaskularisation der Plazenta führt.

Weiters kommt es zur Ausbildung erhöhter vaskulärer Widerstände, zur Aktivierung des Gerinnungssystems, sowie zur Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion.

Der endovaskuläre Throphoblast, der die maternalen Gefäße umrollt, verbindet an den Haftzotten das fetale mit dem maternalen Kompartiment. Dies führt zu einer Dilatation der Spiralarterien und gleichzeitigem Umbau der Gefäßwände, was wiederum zu einer Abnahme der Gefäßwiderstände führt.

Bei Aborten, Wachstumsretardierungen und PE konnte diese unzureichende Dilatation der Spiralarterien beobachtet werden. (13)

Im Verlauf werden die Spiralarterien durch eine Aggregation von Thrombozyten, Fibrin und Makrophagen verstopft, was in weiterer Folge zu Nekrotisierungen und Ischämien führt. (14)

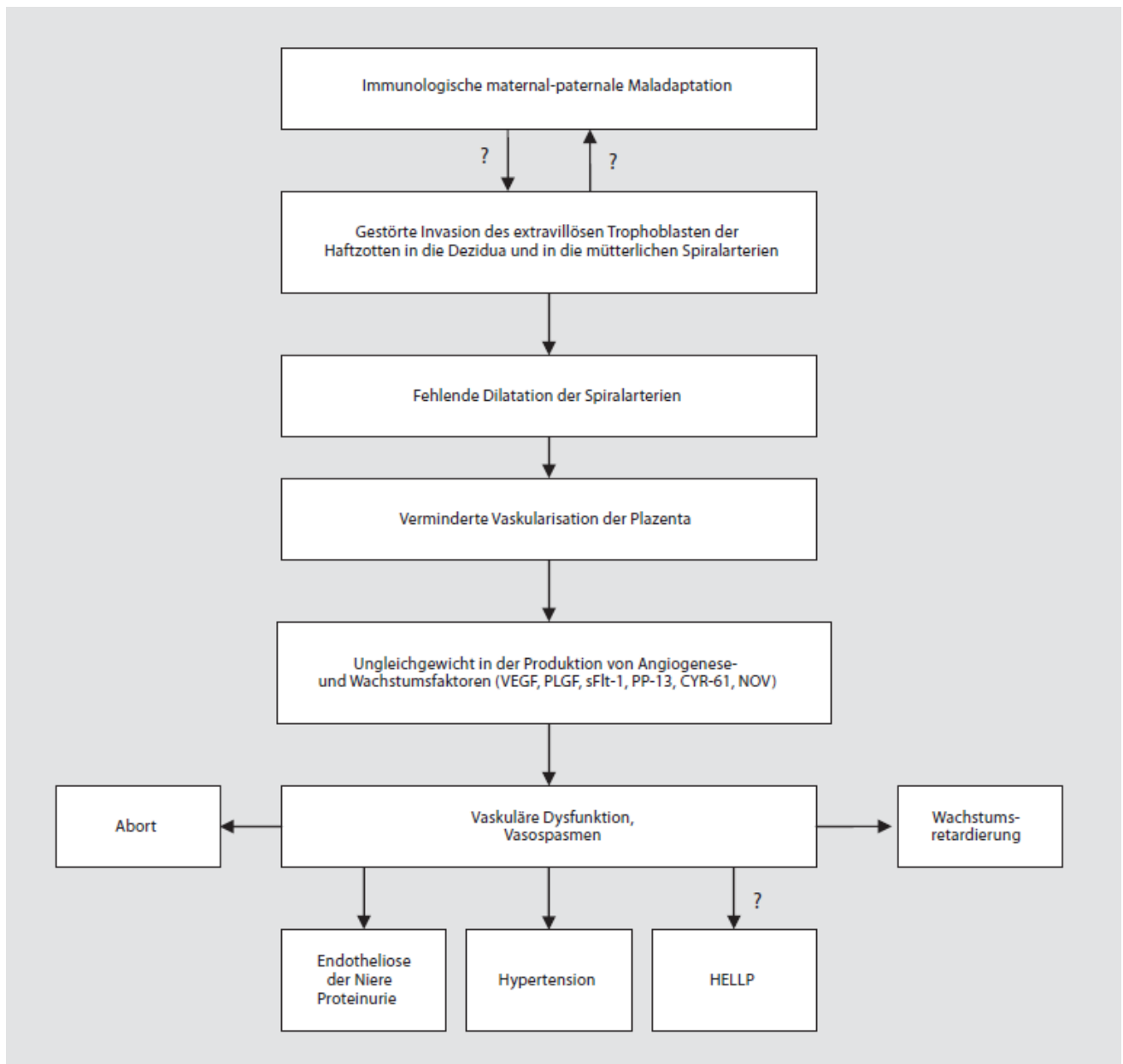


Abbildung 1.2.: Entstehung der PE(13)

Die Folgen sind neben der Erhöhung des peripheren Widerstands, die Blutdruckerhöhung und eine Störung der Balance zwischen Gerinnung und Fibrinolyse. Die Auswirkungen auf die Organsysteme sind in Tabelle 1.1 dargestellt.

Herz-Kreislauf-System	Rheologie	Gerinnung	Nieren, Nebennieren	Plazenta/Fetus
<ul style="list-style-type: none"> • peripherer Gefäßwiderstand erhöht • Vasokonstriktion • Reaktion auf pressorische Substanzen erhöht • Herzminutenvolumen erhöht oder vermindert • Hypertonie 	<ul style="list-style-type: none"> • Plasmavolumen vermindert • Plasmaviskosität erhöht • Hämatokritwert erhöht • Erythrozytenaggregation erhöht • Erythrozytenverformbarkeit vermindert • Erythrozytenfragilität erhöht • onkotischer Druck stark vermindert • vaskuläre Permeabilität erhöht mit der Folge von Ödemen 	<ul style="list-style-type: none"> • Gerinnungsaktivierung erhöht • fibrinolytische Aktivität vermindert • Thrombozytenaggregation erhöht • Thrombozytenadhäsivität erhöht • Thrombozytenfreisetzungssreaktion erhöht • disseminierte intravaskuläre Gerinnung (chronisch progredient) mit der Folge von Thrombosen und Mikrozirkulationsstörungen (Organperfusion vermindert) • Koagulopathie • Hämolyse 	<ul style="list-style-type: none"> • Reninspiegel vermindert • (Aldosteronspiegel vermindert) • Nierendurchblutung verringert • glomeruläre Filtrationsrate vermindert • Oligurie bis Anurie • Harnsäurespiegel erhöht • Proteinurie mit der Folge einer Hypalbuminämie (Folgen: Ödeme, Endotheliose) 	<ul style="list-style-type: none"> • uteroplazentare Durchblutung vermindert • Plazentainfarkte • Plazentahämatoeme • IUGR • IUFT

Tabelle 1.1.: Auswirkungen der Endothel - Dysfunktion auf verschiedene Organ-Systeme und klinische Symptome (14)

1.6 Thrombophilien

Thrombophilie bedeutet die erhöhte Neigung venöse oder arterielle Thrombosen im Gegensatz zur Normalbevölkerung zu entwickeln, ohne oder mit Kenntnis der Ursache, wobei alle äußeren Einflüsse und Lebensumstände nicht dazugezählt werden. (17, 18)

Weiters werden aber auch Personen mit bekanntem Thromboserisiko und Personen mit Störungen im Hämostasesystem in die Gruppe der Thrombophilien gezählt. Unterteilt werden die Abnormalitäten in erworbene und angeborene Störungen, wobei der Pathomechanismus immer die gestörte Regulierung der Gerinnung ist. Entweder ist die Gegenregulierung im Sinne einer verminderten Inhibitorkonzentration gestört oder es handelt sich um eine konstitutive Überaktivität der Gerinnung, der Thrombozyten oder die verminderte Aktivität des Fibrinolysesystems. Als Trigger können exogene Faktoren wie eine Operation, Trauma, hormonale Kontrazeptiva oder auch eine Hormonersatztherapie fungieren und damit einen Risikofaktor darstellen.

In der Schwangerschaft spielt die Thrombophilie eine negative Rolle. So konnte gezeigt werden, dass verschiedene thromboembolische Ereignisse das Risiko für

einen Abortus, vorzeitige Plazentalösung, PE oder Intrauterine Wachstumsretardierung massiv erhöhen. (19)

Patienten mit genetischen Mutationen entwickeln nicht automatisch Thrombosen oder thromboembolische Ereignisse, die Inzidenz variiert hier sehr. Manche Patienten entwickeln nie eine Thrombose und andere schon in jungen Jahren. Dies hängt in erster Linie von der Mutation selbst ab, aber auch, ob noch weitere Genmutationen vorliegen, oder andere äußere Einflüsse, wie die Einnahme von Kontrazeptiva, Träume, Operation oder Schwangerschaft. (20)

1.7 Schwangerschaft und Thrombophilie

1.7.1 Thrombophilie in der Schwangerschaft

Zu den häufigsten angeborene Thrombophilien zählen:

- Faktor – V – Leiden Mutation / APC Resistenz
- Prothrombin-Mutation
- Antithrombin-Mangel
- Protein C Mangel
- Protein S Mangel
- Homocysteinämie& MTHFRX-Mutation (17)

„Frauen, die Trägerinnen angeborener und / oder erworbener thrombophiler Risikofaktoren sind, haben ein erhöhtes Risiko für schwangerschaftsassozierte vaskuläre Komplikationen wie venöse Thromboembolien, Abort, PE, intrauterine Wachstumsretardierung, intrauteriner Fruchttod und vorzeitige Plazentalösung.“ (35)

Zur Prävention und Behandlung sind verschiedene antikoagulatorische Therapien indiziert, jedoch sind die Empfehlungen umstritten, da keine Placebo-kontrollierten Studien verfügbar sind.

Eine physiologische Schwangerschaft an sich ist schon ein Risiko für Thromboembolien, da das Gleichgewicht zwischen gerinnungsfördernden und gerinnungshemmenden Faktoren durcheinander gebracht wird. Durch den Anstieg

von Fibrinogen, Faktor V, Faktor VII, Faktor VIII und des von-Willebrand-Faktors, nimmt das prokoagulatorische Potential zu und gleichzeitig sinkt die Aktivität von Protein S und Antithrombin, die das inhibitorische Potenzial darstellen. Der Organismus schützt sich damit und vermindert die Blutungsneigung, die während der Geburt auftritt. (35)

1.7.2 Schwangerschaftskomplikationen und Thrombophilie

Thrombophilie-Patientinnen mit PE haben ein deutlich erhöhtes Risiko eine frühzeitige Plazentalösung, ein akutes Nierenversagen, DIC (disseminierte intravasale Gerinnung) oder eine Frühgeburt zu erleiden im Gegensatz zu gesunden Patientinnen. Weiters sind auch mütterliche Komplikationen wie beispielsweise ein HELLP-Syndrom oder eine Pulmonalarterienembolie keine Seltenheit. (36)

Zu den wichtigsten Komplikationen heutzutage gehören das thromboembolische Geschehen, die PE, Abort und intrauterine Wachstumsretardierung und diese werde ich hier genauer behandeln. (37)

1.7.2.1 Abort – Verlust der Schwangerschaft

Der Verlust der Schwangerschaft (englisch: abortion, miscarriage oder pregnancy loss) ist laut Definition der WHO eine Fehlgeburt vor der 20. SSW oder wenn der Fetus ein Geburtsgewicht von 500g und weniger hat.

Die Dunkelziffer an Fehlgeburten ist viel höher, als die klinisch diagnostizierten, da viele Schwangere diese gar nicht merken.

In den meisten Fällen konnten die Faktor V Leiden Mutation, die Prothrombin Mutation und die MTHFR-Mutation als Ursache festgestellt werden. (37)

Die Mehrheit der Fehlgeburten treten im 1. Trimester der Schwangerschaft auf und es ist möglich, dass die Thrombophilien eine Rolle bei der Einnistung des Trophoblasten spielen und daher die Blutzufuhr sich gestört entwickelt.

Nur zehn Prozent der Geburten eines unbehandelten Antiphospholipidsyndroms sind Lebendgeburten. (38)

Der signifikanteste Zusammenhang zwischen Thrombophilie und Abort ist bei Auftreten von Antiphospholipid Syndrom, Lupus Antikörper und Cardiolipin Antikörpern. (37)

1.7.2.2 Präeklampsie

Die gesteigerte Throphoblastinvasion, eine gesteigerte Aktivierung des Gerinnungssystems und eine plazentare Vaskulopathie mit Thrombosierung und Infarzierung werden als Ursache für die Entwicklung einer PE angesehen.

Bei circa 40 Prozent der Schwangeren mit der Diagnose „Zustand nach PE“ soll eine Thrombophilie die Ursache gewesen sein.

In der Literatur widersprechen sich aber teilweise die Ergebnisse, was auf die große Variationsbreite der unterschiedlichen Mutationen rückschließen lässt.

Bei angeborenem Protein C und Protein S – Mangel ist das Risiko für eine PE extrem hoch. In 18 Prozent der Fälle einer schweren PE konnte eine Hyperhomocysteinämie nachgewiesen werden. (14)

Erstmals konnte 1995 in einer Studie von Dekker et.al ein signifikanter Zusammenhang zwischen PE und Thrombophilie gezeigt werden. Weitere Studien folgten, die ebenfalls das gleiche Ergebnis brachten.

In 25 Studien in der Zeit zwischen 1995 und 2002 konnte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen PE und Faktor-V-Leiden, der heterozygoten Prothrombin-Mutation, homozygoten MTHFR-Mutation, Anticardiolipin-Antikörpern und Hyperhomocysteinämie gezeigt werden. (36)

1.7.2.3 Thromboembolie bei der Mutter

In der EU treten jährlich 1,1 Millionen venöse Thromboembolien inkl. tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien auf, wobei davon circa 150.000 tödlich enden. Die meisten verlaufen aber dennoch symptomlos und bleiben nicht diagnostiziert.(22)

Die Thromboembolie ist Folge multifaktorieller Erkrankungen und das Risiko erhöht sich proportional mit der Anzahl der Risikofaktoren.

Auslöser sind Alter, orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie, Nikotinabusus, Adipositas, Immobilisierung, Schwangerschaft und Wochenbett, Malignome und verschiedene weiterer Erkrankungen (Herzinsuffizienz, Infektion...). (22)

Patientinnen mit Thrombophilie haben ein bewiesenes (1:1000) erhöhtes Thrombose-Risiko. Sind diese Patientinnen dann auch noch schwanger, so potenziert sich das Risiko und weitere Risikofaktoren wie Alter der Mutter,

Kaiserschnitt-Entbindung, Adipositas oder Immobilisation in der Schwangerschaft sollten auch noch in die Risikoabschätzung eingeplant werden.

Eine Antikoagulations-Therapie sollte während der Schwangerschaft aber auch Postpartum prophylaktisch eingeleitet werden. (39)

Das Risiko eine VTE zu erleiden ist bei Schwangeren fünffach erhöht im Gegensatz zu nicht-schwangeren Patientinnen. (40)

Die Thromboembolie ist im letzten Trimenon häufiger als in den ersten beiden und Postpartum häufiger als in der Schwangerschaft selbst.

Die üblichen Risikofaktoren wie Alter über 35 Jahren, Immobilisation in der Schwangerschaft, Kaiserschnitt-Entbindung oder auch eine Vorgeschichte thromboembolischer Ereignisse erhöhen die Wahrscheinlichkeit eines neuerlichen Auftretens. (39)

1.7.2.4 Intrauterine Wachstumsretardierung IUGR

Die IUGR bezeichnet einen für das Gestationsalter zu kleinen Fetus (unter der 10. Perzentile) mit einem zu niedrigen Fundusstand, einem zu kleinen Bauchumfang und einer zu geringen Gewichtszunahme der Schwangeren.

Die Körpermaße des Fetus sind zu gering, ein Oligohydramnion kann vorliegen und in der Doppler-Sonographie der Aa.umbilicales können sich pathologische Blutflussmuster zeigen.

Die häufigste Ursache ist die chronische Plazentainsuffizienz, fetale Fehlbildungen, chromosomale Anomalien oder Infektionen. (1)

Bei Thrombophilien wurde gezeigt, dass sie das Risiko der Entwicklung einer IUGR, durch die verminderte uteroplazentare Blutverdünnung mit Ausbildung einer Thrombose erhöhen.(41)

In der Studie von Jamal et al. konnte ein deutlicher Unterschied zwischen Schwangeren mit Thrombophilien (angeboren und erworben) und der normalen gesunden Kontrollgruppe in Hinsicht auf Ereignisse einer IUGR gezeigt werden.

Auch wurde eine eindeutige Prävalenz bei Faktor-V-Leiden und MTHFR-Mutation festgestellt. Bei der Prothrombin-Mutation wurde aber kein signifikantes Ergebnis festgestellt. (42)

1.8 Thrombophiliescreening

Das Thrombophiliescreening ist in der Gynäkologie und Geburtshilfe ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik der Gerinnungsstörungen geworden. Mit ihr können die Schwangeren frühzeitig auf angeborene und erworbene Defekte untersucht werden und dies ist vor allem dann sinnvoll, wenn in der Familienanamnese oder bei der Patientin selbst schon thromboembolische Komplikationen aufgetreten sind. (18)

Weitere Ereignisse könnten damit verhindert werden.

Positiv getestete Schwangere können in weiterer Folge über weitere Risikofaktoren aufgeklärt werden und prophylaktische Maßnahmen, wie Absetzen von Kontrazeptiva oder Beenden einer Hormontherapie, setzen. (19)

Für die Diagnostik sollten funktionelle Tests für die APC Resistenz und des Faktor V Gens durchgeführt werden, sowie die Plasmakonzentrationen von Protein C, Protein S, Antithrombin, Prothrombin und Homocystein, Phospholipidantikörper und Lupus Antikoagulantien analysiert werden.

Zur Blutabnahme sollte die Patientin nüchtern sein und es werden drei Citratröhrchen, zwei EDTA-Röhrchen und ein Serum-Röhrchen abgenommen.

3 Citrat-Blutröhrchen	APC-Resistenz, Faktor VIII, Antithrombin, Protein C, Protein S, funktionelle Tests auf Lupus Antikoagulantien
2 EDTA-Blutröhrchen	Homocystein, Faktor V Leiden- und Prothrombin-Mutation (Faktor II-Mutation)
1 Serum-Monovette	Phospholipid-Antikörper

Tabelle 1.2.: Blutröhrchen zur Durchführung diagnostischer Tests(18)

Da verschiedene äußere Einflüsse, die Proben erheblich beeinflussen könnten, müssen gewisse Aspekte bei der Blutentnahme berücksichtigt werden:

- Unter anderem sollte die Punktionsnadel sehr groß sein, die Blutabnahme sollte am liegenden, ruhigen Patienten gemacht werden, lange venöse Stauung sollte vermieden werden, die Röhrchen müssen bis zur Markierung gefüllt werden und die Probe sollte so schnell wie möglich analysiert werden. (18)
- Gerinnungsveränderungen, wie zum Beispiel durch die Einnahme von Vitamin K Antagonisten oder eine frische Thrombose, müssen berücksichtigt werden

und die Vitamin K Antagonisten sollten mindestens einen Monat vor der Analytik abgesetzt werden.(23)

1.8.1 Angeborene / kongenitale Homocysteinämie

Bei der kongenitalen Erkrankung wird zwischen der homozygoten und heterozygoten Form unterschieden.

Bei der homozygoten Form kommt es an der Position 677 des MTHFR Gens zu einer Mutation. Sie wird durch die stattfindende C zu T Mutation als C677T-Genotyp bezeichnet.

Die heterozygote Mutation ist häufiger und hier wird der Polymorphismus als A1298C bezeichnet.

1.8.2 Erworbene Homocysteinämie

Da die Metabolisierung des Homocysteins Vitamin B12 abhängig ist, führt ein Mangel des Vitamins auch zu einer Ansammlung der Aminosäure. Weiters führen ein Mangel an Vitamin B6 und Folsäure, sowie Nierenfunktionsstörungen dazu.

Medikamentös können verschiedene Wirkstoffe wie Methotrexat, Carbamazepin oder auch Theophyllin zu einem erhöhten Methioninspiegel führen. (28)

1.9 Erworbene Thrombophilien

Zu den häufigsten erworbenen Thrombophilien gehören das Antiphospholipid-syndrom mit dem Lupus-Antikoagulans und den Anti-Kardiolipin Antikörpern. Sie sind gegen endotheliale Membranphospholipide gerichtet und zerstören die Interaktion zwischen endovaskulären Throphoblastzellen und dem Endothel der Spiralarterien der Plazenta und führen so zu plazentaren Durchblutungsstörungen. 50 Prozent der Schwangeren mit Anti-Phospholipid-Antikörpern entwickeln eine PE, 15-25 Prozent der Frauen mit systemischen Lupus Erythematodes haben ein Anti-Phospholipid-Antikörper Syndrom, was zur PE führen kann. (14)

1.10 Fragestellung

Die Kernfrage meiner Diplomarbeit ist, ob die Patientinnen nach einer schweren PE/ E/H und MTHFR-Mutation oder Homocysteinämie von einer gezielten maximalen Prophylaxe in der nächsten Schwangerschaft einen besseren Schwangerschaftsausgang haben.

1.11 Ziel der Studie

Das Ziel war es die Frage zu beantworten, ob die Prophylaxe-erhaltenden Patientinnen mit Homocysteinämie und/oder MTHFRX-Mutation ein vermindertes Risiko für die Erkrankung an PE/ E/H haben und einen besseren Schwangerschaftsausgang haben,

2 Material und Methoden

Die Daten stammen von den Patientinnen mit einer MTHFR Mutation mit oder ohne Homocysteinämie, die im Rahmen der Abklärung der möglichen Ursachen nach schweren Formen der Schwangerschaftshypertonie- Erkrankungen (P/E/H) festgestellt wurden. Diese wurden von 2006 bis 2012 an der Geburtshilfliche Universitätsklinik Graz ausgesucht und kindliches und mütterliches Outcome wurden analysiert.

Bei allen Patientinnen wurde ein Thrombophilie-Screening durchgeführt und Mutation und/oder Homocysteinämie diagnostiziert. Dementsprechend wurde eine Prophylaxe (Lovenox®, Thrombo ASS®, Folsäure® 5mg, Vitamin B Komplex®) gegeben oder nicht gegeben.

Der Ausgang der Schwangerschaft wird im Bezug zur Wiederholung der Erkrankung, Schweregrad der Erkrankung, kindlichem Outcome und anderen Komplikationen (IUGR, vorzeitige Plazentalösung, Verlust der Schwangerschaft, mütterliche Thrombose /PAE etc.) verglichen.

Folgende Daten wurden zur Analyse herangezogen:

- Alter der Mutter
- Gestationsalter
- Geburtsmodus
- Heterozygote MTHFR-Mutation
- Homozygote MTHFR-Mutation
- Hyperhomocysteinämie
- Mütterliches Outcome (Entwicklung einer PE, E oder H)
- Kindliches Outcome (IUGR, IUGR+PE, IUGR+E, IUGR+H)
- Mütterliche Komplikationen (vorzeitige Plazentalösung, Thrombose, P/E/H im Wochenbett)
- Kindliche Komplikationen (Asphyxie, IUFT/ Tod, Infektion) Prophylaxe (Folsäure, Acetylsalizylsäure, , Vitamin B)

Die Studie wurde von der Ethikkommission (EK Nummer 24-207 ex 11/12) befürwortet und da nur bereits bestehende Daten verwendet wurden, brauchte kein Einverständnis der Patientinnen eingeholt werden.

Gruppeneinteilung

Alle Patientinnen, die die Einschlusskriterien (Zustand nach PE, E oder H mit MTHFRX-Mutation und/oder Hyperhomocysteinämie) erfüllten, wurden in zwei Gruppen eingeteilt.

Diese Fälle sind vorwiegend im Zeitraum von 2006 bis 2012 an der Univ.Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am LKH-Univ.Klinikum Graz vorstellig geworden.

2.1 Gruppe +P

+P (n=33) besteht aus schwangeren Patientinnen, die MTHFR Polymorphismus mit oder ohne Homocysteinämie hatten und die Prophylaxe aus Acetylsalizylsäure, Heparin, Folsäure und Vitamin B erhielten.

Eine Patientin fällt aus dieser Gruppe raus, da die Betreuung und die Entbindung in einem externen Krankenhaus stattgefunden haben und somit keine Daten verfügbar sind.

2.2 Gruppe -P

-P (n=17) enthält alle Schwangeren, die MTHFR Polymorphismus hatten, aber aufgrund einer nicht bestehenden Homocysteinämie keine vollständige Prophylaxe-Kombination bekamen.

2.3 Prophylaxe

Die vollständige Prophylaxe - Kombination bestand aus täglicher Gabe der Acetylsalicylsäure, (Thrombo Ass® 100 mg, 1x1 p.o.), niedermolekulares Heparins (NMH, Lovenox® 1mg/kg s.c.), hochdosierter Folsäure (Folsan® 5 mg 1x1 p.o.) und des Vitamin-B-Komplexes (Neurobion® 1x1 p.o.).

Alle Patientinnen in beiden Gruppen bekamen 100 mg Acetylsalicylsäure bis zur vollendeten 34. Schwangerschaftswoche als Standardprophylaxe bei Z. n. P/E/H.

2.4 Patientenrekrutierung

Die Auswahl der Patienten erfolgte auf zwei verschiedenen Wegen. Zum einen wurde in den Computerinformationssystemen „PIA“ und „Medocs“ alle Patientinnen aus den Jahren 2011 mit den Schlagworten „Zustand nach PE / E / H“, sowie MTHFR-Mutation und Homocysteinämie durchsucht. Zum anderen wurden die Patientinnen, die in der Risiko-Ambulanz der Grazer Frauenklinik in den Jahren 2006 bis 2011 vorstellig wurden mit den gleichen Schlagworten durchsucht und ausgefiltert.

Anschließend wurden die gesammelten Daten in einer Microsoft Excel 2010 – Datei eingetragen.

Insgesamt erfüllten 33 Patientinnen in Gruppe +P und 17 Patientinnen in Gruppe -P die Einschlusskriterien.

2.5 Datenauswertung

Mittels Microsoft Excel 2010 erfolgte die deskriptiv statistische Auswertung, wobei zur Datenbeschreibung Mittelwert und Standardabweichung bei metrischen Variablen und relative Häufigkeiten bei kategorialen Variablen berechnet wurden.

Signifikanzen wurden mit SPSS V19 (SPSS Inc. Chicago Il.) mit Chi-Quadrat-Test und Fisher's exaktem Test geprüft. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde $\alpha=0,05$ gewählt.

Die Literaturdatenbank MedLine wurde mit *PubMed* und *Ovid SP* wurde mit folgenden Stichworten und Suchbegriffen durchsucht:

- *Methylenetetrahydrofolate Reductase and Pre-Eclampsia*: 96 Referenzen wurden im August 2012 gefunden
- *Methylenetetrahydrofolate Reductase and Eclampsia*: 101 Referenzen wurden im August 2012 gefunden
- *Methylenetetrahydrofolate Reductase and HELLP Syndrome*: 16 Referenzen wurden im August 2012 gefunden
- *Methylenetetrahydrofolate Reductase and Hyperhomocysteinemia*: 916 Referenzen wurden im August 2012 gefunden
- *Methylenetetrahydrofolate Reductase and fetal outcome*: 53Referenzen wurden im August 2012 gefunden

- *Methylenetetrahydrofolate Reductase and maternal outcome*: 36 Referenzen wurden im August 2012 gefunden
- *Hyperhomocysteinemia and Pre-Eclampsia*: 90 Referenzen wurden im August 2012 gefunden
- *Hyperhomocysteinemia and Eclampsia*: 92 Referenzen wurden im August 2012 gefunden
- *Hyperhomocysteinemia and HELLP Syndrome*: 11 Referenzen wurden im August 2012 gefunden
- *Hyperhomocysteinemia and fetal outcome*: 37 Referenzen wurden im August 2012 gefunden
- *Hyperhomocysteinemia and maternal outcome*: 30 Referenzen wurden im August 2012 gefunden
- *HELLP Syndrome and Pre-Eclampsia*: 874 Referenzen wurden im August 2012 gefunden
- *HELLP Syndrome and Eclampsia*: 1034 Referenzen wurden im August 2012 gefunden
- *HELLP Syndrome and fetal outcome*: 256 Referenzen wurden im August 2012 gefunden
- *HELLP Syndrome and maternal outcome*: 342 Referenzen wurden im August 2012 gefunden
- *Pre-Eclampsia and Eclampsia*: 23895 Referenzen wurden im August 2012 gefunden
- *Pre-Eclampsia and fetal outcome*: 1698 Referenzen wurden im August 2012 gefunden
- *Pre-Eclampsia and maternal outcome*: 1905 Referenzen wurden im August 2012 gefunden
- *Eclampsia and fetal outcome*: 1842 Referenzen wurden im August 2012 gefunden
- *Eclampsia and maternal outcome*: 2183 Referenzen wurden im August 2012 gefunden

In der Datenbank PubMed habe ich zuerst meine Stichwörter eingegeben und durch die vorgeschlagenen Fachbegriffe im PubMed ausgetauscht.

Wichtig war, dass die Artikel und Papers aktuell waren und etwas ältere Referenzen nur als Sekundärliteratur verwendet wurden.

Die verwendeten Referenzen wurden von mir sorgfältig durchgelesen und dann mittels des Zitierprogramms *Refworks* zitiert.

3 Ergebnisse

3.1 Verschreibung der Medikamente

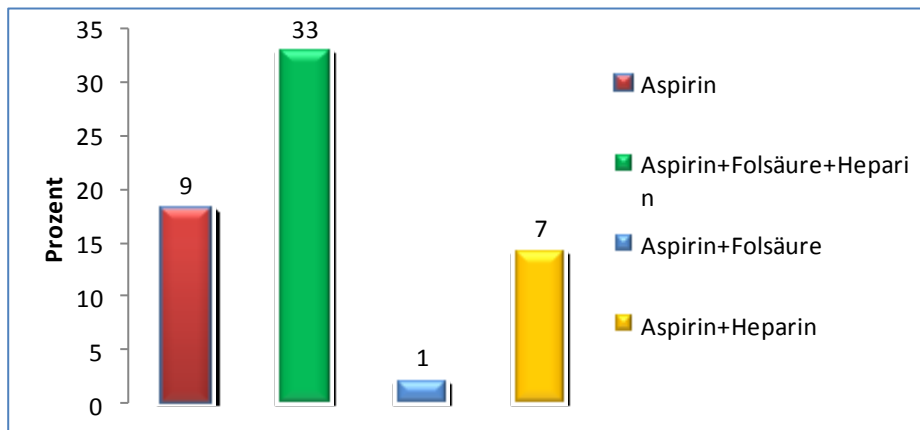


Abbildung 3.1 Verschreibung der Medikamente

Von allen Patientinnen erhielten 68% Folsäure, 100% Thrombo ASS und 80% Heparin.

Davon erhielten 33% eine Kombination aus Thrombo ASS, Heparin und Folsäure, 2% Thrombo ASS und Folsäure, 14% Thrombo ASS und Heparin.

18% bekamen nur Thrombo ASS.

3.2 Mütterliches Outcome

3.2.1 Keine Erkrankung

Keine P, E oder H hatten insgesamt 38 Patientinnen, das sind 78%. In der Gruppe +P „mit Prophylaxe“ sind es 66,7%, und in Gruppe -P „ohne Prophylaxe“ 94,1%. Das Outcome einer Patientin konnte nicht ermittelt werden, wodurch sie in der Auswertung wegfiel.

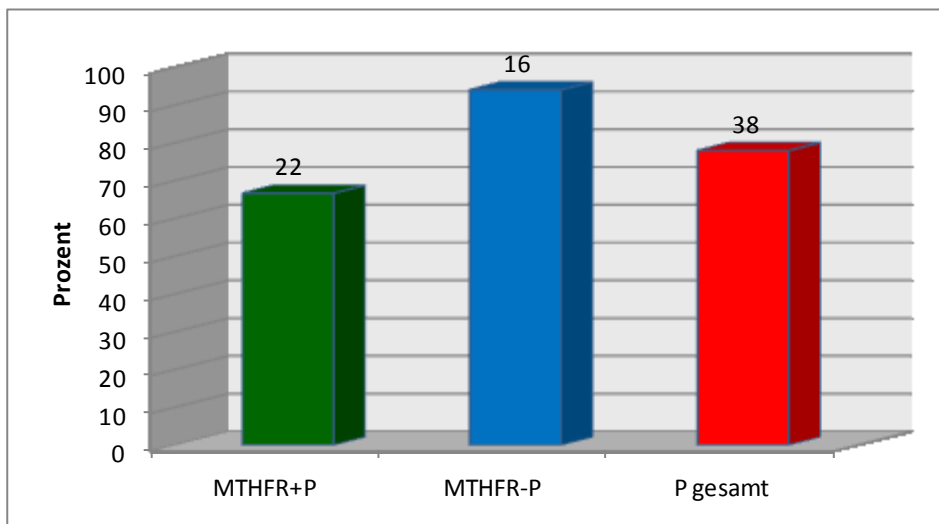


Abbildung 3.2 Anzahl von Outcomes ohne Erkrankung

3.2.2 Präeklampsie

Eine PE erlitten insgesamt elf Patientinnen (22%). Von den Patientinnen aus Gruppe +P (n=33) waren zehn Patientinnen (30,3%) und von der Gruppe -P (n=17) war eine Patientin (5,9%) betroffen.

Der Unterschied in den beiden Gruppen war nicht signifikant mit $p=0,071$.

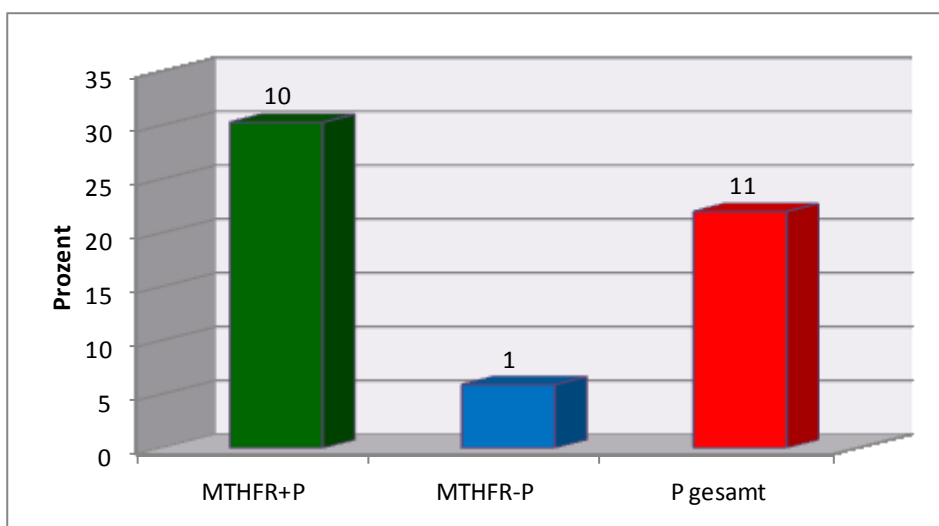


Abbildung 3.3. Auftreten der Präeklampsie

3.2.3 Eklampsie

Weder in Gruppe +P noch in Gruppe -P erkrankte eine Patientin an Eklampsie.

3.2.4 HELLP-Syndrom

In der Gruppe +P erkrankten zwei Patientinnen und in Gruppe -P erkrankte keine Patientin an einem HELLP - Syndrom.

Die erkrankte Patientin aus Gruppe +P hatte in der laufenden Schwangerschaft einen Gestationsdiabetes White A und Gestationshypertonie. Nach der early onset PE mit der ausgeprägten intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR), entwickelte sie noch das H in der 38. Schwangerschaftswoche. In der 37+3 Schwangerschaftswoche wurde ein Kaiserschnitt aus maternaler und kindlicher Indikation mit beginnendem H vorgenommen. Die Schwangere erhielt die Prophylaxe mit Aspirin, Heparin und Folsäure aufgrund der Vorgeschichte (Z. n. PE, Z. n. H mit Tod des Kindes in der 25. SSW, Z. n. 3 x Sectio). Die Dopplermessungen waren nie pathologisch. Nach dem Einbruch des H wurde bei einem Labor mit Thrombozyten im Normalbereich, AST und ALT erhöht, das Kind sofort entbunden. Die Mutter wurde nach sechs Tagen ohne intensivmedizinische Überwachung oder Entwicklung von zusätzlichen Komplikationen post partum entlassen.

Die zweite erkrankte Patientin aus Gruppe +P hatte eine schwere PE mit IUGR und zusätzlich noch ein H. Als Risikofaktoren wies sie eine Homocysteinämie und eine heterogene MTHFR - Mutation auf.

Nach der PE mit der ausgeprägten intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR) in der 33. Schwangerschaftswoche, entwickelte sie noch das H ebenfalls in der 33. Schwangerschaftswoche. In der 32 + 3 Schwangerschaftswoche wurde ein Kaiserschnitt aus maternaler und kindlicher Indikation bei einem pathologischen CTG (unregelmäßige Herzfrequenz mit Wechsel zwischen Bradykardie und Tachykardie) und schwerer PE vorgenommen. Die Schwangere erhielt die Prophylaxe mit Aspirin, Heparin und Folsäure aufgrund der Vorgeschichte (Z. n. H, Z. n. IUGR). Als antihypertensive Therapie wurde Ebrantil® verabreicht. Nach dem Ausbruch der PE wurde die Lungenreifung mit Celestan® durchgeführt. Die Dopplermessungen waren nie pathologisch. Bei einem Labor von normalen Thrombozyten und erhöhten Transaminasen wurde das Kind sofort nach Diagnosestellung entbunden. Die Mutter wurde nach fünf Tagen ohne zusätzliche Komplikationen entlassen. Das Neugeborene wurde aufgrund extremer Unreife auf die Frühgeburtensstation verlegt und überwacht.

3.3 Geburtsmodus

Beim Geburtsmodus wird unterschieden zwischen vaginaler Entbindung, primärer Sectio oder sekundärer Sectio, wobei die sekundäre Sectio nur unter bestimmten Bedingungen indiziert ist wie zum Beispiel Geburtsstillstand, pathologisches CTG oder diversen Geburtskomplikationen.

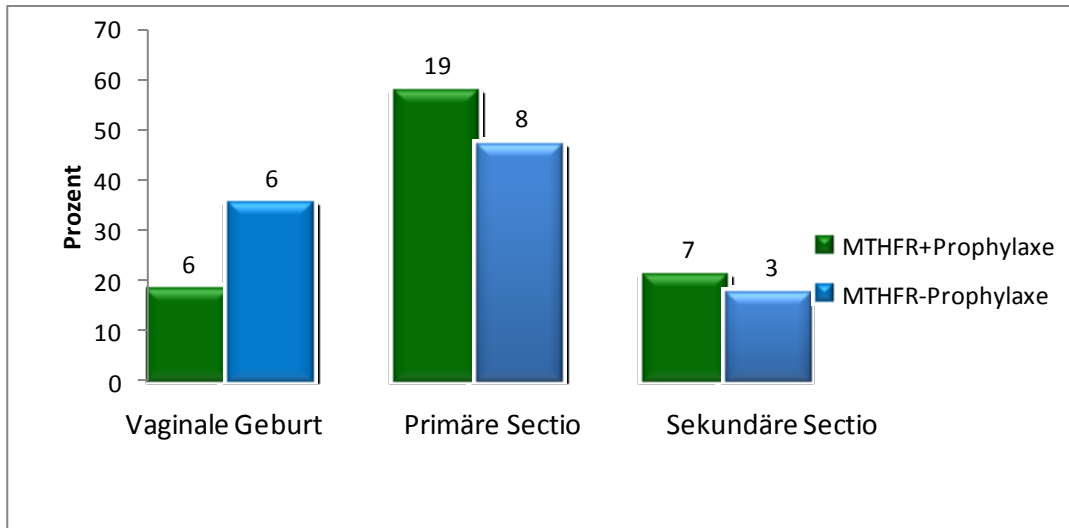


Abbildung 3.4. Geburtsmodus

Vaginal entbunden hatten in der Gruppe +P sechs Schwangere (18,2%) und in der Gruppe -P (35,3%) ebenso sechs Schwangere.

Primäre Sectiones, also geplante Kaiserschnitte, gab es in der Gruppe +P bei 19 (57,6%) Patientinnen und in der Gruppe -P bei acht (47,1%) Patientinnen.

Eine sekundäre Sectio hatten in der Gruppe +P sieben Frauen (21,2%) und in der Gruppe -P – drei Frauen (17,6%).

3.4 Kindliches Outcome

In Gruppe +P gab es 29 Geburten (davon 2 Totgeburten) und in Gruppe -P gab es 22 Lebendgeburten. Zwillingschwangerschaft gab es keine.

3.4.1 IUGR

Entwickeln sich die Feten unterhalb der 10. Perzentile wird der Begriff „small for gestational age“ verwendet.

Die IUGR (intrauterine growth restriction), als Zeichen einer Wachstumsretardierung ist definiert als Gewicht unter der 5. Perzentile.

Hauptursache dafür ist eine plazentare Mangelernährung, die durch erhöhte Widerstände im plazentaren Gefäßbett verursacht wird (pathologischer Uterinadoppler).(43)

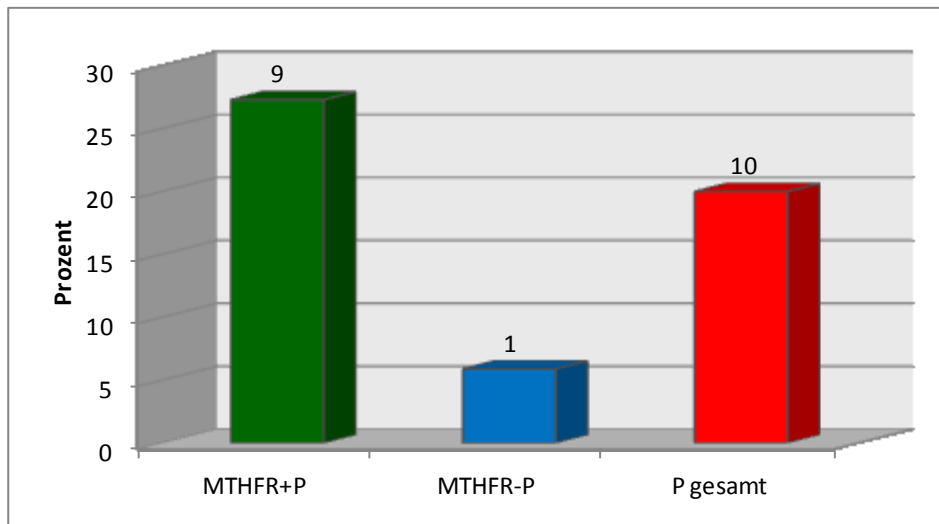


Abbildung 3.5. Auftreten der IUGR

In der Gruppe +P hatten von den 33 Kindern 27,3% die IUGR und in der Gruppe -P wurde bei 5,9% von insgesamt 17 Kindern die IUGR festgestellt.

Der Unterschied in den beiden Gruppen war mit $p= 0,139$ nicht signifikant.

In der Gesamtgruppe ($n=50$) hatten 20% die IUGR.

Vergleicht man die IUGR mit den Parametern des mütterlichen Outcomes, das heißt Auftreten einer PE, E oder H, kommt man zu folgenden Ergebnissen:

In Gruppe +P traten bei 21,2 % eine PE der Mutter auf und die IUGR des Kindes. Bei 3% gab es das H der Mutter in Kombination mit der IUGR des Kindes.

In Gruppe -P entwickelte sich bei keiner Schwangeren die IUGR in Kombination mit der PE, E oder H.

3.4.2 Frühgeburt

Eine Frühgeburt ist definiert als Entbindung vor der vollendeten 38. Schwangerschaftswoche.

Es wurde eine weitere Unterteilung in vier Gruppen vorgenommen:

- SSW 24 – 28 (extreme Frühgeburt)
- SSW 29 – 32 (Frühgeburt)
- SSW 33 – 37 (späte Frühgeburt)
- SSW 38 - 42 (Geburtstermin)

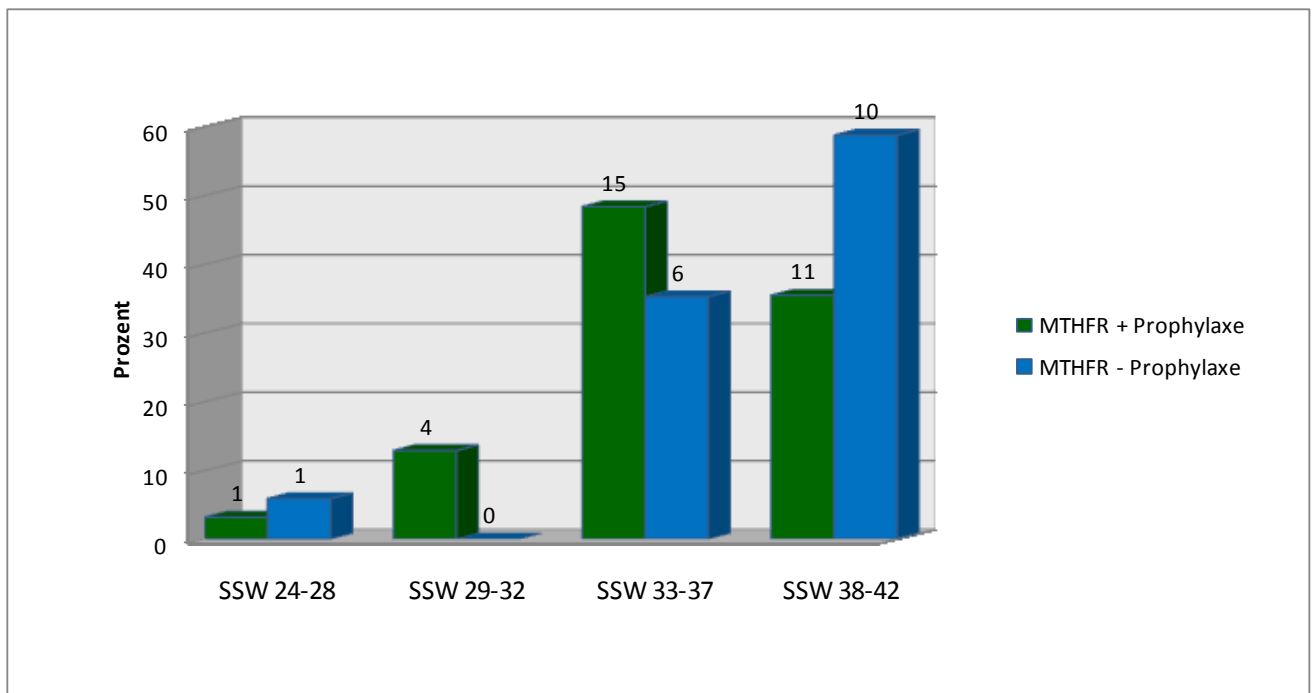


Abbildung 3.6. Rate an Frühgeburten

Für die beiden Gruppen sieht die Aufteilung folgendermaßen aus:

In SSW 24 – 28 wurden 3,2% in Gruppe +P geboren und 5,9% in Gruppe -P.

In SSW 29 – 32 kamen 12,9% in Gruppe +P und in 0% in Gruppe -P zur Welt.

In SSW 33 – 37 wurden 48,4% in Gruppe +P und 35,3% in Gruppe -P entbunden.

In SSW 38 – 42 kamen 35,5% in Gruppe +P und in 58,8 % in Gruppe -P termingerecht zur Welt.

3.4.3 IUFT / Tod

Der Intrauterine Fruchttod, also ein Absterben des ungeborenen Kindes im Mutterleib kam in Gruppe +P zweimal vor und in Gruppe -P nie.

Die eine Patientin hatte als Risikofaktoren neben der heterozygoten MTHFR - Mutation, den Nikotinabusus und psychische Verhaltensstörungen.

Zuvor hatte sie bereits fünf Schwangerschaften, wobei davon zwei Lebendgeburten, zwei Totgeburten, sowie ein Abort resultierten:

- 1994 hatte sie im 7. Monat eine Totgeburt
- 1995 kam es im 6. Monat zu einem Spät-Abort
- 1996 erlitt sie im 8. Monat erneut eine Totgeburt
- 1997 wurde in Mazedonien ein Kaiserschnitt durchgeführt (Lebendgeburt)
- 2000 hatte sie eine Spontangeburt (Lebendgeburt)

Die Schwangerschaft war anfangs eine normal entwickelte Einlingsschwangerschaft, jedoch wurde in der 33. Schwangerschaftswoche erneut ein IUFT mit grünem Fruchtwasser festgestellt.

Die Schwangere erhielt die Prophylaxe mit Aspirin, Heparin und Folsäure aufgrund der Vorgeschichte (Z. n. 3 x IUFT, Z. n. PE). Eine antihypertensive Therapie hatte sie nicht. Die Dopplermessungen waren nie pathologisch. Laborchemisch zeigten sich in der 33. Schwangerschaftswoche (32 + 6) keine Auffälligkeiten.

Zur Austreibung der Frucht wurde Cyprostol® und Propress® verabreicht. Die Mutter wurde nach drei Tagen entlassen.

Die andere Patientin wies als Risikofaktoren eine heterozygote MTHFR-Mutation, sowie ein Antiphospholipid-Syndrom und einen systemischen Lupus Erythematoses auf. Weiters erkrankte sie im Jahre 1999 an einer Lungenembolie.

In der 37. Schwangerschaftswoche wurde ein Kaiserschnitt aus maternaler und kindlicher Indikation bei suspektem CTG, Verdacht auf fetale Hypoxie, abnormer fetaler Herzfrequenz und Nabelschnurumschlingung des Halses vorgenommen. Die Schwangere erhielt seit der 15. Schwangerschaftswoche die Prophylaxe mit Aspirin, Heparin und Folsäure auf Grund der Vorgeschichte (Antiphospholipid – Syndrom, Z. n. PE, Z. n. H, Z. n. IUGR und Z. n. Plazentainsuffizienz). Die Dopplermessungen waren nie pathologisch, ebenso das Labor (Thrombozyten, AST, ALT).

Das Kind verstarb aber nach einer kardiopulmonalen Reanimation an einer schweren Asphyxie mit einem initialen APGAR - Score von 0 / 0 / 0 auf der Intensivstation.

Die Mutter wurde nach zwei Tagen ohne weitere Komplikationen entlassen.

3.4.4 Untergewicht

Die Neugeborenen werden in drei Gewichtsklassen eingeteilt:

- für das Gestationsalter zu kleine Neugeborene („small for gestational age“; unter der 10. Perzentile)
- normalgewichtige
- für das Gestationsalter zu große Neugeborene („large for gestational age“ ; oberhalb der 90. Perzentile) (16)

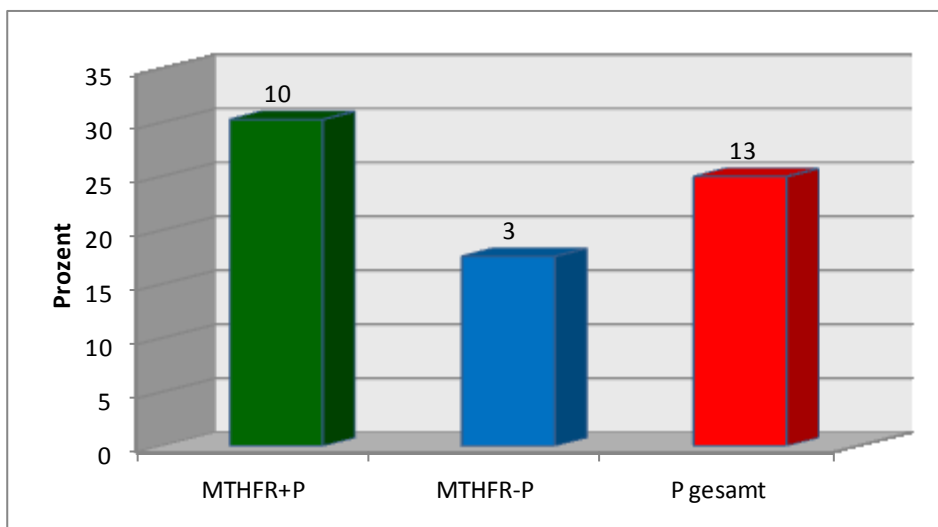


Abbildung 3.7. Auftreten von untergewichtigen Neugeborenen

In Gruppe +P waren 30,3% untergewichtig und in Gruppe -P 17,6%. Insgesamt wurden 25% der Neugeborenen als untergewichtig klassifiziert.

3.4.5 Asphyxie

Als Asphyxie wird ein Sauerstoffmangel vor, unter oder nach der Geburt bezeichnet und hat eine Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose ($\text{pH} < 7,30$) zur Folge. (1)

In Gruppe +P erlitten zwei Neugeborene eine Asphyxie, wobei eines davon später verstarb. In Gruppe -P wurde nur ein Neugeborenes asphyktisch.

Gruppe +P:

Bei dem verstorbenen Kind hatte die Mutter eine heterozygote MTHFR-Mutation und zusätzlich ein Antiphospholipid-Syndrom. Neben dem asphyktischen Zustand, war

das Kind auch noch untergewichtig und frühgeburtlich (36+4, prim.Sectio). Die Mutter entwickelte aber keine PE, E oder H.

Die Patientin wurde bereits weiter oben unter der Kategorie IUFT / Tod beschrieben.

Beim zweiten Neugeborenen hatte die Patientin als Risikofaktoren eine heterozygote MTHFR – Mutation. Des Weiteren erlitt die Patientin bereits in den fünf vorangegangenen Schwangerschaften vier Aborte:

- Notsectio 2005 in der 29. SSW (Tod des Kindes 7 Tage post partum aufgrund von early onset PE, H, IUGR)
- Abortus incompletus 2006
- Spontangeburt 2007 in der 41. SSW
- Abortus incompletus 2008
- Abortus completus 2009

In der 42. Schwangerschaftswoche wurde ein sekundärer Kaiserschnitt aus maternaler und kindlicher Indikation bei Übertragung und einem pathologischen CTG, drohender intrauteriner Asphyxie und Nabelschnurumwicklung des Halses vorgenommen. Die Schwangere erhielt von Beginn der Schwangerschaft an die Prophylaxe mit Aspirin, Heparin und Folsäure aufgrund der Vorgeschichte (Z. n. PE, Z. n. H, Z. n. 1x Tod, Z. n. 3 x Abort). Die Dopplermessungen und die laborchemischen Messungen waren nie pathologisch. Laborchemisch zeigten sich weder bei Kontrollterminen noch kurz vor der geplanten Entbindung Auffälligkeiten. Die Mutter wurde nach 5 Tagen ohne zusätzliche Komplikationen post partum entlassen.

Gruppe –P:

Das asphyktische Neugeborene aus Gruppe -P wurde ebenfalls mittels sekundärer Sectio cesarea (41.SSW) entbunden.

Als Risikofaktoren wies sie eine heterogene MTHFR - Mutation auf.

In der 41. SSW erlitt die Patientin eine Uterusruptur mit darauffolgendem pathologischen CTG. In der 40+4 Schwangerschaftswoche wurde ein sekundärer Kaiserschnitt aus maternaler und kindlicher Indikation bei oben erwähnten Indikationen und einem echten Nabelschnurknoten vorgenommen. Die Schwangere

erhielt nicht die Prophylaxe mit Aspirin, Heparin und Folsäure. Sie gehörte aber aufgrund der Vorgeschichte Z. n. H zur Hochrisikogruppe.

Die Dopplermessungen waren nie pathologisch.

Das Kind hatte einen APGAR – Score von 0 / 5 / 6, einen Nabelschnur-pH von 6,68 und Base Excess von -18,6, worauf es mit der Diagnose Azidose direkt auf die Frühgeburtenstation verlegt wurde.

Das Labor der Mutter (Thrombo, AST; ALT) war initial ohne pathologische Parameter.

Die Patientin entwickelte aufgrund des hohen Blutverlustes im Wochenbett eine Anämie mit dem Hb9,4 g / dl.

Die Mutter wurde nach 7 Tagen in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen. Das Kind befand sich zum Zeitpunkt der Entlassung der Mutter noch auf der Frühgeburtenstation.

3.4.6 Infektion

Von allen 50 Patientinnen gab es eine Infektion und diese war in Gruppe +P.

Als Risikofaktoren wies die Patientin eine homozygote MTHFR - Mutation auf.

Nach dem Einbruch der Infektion in der 39+5 Schwangerschaftswoche wurde die Schwangere mit dem Augmentin 2,2 g i.v. behandelt. Wenige Stunden nach der Diagnose wurde ein sekundärer Kaiserschnitt aus maternaler und kindlicher Indikation bei pathologischem CTG, drohender Asphyxie und grünem Fruchtwasser (Verdacht auf Amnioninfektionssyndrom) durchgeführt. Die Schwangere erhielt seit der 28+3 Schwangerschaftswoche die Prophylaxe mit Aspirin, Heparin und Folsäure aufgrund des Verdachtes auf Pulmonalarterienembolie zu diesem Zeitpunkt und Hochrisikoschwangerschaften in der Vorgeschichte. Eine antihypertensive Therapie wurde nicht verabreicht. Die Mutter wurde zusammen mit ihrem Neugeborenen nach 5 Tagen ohne zusätzliche Komplikationen post partum nach Hause entlassen. Ihr wurde empfohlen die Heparin – Therapie für sechs Wochen weiterzuführen.

3.5 Komplikationen

Unter dem Kriterium „Komplikationen“ untersuchte ich das Auftreten der Punkte „vorzeitige Plazentalösung“, „Thrombose / Embolie“ und „Hypertonie im Wochenbett“

Weder in Gruppe +P noch in Gruppe -P kam es bei einer von den Schwangeren zu *vorzeitiger Plazentalösung*.

Die Komplikation einer *Thrombose* oder *Embolie* ereignete sich nie in Gruppe +P und einmal in Gruppe -P.

Die Patientin hatte als Risikofaktoren einen Protein S Mangel und eine heterozygote MTHFR-Mutation. In der 18.SSW erlitt die Patientin eine tiefe Beinvenenthrombose in beiden Unterschenkeln (TVT Grad 1) und wurde ab diesem Zeitpunkt mit Heparin behandelt.

Seit dem Beginn der Schwangerschaft erhielt die Patientin eine Monotherapie mit Aspirin aufgrund der Vorgeschichte „Zustand nach IUFT in der 25.SSW“.

Die Indikation zur primären Sectio wurde wegen einer doppelten Nabelschnurumschlingung um den Hals in der 38+0 SSW gestellt.

Die Patientin konnte zusammen mit ihrem Neugeborenen nach fünf Tagen ohne weitere Komplikationen post partum entlassen werden. Ihr wurde angeraten, die Heparin – Therapie in den nächsten sechs Wochen fortzuführen.

Erhöhte Blutdruckwerte (*Hypertonie*) *im Wochenbett* wiesen 36,4% der Patientinnen in Gruppe +P und 11,8% in Gruppe -P auf.

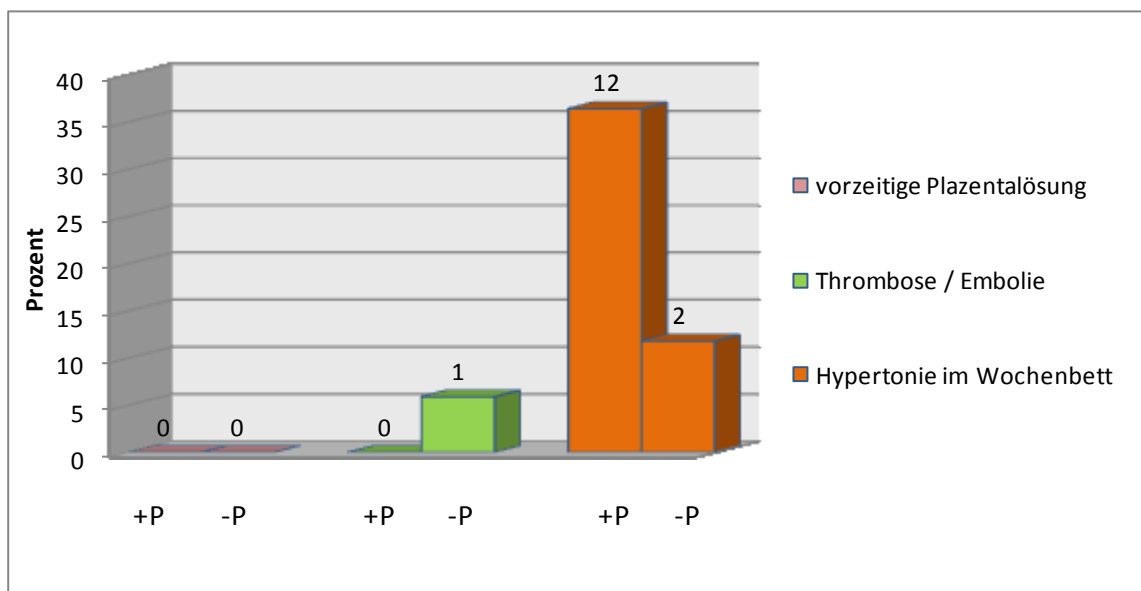


Abbildung 3.8 Auftreten von Komplikationen

3.6 MTHFR-Mutation

Insgesamt hatten 49 von 50 Patientinnen (98%) die MTHFR-Mutation, wobei 38 die heterozygote Form (78%) und 11 die homozygote Form (22%) hatten.

Von allen Schwangeren mit Mutation bekamen 32 Schwangere die Prophylaxe, das sind 97%.

Frage 1: Wie viele Patientinnen in Gruppe „+P“ mit MTHFR-Mutation ohne Homocysteinämie haben eine PE, E oder H entwickelt und wie viele blieben gesund?

Sieben Patientinnen (24,1%) haben ein PE, E oder H entwickelt und 22 (75,9%) Patientinnen blieben gesund.

Frage 2: Wie viele Patientinnen in Gruppe „-P“ mit MTHFR-Mutation und ohne Homocysteinämie haben eine PE, E oder H entwickelt und wie viele blieben gesund?

Eine Patientin (5,9%) erlitt eine Erkrankung und 16 Patientinnen blieben gesund. (94,1%).

3.7 Homocysteinämie

Nur eine Patientin, hatte einen erhöhten Homocystein-Spiegel ohne MTHFR-Mutation. Diese war der Gruppe +P zugeteilt.

Eine Kombination aus MTHFR-Mutation und Hyperhomocysteinämie hatten drei Patientinnen (6,12%) in ihrer Anamnese.

Die Patientin, die nur die Hyperhomocysteinämie aber keine MTHFR-Mutation hatte, hatte als Risikofaktor eine Nierentransplantation.

In ihrer ersten Schwangerschaft erlitt sie in der 26.Schwangerschaftswoche eine schwere PE, wobei es dem Kind gut geht und es sich normal entwickelt hat.

In der zweiten Schwangerschaft entwickelte sich in der 23.Schwangerschaftswoche als Komplikation ein HELLP-Syndrom.

Beide Schwangerschaften mussten mittels Kaiserschnitt beendet werden.

Frage 3: Wie viele Patientinnen in Gruppe „+P“ mit Homocysteinämie, unabhängig vom MTHFR-Status, haben eine PE, E oder H entwickelt und wie viele blieben gesund?

Alle vier Patientinnen (100%) mit Homocysteinämie erlitten eine PE, E oder H.

4 Diskussion

4.1 Prophylaxe

Alle Patientinnen aus der Gruppe „+P“ erhielten die Prophylaxe, im Gegensatz zu den Patientinnen aus der Gruppe „-P“, in der keine Frau eine Prophylaxe bekam.

Interessant wäre, ob aus der Gruppe „+P“ erneut eine Probandin schwanger geworden ist, um dann diese Schwangerschaft (ohne Prophylaxe) mit der vorangegangenen Schwangerschaft zu vergleichen.

Laut Empfehlungen bekommen in Graz alle Patientinnen mit „Z. n. P/E/H“ oder aber auch Hochrisikoschwangerschaften ASS bis zur 34. SSW. Patientinnen mit Homocysteinämie erhalten zusätzlich niedermolekulare Heparine.(44)

Die WHO – Empfehlungen zur prophylaktischen Wirkung von ASS beruhen auf der Untersuchung der Cochrane Collaboration, die 60 randomisiert kontrollierte Studien mit insgesamt 37 720 Frauen inkludiert. Alle schwangeren Frauen, die ein mittleres bis hohes Risiko hatten, eine Präeklampsie zu entwickeln, wurden in die Studien einbezogen. In diese Hochrisikogruppe wurden sie eingeteilt, wenn sie folgende Risikofaktoren erfüllten: Chronischer Hypertonus, Diabetes Mellitus, eine vorhergehende schwere P, Nierenerkrankungen, Autoimmunerkrankungen oder Mehrlingsschwangerschaften.

Acetylsalicylsäure zeigte in dieser Analyse eine 17% Reduktion des Risikos eine Präeklampsie zu entwickeln. Bei Hochrisikopatientinnen war dieser Effekt noch ausgeprägter.

Keine statistische Signifikanz der Risikoreduktion zeigte sich jedoch bei anderen Outcomes wie zum Beispiel Eklampsie, mütterlicher Tod, vorzeitige Plazentalösung oder IUGR. (45)

Die WHO empfiehlt laut neuesten Veröffentlichungen die Gabe von Acetylsalicylsäure bei jeder Risikoschwangerschaften, da eine deutliche Verbesserung an Outcomes erzielt werden konnte. Der tatsächliche Vergleich mit anderen zukünftig durchgeführten Studien wird aber dadurch erschwert, da keine Probandinnen mehr zur Verfügung stehen werden, die ohne jegliche Therapie sind. Eine Placebo-Gruppe wird es daher in Zukunft nicht mehr geben.

4.2 Mütterliches Outcome

4.2.1 PE / E / H

Die Ergebnisse im Vergleich ergaben, dass in der Gruppe „-P“ um 27,4% seltener eine Erkrankung auftrat, als in Gruppe „+P“: Präeklampsien gab es um 24,4% und HELLP-Syndrome um 6,1% weniger. Eine Eklampsie trat in keiner der beiden Gruppen auf.

Signifikant war jedoch keiner der Unterschiede.

Roberge et al. untersuchte in einer Meta-Analyse das Auftreten von Präeklampsien und zeigte, dass das Verabreichen von ASS vor der 16. SSW eine signifikante Reduktion des Ausbrechens einer early onset Präeklampsie erzielen konnte, jedoch aber nicht einer late onset Präeklampsie.

Beaufils et al. konnte zeigen, dass es sowohl bei der early onset als auch bei der late onset Präeklampsie zu einer Reduktion kam. (RR 0.07) (46)

Trivedi NA untersuchte in einer Studie mit 28237 schwangeren Patientinnen, die in „low risk“ und „high risk“ unterteilt wurden, die Auswirkungen einer „low-dose“ Aspirin Therapie (50 – 150mg/d). Es konnte festgestellt werden, dass es in der Gruppe der Hochrisikopatientinnen zu einer 21% Risikoreduktion eine Präeklampsie zu entwickeln, gekommen ist (RR 0,79). In der Gruppe der „low risk“ Patientinnen konnte aber kein signifikanter Unterschied zwischen der Aspirin-Gruppe und der Placebo-Gruppe festgestellt werden.(47)

4.2.2 Geburtsmodus

Der Vergleich des Geburtsmodus zeigte, dass die Rate an primären Sectiones in beiden Gruppen am höchsten war, jedoch in „+P“ mit 57,6% um circa 10% höher als in Gruppe „-P“ mit 47,15%. Die durchschnittliche Rate an primären Sectiones am LKH Graz liegt bei 12%, also deutlich niedriger als in dieser Untersuchung.

Vaginal entbunden hatten in der Gruppe „+P“ mit 18,2% nur halb so viele, wie in Gruppe „-P“ mit 35,3%. Im Vergleich mit der Durchschnittsrate am LKH Graz (60%) liegen die Ergebnisse aus dieser Untersuchung aber deutlich niedriger.

Sekundäre Sectiones gab es in Gruppe „+P“ nur um 3,6% mehr als in Gruppe „-P“. Die Indikationen zur Durchführung einer sekundären Sectio variieren sehr stark und beruhen meist nicht auf hypertensiven Schwangerschaftskomplikationen. Daher ist ein Vergleich mit der durchschnittlichen Rate am LKH Graz nicht aussagekräftig.

4.3 Kindliches Outcome

4.3.1 IUGR

Beim Vergleich der IUGR zeigte sich ein deutlicher Unterschied in den beiden Gruppen. In Gruppe „+P“ lag die Rate um 21,4% höher als in Gruppe „-P“. Der Unterschied war aber nicht signifikant.

Eine IUGR war am häufigsten mit einer PE vergesellschaftet.

In der Metaanalyse der Cochrane Collaboration zeigte sich bei der Auswertung der Prophylaxe von Präeklampsie mit Aspirin, dass das Risiko für die Entwicklung einer IUGR um 10% reduziert werden konnte. Besonders ausgeprägt scheint der Effekt von Aspirin zu sein, wenn vor der 16. Schwangerschaftswoche damit begonnen wird.
(45)

Trivedi et al. konnte ebenfalls feststellen, dass es in der Hochrisikogruppe zu einer 11% Risikoverminderung des Auftretens einer IUGR kam.(47)

In dieser Untersuchung zeigte sich aber genau das Gegenteil. In der Gruppe, in der die Patientinnen unter anderem Aspirin erhielten (+P), kam es zu einem vermehrten Auftreten von IUGR, im Gegensatz zur Gruppe „-P“.

Facco et al. untersuchte speziell die Relation MTHFR homozygot und IUGR und kam zu keinem signifikanten Ergebnis.(41)

4.3.2 Frühgeburt

Die größte Anzahl an Termingeburten, also zwischen der 38. und 42. SSW, gab es in der Gruppe „-P“. Sie war mit 23,3% höher als in Gruppe „+P“.

Die Mehrzahl der Geburten in Gruppe „+P“ gab es vor der 37. SSW und hier vor allem zwischen der 33. und 37. SSW.

Im Vergleich kann man feststellen, dass in der Gruppe „+P“ weniger Kinder nach der 38. SSW geboren wurden, aber mehr zwischen der 33. und 37. SSW.

Bujold et al zeigte, dass es bei Einnahme von ASS vor der 16. SSW, neben der Verminderung von Präeklampsien und IUGR, ebenso zu einer Reduktion der Frühgeburten vor der 37. SSW mit RR 0,22 kam. Wurde vor der 16. SSW mit der Therapie begonnen, so lag die Prävalenz bei 3,5%. Im Vergleich dazu lag die Prävalenz bei 13,5%, wenn nach der 16. SSW mit der Therapie begonnen wurde.
(48)

Trivedi et al erzielte in seiner Untersuchung eine Risikoreduktion zur Entwicklung einer Frühgeburt in der Hochrisikogruppe um 16% (RR 0,84), jedoch in der Gruppe mit niedrigem Risiko nur um 2% (RR 0,98). (47)

4.3.3 IUFT

Intrauterinen Fruchttod gab es im Gesamtkollektiv bei zwei Schwangerschaften. Beide Fälle waren in der Gruppe „+P“ (6,1%) und wurden weiter oben genauer beschrieben.

Trivedi et al. konnte eine 6% Reduktion des Risikos, jedoch ohne signifikanten Unterschied mit RR 0,94, aufweisen. (47)

4.4 Limitationen und Schlussfolgerungen

Diese retrospektive Auswertung von Daten vom LKH Graz in den Jahren 2006 – 2012 hatte eine Gesamtzahl von 50 Patientinnen. Obwohl die Patientinnen nur in zwei Untergruppen unterteilt wurden, ist die Fallzahl zu klein, um signifikante Unterschiede zu finden und damit belegbare Aussagen zu treffen.

Nachteil der Datenauswertung ist, dass alle Patientinnen bereits ein Ereignis einer Präeklampsie, Eklampsie oder eines HELLP-Syndroms hatten und deshalb von Beginn der Schwangerschaft mit Aspirin anbehandelt wurden, egal ob sie der Gruppe „+P“ oder „-P“ zugeteilt waren. Des Weiteren erhielten alle Patientinnen mit Homocysteinämie noch zusätzlich niedermolekulare Heparine als Therapie. Es existiert daher keine Kontrollgruppe, durch die man Rückschlüsse über das Outcome ziehen könnte.

Bezogen auf verschiedene Literaturangaben ist es noch immer nicht ganz geklärt, ob Thrombophilien bzw. die MTHFR-Mutation eine bedeutende Rolle in der Entstehung von hypertensiven Schwangerschaftskomplikationen spielen oder nicht. (37, 45)

Pogliani et al hat in seiner Studie eine Analyse mit 42 Risikopatientinnen, von denen alle die homozygote MTHFR-Mutation hatten, durchgeführt. Als Therapie erhielten alle Patientinnen Folsäure, Acetylsalicylsäure und LWMH. Sechs Schwangerschaften wurden vorzeitig durch den Tod des Kindes beendet. Von den 36 Neugeborenen hatte keines neurologische Risikofaktoren aufgewiesen, aber es erlitten 14 davon Komplikationen (epileptische Anfälle, intraventrikuläre oder intraparenchymatöse

Blutungen etc.). Die homozygote MTHFR-Mutation geht meist mit einer leichten Hyperhomocysteinämie und damit mit einer Reihe von Entwicklungsstörungen einher. Aber auch, wenn der Homocystein-Spiegel normale Werte zeigte, traten annähernd gleich viele Fälle auf.(49)

Obwohl die Patientinnen in dieser Studie eine Dreifachkombination an Prophylaktika erhielten gab es doch eine hohe Zahl an neurologischen Komplikationen.

Cao et al untersuchte in einer Meta-Analyse den Zusammenhang zwischen MTHFR-Mutation und frühzeitigem Abort. Er konnte zeigen, dass ein signifikante Erhöhung des Risikos bei Frauen aus Ostasien mit MTHFR-Mutation vorliegt ($p=0,0004$). In der kaukasischen Rasse konnte dies nicht belegt werden. (50)

Die Ergebnisse der beiden Gruppen „+P“ und „-P“ zeigten, dass nicht in allen Punkten die Prophylaxe positive Effekte auf das mütterliche und kindliche Outcome haben.

Sowohl beim mütterlichen als auch beim kindlichen Outcome schnitt die Gruppe „-P“ besser ab, als die Gruppe „+P“. Der weiter oben genannte Nachteil der Studie muss bei dieser Auswertung aber berücksichtigt werden und somit können die beiden Gruppen nur bedingt miteinander verglichen werden.

Referenzen

1. Stauber M, Weyerstahl T. Duale reihe gynäkologie und geburtshilfe. Thieme Verlag KG, editor. ; 2007.
2. ACOG COP. Practice bulletin # 33: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol. 2004;99(1):159-67.
3. Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A. Gynäkologie und geburtshilfe. Georg Thieme Verlag KG, editor. ; 2008.
4. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet. 2005 Feb 26-Mar 4;365(9461):785-99.
5. Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Schwangerschaftshochdruck / Gestose der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.v. (DGGG). Diagnostik und therapie hypertensiver schwangerschaftserkrankungen. . 2010.
6. Leuwer M, Zuzan O, Trappe HJ, Marx G. Checkliste interdisziplinäre intensivmedizin. Georg Thieme Verlag; 2009.
7. Kirkpatrick CA. The HELLP syndrome. Acta Clin Belg. 2010 Mar-Apr;65(2):91-7.
8. Wacker J. Präeklampsie und hypertensive schwangerschaftserkrankungen. Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe. 2007:115-27.
9. Feige A, Rempen A, Würfel W, Jawny, Rohde A. Frauenheilkunde. 3.Auflage ed. Urban & Fischer, editor. ; 2006.
10. Gruber S. Basics gynäkologie und geburtshilfe. 3.Auflage ed. Elsevier, Urban & Fischer; 2009.
11. Schmidt M, Kimmig R. Pathophysiology of preeclampsia. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch. 2007;47(4):199-204.
12. Rath W. Erkrankungen in der schwangerschaft. Georg Thieme Verlag; 2004.
13. Pabinger I. Thrombophilia. Hamostaseologie. 2004 Nov;24(4):234-41.
14. Medizinisches Labor Bremen Wittke, Gerritzen und Partner. Thrombophiliediagnostik.
15. Merriman L, Greaves M. Testing for thrombophilia: An evidence-based approach. Postgrad Med J. 2006 Nov;82(973):699-704.
16. Dahlback B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. Blood. 2008 Jul 1;112(1):19-27.
17. Zotz RB, Sucker C, Gerhardt A. Thrombophilia in pregnancy: Venous thromboembolism, fetal loss, preeclampsia, intrauterine growth restriction. Hamostaseologie. 2008 Dec;28(5):455-64.

18. Rath W. Pre-eclampsia and inherited thrombophilia: A reappraisal. *Semin Thromb Hemost.* 2011 Mar;37(2):118-24.
19. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Hamostaseologie.* 2008;28(3):130-4.
20. Bennett SA, Bagot CN, Arya R. Pregnancy loss and thrombophilia: The elusive link. *Br J Haematol.* 2012 Jun;157(5):529-42.
21. Rabe T, Luxembourg B, Ludwig M, Dinger J, Bauersachs R, Rott H, et al. Kontrazeption & thrombophilie-eine stellungnahme der deutschen gesellschaft für gynäkologische endokrinologie und fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e. V. und des berufsverbands für frauenärzte (BVF) eV. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie.* 2012;9(1):20-63.
22. Conard J, Horellou MH, Samama MM. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2003 Apr;29(2):131-42.
23. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: A systematic review. *Br J Haematol.* 2006 Jan;132(2):171-96.
24. Facco F, You W, Grobman W. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: A meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2009 Jun;113(6):1206-16.
25. Jamal A, Hantoshzadeh S, Hekmat H, Abbasi S. The association of thrombophilia with fetal growth restriction. *Arch Iran Med.* 2010 Nov;13(6):482-5.
26. Rabe T, Ludwig M, Luxembourg B, Bauernsachs R. Thrombophilie in der gynäkologie und geburtshilfe. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie.* 2009;4:156-64.
27. Eldibany MM, Caprini JA. Hyperhomocysteinemia and thrombosis: An overview. *Arch Pathol Lab Med.* 2007 Jun;131(6):872-84.
28. Diedrich K, Holzgreve W, Jonat W, Schultze-Mosgau A, Schneider K, Weiss J. *Gynäkologie und geburtshilfe.* 2. Auflage ed. Springer Verlag, editor. Heidelberg: ; 2007.
29. Schneider H, Husslein P, Schneider K, editor. *Die geburtshilfe.* 4. Auflage ed. Heidelberg: Springer; 2011.
30. Cervar-Zivkovic M, Mörtl M, Holzappel-Bauer M, Mayer-Pickel C, Ulrich D, Stern C, et al. Hypertonie in der schwangerschaft - leitlinien des universitätsklinikums graz, abteilung für geburtshilfe. . 2010.
31. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. . 2011.
32. Roberge S, Villa P, Nicolaidis K, Giguere Y, Vainio M, Bakthi A, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(3):141-6.
33. Trivedi NA. A meta-analysis of low-dose aspirin for prevention of preeclampsia. *J Postgrad Med.* 2011 Apr-Jun;57(2):91-5.

34. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. 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.
35. Pogliani L, Muggiasca L, Arrigoni L, Rossi E, Zuccotti G. Maternal methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) homozygosity and neonatal outcome: Follow-up of 42 pregnancies at risk. *J Child Neurol.* 2010 Jun;25(6):701-4.
36. Cao Y, Xu J, Zhang Z, Huang X, Zhang A, Wang J, et al. Association study between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and unexplained recurrent pregnancy loss: A meta-analysis. *Gene.* 2013 Feb 10;514(2):105-11.