

Venenthrombose und Lungenembolie

Heparin bei der assistierten Reproduktion

2004

Klaus Fiedler, Wolfgang Würfel

Kinderwunsch Centrum München-Pasing

Eur J Med Res

Abstract: Störungen des embryomaternalen Dialogs, also Implantationsstörungen, betreffen nur ein relativ geringes Kollektiv von Paaren. Treten diese Störungen auf, so werden sie klinisch durch rezidivierende Spontanaborte (RSA) oder – im Rahmen eines IVF- oder ICSI-Programms – im Sinne repetitiver Implantationsfehler (RIF) offenbar. Das Antiphospholipidsyndrom (APL) ist das einzig klinische Syndrom, das bei Patientinnen mit wiederholten Abgängen im Konsens definiert ist (Definition: positiver Nachweis von Antikardiolipinantikörpern und/oder Lupus Antikoagulans plus klinischer Symptomatik). Da Antiphospholipidantikörper direkte Wirkung auf die Blutgerinnung besitzen (Zunahme der Gerinnung) ist Heparin hier gut in die Behandlung eingeführt und sein Nutzen mittlerweile unbestritten. Für RIF gibt es keine überstimmende Definition eines Antiphospholipidsyndroms wengleich auch hier grundsätzlich anzunehmen ist, dass ein solches besteht. Der Nutzen von Heparin (und ASS) ist hier nicht eindeutig belegt, wengleich die Mehrzahl der Untersuchungen einen solchen bejaht; auch in unserem eigenen Kollektiv ist dies der Fall. Neben dem gut untersuchten Antikardiolipinantikörpern gibt es noch andere Antikörper gegen Phospholipide. Ihre Bedeutung ist bis heute nicht annähernd so gut untersucht wie die der Antikardiolipinantikörper, ebenso ist unklar ob der Einfluss von Heparin tatsächlich etwas bringt. Ausdruck einer Auto sensibilisierung kann auch das Auftreten anderer Antikörper, wie z.B. antinukleärer Antikörper (ANA), Thyreoglobinantikörper (TAK), Thyreoperoxidaseantikörper (TPO) usw. sein. Eine international anerkannte Definition eines Syndroms gibt es nicht, am ehesten haben die antithyreoidalen Antikörper noch eine Bedeutung. Hier kommen auch die meisten Studien zu der Überzeugung dass der Einsatz von Heparin einen Nutzen mit sich bringt, was wir auch in unserem Kollektiv so bestätigen können. Dabei scheint nicht das Auftreten von Antikörpern per se pathophysiologisch von Bedeutung zu sein, sondern vielmehr die Frage, ob dem akut auch noch eine pathologische Aktivierung des Immunsystems zugrunde liegt (oder ob man es nur mit Seronarben zu tun hat). Insofern könnte das Reproductive Autoimmunfailure Syndrome tatsächlich existieren, aber nicht dann, wenn irreguläre Autoantikörper auftreten, sondern wenn dem auch akut eine entsprechende pathologische Immunantwort zugrunde liegt. Ist diese nachgewiesen, dann ist jedoch nicht unbedingt die Gabe von Heparin in erster Linie zu sehen, sondern eher Maßnahmen zur Equilibrierung des Immunsystem. Gerinnungsstörungen, insbesondere Thrombophilien, führen gerne zu RSA und wohl auch RIF. Die wesentlichsten Störungen

sind der Antithrombin-III-Mangel, die Faktor-V-Leiden-Mutation bzw. die Prothrombinmutation. Weniger häufig und wichtig sind Aktivitätsminderungen von Protein S und C sowie Faktor XII und XIII Defizite. Der Nutzen einer Heparin/ASS-Behandlung ist bei den Gerinnungsstörungen unterschiedlich gut belegt, meistens ausreichend. Heparin vermindert hier nicht nur die Häufigkeit von Aborten sondern – auch im Verlauf der späteren Schwangerschaft – Retardierungen, Frühgeburtlichkeitssituationen und Präeklampsien. Heparin hat als körpereigene Substanz nicht nur eine Bedeutung für die Blutgerinnung, sondern spielt direkt oder indirekt (z.B. über Heparinsulfatproteoglykane oder den Heparin-binding-EGF) eine Bedeutung für die Adhäsion der Blastozyste an der endometrialen Oberfläche und den anschließenden Invasionsprozess. Tatsächlich hat eine längerfristige Gabe von Heparin (14 Tage) in unserem Patientengut eine Steigerung der Schwangerschaftsrate ergeben, was in dieser Hinsicht gedeutet werden kann; eine kürze Gabe von Heparin war ohne Bedeutung.

Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland werden jährlich zwischen 13.000 und 14.000 Kinder geboren, deren Zeugung durch ART (artifizielle Reproduktionstechniken) erfolgte; dies sind etwa 2% der Lebendgeburten in der Bundesrepublik Deutschland. Rechnet man alle Maßnahmen der Fortpflanzungsmedizin zusammen, so dürfte die daraus resultierende Anzahl der geborenen Kinder jährlich bei etwa 60.000 bis 70.000 liegen, also bei ca. 10% der Lebendgeburten.

IVF oder ICSI fokussieren auf bestimmte Indikationen, wie z.B. irreparable tubare Läsionen oder eine ausgeprägte männliche Subfertilität. Sie haben keine Bedeutung, wenn die Ursache der Sterilität bzw. Subfertilität in Interaktionsproblemen zwischen der Mutter in spe und dem Embryo besteht (Implantationsproblematik). Berücksichtigt man, dass etwa 2,5 Mio Paare in der Bundesrepublik Deutschland unfreiwillig kinderlos sind, so wird klar, dass das zahlenmäßig geringe Kollektiv von Paaren mit Implantationsstörungen [8] in der ärztlichen Praxis der Fortpflanzungsmedizin eben doch eine nicht zu unterschätzende Bedeutung hat: zum einen trifft man es in der Form von Patientinnen mit wiederholten Abgängen (rezidivierende Spontanaborte (RSA) oder chronisch habituelle Aborte (CHA)), aber auch in Form von Patientinnen, die – trotz technisch einwandfrei ausgeführter IVF- oder ICSI-Behandlungen – nicht konzipieren.

Warum Heparin?

Das Antiphospholipidsyndrom (APL) ist das einzige klinische Syndrom, das bei Patientinnen mit wiederholten Abgängen (RSA) im Konsensus definiert ist. (Inter-

national Statement on Preliminary Criteria for the Classification of the Antiphospholipid-Syndrom [70]. Ähnliches gilt auch für den klinischen Lupus erythematosus [10, 15, 20, 35, 45, 55]. Berücksichtigt man die Pathophysiologie, die Antiphospholipid-Antikörper entfalten, dann liegt es auf der Hand, eine Therapie mit einer Herabsetzung der Blutgerinnung durchzuführen. Vor diesem Hintergrund hat Heparin Eingang in die Behandlung gefunden [10, 15, 45, 55, 73]. Sein Nutzen ist mittlerweile unbestritten, während der Einsatz anderer Substanzen wie z.B. ASS, Prednisolon oder Immunglobuline nicht als gesichert anzusehen ist [59].

Vor diesem Hintergrund wird klar, warum Heparin nun auch eingesetzt wird, wenn es im Rahmen von ART wie z.B. bei IVF oder ICSI wiederholt zu keinen Implantationen kommt (repetitive Implantationsfehler (RIF)) und gleichzeitig Antiphospholipidantikörper (IgG, IgM und/oder Lupus Antikoagulans) vorliegen [59].

Antiphospholipidsyndrom und ART

Antiphospholipidantikörper haben vielfache Wirkungen: da sie praktisch an alle Zellmembranen binden können [68], ist dies wohl auch an der ovarialen Oberfläche, im Föllikel, an der Granulosazellen und auch an den Spermatozoen möglich [11, 51]. Nach oder während der Implantation ist eine solche Interaktion mit dem Syncytio- bzw. dem Cytotrophoblasten [12, 15] gut vorstellbar und auch nachgewiesen [29, 37]. Von Bedeutung ist auch die Fähigkeit von Antiphospholipidantikörpern, einen direkten Einfluss auf eine akzelerierte Blutgerinnung vor Ort zu nehmen, was im Falle der Implantation z.B. einer vermehrten Thrombosierung der kleinen Blutgefäße führt [9].

Eine Zusammenstellung in Ghazeri und Kutch [25] (s. Tabelle1) gibt einen guten Überblick über die Untersuchungen, die sich mit den prozentualen Verteilungen von Antiphospholipidantikörpern bei IVF-Patientinnen (und in den Kontrollgruppen) beschäftigt [36, 63].

Zwischen 1998 und 2002 haben wir in unserem eigenen Kollektiv von IVF- und ICSI-Patientinnen bei insgesamt 4481 behandelten Patientinnen mit 7910 Transferzyklen lediglich in etwa 5% APAs nachweisen können. Auch wenn diese Untersuchung aus Kostengründen nicht systematisch durchgeführt wurde (sondern nur bei entsprechenden anamnestischen Hinweisen) ist die Prävalenz bei uns deutlich niedriger als in den angeführten Studien (15 bis 45%).

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die wesentlichen Studien zum Thema Antiphospholipidantikörper sowie Heparin / ASS-Behandlung. Bemerkenswerterweise ist die Schwangerschaftsrate dann höher, wenn Antiphospholipidantikörper vorliegen: der Nutzen einer Heparin- bzw. ASS-Behandlung bleibt unklar, gleichwohl ist die Schwangerschaftsrate in der Behandlungsgruppe höher als in der Nichtbehandlungsgruppe. Durch diese Übersicht lässt sich ein Nutzen einer Heparin-/ASS-Behandlung

*Tabelle 1. Positive APA bei Frauen mit in-vitro Fertilisation verglichen mit der Kontrollgruppe.**

Studie	IVF Patientinnen		Kontrollen	
	N	%	N	%
Sher et al. 1994	429	45	NA	
Gleicher, 1994	105	28	NA	
Birkenfield, 1994	139	25	NA	
Schenk, 1996	90	48	NA	
Birdsall, 1996	240	15	NA	
Kaider, 1996	42	26,2	42	4,8
Balash, 1996	49	25	49	0
Kowalik, 1997	525	18		
Coulam, 1997	312	22,1		5
Kutteh, 1997	191	18,8	200	5,5
Denis, 1997	793	28	NA	
Eldar-Geva, 1999	173	37	NA	
Kaider, 1999	122	27,9	105	6
Chilcott, 2000	380	23,4	NA	

* Zahl bezogen auf die Gesamtzahl der auf APA getesteten Frauen; % bezeichnet den Anteil der positiv getesteten Frauen (Aus: Ghazeeri & Kutteh, 2002 [25]).

handlung beim Antiphospholipidsyndrom nicht nachweisen; es stellt sich jedoch die Frage, ob Heparin und/oder ASS vielleicht darüber hinaus eine positive Wirkung haben, also unabhängig von einem Antiphospholipidsyndrom.

Überhaupt ist hier einzuwenden, dass nur danach unterschieden wurde, ob Antiphospholipidantikörper vorliegen oder nicht [13]. Dieser Nachweis ist jedoch für die Definition eines Antiphospholipidsyndroms allein schon bei RSA nicht ausreichend (siehe oben).

Die Definition eines Antiphospholipidsyndroms bei RIF könnte z.B. so aussehen:

- Alter unter 35 Jahren
- normal responder (größer oder gleich 8 Eizellen in einem langen GnRH-Agonisten Protokoll nach 150 I.E. FSH oder HMG für zehn bis zwölf Tage);
- Fertilisationsrate mehr als ca. 60 %.
- Transfer von zwei bis drei Embryonen mit guter morphologischer Qualität [43, 72].

Tabelle. 2. Schwangerschaftsrate nach IVF bei Frauen mit positiven APA.

Studie	+APA, H/A	+ APA	- APA
Sher, 1994	82/169	4/25	47/171
Schenk, 1996	18/35		12/40
Birdsall, 1996		14/30	71/172
Denis, 1997		309/470	219/323
Kowalik, 1997		45/78	222/447
Kutteh, 1997	10/20	6/16	72/151
Eldar-Geva, 1999		11/35	17/32
Chilcott		14/89	57/291
Gesamt schwanger	110/244 (49,1%)	403/743 (54,4%)	717/1627 (44,1%)

APA = Antiphospholipidantikörper, H/A = Heparin- und Aspirin-Behandlung (Aus: Ghazzeri & Kutteh [25]).

Untersuchungen auf der Basis eines echten klinischen Syndroms von RIF bei IVF oder ICSI gibt es nicht [64].

Kompliziert wird die Situation dadurch, dass es Untersuchungen zu möglichen Pathomechanismen eigentlich nur zum Kardiolipin gibt. Bislang unklar ist die pathophysiologische Bedeutung von Antikörpern gegen andere Phospholipide wie z.B. Phosphatidylserin, Phosphatidylinositol, Phosphatidylglycerol, Phosphatidylethanolamin u.a. [2, 46, 49, 57, 60]. Ebenso unklar ist die Situation auch bzgl. des b2-Glykoproteins, einem Stützprotein für den HLA-Komplex [3]. Bislang besteht nicht einmal Einigkeit darüber, ob Antikörper gegen die genannten Substanzen tatsächlich eine Bedeutung haben, und wenn ja, ob und wie sich auf das Implantationsverhalten auswirken könnten [4, 5, 14, 18, 24, 31, 52, 53, 56, 66].

Dementsprechend ist es auch nicht überraschend, dass es bislang nur für die Antikörperbestimmung gegen Kardiolipin international einheitliche Standards gibt [30, 43].

Was unsere eigenen Erfahrungen anbelangt, so sind wir nach einer anfänglich großzügigeren Indikationsstellung mittlerweile wieder restriktiver geworden. Die alleinige Bestimmung von Antiphospholipidantikörpern und/oder Lupus Antikoagulans reicht uns mittlerweile nicht aus; es muss sich tatsächlich um so etwas wie ein Syndrom – wie oben definiert – handeln. In diesem Fall geben wir Heparin und ASS (niedermolekulares Heparin und 50 bis 100 mg ASS) ab dem Embryotransfer beim Eintreten einer Schwangerschaft bis zur 12. SSW, bei Risikosituationen (wie z.B. Zwillingen) bis zur 24. SSW. Die Ergebnisse sind gut und ermutigend, sie sind

aber auch durch die deutlich restriktivere Indikationsstellung nicht schlechter geworden. Es ist allerdings auch hinzuzufügen, dass Antiphospholipidsyndrome nach der obigen Definition bei ART relativ selten vorkommen.

Andere Autoantikörper

Auch das Auftreten anderer Autoantikörpern wie z.B. antinuklearer Antikörper (ANA), Thyreoglobinantikörper (TAK), Thyreoperoxidaseantikörper (TPO), aber auch Antispermotozoenantikörper (ASA) ist untersucht worden und zwar sowohl bei Patientinnen mit wiederholten Abgängen (RSA) als auch bzgl. der Häufigkeit in IVF Programmen. Tabelle 3, 4 und 5 gibt eine Übersicht über die entsprechenden Publikationen.

Klinische Syndrome – wie z.B. beim Antiphospholipidsyndrom – sind für diese Antikörper weder bei RSA noch bei RIF definiert [23]. Tatsächlich ist es auch schwer vorstellbar, dass ANAs oder ASAs tatsächlich den Implantationsvorgang stören könnten; bei den Antithyreoglobulin-Antikörpern (ATA) ist dies insofern anders, da ihnen zweifellos auch eine pathophysiologische Eigenwirkung zukommt und bekanntermaßen eine hohe histologische Ähnlichkeit zwischen Schilddrüsengewebe und Syncytiotrophoplasten besteht [48].

Dementsprechend bzw. demnach ist der Einsatz von Heparin (und ASS) bei diesen Antikörpersyndromen nicht wirklich gut belegt [25, 26]. Mit Abstand am meisten spricht – aufgrund der publizierten Untersuchungen – dafür, dass es zwischen ATAs und RSA bzw. RIF einen Zusammenhang geben könnte. Dementsprechend gibt es auch Studien, die einen positiven Nutzen einer Heparintherapie nachweisen (Übersicht bei Ghazeeri & Kutteh [25]).

Tabelle 3. Häufigkeit positiver ANAs bei Patientinnen mit IVF-Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Studie	IVF Patientinnen + ANA (%)	Kontrollen +ANA (%)	P value
Geva, 1994	1/21 (4,7)	NA	NA
Birkenfield, 1994	18/56 (32,1)	0/14 (0)	< 0, 02
Geva, 1995	11/50 (22)	2/80 (2, 5)	< 0, 05
Cubillos, 1997	16/43 (37, 2)	2/35 (5, 7)	< 0, 05
Kaider, 1999	52/122 (42, 6)	2/112 (1, 8)	< 0, 05
Lucena, 1999	27/100 (27)	11/62	0, 19

NA = nicht verfügbar (Aus: Ghazeeri & Kutteh, 2002 [25])

Tabelle 4. Häufigkeit positiver Schilddrüsenantikörper bei Patientinnen mit IVF-Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Ergebnis	Summe (%)	+TG/TPO (%)	-TG/TPO(%)	P value
Biochemisch	39 (4,5)	5 (3,5)	34 (4,7)	0,66
Abgang	57 (6,5)	9 (6,3)	48 (6,8)	1,00
Entbunden	474 (54,3)	78 (54,5)	396 (54,2)	1,00
Nicht schwanger	303 (34,7)	51 (35,7)	252 (34,5)	0,48
Gesamt	873	143	730	-

(Aus: Ghazeceri & Kutteh, 2002 [25]).

Tabelle 5. Einfluß sperma-gebundener ASA auf das IVF-Ergebnis.

Studie	Positiv-Kriterien (Methode)	Oocyten Fertilisations Rate	
		Positive ASA	Kontrollen
Clarke, 1985	≥ 80% G and A (IBT)	18/66 (27)	47/65(72)
Mandebaum, 1987	≥ 20% G or A (IBT)	23/33 (70)	224/350 (64)c
De Almeida, 1989	≥ 70% G or A (IBT)	6/43 (14)	31/52 (60)
Kato, 1990	≥ 30% G and A (IBT)	9/50 (18)	39/54 (72)
Witkin, 1992	≥ 65% G or A (IBT)	6/43 (14)	137/34 (56)a
Janssen, 1992	≥ 50% G and A (IBT)	142/295 (48)	201/344 (58)
Rajah, 1993	≥ 34% G or A (IBT)	53/105 (51)	93/128 (73)
Lähteenäki, 1993	≥ 40% G (MAR)	68/283 (24)	30/72 (42)
Acosta, 1994	≥ 36% G or A (IBT)	N/A (42)	N/A (73)
Sukcharoen, 1995	≥ 20% G or A (IBT)	124/165 (75)	974/1412 (69)c
Ford, 1996	≥ 25% G or A (IBT)	209/544 (38)	380/555 (68)
Vasquez-Levin, 1997	≥ 20% G (MAR)	46/104 (44)	65/77 (84)
Clarke, 1997	≥ 80% G or A (IBT)	31/156 (20)	428/685 (62)b
Culligan, 1998	≥ 15% G or A (IBT)	82/123 (67)	497/792 (63)a, c
Kutteh, 1999	≥ 50% G or A (IBT)	112/145 (77)	186/252 (74)c
Check, 2000	≥ 80% G or A (IBT)	11/20 (55)	NA

IBT = Immunobead Test; MAR = Mixed Agglutination Reaction; N/A = nicht verfügbar; a = Estimated from data presented in paper; b = Controls were same couples treated in second cycle with ICSI; c = No adverse effect of ASA on fertilization rate (Aus: Ghazeceri & Kutteh, 2002 [25]).

Wir selbst sind mit dem Einsatz von Heparin und ASS auch hier heute deutlich restriktiver als früher; denn sicher ist das Auftreten eines einzelnen irregulären Antikörpers nicht unbedingt Ausdruck einer *jetzt* existierenden pathologischen Situation, die auch behandlungsbedürftig ist. Vielmehr dürfte sich es gerade bei den hier genannten Antikörpern oft um „Serumnarben“ handeln (siehe unten).

Gibt es das „Reproductive Autoimmune failure syndrome (RAFS)“?

Dieses Syndrom wurde ursprünglich von Gleicher beschrieben [27]. Seit dieser 1989 erschienenen Arbeit gibt es so gut wie keine Publikation, die sich mit diesem Syndrom und seiner wissenschaftlichen Untermauerung beschäftigt hat. Vielmehr hat man sich seither ganz besonders um die einzelnen irregulären Autoantikörper und ihre mögliche Bedeutung für RSA und RIF (wie oben dargestellt) gekümmert.

Aufgrund der widersprüchlichen Datenlage, vor allem bei RIF und hier wiederum für die ANAs, ASAs und ATAs muss man sich tatsächlich fragen, ob der Nachweis von Autoantikörpern per se schon eine pathophysiologische Bedeutung hat [28, 33, 34]. Am ehesten könnte man sich das für Antiphospholipidantikörper und für Antithyreoglobinantikörper vorstellen, da diese aufgrund ihres Pathomechanismus u.a. zu einer lokalen Gerinnungsförderung mit nachfolgender Thrombosierung der kleinen Gefäße führen können. Bei den anderen Antikörpern ist es sicher so nicht anzunehmen.

Insofern fokussiert man sich heutzutage immer mehr auf die Frage, ob beim Auftreten von irregulären Autoantikörpern auch tatsächlich eine akute pathologische Aktivierung des Immunsystems nachweisbar ist. Praktisch alle bislang publizierten Arbeiten lassen diesen Zusammenhang außer Acht. Erst in letzter Zeit erschienen Arbeiten, die diesen Zusammenhang beleuchten [21, 58]. Dabei geht es nicht nur um die Aktivierung bzw. den Prozentsatz der NK-Zellen (Natural killer cells) bzw. LGL-Zellen (large granular leucocytes im Endometrium) sondern generell die Ausartierung des Immunsystems. Und hierbei zeigt sich, dass eine Aktivierung des Immunsystems hin zu einer TH1/TH2 Immunantwort (also hin zu einer Aktivierung der zellulären Immunantwort) generell sehr ungünstig für die Implantation und den weiteren Verlauf der Schwangerschaft ist. Eine Übersicht hierzu findet sich bei David Clark und Raj Raghupathy [7, 54]. Eine pathologische Aktivierung des Immunsystems würde jedoch nicht die Gabe von Heparin nach sich ziehen, zumindest nicht in erster Linie. Dessen Einsatz wäre eigentlich erst dann gegeben, wenn Wirkungen auf das Gefäß- bzw. Gerinnungssystem daraus folgen was bei den Antiphospholipidantikörpern wohl sicher ist, und bei den ATAs mit einiger Wahrscheinlichkeit anzunehmen wäre [32].

RSA, RIF und Gerinnungsstörungen

Gerinnungsstörungen, die eine tendenzielle Übergerinnbarkeit des Blutes nach sich ziehen, führen gerne zu RSA und wohl auch RIF. Besonders gut ist dies nachgewiesen für den Antithrombin-III-Mangel, die Faktor-V-Leiden- bzw. Prothrombinmutation (Faktor-II); aber auch für andere Thrombophilien ist eine Kausalität für RSA und RIF gut beschrieben (z.B. Protein S- und C-Aktivitätsminderung, Faktor XII- und XIII-Defizite [47, 61]).

Die Prävalenz der entsprechenden Thrombophilien ist erstaunlich hoch, sie wird in einer Größenordnung von 5 bis 7 % in der Normalbevölkerung angegeben [69].

Der Nutzen einer Heparin-/ASS-Behandlung ist bei diesen Gerinnungsstörungen unterschiedlich gut, durch die Bank aber ausreichend belegt [40, 42, 74]. Durch die Gabe von Heparin lassen sich wiederholte Aborte, Retardierungen, die Frühgeburtlichkeit, Präeklampsien und natürlich auch RIF in ihrer Häufigkeit deutlich mindern.

Die oben genannten Arbeiten zu Autoantikörpern haben im untersuchten Kollektiv zu keinem Zeitpunkt entsprechende Thrombophilien ausgeschlossen. Aufgrund der hohen Prävalenz ist daher anzunehmen, dass auch dort in den untersuchten Kollektiven jede 15. bis 20. Patientin betroffen war. Diese Patientinnen müssten dann von einer Heparin-gabe profitiert haben, was z.B. auch eine Erklärung wäre, warum die Heparinbehandlungsgruppen in der Regel etwas besser abschneiden als die unbehandelten Kollektive.

Wir selbst screenen mittlerweile auf die o.g. Thrombophilien und sind auf der Basis einer nachfolgenden, positiven Diagnostik (d.h. Nachweis der Genmutation bzw. der entsprechenden Aktivitätsminderung) mit der Gabe von Heparin und ASS großzügig; hierbei gehen unsere Erfahrungen in die Richtung, dass die entsprechenden Gerinnungsstörungen in ihrer Bedeutung für den weiteren Schwangerschaftsverlauf nicht zu unterschätzen sind. So überblicken wir z.B. drei Patientinnen, die bei einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation sogar unter der Gabe von LMW-Heparin tiefe Beinvenenthrombosen und eine Lungenembolie (eine Patientin) entwickelt haben (siehe hierzu [47, 61]).

Weitere Wirkungen von Heparin

Heparin hat als körpereigene Substanz eine Reihe von Wirkungen, deren Bedeutung erst nach und nach erkannt wird, und die auch für die Reproduktion relevant zu sein scheinen. In diesen Zusammenhang sind zu nennen: die Heparinsulfatproteoglykane (HSPG), der Heparin-binding-EGF (ein Mitglied der EGF Familie), das HIP (heparin interacting protein) u.a. [1, 38, 39]. Von den genannten Faktoren weiß man, dass sie z.T. von Heparin aktiviert werden und eine Bedeutung besitzen z.B.

bei der Adhäsion der Blastozyste an die endometriale Oberfläche, den anschließenden Invasionsprozess und insbesondere die Stimulation der Teilungsaktivität von bestimmten Zellen des Synzytiotrophoblasten. Vor diesem Hintergrund spricht sehr viel dafür, dass Heparin in physiologischer Weise eine Bedeutung für den reproduktiven Vorgang besitzt.

Vor diesem Hintergrund haben wir untersucht, ob z.B. eine kurzfristige Gabe von Heparin (über fünf Tage) ausreicht, um diesen Effekt zu aktivieren. Eine retrospektive Analyse unseres Patientengutes (1998 bis 2002) hat dies nicht bestätigt; interessanterweise ist die Datenlage bei einer längeren Gabe (14 Tage) anders. Hier lässt sich - allerdings bei einer retrospektiven Untersuchung - ein Nutzen im Hinblick auf erhöhte Schwangerschaftsraten nachweisen. Dass Heparin somit - abgesehen von allen Diskussionen um Autoantikörper und Gerinnung - einen eigenen Effekt hat, auf diese Vermutung haben wir oben schon hingewiesen.

In diesem Zusammenhang sollte nicht unerwähnt bleiben, dass in der Fortpflanzungsmedizin immer mehr und mehr der Begriff der Rezeptivität des Endometriums eine Rolle spielt. Dies gilt nicht nur im Hinblick auf RIF, sondern auch auf den bekannten altersspezifischen Abfall der Implantationswahrscheinlichkeit, und zwar unabhängig von der Genetik der Eizelle bzw. des Embryos. So ist die Rezeptivität des Endometriums jenseits des 40. Lebensjahres z.B. sehr schlecht wenn noch nie eine Schwangerschaft mit Geburt eines Kindes vorangegangen ist, umgekehrt erhöht jede vorausgegangene Schwangerschaft mit Geburt eines Kindes die Rezeptivität und damit auch die Prognose. Möglicherweise ist es der Verlust an Faktoren wie z.B. HPSG, HB-EGF (siehe oben) und ihrer Aktivierbarkeit die für die Abnahme der Rezeptivität eine Rolle spielen.

So konnten wir wiederum in einer retrospektiven Analyse unseres Patientengutes (1998 bis 2002) feststellen, dass Patientinnen über 38 Jahren von einer Gabe von Heparin i.S. erhöhter Schwangerschaftsraten profitieren, während dieser Effekt unterhalb des 38. Lebensjahres nicht nachweisbar war.

Zusammenfassung

Bis zum heutigen Zeitpunkt gibt es in der Literatur keinen Konsens, dass Heparin per se zu einer Verbesserung der Schwangerschaftsraten bei ART und Autoantikörpersyndromen führt. Am allerwahrscheinlichsten ist ein solcher Einfluss bei einem definierten Antiphospholipidsyndrom anzunehmen und zwar aufgrund der Eigenwirkung der Antiphospholipidantikörper. Im Gegensatz dazu ist das Antiphospholipidsyndrom bei RSA im internationalen Konsens definiert, der Nutzen einer Gabe von Heparin ist eigentlich nicht umstritten (wie auch beim SLE).

Generell geht die Tendenz heutzutage dahin, sich mit der ggf. zugrundeliegenden pathologischen Aktivierung des Immunsystems [41, 50, 67] zu beschäftigen

und nicht zu sehr mit dem Nachweis von irregulären Antikörpern. Bei einer wie auch immer gearteten Aktivierung des Immunsystems ist Heparin aber sicher nicht erste Wahl. So werden heute auch andere Strategien, in allerdings größtenteils retrospektiven Untersuchungen, erwähnt (z.B. Glucokortikoide, LNCC [17, 25, 62, 65, 71]). Die Übersichtsarbeit von Clark [7] zu diesem Thema ermöglicht einen partiellen Einblick in einige Veröffentlichungen zu diesem Thema, auffallend ist allerdings, dass der Autor die überall sonst immer zitierten Arbeiten von Kutteh und Ghazeeri [25, 25a, 26, 43 – 45] völlig unerwähnt lässt. Vielleicht weil Ghazeeri und Kutteh [25a] wie auch das Royal College of Obstetricians and Gynaecologists in seinem Scientific Advisory Committee Opinion Paper 5 October 2003 bisher eine therapeutische Beeinflussbarkeit auf dem Boden evidence based medizinischer Studien nicht feststellen kann.

Nicht vernachlässigt werden sollte die psychosomatische Situation der Patientin und der daraus resultierende hohe therapeutische Erwartungsdruck, vor allem wenn es sich um eine Kinderwunschpatientin bzw. ein Kinderwunschpaar handelt, die bzw. das nach einem oft langen Leidensweg im sog. tertiären Kinderwunschzentrum landet und dann oft schon mehr über alle Therapieformen der Sterilitätsbehandlung einschließlich der Immunologie der Reproduktion gelesen hat als der behandelnde Arzt. Zweifellos muss dieser dann oft einem falschen therapeutischen Erwartungsdruck widerstehen, darf fundierte Grundlagen der ART wie z.B. die der Eizellreifung nicht vergessen [19] und sollte dabei doch nicht letzten, möglichen Optionen, auch wenn sie nicht evidenzbasiert sind, außen vor lassen. Das dies im Einzelfall auch dazu führen kann, dass z.B. die Gabe von Heparin einen Placeboeffekt entwickelt, dies soll an dieser Stelle nur noch einmal eingeworfen werden.

Die Gabe von Heparin ist bei Gerinnungsstörungen weitgehend unumstritten, insbesondere bei der Faktor-V-Leiden Mutation und der Prothrombinmutation, und hier wiederum wenn Aktivitätsminderungen neben der molekulargenetischen Analytik nachgewiesen wurden. Bei einer Prävalenz dieser Thrombophilien von 5 bis 7 % wird der Diagnostik bislang sicherlich zuwenig Aufmerksamkeit geschenkt. Die Gabe von Heparin sollte in einem solchen Fall großzügig erfolgen, zumal selbst bei den üblichen Dosierungen immer wieder thrombembolische Komplikationen auftreten können.

Weitere positive Eigeneffekte der Gabe von Heparin auf die reproduktiven Vorgänge (z.B. die Adhäsion der Blastozyste) sind zumindest grundwissenschaftlich schon gut untermauert; entsprechend positive klinische Erfahrungen in unserem Patientengut bestehen. Freilich fehlen auch hierzu bislang größere prospektive Studien völlig.

Literatur

1. Armant DR, Wang J, Liu Z: Intracellular signaling in the developing blastocyst as a consequence of the maternal-embryonic dialogue. *Seminars in Reproductive Medicine* 18: 273-287
2. Bahar AM, Kwak JY, Beer AE, et al: Antibodies to phospholipids and nuclear antigens in non-pregnant women with unexplained spontaneous recurrent abortions. *J Reprod Immunol* 24: 213-222, 1993
3. Balasch J, Reverter JC, Creus M, et al: Human reproductive failure is not a clinical feature associated with β 2-glycoprotein-1 antibodies in anticardiolipin and lupus anticoagulant seronegative patients. *Human Reprod Immunol* 1999;14:1956-1959
4. Branch DW: Immunologic disease and fetal death. *Clin Obstet Gynecol* 30: 295-311, 1987
5. Carreras LO, Forastiero RR, Martinuzzo ME: Which are the best biological markers of the antiphospholipid syndrome? *J Autoimmun* 15: 163-172, 2000
6. Chilcott IT, Margara R, Cohen H et al.: Pregnancy outcome is not affected by antiphospholipid antibody status in women referred for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2000;73:526-30
7. Clark DA, Coulam CB, Daya S, et al: unexplained sporadic and recurrent miscarriage in the new millennium: a critical analysis of immune mechanisms and treatments. *Human Reproduction Update* Vol 7, No. 5, 501-511, 2001
8. Clark DA: Is there any evidence for immunologically mediated or immunologically modifiable early pregnancy failure? *J Ass Reprod Genetics* 2003;20:63-72
9. Coulam C, Kaider B, Janowicz P et al.: Antiphospholipid antibodies associated with implantation failure after IVF/ET. *J Assist Reprod Genet* 1997;14:603-6
10. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D et al.: Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: A collaborative randomised trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1318-23
11. Di Simone N, Ferrazzani S, Castellani R: Heparin and low-dose aspirin restore placental human chorionic gonadotrophin secretion abolished by antiphospholipid antibody-containing sera. *Hum Reprod* 1997; 12: 2061-2065
12. Di Simone, Caliandro D, Castellani R, et al: Low molecular weight heparin restores in-vitro trophoblast invasiveness and differentiation in presence of immunoglobulin G fractions obtained from patients with antiphospholipid syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14: 489-495
13. Eldar-Geva T, Wood C, Lolatgis N et al: Cumulative pregnancy and live birth rates in women with antiphospholipid antibodies undergoing assisted reproduction. *Human Repro* 1999;14:1461-66
14. el-Roeiy A, Myers SA, Gleicher N: The prevalence of autoantibodies and lupus anticoagulant in healthy pregnant women. *Obstet Gynecol* 75: 390-396, 1990
15. Empson M, Lassere M, Craig JC et al.: Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet-Gynecol* 2002;99:135-44
16. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M: Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002;100:408-13
17. Fausett MB, Branch DW: Autoimmune causes of recurrent pregnancy loss. *Infertility Reproductive medicine. Clinics of North America* 13: 159-182, 2002
18. Fausett MB, Branch DW: Autoimmunity and pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 18: 379-392, 2000
19. Fiedler K, Ludwig M: The use of clomiphene citrate in in vitro fertilization (IVF) and IVF/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2003; 80
20. Franklin RD, Kutteh WH: Effects of unfractionated and low molecular weight heparin on antiphospholipid antibody binding in vitro. *Obstet Gynecol* 2003;101:455-62

21. Fukui A, Fujii S, Yamaguchi E et al: Natural killer cell subpopulations and cytotoxicity for infertile patients undergoing in vitro fertilization. *AJRI* 1999; 41: 413
22. Geva E, Amit A, Lerner-Geva L, et al: Prevention of early pregnancy loss in autoantibody seropositive women. *Lancet* 1998;351: 34/35.
23. Geva E, Amit A, Lerner-Geva L et al.: Autoimmune disorders: another possible cause for in- vitro fertilization and embryo transfer failure. *Hum Reprod* 1995;10:2560-3
24. Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA, et al: Anticardiolipin antibodies: Isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann Rheum Dis* 46: 1-6,1987
25. Ghazeei GS, Kutteh WH: Autoimmunity and assisted reproduction. *Infertility and reproductive medicine. Clinics of North America* 13: 183-201, 2002
- 25a. Ghazeei GS, Kutteh WH: Autoimmune factors in reproductive failure. *Curr Op Obstet Gynecol* 2001;13:287-91
26. Ghazeei GS, Kutteh WH: Autoimmune factors in reproductive failure. *Curr Op Obstet Gynecol* 2001;13:287-91
27. Gleicher N, El Roicity A, Confino E et al.: Reproductive failure because of autoantibodies: unexplained infertility and pregnancy wastage. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1307-85
28. Gleicher N, Vidali A, Karande V: The immunological „War of the Roses:“ disagreements amongst reproductive immunologists. *Human Reprod* 2002;17:539-42
29. Greaves M: Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999;353:1348-53
30. Harris E: The second anticardiolipin standardization workshop/the Kingston antiphospholipid antibody study group. *Am J Clin Pathol* 1990;94:476-84
31. Harris EN, Spinnato JA: Should anticardiolipin tests be performed in otherwise healthy pregnant women? *AM J Obstet Gynecol* 165: 1272-1277, 1991
32. Heilmann L, Rath w, von Tempelhoff GF, et al: Niedermolekulare Heparine in der Schwangerschaft. *Deutsches Ärzteblatt* 7: A424-A430, 2002
33. Hill J, Scott R: Immunological tests and and IVF: “please enough already.” *Fertil Steril* 2000;74:439-42
34. Hornstein M, Davis O, Massey J et al. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000;73:330-3
35. Huang du LT, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D et al.: Importance of planning ovulation induction therapy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a single centre retrospective study of 21 cases and 114 cycles. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:174-88
36. Kaider AS, Kaider BD, Janowicz PB et al.: Immunodiagnostic evaluation in women with reproductive failure. *Am J Reprod Immunol* 1999;42:335-46
37. Katsuragawa H, Rote NS, Inoue T et al.: Monoclonal antiphosphatidylserine antibody reactivity against human first-trimester placental trophoblast. *Am J Obstet Gynecol* 1995;177:1592-1597
38. Kimber SJ: Molecular interactions at the maternal-embryonic interface during the early phase of implantation. *Seminars in Reproductive Medicine* 18: 237-253, 2000
39. Kirn-Safran CB, Carson DD: Dynamics of uterine glycoconjugate expression and function. *Seminars in reproductive endocrinology* 17: 217-227, 1999
40. Krause MM, Homuth V, Schmitter A, et al: Genetische Grundlagen der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie. *Der Gynäkologe* 6: 503-509, 2001
41. Krüssel JS, Polan ML, Simón C: Cytokine and growth factor network in human endometrium. *Infertility Reproductive medicine. Clinics of North America* 13: 97-112, 2002
42. Künzel W, Lang U, Diedrich K, et al: Intrauterine Wachstumsretardierung. Aktueller Stand der Forschung. *Der Gynäkologie* 9: 783-792, 2001
43. Kutteh WH, Rote NS, Silver R: Antiphospholipid antibodies and reproduction: the antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Reprod Immunol* 1999;41:133-52

44. Kutteh WH, Yetman DL, Chantilis SJ et al.: Effect of antiphospholipid antibodies in women undergoing in-vitro fertilization: role of heparin and aspirin. *Hum Reprod* 1997;12:1171-5
45. Kutteh WH: Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: Treatment with heparin and low dose aspirin is superior to low dose aspirin. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1584-1589
46. Kwak JY, Gilman-Sachs A, Meaman KD, et al: Reproductive outcome in women with recurrent spontaneous abortions of alloimmune and autoimmune causes: Preconception versus postconception treatment. *AM J Obstet Gynecol* 166: 1787-1795; discussion 1795-1788, 1992
47. Lockwood CJ, Krikun G, Schatz F: The decidua regulates hemostasis in human endometrium. *Seminars in Reproductive Endocrinology* 17: 45-51, 1999
48. Mardesic T, Ulcova-Galova Z, Huttelova R et al: The influence of different types of antibodies on in vitro fertilization results. *Am J Reprod Immunol* 2000;43:1-5
49. Matzner W, Chong P, Xu g, et al: Characterization of antiphospholipid antibodies in women with recurrent spontaneous abortions. *J Reprod Med* 39: 27-30, 1994
50. Mor G: Immunology of Implantation. *Infertility Reproductive medicine. Clinics of North America* 13: 113- 128, 2002
51. Nikas G: Endometrial Receptivity: Changes in cell-surface morphology. *Seminars in reproductive medicine* 18: 229-235, 2000
52. Ober C, Karrison T, Harlow L, et al: Autoantibodies and pregnancy history in a healthy population. *Am J Obset Gynecol* 169: 143-147, 1993
53. Qamar T, Levy RA, Sammaritano L, et al: Characteristics of high-titer IgG antiphospholipid antibody in systemic lupus erythematosus patients with and without fetal death. *Arthritis Rheum* 33: 501-504
54. Raghupathy R: Pregnancy: success und failure within the Th1/Th2/Th3 paraddigm. *seminars in Immunology*, Vol. 13: 219-227, 2001
55. Rai R, Cohen H, Davey M et al: Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies. *BMJ* 1997;314:253-7
56. Rote NS, Dostal-Johnson D, Branch DW: Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss: Correlation between the activated partial thromboplastin time and antibodies against phosphatidylserine and cardiolipin. *AM J Obstet Gynecol* 163: 575-584, 1990
57. Ruiz JE, Cubillos J, Mendoza JC, et al: Autoantibodies to phospholipids and nuclear antigens in non-pregnant and pregnant Colombian women with recurrent spontaneous abortions. *J Reprod Immunol* 28: 41-51, 1995
58. Sher G, Fisch JD, Maasarani G, et al: Antibodies to phosphatidylethanolamine and phosphatidylserine are associated with increased natural killer cell activity in nonmale factor infertility patients. *Hum Reprod* 15: 1932-1936, 2000
59. Sher G, Feinman M, Zouves C: High fecundity rates following in-vitro fertilization and embryo transfer in seropositive women treated with heparin and aspirin. *Hum Reprod* 1994;9:2278-83
60. Sher G, Fisch JD, Maassarani G, et al: Antibodies to Phosphatidylethanolamine and phosphatidylserine are associated with increased natural killer cells activity in non-male factor infertility patients. *Hum Reprod* 2000;15:1932-36
61. Starzyk KA, Pijenburg R, Salfin C: Decidual and vascular pathophysiology in pregnancy compromise. *Seminars in reproductive endocrinology* 17: 63-72, 1999
62. Stephenson MD, Ensom MHH: The role of immunotherapy in reproductiv failure. *Infertility Reproductive medicine. Clinics of North America* 13: 203-220, 2002
63. Stern C, Chamley L, Hale J et al.: Antibodies of β_2 -glycoprotein-1 are associated with in vitro fertilization implantation failure as well as recurrent miscarriage: results of a prevalence study. *Fertil Steril* 1998;70:938-44

64. Stern C, Chamley L, Norris H et al.: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of heparin and aspirin for women with in vitro fertilization implantation failure and antiphospholipid or antinuclear antibodies. *Fertil Steril* 2003;80:376-83
65. Taylor RN, Hornung D, Mueller MD, et al: Immunology of Endometriosis. *Infertility Reproductive medicine. Clinics of North America* 13: 145-157, 2002
66. Viard JP, Amoura Z, Bach JF: Association of anti-beta 2 glycoprotein I antibodies with lupus-type circulating anticoagulant and thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Am J med* 93: 181-186, 1992
67. Vince GS, Christmas SE, Johnson PM: Understanding cellular and humoral immunity. *Infertility Reproductive medicine. Clinics of North America* 13: 1- 17, 2002
68. Ware Branch D, Hatasaka HH: Antiphospholipid antibodies: fact ore fallacy. *Lupus* 1998;7(Supp 2):90-4
69. Willeke A, Gerdscen F, Bauersach RM, et al: Rationelle Thrombophiliediagnostik. *Deutsches Ärzteblatt* 31-32: A2111-A2118, 2002
70. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11
71. Würfel W, Fiedler K, Krüsmann G, et al: Verbesserung der Behandlungsergebnisse durch LeukoNorm Cytochemia[®] bei Patientinnen mit mehrfachen, frustranen IVF- oder ICSI-Behandlungszyklen. *Zentralblatt Gynäkologie* 2001;123:361-365.
72. Würfel W: Immuntherapie bei ART Versagern, *Reproduktionsmedizin* 19/2: 108 ff, 2003
73. Würfel W: Immuntherapie bei wiederholten Aborten und ART-Versagern. *medifact-publishing*, 2003
74. Zygumt M, Münstedt K, Lang U: Die Rolle der Vaskulo- und Angiogenese in der embryonalen und fetalen Entwicklung. Eine kurze Übersicht. *Der Gynäkologe* 9: 812-819, 2001

Korrespondenzadresse:

Dr. Klaus Fiedler
 Kinderwunschzentrum München-Pasing
 An der Frauenklinik Dr. Wilhelm Krüsmann
 Bodenseestr. 7
 D-81241 München, Deutschland
 e-mail: info@ivf-muenchen.de

Prof. Dr. med. René G. Holzheimer
 Facharzt f. Chirurgie - Sportmedizin
 Tegernseer Landstr. 8, 82054 Sauerlach
 T 08104-668454, F 08104-668453
 www.praxisklinik-sauerlach.de
 RGHolzheimer@t-online.de