

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für
Geburtshilfe und Pränatalmedizin
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Prof. Dr. med. Michael Tchirikov

**UNTERSUCHUNGEN ZUR SCHWANGERSCHAFTSPROLONGATION BEI
HELLP- SYNDROM
UND DROHENDER EXTREMER FETALER UNREIFE**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Jennifer Pacholke
geboren am 22.10.1987 in Lichtenstein

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Tchirikov
2. PD Dr. med. habil. R. Haase
3. PD Dr. med. habil. M. Entezami (Berlin)

05.02.2016

29.05.2017

Referat

Nach Diagnosestellung eines HELLP-Syndroms galt die unverzügliche Entbindung jahrelang als etabliertes Konzept, die Symptomatik rasch zu verbessern und somit lebensbedrohliche Komplikationen der Mutter zu verhindern. Das Hauptproblem dieses aggressiven Managements stellt jedoch die kindliche Frühgeburtlichkeit mit der dadurch bedingten hohen neonatalen Morbidität dar. Ziel der vorliegenden Studie war es herauszuarbeiten, ob eine Schwangerschaftsprolongation mit perinataler Methylprednisolontherapie (Urbason®) einen Vorteil auf den laborchemischen, sowie klinischen Progress bei der Mutter, als auch auf den neonatalen Zustand hat. Dazu wurden retrospektiv 138 Fälle der Jahre 1990 - 2013 aus den Universitätskliniken Halle und Magdeburg untersucht. Als Studiengruppe diente ein Kollektiv aus 65 Patientinnen, welche perinatal unter dem Ziel einer Schwangerschaftsverlängerung mit Methylprednisolon behandelt wurden. Darunter konnte eine Prolongationsdauer von 4 Tagen (Range: 1 – 55 Tagen) erreicht werden. Schwangerschaften ≤ 34 . SSW konnten um 6 Tage und < 29 . SSW um 10 Tage prolongiert werden. Die HELLP-typischen Laborwerte verbesserten sich z. T. signifikant schneller bzw. zumindest zeitgleich wie in den Kontrollgruppen nach sofortiger Entbindung. Maternale Komplikationen, wie Anämien oder Infektionen traten unter Methylprednisolon seltener auf.

Die Neugeborenen der Studiengruppe wurden nach Prolongation stets mit einem höheren Geburtsgewicht und stabilerem Allgemeinzustand, gemessen an APGAR-Score und Nabelschnur-pH-Wert, entbunden. Sie zeigten unabhängig der SSW ein geringeres Risiko für eine invasive Beatmung inklusive Intubation. Auch schwerwiegende Komplikationen, wie eine Neugeborenenensepsis, traten signifikant seltener in der Studiengruppe auf. Beatmungs- sowie Liegedauer auf der Intensivstation waren v.a. bei den Frühgeborenen der Studiengruppe deutlich kürzer. Kindstode traten häufiger in der Kontrollgruppe auf.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass bei stabiler maternaler und fetaler Situation eine Schwangerschaftsprolongation bei HELLP-Symptomatik möglich ist. Da nach der 34. SSW in beiden Gruppen keine schwerwiegenden Erkrankungen beobachtet wurden, konnte auch in dieser Studie bestätigt werden, dass nicht die Schwere der HELLP-Symptomatik das neonatale Outcome bestimmt, sondern der Grad der Frühgeburtlichkeit Prädiktor für mögliche kindliche Komplikationen ist. Basierend auf diesen Erkenntnissen entfällt die Rechtfertigung zur sofortigen Entbindung nach Diagnosestellung.

Jennifer Pacholke: Untersuchungen zur Schwangerschaftsprolongation bei HELLP-Syndrom und drohender extremer fetaler Unreife, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2016

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	- 1 -
1.1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen	- 1 -
1.2 Das HELLP-Syndrom.....	- 1 -
1.2.1 Epidemiologie.....	- 2 -
1.2.2 Pathogenese	- 2 -
1.2.3 Klinik.....	- 4 -
1.2.4 Diagnostik	- 4 -
1.2.5 Maternale und fetale Komplikationen.....	- 6 -
1.2.6 Differentialdiagnosen	- 7 -
1.2.7 Therapieoptionen	- 8 -
2. Fragestellung	- 10 -
3. Patienten und Methodik	- 12 -
3.1 Studiendesign und Studienplanung.....	- 12 -
3.2 Patientenkollektiv.....	- 13 -
3.3 Schwangerschaftsprolongation	- 13 -
3.3.1 Einschlusskriterium für die Prolongation.....	- 14 -
3.3.2 Ausschlusskriterien für die Prolongation.....	- 14 -
3.4 Einschlusskriterien allgemein.....	- 15 -
3.5 Untersuchungsparameter.....	- 16 -
3.5.1 Baselinevariablen der Mutter	- 16 -
3.5.2 Verlaufparameter der Mutter	- 17 -
3.5.3 Medikamente.....	- 18 -
3.5.4 Maternale Komplikationen	- 19 -
3.5.5 Fetale Baselinevariablen.....	- 19 -
3.5.6 Verlaufparameter des Kindes.....	- 19 -
3.6 Datenverarbeitung	- 20 -
4. Ergebnisse	- 21 -
4.1 Studienkollektiv und Demographische Daten.....	- 21 -
4.2 Prolongationsdauer.....	- 26 -
4.3 Labordaten	- 30 -
4.4 Mütterliche Komplikationen.....	- 36 -
4.4.1 Einzelfalldarstellung Todesfall 29.09.2006 (Studiengruppe)	- 38 -
4.5 Kindliches Outcome	- 40 -
4.5.1 Kindliche Morbidität und Mortalität.....	- 43 -
5. Diskussion	- 46 -
5.1 Aktuelle Studienlage zum Einsatz von Kortikoiden bei HELLP- Syndrom.....	- 46 -
5.2 Aktuelle Leitlinie der DGGG	- 51 -

5.3 Diskussion des Studiendesigns.....	- 51 -
5.4 Diskussion der Ergebnisse und Vergleich mit der aktuellen Studienlage.....	- 54 -
5.4.1 Demografische Daten	- 54 -
5.4.2 Prolongationsdauer	- 56 -
5.4.3 Labordaten	- 58 -
5.4.4 Mütterliche Komplikationen.....	- 60 -
5.4.5 Kindliches Outcome	- 62 -
5.4.6 Kindliche Komplikationen.....	- 66 -
5.5 Fazit.....	- 69 -
6. Zusammenfassung	- 70 -
7. Literaturverzeichnis	- 72 -
8. Thesen.....	- 78 -
9. Tabellenanhang.....	- 79 -

Abkürzungsverzeichnis

AIS	Amnioninfektionssyndrom
ASFL	Akute Schwangerschaftsfettleber
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
BS	Blasensprung
CI	Cervixinsuffizienz
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CP	Cerebralparese
CTG	Cardiotokogramm
D	Doppler
DIG	disseminiert intravasale Gerinnung
EDFV	enddiastolischer Flussverlust
genÖ	generalisierte Ödeme
HM	Hepatomegalie
HUS	hämolytisch urämisches Syndrom
IRDS	infant respiratory distress syndrome
IUFT	intrauteriner Fruchttod
IUGR	intrauterine growth restriction
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
LKR	Leberkapselruptur
NapH	Nabelarterien-pH-Wert
OBS	Oberbauchschmerz
PL	Pleuraerguss
PE	Präeklampsie
PU	Proteinurie
Psych	psychische Ursache
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
ROP	Retinopathie
S	Schmerz
SIH	schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SIRS	systemisches inflammatorisches Response-Syndrome
SSW	Schwangerschaftswoche
TTP	thrombotisch-thrombozytopenie-Purpura
vW	vorzeitige Wehen

1. Einleitung

1.1 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

Eine arterielle Hypertonie kompliziert mehr als 10% aller Schwangerschaften, steht in den Industrieländern mit einem Anteil von 12-18% an zweiter Stelle prä- und postnataler Todesursachen der Mutter und ist zu 20-25% an der perinatalen Mortalität beteiligt. Weltweit versterben pro Jahr rund 50.000 Frauen an den Folgen einer hypertensiven Erkrankung in der Schwangerschaft (HES) (Hochmuth et al., 2009; Rath und Fischer, 2009).

Innerhalb der Gruppe der HES unterscheidet man:

- Chronische Hypertonie
- Gestationshypertonie
- Präeklampsie
- Profpräeklampsie
- Eklampsie
- HELLP-Syndrom

1.2 Das HELLP-Syndrom

Das HELLP-Syndrom stellt eine der schwersten Verlaufsformen der Präeklampsie mit zum Teil lebensbedrohlichen Komplikationen dar. Im Gegensatz zur klassischen Präeklampsiesymptomatik zeigt das HELLP-Syndrom eine erhebliche klinische Variabilität, sodass in 12-18% der Fälle normotone Blutdruckwerte zu beobachten sind und in 5-15% der Fälle eine Proteinurie fehlen kann (Sibai, 2004).

Eine Hämolyse und abnormale Leberfunktionstests in Verbindung mit einer Thrombozytopenie sind dem Geburtshelfer als Komplikationen einer schweren Präeklampsie/Eklampsie schon seit Jahrzehnten bekannt. Gerinnungsdefekte und Mikrothromben in der Schwangerschaft wurden in der geburtshilflichen Literatur erstmals 1873 von Schmorl beschrieben (Chesley, 1978). Im Laufe des 20. Jahrhunderts wurden weitere Berichte über Patientinnen mit Eklampsie, welche durch Hämolyse und Thrombozytopenie kompliziert wurde, veröffentlicht (Rath et al., 2000). Im Jahre 1982 beobachtet der Amerikaner Dr. Louis Weinstein bei 29 schwangeren Patientinnen Anzeichen und Symptome, die eine Entität getrennt von einer schweren Präeklampsie darstellten. Ihm gelang es, diesem Krankheitsbild einen passenden

Namen zu geben, welcher die Ernsthaftigkeit, wie auch die Schwere der Erkrankung und die fatale Prognose für Mutter und Kind betont: „HELLP needs help!“ (Weinstein, 1982).

Charakterisiert wird das HELLP-Syndrom anhand der typischen laborchemischen Trias Hämolyse, pathologisch erhöhte Leberwerte und Thrombozytopenie.

Tab.1 Laborchemische Trias des HELLP-Syndroms

H	Hemolysis	=	microangiopathic hemolytic anemia
EL	elevated liver enzymes	=	pathologic increase of liver enzymes
LP	Low platelet count	=	thrombocytopenia

1.2.1 Epidemiologie

Die Inzidenz des HELLP-Syndroms wird mit 0,17 - 0,85% aller Lebendgeburten bzw. einem Erkrankungsfall auf 150 - 300 Geburten angegeben und manifestiert sich in 4 - 35% im Rahmen einer schweren Präeklampsie. Laut Rath (1998) hat sich seit der Einführung des Akronyms HELLP das Verhältnis zur Präeklampsie von 5:1 auf 2:1 verändert. Ursächlich wird das geschärfte interdisziplinäre Bewusstsein bezüglich der Gefährlichkeit der Erkrankung, als auch ein zunehmend häufiger eingesetztes laborchemisches Screening, welches klinisch noch unauffällige Thrombozytopenien oder erhöhte Leberenzyme aufdeckt, angesehen. In 70% der Fälle wird die Diagnose eines HELLP-Syndroms antepartum gestellt: 10% vor der 27. SSW, 70% zwischen 27 - 37. SSW und 20% nach der 37. SSW. In 30% der Fälle manifestiert sich die Erkrankung postpartal in den ersten Wochenbetttagen. Der Anteil der Erstgebärenden beträgt 52 - 81%, wobei das mediane Lebensalter dieser Schwangeren mit 25 Jahren angegeben wird. Das Wiederholungsrisiko liegt zwischen 19 und 27% für die Folgeschwangerschaft (Rath, 1998; Mihu et al., 2007; Beckmann, 2007).

1.2.2 Pathogenese

Die Pathogenese des HELLP-Syndroms stützt sich auf die der Präeklampsie, doch eine genaue Definition der krankheitsauslösenden Faktoren kann auch zum heutigen Zeitpunkt noch nicht sicher getroffen werden (vgl. Abb.1). Vermutet wird, dass die generalisierte arterielle Vasokonstriktion und Endotheldysfunktion als Ergebnisse eines systemischen Entzündungsgeschehens (SIRS-like) die Ursachen aller wesentlichen

Symptome sind, da sie zu einer Mangel durchblutung und damit einer schlechten Sauerstoffversorgung in nahezu jedem Organ (besonders Leber, Niere und dem uteroplazentaren Gefäßbett) führen (Dudenhausen 1994, Martin et al. 2006). Die Mechanismen, die diese pathophysiologischen Prozesse bewirken, sind noch unsicher. Es werden sowohl plazentainduzierte immunologische Ursachen als auch genetische Faktoren diskutiert (Bonney, 2007; Mütze et al., 2009; Abildgaard und Heimdal, 2013).

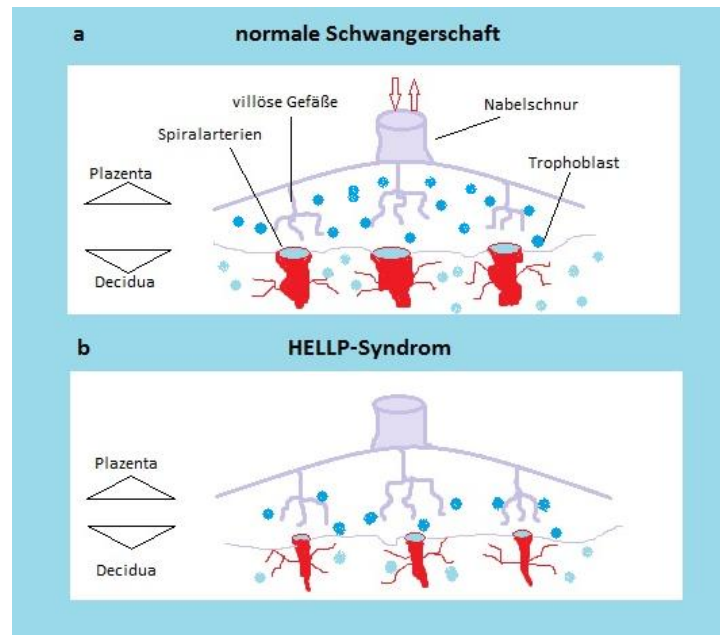


Abb.1: Uteroplazentare Perfusion. a) Normale Schwangerschaft: Physiologische Trophoblasteninvasion mit Umwandlung der Spiralarterien in voluminöse Kapazitätsgefäße. b) HELLP-Syndrom: Verminderte Trophoblasteninvasion mit nur partiellen Veränderungen der Spiralarterien als Ursache für die plazentare Minderperfusion (Eigene Darstellung in Anlehnung an Homuth et al., 2008)

Besonders in den Lebersinusoiden entstehen infolge der endothelialen Imbalance zwischen vasodilatativen Stoffen (Prostacyclin oder NO) und vasokonstriktiven Substanzen (Thromboxan A2 oder Endothelin) segmentale Vasospasmen mit Obstruktion des Blutflusses, Einblutungen und Ablagerungen von überschüssigem Fibrin periportal mit konsekutivem Leberzellschaden (CD95-vermittelte Nekrose) (Strand, 2004). In der Folge kommt es zu einer Steigerung der Thrombozytenadhäsion, sowie -aggregation und einer Thrombin-induzierten Aktivierung der intravasalen Gerinnungskaskade (→Thrombozytopenie). Auch die Hämolyse ist durch die generalisierte Endothelschädigung bedingt. Wird dieser Circulus vitiosus aus endothelialer Dysfunktion und intravaskulärer Gerinnungsaktivierung nicht gestoppt, besteht die Gefahr einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIG) mit Verbrauchskoagulopathie und lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen bis hin zu einem Multiorganversagen (Rath et al., 2000).

1.2.3 Klinik

Ein Hauptproblem bei der frühen Erkennung eines HELLP-Syndroms liegt darin, dass die Betroffenen sich häufig mit mehrdeutigen grippeähnlichen Symptomen vorstellen, die eher auf eine Erkrankung des gastrointestinalen-hepatischen Systems hindeuten. Das Leitsymptom, welches von 86 - 92% der Schwangeren angegeben wird, ist der Oberbauchschmerz, meist rechtsseitig oder epigastrisch lokalisiert. Dieser resultiert aus der Dehnung der Glissonkapsel aufgrund einer Obstruktion des Blutflusses in den Lebersinusoiden, welche durch die Fibrinablagerungen verstopft sind. Die Mehrheit der Betroffenen (90%) berichtet über mehrtägig anhaltendes Unwohlsein. Übelkeit und/oder Erbrechen werden von 45 - 86% angegeben. Viele Patientinnen berichten auch über eine Gewichtszunahme, die durch generalisierte Ödeme bedingt ist. Bis zu 60% der Frauen haben Kopfschmerzen, etwa 20% klagen bereits über Sehstörungen. Einige stellen sich mit Symptomen der Thrombozytopenie vor, wie beispielsweise Zahnfleischbluten, Hämaturie oder petechialen Einblutungen in der Haut. Auch wenn die Mehrheit der Patientinnen hypertensive Blutdruckwerte hat (82 - 88%), haben 15 - 50% nur leicht erhöhte Werte und in 12 - 18% der Fälle zeigen sich normotensive Blutdruckwerte. Fehlt auch die Proteinurie, so spricht man von HELLP sine Präeklampsie (15% der Fälle) (Rath, 2000; Barton und Sibai, 2004; Sibai, 2004).

Es werden unterschiedliche Verlaufsformen beobachtet. Ein HELLP-Syndrom verläuft in manchen Fällen fluktuierend in Schüben, mit einer Remission von bis zu 46% (Visser und Wallenburg 1995) oder auch foudroyant mit einer Exazerbation innerhalb von wenigen Stunden bis hin zur Entwicklung einer disseminierten intravasalen Gerinnung (Sibai et al., 1993; Rath et al., 2000).

1.2.4 Diagnostik

Tab.2: Laborchemisches Screening bei Verdacht auf ein HELLP-Syndrom

Hämolyse	Haptoglobin ↓	: 95-97% (sensitiv!)
	Bilirubin (unkonjugiert) ↑	: 47-62%
	Peripherer Blutausstrich	: Schistozyten 54-86% positiv
Leberfunktion	LDH ↑(LDH1+2)	: weniger spezifisch
	ASAT	} 3fache Standardabweichung von Norm ↑
	ALAT	
	LDH ↑	
Thrombozytopenie	< 100 000/μl	CAVE: dynamischer Abfall <150 000/μl
Hämokonzentration	Hämatokrit ≥ 38%	Hb ↓

Die Diagnose eines HELLP-Syndroms wird anhand der klinischen Zeichen, aber vor allem anhand der typischen laborchemischen Konstellation gestellt. Da eine unklare, initial moderate Laborkonstellation innerhalb kurzer Zeit in ein Vollbild eines HELLP-Syndroms münden kann, sollte die laborchemische Untersuchung in 6-8 stündlichen Intervallen wiederholt werden (vgl. Tab. 2).

Das erste Kennzeichen eines HELLP-Syndroms ist die Hämolyse, definiert als die Präsenz einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie, welche durch die Passage von roten Blutzellen durch kleine Blutgefäße mit zerstörter Intima oder Fibrinablagerungen entsteht. Bei der Diagnose spielt besonders eine Verminderung des Akut-Phase-Proteins Haptoglobin, als einer der sensitivsten Hämolysemarker mit einer sehr kurzen Halbwertszeit, eine entscheidende Rolle. Begleitend zeigt sich ein erhöhtes indirektes Serum-Bilirubin, ein erhöhter Spiegel der Lactatdehydrogenase (nur LDH1 und LDH2 werden von rupturierten Erythrozyten freigesetzt), ein signifikanter Abfall des Hämoglobins und im peripheren Blutausschlag sind abnormale fragmentierte Zellen erkennbar (Fragmentozyten bzw. Schistozyten, vgl. Abb. 2).

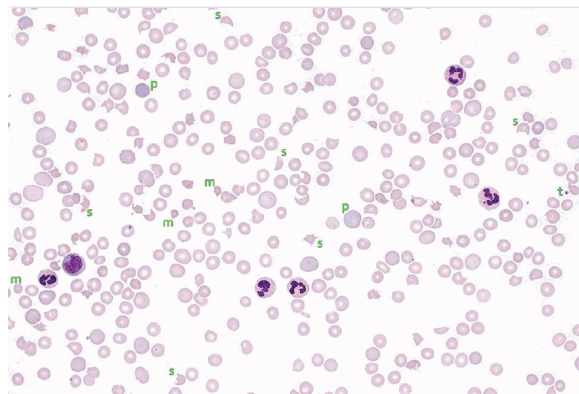


Abb. 2: Peripherer Blutausschlag mit *s* = Fragmentozyten, *p* = polychromatische Erythrozyten, *m* = Mikrosphärozyten und deutlich verminderten Thrombozyten = *t* (Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Firma SYSMEX: Themenblatt Nr. 2 MAHA, Bildquelle Dr. T Binder (Ulm), 2015)

Das zweite diagnostische Kriterium ist eine pathologische Erhöhung der Leberenzyme (ASAT, ALAT und LDH) um mindestens das 3fache der Standardabweichung vom Normwert. Der Grad der Leberenzymerrhöhung korreliert meist mit dem Ausmaß der rechtsseitigen Oberbauchschmerzen. Eine Thrombozytopenie <100 Gpt/l ist die dritte Abnormalität, die für die Diagnose eines HELLP-Syndroms charakteristisch ist. Doch auch ein dynamischer Abfall <150 Gpt/l kann ein erstes Warnsignal darstellen, da sich der Thrombozytenspiegel innerhalb von 24h rapide verschlechtern kann (35-50% Abfall pro 24h, medianer Rückgang um $40.000/\mu\text{l}$ täglich). Obligater Bestandteil bei der Diagnosestellung ist außerdem die Bestimmung des Gerinnungsstatus (Rath et al., 2000; Sibai et al., 2004, Martin et al., 2006).

1.2.5 Maternale und fetale Komplikationen

Der Verlauf einer HELLP-Symptomatik ist unkalkulierbar und kann mütterliche sowie fetale Komplikationen mit sich führen. In Tabelle 3 sind die bedeutsamsten Komplikationen im Zusammenhang mit einer HELLP-Symptomatik aufgelistet. Eine seltene (Inzidenz etwa 1%), aber durchaus lebensbedrohliche Komplikation stellt die Ruptur der Leberkapsel nach subkapsulärem Hämatom dar. Auf dem Boden von konfluierenden hämorrhagischen Nekrosen entstehend, ist sie in 50% für die maternale Mortalität und in bis zu 70% für die fetale Sterblichkeit verantwortlich. Sie äußert sich durch einen plötzlich einschießenden rechtseitigen Oberbauchschmerz, welcher in den Rücken und in die rechte Schulter ausstrahlt, begleitet von einer Anämie und einer Hypotension. Eine solche Situation kann mittels Ultraschalluntersuchung, CT oder MRT diagnostiziert werden (vgl. Abb. 3).

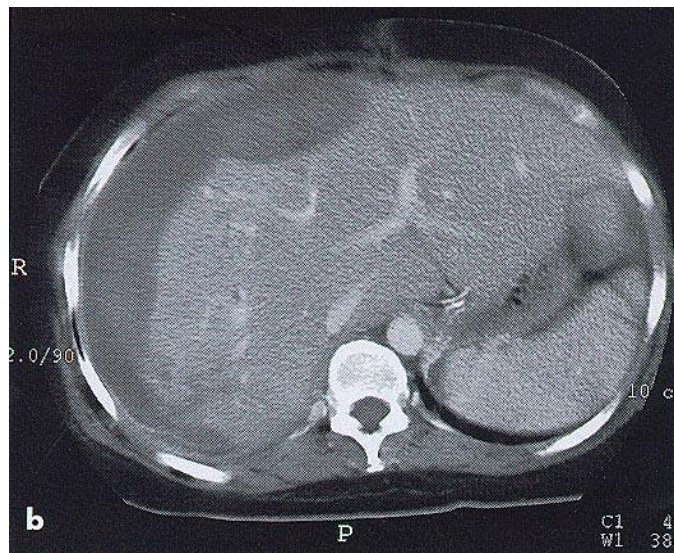


Abb.3: CT-Abdomen bei einer HELLP-Patientin: Ausgedehntes subkapsuläres Hämatom und hypodense Leberareale, die Nekrosen und Einblutungen entsprechen (Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Ulm)

Weitere gefährliche Komplikationen sind eine vorzeitige Plazentalösung, postpartale Blutungen und eine disseminierte intravasale Gerinnung (dynamischer Thrombozytenabfall und Anstieg der D-Dimerkonzentration) bis hin zum oft tödlich verlaufenden Multiorganversagen. Eine vorzeitige Lösung erhöht das Risiko für eine DIC (bis zu 35%), genauso wie das Risiko für ein Lungenödem, eine Niereninsuffizienz (Oligurie-Anurie, Erhöhung des Kreatininspiegels) und den Bedarf an Bluttransfusionen (Hadad et al., 2000; Araujo et al., 2006; Haram et al., 2009;).

Tab.3: Häufigste Komplikationen bei einem HELLP-Syndrom (Eigene Darstellung in Anlehnung an Haram et al., 2009)

Mütterliche Komplikationen	Häufigkeit (%)	Kindliche Komplikationen	Häufigkeit (%)
Eklampsie	4 - 9	Perinatale Todesereignisse	7 - 34
Plazentalösung	9 - 20	IUGR	38 - 61
DIG	5 - 56*	Frühgeburt *	70 (15% <28SSW)
Nierenversagen	7 - 36	Thrombozytopenie	15 - 50
Schwerer Aszites	4 - 11	ANS	5,7 - 40
Hirnödem	3 - 10	*assoziiert mit erhöhter Rate an ANS,IVH und CP	
Lungenödem	3 - 10		
Wundhämatom/-infektion	7 - 14		
Subkapsuläres Leberhämatom	0,9 - 2		
Leberruptur	1,8		
Netzhautablösung	1		
Hirninfarkt	wenige Einzelfälle		
Hirnblutung	1,5 - 40		
Mütterlicher Tod	1 - 25		

*abhängig von Diagnosekriterien

Generell weist das HELLP-Syndrom keinen negativen Einfluss auf die fetale Morbidität auf. Im Vordergrund steht eher die Pathologie in der Plazenta, die sekundär das ungeborene Kind schädigt. Zu den Komplikationen, die bei den Feten auftreten können, zählen unter anderem die Plazentainsuffizienz mit konsekutiver intrauteriner Hypoxie und einer intrauterinen Wachstumsretardierung in 38 - 61% der Fälle. Bis zu 58% der Feten versterben bereits im Mutterleib. Eine dopplersonografische Untersuchung mit einer hohen Inzidenz von pathologischen Flüssen in den uterinen Arterien als auch in den Umbilikalgefäßen liefert dabei die ersten Hinweise auf eine Unterversorgung des Fetus. Ein zusätzliches großes Problem stellt auch die Frühgeburtlichkeit dar, wobei der iatrogen bedingten Frühgeburtlichkeit eine besondere Bedeutung zukommt (Rath et al., 2000). Grundsätzlich kann festgehalten werden, dass das neonatale Outcome nicht mit der Schwere des HELLP-Syndroms, sondern primär mit dem Gestationsalter korreliert (Visser und Wallenburg, 1995; Abramovici et al., 1999). In einer Follow-up Studie von 1998 wurde berichtet, dass die Langzeitprognose der Kinder vergleichbar mit der von Kindern gleichen Gestationsalters ist, deren Mütter kein HELLP-Syndrom hatten (Kändler et al., 1998).

1.2.6 Differentialdiagnosen

Aufgrund der breiten Variabilität der klinischen Symptomatik wird das HELLP-Syndrom häufig als eine infektiöse oder entzündliche Erkrankung, welche nicht mit der Schwangerschaft verbunden ist, wie beispielsweise eine virale Hepatitis, Cholezystitis,

Pyelonephritis oder Gastritis, fehldiagnostiziert. Eine besondere Herausforderung stellt die differentialdiagnostische Unterscheidung zwischen dem HELLP-Syndrom (hauptsächlich Lebermanifestation) und thrombotisch-obstruktiven Mikroangiopathien, wie der thrombotisch-thrombozytopenen-Purpura (ZNS-Symptomatik und Fieber) oder dem hämolytisch-urämisches-Syndrom (nur postpartal und hauptsächlich Nierenbeteiligung), dar (Bergmann und Rath, 2015). Diese beiden Erkrankungen unterscheiden sich häufig nur durch den Schweregrad oder das zeitliche Auftreten von bestimmten Symptomen vom HELLP-Syndrom. Eine weitere interdisziplinäre Abgrenzung muss zwischen dem HELLP-Syndrom und Autoimmunerkrankungen, wie z. B. einem systemischen Lupus erythematoses, vorgenommen werden (Rath, 1998; Haram et al., 2009) (vgl. Tab. 4).

Tab.4: Wichtigste differentialdiagnostische Abgrenzungen zum HELLP-Syndrom. (Eigene Darstellung in Anlehnung an Bergmann und Rath, 2015)

	Präeklampsie	HELLP	ASFL	aHUS	TTP
Transaminasen ↑	+	+++	+++	+/-	+/-
Hämolyse	+/-	+++	+	+++	+++
Thrombozyten ↓	+	+++	+	+++	+++
OBS	+/-	+++	++	+/-	+/-
DIC	+/-	+	+++	+/-	+/-
Hypertonie/Proteinurie	+++/>+++	+++/>+++	+/>+-	++/>+++	+/>+-
Niereninsuffizienz	+/-	+	++	+++	+
ZNS-Symptomatik	+	+	+	+/-	++
Manifestationsgipfel	III. Trimenon	III./postpartum	III.	postpartum	II./III.

1.2.7 Therapieoptionen

Da sich der Verlauf des HELLP-Syndroms innerhalb von wenigen Stunden von einem schleichenden Beginn bis zu einem fulminanten Prozess mit plötzlicher Verschlechterung der maternalen und fetalen Situation entwickeln kann, müssen die Betroffenen umgehend hospitalisiert und kontinuierlich auf der Entbindungsstation überwacht werden. Die Patientinnen sollten zunächst wie bei einer schweren Präeklampsie behandelt werden, als Krampfprophylaxe intravenös Magnesiumsulfat erhalten und ggf. antihypertensiv therapiert werden, um den systolischen Blutdruck unter 160mmHg und den diastolischen unter 105mmHg zu senken (Sibai, 2003).

Da die Inzidenz des HELLP-Syndroms sehr gering ist, sind die meisten klinischen Studien klein und große prospektive randomisierte multizentrische Studien nicht vorhanden. Die bislang einzige wirksame Therapieoption eines HELLP-Syndroms scheint die sofortige Schwangerschaftsbeendigung. Hintergrund dieser Überlegung ist, dass durch die Unterbrechung der fetomaternalen Zirkulation die HELLP-Symptomatik gestoppt werden kann. Im Hinblick auf die hohe Anzahl der dadurch bedingten iatrogenen Frühgeburtlichkeit rücken jedoch auch neue Therapiekonzepte in den Fokus. So versucht man Schwangerschaften < 34. SSW zumindest bis zur vollständigen Lungenreifeinduktion zu prolongieren. Im Rahmen dieses konservativen Managements wurden verschiedene Maßnahmen zur Stabilisierung des maternalen, sowie fetalen Zustandes und eine damit verbundene Verlängerung des Gestationsalters mit einem möglichen Zuwachs an fetaler Reife untersucht. Dazu gehören unter anderem die präpartale Plasmapherese (Visser und Wallenburg, 1995), antithrombotische Substanzen (Bsp.: ASS, Antithrombin), NO-Donatoren oder eine immunsuppressive Therapie durch die systemische Applikation von Glukokortikoiden. Die Plasmapherese wird bereits bei der TTP und ITP (thrombotisch-thrombozytopenen-Purpura und Immunthrombozytopenie) als Therapieoption angewandt und wäre auch beim HELLP-Syndrom, besonders im Falle eines Leberausfallkomas, eine mögliche Therapievariante (Rothe, 1999; Vafaeimanesh et al., 2014). Ziel der Plasmapherese ist es, hochmolekulare Substanzen, die die Pathologie des HELLP-Syndroms beeinflussen, aus dem Körper zu entfernen (Bolz und Friese, 1998). Als bessere Methode wird aktuell jedoch die Glukokortikoidtherapie gewertet (van Runnard Heimel, 2004; Haram et al., 2009).

Corticosteroide sind potente anti-inflammatorische und immunsuppressive Medikamente, die in nahezu allen Klinikbereichen Anwendung finden. In der Geburtshilfe werden sie bei schwangeren Frauen sowohl aus mütterlichen als auch aus fetalen Indikationen appliziert. Unterschieden werden gut und schlecht plazentagängige Corticosteroide. Da Betamethason (Celestan®) und Dexamethason die Plazenta leicht passieren können und nur einen geringen mineralocorticoiden Effekt haben, werden sie routinemäßig zur fetalen Lungenreifeinduktion zwischen 24. SSW und 33. SSW eingesetzt (Stiles, 2007). Prednisolon hingegen wird bei der Plazentapassage zum Schutz des Feten von der 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 2 (11 β -HSD2) zum inaktiven Metabolit Prednison oxidiert und kann somit gezielt zur Behandlung der mütterlichen Erkrankung eingesetzt werden (van Runnard Heimel et al., 2005).

1984 wurde erstmals über einen maternalen Benefit durch eine Corticosteroidtherapie bei einem HELLP-Syndrom berichtet (Thiagarajah et al., 1984). Seitdem mehrten sich

Veröffentlichungen, die sowohl eine Verbesserung der laborchemischen Parameter, als auch der klinischen Symptomatik schildern. So kann die systemische Entzündungsreaktion, die die klinischen Symptome eines HELLP-Syndroms bedingt, durch den anti-inflammatorischen Effekt der Corticosteroide, mittels Synthesehemmung verschiedener Zytokine, günstig beeinflusst werden. Im Rahmen einer thrombotischen mikroangiopathischen Anämie wurden auch positive Effekte auf die Verbrauchskoagulopathie beobachtet. Corticosteroide haben ferner einen protektiven Effekt auf das geschädigte Endothel, indem sie die Endothelaktivierung hemmen und die endotheliale Dysfunktion reduzieren. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sowohl der stabilisierende Effekt der Corticosteroide auf aktivierte Thrombozyten und Endothelzellen, wie auch der immunsuppressive und anti-inflammatorische Effekt zusammen für die positive Entwicklung der maternalen Symptomatik verantwortlich sind (van Runnard Heimel, 2005).

2. Fragestellung

Entgegen der jahrelang etablierten Lehrmeinung einer sofortigen Entbindung nach der Diagnosestellung eines HELLP-Syndroms diskutiert man seit einer 1994 von Magann et al. veröffentlichten Studie kontrovers über eine mögliche Schwangerschaftsprolongation durch den Einsatz von Corticosteroiden. Das Hauptproblem des aggressiven Managements, d.h. der unverzüglichen Entbindung nach Diagnosestellung, stellt die kindliche Frühgeburtlichkeit und die dadurch bedingte hohe neonatale Morbidität, v.a. durch Atemnotsyndrome, Hirnblutungen oder Sepsis und die hohe neonatale Sterblichkeit dar (Abramovici, 1999; Kim, 2005). Legitimiert wird dieses Konzept damit, dass sich nach der Entbindung die HELLP-Symptomatik meist rasch bessert und somit mögliche lebensbedrohliche mütterliche Komplikationen verhindert werden können (Weinstein, 1985; Sibai, 1986; Rath, 1996). Doch bisher publizierte Studien belegen ebenso, dass sich die HELLP-Symptomatik auch unter dem Einsatz von Glukokortikosteroiden zurückbilden kann und überdies der mütterliche Zustand stabilisiert wird (Magann et al., 1994; Visser und Wallenburg, 1995; Fischer et al., 1999; Isler et al., 2001; Martin et al., 2003; Matchaba und Moodley, 2004; van Runnard Heimel, 2006)

Es konnte gezeigt werden, dass die neonatale Morbidität und Mortalität beim HELLP-Syndrom in erster Linie nicht von der maternalen Symptomatik geprägt wird, sondern vom Grad der Frühgeburtlichkeit abhängt (Kandler et al., 1998). Die Intention einer Schwangerschaftsverlängerung beim HELLP-Syndrom ist daher, eine zusätzliche intrauterine Reifezeit für den Fetus zu gewinnen und somit eine iatrogen bedingte

extreme Frühgeburtlichkeit zu verhindern oder zumindest bei Schwangerschaften ≤ 34 SSW ein 48 Stunden Zeitfenster zu schaffen, welches für die Induktion der fetalen Lungenreife notwendig ist.

In den letzten Jahren wurden verschiedene Therapiekonzepte bezüglich einer Prolongation der Schwangerschaft bei einem HELLP-Syndrom entwickelt (Plasmapherese, antithrombotische Substanzen, immunsuppressive Therapie). In dieser Arbeit soll der Einsatz von Glukokortikosteroiden zur Verbesserung des Schwangerschaftsoutcomes bei einem HELLP-Syndrom untersucht werden. Obwohl schon lang bekannt ist, dass in der Schwangerschaft Prednisolon oder Methylprednisolon aufgrund der geringen Plazentagängigkeit das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung maternaler Erkrankungen ist (Blanford und Murphy, 1977), existieren bislang nur zwei Studien (prospektive Studie von Fischer et al., 1999; randomisierte Placebo-kontrollierte Studie von van Runnard Heimel, 2006), in denen die Schwangerschaft unter Prednisolontherapie prolongiert wurde. Alle anderen Autoren haben den Effekt von Dexamethason oder Betamethason in hohen Dosierungen untersucht (Magann et al., 1994; Isler et al., 2001; Martin et al., 2003; Matchaba und Moodley, 2004), jedoch größtenteils mit dem Ziel einer Stabilisierung der Symptomatik, nicht einer langfristigen Verlängerung der Schwangerschaft. Durch den geringen Stichprobenumfang in allen Studien, sowie Unterschieden in Dosierung und Verabreichungsdauer, ist bis dato noch keine klare Evidenz über den Nutzen von Glukokortikoiden erkennbar.

In der Klinik für Geburtshilfe des Universitätsklinikums Halle (Saale) präferiert man bei stabiler maternaler und fetaler Situation ca. seit dem Jahr 2000 ein abwartendes Vorgehen bei einer HELLP-Symptomatik und therapiert mit 64mg Methylprednisolon (Urbason®) in absteigender Dosierung (50% Dosisreduktion alle zwei Tage, Beendigung der Therapie nach 10 Tagen, Gesamtdosis: 248mg, ggf. mehrmaliger Zyklus) mit dem Ziel einer Schwangerschaftsverlängerung und damit einem besseren Schwangerschaftsoutcome für Mutter und Kind. Die mehrfache Gabe von Betamethason (Celestan®) oder dem früher verwendeten Dexamethason zur Induktion der fetalen Lungenreife ist aufgrund der hohen Plazentagängigkeit für eine Langzeittherapie nicht vertretbar, da diese ein geringeres Geburtsgewicht zur Folge hat (Crowther et al., 2006; Wapner et al., 2006) und im Langzeit-Follow-up eine höhere Rate an infantiler Zerebralparese zeigt (Crowther et al., 2007; Wapner et al., 2007). Auch eine Dauertherapie mit hochdosierten Glukokortikoiden ist aufgrund möglicher unerwünschter Nebenwirkungen der Steroide auf den maternalen und fetalen Organismus nicht gerechtfertigt (vgl. 40mg/d bei Fischer et al., 1999).

Ziel der vorliegenden Studie ist es, herauszuarbeiten, ob eine Schwangerschaftsprolongation mit perinataler Methylprednisolontherapie (Urbason®) einen Vorteil auf den laborchemischen, sowie klinischen Progress des HELLP-Syndroms bei der Mutter, als auch auf den neonatalen Zustand hat. In diesem Zusammenhang soll das Outcome des aggressiven Managements, d.h. sofortige Schwangerschaftsbeendigung, mit dem des konservativen Managements unter Therapie mit Methylprednisolon vergleichend gegenübergestellt werden. Dabei wird die Auswirkung des Entbindungszeitpunktes auf die neonatale Morbidität wochenweise, als auch im Gesamtkollektiv adjustiert nach Schwangerschaftswoche untersucht.

3. Patienten und Methodik

3.1 Studiendesign und Studienplanung

Bei dieser Dissertation handelt es sich um eine retrospektive klinische Beobachtungsstudie, in der ein definiertes Patientengut, welches in einem bestimmten Zeitraum aufgrund eines HELLP-Syndroms stationär betreut und mit Urbason® behandelt wurde, hinsichtlich der Therapieergebnisse mit einem Kollektiv ohne Urbason® verglichen wurde. Zu Beginn der Arbeit stand zunächst die Sammlung aller Fälle eines präpartal diagnostizierten HELLP-Syndroms, angefangen im Januar 1990 bis einschließlich März 2011, die in der Klinik für Geburtshilfe des Universitätsklinikums Halle (Saale) behandelt wurden. Hierzu wurden die entsprechenden Geburtenbücher der Klinik für Geburtshilfe des Universitätsklinikums Halle (Saale) ausgewertet und die Dokumentationen von Schwangerschaftsverlauf, Geburt, Wochenbett und der Neugeborenenperiode aus dem Klinikarchiv angefordert. Die detaillierte Auswertung der maternalen und neonatalen Daten erfolgte manuell aus den Krankenakten, bzw. ein Teil der kindlichen Daten (2000-2008) aus einer elektronischen Datenbank der neonatalen Intensivstation des Universitätsklinikums Halle (Saale).

Um eine bessere Vergleichbarkeit, v.a. der kindlichen Daten zu erreichen, wurden im Nachhinein zusätzlich Fälle aus der Klinik für Geburtshilfe des Universitätsklinikums Magdeburg aus den Jahren 2007 – 2013 hinzugefügt. Diese standen z. T. digitalisiert oder in Form von Krankenakten aus dem Klinikarchiv zur Verfügung.

Alle relevanten Daten wurden zunächst, um die Erfassung der individuellen Informationen zu erleichtern und stets die nötige Übersicht zu gewährleisten, in Microsoft Excel zusammengefasst und anschließend zur statistischen Auswertung in IBM SPSS Statistics 19 exportiert. Es wurden alle zu erhebenden Patientendaten in

einer entsprechenden Spalte angelegt und jedem einzelnen Patienten wurde eine Zeile zugeordnet. Für die Erfassung der Labordaten über die jeweilige Zeit des stationären Aufenthaltes wurde für eine bessere Übersicht eine gesonderte Tabelle erstellt, in der jeweils soweit vorhanden pro Tag zwei Messungen erfasst wurden. Für die Gruppe der Kinder, die sofort entbunden wurden, stehen weniger Labordaten zur Verfügung, sodass für eine bessere Vergleichbarkeit nur die Ergebnisse der ersten 10 Tage berücksichtigt wurden.

3.2 Patientenkollektiv

In der Vorauswahl für die vorliegende Arbeit wurden 118 Schwangere mit der Diagnose eines HELLP-Syndroms aus der Universitätsklinik Halle (Saale) pseudonymisiert. Eingeschlossen wurden jedoch nur 110 Fälle, da die restlichen Acht die unten genannten Einschlusskriterien (vgl. 3.4) nicht komplett erfüllten, sondern nur die Labormerkmale eines partiellen HELLP-Syndroms aufwiesen. Das zusätzliche Kollektiv aus der Uniklinik Magdeburg setzt sich nach Anwendung der Einschlusskriterien aus 28 Patientinnen zusammen.

Für die Studie wurde das vorliegende Patientenkollektiv zunächst in drei Gruppen unterteilt. Die Studiengruppe setzt sich aus 65 Patientinnen zusammen, die zur Prolongation der Schwangerschaft im Zeitraum 2001 – 2011 mit Methylprednisolon (Urbason®) behandelt wurden, sowie je eine Patientin aus den Jahren 1999 und 2000. Als Kontrollgruppe 1 (n = 45) diente ein historisches Kollektiv aus den Jahren 1990 - 2000, sowie 5 Patientinnen aus den Jahren 2001, 2005 und 2008, bei denen eine Entbindung spätestens nach 24 Stunden angestrebt wurde. Ausnahmen in der Kontrollgruppe 1 waren 4 Schwangerschaften, die jeweils 2, 4, 7 und 10 Tage ohne Medikation bei stabilem mütterlichen und fetalen Zustand prolongiert wurden.

Als Kontrollgruppe 2 diente das Patientenkollektiv aus der Universitätsklinik Magdeburg (n = 28), welches ebenso eine schnellstmögliche Entbindung nach Diagnosestellung eines kompletten HELLP-Syndroms anstrebte.

Die Schwangeren der beiden Kontrollgruppen wurden zu keinem Zeitpunkt mit Urbason® behandelt.

3.3 Schwangerschaftsprolongation

Alle Schwangeren der Studiengruppe (n = 65) hatten bei stabilem mütterlichen und fetalen Zustand die Möglichkeit einer Schwangerschaftsverlängerung. Sie wurden in

einem ärztlichen Gespräch und mittels Informationsmaterial über die Durchführung und Zielsetzung, sowie über Risiken und Nebenwirkungen der Prolongation mit Methylprednisolon (Urbason®) aufgeklärt.

Beginnend mit der Diagnosestellung HELLP-Syndrom erhielten alle Patientinnen der Studiengruppe (n = 65) Methylprednisolon (Urbason®) in absteigender Dosierung. Nach Initialgabe von 64mg pro Tag wurde die Dosis alle zwei Tage um je 50% reduziert und nach 10 Tagen beendet. Durch den sinusförmigen Verlauf der Symptomatik kam es in einigen Fällen zu einer erneuten Verschlechterung des Zustandes nach Beendigung des ersten Zyklus Urbason®, sodass mit einem oder wenn notwendig weiteren Zyklen von je 10 Tagen fortgesetzt wurde. In den ersten Jahren nach Urbasoneinführung im Universitätsklinikum Halle (Saale) waren noch keine einheitlichen Dosierungsempfehlungen vorhanden, weshalb 4 Patientinnen nach abweichendem Schema behandelt wurden. Eine Patientin erhielt 3x80mg, eine andere 4x60mg und wiederum zwei Patientinnen wurden in absteigender Dosierung 128/96/64/32mg oder von 96mg beginnend mit Urbason® behandelt. Wurde eine Entbindung vor Beendigung eines Zyklus durchgeführt, so therapierte man postpartal dennoch bis zur ausschleichenden Dosis. Auch bei einem sich rein postpartal manifestierendem HELLP-Syndrom fand eine Behandlung mit Methylprednisolon nach gleichem Schema statt.

3.3.1 Einschlusskriterium für die Prolongation

Bei allen Patientinnen aus der Studiengruppe mit einem Schwangerschaftsalter von <32SSW sollte der Versuch der Schwangerschaftsverlängerung erfolgen und eine sofortige Entbindung möglichst vermieden werden. Dies war jedoch nur bei stabilem mütterlichen und fetalen Zustand möglich.

3.3.2 Ausschlusskriterien für die Prolongation

Mütterliche Indikationen für eine sofortige Entbindung waren neurologische Symptome, wie zunehmender schwerer Kopfschmerz, Schwindel, Visusveränderungen als Zeichen einer drohenden Eklampsie, sowie schwerer therapierefraktärer Hypertonus, therapierefraktäre Niereninsuffizienz, akutes Lungenödem, persistierende schwere Oberbauchschmerzen, stetige Übelkeit und Erbrechen, fortschreitende Wehen, eine Abruptio placentae, der Verdacht auf cerebrale Blutungen oder Leberhämatom bzw. -ruptur (DGGG Leitlinie, 12/2013).

Ein weiteres Ausschlusskriterium für die Prolongation der Schwangerschaft aus mütterlicher Sicht war der Hinweis auf eine disseminierte intravasale Gerinnung, diagnostiziert anhand der Gerinnungsparameter Quick, INR, Fibrinogen, ggf. D-Dimere und einem progredienten Abfall der Thrombozyten.

Fetales Kriterium für den Abbruch bzw. für die Unterlassung der Prolongation war eine drohende fetale Asphyxie, diagnostiziert anhand suspekter/pathologischer kardiotokeographischer Aufzeichnungen (CTG) und suspekter/pathologischer Dopplerergebnisse, wie eine zunehmende Widerstandserhöhung in den umbilikalischen Gefäßen mit Reverse Flow und EDFV sowie in den uterinen Gefäßen einschließlich Notching (frühdiastolische Flussumkehr) als Zeichen einer Plazentainsuffizienz. Weitere Ausschlusskriterien waren eine schwere intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR), Anhydramnion und intrauteriner Fruchttod (IUFT) (DGGG Leitlinie, 12/2013; Sibai et al., 2007).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Ausschlusskriterien war es möglich, 35 der 65 Schwangeren um mindestens einen Tag zu prolongieren.

3.4 Einschlusskriterien allgemein

Ein HELLP-Syndrom wird durch die Anwesenheit der folgenden Kriterien definiert:

Tab. 5: Laborchemische Kriterien des HELLP-Syndroms für den Studieneinschluss

H	Mindestens ein Hämolysezeichen wie :
	Erniedrigung des Haptoglobins unter den Normbereich (Referenzbereich 0.3 – 2 g/l)
	Erhöhung der LDH über den Normbereich (Referenzbereich <6,5 µmol/lxs)
EL	Hämatokrit < 38% oder Hämoglobin erniedrigt (Referenzbereich 7,3 – 9.9 mmol/l)
	Erhöhung ASAT über den Normbereich (Referenzbereich <0,58 µmol/lxs ≅ 0-34 U/l) oder
LP	Erhöhung ALAT über den Normbereich (Referenzbereich <0,51 µmol/lxs ≅ 0-30 U/l)
	Thrombozytopenie (≤ 100 Gpt/l) *,** (Referenzbereich: 140 – 400)

* max. 105 Gpt/l Pat. 27 und 54, ** entsprechen Mississippi Klasse 1 und 2 (Haram et. al, 2009)

3.5 Untersuchungsparameter

3.5.1 Baselinevariablen der Mutter

Zu den anamnestischen Daten gehören das Alter der Schwangeren in Jahren, der Body-Mass-Index (BMI), sowie die Gravidität und die Parität. Außerdem wurde das Gestationsalter bei Diagnosestellung, sowie bei Entbindung analysiert. Dies wurde jeweils nach den besten zur Verfügung stehenden geburtshilflichen Kriterien determiniert, eingeschlossen den Menstruationshintergrund, frühere klinische Untersuchungen und die Ergebnisse des Ersttrimesterscreenings.

Tab. 6: Auflistung der Baselinevariablen der Mutter

Anamnestische Daten	<ul style="list-style-type: none">• Alter• BMI• Gravidität + Parität• Gestationsalter (Diagnose + Entbindung)
Vorerkrankungen + Gewohnheiten	<ul style="list-style-type: none">• Hypertonus• Nierenerkrankung• Gerinnungsstörung• Asthma bronchiale, Epilepsie, Diabetes mellitus• Nikotinabusus• Drogenabusus
Vorherige Schwangerschaften	<ul style="list-style-type: none">• Z. N. Abort• Z. N. Präeklampsie / HELLP
Familienanamnese	<ul style="list-style-type: none">• Hypertonie• Krebserkrankungen• Diabetes mellitus

Eine vorbestehende Hypertonie wurde festgestellt, wenn eine antihypertensive Behandlung vorgenommen oder eine arterielle Hypertonie diagnostiziert worden war (RR >140/90mmHg). Diabetes mellitus wurde bei Patienten diagnostiziert, die deshalb diätetisch behandelt wurden, Insulin spritzen mussten oder deren Nüchternblutzucker $\geq 7,0$ mmol/l betrug. Aus den Dokumentationen erhoben wurden außerdem weitere bekannte Vorerkrankungen wie Gerinnungsstörungen (Prothrombingenmutation, Thrombophilie), Nierenerkrankungen (Z. N. Pyelonephritis, Schrumpfnieren, Dialysepflicht), Epilepsie, Asthma bronchiale oder Lupus erythematodes, solange entsprechende Befunde vorlagen oder die Patientinnen eine Dauermedikation einnahmen. Als aktive Raucher wurden diejenigen klassifiziert, die ab dem Schwangerschaftsbeginn oder während des stationären Aufenthaltes rauchten. Auch der Drogenabusus bezog sich auf die vorliegende Schwangerschaft.

Die Anamnese zu vorherigen Schwangerschaften beinhaltete Schwangerschaftsverlauf, Entbindungsform (vaginal, per sectionem), Schwangerschaftserkrankungen (Z. N. Präeklampsie, Z. N. HELLP...) oder auch Z. N. Abort oder Frühgeburt. Familienanamnestisch wurde nach bekannten Erkrankungen im engen Verwandtenkreis, wie Diabetes mellitus, Hypertonie oder Krebserkrankungen gesucht. Außerdem wurde der Schwangerschaftsverlauf der Mütter der Schwangeren analysiert.

3.5.2 Verlaufparameter der Mutter

Um den klinischen Zustand der Mutter einzuschätzen, wurden folgende Werte untersucht:

- Symptome: Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Augenflimmern
- Befunde: Ödeme, Proteinurie, schwangerschaftsbedingter Hypertonus (Leitsymptome einer Präeklampsie)
- Laborparameter:

Ab Diagnosestellung wurde bei allen Patientinnen kontinuierlich der Laborstatus überwacht. Folgende Parameter wurden gemäß der Untersuchungsmethoden des Zentrallaboratoriums des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität Halle (Saale) bzw. der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg analysiert und in einer Datenbank erfasst: Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hk), Transaminasen (ASAT, ALAT) und Gerinnungsparameter (Quick, INR, Fibrinogen, Thrombozyten). In der Universitätsklinik Halle erfolgte ebenso fakultativ die Bestimmung von Laktatdehydrogenase (LDH), D-Dimeren und von einem der sensibelsten Hämolyseparametern, dem Haptoglobin (Hpt). Zur Bestimmung einer signifikanten Proteinurie (>300mg/24h) war die Messung der quantitativen Eiweißausscheidung im 24-h-Sammelurin notwendig und auch der Eiweißgehalt im Serum wurde regelmäßig kontrolliert.

Die Laborkontrollen erfolgten ein- bis viermal täglich. Bei diskret pathologischen Laborwerten, z. B. progredienter Abfall der Thrombozyten im Normalbereich innerhalb weniger Stunden, erfolgten aufgrund des unvorhersehbaren Verlaufs der Krankheit zielgerichtet engmaschigere Kontrollen.

Statistisch ausgewertet wurden die Laborwerte der ersten 10 Tage prä- bzw. postpartal aus der Studiengruppe, sowie die vorhandenen postpartalen Werte aus den Kontrollgruppen. Um eine ausreichende Fallzahl und damit eine gute statistische Aussagefähigkeit zu erreichen, flossen die Laborwerte über Tag 10 nicht in die

Auswertung ein, da ab diesem Zeitpunkt nur noch Daten von einzelnen Patientinnen vorlagen.

3.5.3 *Medikamente*

Ein Hypertonus wurde, soweit nicht schon bei Aufnahme vorhanden, in allen Gruppen mit antihypertensiven Medikamenten behandelt, die die fetale Entwicklung nicht beeinträchtigen. Als orale Applikationsform zur Langzeittherapie in der Schwangerschaft kam α -Methyldopa zum Einsatz und in Notfallsituationen, wie z. B. hypertensiver Enzephalopathie (Sehstörungen, Schwindel, Kopfschmerz, Bewusstseinsstörungen) wurde intravenös mit Urapidil oder Dihydralazin therapiert. Kriterien für eine antihypertensive Behandlung in der Schwangerschaft sind persistierende systolische Blutdruckwerte $>170\text{mmHg}$ und diastolische Werte $>110\text{mmHg}$. Bei vorbestehendem chronischen Hochdruck oder andere Pfropfkongestationen (z. B. Diabetes, Nierenerkrankungen) bereits ab Blutdruckwerten $>160/100\text{mmHg}$ (Hochmuth et al., 2009; Rath et al., 2009). Der Blutdruck wurde ein- bis dreimal täglich kontrolliert bzw. bei vorliegendem Hypertonus stündlich überwacht. Zur Auswertung wurde jeweils eine Messung pro Tag in die Datenbank übernommen. Zur Eklampsieprophylaxe bzw. als antikonvulsive Therapie wurde i.v. Magnesium-4-sulfat prophylaktisch verabreicht und die Schwangeren wurden in einen abgedunkelten, ruhigen Raum verlegt. Bei vorliegenden Infektionen (erhöhtes CRP, Leukozytose, subjektiven Beschwerden, Fluor u. a.) wurde ein entsprechendes Antibiotikum gegeben.

Bei einem Gestationsalter <34 . SSW wurde, soweit zeitlich möglich, eine zweimalige fetale Lungenreifeinduktion mit Glukokortikosteroiden durchgeführt. Dabei applizierten wir 12mg Betamethason (Celestan®) i.v. und nach 24 Stunden eine einmalige Wiederholung mit 12mg . Mit einem Wirkungseintritt wird nach 18 Stunden gerechnet (DGGG, Leitlinie 12/2013).

Bis kurz nach der Jahrhundertwende favorisierte man Dexamethason zur Lungenreifeinduktion in gleicher Dosierung, sodass einigen Frauen, überwiegend in der Kontrollgruppe 1, dieses Steroid appliziert wurde. Aufgrund mehrerer wissenschaftlicher Publikationen wurde die Leitlinie für die Lungenreifeinduktion von Dexa- auf Betamethason abgeändert, da sich herausstellte, dass die Gabe von Dexamethason ein höheres Risiko für den neonatalen Tod, IVH, PVL und andere Komplikationen beim Neugeborenen aufweist (Baud et al., 1999; Cowley, 2000; Jobe und Soll, 2004; Lee et al., 2006). Auch in den Universitätskliniken Halle und Magdeburg fand eine leitliniengerechte Umstellung von Dexa- auf Betamethason statt.

Für die statistische Auswertung wurde notiert, welche Medikamente den Patienten der drei Gruppen appliziert wurden.

3.5.4 Maternale Komplikationen

Zu den in die Datenbank aufgenommenen maternalen Komplikationen zählen Leberkapselruptur, Eklampsie, vorzeitige Lösung der Plazenta, disseminierte intravasale Gerinnung (DIG), Lungenödem bzw. Pleuraerguss, postpartale Nachblutungen, starke Anämie mit Transfusionsbedürftigkeit (Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate), Aszites und maternale Mortalität.

3.5.5 Fetale Baselinevariablen

Zu den kindlichen Basisvariablen gehören neben dem Geburtsgewicht und dem postpartalen kindlichen Zustand, beurteilt anhand des APGAR-Schemas (Apgar, 1953), die Maßnahmen zur Stimulation der Atmung des Kindes nach der Geburt (Maskenbeatmung, CPAP, Intubation) und der Säure-Base-Status als Zeichen einer intrauterinen Hypoxie mit folgender Azidose. Zur Kontrolle des Säure-Base-Status und zum Ausschluss einer Azidose wurde der arterielle und venöse Nabelschnur-pH-Wert sofort nach der Geburt bestimmt. Eine Azidose wurde definiert als ein Nabelarterien-pH $\leq 7,2$.

3.5.6 Verlaufsparemeter des Kindes

Intrauterin wurden die Feten mehrmals täglich durch CTG-Untersuchungen überwacht. Zur Beurteilung der uteroplazentaren Perfusion evaluierten wir regelmäßig mittels Ultraschalldiagnostik das Wachstum des Feten (Fetometrie) und die Fruchtwassermenge, sowie den Fluss in den beiden für die maternale und fetale Zustandsdiagnostik wichtigen Gefäßen (A. uterina und A. umbilicalis) mittels dopplersonografischer Untersuchung. Somit konnte frühzeitig eine Wachstumsretardierung (IUGR) oder eine Plazentainsuffizienz diagnostiziert werden. Eine IUGR ist definiert als ein Körpergewicht <10 . Perzentile für das entsprechende Gestationsalter. Bei einer Plazentainsuffizienz ist die Perfusion des Mutterkuchens, sowie die Diffusion zwischen Mutter und Kind gestört und somit die ausreichende Versorgung des Feten gefährdet.

Die Dokumentationen der Neugeborenenperiode wurden weiterhin auf folgende Komplikationen im Outcome des Kindes untersucht: Retinopathie (ROP), Sepsis,

Hirnblutungen (IVH), Atemnotsyndrom (IRDS), Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Kindstod sowie Verlaufparameter wie Beatmungs- und Liegedauer auf der Neo-ITS. Die Diagnose Retinopathie wurde vom Augenarzt mittels Ophthalmoskopie gestellt. Eine Sepsis wurde anhand von charakteristischen klinischen Symptomen (z. B. Fieber $>38^{\circ}\text{C}$ oder Hypothermie $<36,5^{\circ}\text{C}$, Tachykardie $>200/\text{min}$, Rekapillarierungszeit $>2\text{s}$, vermehrte Apnoen $>20\text{s}$ oder neu aufgetretene Hyperglykämie $>140\text{mg/dl}$ u.v.m.) oder anhand positiver Blutkulturen diagnostiziert (vgl. Neo-KISS, Infektionsbogen Sepsis). Ein IRDS wurde anhand der Präsenz von charakteristischen radiologischen Auffälligkeiten und einem Sauerstoffbedarf 24h nach Geburt über maschinelle Beatmung definiert. Eine BPD wurde definiert als eine Sauerstoffbedürftigkeit $>21\%$ über mind. 28 Tage nach der Geburt. Es fand keine Unterscheidung zwischen milder, moderater und schwerer BPD statt (AWMF Leitlinie BPD, 2009).

Alle neonatalen Daten wurden zeilenweise den mütterlichen Daten in der Tabelle zugeordnet, sodass zu jedem Zeitpunkt eine klare Zuordnung von Mutter und Kind möglich ist.

3.6 Datenverarbeitung

Nach abgeschlossener Datenauswahl aus den Krankenakten wurden alle Werte aus dem Programm Microsoft Excel® in das Programm SPSS® exportiert. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Programmpakets IBM SPSS Statistics 19.0. Dabei wurden jeweils zwei unabhängige Stichproben miteinander verglichen.

Zur Beschreibung normal verteilter Variablen wurde der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung, zur Beschreibung schief verteilter Variablen wurde der Median und die Spannweite der Daten (Range) berechnet. Kategoriale Variablen wurden als Fallzahl sowie in Prozent dokumentiert. Konfirmatorische Tests ergaben sich in Abhängigkeit vom Messniveau der Zielvariablen. Als nicht parametrische Testverfahren kamen für nominale Variablen der Chi-Quadrat-Test, sowie im multifaktoriellen Modell die binär logistische Regression zur Anwendung. Der Mann-Whitney-U-Test kam zur Analyse der metrischen Variablen, die nicht normalverteilt waren, zum Einsatz. Zum Vergleich der Mittelwerte normalverteilter Daten fand der T-Test mit Bonferronikorrektur Anwendung. Für die grafische Darstellung der Zeit bis zum Erreichen eines definierten Endpunktes wurde die Kaplan-Meier-Überlebenskurve verwendet und mittels Log-Rank-Test die entsprechenden Kurven verglichen.

Das Signifikanzniveau wurde für einfache Vergleiche auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Bei multiplen Vergleichen, z. B. Studiengruppe vs. Kontrollgruppe 1 und Studiengruppe vs. Kontrollgruppe 2, wurden nach Bonferroni korrigierte Schwellenwerte für Signifikanz, d.h. $\alpha = 0,05/2 = 0,025$ betrachtet.

4. Ergebnisse

4.1 Studienkollektiv und Demographische Daten

In dem Beobachtungszeitraum von Januar 1990 bis Dezember 2013 wiesen die Geburtenbücher der Universitätskliniken für Geburtshilfe Halle und Magdeburg 146 Schwangerschaften auf, welche durch eine HELLP-Symptomatik kompliziert wurden. In die vorliegende Studie wurden nach einer Korrektur bezüglich der Einschlusskriterien für ein komplettes HELLP-Syndrom 138 Patientinnen eingeschlossen und in drei Gruppen unterteilt (65 vs. 45 vs. 28 Patientinnen).

In Tabelle 7 sind die wichtigsten klinischen und geburtshilflichen Daten der drei Gruppen gegenübergestellt.

Tab. 7: Demographische Daten

	Studien- gruppe (n = 65)	Kontroll- gruppe 1 (n= 45)	P - Wert	Kontroll- gruppe 2 (n=28)	P - Wert
Alter	28,28±4,5	26,58±4,6	0,056	29,93±4,8	0,8
BMI (Klinikaufnahme)	29,14±5	29,13±6,8	0,993	24,65±5,1	0,001
Erstgebärende (%)	53 (81,5)	36 (80)	0,840	19 (68)	0,6
SSW bei Diagnose	31/2±4Wo	33/3±3Wo	0,011	33/0±4Wo	0,06
SSW bei Entbindung	31/6±4Wo	33/4±3Wo	0,029	33/1±4Wo	0,16
EA positiv für:					
Hypertonus (%)	11 (16,9)	5 (11,1)	0,395	2 (7,1)	0,4
Nierenerkrankung (%)	9 (13, 8)	6 (13,3)	0,939	1 (3,6)	0,3
Asthma bronchiale(%)	6 (9,2)	2 (4,4)	0,342	-	
Gerinnungsstörung(%)	2 (3,1)	4 (8,9)	0,187	1 (3,6)	0,36
Z. N. Abort (%)	13 (20)	13 (28,9)	0,281	5 (18)	0,44
Z. N. Präeklampsie (%)	2 (3,1)	2 (4,4)	0,706	-	
FA positiv für:					
Diabetes mellitus(%)	27 (41,5)	17 (37,8)	0,692	4 (14,3)	0,036
Krebserkrankung (%)	30 (46,2)	12 (26,7)	0,039	6 (21,4)	0,027
Hypertonus (%)	21 (32,8)	13 (28,9)	0,663	6 (21,4)	0,542

Das mütterliche Alter lag in der Studiengruppe im Mittel bei 28,28 ± 4,5 Jahren (MW ± Standardabweichung), in der Kontrollgruppe 1 bei 26,58 ± 4,6 Jahren (p = 0,056) und in Kontrollgruppe 2 bei 28,5 ± 4,5 Jahren (p = 0,8). Der Body-Mass-Index, berechnet

bei Klinikaufnahme, sowie der Anteil der Erstgebärenden waren in den beiden ersten Gruppen nahezu identisch. In Kontrollgruppe 2 ergab sich ein deutlich kleinerer mittlerer BMI von $24,2 \pm 4,5$ ($p = 0,001$), wobei aus den Unterlagen nicht klar ersichtlich ist, zu welchem Zeitpunkt der Schwangerschaft der BMI in Magdeburg bestimmt wurde. Das Gestationsalter bei Diagnosestellung, wie auch bei Entbindung, unterschied sich z. T. signifikant zwischen der Studien- und den Kontrollgruppen. In der Studiengruppe wurde das HELLP-Syndrom im Durchschnitt zwei Wochen früher diagnostiziert als in den beiden Vergleichsgruppen (31/2 SSW vs. 33/3 SSW, $p = 0,011$ vs. 33/0 SSW, $p=0,06$). Die Schwangerschaftswochen bei Entbindung unterschieden sich ebenfalls um 1-2 Wochen (31/6 vs. 33/4 SSW, $p = 0,029$ vs. 33/1 SSW, $p = 0,16$; vgl. Tab.7). Der Entbindungsmodus orientierte sich anhand der aktuellen maternalen und fetalen Situation, sodass 97% der Kinder in der Studiengruppe und 93,3% der Kontrollgruppe 1 per sectionem entbunden wurden.

Als weitere Ausgangsparameter wurden die Vorerkrankungen der Frauen, sowie Erkrankungen in der Familienanamnese erfasst. Dies ergab, dass 16,9% der Frauen aus der Studiengruppe, 11% aus der Kontrollgruppe 1 und 7,2% aus der Kontrollgruppe 2 bereits vor der Schwangerschaft an einer arteriellen Hypertonie erkrankt waren und damit prädisponiert für die Entwicklung einer Schwangerschaftserkrankung aus dem Formenkreis der hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft (HES) waren. In den beiden ersten Gruppen gaben ca. 13% in der Eigenanamnese an, bereits aufgrund einer Nierenerkrankung (Pyelonephritis, Schrumpfniere u.a.) vor/während der Schwangerschaft in Therapie gewesen zu sein. In der Studiengruppe hatten 9,2% die Diagnose Asthma bronchiale vs. 4,4% in der Kontrollgruppe 1. Gerinnungsstörungen, wie eine Thrombophilie oder Prothrombinmutationen u.a., wurden von zwei Patientinnen (3,1%) in der Studiengruppe und von 4 Patientinnen (8,9%) der Kontrollgruppe 1 angegeben. Die Anamnese bezüglich vorangegangener Schwangerschaften ergab eine Abortrate von 20% in der Studiengruppe vs. 28,9% in der Kontrollgruppe 1 ($p = 0,281$) und 18% in der Kontrollgruppe 2 ($p = 0,44$). Jeweils zwei Patientinnen aus den ersten beiden Gruppen (3,1% vs. 4,4%) gaben einen Zustand nach Präeklampsie in der vorherigen Schwangerschaft an ($p = 0,706$). Außerdem wurden in allen drei Gruppen einzelne Fälle von Diabetes mellitus Typ 1, Lupus erythematoses oder epileptischen Anfallsleiden ohne Auswirkung auf die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen erfasst. Die Familienanamnese war in 46,2% vs. 26,7% positiv für Krebserkrankungen (* $p=0,039$) und in 41,5% vs. 37,8% positiv für Diabetes mellitus ($p=0,692$). Außerdem gaben 21 Frauen (32,8%) der Studiengruppe vs. 28,9% der Kontrollgruppe 1 an, dass in der Familie Fälle von arteriellem Hypertonus vorkommen ($p=0,663$).

Die eigen- und familienanamnestischen Daten aus der Kontrollgruppe 2 waren nur sehr lückenhaft in den Dokumentationen aufgeführt, sodass diese nur zur Vervollständigung ohne nähere Bewertung in Tabelle 7 aufgelistet wurden.

Tab. 8: Prävalenz der Symptome und Befunde

	Studien- gruppe (n = 65)(%)	Kontroll- gruppe 1 (n= 45)(%)	Signifi- kanz P - Wert	Kontroll- gruppe 2 (n= 28)(%)*
Oberbauchschmerz	56 (86,2)	38 (84,4)	0,803	19 (68)
Übelkeit/Erbrechen	34 (52,3)	21 (46,7)	0,561	8 (29)
Kopfschmerz	16 (24,5)	17 (37,8)	0,139	2 (7,1)
Augenflimmern	9 (13,8)	8 (17,8)	0,575	1 (3,6)
Blutdruckerhöhung	47 (72,3)	39 (86,7)	0,073	21 (79)
Ödeme	24 (36,9)	23 (52,3)	0,112	-
Proteinurie	21 (32,3)	19 (43,2)	0,278	-
A. uterina ↑	35 (53,8)	9 (20,0)	0,0001	-
Notching	29 (44,6)	9 (20)	0,008	-
A. umbilicalis ↑	29 (44,6)	7 (15,6)	0,001	-
Path. CTG	25 (38,5)	24 (53,3)	0,126	4 (14,3)

*nur einzelne Daten aus KG2 tabellarisch aufgeführt.

Tabelle 8 stellt die Prävalenz der typischen Symptome und Befunde eines HELLP-Syndroms in den drei Gruppen gegenüber. Am Aufnahmetag klagten insgesamt 85% des gesamten Studienkollektivs aus Halle über Oberbauchschmerzen (56 von 65 und 38 von 45 aus Halle vs. 19 von 28 aus Magdeburg), ein typisches Erstsymptom, welches mit dem HELLP-Syndrom assoziiert ist. Die Hälfte aller Patientinnen aus Halle (n = 55) gaben zusätzlich auch Übelkeit und Erbrechen an und etwa 30% klagten über Kopfschmerzen, welche wiederum bei insgesamt 15,5% von Augenflimmern begleitet wurden. Die deutliche Mehrheit der Schwangeren litt begleitend zur HELLP-Symptomatik bzw. schon vor dem Auftreten dieser Symptome an typischen Zeichen einer Präeklampsie. Dazu gehört die Blutdruckerhöhung, die sich innerhalb der Gruppen nicht wesentlich unterschieden hat, von durchschnittlich 159,46±18 systolisch (Maximum systolisch=210) und 96,08±13,21 diastolisch (Maximum diastolisch=130). Des Weiteren wurden bei 47 Patientinnen (43,1%) Ödeme festgestellt und bei 40 (36,7%) lag eine Proteinurie vor. Im Vergleich der beiden Gruppen aus Halle ergaben sich keine Unterschiede im Bezug auf die Häufigkeit der Kardinalsymptome des HELLP-Syndroms und der präeklampsischen Befunde. Auffällig waren allerdings signifikante Unterschiede in den sonografischen Befunden. Eine Widerstandserhöhung

in der A. uterina wurde in 53,8% vs. 20% ($p = 0,0001$) diagnostiziert. Das Notching-Phänomen (frühdiaastolische Flussminderung/postsystolische Inzisur) wurde in 44,6% vs. 20% der Fälle beobachtet ($p = 0,008$). Pathologische Flüsse in den Umbilicalgefäßen kamen in 44,6% vs. 15,6% vor ($p=0,001$). Während des Klinikaufenthaltes oder bereits bei Einweisung zeigte sich bei 25 Schwangeren (38,5%) vs. 24 (53,3%) ein pathologisches CTG.

Da die Dokumentation der Symptome und Befunde der Kontrollgruppe 2 wiederum unvollständig war, wurde nur tabellarisch auf die Symptome eingegangen.

Tabelle 9 zeigt eine Auflistung der Medikamente, welche die Schwangeren der drei Gruppen aufgrund verschiedener Indikationen, wie zur Therapie des Hypertonus, bei Infektionen, zur Krampfprophylaxe, zur Schmerzlinderung und zur fetalen Lungenreifeinduktion erhalten haben.

Tab.9: Medikation während des stationären Aufenthaltes

	Studiengruppe (n = 65) (%)	Kontroll- gruppe 1 (n= 45)(%)	Signifikanz P - Wert	Kontroll- gruppe 2 (n= 28)(%)	Signifikanz P - Wert
Lungenreife	47 (72,3)	26 (57,8)	0,113	11 (39,3)	0,34
α Methyldopa	24 (36,9)	4 (8,9)	0,001	5 (17,9)	0,002
Dihydralazin	14 (21,5)	12 (26,7)	0,534	7(25)	0,816
Urapidil	54 (83,1)	32 (71,1)	0,135	4 (14,3)	0,208
Magnesium	38 (58,5)	27 (60)	0,872	20 (71,4)	0,48
Antibiotika	11 (16,9)	11 (24,4)	0,332	11 (39,3)	0,068
Diazepam	14 (21,5)	7 (15,6)	0,432	6 (21,4)	0,71

In der Studiengruppe wurden 94% der Schwangeren ≤ 34 . SSW zur fetalen Lungenreifeinduktion mit Betamethason (Celestan®) über zwei Tage behandelt. In der Kontrollgruppe 1 bekamen auch 87,5% der Patientinnen ≤ 34 . SSW ein Corticosteroid (Dexa- oder Betamethason) zur Induktion der Lungenreife, jedoch überwiegend nur einmalig, da aufgrund der raschen Entbindung nach Diagnosestellung keine zweite Gabe möglich war. Ebenso in Kontrollgruppe 2 mit 85%.

Auffällig war der signifikante Unterschied in der Therapiehäufigkeit mit α -Methyldopa. im Vergleich der drei Gruppen, von 24 (37%) vs. 4 (9%) ($p = 0,001$) vs. 5 (17,9%) ($p = 0,002$). In der Behandlung mit den restlichen Antihypertensiva waren keine wesentlichen Unterschiede erkennbar. Durch eine gezielte patientenspezifische Therapie in beiden Gruppen aus Halle konnte in den meisten Fällen der Blutdruck auf

nahezu normale Werte gesenkt oder zumindest stabil gehalten werden. Abbildung 4 stellt eine gemittelte Blutdruckkurve von allen Patientinnen mit Hypertonus dar. Auch wenn noch einzelne Blutdruckspitzen erkennbar sind, ist im Gesamten eine Abwärtstendenz der systolischen Mittelwerte sichtbar.

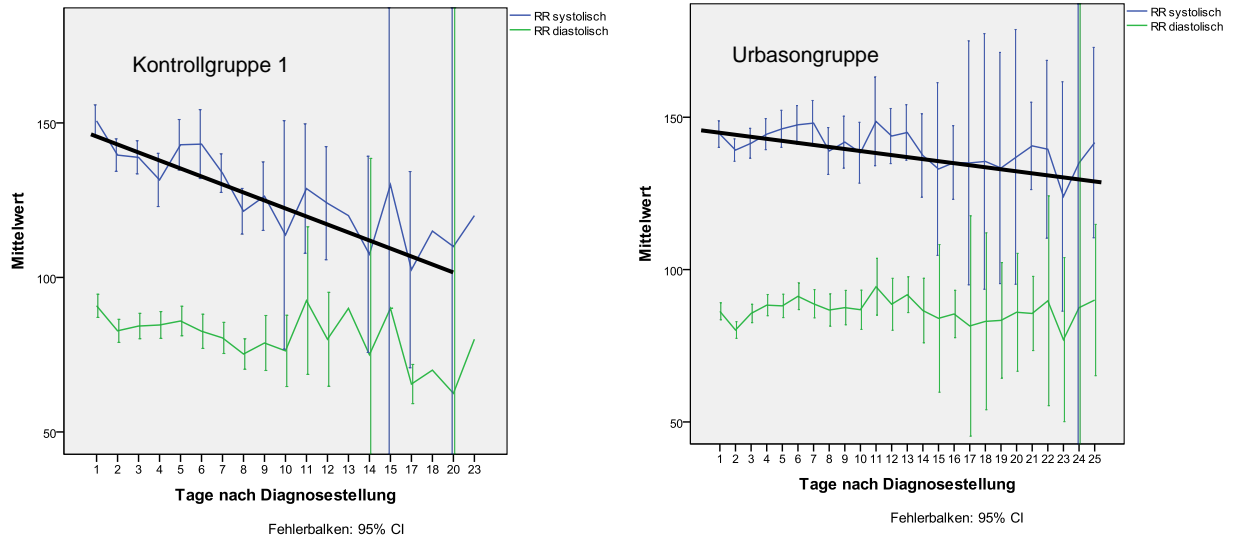


Abb.4: Gemittelte Blutdruckkurve über die Zeit nach Diagnosestellung.

Magnesiumsulfat wurde als Antikonvulsivum in den beiden Gruppen aus Halle bei etwa 60% der Patientinnen verabreicht und in Kontrollgruppe 2 bei 71,4%. Eine antibiotische Therapie war in Magdeburg mehr als doppelt so häufig im Vergleich zur Studiengruppe (40% vs. 16,9%; $p = 0,068$) notwendig. Auch in Kontrollgruppe 1 wurden mehr Schwangere (24%) antibiotisch behandelt. Valium® kam in 21,5% vs. 15,6% vs. 21,4% zum Einsatz.

Wie man in Abbildung 5 erkennen kann, hat sich auch die Eiweißausscheidung bei allen Patientinnen aus Halle durch gezielte Therapie, wie eiweißreiche Ernährung, über die Zeit normalisiert. Daten aus Magdeburg liegen nicht vor.

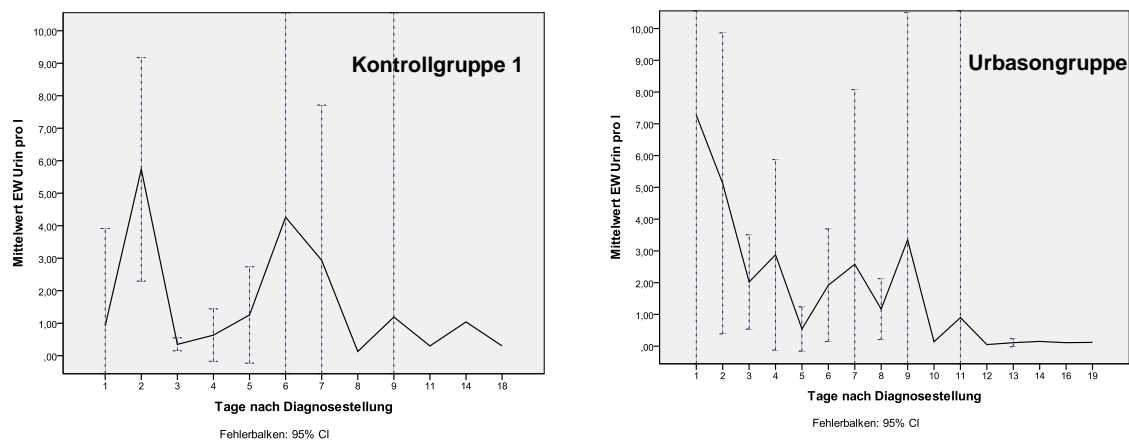


Abb.5: Gemittelte Kurve des Eiweißgehaltes im Urin über die Zeit in g/l

4.2 Prolongationsdauer

Von den in die Studiengruppe eingeschlossenen 65 Patientinnen konnte durch den Einsatz von Methylprednisolon (Urbason®) bei knapp 54% (n = 35) eine Schwangerschaftsprolongation erreicht werden. Dabei wurde im Median eine zusätzliche intrauterine Reifezeit für die Feten von vier Tagen (Variation: 1 - 55d) erfasst (siehe Abb. 6). Schwangerschaften ≤ 34 . SSW (n = 30) konnten median um 6 Tage und ≤ 29 . SSW (n = 15) um median 10 Tage prolongiert werden. Bei einer Patientin, die sich bei Aufnahme in der 26/4 SSW befand, war eine maximale Verlängerung der Schwangerschaft um 55 Tage möglich. Bei 30 Patientinnen musste innerhalb von 24h die Entbindung aufgrund des sich verschlechternden fetalen oder maternalen Zustandes eingeleitet werden, sodass keine Prolongation der Schwangerschaft versucht werden konnte. Alle Frauen der Studiengruppe wurden auch nach der Entbindung weiter nach dem Urbason®-Schema behandelt.

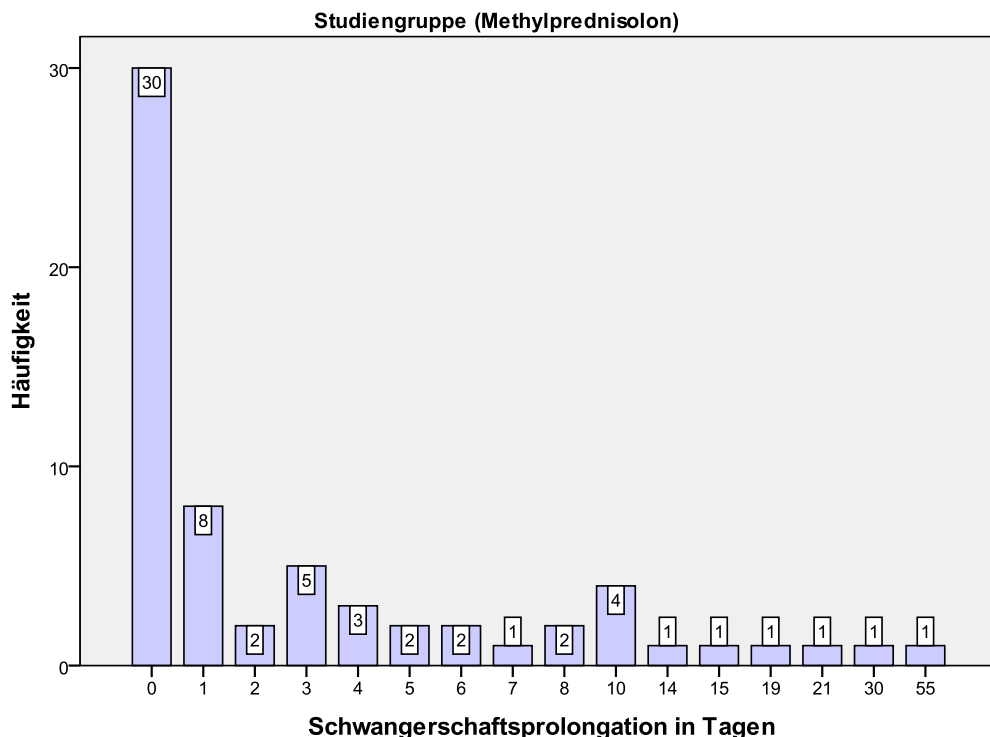


Abb.6: Häufigkeitsverteilung der Prolongationszeit in der Studiengruppe

Grund für die Beendigung von bereits prolongierten Schwangerschaften war überwiegend die fetale Situation. So kam es im Verlauf bei 18 von 35 prolongierten Schwangerschaften zu pathologischen CTG – Ergebnissen und bei 13 Patientinnen zu einer Verschlechterung der fetalen Dopplerwerte (Widerstandserhöhung, EDFV oder Reverse Flow). 14 Feten wiesen eine zunehmende Wachstumsretardierung mit einem

Gewicht unter der 10. Perzentile für das entsprechende Gestationsalter (IUGR) auf, sodass auch diese Schwangerschaftsverlängerungen abgebrochen werden mussten. Bei vier Frauen musste die Schwangerschaft rein aufgrund der persistierenden pathologischen Laborwerte terminiert werden. Drei von Ihnen hatten jedoch schon ein Gestationsalter ≥ 34 SSW erreicht. Eine Schwangerschaft wurde wegen maternaler Präeklampsiesymptomatik mit unkontrollierbaren Blutdruckwerten in Verbindung mit einem auffälligen Kardiotokogramm bei zusätzlicher Wachstumsretardierung des Feten, aber relativ fortgeschrittener Schwangerschaft (32/5 SSW), beendet. In Tabelle 10 sind unter anderem der Entbindungsgrund, sowie weitere wichtige klinische und geburtshilfliche Kriterien der prolongierten Schwangerschaften einzeln aufgeführt.

Die Gründe für die sofortige Schwangerschaftsterminierung in der Studiengruppe sind in Tabelle 11 aufgeführt. Bei 30 der 65 Patientinnen war eine Beendigung der Schwangerschaft innerhalb weniger Stunden nach Aufnahme in die Klinik notwendig. In 15 Schwangerschaften war jedoch schon mindestens die 34. SSW erreicht, sodass eine Prolongation ohnehin keinen Reifezugewinn für das Kind gebracht hätte. Doch zumindest konnte man in diesen Fällen durch die Terminierung der Schwangerschaft mögliche mütterliche Komplikationen, die durch das Fortschreiten der HELLP-Symptomatik hätten auftreten können, verhindern. Gründe für eine sofortige Beendigung der Schwangerschaft waren in fünf Fällen das vorzeitige Einsetzen der Wehen oder ein vorzeitiger Blasensprung. Außerdem lag bei 25 Patientinnen bereits bei Klinikaufnahme eine deutliche fetale Mangelversorgung mit IUGR, pathologischem CTG oder Widerstandserhöhungen in den versorgenden uterinen und umbilikalen Gefäßen vor. Bei 3 Patientinnen manifestierte sich das HELLP-Syndrom ausschließlich postpartal, sodass auch hier keine Prolongationstage verzeichnet wurden.

Tab.10: Einzelfalldarstellung der wichtigsten klinischen und laborchemischen Daten der Schwangerschaften, die prolongiert werden konnten.

Pat	d	age	P	G	SSW	SSW	OBS	PU	RR	Thr	Entbindungsgrund	w	APGAR	ph	LD	BD
					Dia	Ent										
1	3	35	2	3	29	29,3	+	+	178/103	58	CTG, S	960	4 6 8	7,26	25	0
2	6	25	2	2	28,6	29,5	+	+	160/100	89	Labor, D	1220	6 8 8	7,4	35	0
3	6	24	1	2	25,3	26,2	+	+	180/110	34	CTG, IUGR	480	5 7 8	7,45	120	27
4	8	32	1	1	31,6	33	+	-	165/104	70	CI, Psych	1520	7 8 10	7,41	13	0
5	55	36	3	3	26,4	34,3	-	+	176/110	100	CTG	1800	7 7 8	7,35	25	0
6	10	33	1	1	30,3	31,6	+	-	130/88	69	CI, CTG, D, IUGR	1260	9 8 -	7,39	36	0
7	5	20	1	1	32	32,5	+	+	175/105	62	PE, CTG, IUGR	1140	6 8 8	7,48	52	0
8	21	35	2	2	26,4	29,4	+	+	189/98	66	CTG, D, IUGR, HM	830	8 9 -	7,25	45	0
9	1	29	1	1	32,3	32,4	+	+	154/80	65	S, IUGR	1060	5 7 8	7,41	67	0
10	19	32	2	3	24,6	27,5	+	-	134/75	76	vW, CTG, D	510	7 8 -	-	108	35
11	14	23	1	1	28,5	30,5	+	+	171/98	94	S, vW, IUGR	1230	7 7 8	7,31	23	0
12	10	27	1	1	23,5	25,1	+	+	213/120	100	D, IUGR, Labor	790	2 7 8	7,4	94	6
13	4	35	2	2	29,5	30,2	+	-	209/118	72	CTG	1495	7 7 8	7,35	31	4
14	1	31	1	1	25,2	25,3	+	-	192/120	55	CTG, D, IUGR	470	8 8 9	-	104	49
15	1	29	1	1	30,1	30,2	+	+	170/116	68	CTG, genÖ	1275	5 9 9	7,27	28	5
16	1	27	1	1	39,3	39,4	+	-	120/88	73	CTG, BS, W	3175	9 - 10	7,4	0	0
17	2	35	3	4	30,1	30,3	-	+	190/102	73	CTG, D	1340	3 4 5	7,4	42	3
18	3	30	1	1	28,6	29,2	+	-	166/106	98	CTG, D, IUGR	860	6 7 8	7,37	82	5
19	3	27	1	1	34,4	35	+	-	120/60	77	Labor	2140	7 8 9	7,43	15	1
20	3	26	1	1	26,1	26,4	+	+	192/99	66	CTG, D, genÖ	900	5 7 10	7,34	84	52
21	10	27	1	1	33	34,3	+	+	182/110	80	Kalium, IUGR, D	1600	7 8 9	7,22	24	1
22	1	26	1	1	39,3	39,4	+	-	120/80	50	BS	2905	9 9 9	7,38	0	0
23	1	28	1	1	36	36,1	+	-	150/90	49	Labor	2810	9 9 10	7,37	0	0
24	30	26	1	1	22,2	26,5	+	-	140/90	94	CTG, DIC, Eklam.	470	1 3 7	6,92	116	25
25	7	29	1	1	29,6	30,6	+	+	170/110	100	genÖ, D, IUGR	1325	7 8 10	7,32	44	16
26	4	31	1	1	31,1	31,5	-	+	172/80	82	genÖ, CTG, IUGR	1060	6 9 10	-	61	1
27	8	25	1	1	31,3	32,4	+	+	154/102	105	IUGR, Labor	1520	6 7 8	7,35	24	1
28	4	36	2	3	30,2	31,6	+	-	166/97	66	S	1610	7 8 10	7,34	38	2
29	10	29	1	2	27,4	29	+	-	173/85	100	CTG, D, IUGR	830	6 7 8	7,33	92	42
30	2	23	1	1	30,6	31,1	+	-	164/82	82	genÖ, IUGR	1110	5 6 7	7,45	60	8
31	1	33	1	3	29,2	29,3	+	-	151/80	90	v Plazentalösung	1460	8 8 9	7,42	53	0
32	1	20	1	1	27,3	27,4	+	+	158/90	65	Labor	860	5 7 8	7,35	106	57
33	3	32	1	2	35,5	36,1	+	-	139/85	91	Labor	2740	9 9 10	7,38	0	0
34	3	28	1	1	26,4	27	-	-	140/80	81	Dialyse, Labor	746	4 6 10	-	56	36
35	15	38	2	2	28,2	30,3	+	-	179/90	72	CTG, D, IUGR	960	6 7 9	7,36	84	0

* d=Tag, P=Parität, G=Gravidität, Thr=Thrombozyten, w=Geburtsgewicht, pH=Nabel-pH-Wert, LD=Liegedauer auf ITS, BD=Beatmungsdauer, genÖ=generalisierte Ödeme, D=path. Doppler, S=Schmerzen, vW=vorzeitige Wehen, PE=Präeklampsie, BS=vorzeitiger Blasensprung, CI=Cervixinsuffizienz, Psych=psych. Ursachen

Tab.11: Einzelfalldarstellung der wichtigsten klinischen und laborchemischen Daten der Schwangerschaften aus der Studiengruppe, die nicht prolongiert werden konnten.

Pat	d	age	P	G	SSW Dia	SSW Ent	OBS	PU	RR	Thr	Entbindungsgrund	w	APGAR	pH	LD	BD
36	0	30	2	3	29,6	29,6	-	+	184/111	47	CTG, D	1300	3 5 6	7,37	38	1
37	0	26	1	1	36,4	36,4	-	+	165/90	44	IUGR, Labor	2535	8 9 10	7,35	0	0
38	0	30	1	1	35,6	35,6	+	-	165/110	38	vW, I, HM, IUGR	2560	9 - 10	7,38	9	0
39	0	28	1	1	37,6	37,6	-	-	120/75	22	vW, CTG	2695	9 9 9	7,3	0	0
40	0	23	1	1	34	34	+	-	160/105	63	IUGR, Labor	1710	7 - 10	7,38	29	0
41	0	24	1	1	33,4	33,4	+	-	140/65	66	S, IUGR, Labor	1420	6 8 9	7,31	28	0
42	0	24	1	2	37	37	+	-	150/98	86	IUGR, Labor	2065	9 - 10	7,34	9	0
43	0	29	1	1	26,3	26,3	+	-	133/67	81	CTG, D, IUGR	680	5 8 9	7,2	114	91
44	0	24	1	1	26,2	26,2	+	-	170/90	51	Thrombophilie	645	5 8 9	7,36	102	79
45	0	28	1	1	38,3	38,3	+	-	120/87	66	Labor	2850	9 - 10	7,39	0	0
46	0	26	1	1	37,2	37,2	+	-	139/88	92	vW, PL, Eklampie	2475	9 - 10	7,36	0	0
47	0	23	1	1	24,6	24,6	+	-	140/90	52	IUGR, Labor	570	5 6 7	7,39	KT	10
48	0	26	1	2	34,2	34,2	-	+	150/90	69	Labor	2085	8 9 10	7,36	17	0
49	0	30	1	1	33,2	33,2	+	-	170/80	42	CTG, D, Blutung	1720	7 9 10	7,3	24	0
50	0	34	3	3	34,6	34,6	+	-	181/111	51	Cl, S, IUGR	1930	8 - 10	7,34	17	0
51	0	28	1	1	33,6	33,6	+	-	138/89	85	AIS, vW, CTG	1830	9 - 10	7,35	19	0
52	0	27	1	1	33,4	33,4	-	-	160/90	17	Labor	2000	7 8 10	7,3	17	1
53	0	26	1	1	36	36	+	-	110/75	41	BS	1490	9 9 9	7,38	11	0
54	0	20	1	2	29,6	29,6	+	-	131/65	103	vW	1131	5 8 9	7,35	49	14
55	0	37	1	1	37,1	37,1	+	-	147/77	30	Labor	2925	9 10	7,4	0	0
56	0	19	1	1	36,6	36,6	+	-	145/88	88	S, IUGR, Labor	2180	9 10	7,36	5	0
57	0	28	1	1	32,1	32,1	+	-	140/80	68	vW	1820	8 8 9	7,4	40	0
58	0	26	1	1	27,5	27,5	+	-	147/90	49	CTG, D, IUGR	613	5 7 8	7,41	77	49
59	0	28	1	1	30,2	30,2	+	-	165/109	29	LKR, Hypoxie	1275	5 7 9	6,89	52	0
60	0	33	2	2	36,5	36,5	+	-	127/63	58	Labor	3110	9 9 9	7,3	0	0
61	0	23	1	1	25	25	+	+	140/80	32	IUGR, Labor	540	5 7 8	7,35	77	46
62	0	28	1	1	33,3	33,3	+	+	175/95	100	CTG, IUGR, Labor	1700	9 9 10	7,36	29	0
63	0	25	1	1	35,2	35,2	+	-	159/97	28	Labor	2540	9 9 9	7,37	0	0
64	0	35	1	1	36	36	+	-	150/100	89	IUGR, Labor	2060	9 10	7,38	12	0
65	0	28	1	1	29,5	29,5	+	-	128/59	67	IUGR, Labor	1131	6 8 8	7,38	78	18

* d=Tag, P=Parität, G=Gravidität, Thr=Thrombozyten, w=Geburtsgewicht, pH=Nabel-pH-Wert, LD=Liegedauer auf ITS, BD=Beatmungsdauer, Thr=Thrombozytopenie, D=path. Doppler, vW=vorzeitige Wehen, I=Ikterus, LKR=Leberkapselruptur, S=Schmerzen, Cl=Cervixinsuffizienz, HM=Hepatomegalie, PL=Pleuraerguss, AIS=Amnioninfektionssyndrom, BS=vorzeitiger Blasensprung

4.3 Labordaten

Unter der Therapie mit Methylprednisolon (Urbason®) in der Studiengruppe und auch durch die in den beiden Kontrollgruppen angewandte Therapiemaßnahme der sofortigen Entbindung, verbesserte sich die für das HELLP-Syndrom typische Laborkonstellation signifikant innerhalb weniger Tage. Zur statistischen Auswertung wurden lediglich die Laborwerte bis Tag zehn nach Diagnosestellung betrachtet, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen.

Es zeigte sich unter der Urbasontherapie in der Studiengruppe innerhalb der ersten drei Tage ein Anstieg der Thrombozyten von $76.060 \pm 22.900/\mu\text{l}$ (Variation: 17.000 - 105.000/ μl); vs. Kontrolle 1: $66.500 \pm 25.852/\mu\text{l}$, Variation: 21.000-105.000/ μl vs. Kontrolle 2: $78.890 \pm 19.100/\mu\text{l}$) auf $117.430 \pm 39.065/\mu\text{l}$ ($p = 0,0001$; vgl. Abb. 7) (Kontrolle 1: $83.430 \pm 34.608/\mu\text{l}$, $p = 0,013$; Kontrolle 2: 131.080 ± 50.900 , $p = 0,0001$). Dabei betrug die mittlere Differenz der Thrombozyten von Tag 1 - 3 $38.500/\mu\text{l}$ vs. $18.500/\mu\text{l}$ ($p = 0,023$) vs. $53.154/\mu\text{l}$ ($p = 0,194$).

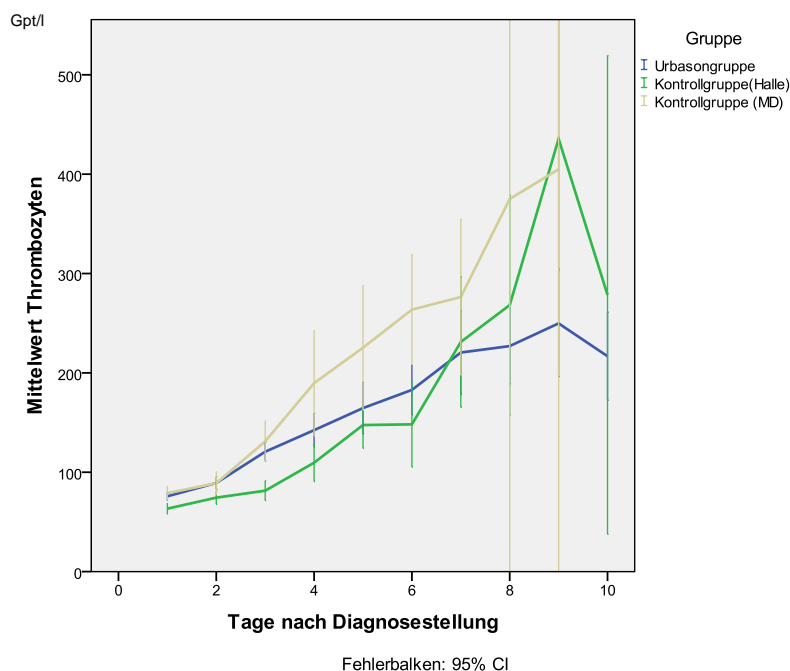


Abb. 7: Mittlere Thrombozytenanzahl prä- und postpartal bei HELLP-Patientinnen aus der Studiengruppe ab Diagnosestellung im Verlauf, sowie postpartale Werte aus den beiden Kontrollgruppen.

Bereits über die Hälfte ($n = 38$; 57,8%) der Patientinnen aus der Studiengruppe haben am Tag 4 nach Beginn der Urbasoneinnahme wieder einen Normalwert für die Thrombozytenzahl ($\geq 150.000/\mu\text{l}$) erreicht. In der Kontrollgruppe 2 lag der Wert bei 42,9% ($n=12$). In der Kontrollgruppe 1 bei nur 27,3% ($n=12$) ($p = 0,002$). Im Mittel

vergingen bis zum Erreichen der Normwerte für die Thrombozytenzahl ($>150.000/\mu\text{l}$) in der Studiengruppe 4,7 d (95% CI = 4,285 – 5,278) vs. 6,3 d (95% CI = 5,45 – 7,08) in der Kontrollgruppe 1 (Log Rank; $p=0,001$) vs. 4,84 d (95% CI = 4,26 - 5,402) in der Kontrollgruppe 2.

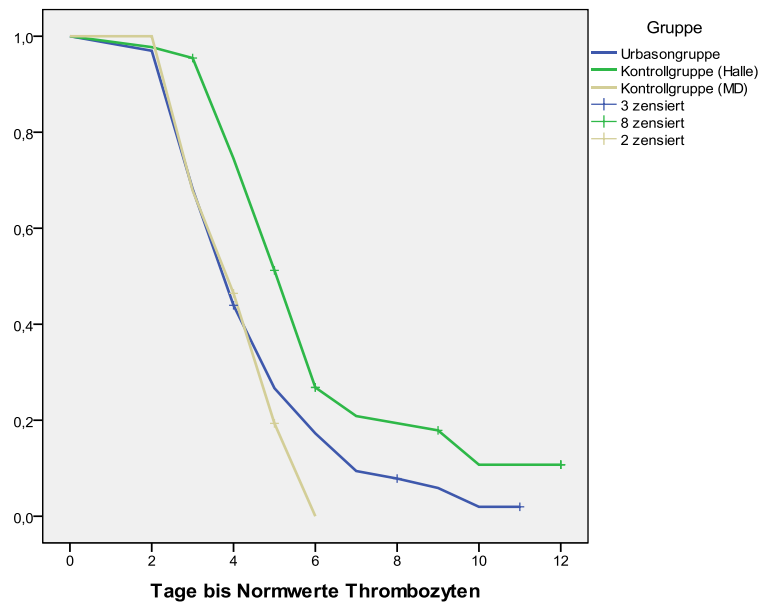


Abb. 8: Kaplan-Meier-Kurve über die Zeit bis zum Erreichen der Normwerte für die Thrombozyten.

Das ASAT-Niveau sank innerhalb der ersten drei Tage in der Studiengruppe von initial $4,4 \pm 5,3 \mu\text{mol/lxs}$ (Variation: 0,5 – 34,5 $\mu\text{mol/lxs}$; vs. Kontrolle 1: $4 \pm 3,3 \mu\text{mol/lxs}$, Variation: 0,5 – 12,7 $\mu\text{mol/lxs}$ vs. Kontrolle 2: $4,7 \pm 5 \mu\text{mol/lxs}$) auf $1,2 \pm 1 \mu\text{mol/lxs}$ ($p = 0,0001$; vgl. Abb. 9) (Kontrolle 1: $2,1 \pm 2,8 \mu\text{mol/lxs}$; $*p = 0,007$, Kontrolle 2: $1,8 \pm 1,3 \mu\text{mol/lxs}$, $p = 0,007$). Dabei lag die mittlere Differenz zwischen Tag 1 und Tag 3 bei $3,29 \pm 5,42 \mu\text{mol/lxs}$ vs. $1,8 \pm 4,1 \mu\text{mol/lxs}$ ($p = 0,157$) vs. $3,218 \pm 2,5$ ($p = 0,725$). An Tag 5 nach Therapiebeginn haben in der Studiengruppe 49 (43,9%) der Patientinnen wieder ein ASAT-Niveau von $\leq 0,58 \mu\text{mol/lxs}$ erreicht. Der Anteil lag in der Kontrollgruppe 1 fünf Tage nach Entbindung bei nur 31,8% ($n = 14$) ($p = 0,202$) und in Kontrollgruppe 2 bei nur 14,3% ($p = 0,006$). Im Mittel vergingen in der Studiengruppe 6,2 Tage (95% CI = 5,6 – 6,8) vs. 6,8d (95% CI = 6,13-7,41) und 7,3d (95% CI = 6,5 – 8) in den beiden Kontrollen bis zur Laborwertnormalisierung (Log Rank: $p=0,121$) (vgl. Abb. 10).

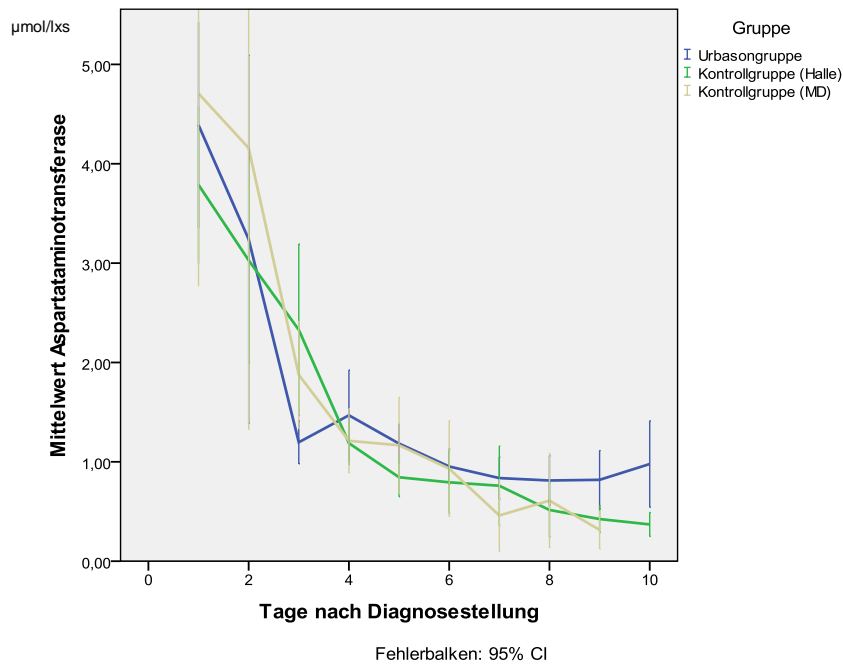


Abb. 9: Mittlerer ASAT-Spiegel prä- und postpartal bei HELLP-Patientinnen aus der Studiengruppe ab Diagnosestellung im Verlauf, sowie postpartale Werte aus den beiden Kontrollgruppen.

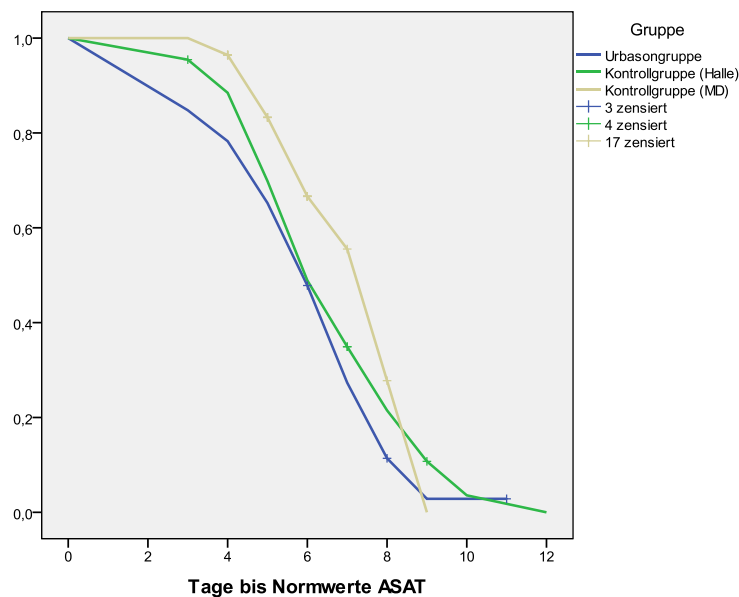


Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurve über die Zeit bis zum Erreichen der Normwerte für ASAT.

Das ALAT-Niveau normalisierte sich in den drei Gruppen gegenüber den anderen Laborwerten verzögert. Es sank von initial im Mittel $4,122 \pm 4,3$ µmol/lxs (Variation: 0,5 – 28,5 µmol/lxs; Kontrollen: $3,6 \pm 2,55$ µmol/lxs, Variation: 0,5 - 10 µmol/lxs, Kontrolle 2: $3,3 \pm 2,5$ µmol/lxs) auf $2,34 \pm 1,97$ µmol/lxs an Tag 3 ($p = 0,005$) (Kontrolle 1: $2,56 \pm 1,79$ µmol/lxs, $p = 0,039$; Kontrolle 2: $2,58 \pm 2,24$ µmol/lxs, $p = 0,257$). Es dauerte durchschnittlich 11,2 Tage (95% CI= 10 – 12,4) bis zur Normalisierung der Werte in der Studiengruppe, 9,3 Tage (95% CI = 8,2 – 10,3) in der Kontrollgruppe 1 und 8,3 Tage in

der Kontrollgruppe 2 ($p = 0,78$) (vgl. Abb. 11 und Abb. 12). Für die statistische Auswertung dieses Laborwertes konnte nur knapp die Hälfte der Daten verwendet werden, da die restlichen Patienten mit pathologischem ALAT-Wert entlassen wurden und daher keine Aussage zu treffen ist, an welchem Tag es zu Normalisierung des Laborwertes gekommen ist.

(Studiengruppe: 44, Kontrollgruppe 1: 23, Kontrollgruppe 2: 24 Patientinnen zensiert)

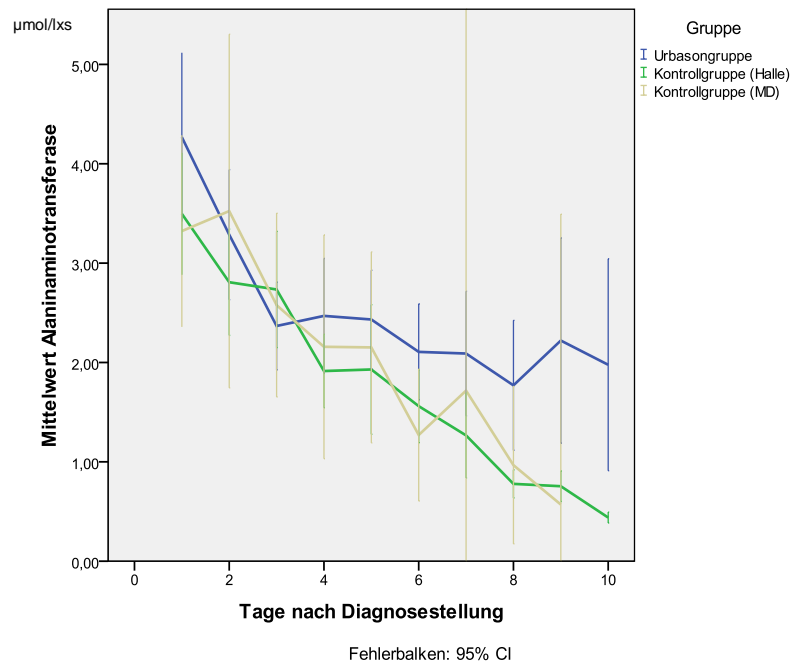


Abb. 11: Mittlerer ALAT-Spiegel prä- und postpartal bei HELLP-Patientinnen aus der Studiengruppe ab Diagnosestellung im Verlauf, sowie postpartale Werte aus den Kontrollgruppen.

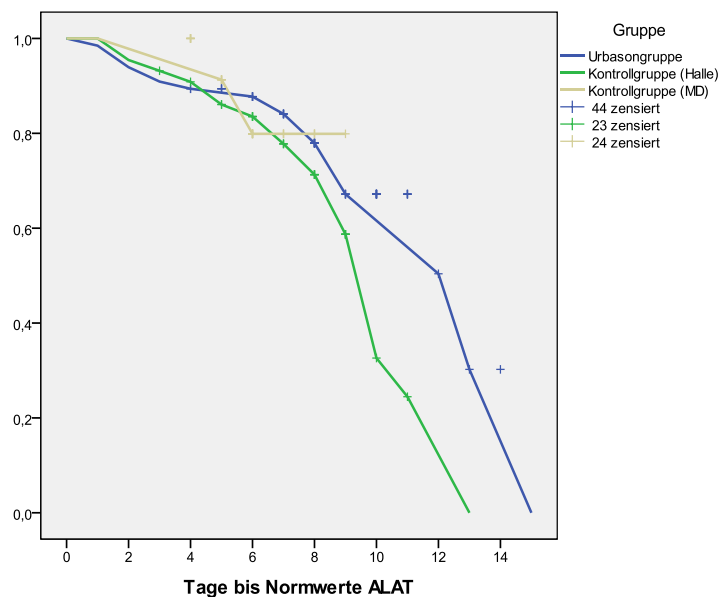


Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurve über die Zeit bis zum Erreichen der Normwerte für ALAT

Das LDH-Niveau lag in der Studiengruppe initial signifikant niedriger ($11,57 \pm 7 \mu\text{mol/lxs}$, Variation: 2,32 - 30,67) als in der Kontrollgruppe 1 ($22,73 \pm 18,53 \mu\text{mol/lxs}$, Variation: 5 – 96,2; $p=0,001$) und sank innerhalb der ersten 3 Tage um 3,43 vs. 11,77 ($p = 0,121$). Der durchschnittliche Wert für LDH lag in beiden Gruppen bis zum Entlassungstag noch über der Norm von $6,5 \mu\text{mol/lxs}$ (vgl. Abb.13). Die LDH wurde bei den Patientinnen aus Kontrollgruppe 2 nicht bestimmt.

Das Haptoglobin als zuverlässiger Hämolyseparameter wurde in der historischen Kontrollgruppe nur sporadisch und in Kontrollgruppe 2 gar nicht bestimmt, sodass die Ergebnisse nicht zu vergleichen sind. In Abb. 14 ist jedoch eine Tendenz der Verbesserung des Laborwertes unter Therapie mit Urbason® innerhalb weniger Tage zu erkennen. Doch auch hier ergeben sich zum Teil große Konfidenzintervalle aufgrund unregelmäßiger Bestimmung des Haptoglobins. Vor Therapiebeginn lag der Haptoglobinwert ($n = 56$) im Mittel bei $0,1691 \pm 0,2 \text{ g/l}$ (Variation: $<0,06 - 0,8$) und stieg innerhalb von drei Tagen auf $0,45 \pm 0,29 \text{ g/l}$ ($n=25$) ($p = 0,0001$). Der Hämoglobinwert lag im Mittel in beiden Gruppen zu Beginn noch im unteren Normbereich (Studiengruppe: $7,51 \pm 0,88 \text{ mmol/l}$ vs. Kontrollgruppe 1: $7,36 \pm 1 \text{ mmol/l}$ vs. Kontrollgruppe 2: $6,98 \pm 0,9 \text{ mmol/l}$). Innerhalb der ersten vier Tage sank der Wert auf $6,5 \text{ mmol/l}$ vs. $5,9 \text{ mmol/l}$ vs. $6,3 \text{ mmol/l}$. Im weiteren Verlauf stieg das Hämoglobin jedoch in allen Gruppen allmählich wieder an, wobei die Verlaufskurve der Kontrollgruppe über den gesamten Beobachtungszeitraum um deutlich niedrigere Werte schwankte (vgl. Abb.13)

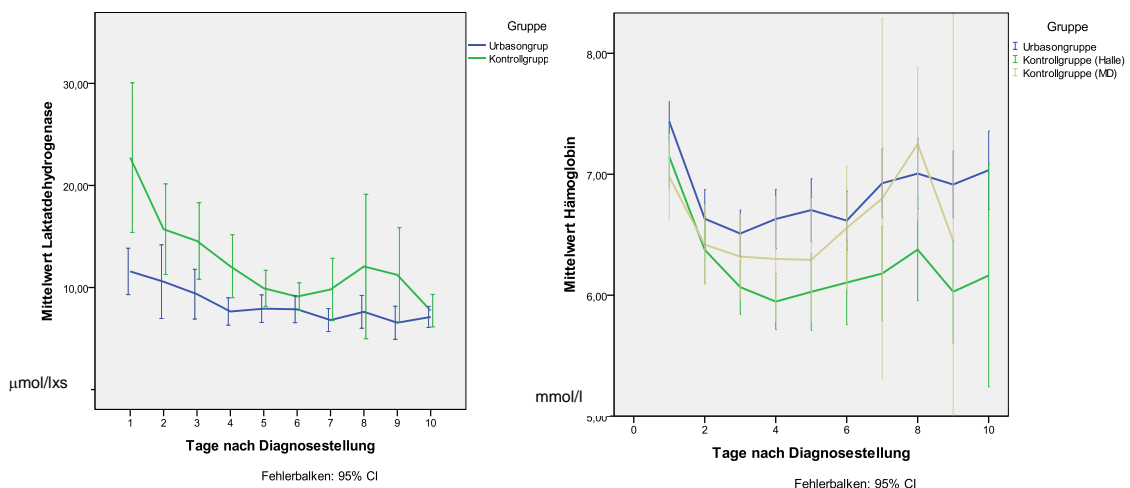


Abb. 13.: Mittlerer LDH- und Hämoglobin-Spiegel prä- und postpartum bei HELLP-Patientinnen aus der Studiengruppe ab Diagnosestellung im Verlauf, sowie postpartale Werte aus den Kontrollgruppen.

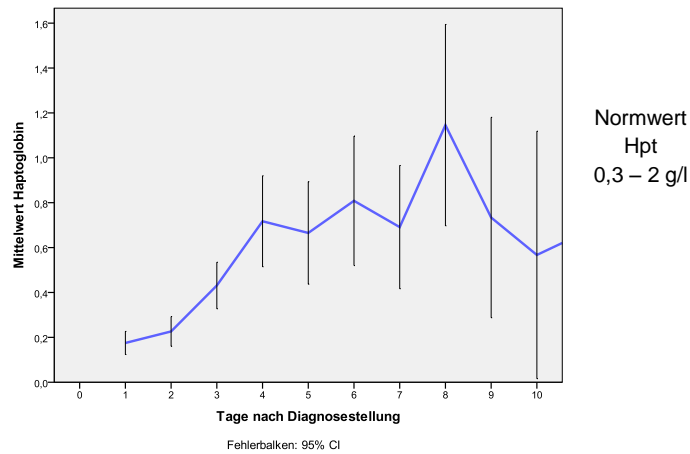


Abb. 14.: Mittlerer Haptoglobin-Spiegel prä- und postpartum bei HELLP-Patientinnen aus der Studiengruppe ab Diagnosestellung im Verlauf.

Tabelle 12 stellt vergleichend die Laborwertverbesserung in den drei Gruppen von Tag 1 - 5 gegenüber. In Kontrollgruppe 1 verbessern sich alle Laborwerte überwiegend langsamer als in den beiden anderen Gruppen, mit Ausnahme des LDH-Wertes, dessen Ausgangswert allerdings in der Kontrollgruppe signifikant höher war (11,57 vs. 22,73 $\mu\text{mol/lxs}$; $p = 0,001$).

Tab. 12: Vergleich der laborchemischen Verbesserung innerhalb der ersten 5 Tage nach Therapiebeginn in der Studiengruppe bzw. nach Entbindung in den Kontrollgruppen.

Differenz	Gr	Tag 1 - 3	P Sig.	Tag 1 - 4	P Sig.	Tag 1 - 5	P Sig.
Thrombozyten	1	38,500		75,647		94,977	
	2	18,575	,023	45,545	,114	80,241	,490
	3	53,150	,194	110,14	,260	151,25	,122
ASAT	1	3,294		3,479		2,975	
	2	1,806	,157	2,916	,624	3,182	,836
	3	3,280	,700	3,450	,988	3,800	,620
ALAT	1	1,841		2,022		1,487	
	2	1,012	,173	1,796	,784	1,584	,885
	3	0,900	,314	1,07	,47	1,600	,899
LDH	1	3,431		4,318		5,165	
	2	11,77	,121	12,46	,749	16,28	,082

* Gruppe 1 = Studiengruppe, Gruppe 2 = Kontrollgruppe 1, Gruppe 3 = Kontrollgruppe 2

4.4 Mütterliche Komplikationen

In der Studiengruppe zeigten knapp über die Hälfte ($n = 34$; 52,3%) aller Patientinnen einen peripartalen Verlauf ohne Komplikationen. Im Gegensatz dazu die Kontrollgruppe 1 bei der nur knapp 13% der HELLP-Fälle ohne Komplikation verliefen (* $p = 0,0001$). Es zeigte sich weiterhin, dass in der Kontrollgruppe häufiger mehrere der in Tab. 13 aufgeführten Komplikationen auftraten, als bei den Patientinnen, welche mit Urbason® behandelt wurden. In Abb.15 wird ersichtlich, dass die Mehrheit (ca.70%) der Patientinnen in der Kontrollgruppe 1 im Durchschnitt durch 2 bzw. ≥ 3 Komplikationen beeinträchtigt wurden.

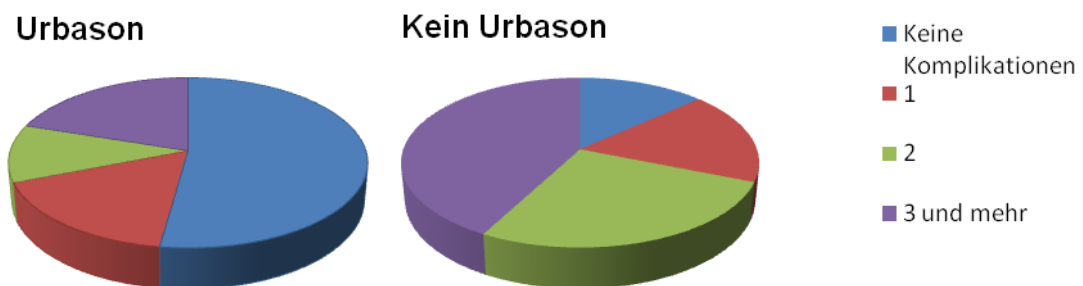


Abb. 15: Häufigkeitsdarstellung der peripartalen Komplikationen unter Urbason im Vergleich zur Kontrollgruppe 1 ohne Urbason.

Der größte Unterschied ergab sich im Hinblick auf die Diagnose Anämie mit Transfusionsbedürftigkeit. In der Studiengruppe entwickelten lediglich 19 Patientinnen (29,2%) eine Anämie und in der Kontrollgruppe 1 etwa die doppelte Menge an Patientinnen ($n = 29$, 64,4%; $p = <0,0001$). Auch in Kontrollgruppe 2 wurde häufiger (43%, $p = 0,2$) eine Anämie diagnostiziert. Dabei wurden in der Studiengruppe in 14 Fällen (21,5%) Erythrozytenkonzentrate und in 6 Fällen (9,2%) Thrombozytenkonzentrate transfundiert. In der Kontrollgruppe 1 benötigten 27 Patientinnen (53,3%) Erythrozyten- und sogar 16 (35,6%) Thrombozytenkonzentrate ($p = 0,001$). Auch im Hinblick auf die restlichen Komplikationen wurde sichtbar, dass diese durchschnittlich häufiger bei Patientinnen, die nicht mit Urbason® behandelt wurden, auftraten. Zu einer vorzeitigen Plazentalösung kam es in einem Fall (1,5%) in der Studiengruppe vs. 6 Fällen (6,7%) in der Kontrollgruppe. Therapiebedürftige Amnioninfektionssyndrome traten, verglichen mit beiden Kontrollgruppen, nur etwa halb so häufig in der Studiengruppe auf (16,9% vs. Kontrolle 1: 31,1%; $p = 0,08$ vs. Kontrolle 2: 28,6%, $p = 0,2$). Pulmonale Probleme, wie Pleuraerguss oder Lungenödem, wurden in 4,6% vs.

6,7% diagnostiziert. In der Studiengruppe wurde kein Fall von intrauterinem Fruchttod beobachtet, wohingegen in der Kontrollgruppe 1 zwei (4,4%) der Feten intrauterin verstarben. Zu präpartalen Blutungskomplikationen und postpartalen Nachblutungen kam es in 14 (21,5%) vs. 15 (33,3%) vs. 4 (21,4%) Fällen. In keiner Gruppe sind präpartal eklampthische Anfälle aufgetreten. Es erlitten jedoch 2 Patientinnen aus der Studiengruppe und eine Patientin aus der Kontrollgruppe 1 post partum einen Anfall. Die Krankengeschichte einer der beiden Patientinnen aus der Studiengruppe wird im nächsten Abschnitt näher erläutert. Einer der Hauptgründe für die maternale Mortalität ist eine Leberkapselruptur. Laut Literaturrecherche liegt die Mortalität bei 39% (Isler et al. 1999), wobei die meisten Patienten an einem hämorrhagischen Schock oder Organversagen versterben. In beiden Gruppen aus Halle kam es jeweils in einem Fall zu einer Ruptur der Leberkapsel, welche in der Kontrollgruppe 1 tödlich verlief. Initial waren die Leberwerte dieser Patientin nur leicht erhöht, die Thrombozyten lagen bei 86.000/µl. Nach sofortiger Schnittentbindung am Aufnahmetag verschlechterte sich der Zustand rapide und es kam zu einem postpartalen HELLP-Schub mit ASAT-Werten von maximal 15,3 µmol/lxs (normal: ≤ 0,6 µmol/lxs) und einem Thrombozytensturz bis auf 41.000/µl. Weiterhin traten starke Nachblutungen auf, welche durch Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten behandelt wurden. Begleitend entwickelte die Patientin Pleuraergüsse und Aszites. Die Patientin verstarb schließlich nach Re-Re-Laparotomie mit einem Quickwert <40 am 12.03.1990. Das Neugeborene wurde nach 144 Tagen in stabilem Zustand aus der Neo-ITS entlassen. Die Patientin mit Leberkapselruptur aus der Studiengruppe wurde bereits mit stark erhöhten Leberwerten (ASAT = 10µmol/lxs und ALAT = 12µmol/lxs) eingewiesen, auch die Thrombozyten waren initial stark vermindert (29.000/µl) und Haptoglobin <0,06, sodass auch hier die Indikation zur sofortigen Schnittentbindung stand. Perioperativ zeigte sich das Bild einer Leberkapselruptur, sodass die Patientin zügig auf die Intensivstation verlegt wurde, von der sie nach einer Woche Intensivbetreuung und wieder normalisierten Laborwerten zurück auf die Wochenstation entlassen werden konnte. Auch das Neugeborene hat den 52-tägigen Aufenthalt auf der Neonatal-Intensivstation gut überstanden.

Tab. 13: Vergleich der Häufigkeit der mütterlichen Komplikationen

Komplikationen	Studien- gruppe n=65 (%)	Kontroll- gruppe 1 n=45 (%)	Signifi- kanz P-Wert	Kontroll- gruppe 2 n=28 (%)	Signifi- kanz P-Wert
Vorzeitige Plazentalösung	1 (1,5)	6 (6,7)	0,16	-	-
Anämie	19 (29,2)	29 (64,4)	<0,001	12 (43)	0,2
Transfusion(Erythrozyten)	14 (21,5)	27(53,3)	0,001	5 (18)	0,7
Transfusion(Thrombozyten)	6(9,2)	16(35,6)	0,001	3 (11)	0,8
Amnioninfektionssyndrom	11(16,9)	14 (31,1)	0,08	8 (28,6)	0,2
Leberkapselruptur	1(1,5)	1 (2,2)	0,79	-	-
Hämorrhagien	14(21,5)	15 (33,3)	0,17	6 (21,4)	0,9
Lungenprobleme	3(4,6)	3 (6,7)	0,64	3(11)	0,27
Eklamptischer Anfall	2 (3,1)	1(2,2)	0,79	-	-

4.4.1 Einzelfalldarstellung Todesfall 29.09.2006 (Studiengruppe)

Bei dieser Einzelfalldarstellung handelt es sich um eine Schwangerschaft, bei der in einer noch sehr frühen Gestationswoche (22/2 SSW) ein HELLP-Syndrom diagnostiziert wurde. Nach ausführlicher Aufklärung der Mutter über mögliche Vorteile und Risiken einer Schwangerschaftsprolongation und bei dringendem Kinderwunsch wurde die Urbasontherapie eingeleitet. Die Schwangerschaft konnte mit drei aufeinander folgenden Urbasonzyklen (Beginn 1./13./30.Tag) um 30 Tage prolongiert werden. Initial wurden Thrombozytenwerte um 100 Gpt/l gemessen, die durch die Therapie auf 130-140 Gpt/l stabilisiert wurden. Auch die Leberwerte konnten von anfangs über 2 µmol/lxs auf zeitweise normale Werte gesenkt werden. Der Quickwert und der Haptoglobinwert waren die ganze Prolongationsdauer über im Normbereich (vgl. Abb. 16). Das Kind wurde nach 26/5 SSW per Notsectio mit einem Geburtsgewicht von nur 470g und einem APGAR von 1/3/7 entbunden. Das Neugeborene wurde zunächst per CPAP beatmet, musste jedoch kurze Zeit später intubiert werden, da keine suffiziente Sauerstoffsättigung erreicht wurde. Die Mutter entwickelte eine disseminierte intravasale Gerinnung mit einem Quick-Wert von 22 und einer INR von 3,18 und im postoperativen Verlauf kam es zu massiven Nachblutungen. Der maternale Zustand wurde außerdem durch einen schweren eklamptischen Anfall kompliziert, sodass die Mutter trotz intensiven Managements verstarb. Als Grund für den plötzlichen Tod wurde differentialdiagnostisch eine Fruchtwasserembolie angenommen, denn der zeitliche Zusammenhang zwischen der

Beschwerdesymptomatik der Patientin und dem laborchemischen Bild einer DIG wiesen eindeutig auf ein embolisches Ereignis hin.

Das Kind entwickelte nach 25-tägiger maschineller Beatmung und mehrfacher Surfactantgabe eine bronchopulmonale Dysplasie. Außerdem wurden in dem 119-tägigen Aufenthalt auf der Neo-ITS eine Retinopathie und eine Sepsis diagnostiziert. Im Jahre 2010 wurde das Kind schließlich aufgrund somatischer Auffälligkeiten beim Humangenetiker vorstellig. Dieser diagnostizierte ein Ehlers-Danlos-Syndrom. Es steht demnach im Raum, ob auch die Mutter dieses Syndrom hatte, da es sowohl autosomal-dominante, autosomal-rezessive, als auch x-chromosomal-rezessive Erbgänge gibt. Durch diese Bindegewebsschwäche kann es besonders bei Schwangerschaft und Geburt, wie auch bei invasiven Eingriffen und Traumata zur Zerreißung von Gefäßen mit ausgeprägten Blutungen kommen (Naing et al., 2014). Dies wird nun im Nachhinein als zusätzlicher Grund für die massiven Blutungen post sectionem und als mögliche Todesursache diskutiert. Aufgrund der mehrere Jahre ungeklärten Ursache für den plötzlichen Tod der Mutter ging man zunächst von Nebenwirkungen der Urbasontherapie aus und prolongierte die folgenden Schwangerschaften (n = 25; 2006-2011) aufgrund der Befürchtung eines weiteren solchen Ereignisses nur wenige Tage bis zur vollständigen Lungenreifeinduktion.

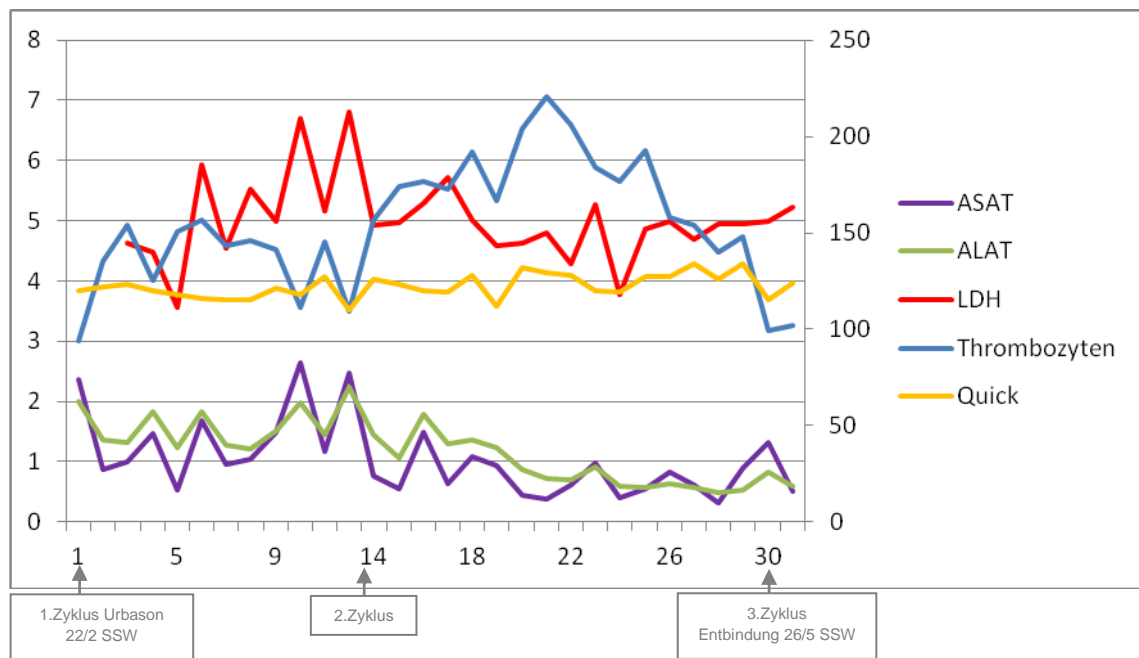


Abb. 16: Verlauf der Laborparameter LDH, ASAT, ALAT ($\mu\text{mol/lxs}$), Quick (%) und Thrombozytenzahlen (Gpt/l) im Verlauf der Schwangerschaft von der 22/2 SSW bis zur Entbindung in der 26/5 SSW nach 30 Tagen Prolongation.

4.5 Kindliches Outcome

Da sich das Gestationsalter bei Entbindung signifikant zwischen den beiden Gruppen aus Halle unterschieden hat, wurden zur besseren Vergleichbarkeit des kindlichen Outcomes zusätzlich Daten für die Kontrollgruppe aus der Universitätsklinik Magdeburg hinzugefügt. Dennoch zeigt sich eine ungleiche Verteilung mit einer mittleren Schwangerschaftswoche zur Diagnosestellung von $31/3 \pm 4$ SSW in der Studiengruppe und $33/3 \pm 4$ SSW in der zusammengefassten Kontrollgruppe. Der größte Unterschied zeigt sich in den frühen Schwangerschaftswochen <27 SSW (11 vs. 3 Patientinnen).

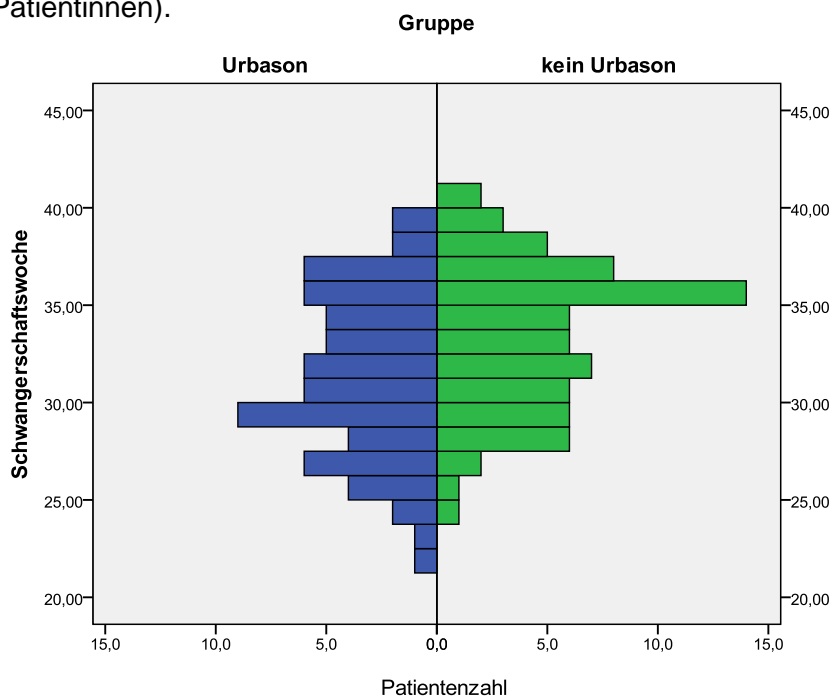


Abb. 17: Grafische Darstellung der ungleichen Verteilung der Schwangerschaftswochen

Da die Neugeborenen in der Studiengruppe im gesamten Mittel zwei Wochen unreifer waren, als in der Kontrollgruppe, wurden die kindlichen Daten wochenweise in kleinen Gruppen verglichen.

Damit der Erfolg der Prolongation verdeutlicht wird, wurde jeweils die Schwangerschaftswoche vor Prolongation in der Studiengruppe und die Schwangerschaftswoche zur Entbindung in der Kontrollgruppe gegenübergestellt.

Eine Schwangerschaftsprolongation wurde in der Studiengruppe bis zur vollendeten 34. SSW versucht, da darüber hinaus das mütterliche Risiko des HELLP-Syndroms dem der Frühgeburtlichkeit überlegen ist. Aus den Tabellen 14 und 15 ist der Benefit des kindlichen Outcomes durch die dadurch gewonnene zusätzliche intrauterine Zeit ersichtlich.

Tab. 14: Kindliche Baselinevariablen nach Schwangerschaftswochen (rot = signifikant, * = Kindstod).

SSW	Gr.	N	Prolongation (d)	Gewicht (g)	APGAR 1	APGAR 5	APGAR 10	NapH	NvpH	Liegedauer (d)	Beatmungsdauer (d)
23	1	1	30	470	1	3	7	6,85	6,9	116	25
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	1	1	10	790	2	7	8	7,32	7,4	94	6
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	1	3*	19/0/0	540 ± 30	6	7	8	7,36	7,38	92 ± 22	40 ± 8
	2	1	-	460	5	7	8	7,36	7,36	173	34
26	1	2	1/6	470 / 480	5/8	7/8	8/9	7,3	7,3/7,45	104 / 120	27 / 49
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	1	6	55/21/3/3/0/0	972 ± 434	6	8	9	7,29	7,31	71 ± 35	43 ± 39
	2	2*	-	787 ± 60	4/5	6/8	8/9	7,28	7,21	83	29
28	1	3	0/1/10	768 ± 135	5	7	8	7,35	7,36	92 ± 15	49 ± 7
	2	4*	-	757 ± 80	5	6	7	7,34	7,35	73 ± 27	22 ± 17
29	1	5	15/14/6/3/3	1046 ± 168	6	7	8	7,3	7,34	50 ± 31	1 ± 2
	2	5	-	1010 ± 263	6	7	7	7,27	7,31	81 ± 41	22 ± 8
30	1	6	1/4/7/0/0/0	1263 ± 184	6	7	8	7,33	7,35	49 ± 16	8 ± 8
	2	6*	-	963 ± 149	6	8	8	7,31	7,30	68 ± 59	46 ± 67
31	1	5	10/2/2/1/0	1252 ± 85	5	7	8	7,23	7,28	44 ± 13	3 ± 3
	2	4*	-	1225 ± 463	7	8	9	7,28	7,34	42 ± 31	20 ± 34
32	1	4	8/8/5/4/4	1448 ± 209	6/7	8	9	7,37	7,4	32 ± 17	1 ± 1
	2	4*	-	1318 ± 121	5	7	8	7,23	7,29	43 ± 16	2 ± 2
33	1	3	0/1/10	1416 ± 520	7	8	9	7,37	7,34	44 ± 21	0
	2	5	-	1432 ± 213	7	8	9	7,32	7,34	18 ± 19	1,6 ± 2

SSW	Gr.	N	Prolongation (d)	Gewicht (g)	APGAR 1	APGAR 5	APGAR 10	NapH	NvpH	Liegedauer (d)	Beatmungsdauer (d)
34	1	6	0	1730 ± 190	7/8	9	10	7,32	7,33	24 ± 5	0
	2	5	-	1674 ± 706	5	8	8	7,21	7,24	41 ± 35	5 ± 7
35	1	3	3/0/0	2052 ± 109	8	9	10	7,38	7,38	16 ± 1	1
	2	6	-	2037 ± 315	6	9	9	7,28	7,30	20 ± 17	3
36	1	6	3/1/0/0/0/0	2367 ± 503	9	9	10	7,34	7,38	5 ± 6	0
	2	10	-	2324 ± 253	7	8	9	7,29	7,30	8 ± 5	3/1/1/1
37	1	4	0	2473 ± 470	9	9/10	10	7,31	7,34	9/5	0
	2	9	-	2671 ± 442	8	9	9	7,30	7,34	17/17/18	0
38	1	3	0	2698 ± 225	9	10	10	7,31	7,35	0	0
	2	6*	-	2770 ± 538	7	9	9	7,25	7,27	14/13/4	4/23
39	1	1	0	2850	9	10	10	7,36	7,39	0	0
	2	3	-	3338 ± 387	8	9	10	7,32	7,35	4	0
40	1	2	1/1	3175/2905	9	10/9	10/9	7,32	7,39	0	0
	2	2	-	3140/3740	10/7	10/9	10/9	7,27	7,30	0	0
41	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	1	-	3210	10	10	10	7,32	7,43	0	0

Aufgrund der geringen Fallzahlen in den einzelnen Gruppen können zunächst keine wahren signifikanten Aussagen getroffen werden. Dennoch wird schon hier deutlich, dass die Kinder der Urbasongruppe in den Fällen, wo eine Prolongation durchgeführt wurde, stets mit einem größeren mittleren Geburtsgewicht entbunden wurden. Insbesondere in den Fällen ≤ 29 SSW, in denen durch die Urbasongabe eine Schwangerschaftsprolongation von im Median 10 Tagen erreicht werden konnte, ist ein zum Teil großer Unterschied im Geburtsgewicht sichtbar.

Um den wahren Effekt der Schwangerschaftsprolongation auf das Gesamtkollektiv zu zeigen, wurde eine mehrfaktorielle Regressionsanalyse für das Outcome Geburtsgewicht durchgeführt, in der sich zeigte, dass die Schwangerschaftsverlängerung einen signifikanten Einfluss auf den Gewichtszuwachs der Kinder hat. Wird die Schwangerschaftswoche um eine Einheit (=Tag) verlängert, erhöht sich das Geburtsgewicht signifikant ($p=0,001$) um im Mittel 17,9 g, adjustiert (kontrolliert) nach dem Einfluss der Schwangerschaftswoche, ab der die Prolongation begonnen wird. Mit 95% Sicherheit kann man von einer mittleren Gewichtserhöhung von 7,1 - 28,68 g ausgehen.

Beim APGAR-Score fällt v.a. der 1-Minuten-Wert höher in der Studiengruppe aus (Differenz von bis zu 3 Punkten; v.a. in SSW 34, 36 und 38) und auch die Nabelschnur-pH-Werte liegen in der Studiengruppe stets höher, als in der Kontrollgruppe. Signifikante Unterschiede mit einer pH-Wert-Differenz von maximal 0,14 werden in den Schwangerschaftswochen 32, 34, 35 und 40 beobachtet (vgl. Tab. 14 und 15).

Im Vergleich der Liege- und Beatmungsdauer in den einzelnen Schwangerschaftswochen ergeben sich, bis auf die 29. Schwangerschaftswoche, keine signifikanten Unterschiede. Das Kollektiv der 29. SSW setzt sich aus jeweils fünf Kindern zusammen. In der Studiengruppe wurde eine Schwangerschaftsverlängerung von 3 - 15 Tagen erreicht. Dies wird auch deutlich im Outcome sichtbar. In der Studiengruppe musste nur im Mittel ein Tag beatmet werden versus 22 Tagen in der Kontrollgruppe. Auch die Liegedauer war deutlich kürzer in der Studiengruppe (50 vs. 81 Tage; vgl. Tab.14).

In der Untergruppe 29.-35. SSW, mit einer etwa gleichen Patientenzahl von 30 vs. 29, werden die größten Effekte der Schwangerschaftsprolongation sichtbar (vgl. Tab. 16). Die Kinder zwischen 28/1 und 34/6 SSW wogen im Mittel zur Geburt 100g mehr und hatten anhand von 10-Minuten APGAR und pH-Werten einen stabileren Ausgangszustand nach der Entbindung. Auch im weiteren stationären Verlauf zeigten die Kinder der Urbasongruppe einen besseren Verlauf mit weniger Komplikationen. Es wurden in beiden Gruppen alle Kinder beatmet, jedoch im Mittel nur 3 Tage in der

Studiengruppe und 18 Tage in der Kontrollgruppe. Auch die Liegedauer auf der Neugeborenenintensivstation war im Mittel 10 Tage kürzer im Vergleich zur der Kontrollgruppe.

Tab. 16: Darstellung des kindlichen Outcomes der SSW 29-35.

29-35SSW	Studiengruppe (n=30)	Kontrollgruppe (n=29)	p-Wert
Geburtsgewicht	1360 ± 301	1260 ± 427	0,298
APGAR 1min	6 ± 1,5	6 ± 2	0,274
APGAR 5min	8 ± 1	7,5 ± 2	0,716
APGAR 10 min	9 ± 1	8 ± 2	0,113
Nabelarterien-pH	7,31 ± 0,1	7,28 ± 0,06	0,117
Nabelvenen-pH	7,34 ± 0,1	7,31 ± 0,06	0,164
Beatmungsdauer	3 ± 4,9	18 ± 35,8	0,024
Liegedauer	41 ± 19,4	51 ± 41,9	0,255

Insgesamt wird jedoch unabhängig der Urbasongabe deutlich, dass je größer die Schwangerschaftswoche und demzufolge reifer die Feten, umso besser ist der kindliche Ausgangszustand nach Entbindung und umso kürzer ist die Liege- und Beatmungsdauer.

4.5.1 Kindliche Morbidität und Mortalität

Tabelle 17 zeigt die häufigsten kindlichen Komplikationen getrennt nach den einzelnen Schwangerschaftswochen. Da die Gruppen- und Komplikationszahlen durch die Unterteilung sehr klein sind, können hier keine signifikanten Unterschiede dargestellt werden.

Wie erwartet, traten die schweren neonatalen Probleme eher bei den Kindern mit einem Gestationsalter <34SSW auf. Bei einem Gestationsalter >34 SSW kam es in beiden Gruppen, bis auf eine Ausnahme, zu keinen neonatalen Komplikationen. Lediglich ein Neugeborenes (37/5SSW) aus der Kontrollgruppe entwickelte eine Sepsis und wurde 14 Tage auf der ITS betreut und 4 Tage CPAP-beatmet. Weitere sechs Kinder >34SSW aus der Kontrollgruppe mussten maschinell über jeweils 1-4 Tage beatmet werden, wohingegen keines der Kinder aus der Studiengruppe >34 SSW beatmungspflichtig war. Hirnblutungen, eine Retinopathie oder eine BPD wurden in keiner der beiden Gruppen >34 SSW beobachtet. Eine intrauterine Wachstumsretardierung trat unabhängig des Gestationsalters bis zur 37. SSW auf.

Tab. 17: Kindliche Komplikationen nach Schwangerschaftswochen

SSW	Gruppe	N	Beatmung	BPD	IVH	ROP	Sepsis	IUGR	Kindstod
23	1	1	1	1	-	1	1	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-
24	1	1	1	-	-	1	-	1	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-
25	1	3	3	1	2	2	2	3	1
	2	1	1	-	-	-	1	1	-
26	1	2	2	1	-	2	-	2	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-
27	1	6	4	4	2	3	2	2	-
	2	2	2	-	2	-	1	-	1
28	1	3	3	3	2	3	-	2	-
	2	4	3	-	-	2	3	2	1
29	1	5	1	-	-	1	-	4	-
	2	5	5	1	1	1	2	3	-
30	1	6	5	1	-	-	-	3	-
	2	6	5	1	1	1	3	4	1
31	1	5	3	-	1	-	-	2	-
	2	4	2	1	-	1	2	2	1
32	1	4	2	-	1	-	-	2	-
	2	4	2	-	-	-	-	3	1
33	1	3	1	-	-	-	-	2	-
	2	5	3	-	-	-	1	1	-
34	1	6	1	-	-	-	-	4	-
	2	5	3	-	1	-	1	2	-
35	1	3	1	-	-	-	-	1	-
	2	6	1	-	-	-	2	2	-
36	1	6	-	-	-	-	-	3	-
	2	10	4	-	-	-	-	2	-
37	1	4	-	-	-	-	-	3	-
	2	9	-	-	-	-	-	3	-
38	1	3	-	-	-	-	-	-	-
	2	6	2	-	-	-	1	3	1
39	1	1	-	-	-	-	-	-	-
	2	3	-	-	-	-	-	-	-
40	1	2	-	-	-	-	-	-	-
	2	2	-	-	-	-	-	-	-
41	1	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	1	-	-	-	-	-	-	-

Da die Komplikationsraten in den kleinen Gruppen jeweils nur wenige Erkrankungsfälle aufweisen und somit keine signifikanten Rückschlüsse gezogen werden können, wurde via binär logistischer Regression das Gesamtkollektiv miteinander für die Faktoren Beatmung, Intubation, Sepsis, Kindstod, Hirnblutung, Retinopathie, BPD und IUGR verglichen (vgl.Tab.18). Dabei wurde jeder einzelne Vergleich in einem getrennten Modell nach der Schwangerschaftswoche adjustiert, da diese aufgrund der ungleichen Verteilung zwischen den beiden Gruppen die größte Verzerrung verursacht. Signifikante Unterschiede ergeben sich bezogen auf die Beatmungspflichtigkeit, Intubations- und Sepsishäufigkeit, sowie den Kindstod prä- und postnatal.

Die Kinder der Urbasongruppe hatten unabhängig der Schwangerschaftswoche bei Entbindung ein 65% geringeres relatives Risiko (OR 0,355) für eine invasive Beatmung über einen Tubus (73% relative Risikoreduktion, OR 0,27). Außerdem bestand ein etwa 90% geringeres Risiko in der Studiengruppe an einer Sepsis zu erkranken

(OR 0,111). Ursache dafür könnte die doppelt so hohe Rate an Amnioninfektionssyndromen in der Kontrollgruppe (17 vs. 31 vs. 29%) sein.

Kindstode traten mit einem 90% geringeren relativem Risiko auf (OR 0,101), wobei hier die Fallzahl von 1 vs. 6 sehr gering ist. Bezogen auf die übrigen Komplikationen wie Retinopathie, Hirnblutungen, eine BPD oder Wachstumsverzögerung ergaben sich im Gesamtkollektiv keine signifikanten Unterschiede.

Tab. 18: Kindliche Komplikationen nach SSW adjustiert

Komplikation	Studiengruppe (n = 65)	Kontrollgruppe (n = 71)	p-Wert	Odds-Ratio	95% CI
Beatmung	29 (44,6%)	33(46,5%)	0,028	0,355	0,14-0,90
Intubation	14 (21,5)	19 (26,8%)	0,014	0,270	0,1-0,77
Sepsis	6 (9,2%)	17 (24%)	0,001	0,111	0,03-0,39
Kindstod	1 (1,6%)	6 (8,6%)	0,046	0,101	0,011-0,96
Hirnblutung	8 (12,5%)	5(7%)	0,965	0,971	0,26-3,5
Retinopathie	13 (20,3%)	5 (7,4%)	0,532	1,553	0,39-6,17
BPD	11 (17,2%)	4 (6%)	0,363	1,844	0,49-6,89
IUGR	35 (53,8%)	28 (39,4%)	0,340	1,418	0,69-2,9

5. Diskussion

5.1 Aktuelle Studienlage zum Einsatz von Kortikoiden bei HELLP- Syndrom

Auch wenn die HELLP - Symptomatik ein dem Geburtshelfer schon sehr lang bekanntes Krankheitsbild ist (Pitchard et al., 1954; Weinstein, 1982), findet auch im 21. Jahrhundert noch eine kontroverse Diskussion über sein Management statt. Viele Jahre lang war die sofortige Schwangerschaftsbeendigung nach Diagnosestellung aufgrund der vitalen Gefährdung von Mutter und Kind gängige Praxis. Angesichts der hohen Rate unreifer Frühgeborener mehrten sich Publikationen, die demonstrieren, dass auch ein abwartendes Verhalten bei Patientinnen mit HELLP-Syndrom möglich ist. Die Vermutung, dass das HELLP-Syndrom eine entzündliche Form der schweren Präeklampsie ist, führte zu der Überlegung, antiinflammatorische / immunsuppressive Mittel, insbesondere Glukokortikosteroide, für die Behandlung einzusetzen (Martin et al., 2006). Bereits in den 80er Jahren des 20. Jahrhunderts wurden einzelne Fallberichte veröffentlicht, die über eine Remission der HELLP-Symptomatik vor Entbindung nach steroidal verabreichter fetaler Lungenreifeinduktion berichten (Thiagarajah et al., 1984; Clark et al., 1986; Yeast und Coronado, 1987; Heyborne et al., 1990). Zusätzlich zur Reifeinduktion der fetalen Lunge deuteten sich vorteilhafte maternale Effekte an: reduzierte Ödeme, gehemmte Endothelaktivierung, verminderte Endotheldysfunktion, Prävention der thrombotischen mikroangiopathischen Anämie und eine Hemmung der Zytokinproduktion mit konsekutiven antiinflammatorischen Effekten (van Runnard Heimel, 2005). Basierend auf diesen viel versprechenden Ergebnissen untersuchten Magann und Mitarbeiter in zwei kleinen randomisierten Studien (nicht verblindet, nicht Placebo - kontrolliert) in den Jahren 1992 bis 1993 den Effekt von ante-, sowie postpartum appliziertem hochdosiertem Dexamethason auf die maternale und fetale Morbidität bei Patientinnen mit HELLP-Syndrom (Magann et al., 1993a,b; 1994a,b). Im Laufe der letzten 20 Jahre wurden sechs weitere randomisierte Studien veröffentlicht, die entweder den Einsatz von Dexamethason oder Prednisolon mit keinem Steroid, Placebo oder Betamethason vergleichen. Die Mehrheit dieser in Tabelle 19 aufgeführten ante- wie auch postpartalen Studien berichten über signifikant verbesserte biochemische und klinische Parameter, wie dem mittleren arteriellen Blutdruck und der Diurese, unter Kortikosteroidtherapie. Die einzige bisher publizierte randomisierte Studie, die nicht nur eine Stabilisierung der Symptomatik sondern eine Schwangerschaftsprolongation zum Ziel hat, stammt aus den Niederlanden (van Runnard Heimel, 2005). Dort ist ein abwartendes Management bei einem HELLP-

Syndrom seit Ende des 20. Jahrhunderts gängige Praxis (Visser und Wallenberg, 1995; van Pampus et al., 1998). Eingeschlossen wurden 31 Schwangere mit einem Beginn der HELLP-Symptomatik <30.SSW. Die Patientinnen erhielten entweder 50mg Prednisolon oder Placebo zweimal täglich intravenös. Die Prednisolongruppe, bestehend aus 15 antepartalen Frauen, zeigte eine 50% geringere Wiederholungsschubrate des HELLP-Syndroms und eine signifikant kürzere Zeit bis zur Thrombozyten-normalisierung (1,7 Tage) verglichen mit der Placebogruppe (6,2 Tage). Alle drei maternalen Komplikationen traten in der Placebogruppe auf (Bildung eines Leberhämatoms bei zwei Patientinnen und eine Leberkapselruptur mit maternalem Todesereignis). Die mediane Prolongationsdauer unterschied sich nicht signifikant (6,9 vs. 8 Tage) und auch die neonatalen Daten ergaben keine Unterschiede.

Neben den bereits erwähnten randomisierten Studien wurden auch zahlreiche retrospektive Studien publiziert. In Tabelle 20 sind die Wichtigsten zusammengefasst. Eine der größten retrospektiven Studien über den Einsatz von Dexamethason zur Behandlung eines HELLP-Syndroms stammt aus dem Jahre 2003 von der Arbeitsgruppe Martin (Martin et al., 2003). Sie analysierten die Daten der Patientinnen mit einem HELLP-Syndrom jeweils in der 7-Jahres-Periode vor und nach der ersten randomisierten klinischen Studie von Magann aus den Jahren 1992 und 1993 (Magann et al., 1994a,b), die einen maternalen Benefit unter Glukokortikoidtherapie demonstrierte. Verglichen mit 246 Patientinnen aus den Jahren 1985-1991, bei denen nur 16% mit Kortikosteroiden zur fetalen Lungenreifeinduktion behandelt wurden, zeigte sich eine signifikant reduzierte maternale Erkrankungsschwere bei 228 Patientinnen, die zwischen 1994 - 2000 mit einer höher dosierten Kortikosteroidtherapie behandelt wurden. Es wurde eine schnellere Normalisierung der Thrombozyten und der Lactatdehydrogenase, ebenso wie eine signifikant geringere Rate an Transfusionen, Intubationen, intensivmedizinischer Betreuung, invasivem hämodynamischen Monitoring und maternalen Komplikationen (Blutungen, Infektionen) festgestellt. Auch die postpartale Hospitalisierungszeit war kürzer. Die restlichen retrospektiven Studien berichten ebenfalls über eine positive Beeinflussung der HELLP-Symptomatik durch Glukokortikosteroide (vgl. Tab 20).

Die bislang einzige deutsche Studie mit dem Ziel einer Schwangerschaftsverlängerung beim HELLP-Syndrom stammt von Fischer (Fischer et al., 1999). Alle Patientinnen der Untersuchungsgruppe (n = 38) erhielten täglich 40mg Methylprednisolon intravenös. Als Kontrollgruppe diente ein historisches Kollektiv, das innerhalb von 12 h entbunden wurde und denen keine Kortikosteroide verabreicht wurden. Durch die Prednisolontherapie konnte eine mediane Prolongationsdauer von 6,5 Tagen erreicht

werden (< 32.SSW 12 Tage). Die Laborwerte verbesserten sich gleichermaßen in der präpartalen Prednisolongruppe und der postpartalen Kontrollgruppe. Allerdings muss angemerkt werden, dass man bis zu diesem Zeitpunkt in Deutschland davon ausging, dass nur eine Schwangerschaftsbeendigung zu einer Verbesserung der biochemischen Parameter führt. Durch diese Studie konnte demnach gezeigt werden, dass auch durch die Prednisolongaben die Laborwerte verbessert werden konnten. Ein 2000 veröffentlichter deutscher Fallbericht von Schlembach et al. demonstriert ebenfalls eine Prolongation einer Schwangerschaft von 33 Tagen unter Methylprednisolontherapie (40mg/d i.v.) und unterstreicht somit den vorteilhaften Effekt von Kortikosteroiden in der Therapie des HELLP-Syndroms (Schlembach et al., 2000).

Die bisher größte prospektive doppel-blinde Studie (Dexamethason vs. Placebo) von Fonseca und Mitarbeitern aus dem Jahre 2005 kann die günstigen Ergebnisse der oben genannten kleineren Studien über den vorteilhaften Einsatz von Glukokortikoiden beim HELLP-Syndrom jedoch nicht bestätigen. In diese randomisierte Studie wurden sowohl Patientinnen mit HELLP-Syndrom vor der Geburt (n = 60), als auch im Puerperium (n = 72) eingeschlossen. Patientinnen in der Studiengruppe (n = 66) erhielten 10mg Dexamethason/12h bis zur Entbindung und drei zusätzliche Dosen postpartal. Frauen im Wochenbett wurde 3x10mg appliziert. In Bezug auf die Hauptoutcomevariable Hospitalisierungszeit konnte ein vorteilhafter Effekt von Dexamethason nachgewiesen werden (6,5 vs. 8,2 Tage; n.s.). Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich jedoch beim Vergleich der Zeit bis zur Normalisierung der Laborwerte (Thr, LDH, ASAT) und der Entwicklung von Komplikationen, sodass diese Studie den routinemäßigen Einsatz von Dexamethason nicht befürwortet (Fonseca et al., 2005). Nach der Veröffentlichung dieser Studie im American Journal of Obstetrics and Gynecology wurden jedoch innerhalb kurzer Zeit Kritikschriften publiziert. O'Brien kritisierte unter anderem die zu geringe Dosis von Dexamethason (20mg/24h), da bereits in seiner retrospektiven Studie aus dem Jahre 2000 (O'Brien et al., 2000) gezeigt wurde, dass unter einer Hochdosistherapie mit 32mg/24h bessere Ergebnisse erzielt wurden. Außerdem stellte er in Frage, ob man dem Medikament genügend Zeit zum Wirken gegeben hat, um eine Aussage bezüglich einer Endpunktverbesserung, wie z. B. der Rate an Transfusionen, zu treffen oder ob auch Patientinnen eingeschlossen wurden, die innerhalb weniger Stunden nach Randomisierung entbunden wurden oder eine Thrombozytentransfusion erhielten. Ein weiterer großer Kritikpunkt liegt darin, dass sowohl ante- als auch postpartale Patientinnen gemeinsam in einer Studie betrachtet wurden. O'Brien betont, dass man diese heterogene Population nicht gleichstellen kann, da die Behandlungsziele und die Komplikationsraten dieser zwei Kollektive sehr verschieden sind. Die postpartale

Betreuung von HELLP-Patientinnen ist eher supportiv, wohingegen die antepartale Erkrankung aktive Interventionen für Mutter und Kind erfordern. Trotz des relativ großen Patientenkollektivs ist die Aussagekraft der Studie von Fonseca und Mitarbeitern eingeschränkt, da durch den gemeinsamen Einschluss von meist schwerwiegenderen antepartalen und mildereren postpartalen Fällen der Effekt der Glukokortikoide abgeschwächt wird. O'Brien bemängelt auch die Endpunktauswahl, da die Hospitalisierungsdauer keinen Spiegel der maternalen Morbidität und Mortalität darstellt. Besser sollten Endpunkte gewählt werden, die durch eine Intervention beeinflusst werden können, wie die Transfusionsbedürftigkeit oder die Wundkomplikationen (O'Brien, 2006). Andere Autoren diskutieren über die Thrombozytenzahl größer als $100,000/\text{mm}^3$, die als Entlassungskriterium genutzt wurde. Um den wirklichen Effekt der Glukokortikoide zu evaluieren, ist es besser, die Patientinnen über ein Intervall von mind. 48h zu beobachten und sie erst nachdem ein deutlicher Verbesserungstrend in der klinischen und laborchemischen Konstellation erzielt wurde bzw. erst ab Thrombozyten $>150,00\text{mm}^3$ zu entlassen (Vigil-De Gracia, 2006; Tita und Ramsay, 2006).

Auch eine weitere randomisierte doppel-blinde klinische Studie aus dem Jahre 2008 von Katz und Mitarbeitern konnte keine Unterschiede zwischen Dexamethason und Placebo feststellen. In dieser Studie wurden allerdings nur puerperale Frauen eingeschlossen, sodass auch hier die allgemeine Aussagekraft eingeschränkt ist. Als weiterer Kritikpunkt muss angeführt werden, dass sowohl Frauen mit komplettem HELLP-Syndrom, bei denen alle Parameter pathologisch waren, als auch partielle HELLP-Fälle, bei denen ein oder mehrere, aber nicht alle Parameter abnormal waren, aufgenommen wurden (Sibai et al., 2004). Da aus einer retrospektiven Studie von O'Brien aus dem Jahre 2000 hervorgeht, dass insbesondere schwere HELLP-Fälle mit niedrigeren Thrombozyten von der Glukokortikoidtherapie profitieren, ist in der oben genannten Studie davon auszugehen, dass der wahre Effekt der Glukokortikoidwirkung nicht erfasst wurde (O'Brien et al., 2005).

Tab. 19 und 20: Randomisierte Studie (links), sowie retrospektive und prospektive Studien mit Glukokortikoiden bei HELLP-Syndrom (rechts).

Autor	Gestationszeit	Patienten	Steroid	Zeit bis Entbindung	Ergebnisse
Magann et al. 1994a	ante partum	12 vs. 13	Dexamethason vs. Kein Steroid	41 vs. 15 h	Verbesserung von Thrombozytenzahl, ASAT, LDH, Diurese und längere Zeit bis Entbindung
Magann et al. 1994b	post partum	20 vs. 20	Dexamethason vs. Kein Steroid	-	Verbesserung von Thrombozytenzahl, ALAT, LDH, mittlerer arterieller Blutdruck, Diurese
Vigil-De Gracia et al. 1997	post partum	17 vs. 17	Dexamethason vs. Kein Steroid	-	Verbesserung von Thrombozytenzahl
Yalcin et al. 1998	post partum	15 vs. 15	Dexamethason vs. Kein Steroid	-	Verbesserung von Thrombozytenzahl, ASAT, mittlerer arterieller Blutdruck, Diurese
Isler et al. 2001	ante partum	19 vs. 21	Dexamethason vs. Betamethason	20 vs. 20 h	Verbesserung von ASAT, mittlerer arterieller Blutdruck, Diurese unter Dexamethason
Van Runnard Heimel et al. 2005	ante partum	15 vs. 16	Prednisolon vs. Placebo	6,9 vs. 8 d	Seltener zweiten Krankheitsschub, Verbesserung von Thrombozytenzahl, ASAT, ALAT, LDH
Fonseca et al. 2005	ante- und post partum	66 vs. 66	Dexamethason vs. Placebo	-	Kürzere Hospitalisierungszeit (n.s.), KEIN Unterschied im Laborverlauf und Komplikationen
Katz et al. 2008	post partum	56 vs. 49	Dexamethason vs. Placebo	-	KEINE Unterschiede

Autor	Gestationszeit	Patienten	Steroid*	Zeit bis Entbindung	Ergebnisse
Martin et al. 1997	post partum	43 vs. 237	Dexamethason vs. kein Steroid	-	Schnellerer Rückgang aller klinischen und biochemischen Abnormalitäten, weniger maternale Komplikationen
Fischer et al. 1999	ante- vs. post partum	38 vs. 20	Prednisolon vs. kein Steroid	6,5 Tage (<32.SSW 12 Tage)	Deutliche Prolongation kleinerer SSW Stabilisierung der Laborwerte
O'Brien et al. 2000	ante partum	11 vs. 15 vs. 11	Dexa-Standard vs. High (>24mg/d) vs. Kein Steroid	26 vs. 51 vs. 13 h	Beste Ergebnisse unter high-dose Dexa: Schnellere Laborwertnormalisierung, größerer Intervall bis Entbindung
Schlembach et al. 2000	ante partum	1	Prednisolon	33 Tage	Deutliche Prolongation möglich, Verbesserung der Laborwerte innerhalb 2 Tagen
Mecacci et al. 2001	ante- und post partum	20 vs. 12	Heparin vs. Dexamethason	-	Schnellere Normalisierung der Laborwerte, weniger Bluttransfusionen, kürzere Zeit auf ITS unter Dexa
Varol et al. 2001	post partum	9 vs. 11	Dexamethason vs. kein Steroid	-	Schnellere Rückgang der laborchemischen Abnormalitäten, weniger Bluttransfusionen, kürzere Hospitalisierungszeit
Martin et al. 2003	ante- und post partum	246 vs. 228	Dexamethason (16 vs. 90%)	-	Verbesserung der klinischen und laborchemischen Variablen in der Periode von 90% Dexa, Verminderung der maternalen Komplikationen
Crane et al. 2003	ante partum	16 vs. 14	Dexamethason/12h vs. Dexamethason / 24h	12-24h	Temporäre Verbesserung in beiden Gruppen, schneller bei 12h-Regime (Thrombozyten, alkalische Phosphatase)

5.2 Aktuelle Leitlinie der DGGG

Trotz des Erscheinens der bereits oben erwähnten Studien haben die Ergebnisse bisher nicht zur Etablierung eines international anerkannten Therapieregimes für Glukokortikoide zur Prolongation der Schwangerschaft bei einem HELLP-Syndrom geführt. Vielmehr herrscht weiterhin Unklarheit über das adäquate Management dieses unvorhersehbaren, in einigen Fällen sogar letalen Krankheitsbildes.

Auch in der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Stand 12/2013 wird darauf verwiesen, dass laut Chochrane-Analyse (Woudstra et al., 2010) ein unkritischer Einsatz von Glukokortikoiden aufgrund der insuffizienten Datenlage nicht zu verantworten ist. Die Autoren dieser Leitlinie empfehlen lediglich, mit Bezug auf die erste deutsche prospektive Studie zur Schwangerschaftsverlängerung bei Patientinnen mit HELLP-Syndrom von Fischer, dass ein konservatives Management bei einem Gestationsalter unter der 34. SSW grundsätzlich möglich ist (Fischer et al., 1999). Nach der 34. vollendeten SSW wird eine Schwangerschaftsbeendigung empfohlen.

Als mögliche Therapieschemata werden 32mg/d i.v. Methylprednisolon in gleichbleibender Dosierung (wenn notwendig höhere Dosen) oder 2-3x10mg/d i.v. Dexamethason empfohlen. Begründet wird diese Option durch mehrere klinische Studien, die zeigten, dass der Einsatz von Glukokortikoiden in der Mehrzahl zu einer klinischen und biochemischen Remission unterschiedlicher Dauer führte (Magann et al., 1994a; Visser und Wallenburg, 1995; van Pampus et al., 1998; Fischer et al., 1999; O'Brien et al., 2000; van Runnard Heimel, 2006). Doch auch die Studie von Fonseca, die keinen Effekt von 20mg/24h Dexamethason zeigen konnte, wird in der Leitlinie erwähnt (Fonseca, 2005).

5.3 Diskussion des Studiendesigns

Bei der dieser Promotion zugrunde liegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Die allgemein beschriebene Inzidenz des HELLP-Syndroms wird in der Literatur mit 0,17 - 0,85% bzw. 1:150 - 300 Geburten angegeben (Rath, 1998; Rath et al., 2000). Trotz des Status eines Perinatalzentrums wurden in der Klinik für Geburtshilfe des Universitätsklinikums Halle in den vergangenen 20 Jahren nur zwischen 2 und 11 Fälle pro Jahr behandelt. Aufgrund dieser geringen Fallzahl pro Jahr wäre eine gleichgroße prospektive unizentrische Studie, trotz ihrer höheren Evidenz, zeitlich außerhalb des möglichen Rahmens. Auch ethisch wäre es aufgrund

der bereits in vorherigen Studien gezeigten positiven Effekte der Glukokortikoide nicht vertretbar, im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie gänzlich auf Glukokortikoide in der Kontrollgruppe zu verzichten. Dies würde zur Folge haben, dass auch die mit Betamethason durchgeführte fetale Lungenreife unterbleiben müsste, da diese das Ergebnis verfälschen würde.

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt und die entsprechenden Daten demnach aus den Krankenakten von 1990-2013 stammen, wurden die Diagnosen und Befunde von unterschiedlichen behandelnden Geburtshelfern und Neonatologen gestellt. Mögliche Bias, die durch die Variabilität der Untersuchungsmethodik und Diagnose-, sowie Therapiefestlegung zwischen verschiedenen Ärzten und Kliniken entstehen, können somit nicht ausgeschlossen werden. Auch Unterschiede in Form und im Umfang der Dokumentation zwischen den beiden Universitätskliniken Halle und Magdeburg stellen weitere mögliche Fehlerquellen dar.

Patientenkollektiv:

Durch eine im vergangenen Jahrzehnt gesteigerte Aufmerksamkeit, sowie eine zunehmend sicherere und schnellere Diagnosestellung eines HELLP-Syndroms und die dadurch bedingte raschere Zuweisung der Patientinnen in das Perinatalzentrum ist die Fallzahl in den zwei Gruppen aus Halle deutlich unterschiedlich. Während sich die Kontrollgruppe aus den Jahren 1990-2000 (+ 5 Fälle aus 2001, '05, '08) aus 45 Patientinnen zusammensetzt, wird die Studiengruppe (2000-2011) aus 65 Patientinnen gebildet. Auch interstädtische Unterschiede in der Diagnosehäufigkeit zwischen Halle und Magdeburg mit maximal sechs Krankheitsfällen pro Jahr sind zu erkennen.

Der Größenumfang dieser Studie (n = 138) ist, verglichen mit anderen Studien, im oberen Niveau einzuordnen. Nur die retrospektiven Analysen von Martin und Mitarbeitern weisen eine höhere Fallzahl auf (Martin et al. 1997, 2003).

In der statistischen Auswertung wurden die kindlichen Daten für Schwangerschaften, die vor der 34.SSW terminiert wurden, getrennt betrachtet. Dieses Studienkollektiv weist eine deutlich geringere Fallzahl auf (44 vs. 21 vs. 13 Neugeborene). Um die drei Studienkollektive besser miteinander vergleichen zu können, wäre eine höhere Fallzahl in der historischen Kontrollgruppe aus Halle günstiger gewesen. So konnten die Auswertungen dieser drei Studienkollektive mit Entbindungstermin \leq 34.SSW immer nur einen Trend darstellen.

Ein- und Ausschlusskriterien:

In die Studie eingeschlossen wurden alle Schwangerschaften, die die Diagnosekriterien für ein komplettes HELLP-Syndrom laut Sibai erfüllten (Sibai et al., 2004). Thrombozytopenie wurde definiert als eine Thrombozytenzahl $<100\text{Gpt/l}$, die Cutoffvariablen für ASAT und ALAT lagen bei minimal $0,5\mu\text{mol/lxs} \cong 30\text{U/l}$ und als Hämolysezeichen wurde entweder eine Erniedrigung des Haptoglobins $<0,3\text{g/l}$, als sensitivster, jedoch nicht routinemäßig bestimmter Marker, eine Erniedrigung des Hämoglobins $<7\text{mmol/l}$ oder eine Erhöhung der Lactatdehydrogenase über den Normbereich gewertet. Die Aufnahmekriterien in anderen Studien sind oft sehr heterogen und erlauben nur eingeschränkt eine vergleichende Analyse der Ergebnisse. In vielen Studien wurden die Diagnosekriterien des Mississippi Triple Class – Systems verwendet, sodass auch Patientinnen mit einer Thrombozytenzahl von $<150\text{Gpt/l}$ eingeschlossen wurden. Die Grenzwerte von ASAT und ALAT variieren in den bisher publizierten Arbeiten von 17 bis 32 U/l und oftmals wird als einziger Hämolyseparameter die Erhöhung der LDH verwendet, obwohl diese ein recht unspezifischer Marker ist, da nur die Isoenzyme LDH1 und LDH2 von rupturierten Erythrozyten freigesetzt werden (van Runnard Heimel, 2004). Einige Publikationen schlossen auch partielle HELLP-Syndrome, bei denen ein oder mehrere, aber nicht alle typischen Parameter pathologisch waren, ein, sodass diese Ergebnisse mit der vorliegenden Studie nicht vergleichbar sind (Katz et al., 2008).

5.4 Diskussion der Ergebnisse und Vergleich mit der aktuellen Studienlage

5.4.1 Demografische Daten

Trotz der angestrebten Schwangerschaftsverlängerung in der Studiengruppe ergab sich ein signifikant niedrigeres Gestationsalter bei Diagnosestellung und Entbindung verglichen mit der Kontrollgruppe 1 (Diagnose: 31/2 vs. 33/3 SSW; $p=0,01$ und Entbindung: 31/6 vs. 33/5 SSW; $p=0,028$; vgl. Tab. 7). Dieser Unterschied erklärt sich aufgrund der Gruppenzusammensetzung. In der Studiengruppe wurden aufgrund der im 21. Jahrhundert gesteigerten Aufmerksamkeit bezüglich Frühsymptomen und routinemäßigeren Laborkontrollen schon viel zeitiger HELLP-Symptome diagnostiziert. Das mittlere Gestationsalter ist demnach niedriger, weil mehr Fälle <34.SSW eingeschlossen wurden. Dieser Unterschied ist im Vergleich mit Kontrollgruppe 2 nicht mehr signifikant, aber dennoch weisen die Patientinnen aus Magdeburg ein höheres mittleres Gestationsalter von 33/0SSW bei Diagnosestellung auf.

Auffällig war weiterhin ein signifikanter Unterschied des mütterlichen Lebensalters bei Diagnosestellung des HELLP-Syndroms. So waren die Frauen der Studiengruppe verglichen mit der Kontrollgruppe 1 im Mittel 2 Jahre älter ($28,28 \pm 4,5$ Jahre vs. $26,58 \pm 4,6$ Jahre). Dies kann als ein weiterer Grund für das signifikant unterschiedliche Gestationsalter zwischen beiden Gruppen angesehen werden, denn je älter die Frauen sind, umso mehr präexistente Veränderungen, die Ausgangspunkt für die HELLP-Pathogenese sein können, liegen vor. Diese Altersunterschiede lassen sich, verglichen mit Kontrollgruppe 2, nicht nachweisen, jedoch zeigte sich in dieser Gruppe ein etwas niedrigerer Anteil an Primiparae als in den anderen Gruppen (81 vs. 80 vs. 68%). Aus der Eigenanamnese geht hervor, dass mehr Frauen aus der Studiengruppe an vorbestehender arterieller Hypertonie (16,9% vs. 11%) erkrankt waren. Auch die Familienanamnese zeigt eine höhere Erkrankungshäufigkeit für Diabetes mellitus (41,5% vs. 37,8%), arterielle Hypertonie (32,8% vs. 28,9%) und Krebserkrankungen (46,2% vs. 26,7%), sodass auch bei leerer Eigenanamnese familiäre Risikofaktoren ein HELLP-Syndrom prädisponieren können (vgl. Fitzpatrick et al., 2014). Die anamnestischen Daten der Kontrollgruppe 2 konnten nur sehr lückenhaft, aufgrund unterschiedlicher Dokumentationsrichtlinien zwischen den Kliniken, reproduziert werden und sind daher nicht vergleichbar. Komplette unberücksichtigt bleibt in dieser Arbeit die reproduktionsmedizinische Anamnese (IVF, ICSI) als weitere mögliche Ursache für ein Auftreten des HELLP-Syndroms in jüngeren Schwangerschaftswochen (Bombrys et al., 2008).

In der randomisierten Studie von van Runnard Heimel et al. 2005 wurden 31 Schwangere aus den Jahren 1998 - 2003 mit einem HELLP-Syndrom vor der 30.SSW untersucht, wobei sich keine signifikanten Unterschiede in den maternalen Baseline-Variablen ergaben (31/6 vs. 30/9 Jahre; 27/4 vs. 27/6 SSW). Auch in der Studie von Fischer et al. 1999, welche Patientinnen mit HELLP-Syndrom von 1993 - 1997 einschließt, sind keine signifikanten Unterschiede bezogen auf maternales Lebensalter (29 vs. 30 Jahre) und Gestationszeit (32/6 vs. 33/7 SSW) zu erkennen. Schlussfolgernd kann angenommen werden, dass in der vorliegenden Studie v. a. der große zeitliche Unterschied Grund für die frühzeitigere Diagnosestellung des HELLP-Syndroms in der Studiengruppe (Einschlusszeitraum 2002 - 2011) verglichen zur Kontrollgruppe 1 (Einschlusszeitraum 1990-2001) ist, denn durch die erfahrungsbedingte zunehmende Sensibilisierung gegenüber der Schwere des HELLP-Syndroms wird heutzutage intensiver geforscht und es kann schon in früheren Schwangerschaftsabschnitten die Diagnose gestellt werden.

Die Prävalenz der Symptome, wie Oberbauchschmerzen, Kopfschmerzen und Präeklampsiesymptomatik (vgl. Tab. 8) zeigte keine Unterschiede und ist mit den Literaturangaben vergleichbar (Fischer et al., 1999; Rath et al., 2000; Barton und Sibai, 2004).

Die signifikant häufiger nachgewiesenen pathologischen Dopplerereignisse wie eine Widerstandserhöhung in der A.uterina bzw. A.umbilicalis sowie das Notching bei Patientinnen der Studiengruppe (vgl. Tab. 8) ist nicht Ursache der Urbasontherapie. Diese Signifikanz ist zum einen durch den medizinischen Fortschritt, die zunehmende Erfahrung der Geburtshelfer, den damit verbundenen frühzeitigeren Einsatz einer Dopplersonografie und zum anderen auch durch die verbesserten Möglichkeiten der Dokumentation der Ergebnisse (digital vs. handschriftlich) bedingt. Das CTG als weitere wichtige Beurteilungsmethode des fetalen Zustandes deutet hingegen eher einen Trend zu häufiger pathologischen Ergebnissen in der Kontrollgruppe 1 an (38,5 vs. 53,3%; $p=0,126$, vgl. Tab. 8) und kann mit dem instabileren Zustand von Mutter und Kind in der Kontrollgruppe begründet werden. Kontrollgruppe 2 kann aufgrund mangelnder Daten bezüglich Doppler und CTG nicht analysiert werden.

Bei der Auflistung der antihypertensiven Medikamente, welche die Schwangeren während des Klinikaufenthaltes erhalten haben, wurden bis auf eine Signifikanz in der Häufigkeit der α -Methyldopa-Applikation (Presinol®) (37 vs. 9 ($p=0,001$), vs. 18%; vgl. Tab.9) keine Unterschiede festgestellt. Zu begründen ist diese häufigere Gabe in der Studiengruppe schlicht mit dem medizinischen Fortschritt, Neuerungen in der Pharmakotherapie oder unterschiedlichen Präferenzen zwischen den Kliniken und hat

keinen Einfluss auf die Studienergebnisse. In beiden Gruppen aus Halle konnte durch eine gezielte antihypertensive Therapie der Blutdruck zunächst stabilisiert und im Verlauf auf Normalwerte gesenkt werden (vgl. Abb. 4). Zu beachten ist außerdem, dass neben den 94% der Patientinnen (≤ 34 .SSW) aus der Studiengruppe auch 87,5% der Patientinnen (≤ 34 .SSW) aus der Kontrollgruppe 1 und 85% aus Kontrollgruppe 2 zur Induktion der fetalen Lungenreife mit Glukokortikoiden behandelt wurden. Obwohl in den Kontrollgruppen meist nur eine einmalige Applikation aufgrund des zu kurzen Zeitfensters bis zur Entbindung möglich war, kann sich dies dennoch auf die Ergebnisse auswirken und zu einem besseren Outcome der Kinder der Kontrollgruppen führen.

Auffällig ist weiterhin der etwa doppelt so hohe Einsatz von Antibiotika in der Kontrollgruppe 2 (17 vs. 24 vs. 40%), welcher sich auch in der Rate an Amnioninfektionssyndromen (17 vs. 31 vs. 29%) und der Häufigkeit einer Neugeborenenensepsis (9 vs. 24%, $p=0,001$; vgl. Tab. 18) widerspiegelt. Allerdings kann der Unterschied auch durch unterschiedliche Behandlungsregime zwischen den beiden Kliniken zum prophylaktischen Einsatz von Antibiotika bedingt sein.

5.4.2 Prolongationsdauer

Bislang gibt es nur wenige Studien mit dem Ziel einer langfristigen Schwangerschaftsverlängerung beim HELLP-Syndrom über das Zeitfenster von 48h, welches zur fetalen Lungenreifeinduktion benötigt wird. In der vorliegenden Studie konnte durch den Einsatz von Methylprednisolon (Urbason®) bei knapp 54% der Patientinnen aus der Studiengruppe ($n = 35$) eine Schwangerschaftsprolongation erreicht werden. Dabei wurde im Median eine zusätzliche intrauterine Reifezeit für die Feten von **4 Tagen** (Variation: 1-55d) erreicht (vgl. Abb. 6). Schwangerschaften ≤ 34 .SSW konnten median um **6 Tage** und <29 .SSW sogar median um **10 Tage** prolongiert werden. Verglichen mit folgenden Studien zur Schwangerschaftsverlängerung ist diese Prolongationsdauer verhältnismäßig kurz. Bereits Anfang der 90er Jahre berichteten Heyborne und Mitarbeiter über fünf Fälle eines HELLP-Syndroms, die durch den Einsatz von niedrig dosiertem Aspirin® und Glukokortikoiden um im Durchschnitt vier Wochen (≤ 25 .SSW 5,5 Wochen) prolongiert wurden. Allerdings hatte nur eine der fünf Schwangeren ein komplettes HELLP-Syndrom und sie wurde innerhalb von 48h nach Dexamethasongabe entbunden (Heyborne et al., 1990). Auch Heller und Eliot veröffentlichten 1997 vier Fallberichte über Mehrlingsschwangerschaften, kompliziert durch ein (H)ELLP-Syndrom, die 6, 20, 29 bzw. 41 Tage unter Glukokortikoidtherapie prolongiert werden konnten. Keine der vier Schwangeren zeigte Hämolysezeichen und

nur eine Patientin hatte eine Thrombozytopenie (Heller und Eliot, 1997). Kritisch betrachtet werden muss hier allerdings die Auswahl der Einschlusskriterien, denn genau gesehen handelt es sich hierbei gar nicht um Vollbilder eines HELLP-Syndroms. Somit kann die in den beiden Studien erreichte relativ lange Prolongationszeit nicht ins Verhältnis zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie gesetzt werden.

Die erste deutsche Studie zur Prolongation beim HELLP-Syndrom stammt von Fischer et al. aus dem Jahre 1999. Sie konnten eine mediane Prolongationsdauer von **6,5 Tagen** unter Methylprednisolontherapie erreichen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Schwangerschaften unter der 32. SSW sogar um **12 Tage** verlängert werden konnten (Fischer et al. 1999). Seit der Veröffentlichung der zwei großen niederländischen Studien von van Pampus 1998 und Visser et Wallenburg 1995, die durch eine rein symptomatische Therapie des HELLP-Syndroms (Plasma, Thrombozyten, Antihypertensiva und Diazepam) eine spontane Remission und somit eine Prolongation der Schwangerschaften von median 3 (Variation: 0-59d) bzw. 10 Tagen erreichen konnten, ist ein solches abwartendes Management gängige Praxis in den Niederlanden. Van Runnard Heimel untersuchte 2005 in einer randomisierten doppel-blinden Studie den Unterschied von 50mg Prednisolon oder Placebo zweimal täglich intravenös. Die Arbeitsgruppe fand heraus, dass eine langfristige Behandlung der Mutter mit Prednisolon nicht zu einer längeren Schwangerschaftsprolongation führt. In beiden Gruppen wurde eine mediane Prolongationsdauer von 7 Tagen erreicht (van Runnard Heimel et al., 2005).

In der vorliegenden Studie ist kritisch zu betrachten, dass seit dem Tod einer Mutter nach 30-tägiger Prolongation im Jahre 2006 nur noch in Einzelfällen (n = 7) aufgrund der Angst vor einem erneuten Ereignis länger als zwei Tage prolongiert wurde. Zu diesem Zeitpunkt war die Todesursache noch nicht vollkommen geklärt, sodass angenommen wurde, dass ein möglicher Grund die Schwangerschaftsverlängerung unter Prednisolontherapie war. Wie sich durch humangenetische Untersuchung des überlebenden Kindes später herausstellte, litt die Frau wahrscheinlich an einem Ehlers-Danlos-Syndrom, welches sie an das Kind vererbte. Als Todesursache wird heute u. a. ein initial embolisches Ereignis mit konsekutiver DIG, kompliziert durch die Gefäßschäden aufgrund der oben genannten Erkrankung, die Grund für die unstillbaren Blutungen waren, angenommen (Naing et al., 2014). Aufgrund dieser Unkenntnis wurden die Schwangeren, die zwischen 2006-2011 aufgenommen wurden (n=25), nur sehr vorsichtig mit Methylprednisolon behandelt und in der Mehrzahl der Fälle innerhalb der ersten 24h entbunden, obwohl in einigen Fällen eine Verlängerung der Schwangerschaft besser für die unreifen Feten gewesen wäre (vgl. Tabellenanhang B Neugeborene Nr. 34, 40 und 41).

5.4.3 Labordaten

Während der ersten drei Therapietage verbesserten sich alle HELLP-spezifischen Laborveränderungen (Thr, ASAT, ALAT, LDH, Hpt) signifikant innerhalb der Studiengruppe. Auch die postpartalen Laborwerte in den Kontrollgruppen verbesserten sich nach der Entbindung langsam. Verglichen mit der Kontrollgruppe 1 normalisierten sich die Thrombozyten signifikant schneller in der Studiengruppe (4,7 vs. 6,3 Tage; $p = 0,001$; vgl. Abb. 7+8). Unter den restlichen Laborveränderungen normalisierte sich vor allem die Aspartataminotransferase schneller in der Studiengruppe. Es verging ca. 1 Tag mehr in der Kontrollgruppe 2 bis zum Normalwert (6,2 vs. 6,8 vs. 7,3d, $p=0,121$; vgl. Abb. 9). Am Tag fünf hatten deutlich mehr Patientinnen aus der Studiengruppe den Normalwert von $\leq 0,58 \mu\text{mol/lxs}$ erreicht als in Kontrollgruppe 2 (44 vs. 32 vs. 14%, $p=0,06$). Dies kann jedoch auch eine Fehlbestimmung sein, da in Kontrollgruppe 2 viele Patientinnen schon vor Tag 5 entlassen oder keine Laborkontrollen nach Tag 4 mehr durchgeführt wurden und somit nur bei 14% normalisierte Werte für Tag 5 vorhanden waren. Der Verlauf der Lactatdehydrogenase, der Alaninaminotransferase und des Hämoglobins gestalteten sich in allen Gruppen ähnlich.

Basierend auf der hier gezeigten laborchemischen Stabilisierung der Mutter unter Methylprednisolon entfällt somit die Rechtfertigung zur sofortigen Schwangerschaftsbeendigung beim HELLP-Syndrom. Als weiteren Haupteffekt der Urbasontherapie profitiert durch eine mögliche Schwangerschaftsverlängerung das Ungeborene von der zusätzlichen intrauterinen Reifezeit.

Abbildung 18 gibt exemplarisch den Laborverlauf der maximal prolongierten Schwangerschaft über insgesamt 55 Tage wieder. Die Patientin wurde mit einem HELLP-Syndrom nach 26+4 SSW stationär aufgenommen und eine Urbasontherapie über 10 Tage initiiert. Aufgrund steigender Leberwerte und fallender Thrombozyten wurde an Tag 39 mit einem zweiten Zyklus Urbason® therapiert. Unter dieser Therapie zeigte sich eine weiterhin stabile Situation von Mutter und Kind, sodass die Schwangerschaft bis 34+3 SSW prolongiert werden konnte. Am Tag 55 musste die Schwangerschaft aus fetaler Sicht bei pathologischem CTG terminiert werden. Durch die Urbasontherapie konnten die initial pathologischen Werte innerhalb der ersten vier Tage normalisiert werden und zeigten über den gesamten Beobachtungszeitraum stabile Verhältnisse.

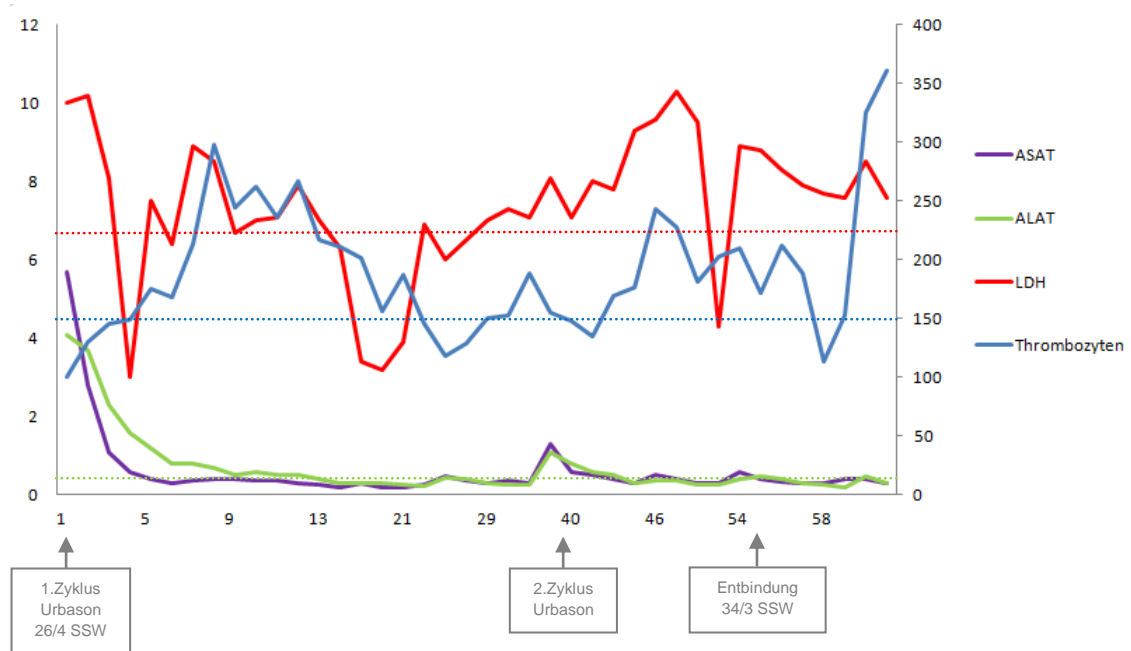


Abb. 18: Verlauf der Laborparameter LDH, ASAT, ALAT ($\mu\text{mol/lxs}$) und Thrombozytenzahlen (Gpt/l) im Verlauf der maximal prolongierten Schwangerschaft von der 26/4 SSW bis zur Entbindung in der 34/3 SSW (55 Tage).

Als zusätzlicher Risikofaktor der Kontrollgruppe fällt bei der Betrachtung des Thrombozytenverlaufs in der Kontrollgruppe 1 ein deutliches Reboundphänomen an Tag 9 auf. Die nähere Untersuchung ergibt, dass 16 Patientinnen (35,5%) aus der Kontrollgruppe 1 im Mittel ab dem neunten postpartalen Tag eine reaktive Thrombozytose von im Median 563 Gpt/l (Spannweite 410-911Gpt/l) aufweisen. In der Studiengruppe zeigten nur 24% dieses Phänomen in weniger stark ausgeprägter Form (Median 476 Gpt/l; Spannweite 402-826Gpt/l). In Kontrollgruppe 2 wiesen 4 Patientinnen postpartal Werte über 400Gpt/l auf (Maximum 606Gpt/l). Bisher wurde in keiner HELLP-Studie über eine reaktive Thrombozytose berichtet, sodass keine Vergleiche gezogen werden können. Die Gefahr bei einer länger andauernden Thrombozytose ist eine erhöhte Gerinnungsneigung des Blutes. Das Risiko für thrombotische Gefäßverschlüsse, die u. a. einen Apoplex, einen Herzinfarkt oder eine Lungenembolie zur Folge haben können, ist erhöht. Da in der Studiengruppe nur eine abgeschwächte Form dieser Reboundthrombozytose zu beobachten war, kann eine protektive Wirkung des Methylprednisolons vermutet werden.

Auch die beiden anderen Prednisolonstudien (Fischer et al., 1999; van Runnard Heimel et al., 2005) bewerten den Effekt auf die Laborkonstellation positiv. In Abbildung 19 ist beispielhaft der Verlauf der Thrombozyten und der Aspartataminotransferase aus der Studie von Fischer et al. 1999 den Ergebnissen der vorliegenden Studie gegenübergestellt. Die Normalisierung der Laborparameter in den Kontroll-, wie auch in der Studiengruppe gestaltet sich nahezu identisch. Alle restlichen

Studien untersuchten die Wirkung von Dexamethason bzw. Betamethason auf die HELLP-Symptomatik (vgl. Tab. 19+20). Mehrheitlich wurde auch hier die Empfehlung zum Einsatz von Glukokortikoiden beim HELLP-Syndrom ausgesprochen

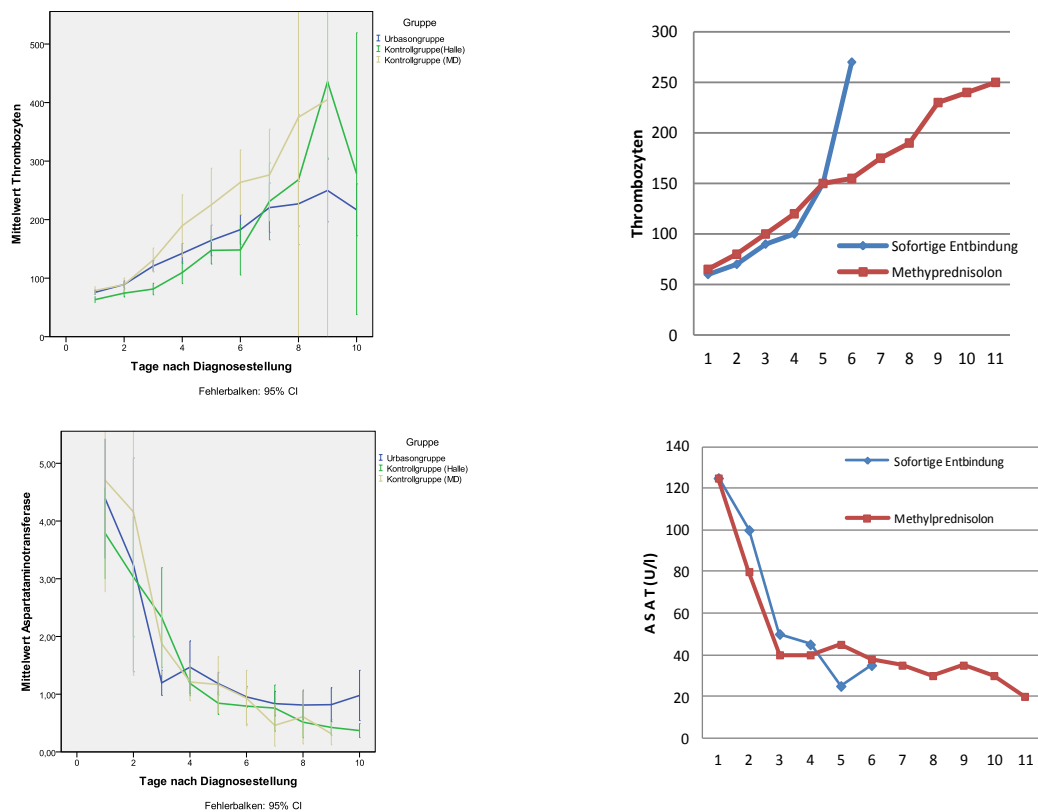


Abb. 19: Gegenüberstellung des Laborverlaufs der eigenen Ergebnisse (links) und von Fischer (rechts) (Eigene Darstellung in Anlehnung zu Fischer et. al 1999)

5.4.4 Mütterliche Komplikationen

Entgegen der Aussage von Sibai, der in seinem 2004 publizierten Review betont (Sibai et al., 2004), dass bisher keine Studie eine Reduktion der klinisch wichtigen maternalen Morbiditäten, wie den Bedarf an Blut- und Thrombozytentransfusionen oder pulmonale, renale und hepatische Komplikationen, zeigen konnte, stellt diese Studie ein deutlich besseres maternales Outcome unter Glukokortikoidtherapie heraus. Es konnte gezeigt werden, dass die Patientinnen, die mit Urbason® behandelt wurden in der Schwangerschaft, als auch unmittelbar post partum seltener an maternalen Komplikationen erkrankten. In der Studiengruppe zeigten signifikant mehr Patientinnen (53%) als in der Kontrollgruppe 1 (13%; $p = 0,0001$; vgl. Abb. 14) einen peripartalen Verlauf ohne jegliche maternale Komplikationen. 70% der Patientinnen aus der Kontrollgruppe 1, die kein Urbason® bekamen, entwickelten im Verlauf zwei bzw. \geq drei Komplikationen (vs. 30,7% der Urbasongruppe; vgl. Abb. 15). In der Kontrollgruppe 1 entwickelten signifikant mehr Patientinnen eine Anämie (29 vs. 64%; $p = <0,0001$) mit einem mehr als zweifach höheren Bedarf an Erythrozytentransfusionen (21,5 vs. 53%;

$p = 0,0019$). Auch die Anzahl der Thrombozytentransfusionen unterschied sich signifikant (9 vs. 36%, $p = 0,001$). Auch in Kontrollgruppe 2 wurde mit 43% häufiger die Anämiediagnose gestellt. Bezüglich der Transfusionen ergaben sich keine Unterschiede.

Ursächlich für die häufiger beobachtete Anämie in den Kontrollgruppen kann eine Stimulierung der hämatopoetischen Vorläuferzellen im Knochenmark durch Methylprednisolon in der Studiengruppe sein (King et al., 1988; Narla et al., 2011). Dadurch kann es durch Steigerung der Erythropoese zu einem Ausgleich des hohen hämolysebedingten Verbrauchs an Erythrozyten ohne laborchemisches Defizit kommen. Anzumerken ist auch, dass im Gegensatz zur Urbasoneinnahme, unter der in dieser Studie keine Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen oder Kreislaufversagen aufgetreten sind, mit einer Bluttransfusion erhebliche Komplikationen und Risiken verbunden sein können. Neben allergischen Reaktionen auf Eiweißstoffe des Spenderblutes bis hin zum anaphylaktischen Schock kann eine Infektionskrankheit übertragen werden, eine Graft-versus-Host-Reaktion gegen Lymphozyten des Spenders auftreten oder ein Lungenödem bei zu rascher Transfusion entstehen. Auch aus wirtschaftlicher Sicht ist die Therapie mit Methylprednisolon einer meist mehrfach notwendigen Transfusion mit Erythrozyten- bzw. Thrombozytenkonzentraten überlegen. Ein Behandlungszyklus mit Methylprednisolon (6x32mg Ampulle, 2x16mg Ampulle, 2x8mg Tablette) beläuft sich auf einen Kostenfaktor von 59,72 € (Rote Liste), wohingegen die Preise für ein Erythrozytenkonzentrat bei 68,62 € liegen und für ein Thrombozytenkonzentrat 463,24 € in Rechnung gestellt werden (Leistungsverzeichnis der Einrichtung für Transfusionsmedizin der Universitätsklinik Halle/Saale).

Auffallend war weiterhin ein etwa doppelt so häufiges Auftreten von Amnioninfektionssyndromen in beiden Kontrollgruppen (16,9 vs. 31,1 vs. 28,6%), welches sich auch in der Häufigkeit des Antibiotikaeinsatzes, sowie der Neugeborenenensepsis widerspiegelt. Dieses Phänomen lässt sich wiederum durch Hemmung der Zytokinproduktion mit konsekutiven antiinflammatorischen Effekten der Glukokortikoide erklären (van Runnard Heimel, 2005). Im Hinblick auf die restlichen in Tab. 13 aufgeführten Komplikationen konnte jeweils nur ein Trend Richtung seltenerem Auftreten in der Urbasongruppe dargestellt werden.

Trotz dieser z. T. signifikanten Unterschiede muss dennoch kritisch hinterfragt werden, ob diese allein durch die stabilisierende Wirkung des Urbason® zustande kommen, oder ob die im Mittel fortgeschrittenere Schwangerschaft in der Kontrollgruppe mit eventuell ausgedehnterem Uterus, sowie der große zeitliche Unterschied zwischen der

Studien- und Kontrollgruppe 1 (1990-2011) eine Rolle gespielt haben. So könnte beispielsweise ein frühzeitigerer Einsatz einer gezielten Antibiose und eine verbesserte Krankenhaushygiene zu der etwa halb so geringen Infektionshäufigkeit in der Studiengruppe geführt haben (17 vs. 31%, $p = 0,08$).

5.4.5 Kindliches Outcome

Weltweit ist jedes zehnte Kind ein Frühgeborenes. Als Frühgeburt bezeichnet man das Ende einer Schwangerschaft vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche beziehungsweise eine Tragzeit von weniger als 259 Tagen. Unabhängig vom HELLP-Syndrom stieg die allgemeine Frühgeburtenrate seit 1981 um 31%, vor allem wegen eines Anstiegs der Kinder, die zwischen der 34.-36.SSW geboren wurden (Rahu et al., 2006; Goldenberg, 2008). Für ein Leben außerhalb des Mutterleibs ist ein frühgeborenes Kind aus biologischer Sicht noch nicht weit genug entwickelt. Schwerwiegende Folgen der Frühgeburtlichkeit sind unter anderem die Lungenunreife bis hin zur chronischen Lungenerkrankung, Hör- und Sehschwäche, Temperaturinstabilität, Hypoglykämien, Kernikterus, Apnoen und zerebrale Krampfanfälle oder Lähmungen aufgrund von intraventrikulären Hämorrhagien, sowie eine höhere Rate an Rehospitalisierungen (Iams, 2003; Bastek et al., 2008; Jorch, 2006, vgl. Abb. 20+21).

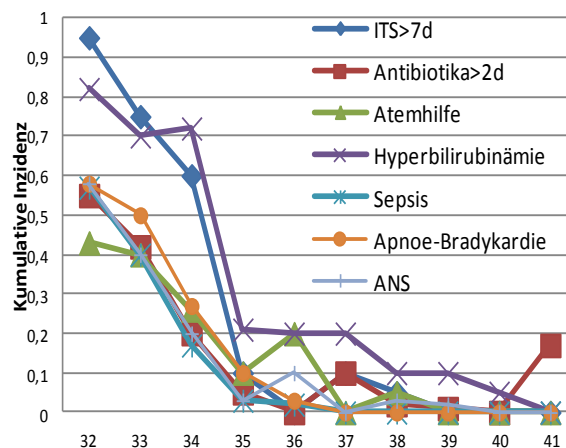


Abb. 20: Grafische Darstellung der kumulativen Inzidenz von ausgewählten negativen neonatalen Outcomes in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Entbindung (Modifiziert nach Bastek et al. 2008).

Die geburtshilfliche und neonatale Betreuung der Schwangeren mit drohender Frühgeburt stellen viele schwierige Herausforderungen für das Ärzteteam dar. Dabei muss der Geburtshelfer nicht nur beim HELLP-Syndrom zwischen möglichen Risiken und Vorteilen einer sofortigen Entbindung versus abwartendem Verhalten für Mutter und Kind abwägen (Rahu et al., 2006). Es konnte gezeigt werden, dass die neonatale

Morbidität und Mortalität beim HELLP-Syndrom in erster Linie nicht von der maternalen Symptomatik geprägt wird, sondern vom Grad der Frühgeburtlichkeit abhängt (Kändler et al., 1998; Aslan et al., 2004). Die Arbeitsgruppe Abramovici konnte in einer großen Studie mit 269 Frühgeborenen zeigen, dass es keine signifikanten Unterschiede in der Komplikationshäufigkeit zwischen HELLP-Syndrom und Präeklampsie gab und dass mit fortgeschrittenem Gestationsalter ein Rückgang in der kindlichen Morbidität und Mortalität beobachtet werden konnte (Abramovici et al., 1999).

SSW	22/23	24/25	26/27	28/29	30/31	32/33	34/35	36/37
IVH	X	X	X	X				
ROP	X	X	X					
Sepsis	X	X	X	X	X	X	X	X
NEC	X	X	X	X	X	X		
Ikterus	X	X	X	X	X	X	X	X
Hypoglykämie	X	X	X	X	X	X	X	X
Apnoen	X	X	X	X	X	X	X	
IRDS	X	X	X	X	X	X		

Abb. 21: Darstellung des bevorzugten Auftretens von Komplikationen in Abhängigkeit von der SSW bei Entbindung. (Modifiziert nach Buch: Frühgeborene (2006), Prof. Dr. med. Jorch)

Die Intention der Methylprednisolontherapie in dieser Studie basiert auf diesen Erkenntnissen und hat eine Stabilisierung des maternalen Zustandes und somit eine Schwangerschaftsverlängerung mit zusätzlicher intrauteriner Reifezeit zum Ziel. Ein direkter Effekt von Methylprednisolon auf den Fetus ist nur eingeschränkt möglich, da nur eine kleine Fraktion die Plazenta überqueren kann (van Runnard Heimel et al., 2005).

Eine Schwangerschaftsprolongation wurde in der Studiengruppe bis zur vollendeten 34.SSW versucht, da darüber hinaus das mütterliche Risiko des HELLP-Syndroms dem der Frühgeburtlichkeit überlegen ist.

Aufgrund der bereits anamnestisch sichtbaren größeren Unreife der Kinder in der Studiengruppe durch das im Mittel fortgeschrittenere Gestationsalter bei Entbindung in der zusammengefassten Kontrollgruppe (31/6 ± 4SSW vs. 33/3 ± 4SSW) wurde die Analyse der neonatalen Daten in kleinen Gruppen von je einer vollendeten Schwangerschaftswoche dargestellt, um somit Verzerrungen zu vermeiden (vgl. Tab. 14+15). Es wurden stets die Outcomevariablen nach erfolgter Prolongation in der Studiengruppe mit denen nach sofortiger Entbindung in den Kontrollgruppen verglichen, um den Effekt der Schwangerschaftsverlängerung auf den kindlichen Zustand zu demonstrieren. Der Effekt der Schwangerschaftsprolongation wird sowohl am höheren Geburtsgewicht, als auch am besseren 1-Minuten-APGAR-Wert sichtbar (vgl. Tab. 14-16). Aus Abbildung 22 wird ersichtlich, dass das mittlere Geburtsgewicht

in den frühen Schwangerschaftswochen durch die zusätzlichen intrauterinen Tage (<34SSW Prolongation zwischen 1-55 Tagen) stets über dem der Kontrollgruppe lag.

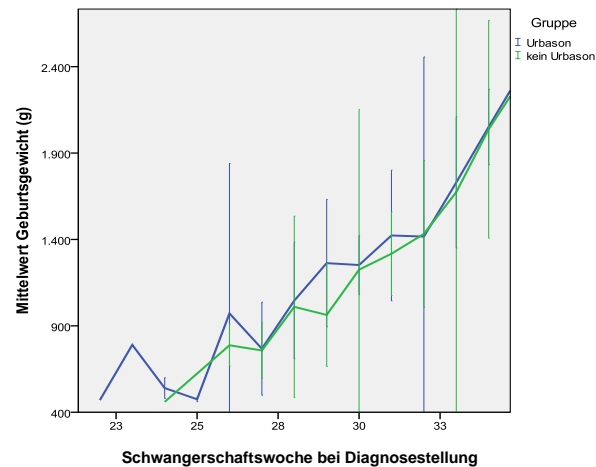


Abb. 22: Vergleichende Darstellung des Geburtsgewichts nach Prolongation in der Studiengruppe bzw. sofortiger Entbindung in der Kontrollgruppe <34.SSW.

Es zeigen sich Unterschiede im mittleren Geburtsgewicht von bis zu 300g nach Prolongation (vgl. Tab. 14, 30.SSW). Adjustiert man die Statistik des Gesamtkollektivs nach dem Einfluss der Schwangerschaftswoche, ab der prolongiert wurde, so ergibt sich eine signifikante Erhöhung des Geburtsgewichts um 17,9 g pro Einheit (=Tag), die prolongiert wurde (95% CI 7,1 - 28,69g).

Der Nabelschnur-pH-Wert als eine Art Spiegel des kindlichen Zustandes bei der Entbindung zeigt zum Teil große Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die Mittelwerte der Studiengruppe lagen stets über denen der Kontrollgruppe (vgl. Abb. 23). Signifikante Unterschiede ergeben sich in der 32./34./35. und 40.SSW, wobei nur bis zur vollendeten 34.SSW eine Schwangerschaftsverlängerung angestrebt worden ist. Der größte Unterschied wird in der 32.SSW sichtbar mit einer arteriellen pH-Wert-Differenz von 0,14 und 0,11 venös (vgl. Tab. 15). Die Kinder aus der Urbasongruppe scheinen schlussfolgernd deutlich stabiler während der Geburt gewesen zu sein. Da Nabelschnur-pH-Werte objektiv messbar und unabhängig vom Untersucher und medizinischen Fortschritt sind, kann eine Verzerrung durch die unterschiedliche Zeitperiode zwischen Studien- und Kontrollgruppe, sowie eine interklinische Verzerrung zwischen Halle und Magdeburg ausgeschlossen werden. Es kann demnach festgehalten werden, dass nicht nur der maternale Zustand durch die Methylprednisolongabe stabilisiert wurde, sondern auch das fetale Outcome bei Entbindung von der dadurch erreichten Schwangerschaftsverlängerung profitiert.

Der APGAR-Score als ein weiterer Zustandsmarker stellt hingegen eine sehr subjektive Untersuchungsmethode dar und ist starken Schwankungen je nach Untersucher unterworfen, sodass der z. T. signifikante Unterschied zugunsten der

Urbasongruppe im 1min-APGAR (SSW 34/38/40) hier kritisch betrachtet werden muss. Im 1-Minuten APGAR zeigen sich Unterschiede von bis zu 3 Punkten (vgl. Tab.15).

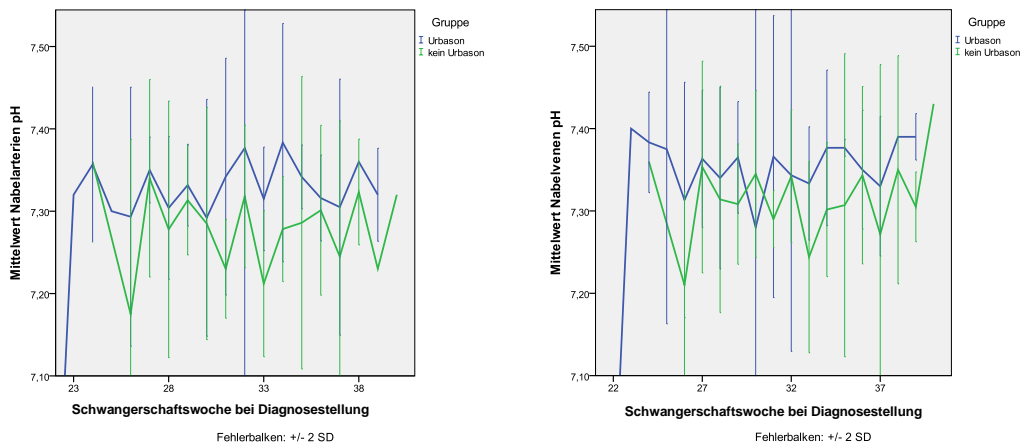


Abb. 23: Vergleichende Darstellung der Nabelschnur-pH-Werte nach SSW.

Im Vergleich der Liege- und Beatmungsdauer ergeben sich in den einzelnen Schwangerschaftswochen keine signifikanten Unterschiede (Ausnahme SSW 29, Tab. 14). Aufgrund der geringen Fallzahl in der Kontrollgruppe für die frühen Schwangerschaftswochen und der höheren Anzahl an Kindstoden (6 vs. 1) mit folglich vorzeitiger Ausscheidung aus der Statistik für die mittlere Beatmungs- und Liegedauer, erscheinen die Kinder der Urbasongruppe etwas benachteiligt gewesen zu sein. In der Untergruppe 29.-35.SSW mit gleicher Fallzahl unterscheidet sich jedoch die Beatmungsdauer signifikant mit deutlich kürzerer Zeit in der Studiengruppe (3 vs. 18d $p= 0,024$, Tab. 16). Der größte Unterschied wird jedoch in der 29.SSW mit einer Gruppengröße von jeweils fünf Kindern sichtbar. In der Studiengruppe musste nur im Mittel ein Tag beatmet werden versus 22 Tagen in der Kontrollgruppe. Auch die Liegedauer auf der Intensivstation war deutlich kürzer in der Studiengruppe (50 vs. 81 Tage).

Aus Abbildung 24 wird letztendlich deutlich, dass je reifer die Kinder, umso kürzer ist auch die Liege- und Beatmungsdauer unabhängig der Urbasontherapie.

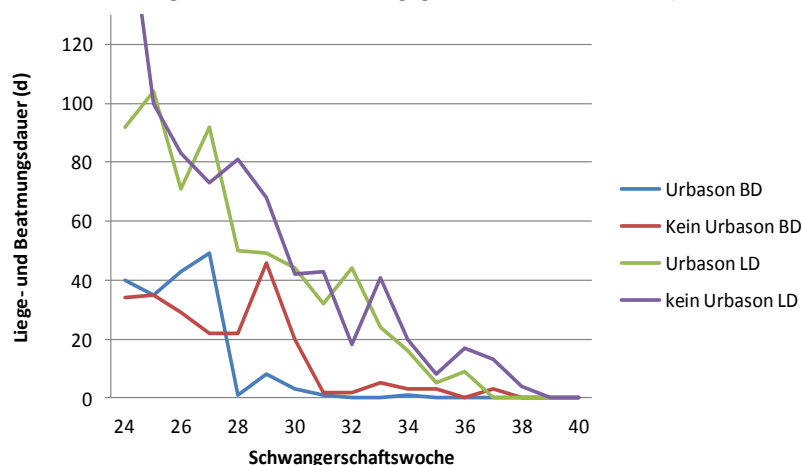


Abb. 24: Vergleichende Darstellung der Liege- und Beatmungsdauer auf Neo-ITS.

5.4.6 Kindliche Komplikationen

Auch in dieser Studie konnte bestätigt werden, dass nicht die Schwere der HELLP-Symptomatik das neonatale Outcome bestimmt, sondern der Grad der Frühgeburtlichkeit Prädiktor für mögliche kindliche Komplikationen ist (vgl. Abb.23).

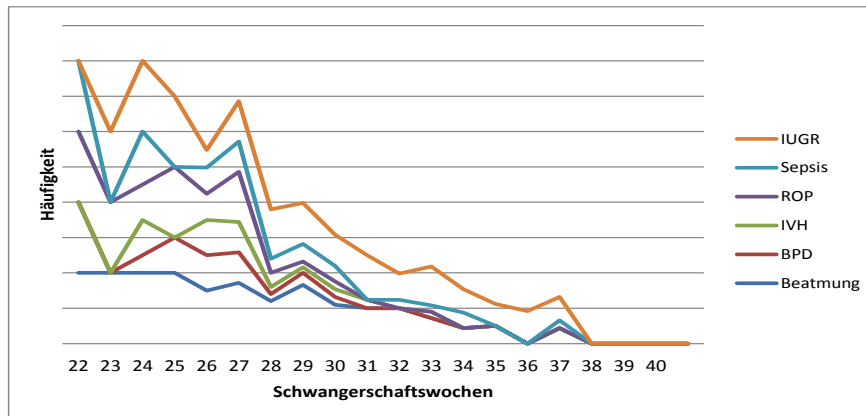


Abb. 25: Komplikationen vom **Gesamtkollektiv** nach SSW

So traten bei den Frühgeborenen aus beiden Gruppen, die mit einem Gestationsalter von >34. SSW entbunden wurden, bis auf eine neonatale Sepsis in der Kontrollgruppe keine weiteren Komplikationen auf. Eine Beatmungspflichtigkeit bestand >34.SSW nur in der Kontrollgruppe bei insgesamt sechs Kindern (vgl. Tab 17).

Aufgrund der starken Verzerrung des Gesamtkollektivs durch die unterschiedlichen mittleren Gestationswochen wurde nach der Schwangerschaftswoche adjustiert. Daraus ergaben sich signifikante Unterschiede bezogen auf die generelle Beatmungspflichtigkeit unabhängig der SSW, die Intubations- und Sepsishäufigkeit, sowie den Kindstod prä- und postnatal zusammengefasst (vgl. Tab.18). Die Neugeborenen der Studiengruppe hatten nach Entbindung ein 65% (OR 0,355) geringeres relatives Risiko für eine invasive Beatmung. Sie mussten weiterhin 73% (OR 0,27) seltener zur Beatmung intubiert werden. Eine reine CPAP-Beatmung führte in der Mehrzahl zur Stabilisierung. Erklärt werden kann dies durch das Zeitfenster, welches durch die Schwangerschaftsverlängerung geschaffen wurde, um die zweimalige Lungenreifeinduktion durchzuführen. Möglicherweise trägt auch das Methylprednisolon selbst zur Lungenreife bei bzw. der stabilere maternale Organismus mit denkbar verbesserter Plazentadurchblutung.

Es bestand außerdem ein etwa 90% geringeres Risiko in der Studiengruppe an einer Neugeborenenensepsis zu erkranken (OR 0,111). Ursächlich dafür könnte die doppelt so hohe Rate an Amnioninfektionssyndromen in den Kontrollgruppen sein (17 vs. 31 vs. 29%) oder allgemein verbesserte Hygienestandards gegenüber den Fällen aus

Kontrollgruppe 1 in den neunziger Jahren und damit verbesserten Prophylaxemöglichkeiten einer Infektion. Die erhöhte Sepsishäufigkeit in Kontrollgruppe 2 kann auch durch differente Einschlusskriterien in der Diagnosestellung zwischen den beiden Universitätskliniken bedingt sein.

Kindstode traten mit einem 90% geringeren relativen Risiko auf (OR 0,101), wobei hier die Fallzahl von 1 vs. 6 sehr gering ist. Studien zeigen, dass es allgemein seit den neunziger Jahren aufgrund wachsender Erfahrungen in der Neonatologie und Fortschritten in Therapiemöglichkeiten einen deutlichen Rückgang in der Frühgeborenensterblichkeit gibt (Barría-Pailaquilén et al., 2011; Horbar et al., 2012; vgl. Abb. 24 + 25).

Gewicht	2000 n=27.125	2001 n=27.498	2002 n=29.352	2003 n=31.476	2004 n=34.772	2005 n=37.227	2006 n=39.854	2007 n=41.653	2008 n=43.283	2009 n=43.566	P-Wert
Alle	14,1	14,3	15	14,4	14,2	14	13,9	13,7	12,9	12,5	<,001
501-750	41,7	43,1	44	42,2	43,2	41,2	41,4	39,8	39,2	36,6	<,001
751-1000	13	13,3	13,9	14,5	13,5	13,5	13,4	13,8	12,6	11,7	<,001
1011-1250	6,3	5,9	5,8	5,9	5,4	6	5,4	5,9	5,3	5,7	<,001
1251-1500	3,5	3,4	3,8	3,6	3,3	3,5	3,9	3,4	3,3	3,5	0,112

Abb. 24: Mortalitätsrate nach Geburtsjahr und Geburtsgewicht für Kinder mit 500-1500g zwischen 2000 und 2009 aus Nordamerika (Modifiziert nach Horbar et al., 2012)

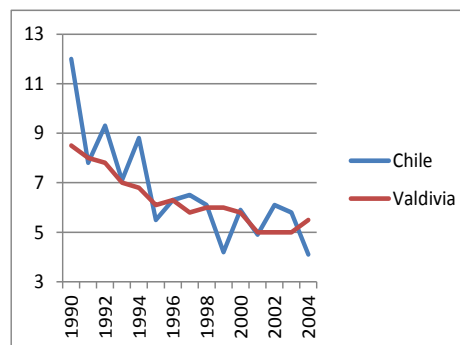


Abb. 25: Neonatale Mortalitätsrate 1990 - 2004 für Chile und für den Valdivia Health Service (Eigene Darstellung in Anlehnung an Barría-Pailaquilén et al., 2011).

Bezogen auf die übrigen Komplikationen wie Retinopathie, Hirnblutungen, eine BPD oder Wachstumsverzögerungen ergaben sich im Gesamtkollektiv keine signifikanten Unterschiede. Eine IUGR wurde bis zur 37.SSW beobachtet.

Verschiedene Studien über die Auswirkung einer multiplen antenatalen Glukokortikoidgabe (Beta-/Dexamethason) zur Lungenreifeinduktion berichten über eine deutlich reduzierte neonatale Morbidität (z. B. weniger postpartale Surfactantgaben, kürzere mechanische Beatmungszeiten, seltener Pneumothorax, seltener CPAP-Beatmung), begleitet von einer Reduktion des Geburtsgewichts, der Körperlänge und des Kopfumfangs und einer Zunahme der SGA-Kinder (Geburtsgewicht < 10.P) (Murphy et al., 2012, Wapner et al., 2006, Crowther et al., 2006). In der vorliegenden Studie lässt sich nach Adjustierung der

Schwangerschaftswoche kein signifikanter Unterschied im Geburtsgewicht (1712 vs. 1736g, $p=0,732$) oder der Häufigkeit der IUGR feststellen (35% vs. 28% $p=0,34$). Somit können negative Einflüsse des Methylprednisolons auf das fetale Wachstum ausgeschlossen werden.

	2000 (%)	2009 (%)	Differenz
Alle Erkrankungen			
Alle 500-1500g	46,4	41,4	-4,9
502-750g	84,5	82,7	-1,9
751-1000g	63,1	57,4	-5,6
1001-1250g	38,8	33,1	-5,7
1251-1500g	23,3	18,7	-4,6
Frühe Sepsis	2	1,7	-0,3
Späte Sepsis	21,5	15	-6,6
NEC	4,9	5,3	0,4
BPD	27,7	26,3	-1,4
IVH Grad3-4	6,5	6,1	-0,4
PVL	3,0	2,7	-0,3
ROP Grad 3-5	10,2	6,8	-3,3

Abb. 26: Gegenüberstellung der schwerwiegenden neonatalen Erkrankungen für Kinder mit einem Geburtsgewicht 500-1500g zwischen 2000 und 2009 aus Nordamerika (Modifiziert nach Horbar et al., 2012).

Da zwischen der Studiengruppe und der Kontrollgruppe 1 eine Zeitspanne von max. 10 Jahren liegt und die zusätzliche Kontrollgruppe aus Magdeburg in der Untergruppe <34SSW nur aus einem kleinen Patientenkollektiv gebildet wird (13 Kinder), ist es schwierig, verwertbare Aussagen zum neonatalen Outcome zu treffen. Seit den neunziger Jahren ist weltweit ein deutlicher Zuwachs an innovativen Behandlungsmethoden bei der Erstversorgung extrem unreifer Frühgeborener zu verzeichnen. Mit der Einführung des Surfactants vor knapp 20 Jahren, einer emulgierenden, oberflächenaktiven Substanz, die hilft, die Alveolen offen zu halten, sind die Chancen von Frühgeborenen trotz Lungenunreife zu überleben, erheblich gestiegen (Jorch, 2006). Durch den Fortschritt in der Medizintechnik von beispielsweise Beatmungsgeräten, konnten Beatmungsdauer und -komplikationen nachhaltig gesenkt werden. Die Überlebensrate steigt weltweit laut Statistik des "Vermont Oxford Networks", eines Netzwerks von hunderten Neonatologien, jährlich an und schwerwiegende neonatale Erkrankungen sind rückläufig (vgl. Abb. 26).

Auch mit Hilfe aufwendiger Hygienemaßnahmen, wie der Verwendung von Einmalmaterialien, der sorgfältigen Desinfektion von Geräten und Arbeitsmaterialien sowie der Verwendung von Schutzkleidung wird versucht, nosokomiale Infektionen zu minimieren und somit die Prognose der ohnehin abwehrgeschwächten Säuglinge zu verbessern (Jorch, 2006). Die Pharmakotherapie als eine weitere wichtige Säule in der

Versorgung von unreifen Frühgeborenen unterliegt ebenfalls einer ständigen Weiterentwicklung, sodass beispielsweise durch den gezielten und gleichzeitig zurückhaltenden Einsatz von Antibiotika Infektionsfolgen gesenkt werden können (Noel et al., 2012).

5.5 Fazit

Um Schwangerschaften, die durch ein HELLP-Syndrom kompliziert wurden, optimal zu therapieren, ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen dem Geburtshelfer, dem Neonatologen, dem Internisten und dem Intensivmediziner erforderlich. Ein besseres Verständnis der Pathophysiologie und des klinischen Verlaufes dieser seltenen, aber dennoch lebensbedrohlichen Erkrankung ist notwendig, um das beste maternale und fetale Outcome zu erzielen.

Die vorliegenden Studienergebnisse ermutigen zum routinemäßigen Einsatz von Methylprednisolon zur Schwangerschaftsprolongation in einem Perinatalzentrum mit der Möglichkeit der optimalen Überwachung des maternalen und fetalen Zustandes und der Voraussetzung einer sofortigen Sectiobereitschaft bei drohenden Komplikationen.

Die Ergebnisse deuten an, dass sich durch die Methylprednisolontherapie nicht nur der klinische und laborchemische Zustand von Mutter und Kind verbessern lässt, es konnten auch Komplikationen, die nach sofortiger Entbindung auftraten, reduziert werden. Es mussten beispielsweise signifikant weniger Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate transfundiert werden. Damit verbunden wurde auch das Risiko für Komplikationen einer Bluttransfusion vermindert. Auch aus wirtschaftlicher Sicht ist die Therapie mit Methylprednisolon einer Transfusion oder alternativen Therapieverfahren des HELLP-Syndroms wie der Plasmapherese deutlich überlegen. Die Methode der Plasmapherese liefert womöglich ähnliche Ergebnisse, ist aber gegenüber der Urbasontherapie ein viel invasiveres, gefährlicheres und vor allem kostenintensiveres Verfahren (Thadhani et al., 2011).

Multi-zentrische Studien mit einer aussagekräftigen Größe des Patientenkollektivs sind dennoch von großer Wichtigkeit, um diese Ergebnisse zu bestätigen und das Therapiekonzept eventuell noch weiter zu optimieren bzw. ein mögliches Limit dieses Therapieerfolgs aufzudecken. Dabei ist v. a. die Frage zur optimalen Dosierung und Applikationsdauer von Methylprednisolon zu klären.

6. Zusammenfassung

1.Fragestellung:

Entgegen der ursprünglichen Lehrmeinung einer sofortigen Entbindung nach Diagnosestellung eines HELLP-Syndroms diskutiert man alternativ über eine Prolongation der Schwangerschaft. Insbesondere Feten mit niedrigem Gestationsalter sollen von diesem Verfahren profitieren. Ziel der vorliegenden Studie war es, herauszuarbeiten, ob eine Schwangerschaftsprolongation mit perinataler Methylprednisolontherapie einen Vorteil auf den laborchemischen, sowie klinischen Progress des HELLP-Syndroms bei der Mutter, als auch auf den neonatalen Zustand hat. In diesem Zusammenhang wurde das Outcome des aggressiven Managements, d.h. einer sofortigen Schwangerschaftsbeendigung, mit dem des konservativen Managements unter Therapie mit Urbason® vergleichend gegenübergestellt. Dabei wurde die Auswirkung des Entbindungszeitpunktes auf die neonatale Morbidität sowohl wochenweise, als auch im Gesamtkollektiv verglichen.

2.Patienten und Methodik:

Grundlage dieser retrospektiven Beobachtungsstudie stellen alle in der Zeit von 01/1990 bis 03/2011 in der Klinik für Geburtshilfe des Universitätsklinikums Halle behandelten Patientinnen, sowie Patientinnen der Universitätsklinik Magdeburg aus dem Zeitraum 01/2007-12/2013, bei denen ein HELLP-Syndrom diagnostiziert wurde, dar. Aus dieser Gruppe wurde nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien das Studienkollektiv von 138 Patientinnen gebildet. Die Diagnosekriterien, sowie die Ein- und Ausschlusskriterien zur Prolongation richteten sich nach der aktuell gültigen Leitlinie der DGGG (12/2013). Alle Patientinnen der Studiengruppe (n=65; Jahre 2001-2011) erhielten 64mg Urbason® in absteigender Dosierung (Dosisreduktion alle zwei Tage um 50%). Als Kontrollgruppe 1 dienten 45 Patientinnen (1990-2001) und als Kontrollgruppe 2 28 Patientinnen (2007-2013), welche zu keinem Zeitpunkt Urbason® bekamen und überwiegend 24h nach Diagnosestellung entbunden wurden. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Programmpakets IBM SPSS Statistics 19,0. Dabei wurden jeweils zwei unabhängige Stichproben miteinander verglichen.

3.Ergebnisse:

Die mediane Prolongationsdauer in der Studiengruppe (n=65) betrug 4 Tage (Range:1-55d), Schwangerschaften ≤ 34 .SSW konnten um 6 Tage und < 29 .SSW (n=15) um 10 Tage prolongiert werden. Bis zur Normalisierung der Thrombozyten (> 150 Gpt/l) vergingen in der Studiengruppe 4,7 vs. 6,3 (p=0.002) vs. 4,8 Tage, dabei stiegen sie innerhalb der ersten drei Tage um 38.500 vs. 18.500/ μ l (p=0,023) vs. 53.154/ μ l. ASAT

normalisierte sich in 6,2 vs. 6,8 vs. 7,3 Tagen und sank innerhalb der ersten drei Tage um 3,3 vs. 1,8 vs. 3,2µmol/lxs. Die Verläufe von ALAT und LDH ergaben kaum Unterschiede. Der in allen Gruppen bei Aufnahme im unteren Normbereich liegende Hämoglobinwert sank innerhalb der ersten vier Tage auf 6,5 vs. 5,9 vs. 6,3mmol/l. Im Verlauf stieg das Hämoglobin jedoch in allen Gruppen wieder an, wobei die Verlaufskurven der Kontrollgruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum um niedrigere Werte schwankten als in der Studiengruppe. HELLP-typische maternale Komplikationen traten allgemein in der Studiengruppe seltener auf. 52,3% der Patientinnen zeigten einen peripartalen Verlauf ohne Komplikationen (vs. 13% in KG1 $p=0,0001$). 70% der Kontrollgruppe 1 litten im Verlauf an 2 bzw. ≥ 3 Komplikationen gleichzeitig (vs. 30,7% der Studiengruppe). Es wurden signifikant weniger schwere Anämien mit Transfusionsbedürftigkeit verzeichnet (29% vs. 64% $p=0,0001$ vs. 43%). Auch andere Komplikationen, wie Infektionen oder Hämorrhagien, traten häufiger in den Kontrollgruppen auf. Die Neugeborenen der Studiengruppe wurden nach Prolongation stets mit einem höheren Geburtsgewicht und auch stabilerem Allgemeinzustand, gemessen an APGAR-Wert und Nabelschnur-pH-Wert entbunden. Sie zeigten unabhängig der SSW ein 65% geringeres relatives Risiko für eine invasive Beatmung. Auch die schwerwiegende Komplikation einer Neugeborenenensepsis trat signifikant seltener in der Studiengruppe auf (OR 0,11). Die Beatmungsdauer zeigte v.a. in der Untergruppe 29.-35.SSW signifikante Unterschiede zugunsten der Studiengruppe (3 vs. 18d). Auch die Liegedauer auf der ITS war mit im Mittel kürzer (41 vs. 51d). Die Häufigkeit weiterer Komplikationen wie Retinopathie, bronchopulmonale Dysplasie oder Hirnblutungen zeigten keine signifikanten Unterschiede. Kindstode traten häufiger in der Kontrollgruppe auf (1 vs. 6, OR 0,101). Allgemein konnte auch in dieser Studie bestätigt werden, dass nicht die Schwere der HELLP-Symptomatik das neonatale Outcome bestimmt, sondern der Grad der Frühgeburtlichkeit Prädiktor für mögliche kindliche Komplikationen ist, da nach der 34.SSW in beiden Gruppen keine schwerwiegenden Erkrankungen beobachtet wurden

4.Schlussfolgerung:

Die Studie beweist, dass bei stabiler maternaler und fetaler Situation eine Schwangerschaftsprolongation mit Methylprednisolon möglich ist. Die Datenlage deutet ebenso an, dass unter Urbasontherapie seltener maternale Komplikationen eintreten und es zu einer schnelleren Normalisierung der pathologischen Laborconstellation kommt. Basierend auf diesen Erkenntnissen entfällt die Rechtfertigung zur sofortigen Entbindung nach Diagnosestellung. Auch das fetale Outcome scheint zum einen durch den stabilisierten maternalen Zustand und zum anderen durch eine mögliche zusätzliche intrauterine Reifezeit durch die Prolongation zu profitieren.

7. Literaturverzeichnis

- Abildgaard, U., Heimdal, K. (2013) Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur. J. Obstet. Gynecol & Reprod. Bio* 166 (2013) 117–123
- Abramovici, D., Friedman, S.A., Mercer, B.M., François A., Kao, L., Sibai, M. (1999) Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks gestation: Does HELLP syndrome matter? *Am. J. Obstet. Gynecol.* S.221-225
- Apgar, V. (1953) A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Anesth. Analg.*; 32:250-257
- Araujo, A.C., Leao, M.D., Nobrega, M.H., Bezerra, P.F., Pereira, F.V., Dantas, E.M., Azevedo, G.D., Jeronimo, S.M. (2006) Characteristics and treatment of hepatic rupture caused by HELLP syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 195:129-133
- Aslan, H., Gul, A., Cebeci, A. (2004) Neonatal outcome in pregnancies after preterm delivery for HELLP syndrome. *Gynecol. Obstet. Invest.* 58(2):96-9.
- AWMF Leitlinie BPD (2009) <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/024-014.html>
Prävention und Therapie der bronchopulmonalen Dysplasie Frühgeborener, gültig bis 30.06.2014
- Barría-Pailaquilén, R.M., Mendoza-Maldonado, Y., Urrutia-Toro, Y., Castro-Mora, C., Santander-Manríquez, G. (2011) Trends in infant mortality rate and mortality for neonates born at less than 32 weeks and with very low birth weight. *Rev. Lat. Am. Enfermagem.* 19(4):977-84.
- Barton, JR. MD., Sibai, BM. MD. (1996) Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol* 174(6):1820-5
- Barton, JR. MD., Sibai, BM. MD. (2004) Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome, *Clin. Perinatol.* 31:807-833
- Bastek, JA. MD., Sammel, MD. ScD., Paré, E. MD., Srinivas, SK. MD., Posencheg, MA. MD., Elovitz, MA. MD. (2008) Adverse neonatal outcomes: examining the risks between preterm, late preterm, and term infants, *Am. J. Obstet. Gynecol.* Oct;199(4):367.e1-8.
- Baud, O., Foix-L'Hélias, L., Kaminski, M., et al. (1999): Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants, *N. Engl. J. Med.* 341: 1190– 1196
- Beckmann, M., Wacker, J., Sillem, M., Bastert, G., (2007): *Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*, Springer Medizin Verlag Heidelberg S.129-135
- Bergmann, F., Rath, W., (2015): Differenzialdiagnose der Thrombozytopenie in der Schwangerschaft, *Deutsches Ärzteblatt*, Jg.112, Heft 47, S.795-802
- Board für Pränatal- und Geburtsmedizin und der deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) (2010), Leitlinie: Antenatale Kortikosteroide zur Lungenreifung (ACS)
- Bolz, M., Freise, K. (1998) Medikamentöse Therapiekonzepte für schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und HELLP-Syndrom, *Der Gynäkologe* 31: S.934-941
- Bombrys, AE., Barton, JR., Nowacki, EA., Habli, M., Pinder, L., How, H., Sibai, BM. (2008) Expectant management of severe preeclampsia at less than 27 weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 199(3):247.e1-6.
- Bonney, E.A. (2007) Preeclampsia: A view through the danger model, *J. Reprod. Immunol.* 76(1-2): S.68-74
- Chesley, LC. (1978) Disseminated intravascular coagulation, In: Chesley, Hypertensive disorders in pregnancy. New York: Appelton-Century-Crofts, S. 88-118

- Clark, SL., Phelan, JR., Allen, SH., Golde, SR. (1986) Antepartum reversal of hematologic abnormalities associated with HELLP syndrome: a report of three cases. *J. Reprod. Med.* 31: 70-72
- Crane, Jm., Tabarsi, B., Hutchens, D., (2003) The maternal benefits of corticosteroids with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) syndrome. *J. Obstet. Gynaecol. Ca.* 25(8):650-5
- Crowther, CA., Haslam, RR., Hiller, JE., Doyle, LW., Robinson, JS. (2006) Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet* 367:1913-1919.
- Crowley, P. (2000): Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2
- Dudenhausen, J.W., Pschyrembel *Praktische Geburtshilfe*, 18.Auflage, W. de Gruyter ,Berlin-New York, 1994, S.104
- DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.) Leitlinie (12/2013) <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-018.html>; Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen, gültig bis 30.11.2016
- Fischer, Th., Krause, M., Beinder, E., Schlembach, D., Rabenbauer, B., Wildt, L., Lang, N.(1999) Schwangerschaftsverlängerung bei Patientinnen mit HELLP-Syndrom, *Geburtsh. U. Frauenheilk.* 59:335-45
- Fitzpatrick, K. Hinshaw, K., Kurinczuk, J., Knight, M. (2014) Risk Factors, Management, and Outcomes of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets Syndrome. *Obstet Gynecol* 123:618–27
- Fonseca, JE., Méndez, F., Catano, C., Arias, F.(2005) Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 193(5):1591-8
- Goldenberg, RL., Culhane, JF., Iams, JD., Romero, R. (2008) Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 371: 75-84
- Haddad, B., Barton, J.R., Livingston, J.C., Chahine, R., Sibai, B.M. (2000) Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 183:444-448.
- Haram, K., Svendsen, E., Abildgaard, U. (2009) The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2009 9:8,S.1-15
- Heller, CS., Elliott, JP. (1997) High-order multiple pregnancies complicated by HELLP syndrome. A report of four cases with corticosteroid therapy to prolong gestation. *J. Reprod. Med.* 42(11):743-6
- Heyborne, KD., Burke, MS., Porreco, RP. (1990) Prolongation of premature gestation in women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets: a report of five cases. *J. Reprod. Med.* 35: 53-57
- Homuth, V., Derer, W., Dechend, R. (2008) Hypertonie und Schwangerschaft, *Dtsch. Med. Wochenschr.* 134:195-200
- Horbar, JD., Carpenter, JH., Badger, GJ., Kenny, MJ., Soll, RF., Morrow, KA., Buzas, JS. (2012) Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics* 129(6):1019-26
- Iams, JD. MD (2003) Prediction and Early Detection of Preterm Labor. *Obstet. Gynecol.* 101: 402-412
- Isler, C.M., Barrilleaux, P.S., Magann, E.F., et al. (2001) A prospective, randomized trial comparing the efficiency of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, an low platelet count) syndrome, *Am. J. Obstet. Gynecol.*,184:1332
- Jobe, A.H., Soll, R.F.: Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. (2004) *Am. J. Obstet. Gynecol.* 190:878-881.
- Jorch, Prof. Dr. med. G.,: *Frühgeborene- Rat und Hilfe für betroffene Eltern*, Urania Verlag Stuttgart 2006, S.109-134

- Kändler, C., Kevekordes, B., Zenker, M., Kandler, M., Beinder, E., Lang, N., et al. (1998) Prognosis of children born to mother with HELLP syndrome, *J. Perinat. Med.*, 26:486-490
- Katz, L., de Amorim, MM., Figueiroa, JN., Pinto e Silva, JL.(2008) Postpartum dexamethasone for women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 198(3):283.e1-8
- King, DJ., Brunton, J., Barr, RD.(1988) The influence of corticosteroids on human erythropoiesis. An in vivo study. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 10(4):313-5.
- Kim, HY., Sohn, SY., Lim JH., Kim, EH., Kwon, JY. Park, YW., Kim, YH. (2006) Neonatal Outcome after Preterm Delivery in HELLP Syndrome. *Yonsei Medical Journal* Vol. 47, No. 3, S. 393 – 398
- Lee, BH., Stoll, BJ., Scott, A., Higgins, MD., Higgins, RD.(2006) Adverse Neonatal Outcomes Associated With Antenatal Dexamethasone Versus Antenatal Betamethasone, *Pediatrics* 117,S. 1503-1510
- Leistungsverzeichnis der Einrichtung für Transfusionsmedizin am Universitätsklinikum Halle/Saale (gültig ab 01.09.2011), OR-01-02-A01.05, S. 15 f.
- Magann, EF., Bass, D., Chauhan, SP., Sullivan, DL., Martin, RW., Martin, Jr JN., (1994a) Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP), *Am. J. Obstet. Gynecol.* 171(4):1148-53
- Magann, EF., Graves, GR., Roberts, WE., Blake, PG., Morrison, JC., Martin Jr JN. (1993b) Corticosteroids for enhanced fetal lung maturation in patients with HELLP syndrome: impact on neonates. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*33: 131-135
- Magann, EF., Martin, RW., Isaacs, JD., Blake, PG., Morrison, JC., Martin, NJ. Jr. (1993a) Corticosteroids for the enhancement of fetal lung maturity: impact on the gravida with preeclampsia and the HELLP syndrome. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 33: 127-131
- Magann, EF., Perry, KG. Jr., Meydrech, EF., Harris, RL., Chauhan, SP., Martin, NJ. Jr. (1994b) Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 171: 1154-1158
- Martin, JN. Jr., Perry, KG. Jr., Blake, PG., May, WA., Moore, A., Robinette, L. (1997) Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia) syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 177(5):1011-7
- Martin, JN. Jr., Rinehart, BK., May, WL., Magann, EF., Terrone, DA., Blake, PG. (1999) The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 180:1373-84
- Martin, J.N. Jr, Rose, C.H., Briery, C.M. (2006) Understanding and managing HELLP syndrome. The integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am. J. Ostet. Gynecol.* 195: 914-934
- Martin, J.N. Jr, Thigpen, B.D., Rose, C.H. et al. (2003) Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteoide therapy for HELLP syndrome, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 189:830
- Matchaba, P., Moodley, J. (2004) Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy, *Cochrane Database analysis*, CD002076
- Mecacci, F., Carignani, L., Cioni, R., Parretti, E., Mignosa, M., Piccioli, A., Scarselli, G., Mello, G. (2001) Time course of recovery and complications of HELLP syndrome with two different treatments: heparin or dexamethasone. *Thromb. Res.*102(2):99-105

- Mihu, D., Costin, N., Mihu, C.M., Seicean, A., Ciortea, R. (2007) HELLP Syndrome – A Multisystemic Disorder, *J. Gastrointestinal Liver Diseases* Vol.16 No 4, 419-424
- Murphy, KE., Willan, AR., Hannah, ME., Ohlsson, A., Kelly, EN., Matthews, SG., Saigal, S., Asztalos, E., Ross, S., Delisle, MF., Amankwah, K., Guselle, P., Gafni, A., Lee, SK., Armson, BA. (2012) Effect of antenatal corticosteroids on fetal growth and gestational age at birth, *Obstet Gynecol.* 2012 May;119(5):917-23.
- Mütze, S., Zerres, K., Rath, W. (2009) Genetische Faktoren beim HELLP-Syndrom – eine kritische Übersicht, *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 69:915-921
- Naing, B., Watanabe, A., Tanigaki, S., Ono, M., Iwashita, M., Shimada, T. (2014), Presymptomatic genetic analysis during pregnancy for vascular type Ehlers-Danlos syndrome, *Int Med Case Rep J.* 7:99-102
- Narla, A., Dutt, S., McAuley, JR., Al-Shahrour, F., Hurst, S., McConkey, M., Neuberg, D., Ebert, BL. (2011) Dexamethasone and lenalidomide have distinct functional effects on erythropoiesis. *Blood.* 2011 Aug 25;118(8):2296-304.
- Noel, GJ., Van Den Anker, JN., Lombardi, D., Ward, R.(2012) Improving drug formulations for neonates: making a big difference in our smallest patients, *J. Pediatr.* 161(5):947-9.
- Neo-KISS, Surveillance System nosokomialer Infektionen für Frühgeborene auf Intensivstationen (Stand Dez 2012), Infektionsbogen-Sepsis, Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
- O'Brien, JM., Milligan, DA., Barton, JR. (2000) Impact of high-dose corticosteroid therapy for patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome *Am. J. Obstet. Gynecol.* 183(4):921-4
- O'Brien, JM.(2006) Dexamethasone, HELLP syndrome, and study design, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 195:e13-e14
- O'Brien, JM., Schwendemann WD, Barton JR. (2005) The time course response to corticosteroids in women with antepartum HELLP syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 193,6:S77
- Pritchard, JA., Weisman, R. Jr., Ratnoff, OD., Vosburgh, GJ. (1954) Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy, *N. Engl. J. Med.* 250:89-98
- Raju, TN., Higgins, RD., Stark, AR., Leveno, KJ. (2006) Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: A summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics*;118:1207-14.
- Rath, W. (1996) Aggressives versus konservatives Vorgehen beim HELLP-Syndrom – eine Standortbestimmung, *Geburtshilfe-Frauenheilkunde* 56:265-271
- Rath, W. (1998) Das HELLP-Syndrom, eine interdisziplinäre Herausforderung, *Deutsches Ärzteblatt* 95, Heft 47:A-2997-A-3002
- Rath, W., Faridii, A., Dudenhausen, J.W., (2000) HELLP-Syndrom, Review Artikel, *J.Perinat.Med* 28: 249-260
- Rath, W., Fischer, T.(2009) Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen, *Deutsches Ärzteblatt* Jg 106(45):733-738
- Rote Liste (2012) Arzneimittelinformationen für Deutschland, Editio Cantor Verlag von Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main
- Rothe, H. (1999) Plasmapherese als Therapieoption in Das HELLP-Syndrom - eine interdisziplinäre Herausforderung, *Deutsches Ärzteblatt* 96, Heft 21:A1426
- Schlembach, D., Munz, W., Fischer, T. (2000) Effect of corticosteroids on HELLP syndrome: a case report, *J. Perinat. Med.* 28(6):502-5.
- Sibai, BM. (2003) Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 102:181-192

- Sibai BM. (2004) Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 103: 981–91
- Sibai, BM., Barton, JR. (2007) Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 196: 514e1-514e9
- Sibai, BM., Ramadan, MK., Usta, J., Salama, M. Mercer, BM., Friedman, SA. (1993) maternal morbidity and mortality in 442 patients with HELLP syndrome, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 169:1000
- Sibai, BM., Taslimi, MM, El-Nazer, A., Amon, E., Mabei, BC., Ryan, GM. (1986) Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in preeclampsia-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 155, S. 501-509
- Stiles, AD. (2007) Prenatal corticosteroids – early gain, long-term questions. *N. Engl. J. Med.* 357:1248-1250.
- Strand, S., Strand, D., Seufert, R., Mann, A., Lotz, J., Blessing, M., et al. (2004) Placenta-derived CD95 ligand causes liver damage in HELLP syndrome, *Gastroenterology* 126:849-858
- Thadhani, R., Kisner, T., Hagmann, H., Bossung, V., Noack, S., Schaarschmidt, W., Jank, A., Kribs, A., Cornely, OA., Kreyssig, C., Hemphill, L., Rigby, AC., Khedkar, S., Lindner, TH., Mallmann, P., Stepan, H., Karumanchi, SA., Benzing, T. (2011) Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation* 124(8):940-50
- Thiagarajah, S., Bourgeois, FJ., Harbert, GM., Caudle, MR.(1984) Thrombocytopenia in preeclampsia: associated abnormalities and management principles. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 150:1-7
- Tita, A. MD., Ramsay, P. MD.(2006) Corticosteroids and HELLP, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 195:e7
- Vafaeimanesh, J., Nazari, A., Hosseinzadeh, F. (2014) Plasmapheresis: Lifesaving treatment in severe cases of HELLP syndrome. *Caspian J Intern Med* 2014; 5(4): 243-247
- van Pampus, MG, Wolf, H., Westenberg, SM., van der Prost, JA., Bonsel, GJ., Treffers PE., (1998) Maternal and perinatal outcome after expectant management of the HELLP syndrome compared with pre-eclampsia without HELLP syndrome, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 76(1):31-6
- van Runnard Heimel, PJ., Franx, A., Schobben, AF., Huisjes, AJ., Derks, JB., Bruinse, HW.(2005) Corticosteroids, pregnancy, and HELLP syndrome:a review. *Obstet. Gynecol. Surv.* 60:57-70.
- van Runnard Heimel, PJ., Huisjes, A., Franx, A., Koopman, C., Bots, ML., Bruinse, HW.(2006) A randomized placebo-controlled trial of prolonged prednisolone administration to patients with HELLP syndrome remote from term, *Eur. J. Obstet. Gynecol. and Reprod. Biol.* 128:187-193
- Varol, F, Aydin, T, Gücer, F (2001) HELLP syndrome and postpartum corticosteroids. *In. J. Gynaecol. Obstet.* 73(2):157-9
- Vigil-De Gracia, P., García-Cáceres, E. (1997) Dexamethasone in the post-partum treatment of HELLP syndrome. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 59(3):217-21.
- Vigil-De Gracia, P.(2006) Dexamethasone treatment and HELLP syndrome, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 195:e10
- Visser, W., Wallenburg, HCS.(1995) Temporising management of severe preeclampsia with or without the HELLP syndrome, *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 102:111-117
- Wapner, RJ., Sorokin, Y., Mele, L., Johnson, F., Dudley, DJ., Spong, CY., Peaceman, AM., Leveno, KJ., Malone, F., Caritis, SN., et al. (2007) Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N. Engl. J. Med.* 357:1190-1198.

- Wapner, RJ., Sorokin, Y., Mele, L., Johnson, F., Dudley, DJ., Spong, CY., Peaceman, AM., Leveno, KJ., Malone, F., Caritis, SN., et al. (2006) Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 195:633-642.
- Weinstein, L. (1982) Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 142:159-167
- Weinstein, L. (1985) Preeclampsia/Eklampsia with hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia. *Obstet. Gynecol.* 66 S. 657-660
- Woudstra, DM, Chandra, S., Hofmeyer, GJ., Dowswell, T., (2010) Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 9, CD008148
- Yalcin, OT., Sener, T., Hassa, H., Ozalp, S., Okur, A. (1998) Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome, *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 61(2):141-8
- Yeast, JD., Coronado, S. (1987) Hepatic dysfunction, thrombocytopenia and late-onset preeclampsia: a report of three cases. *J. Reprod. Med.* 32: 781-784

8. Thesen

1. Das HELLP-Syndrom weist keinen negativen Einfluss auf die fetale Morbidität auf. Im Vordergrund steht die Pathologie in der Plazenta, die sekundär das ungeborene Kind schädigt (Plazentainsuffizienz).
2. Das neonatale Outcome korreliert nicht mit der Schwere des HELLP-Syndroms, sondern primär mit dem Gestationsalter bei Entbindung.
3. Die Intention der Urbasontherapie zur Schwangerschaftsverlängerung beim HELLP-Syndrom ist, eine zusätzliche intrauterine Reifezeit für den Fetus zu gewinnen und somit eine iatrogen bedingte extreme Frühgeburtlichkeit zu verhindern.
4. Die mediane Prolongationsdauer in der Studiengruppe betrug 4 Tage, Schwangerschaften ≤ 34 .SSW konnten um 6 Tage und < 29 .SSW sogar um 10 Tage prolongiert werden.
5. Die verminderten Thrombozyten und die erhöhte ASAT bei der Mutter normalisierten sich unter Methylprednisolontherapie schneller.
6. HELLP-typische maternale Komplikationen traten allgemein in der Studiengruppe seltener auf.
7. Nach erfolgreicher Prolongation wurden die Neugeborenen der Studiengruppe stets mit einem höheren Geburtsgewicht entbunden.
8. Der Allgemeinzustand der Neugeborenen aus der Studiengruppe, gemessen am APGAR und Nabelschnur-pH-Wert, war nach der Entbindung stabiler.
9. Die Kinder der Studiengruppe zeigten aufgrund der Stabilisierung des maternalen und fetalen Zustandes durch die Urbasontherapie der Mutter seltener Komplikationen und Folgeerkrankungen.

9. Tabellenanhang

Tab. A Einzeldarstellung der Neugeborenen aus der Kontrollgruppe 1 und 2 ≤ 34.SSW

Pat	SSW EB	Gewicht	APGAR			pH	LD	BD	IUGR	Sepsis	IVH	BPD	RP	KT
1	33,5	1410	6	8	8	7,23	47	2	-	-	-	-	-	-
2	29,0	900	7	8	8	7,23	98	15	+	+	-	-	-	-
3	31,3	1440	3	6	6	7,20	144	31	+	+	+	-	-	-
4	29,5	860	4	8	8	7,35	88	9	+	-	-	-	-	-
5	33,4	1400	3	8	9	7,17	45	1	-	+	-	-	-	-
6	28,1	830	6	8	9	7,25	83	29	-	-	+	-	-	-
7	33,5	1640	2	6	6	7,18	36	10	-	-	-	-	-	-
8	28,4	1060	7	8	8	7,31	89	23	-	+	-	+	-	-
9	29,6	810	3	6	6	7,26	169	169	+	+	+	+	+	+
10	34,0	2820	5	8	9	7,20	9	1	-	-	-	-	-	-
11	32,0	1140	5	6	9	7,21	57	4	+	-	-	-	-	-
12	32,2	1530	7	8	9	7,35	36	-	-	-	-	-	-	-
13	28,5	940	3	7	6	7,19	76	2	-	-	-	-	-	-
14	29,1	950	6	8	9	7,33	82	-	+	+	-	-	-	-
15	33,4	1610	7	9	10	7,28	17	-	+	-	-	-	-	-
16	32,6	1150	6	8	9	7,25	42	-	+	-	-	-	-	-
17	28,6	800	4	5	5	7,36	66	10	+	-	-	+	+	-
18	27,1	680	4	8	9	7,34	86	35	+	+	-	-	+	-
19	31,4	1370	6	8	9	7,26	26	-	+	-	-	-	-	-
20	30,1	1210	6	7	8	7,18	61	-	+	-	-	-	-	-
21	28,0	735	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	+
22	30,6	1225	8	9	10	7,31	-	-	-	-	-	-	-	+
23	31,6	1350	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	+

Pat	SSW EB	Gewicht	APGAR			pH	LD	BD	IUGR	Sepsis	IVH	BPD	RP	KT
1	31,1	1800	7	8	9	7,32	6	1	-	+	-	-	-	-
2	30,4	665	9	9	10	7,33	60	60	-	+	+	+	+	-
3	27,3	745	8	9	10	7,28	90	27	-	+	-	-	-	-
4	30,0	969	8	9	8	7,34	81	10	+	-	-	-	-	-
5	24,3	460	5	7	8	7,36	173	34	+	+	-	-	-	-
6	27,9	810	8	9	9	7,33	30	28	+	-	-	-	-	-
7	32,6	1480	7	9	9	7,3	1	1	-	-	-	-	-	-
8	26,4	745	3	6	8	7,1	9	9	-	+	+	-	-	+
9	32,1	1700	8	9	9	7,35	8	4	-	+	-	-	-	-
10	29,1	950	-	8	7	7,3	18	13	-	+	-	-	+	-
11	27,4	870	7	9	9	7,4	41	3	+	+	-	-	-	-
12	32,1	1300	8	8	9	7,34	3	3	+	-	-	-	-	-
13	29,7	1240	7	8	9	7,3	43	1	-	-	-	-	-	-

Tab. B: Einzeldarstellung der Neugeborenen aus der Studiengruppe ≤ 34.SSW

Pat	SSW EB	Gewicht	APGAR			pH	LD	BD	IUG R	Sep sis	IVH	BPD	RP	KT
1	29,3	960	4	6	8	7,26	25	0	+	-	-	-	-	-
2	29,5	1220	6	8	8	7,4	35	0	-	-	-	-	-	-
3	26,1	480	5	7	8	7,45	120	27	+	-	-	-	+	-
4	33	1520	7	8	10	7,41	13	0	-	-	-	-	-	-
5	31,6	1260	9	8	-	7,39	36	0	+	-	-	-	-	-
6	32,5	1140	6	8	8	7,48	52	0	+	-	-	-	-	-
7	29,6	1300	3	5	6	7,37	38	1	-	-	-	-	-	-
8	29,4	830	8	9	-	7,25	45	0	+	-	-	-	-	-
9	32,4	1060	5	7	8	7,41	67	0	+	-	-	-	-	-
10	27,5	510	7	8	-	-	108	35	+	+	-	-	+	-
11	30,5	1230	7	7	8	7,31	23	0	+	-	-	-	-	-
12	25,1	790	2	7	8	7,4	94	6	+	-	-	-	+	-
13	30,2	1495	7	7	8	7,35	31	4	-	-	-	-	-	-
14	34	1710	7	-	10	7,38	29	0	+	-	-	-	-	-
15	25,3	470	8	8	9	-	104	49	+	-	-	+	+	-
16	30,2	1275	5	9	9	7,27	28	5	-	-	-	-	-	-
17	33,4	1420	6	8	9	7,31	28	0	+	-	-	-	-	-
18	30,2	1340	3	4	5	7,4	42	3	-	-	-	-	-	-
19	26,3	680	5	8	9	7,2	114	91	+	-	-	+	+	-
20	26,2	645	5	8	9	7,36	102	79	-	-	+	+	+	-
21	29	860	6	7	8	7,37	82	5	+	+	-	-	-	-
22	26,4	900	5	7	10	7,34	84	52	-	+	+	+	+	-
23	30,3	960	6	7	9	7,36	84	0	+	-	-	-	+	-
24	24,6	570	5	6	7	7,39	KT	10	+	+	+	-	-	+
25	33,2	1720	7	9	10	7,3	24	0	-	-	-	-	-	-
26	26,5	470	1	3	7	6,92	116	25	-	+	-	+	+	-
27	30,6	1325	7	8	10	7,32	44	16	+	-	-	-	-	-
28	31,5	1060	6	9	10	-	61	1	+	-	-	-	-	-
29	33,6	1830	9	-	10	7,35	19	0	+	-	-	-	-	-
30	33,4	2000	7	8	10	7,3	17	1	-	-	-	-	-	-
31	29,6	1131	5	8	9	7,35	49	14	+	-	-	-	-	-
32	32,4	1520	6	7	8	7,35	24	1	+	-	+	-	-	-
33	32,1	1820	8	8	9	7,4	40	0	-	-	-	-	-	-
34	27,5	613	5	7	8	7,41	77	49	+	-	+	+	+	-
35	31,6	1610	7	8	10	7,34	38	2	-	-	-	-	-	-
36	29	830	6	7	8	7,33	92	42	+	-	+	+	+	-
37	31,1	1110	5	6	7	7,45	60	8	+	-	+	-	-	-
38	29,3	1460	8	8	9	7,42	53	0	-	-	-	-	-	-
39	30,2	1275	5	7	9	6,89	52	0	-	-	-	-	-	-
40	27,3	860	5	7	8	7,35	106	57	-	-	-	+	+	-
41	25	540	5	7	8	7,35	77	46	+	+	+	+	+	-
42	33,3	1700	9	9	10	7,36	29	0	+	-	-	-	-	-
43	29,5	1131	6	8	8	7,38	78	18	+	-	-	-	-	-
44	27	746	4	6	10	-	56	36	-	+	-	+	-	-

10. Anlagen

10.1 Curriculum vitae

PERSÖNLICHE DATEN

Name: Jennifer Pacholke
Geburtsdatum: *aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt*
Geburtsort: *aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt*
Nationalität: *aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt*
Adresse: *aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt*
Telefon: *aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt*
E-Mail: *aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt*

AUSBILDUNG

1993 - 1997 Grundschole Thurm
1997 - 2006 Gymnasium „Am Sandberg“ Wilkau-Haßlau

09/2006 - 08/2007 Freiwilliges soziales Jahr DRK-Krankenhaus Lichtenstein
10/2007 - 12/2013 Studium der Humanmedizin MLU Halle (Saale)
05/2011 SPSS-Kurs MLU Halle

PRAKTISCHE ERFAHRUNGEN

07/ 2006 Pflegepraktikum Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau
03/ 2010 Famulatur Kinderambulanz HBK Zwickau
08/ 2010 Famulatur Kinderklinik HBK Zwickau
02/ 2011 Famulatur Geburtshilfe Universitätsklinikum Halle
03/ 2011 Famulatur Kinderarztpraxis Glauchau
07/ 2011 Famulatur Funktionsdiagnostik DRK KH Lichtenstein
08/2011 Famulatur Radiologie HBK Zwickau

PRAKTISCHES JAHR

08/2012 - 12/2012 Innere Medizin Klinikum Bergmannstrost Halle (Saale)
12/2012 - 03/2013 Pädiatrie Universitätsklinikum Halle (Saale)
03/2013 - 07/2013 Chirurgie Klinikum Chemnitz

BERUFLICHE ERFAHRUNGEN

Seit 01/2014 Ärztin in Weiterbildung für Kinder- und Jugendmedizin im Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau sowie Außenstelle Rudolph Virchow Klinikum Glauchau

10.2 Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten. Es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Lichtenstein, den 31.03.2016

Jennifer Pacholke

10.3 Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

Lichtenstein, den 31.03.2016

Jennifer Pacholke

10.4 Erklärung zum Wahrheitsgehalt der Angaben

Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

Lichtenstein, den 31.03.2016

Jennifer Pacholke

10.5 Danksagung

Bedanken möchte ich mich zunächst bei Herrn Prof. Dr. med. Michael Tchirikov für die wissenschaftliche Unterstützung und Hilfestellung in fachlichen, organisatorischen sowie statistischen Fragen.

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Dr. med. Volker Thäle, der nicht nur das Dissertationsthema bereit gestellt hat, sondern auch mit großer fachlicher Kompetenz, als auch mit viel persönlichem Engagement meine Promotion hervorragend betreut hat. Dank seiner Betreuung war es möglich, diese Arbeit trotz großer räumlicher Distanz fertig zu stellen.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei PD Dr. med. Roland Haase, der mir freundlicherweise den Zugang zu den neonatalen Daten gewährleistet hat und mir in pädiatrischen Fragen eine große Hilfe war.

Mein Dank geht ebenfalls an Prof. Dr. med. Dr. h.c. Serban-Dan Costa für die Bereitstellung zusätzlicher Daten aus der Universitätsklinik Magdeburg.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Christine Lautenschläger, die mir bei den komplexen statistischen Fragestellungen zur Seite stand und praktische Lösungsansätze vorschlug.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich darüber hinaus bei allen weiteren Mitglieder der Universitätsfrauenklinik Halle, sowie ganz besonders bei Frau Vera Preuß für ihre unkomplizierte Hilfe und Unterstützung bei der Beschaffung aller Krankenakten.

Mein persönlicher Dank richtet sich an meinen Lebenspartner Martin Bonitz für die liebevolle Begleitung, konstruktive Kritik und vor allem stetige Motivation während der Fertigstellung meiner Dissertation.