

Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum
Südstadt Rostock
Leiter: Prof. Dr. med. habil. Bernd Gerber

**Einfluss des von-Willebrand-Syndroms
auf Fertilität und Schwangerschaftsverläufe
von Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
(Dr. med.) an der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock vorgelegt von
Lennert Haack
geboren am 19.07.1996 in Rostock

Rostock, April 2024

Gutachter:

Prof. Dr. med. Johannes Stubert, Universität Rostock, Universitätsfrauenklinik
und Poliklinik

Prof. Dr. med. Frank Nawroth, amedes Hamburg, Gynäkologische
Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Prof. Dr. med. Thomas Thiele, Universität Greifswald, Institut für
Transfusionsmedizin

Jahr der Einreichung: 2024

Jahr der Verteidigung: 2025

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|--------|--|----|
| 1. | <i>Einleitung</i> | 1 |
| 1.1. | <i>Geschichte des Willebrand Syndroms</i> | 1 |
| 1.2. | <i>Synthese und Freisetzung des vWF</i> | 2 |
| 1.3. | <i>Funktion des von-Willebrand-Faktors</i> | 3 |
| 1.4. | <i>Klassifikation und Diagnostik des vWS</i> | 4 |
| 1.5. | <i>Therapie des von-Willebrand-Syndroms</i> | 8 |
| 1.6. | <i>Reproduktionsmedizinische Verfahren und fertilitätsbezogene Kenngrößen</i> | 9 |
| 1.7. | <i>Fertilitätsbezogene Einflussfaktoren</i> | 11 |
| 1.8. | <i>Einfluss des vWS auf Schwangerschaftsverläufe und Entbindungen</i> | 12 |
| 1.9. | <i>Fragestellung der Arbeit</i> | 14 |
| 2. | <i>Methoden</i> | 15 |
| 2.1. | <i>Auswahl der Probanden</i> | 15 |
| 2.1.1. | <i>Auswahl der Patientinnen mit vWS</i> | 15 |
| 2.1.2. | <i>Auswahl der Kontrollgruppe</i> | 16 |
| 2.2. | <i>Vergleich der Gruppen und Teilgruppen</i> | 17 |
| 2.2.1. | <i>Vergleich der Patientinnen bei Erstvorstellung im Kinderwunschzentrum</i> | 18 |
| 2.2.2. | <i>Vergleich der Patientinnen mit Kinderwunschtherapien</i> | 20 |
| 2.2.3. | <i>Vergleich der Patientinnen mit Lebendgeburt an der UFK Rostock</i> | 21 |
| 2.3. | <i>Statistische Auswertung</i> | 24 |
| 3. | <i>Ergebnisse</i> | 25 |
| 3.1. | <i>Analyse der anamnestisch erhobenen Daten im Kinderwunschzentrum</i> | 25 |
| 3.2. | <i>Analyse der Ergebnisse der Kinderwunschtherapien</i> | 28 |
| 3.3. | <i>Analyse der Schwangerschaftsverläufe und Entbindungen</i> | 36 |
| 3.3.1. | <i>Analyse von Einflussfaktoren auf präpartale Blutungsereignisse und peripartalen Blutverlust</i> | 42 |
| 3.3.2. | <i>Bedeutung gerinnungsspezifischer Maßnahmen bei von-Willebrand-Syndrom</i> | 46 |
| 3.3.3. | <i>Vergleich der Neugeborenen Parameter von Patientinnen mit und ohne von-Willebrand-Syndrom</i> | 48 |
| 4. | <i>Diskussion</i> | 49 |
| 4.1. | <i>Prävalenz des von-Willebrand-Syndroms bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch</i> | 51 |
| 4.2. | <i>Anamnestische Fehlgeburt rate bei Frauen mit und ohne von-Willebrand-Syndrom und unerfülltem Kinderwunsch</i> | 53 |
| 4.3. | <i>Schwangerschaftsrate bei Frauen mit und ohne von-Willebrand-Syndrom nach Kinderwunschtherapie</i> | 54 |
| 4.4. | <i>Fehlgeburt rate bei Frauen mit und ohne von-Willebrand-Syndrom infolge von Kinderwunschtherapien</i> | 55 |
| 4.5. | <i>Baby-Take-Home-Rate bei Frauen mit und ohne von-Willebrand-Syndrom infolge von Kinderwunschtherapien</i> | 56 |
| 4.6. | <i>Inzidenz von präpartalen Blutungsereignissen bei Frauen mit und ohne von-Willebrand-Syndrom</i> | 56 |
| 4.7. | <i>Inzidenz postpartaler Hämorrhagien bei Frauen mit und ohne von-Willebrand-Syndrom</i> | 57 |

| | | |
|------|---|----|
| 4.8. | <i>Geburtshilfliche Parameter der Neugeborenen von Frauen mit und ohne von-Willebrand-Syndrom</i> | 62 |
| 5. | <i>Zusammenfassung</i> | 64 |
| 6. | <i>Literaturverzeichnis</i> | 66 |
| 7. | <i>Anhang</i> | 76 |
| 7.1. | <i>Abkürzungsverzeichnis</i> | 76 |
| 7.2. | <i>Thesen</i> | 78 |
| 7.3. | <i>Selbstständigkeitserklärung</i> | 78 |
| 7.4. | <i>Danksagung</i> | 79 |
| 7.5. | <i>Lebenslauf</i> | 79 |

1. Einleitung

1.1. Geschichte des Willebrand Syndroms

Das von-Willebrand-Syndrom (vWS) wurde 1926 erstmals von Erik von Willebrand bei einer Familie wohnhaft auf den Åland-Inseln in Finnland beschrieben. Er erkannte, dass die Betroffenen Blutungssymptome zeigten, welche er von denen der Hämophilie abgrenzen konnte, weshalb er der Erkrankung den Namen „hereditäre Pseudohämophilie“ gab (Willebrand 1926).

Die erste von Erik von Willebrand untersuchte Patientin war die fünfjährige Hjördis S., die starke Blutungssymptome zeigte. Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung hatten sowohl ihre Eltern als auch viele ihrer Geschwister eine Vorgeschichte mit starken Blutungsereignissen. So berichtete sowohl die Mutter als auch einige Schwestern der jungen Patientin von übermäßig starken Menstruationsblutungen. Von den elf Geschwistern zeigten lediglich zwei Kinder keine Blutungssymptome. Vier Schwestern der Indexpatientin starben aufgrund von exzessiven Blutungen. Hjördis S. verblutete im Alter von 13 Jahren an ihrer vierten Menstruationsblutung (Nilsson 1999).

In weiterführenden Untersuchungen stellte Erik von Willebrand fest, dass bei Betroffenen eine verlängerte Blutungszeit bei normaler Thrombozytenanzahl vorlag. Aus diesen Beobachtungen schloss von Willebrand, dass bei der von ihm als „hereditäre Pseudohämophilie“ beschriebenen Erkrankung eine Kombination aus Thrombozytenfunktionsstörung und Gefäßwandschädigung zugrunde lag. Zusammen mit dem deutschen Hämatologen Rudolf Jürgens veröffentlichte Erik von Willebrand 1933 eine Publikation, in der sie postulierten, dass eine Thrombozytenfunktionsstörung für die Symptome der Erkrankung verantwortlich sei (Willebrand und Jürgens 1933). Daraufhin wurde die Erkrankung von-Willebrand-Jürgens-Thrombozytopathie genannt, jedoch später nur noch als von-Willebrand-Syndrom (vWS) bezeichnet.

Auf der Grundlage von weiteren Untersuchungen auf den Åland-Inseln im Jahr 1957 vermuteten Nilsson et al. das Fehlen eines Plasmafaktors als Ursache des vWS. Die Annahmen basierten auf Untersuchungen, bei denen eine Faktor-VIII-haltige Lösung, welche „Fraction I-0“ genannt wurde, an Patientinnen mit lebensbedrohlichen uterinen Blutungen getestet wurden. Nilsson et al. konnten zeigen, dass die Factor-VIII-Aktivität und die Blutungszeit durch „Fraction I-0“-Gabe normalisiert werden konnten.

Diese Vermutungen wurden durch Cornu et al. im Jahr 1961 bestätigt. In den 1970er Jahren gelang die Isolierung des von-Willebrand-Faktors und später auch die Abgrenzung vom Faktor-VIII durch immunologische Analysen des von-Willebrand-Faktors (vWF) an Patienten mit Hämophilie A und Patienten mit vWS (Nilsson 1999).

1.2. Synthese und Freisetzung des vWF

Der vWF ist ein ~280 kDa großes Glykoprotein, welches von Endothelzellen und Megakaryozyten, den Vorläuferzellen der Thrombozyten, produziert wird (Ng et al. 2015; Parker und Lollar 2021). Im Endoplasmatischen Retikulum und Golgi-Apparat findet eine Dimerisierung des vWF-Monomers durch C-terminale Disulfid-Brückenbildung statt. Anschließend bilden sich durch N-terminale Disulfidbrücken lange Ketten aus vWF-Dimeren, welche Multimere genannt werden. Die vWF-Multimere werden in Endothelzellen in Weibel-Pallade-Körperchen und in Megakaryozyten in Alpha-Granula gespeichert (Yeh et al. 2010). Die Freisetzung des vWF geschieht kontinuierlich, kann aber durch auf die Gefäßwand wirkenden Scherstress signifikant gesteigert werden (Galbusera et al. 1997). Die Freisetzung von gespeichertem vWF kann auch künstlich über das Vasopressin-Analogon Desmopressin stimuliert werden, welches therapeutische Anwendung bei Patienten mit vWS findet (James und Lillicrap 2012).

Das für die Codierung des vWF verantwortliche Gen befindet sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 12 (Ng et al. 2015). Der vWF setzt sich aus mehreren Domänen zusammen, die unterschiedlichen Funktionen zugeordnet werden können. Eine Mutation in einer für die jeweilige Domäne codierenden Region kann somit einen Verlust bzw. eine Einschränkung einer spezifischen Funktion des vWF verursachen.

Der vWF wird im Verhältnis von 1:1 mit dem vWF-Propeptid (vWF-pp) ins Blut freigesetzt. Das Propeptid hat jedoch lediglich eine Halbwertszeit von ungefähr zwei Stunden im Blut (Favaloro et al. 2016). Die Quantifizierung des vWF-Propeptids ist diagnostisch wegweisend, um über den vWF-pp/vWF:Ag Quotienten eine erhöhte Clearance des vWF nachzuweisen (Ng et al. 2015). Das vWF-Propeptid beeinflusst die Bildung der vWF-Multimeren im Blut sowie die Speicherung des vWF in Granula (Haberichter et al. 2000). Als vWF-Antigen (vWF:Ag) wird der Messwert bezeichnet, der die Quantität des vWF im Serum beschreibt (Favaloro et al. 2017).

Der aus Weibel-Pallade-Körperchen freigesetzte vWF gelangt in Form von ultra-langen vWF-Multimeren ins Blut, welche stark prothrombotische Eigenschaften haben. Um eine überschießende prothrombotische Reaktion dieser ultra-langen Multimere zu verhindern, werden sie an der Oberfläche von Endothelzellen durch ADAMTS-13, eine zinkhaltige Metalloprotease, proteolytisch in kleinere, weniger aktive Formen gespalten (Liu et al. 2005). Die prothrombotischen Fähigkeiten des vWF hängen maßgeblich von der Länge der gebildeten vWF-Multimeren ab, weshalb sogenannte „high-molecular-weight-multimers“ (HMWM) die stärksten hämostatischen Eigenschaften haben (Federici et al. 1989). Das Molekulargewicht der HMWM kann 20.000 kDa überschreiten (Dassanayaka et al. 2013).

1.3. Funktion des von-Willebrand-Faktors

Der vWF erfüllt eine Schlüsselrolle in der primären Hämostase, indem er eine Brücke zwischen frei liegendem Kollagen einer verletzten Gefäßwand und den im Blut zirkulierenden Thrombozyten bildet. Dieser Prozess der Vernetzung von Kollagen und Thrombozyten wird Adhäsion genannt und erfolgt über das Glykoprotein Ib. Durch die Bindung des Thrombozyten an den vWF wird seine zweite Funktion, die Aktivierung des Thrombozyten ausgelöst (Kroll et al. 1991; Pushin et al. 2020). Die

Aktivierung initiiert eine hocheffiziente Kaskade an Prozessen im Thrombozyten, wobei schließlich Alpha-Granula freigesetzt werden, welche unter anderem vWF und das Glykoprotein IIb/IIIa enthalten, wodurch die Aktivierung weiterer Thrombozyten und deren Aggregation ausgelöst wird (Harrison und Cramer 1993; Yun et al. 2016). Die Funktionen des vWF bei der primären Hämostase

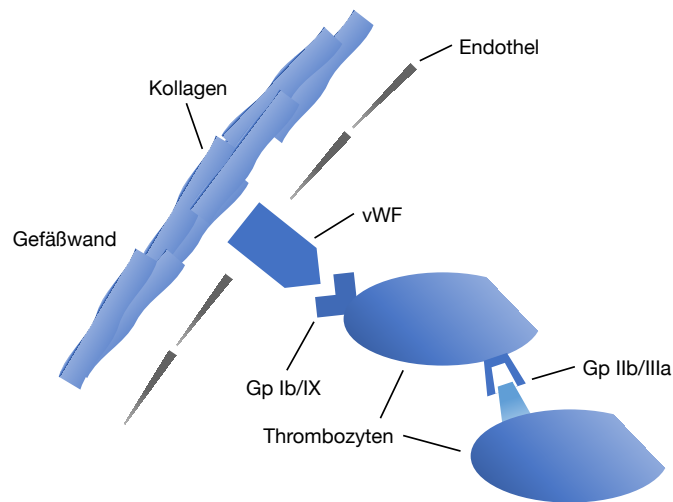


Abbildung 1: Schematisch vereinfachte Darstellung der Interaktion zwischen dem vWF und Thrombozyten; eigene Anfertigung nach Antony et al., 2010; vWF = von-Willebrand-Faktor, Gp = Glykoprotein

sind stark vereinfacht schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

Eine weitere Funktion des vWF stellt die besondere Interaktion mit dem Gerinnungsfaktor-VIII dar. Der vWF dient als Trägerprotein für den Faktor-VIII und beeinflusst durch diese Funktion auch die sekundäre Hämostase (Mohammed und Favaloro 2017). Durch den Komplex aus vWF und Faktor-VIII wird der Faktor-VIII vor einem vorzeitigen proteolytischen Abbau geschützt. Durch die Trägerfunktion des vWF erreicht der Faktor-VIII eine Halbwertszeit von ungefähr 12h im Blut (Vlot et al. 1996; Mohammed und Favaloro 2017).

Die Auswirkung einer isoliert erniedrigten Faktor-VIII-Aktivität ohne eine den vWF betreffende Pathologie lässt sich bei Patienten mit Hämophilie A beobachten. Die Symptome der Hämophilie A sind verlängerte Blutungen nach Verletzungen und chirurgischen oder zahnärztlichen Eingriffen (Konkle und Fletcher 2000). Langfristig können bei schweren Formen der Hämophilie A bei nicht adäquater prophylaktischer Behandlung spontane Gelenkeinblutungen zu chronischen Schmerzen und Bewegungseinschränkungen führen (Manco-Johnson et al. 2017). Gelenkeinblutungen und intramuskuläre Hämatome sind auch bei Patienten mit der schwersten Form des vWS, dem Typ 3 möglich, treten jedoch signifikant seltener als bei Patienten mit Hämophilie A auf (Lak et al. 2000).

1.4. Klassifikation und Diagnostik des vWS

Im Jahr 1987 wurde das vWS erstmals von Ruggeri und Zimmerman systematisch in 3 Haupttypen mit weiteren Subtypen unterteilt. Diese Unterteilung ist bis heute die Grundlage für die Klassifikation der Erkrankung, dargestellt in Tabelle 1 (Ruggeri und Zimmerman 1987). Das vWS ist die häufigste angeborene Blutungserkrankung mit einer Prävalenz von bis zu 1 % (Rodeghiero und Castaman 2014). Das vWS-Typ 1 ist der häufigste Typ des vWS und betrifft ungefähr 75 % der Patienten (Fogarty et al. 2020). Alle Formen des vWS können in betroffenen Personen ursächlich für eine mukokutane Blutungsneigung sein, ein Überbegriff für Blutungssymptome wie beispielsweise Menorrhagie, Epistaxis und verlängerte Blutungszeiten nach Bagatellverletzungen. Weitere Blutungssymptome sind unter anderem verstärkte Blutungen nach zahnärztlichen oder chirurgischen Eingriffen sowie nach Entbindungen (James et al. 2021).

Die letzte Aktualisierung der Klassifikation wurde durch die vier Fachgesellschaften American Society of Hematology (ASH), International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), National Hemophilia Foundation (NHF) und World Federation of Hemophilia (WFH) im Januar 2021 veröffentlicht. Das Leitliniengremium fügte dem bisherigen Klassifikationssystem den vWS-Typ 1c hinzu, bei dem der quantitative Mangel in einer verstärkten Clearance des vWF begründet ist (James et al. 2021).

Eine Übersicht über die Typen, sowie deren zugrundeliegende Pathologien, diagnostische Hinweise und Vererbungsmuster ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Übersicht über die Typen des vWS mit Erläuterung zur jeweiligen Pathologie des vWF, Diagnostik und häufigstem Erbgang angelehnt an Fogarty et al., 2020, sowie Ergänzung des Subtyps vWS 1c nach James et al., 2021; vWF = von-Willebrand-Faktor, vWF:Ag = von-Willebrand-Faktor-Antigen, VWF-pp = von-Willebrand-Faktor-Propeptid

| vWS-Typ | Eigenschaften | Diagnostische Hinweise | Vererbung |
|----------------|--|--|-----------------------------|
| 1 | Partieller quantitativer Mangel | Erniedrigtes vWF:Ag und vWF-Aktivität | Autosomal dominant |
| 1c | Partieller quantitativer Mangel | Erniedrigtes vWF:Ag und vWF-Aktivität aufgrund erhöhter Clearance des vWF, erhöhter Quotient aus VWF-pp/VWF:Ag | |
| 2A | Qualitativer Mangel des vWF mit reduzierter Plättchenbindungskapazität | Mangel an hochmolekularen vWF-Multimeren, erniedrigter Quotient von vWF-Aktivität zu vWF:Ag | Meistens autosomal dominant |
| 2B | Qualitativer Mangel des vWF mit erhöhter Plättchenbindungskapazität und daraus resultierender erhöhter Clearance | Mangel an hochmolekularen vWF-Multimeren, erniedrigter Quotient von vWF-Aktivität/vWF:Ag | Autosomal dominant |
| 2M | Qualitativer Mangel des vWF mit reduzierter Plättchenbindungskapazität | Normales Multimeren-Muster, erniedrigter Quotient aus vWF-Aktivität/vWF:Ag | Autosomal dominant |
| 2N | Qualitativer Mangel des vWF mit reduzierter Faktor-VIII-Bindungskapazität | Mangel an Faktor-VIII mit leicht erniedrigtem bis normalem vWF:Ag | Autosomal rezessiv |
| 3 | Nahezu vollständiges Fehlen des vWF | vWF:Ag < 3 IU/dl | Autosomal rezessiv |

Das vWS-Typ 1 zeichnet sich durch einen partiellen quantitativen Mangel des vWF aus. Sadler et al. beschreibt das vWS-Typ 1 als eine Form des vWS, bei dem weder selektive Verluste von Multimeren auftreten noch Veränderungen in Ligandenbindungsstellen des vWF feststellbar sind (Sadler et al. 2006). Die im Folgenden beschriebenen Verluste von Multimeren spezifischer Größen können mittels Multimerenlängenanalyse festgestellt werden. Dieses Verfahren wird routinemäßig in der Differenzierung der Subtypen des vWS-Typ 2 angewendet (Ng et al. 2015).

Sadler et al. beschreibt, dass der Quotient aus der Aktivität und dem vWF:Ag sich beim vWS-Typ 1 im Normbereich bewegt, der je nach Studie als >0,5 bis >0,7 definiert ist und zur

Abgrenzung zwischen vWS-Typ 1 und 2 dient (Sadler et al. 2006). Aktuelle Leitlinien empfehlen den Cut-Off des Quotienten bei 0,7 festzusetzen, sodass ein Quotient von $< 0,7$ bei vWF:Ag oder Aktivitätswerten von < 30 IU/dl die sichere Diagnosestellung eines vWS-Typ 2 A, B und M ermöglicht (James et al. 2021).

Die Vererbung der vWS-Typen 1 und 2 erfolgt mit Ausnahme des Typ 2N zumeist autosomal dominant (James et al. 2021, James und Lillicrap 2012, Mikhail et al. 2014, Sadler et al. 2006). Rezessive Erbgänge sind möglich (Sadler et al. 2006). Das vWS-Typ 2 zeichnet sich durch eine qualitative Störung des vWF mit Defekten der Thrombozytenadhäsion und der Bindung an den Faktor-VIII aus. Es kann in vier Subtypen unterteilt werden (Sadler et al. 2006).

Der Typ 2A ist durch eine verminderte Thrombozytenadhäsion und einen selektiven Mangel an großen vWF Multimeren gekennzeichnet. Daraus resultiert eine erniedrigte vWF-Aktivität bei Patienten mit vWS-Typ 2, welche mittels verschiedener Assays zur Messung der Thrombozyten-Bindungs-Aktivität des vWF gemessen werden kann, wie beispielsweise dem vWF-Ristocetin-Cofaktor-Assay (vWF:RCo) oder Collagen-Binding-Assay (vWF:CBA).

Der Typ 2B ist durch „Gain of function“-Mutationen in der A1 Domäne des vWF charakterisiert, wodurch eine verstärkte Bindung des vWF an den GPIb-Rezeptor des Thrombozyten resultiert. Infolgedessen besteht eine gesteigerte Clearance von vWF und Thrombozyten, welche ursächlich für die Störung der Hämostase ist. In der Multimerenlängenanalyse kann ein Mangel an großen Multimeren des vWF nachgewiesen werden. Diagnostisch wegweisend ist der Ristocetin-Induced-Platelet-Aggregation-Test (RIPA). Ristocetin ist ein therapeutisch nicht mehr eingesetztes Antibiotikum, welches Thrombozytopenien verursacht, indem es die Bindung des vWF an den Gp-1b-Rezeptor auf der Thrombozytenoberfläche induziert. Wird der RIPA-Test mit sehr niedrigen Konzentrationen von Ristocetin durchgeführt, wird beim vWS-Typ 2 B eine Bindung zwischen vWF und Thrombozyt induziert, welche bei anderen Typen oder gesunden Personen nicht auftritt.

Der ebenfalls qualitative Mangel des Typ 2M zeigt ähnlich wie der Typ 2A eine verminderte, vWF vermittelte Thrombozytenadhäsion. Dabei ist im Gegensatz zu dem vWS-Typ 2A kein Mangel an großen Multimeren in der gelelektrophoretischen Multimerenlängenanalyse festzustellen (Sadler et al. 2006). Die Pathologie beruht wie im Typ 2B zumeist auf einer Mutation in der A1 Domäne des vWF (James und Lillicrap 2012).

Der Typ 2N ist gekennzeichnet durch eine gestörte Bindung des vWF an den Faktor-VIII. Der Blutgerinnungsfaktor-VIII nutzt den vWF als Trägerprotein, sodass das vWS-Typ 2N durch eine erniedrigte F-VIII Aktivität auffällt, ähnlich wie bei der Hämophilie A. Besonders im Verhältnis zum vWF:Ag zeigen sich deutlich erniedrigte Faktor-VIII-Aktivitäten. Die beiden sich stark ähnelnden Erkrankungen können durch die Messung der Faktor-VIII-Bindungskapazität voneinander differenziert werden. Dieser Test zeigt bei Patienten mit vWS-Typ 2N

pathologisch erniedrigte Werte, während bei Patienten mit Hämophilie A Normalwerte erzielt werden. Das vWS-Typ 2N wird autosomal rezessiv vererbt (Casonato et al. 2018).

Der vWS-Typ 3 ist charakterisiert durch einen starken quantitativen Mangel des vWF, welcher autosomal rezessiv vererbt wird. Die Erkrankung führt zu stark erniedrigten vWF-Antigen-Werten, vWF-Aktivität sowie Faktor-VIII-Aktivität und Betroffene zeigen häufig eine starke Blutungsneigung aufgrund des (sub)totalen Mangels an vWF, sowie der damit einhergehenden fehlenden Trägerfunktion für den Blutgerinnungsfaktor-VIII (Ng et al. 2015).

Abzugrenzen vom angeborenen vWS ist das erworbene vWS, dem keine genetische Mutation im vWS-Gen zugrunde liegt. Es kann infolge verschiedener Pathologien auftreten, unter anderem bei Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen, einigen Autoimmunerkrankungen wie z.B. Lupus erythematodes oder Scherstress-induziert bei Erkrankungen wie Aortenklappenstenosen oder Ventrikel-Septum-Defekten. Weitere Ursachen für die Entwicklung eines erworbenen vWS sind Erkrankungen mit deutlich erhöhten Thrombozytenzahlen wie die essenzielle Thrombozythämie oder Nebenwirkungen von Medikamenten wie Valproat (James und Goodeve 2011).

Das Ausgangsmaterial zur Bestimmung des vWF:Ag ist Citratplasma. Die Bestimmung des vWF:Ag beruht auf dem Prinzip der Turbidimetrie, also der Trübungszunahme und damit Abnahme der Lichtintensität, welche sich proportional zur Konzentration des untersuchten Stoffes verhält. Die vWF-Aktivität wurde in der vorliegenden Arbeit als Ristocetin-Cofactor-Aktivität gemessen. Das Verfahren beruht auf einer durch Ristocetin induzierten Thrombozytenagglutination, bei der die Bindung des vWF an den Gp-1b-Rezeptor verstärkt wird. Die Stärke dieser Bindung wird ebenfalls mittels turbidimetrischem Immunoassay ermittelt, bei dem die verwendeten Latexpartikel mit einem monoklonalen Gp-1b-Rezeptor beladen sind, welcher gegen die Thrombozytenbindungsdomäne des vWF gerichtet ist. Das Ausmaß der eintretenden Agglutination und Abnahme der Lichtintensität verhält sich proportional zur Aktivität des vWF in der Probe.

Um die Entwicklung der Empfehlungen zu Cut-Offs in der Diagnostik des vWS-Typ 1 aufzuzeigen, wird im Folgenden chronologisch auf unterschiedliche Empfehlungen großer nationaler und internationaler Fachgesellschaften eingegangen.

Das 2006 von der ISTH publizierte Update zu den zuvor 1994 veröffentlichten Empfehlungen zur Klassifikation des vWS empfahl keine Diagnose des vWS Typ 1 bei „low vWF“-Werten, die je nach Studie beispielsweise ein vWF:Ag von 35-50 IU/dl bezeichnen. Die Autoren begründeten ihre Entscheidung damit, dass vWF:Ag Werte dieses Spektrums sehr selten auf eine erbliche Komponente zurückzuführen sind und selten mit einer Blutungssymptomatik einhergehen (Sadler et al. 2006).

Die 2008 vom National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) publizierten Leitlinien empfahlen vWF:Ag Cut-Off-Werte von kleiner 30 IU/dl zur Diagnose des vWS-Typ 1,

schlossen jedoch eine Diagnose bei vWF-Aktivitätswerten zwischen 30-50 IU/dl nicht aus, sollten zusätzliche Faktoren wie klinische Hinweise oder eine familiäre Vorgeschichte zu Blutungsneigungen vorliegen. Nichols et al. empfahlen bei einem vWF:Ag zwischen 30-50 IU/dl nicht auf den Einsatz von Therapien zur Erhöhung des vWF:Ag bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko zu verzichten (Nichols et al. 2008).

Die 2014 von der United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization (UKHCDO) veröffentlichten Leitlinien empfahlen bei Patienten mit Blutungssymptomen und vWF-Aktivitätswerten zwischen 31-50 IU/dl kein vWS zu diagnostizieren und stattdessen diese Konstellation als „low vWF“ zu bezeichnen (Laffan et al. 2014).

Die aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften ASH, ISTH, NHF und WFH sprechen sich gegen die Verwendung der Bezeichnung „low vWF“ und stattdessen für die Diagnose des vWS aus, aufgrund der Möglichkeit, dass Patienten durch die fehlende Diagnose der Zugang zu medizinischer Versorgung verwehrt wird. Die Leitlinien empfehlen die Diagnose des vWS uneingeschränkt bei Patienten mit vWF:Ag- oder vWF-Aktivitäts-Werten von < 30 IU/dl und bei vWF:Ag- oder vWF-Aktivitäts-Werten zwischen 30-50 IU/dl im Falle einer abnormen Blutungsanamnese (James et al. 2021). In der vorliegenden Arbeit wurde als Cut-off für die Diagnose des vWS retrospektiv ein vWF:Ag oder eine vWF-Aktivität von ≤ 50 IU/dl angesetzt, ohne dass eine Unterscheidung zwischen vWS und „low vWF“-Diagnose vorgenommen wurde.

1.5. Therapie des von-Willebrand-Syndroms

Die Behandlung von Patienten mit vWS erfordert einen individuellen und multidisziplinären Ansatz. Mögliche Therapien sind aus Plasma gewonnene oder rekombinant hergestellte vWF-Konzentrate, Desmopressin, welches die Freisetzung von in Endothelzellen gespeichertem vWF stimuliert und Tranexamsäure (TXA) (Kaufmann und Vischer 2003; Neff und Sidonio Jr 2014).

Desmopressin ist ein bewährtes Therapeutikum in der Behandlung des von-Willebrand-Syndroms; die erste klinische Studie an Patienten mit vWD wurde 1977 veröffentlicht (Mannucci et al. 1977). Die Wirksamkeit von Desmopressin auf das vWF:Ag ist individuell verschieden (Castaman et al. 2008). Ein Desmopressin-Test sollte durchgeführt werden, um das individuelle Ansprechen auf Desmopressin zu beurteilen.

Die kürzlich veröffentlichten ASH-Leitlinien empfehlen die Durchführung eines Desmopressin-Tests bei Patienten mit vWF:Ag von < 30 IU/dl und die Verwendung von Desmopressin in Abhängigkeit vom Ansprechen gegenüber der Verwendung von TXA oder vWF-Konzentraten. Das Leitliniengremium rät von der Anwendung von Desmopressin bei Patienten mit vWS und niedrigen Werten (Ausgangswerte < 30 IU/dl) ab, sofern kein Desmopressin-Test durchgeführt

wurde. Der Einsatz von Desmopressin ist bei Patienten mit vWS-Typ 2B aufgrund einer induzierten erhöhten Thrombozytenbindung, welche eine Thrombozytopenie bedingen kann, sowie bei Typ 3 aufgrund von Unwirksamkeit kontraindiziert. Desmopressin kann bei Patienten mit anderen Subtypen des vWS-Typ 2 eingesetzt werden, aber viele Patienten sprechen nicht darauf an (Michiels et al. 2002; Connell et al. 2021).

In den internationalen Leitlinien zur Therapie von Patienten mit vWS empfehlen Connell et al., dass Desmopressin bei Patienten mit vWS-Typ 1 bei einer vWF-Aktivität von > 30 IU/dl eingesetzt werden kann, auch wenn kein Desmopressin-Test durchgeführt wurde, da das Ansprechen bei diesen Patienten vorausgesetzt werden kann, auch wenn es sinnvoll ist, das individuelle Ansprechen vor der Behandlung zu beurteilen (Connell et al. 2021).

TXA ist ein Antifibrinolytikum, welches zur Behandlung von Blutungen unter anderem bei Frauen mit Menorrhagie eingesetzt wird. Connell et al. empfehlen die orale oder intravenöse Verabreichung von TXA bei Frauen mit vWS-Typ 1 über 10 bis 14 Tage postpartal (Connell et al. 2021).

Bei kleineren chirurgischen Eingriffen bei Patientinnen mit vWS wird die Verwendung von TXA in Kombination mit Desmopressin oder vWF-Faktor-Konzentraten im Vergleich zu Desmopressin oder vWF-Faktor-Konzentraten allein empfohlen. Die Leitlinienkommission empfiehlt Frauen mit vWS und Menorrhagie mit einer Hormontherapie oder TXA anstatt mit Desmopressin zu behandeln. Bei Frauen mit vWS, Menorrhagie und Kinderwunsch wird TXA anstelle von Desmopressin empfohlen (Connell et al. 2021).

1.6. Reproduktionsmedizinische Verfahren und fertilitätsbezogene Kenngrößen

Bei reproduktionsmedizinischen Verfahren wird zwischen Assisted-Reproduction-Technologies (ART = Techniken der assistierten Reproduktion) und Non-ARTs unterschieden. ARTs sind Kinderwunschtherapien, bei denen Embryonen implantiert werden. Dafür müssen Eizellen transvaginal im Rahmen eines operativen Eingriffs entnommen, befruchtet und intrauterin implantiert werden. Um möglichst viele reife Eizellen zum optimalen Zeitpunkt entnehmen zu können, werden Zyklus und Eisprung hormonell gesteuert (Farquhar und Marjoribanks 2018).

Anschließend werden die Eizellen befruchtet, indem Spermien im Rahmen einer in-vitro-Fertilisierung (IVF) zur Eizelle gegeben oder bei einer intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) direkt in die Eizelle injiziert. Nach einer zwei bis sechs Tage dauernden Inkubation erfolgt der Embryotransfer in den nidationsbereiten Uterus. Aufgrund der Möglichkeit der Kryokonservierung des Embryos kann der Transfer auch zu einem späteren Zyklus erfolgen (Pomeroy et al. 2022).

Non-ARTs sind Kinderwunschtherapien, bei denen keine Implantation von Embryonen durchgeführt wird. Auch bei den Non-ARTs kann der Eisprung künstlich ausgelöst und der Zyklus zusätzlich reguliert werden. Dadurch kann der optimale Zeitpunkt für den Geschlechtsverkehr oder für das künstliche intrauterine Applizieren von Spermien mittels eines Katheters im Rahmen einer intrauterinen Insemination (IUI) ermittelt werden (Isa et al. 2014; Isono et al. 2019).

Die Entscheidung für oder gegen ein Verfahren hängt von vielen Einflussfaktoren ab. So muss für eine Non-ART eine tubare Ursache der Sterilität hinreichend sicher ausgeschlossen werden. Die Tubendurchgängigkeit kann mittels eines ultraschallbasierten Verfahrens, der Hysterocontrastsonografie, oder per operativer Chromopertubation überprüft werden. Beiden Verfahren ist gemein, dass eine Flüssigkeit retrograd transzervikal eingebracht und der Durchtritt durch die Tuben getestet wird. Bei der Chromopertubation wird der Eintritt dieser Flüssigkeit in die Bauchhöhle in der Regel im Rahmen einer Laparoskopie überprüft. Diese Verfahren können angewendet werden, wenn eine Einschränkung der Tubendurchgängigkeit beispielsweise infolge einer Endometriose oder einer infektiösen Salpingitis vermutet wird (Aggarwal 2019). Aber auch die finanzielle Situation der betroffenen Patientin ist ein maßgeblicher Einflussfaktor, da die Therapien sehr kostenintensiv sind und nur unter bestimmten Umständen teilweise von den gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland übernommen werden.

Weiterhin ist die Spermienqualität ausschlaggebend für die Wahl des reproduktionsmedizinischen Verfahrens. Andrologische Infertilität ist der Hauptfaktor oder ein Kontributor bei ungefähr 50 % der Paare mit unerfülltem Kinderwunsch (Agarwal et al. 2021). So sollten im Falle einer stark eingeschränkten Spermienmotilität die ART-Verfahren den Non-ART-Verfahren vorgezogen werden.

ART-Verfahren gehen mit einer erhöhten Rate an Mehrlingsschwangerschaften einher. Eine Publikation der Europäischen Gesellschaft für menschliche Reproduktion und Embryologie berichtete 2009 von einer Rate an Mehrlingsschwangerschaften von 21.8 % bei der Analyse von über 418.111 IVF-Zyklen (Nyboe Andersen et al. 2009). Demgegenüber steht die 1985 postulierte Hellin-Hypothese, die von einer Häufigkeit von 1:80, entsprechend 1.25 % für spontane Zwillingschwangerschaften und $1:80^2$ für Drillinge ausgeht. (Vijayaraghavan 2021). Mehrlingsschwangerschaften sind mit erhöhten Risiken für Frühgeburt, Gestationsdiabetes und fetale Wachstumsrestriktion assoziiert (Qin et al. 2015).

Die für die Quantifizierung des Erfolgs von bei Kinderwunschtherapien relevanten Kenngrößen sind die positive-pregnancy-test-rate (PPTR, Rate an positiven Schwangerschaftstests im Verhältnis zur Zahl der Therapiezyklen), die pregnancy-loss-rate (PLR, Fehlgeburtsrate) und die baby-take-home-rate (BTHR, Lebendgeburtsrate). Für die BTHR wird auch der Begriff der

live-birth-rate (LBR) verwendet. Anstelle der Bezeichnung positive-pregnancy-test-rate ist auch pregnancy-rate (Schwangerschaftsrate) gebräuchlich (Peuranpää et al. 2020).

Ein weiterer auf Basis von anamnestischen Daten ermittelter Parameter ist die sogenannte habituelle Abortneigung. Der Begriff der habituellen Abortneigung (englisch „recurrent miscarriage“) wird von der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) als das Auftreten von drei oder mehr konsekutiven Fehlgeburten definiert. Die American Society for Reproductive Medicine (ASRM) definiert bereits zwei oder mehr klinische Fehlgeburten als habituelle Abortneigung (Homer 2019).

1.7. Fertilitätsbezogene Einflussfaktoren

Das Alter von Frauen hat maßgeblichen Einfluss auf die Fertilität. So ist ein höheres Alter mit niedrigeren Lebendgeburts- und höheren Abortraten assoziiert (Leridon 2004; Quenby et al. 2021).

Mit zunehmendem Alter nimmt die ovarielle Reserve ab, welche sich durch die Messung des Anti-Müller-Hormons (AMH) quantifizieren lässt. Das AMH wird in den Granulosazellen heranreifender Eizellen im Ovar produziert. Die AMH-Konzentration erlaubt die Abschätzung des Erfolgs einer ovariellen Stimulation und des zu erwartenden Alters bei Auftreten der Menopause (Moolhuijsen und Visser 2020). Erhöhte AMH-Konzentrationen sind ein diagnostischer Hinweis auf das Vorliegen eines polyzystischen Ovarialsyndroms (PCOS), welches ebenfalls mit einer verringerten Fertilität assoziiert ist (Barbosa et al. 2016; Mohammad und Seghinsara 2017).

Weiterhin beeinflusst der body mass index (BMI) die fertilitätsbezogenen Kenngrößen. Maheshwari et al. zeigten in einer Metaanalyse von 21 Studien, dass übergewichtige und adipöse Frauen, definiert als $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$, im Vergleich zu Frauen mit einem BMI von $20\text{--}25 \text{ kg/m}^2$, signifikant niedrigere Schwangerschaftsraten nach ART aufwiesen. Weiterhin konnten sie zeigen, dass adipöse Frauen, definiert als $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, im Vergleich zu Frauen mit einem $\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ ein höheres Fehlgeburtsrisiko hatten (Maheshwari et al. 2007). Weitere Studien konnten diese Beobachtungen bestätigen (Metwally et al. 2008; Bellver et al. 2010).

Die Endometriose ist mit einer geschätzten Prävalenz von 6 bis 10 % in der Allgemeinbevölkerung eine sehr häufige Erkrankung mit starkem fertilitätsbezogenem Einfluss. Es wird angenommen, dass die Endometriose unter anderem durch anatomische und endokrine Veränderungen die Fertilität negativ beeinflusst (Bulletti et al. 2010). Eine Metaanalyse von 2020, in die 15 Studien inkludiert wurden, dass Endometriose bei Frauen mit Extrauteringraviditäten (EUG) signifikant häufiger vorlag (Yong et al. 2020).

Als weitere fertilitätsbeeinträchtigende Einflussfaktoren wurden Hypothyreose, Insulinresistenz, Rauchen, Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin-Mutation, vorausgegangene Infektion mit Chlamydia trachomatis und pathologisches Spermogramm identifiziert.

Das Vorliegen einer Insulinresistenz bei Schwangerschaften nach ART ist mit einem erhöhten Fehlgeburtsrisiko verbunden (Tian et al. 2007). In einer großen Metaanalyse von 21 Studien war Tabakrauchen signifikant mit erniedrigter PPTR und LBR sowie erhöhter PLR und Rate an EUG vergesellschaftet (Waylen et al. 2009).

Sowohl die Faktor-V-Leiden-Mutation als auch die Prothrombin-Mutation werden zu den thrombophilen Risikomutationen gezählt. Bei beiden Mutationen wird vermutet, dass sie bei Kaukasierinnen mit habituellen Abortneigungen assoziiert sind (Gao und Tao 2015; Eslami et al. 2020). Andere Autoren konnten in aktuellen Publikationen diesen Zusammenhang nicht bestätigen und sprechen sich gegen die Testung angeborener thrombophiler Risikomutationen bei Frauen mit habitueller Abortneigung aus (Vomstein et al. 2021; Shehata et al. 2022). Auch aktuelle nationale Leitlinien zur Diagnostik bei Frauen mit habitueller Abortneigung empfehlen keine Testung auf diese Mutationen (Giouleka et al. 2023).

Chlamydia trachomatis, ein Erreger der unter anderem Infektionen des Urogenitaltrakts verursacht, ist ein weltweit verbreitetes sexuell übertragbares Bakterium, welches zu 80 % asymptomatische Infektionen auslöst. Der serologische Nachweis von Immunglobulin-G-Antikörpern gegen Chlamydia trachomatis, entsprechend einer überstandenen Chlamydieninfektion, ist mit tubarer Infertilität und einem erhöhten Risiko für EUG assoziiert (Stephens et al. 2011).

1.8. Einfluss des vWS auf Schwangerschaftsverläufe und Entbindungen

Während der Schwangerschaft erfolgt ein physiologischer Anstieg der Plasmakonzentration von Gerinnungsfaktoren, darunter auch des vWF. Dieser Anstieg ist sowohl bei gesunden Frauen als auch bei Frauen mit vWS zu beobachten, die maximal erreichten vWF:Ag-Werte und vWF-Aktivität sind bei letzteren in absoluten Zahlen jedoch deutlich niedriger (Castaman und James 2019). Das vWF:Ag, die vWF-Aktivität und der Faktor VIII steigen bis zur Geburt an und fallen danach rapide ab (James et al. 2015). Bei Frauen mit vWS unterscheidet sich das Ausmaß des Anstiegs stark in Abhängigkeit des vWS-Typs. Aber auch innerhalb des vWS-Typ 1 sind generelle Aussagen aufgrund der Heterogenität der Erkrankung schwierig. Frauen mit vWS-Typ 1 erreichen im dritten Semester häufig vWF:Ag-Konzentrationen und vWF-Aktivitäten, die mit denen von Gesunden außerhalb einer Schwangerschaft vergleichbar sind (Castaman 2013). Ob Frauen mit vWS ein erhöhtes Risiko für präpartale Blutungsereignisse

und postpartalen Hämorrhagie (PPH) aufweisen und wie hoch dieses ist, wird kontrovers diskutiert (Castaman und James 2019)

In einer britischen Studie wurde mit 33% eine hohe Inzidenz von Blutungsereignissen während des ersten Trimesters bei 84 Schwangerschaften von Frauen mit vWS beschrieben (Kadir et al. 1998). Andere Studien konnten keine erhöhte Inzidenz von präpartalen Blutungsereignissen bei Frauen mit vWS gegenüber einer Kontrollgruppe nachweisen (Siboni et al. 2009; Sladič et al. 2022).

Der Anstieg der Gerinnungsfaktoren wird als physiologische Anpassung an die Geburt und die Gefahr einer PPH interpretiert. Die häufigste Definition der PPH beschreibt einen peripartalen Blutverlust von ≥ 500 ml nach vaginaler Geburt und ≥ 1000 ml nach Sectio (Castaman und James 2019). Die Inzidenz der PPH, als weltweit wichtigster maternaler Todesursache, nimmt weltweit in Industrienationen zu (Knight et al. 2009; Rossen et al. 2010; van Stralen et al. 2016; Nyfløt et al. 2017).

Eine retrospektive Analyse von 4067 Schwangerschaften und Entbindungen von Frauen mit vWS ermittelte ein über zehnfach höheres Risiko für präpartale Blutungsereignisse, zehnfach höhere Mortalität, ein fünffach höheres Transfusionsrisiko, sowie signifikant höhere Inzidenzen von PPH mit 6% bei Frauen mit vWS verglichen mit 4% in der Allgemeinbevölkerung. (James und Jamison 2007).

Eine signifikant höhere Prävalenz der PPH bei Frauen mit vWS wurde auch von anderen Autoren beschrieben (Kouides et al. 2000; Kirtava et al. 2003; Sladič et al. 2022).

Eine andere Studie konnten keine erhöhten Inzidenzen von PPH bei Frauen mit vWS nachweisen (Siboni et al. 2009). In einer französischen Studie beschrieben die Autoren eine niedrige Inzidenz von PPH bei Frauen mit vWS und postulierten, dass der Einfluss des vWS auf die PPH nach Adjustierung für andere Risikofaktoren gering sei (Xu et al. 2019)

Ob ein Zusammenhang zwischen spontanen Aborten und dem vWS besteht, ist auf Grundlage der vorhandenen Studienlage nicht beurteilbar (Castaman und James 2019).

Es existieren mehrere retrospektive fragebogenbasierte Studien, welche die Abortraten von Frauen mit und ohne vWS verglichen haben. Diese Studien konnten keine höhere Rate an Fehlgeburten bei Frauen mit vWS aufzeigen (Kirtava et al. 2003; Shahbazi et al. 2012; Skeith et al. 2017). Eine iranische Studie mit 182 Frauen mit vWS Typ 3 konnte ebenfalls keine erhöhten Abortraten gegenüber der Normalbevölkerung nachweisen (Lak et al. 2000). Die in der Forschung zum vWS überwiegend geäußerte Meinung ist, dass es keinen signifikanten Einfluss des vWS auf die Fertilität von Frauen gibt (Kujovich 2005; James und Jamison 2007; Lipe et al. 2011).

1.9. Fragestellung der Arbeit

Ein möglicher Einfluss des vWS auf die Fertilität von Frauen ist ein bisher wenig untersuchtes Thema. Die Datenlage bezüglich eines möglichen Zusammenhangs von vWS und präpartalen Blutungen ist inkonsistent.

Die Anzahl von verfügbaren Studien und Stichprobenumfängen bezüglich vWS und der Inzidenz von spontanen Aborten ist gering und erlaubt kein abschließendes Urteil.

Die Grundlage der vorliegenden retrospektiven Arbeit bildet eine zwischen Januar 2010 und Dezember 2019 durchgeführte verdachtsunabhängige Untersuchung auf das Vorliegen eines vWS bei Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch.

Das Ziel ist die Untersuchung eines möglichen Einflusses des vWS auf die Fertilität, Schwangerschaft und Entbindung bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch.

Die Bearbeitung dieser Fragestellung anhand einer Risikokohorte für negative Schwangerschaftsoutcomes bietet sich insbesondere im kontrollierten Setting eines Kinderwunschzentrums an.

2. Methoden

2.1. Auswahl der Probanden

2.1.1. Auswahl der Patientinnen mit vWS

Die Grundlagen für die Analysen in der vorliegenden Dissertation bilden die von Januar 2010 bis Dezember 2019 erhobenen Laborparameter von Patientinnen, die im Praxiszentrum Frauenheilkunde (PZF) Rostock aufgrund eines unerfüllten Kinderwunsches vorstellig wurden. In diesem Zeitraum wurde bei 4209 Patientinnen mit Erstvorstellung eine umfassende Labordiagnostik veranlasst, welche die Abklärung eines vWS einschloss.

Dabei wurden zum gleichen Zeitpunkt das vWF:Ag, die Aktivität des vWF mittels Ristocetin-Cofaktor-Aktivität (vWF:RCo), und die Aktivität des Faktor-VIII gemessen. Die vWS-spezifische Diagnostik erfolgte durch das Medizinische Labor Rostock. Bei pathologisch erniedrigten Werten wurden die Gerinnungstests im Sinne einer Bestätigungsdagnostik wiederholt. In diesen Fällen wurde die Messung von vWF:Ag, vWF:RCo und Faktor-VIII-Aktivität in die Analyse mit einbezogen, bei der die niedrigste vWF-Aktivität gemessen wurde. Von 4209 Patientinnen konnten 69 Patientinnen mit einem vWF:Ag von ≤ 50 IU/dl ermittelt werden und zusätzlich 40 Patientinnen, deren vWF:RCo isoliert bei ≤ 50 IU/dl lag.

Innerhalb der Patientinnen mit vWF:Ag von ≤ 50 IU/dl lag das vWF:Ag bei vier Patientinnen bei < 30 IU/dl. Bei diesen vier Patientinnen betrug auch die vWF:RCo weniger als 30 IU/dl. Bei den Patientinnen mit Willebrand-Aktivitätswerten von ≤ 50 IU/dl konnten zwei Patientinnen mit isoliert erniedrigten Aktivitätswerten von < 30 IU/dl identifiziert werden.

Weiterhin wurden bei allen Patientinnen, bei denen ein vWF:RCo/vWF:Ag Quotient von $< 0,7$ vorlag, überprüft, ob ein vWS anamnestisch bekannt war. Grundlage dafür bildete die Dokumentation des PZF, in welcher Vorerkrankungen beim Erstgespräch mit einer Fachärztin oder einem Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe erfragt und im Programm M1 Pro erfasst wurden, wodurch nochmals sieben Patientinnen für die weiteren Analysen eingeschlossen werden konnten.

Die Diagnose des vWS erfolgte retrospektiv unter Berücksichtigung der 2021 von James et al. und den nationalen und internationalen Dachverbänden ASH, ISTH, NHF und WFH publizierten Richtlinien. Hierin wird die Diagnose bei einem vWF:Ag < 30 IU/dl oder einem vWF:Ag oder einer vWF-Aktivität zwischen 30 und 50 IU/dl im Falle einer auffälligen Blutungsanamnese empfohlen (James et al. 2021). Eine auffällige Blutungsanamnese kann trotz zugrundeliegender Blutungsneigung fehlen, falls eine betroffene Person bisher nicht einer Situation mit erhöhtem Blutungsrisiko wie z.B. einer Zahnextraktion ausgesetzt war. Aus diesem Grund und aufgrund fehlender Daten zur Blutungsanamnese wurden auch Probandinnen mit Werten zwischen 30 und ≤ 50 IU/dl in die Analyse eingeschlossen. Das Blutgruppenmerkmal wurde in der vorliegenden Arbeit analog zur Leitlinienempfehlung bei der

Diagnose nicht berücksichtigt, obwohl bekannt ist, dass bei Blutgruppe 0 die VWF-Ag-Werte um ca. 25% niedriger liegen (Ward et al. 2020, James et al. 2021).

Von den 116 Patientinnen mit pathologischen vWF-Ergebnis wurden 13 Patientinnen aufgrund fehlender Wiedervorstellung im Kinderwunschzentrum nach Erstvorstellung („drop out“) ausgeschlossen.

Somit konnten 103 Patientinnen für weitere Analysen in der nachfolgend als „vWS-Gruppe“ bezeichneten Kohorte eingeschlossen werden. Patientinnen mit vWF:Ag oder vWF-Aktivität von ≤ 50 IU/dl wurden retrospektiv als vWS-Typ 1 klassifiziert, sofern kein vorbekannter abweichender vWS-Typ vorlag. Die Verteilung der Patientinnen innerhalb der vWS-Gruppe in Bezug auf den Typ des vWS ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Übersicht über die Verteilung der Patientinnen auf die Typen des vWS innerhalb der vWS-Gruppe; vWS = von-Willebrand-Syndrom, * = nicht genauer klassifiziert

| vWS-Typ | Anzahl der Patientinnen |
|----------------|--|
| 1 | 93 |
| 1c | 2 |
| 2A | 4 |
| 2N | 2 |
| 2* | 2 |

2.1.2. Auswahl der Kontrollgruppe

Entsprechend eines 1:2 Matchings wurden den 103 vWS-Patientinnen 206 Kinderwunschpatientinnen ohne vWS (vWF:Ag und vWF:RCo > 50 IU/dl) als Kontrollen unter Verwendung folgender Matching-Kriterien zugeordnet:

Alter bei Erstvorstellung sowie Vorstellung im PZF Rostock wegen unerfüllten Kinderwunsches. Einschlusskriterium war weiterhin ein vollständiges Follow up mit im Fall einer erfolgreichen Realisierung des Kinderwunsches nachfolgender Entbindung an der UFK Rostock.

Dafür wurden bei 4209 Patientinnen, die zwischen Januar 2010 bis Dezember 2019 im PZF vorstellig wurden, anhand von Geburtsdatum und Datum der Erstvorstellung das Alter bei Erstvorstellung ermittelt. Anschließend wurden für jede Patientin mit vWS zwei Patientinnen mit exakt gleichem Alter bei Erstvorstellung zufällig gezogen. Bei unvollständigem Follow up wurden jeweils eine weitere Patientin mit gleichem Alter bei Erstvorstellung zufällig gezogen.

Wurde bei diesem Vorgehen eine Patientin mit Entbindung außerhalb der UFK Rostock nach Erstvorstellung für die Kontrollgruppe ausgewählt, wurden weitere altersgematchte Patientinnen zufällig gezogen, bis eine Patientin mit Lebendgeburt an der UFK Rostock ermittelt und eingeschlossen werden konnte.

2.2. Vergleich der Gruppen und Teilgruppen

In Abhängigkeit der Fragestellungen (Reproduktionsanamnese bei Erstvorstellung, Outcome der Kinderwunschbehandlung, Outcome der Schwangerschaft und Entbindung) bzw. der zugehörigen auszuwertenden Parameter wurden unterschiedlich große Teilstichproben analysiert (Abbildung 2).

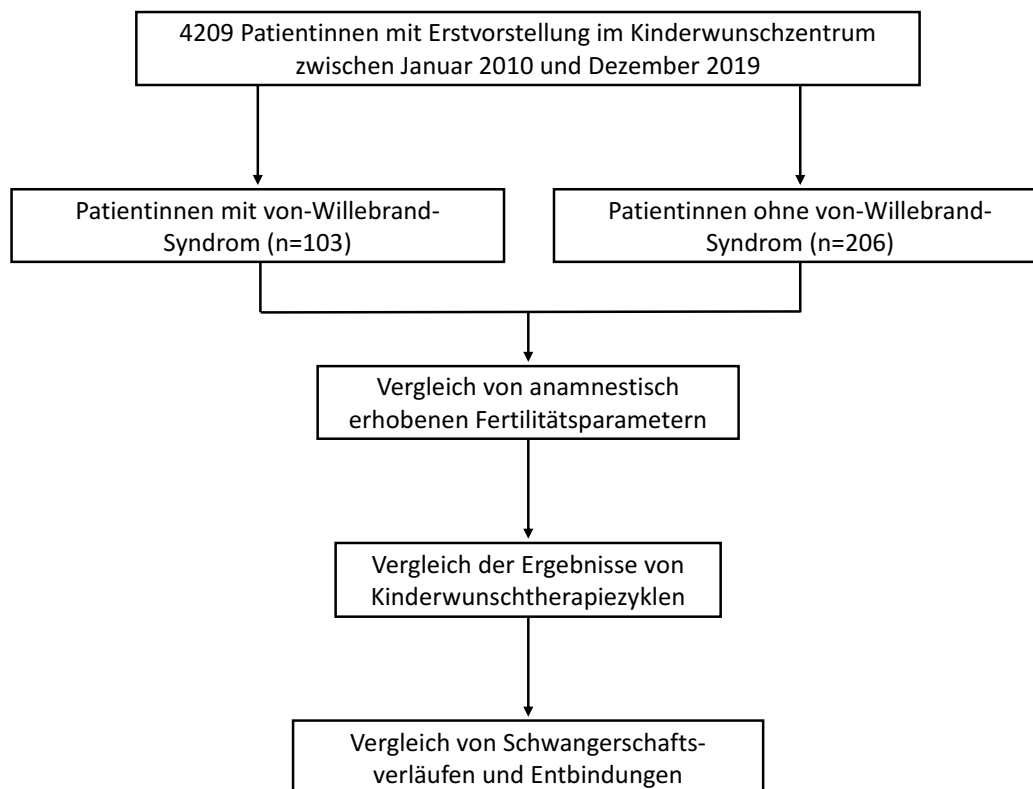


Abbildung 2: Schematische Darstellung der analysierten Patientinnengruppen und der durchgeführten Vergleiche zwischen Patientinnen mit und ohne von-Willebrand-Syndrom, welche sich mit unerfülltem Kinderwunsch zwischen Januar 2010 und Dezember 2019 im Praxiszentrum Frauenheilkunde Rostock vorgestellt haben und verdachtsunabhängig auf Vorliegen eines von-Willebrand-Syndrom gescreent wurden.

2.2.1. Vergleich der Patientinnen bei Erstvorstellung im Kinderwunschzentrum

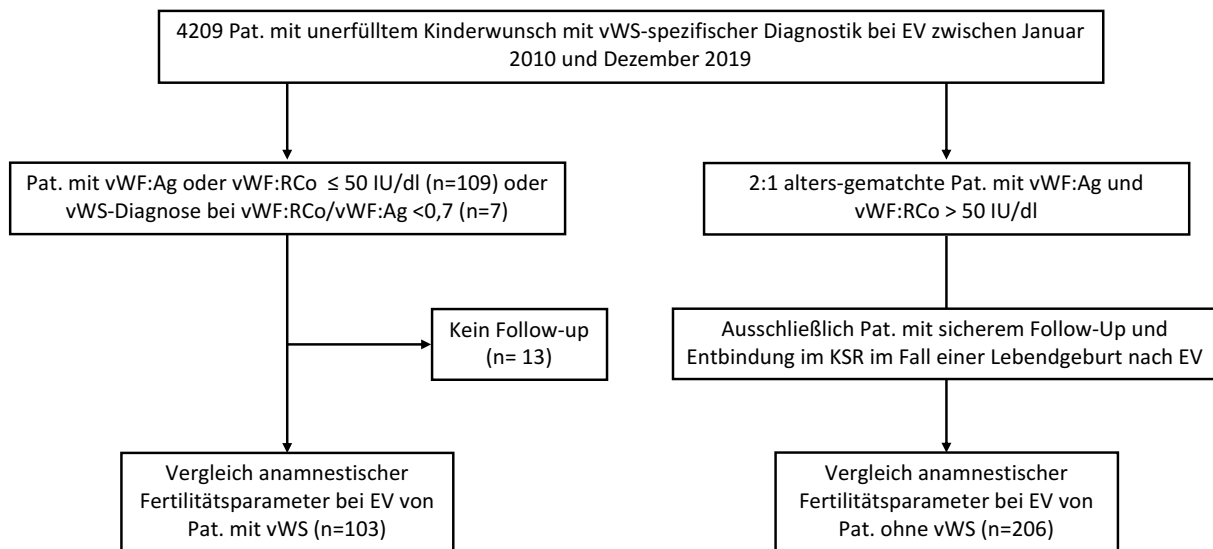


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Selektion von Patientinnen mit und ohne von-Willebrand-Syndrom, welche sich mit unerfülltem Kinderwunsch zwischen Januar 2010 und Dezember 2019 im Praxiszentrum Frauenheilkunde Rostock vorgestellt haben und verdachtsunabhängig auf Vorliegen eines von-Willebrand-Syndroms gescreent wurden. Pat. = Patientinnen, EV = Erstvorstellung, vWS = von-Willebrand-Syndrom, vWF:Ag = von-Willebrand-Faktor-Antigen Wert, vWF:RCo = von-Willebrand-Faktor-Ristocetin-Cofaktor-Aktivität

Die Daten der Patientinnen wurden digital über das Programm M1 Pro des Herstellers CGM abgefragt und in pseudonymisierter Form zur Verfügung gestellt. Bei Erstvorstellung im Kinderwunschzentrum wurde von den Patientinnen zusammen mit ihrem Partner ein anamnestischer Fragebogen mit folgenden Angaben ausgefüllt: Anzahl vorausgegangener Schwangerschaften und Geburten, Aborte einschließlich Extrauterin graviditäten und Abruptiones, sowie Informationen zu vorbestehenden Erkrankungen, zu stattgefundenen Operationen und zur Genussmittelanamnese. Im Anschluss erfolgte ein Anamnesegegespräch sowie eine transvaginale Sonographie durchgeführt von einer Fachärztin oder einem Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe.

In Abhängigkeit von Vorerkrankungen und Operationen wurden Vorbefunde der jeweiligen Patientin von den Behandlern des Kinderwunschzentrums eingeholt. Das anamnestische Vorliegen von Endometriose und Hypothyreose wurde anhand der im Programm M1 Pro vorgenommen Notizen und hinterlegten externen Befunden dokumentiert. Es wurde bei Endometriose nicht nach Schweregrad unterschieden. Als Hypothyreose wurde in der vorliegenden Arbeit jeglicher Zustand definiert, in dem eine Therapie mit L-Thyroxin erfolgte. Die bei Erstvorstellung ermittelten TSH-, fT3- und fT4-Werte wurden nicht berücksichtigt. Ebenfalls im Rahmen des Anamnesegegesprächs wurde erfragt, ob zur Abklärung einer möglichen tubaren Sterilität eine Chromopertubation oder HysteroKontrastmittelsonografie

durchgeführt wurde. Jede Abweichung einer prompten Durchgängigkeit wurde in der vorliegenden Arbeit als tubarer Sterilitätsfaktor gewertet. Bei Vorliegen einer anamnestische EUG wurde diese als tubarer Sterilitätsfaktor interpretiert, unabhängig davon, ob ein Test auf tubare Sterilität durchgeführt wurde.

Das PCOS wurde anhand der Kriterien der europäischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Embryologie und der amerikanischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin diagnostiziert (Franks 2006).

Die Laboruntersuchungen erfolgten durch das Medizinische Labor Rostock. Alle Patientinnen erhielten eine HbA1c-Messung. Werte $\geq 6,1\%$ oder eine vorbestehende Diagnose eines Diabetes mellitus wurden als Insulinresistenz gewertet.

Die Messungen der AMH-Werte basierten auf verschiedenen Assays mit unterschiedlichen oberen Grenzwerten von 20 $\mu\text{g/l}$ beziehungsweise 23 $\mu\text{g/l}$. Für die Auswertung wurden alle AMH-Werte $\geq 20 \mu\text{g/l}$ zusammengefasst.

Antikörper-Positivität gegen Chlamydia trachomatis wurde definiert als ein IgG-Serumkonzentration $> 10 \text{ IU/ml}$.

Weiterhin wurde bei allen Patientinnen ein funktioneller Test auf eine aktivierte-Protein-C-Resistenz (APC-Resistenz) durchgeführt, ein Screeningtest auf die Faktor-V-Leiden-Mutation. Dabei wird die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) mit und ohne Zugabe von aktiviertem Protein C gemessen und ein Quotient zwischen beiden Werten ermittelt (Castoldi und Rosing 2010).

Im Falle eines auffälligen Tests mit einem Ergebnis von $< 2,2$ schloss sich eine molekulargenetische Diagnostik durch das MVZ Humangenetik und Molekularpathologie in Rostock an.

Alle Patientinnen erhielten eine molekulargenetische Untersuchung auf das Vorliegen einer G20210A Prothrombin-Mutation.

Bei Erstvorstellung im Kinderwunschzentrum wurde bei den Partnern ein Spermiogramm erstellt. In Einzelfällen wurde aufgrund einer bereits kürzlich erfolgten externen Erstellung eines Spermiogramms auf die erneute Durchführung verzichtet. Jedes von Normozoospermie abweichende Ergebnis wurde als pathologisches Spermiogramm definiert.

Genaue Angaben zur Dauer des Kinderwunsches waren aufgrund ungenauer Dokumentation nicht möglich.

Anhand der bei Anamnese mittels Fragebogen erhobenen Anzahl der bisherigen Schwangerschaften und Geburten wurde die Prävalenz von primärer Sterilität in beiden Gruppen ermittelt. Primäre Sterilität wurde definiert als Zustand, dass eine Frau trotz regelmäßigem ungeschützten Geschlechtsverkehrs nicht schwanger werden konnte. Davon abzugrenzen ist die sekundäre Sterilität, bei der zu einem früheren Zeitpunkt mindestens eine Konzeption auftrat (Ludwig et al. 2020).

Die Abortraten innerhalb der Gesamtkohorten wurden ermittelt, indem die Anzahl aller Aborte innerhalb einer Gruppe durch die Anzahl aller eingetretenen Schwangerschaften geteilt wurde. Habituelle Abortneigung wurde anhand der aktuellen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten der DGGG als Zustand von drei oder mehr konsekutiven Aborten definiert (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) 2022).

2.2.2. Vergleich der Patientinnen mit Kinderwunschtherapien

82 Patientinnen mit und 175 ohne vWS erhielten mindestens einen Kinderwunschtherapiezyklus am Kinderwunschzentrum Rostock (Abbildung 4).

Für jeden durchgeführten Kinderwunschtherapiezyklus wurde mit Hilfe der Software MediTEX IVF das angewendete Verfahren und das Ergebnis erfasst. Die Typisierung der Patientinnen mit vWS und Kinderwunschtherapie ist in Tabelle 3 dargestellt.

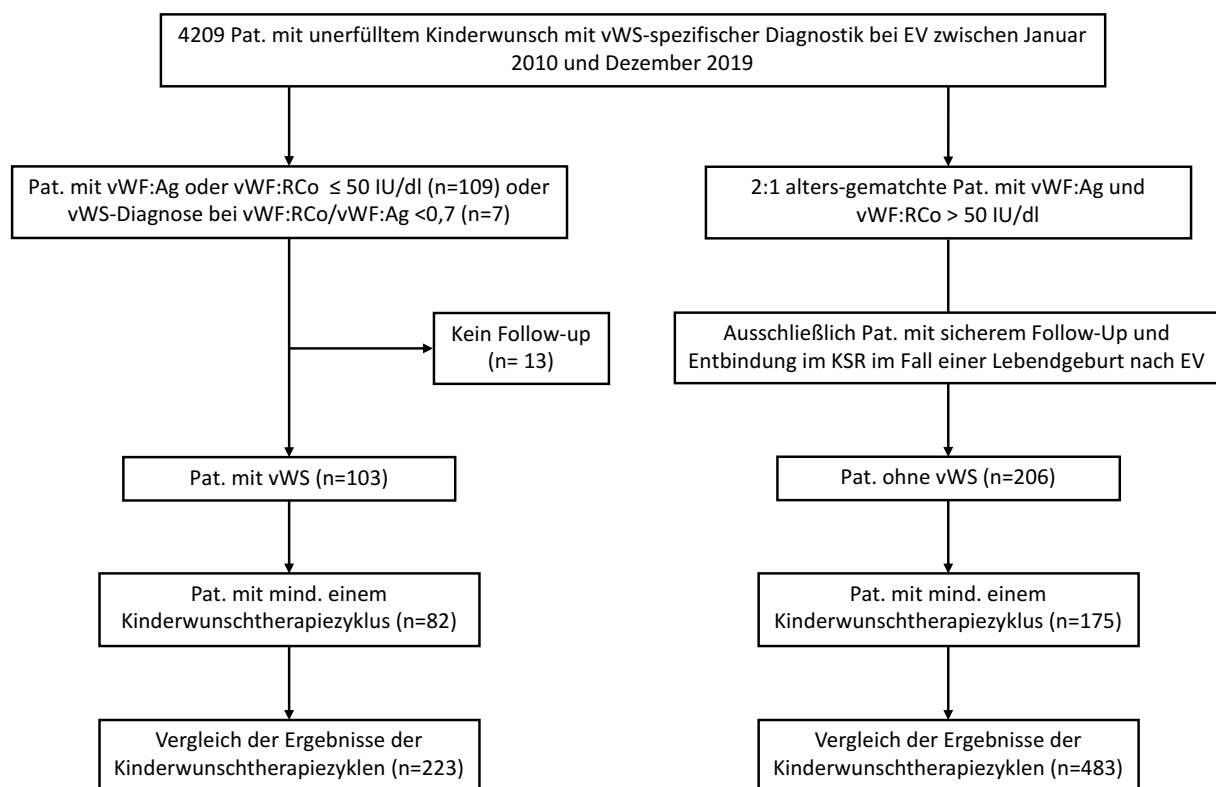


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Selektion von Patientinnen mit und ohne von-Willebrand-Syndrom, die sich zwischen Januar 2010 und Dezember 2019 mit unerfülltem Kinderwunsch vorstellten und mindestens einen Kinderwunschtherapiezyklus im Kinderwunschzentrum Rostock durchführen ließen und verdachtsunabhängig auf Vorliegen eines von-Willebrand-Syndroms gescreent wurden; Pat. = Patientinnen, EV = Erstvorstellung, vWS = von-Willebrand-Syndrom, vWF:Ag = von-Willebrand-Faktor-Antigen, vWF:RCo = von-Willebrand-Faktor-Ristocetin-Cofaktor-Aktivität

Tabelle 3: Übersicht über die Verteilung der Patientinnen mit vWS die mindestens einen Kinderwunschtherapiezyklus durchführen ließen auf die verschiedenen Typen des vWS, auf die Typen des vWS innerhalb der vWS-Gruppe; vWS = von-Willebrand-Syndrom, * = nicht genauer klassifiziert

| vWS-Typ | Anzahl der Patientinnen |
|----------------|--------------------------------|
| 1 | 75 |
| 1c | 2 |
| 2A | 2 |
| 2N | 2 |
| 2* | 1 |

Zu beachten ist, dass aufgrund der Tatsache, dass nicht alle Patientinnen eine Kinderwunschtherapie erhielten, die Kontrollgruppe nicht mehr wie in 2.2.1 nach Alter gematcht ist.

Für die Abschätzung des reproduktionsmedizinischen Outcomes wurden die Parameter PPTR, PLR und BTHR individuell für jede Patientin berechnet (Tabelle 4).

Hinsichtlich der Methoden der Kinderwunschbehandlung wurden IVF und ICSI den ART-Verfahren und IUI und alleinige ovarieller Stimulation mit Verkehr zum optimalen Zeitpunkt (VZO) den Non-ART-Verfahren zugeordnet. Im Falle homologer Therapie wurde der Samen des Partners bei heterologer Therapie Samen aus einer Samenbank verwendet. In geringem Maße wurden auch heterologe Therapiezyklen in der vorliegenden Arbeit inkludiert.

Tabelle 4: Berechnung der fertilitätsspezifischen Kenngrößen

PPTR = Positive-Pregnancy-Test-Rate, PLR = Pregnancy-Loss-Rate, BTHR = Baby-Take-Home-Rate

| Kenngrößen | Berechnung |
|-------------------|--|
| PPTR | Quotient aus Anzahl an Therapiezyklen mit positivem β -HCG-Test und Anzahl aller Therapiezyklen |
| PLR | Quotient aus Anzahl an Therapiezyklen, die in einem Abort oder intrauterinen Fruchttod resultieren und Anzahl aller Therapiezyklen mit positivem β -HCG-Test |
| BTHR | Quotient aus Anzahl der Therapiezyklen, die in einer Lebendgeburt resultieren und Anzahl aller Therapiezyklen |

2.2.3. Vergleich der Patientinnen mit Lebendgeburt an der UFK Rostock

Zur Untersuchung des Einflusses des vWS auf Schwangerschafts- und Geburtsverläufe wurden die Patientinnen selektiert, die nach Erstvorstellung im Kinderwunschzentrum

mindestens eine Lebendgeburt an der UFK Rostock hatten. Eingeschlossen wurden sämtliche Schwangerschaften, die im Datenverarbeitungssystem des Kinderwunschzentrums und des KSR bis Oktober 2021 eingetreten sind (Abbildung 5).

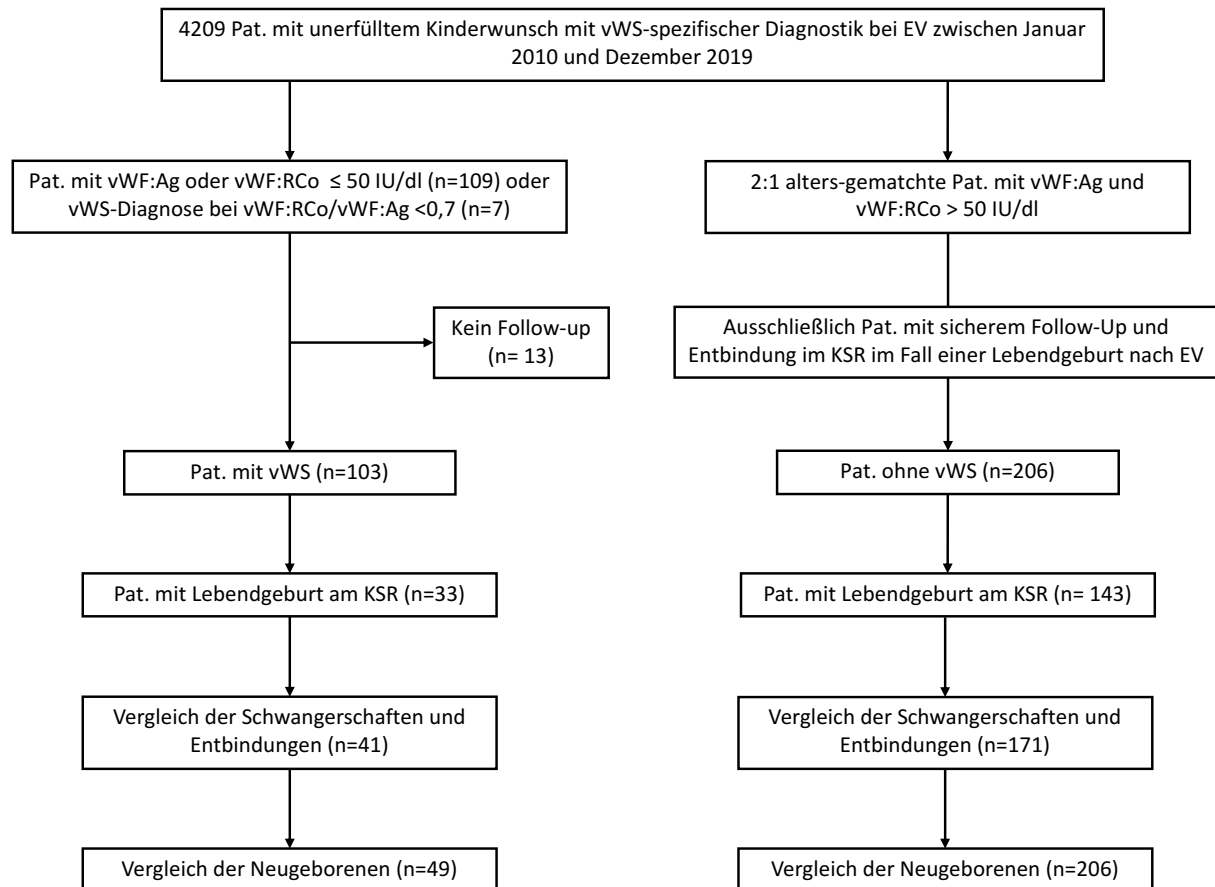


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Selektion von Patientinnen mit und ohne von-Willebrand-Syndrom, welche sich mit unerfülltem Kinderwunsch zwischen Januar 2010 und Dezember 2019 im Praxiszentrum Frauenheilkunde Rostock vorgestellt haben und verdachtsunabhängig auf Vorliegen eines von-Willebrand-Syndroms gescreent wurden, bezüglich des Vergleichs der Ergebnisse von Schwangerschaften und Entbindungen an der UFK am Klinikum Südstadt Rostock (KSR) und Kenngrößen der Neugeborenen; Pat. = Patientinnen, EV = Erstvorstellung, vWS = von-Willebrand-Syndrom, vWF:Ag = von-Willebrand-Faktor-Antigen Wert, vWF:RCo = von-Willebrand-Faktor-Ristocetin-Cofaktor-Aktivität

Zur Erfassung relevanter Informationen zum Schwangerschaftsverlauf wurde pseudonymisiert auf Daten des Dokumentationssystems des PZF (CGM M1 Pro) und der UFK (ClinicCentre) zugegriffen. Als präpartales Blutungsereignis wurde jede Blutung während der Schwangerschaft ohne Unterscheidung von Blutungsstärke und -dauer definiert.

Folgende Angaben wurden unter Verwendung der Geburtsprotokolle der UFK Rostock bereit gestellt: geschätzter Blutverlust bei Entbindung, 5-Minuten- und 10-Minuten-APGAR, Geburtsgewicht, Geburtsgröße, Geschlecht, das Vorliegen einer Small-for-Gestational-Age-Situation (SGA) bzw. Large-for-Gestational-Age-Situation (LGA), Entbindungsmodus, Geburtsverletzungen, die postpartale stationäre Verweildauer, Hämoglobinwert (Hb) bei

Entlassung, das Vorliegen einer Placenta praevia, Schwangerschaftsdauer in Tagen und der Aufenthalt auf der neonatalen Intensivstation.

Weiterhin wurden Daten zu Therapien bei Blutungsereignissen in der vWS-Gruppe über ClinicCentre und Akten der Gerinnungsambulanz des Klinikum Südstadt Rostock ermittelt.

Bei der Dokumentation der postpartalen stationären Verweildauer wurde der Tag der Entbindung nicht mitgezählt.

In der vorliegenden Arbeit wurde jede Schwangerschaft mit Entbindung vor der abgeschlossenen 37. Schwangerschaftswoche post menstruationem als Frühgeburt definiert. Innerhalb der Subgruppen mit vaginaler Entbindungen wurde die Häufigkeit von Geburtsverletzungen verglichen, wobei Art und Schweregrad der Geburtsverletzungen nicht erfasst wurde. Es existieren international unterschiedliche Definitionen der PPH. Die WHO definiert eine PPH als ein Blutverlust von ≥ 500 ml innerhalb von 24 h nach Entbindung (Tunçalp et al. 2013). Die AWMF-Leitlinie „Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie“ der DGGG empfiehlt die Diagnose bei einem Blutverlust von ≥ 500 ml bei vaginalen Entbindungen und ≥ 1000 ml bei Sectio innerhalb von 24 h post partum. In der vorliegenden Arbeit wurde die PPH entsprechend den Empfehlungen der DGGG definiert. Von der primären postpartalen Hämorrhagie wird die sekundäre postpartale Hämorrhagie abgegrenzt, die einen erhöhten Blutverlust zwischen 24 Stunden bis 12 Wochen post partum bezeichnet (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) 2022). In der vorliegenden Arbeit wurde nur die Inzidenz der primären postpartalen Hämorrhagie untersucht.

Angaben bezüglich schwangerschaftsinduzierter Hypertonie (SIH), Präeklampsie und Gestationsdiabetes wurden der Dokumentation der Intensivschwangerenbetreuung der UFK sowie den Geburtsprotokollen entnommen. Es wurde keine Differenzierung zwischen diätisch und medikamentös therapiertem Gestationsdiabetes vorgenommen.

SGA wurde definiert als bei Entbindung gemessenes Geburtsgewicht, welches in Bezug auf Geschlecht und Schwangerschaftsdauer unterhalb der zehnten Perzentile lag. Analog wurde LGA als ein Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile in Bezug auf Geschlecht und Schwangerschaftsdauer definiert (Voigt et al. 2006).

2.3. Statistische Auswertung

Die Daten wurden mittels der Software „SQLPro for SQLite“ dokumentiert.

Die statistischen Analysen wurden mit der Open-Source-Software „RStudio“ Version 2023.03.0 durchgeführt. Die Visualisierung der Daten erfolgte mithilfe des Pakets „ggplot2“ in RStudio (Wickham 2016). Grundsätzlich wurde bei Gruppenvergleichen von metrischen Parametern das geeignete Testverfahren in Abhängigkeit der Ergebnisse der Tests auf Normalverteilung und Varianzhomogenität (Homoskedastizität) gewählt.

Dafür wurden die Daten nach Gruppe und in ihrer Grundgesamtheit mittels Histogramms visualisiert und per Shapiro-Wilk-Test auf Vorliegen einer Normalverteilung überprüft. Weiterhin wurden metrische Parameter mittels Levene-Tests auf Varianzhomogenität getestet.

Der Vergleich von binär codierten Daten zwischen zwei Gruppen im Sinne einer 2x2-Feldertafel erfolgte mittels exaktem Test nach Fisher (Warner 2013). Als Maß der Effektstärke wurde jeweils die Odds-Ratio mit 95%-Konfidenzintervall berechnet. Als Lage- und Streuungsmaße wurden bei metrischen Variablen mit fehlender Normalverteilung der Median und der Interquartilsabstand verwendet und mithilfe des Mann-Whitney-U-Test bzw. Kruskal-Wallis-Test auf Gruppenunterschiede getestet. Für post-hoc-Analysen im Anschluss an Kruskal-Wallis-Tests wurde der Dunn-Test durchgeführt. Metrische Variablen mit Normalverteilung wurden mit dem T-Test für unabhängige Stichproben auf Gruppenunterschiede getestet und mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Zur Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen kategorialen Variablen wurden einfache und multiple logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Zusammenhänge zwischen metrisch skalierten Parametern wurden unter

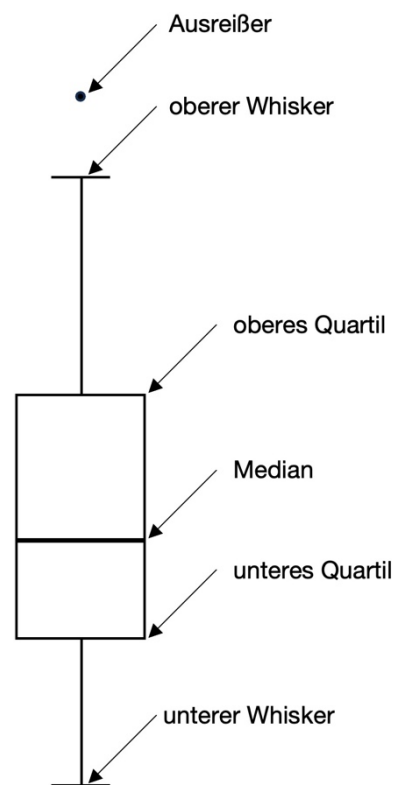


Abbildung 6: Schematische Darstellung eines Boxplots
eigene Anfertigung

Anwendung der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman untersucht. Der Einfluss kategorialer Parameter auf metrische Parameter und deren Wechselwirkung untereinander wurde mittels zweifaktorieller Varianzanalyse überprüft. Als post-hoc-Analyse wurde der Test nach Tukey durchgeführt.

Das Signifikanzniveau beziehungsweise die Irrtumswahrscheinlichkeit der beschriebenen statistischen Tests wurde in der vorliegenden Arbeit bei 5 % festgelegt. Die Visualisierung der

Ergebnisse erfolgte mit Boxplots, Stapelplots, Interaktionsplots und Streudiagrammen. In Abbildung 6 ist ein Boxplot schematisch dargestellt. Dabei entspricht der Median dem 50. Quantil, das untere Quartil dem 25. Quantil und das obere Quartil dem 75. Quantil. Die sogenannten „Whisker“ befinden sich 1,5 Interquartilsabstände über dem oberen Quartil beziehungsweise unter dem unteren Quartil. Werte außerhalb dieser Bereiche werden als Ausreißer bezeichnet.

3. Ergebnisse

3.1. Analyse der anamnestisch erhobenen Daten im Kinderwunschzentrum

In diesem Kapitel werden fertilitätsbezogene Kenngrößen, die mithilfe eines standardisierten Fragebogens und Blutuntersuchungen bei Erstvorstellung im Kinderwunschzentrum erhoben wurden, zwischen den in Kapitel 2.2.1 beschriebenen Gruppen verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt. Beim Vergleich von BMI, Raucherstatus, AMH, sowie Prävalenz von PCOS, Endometriose, Hypothyreose, Insulinresistenz, heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation, Antikörpern gegen Chlamydia trachomatis, tubarer Sterilität und pathologischen Spermogrammen traten keine Unterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne vWS auf. Die Verteilung des AMHs bei Erstvorstellung innerhalb der vWS-Gruppe und der Kontrollgruppe ist in Abbildung 7 dargestellt.

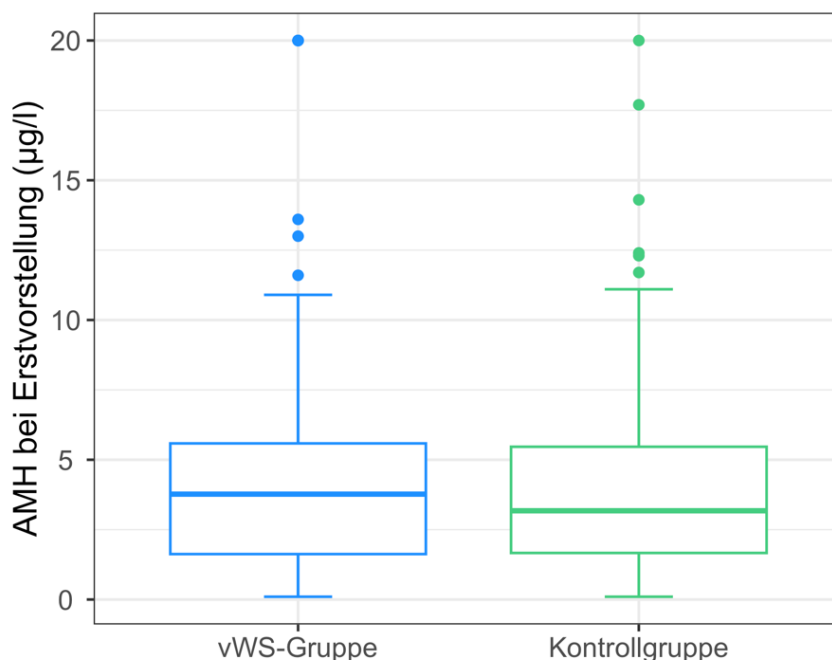


Abbildung 7: Vergleich der AMH-Werte von Patientinnen mit und ohne von-Willebrand-Syndrom bei Erstvorstellung im Kinderwunschzentrum; AMH = Anti-Müller-Hormon, vWS = von-Willebrand-Syndrom; n (vWS-Gruppe) = 103, n (Kontrollgruppe) = 206; p = 0,670

Die Prävalenz thrombophiler Risikomutationen (Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und/oder Prothrombin-Mutation G20210A) war innerhalb der vWS-Gruppe höher ($p = 0,037$, OR 2,33 [95%-KI: 1,00 - 5,46]). Gleiches traf auf die alleinige Prävalenz der heterozygoten Prothrombin-Mutationen G20210A zu ($p = 0,043$, OR 5,17 [95%-KI: 0,83 – 55,20]).

Die beschriebenen Parameter zur Charakterisierung der Gruppen sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Charakterisierung der Patientinnen bei Erstvorstellung. Statistisch signifikante Gruppenunterschiede sind mit * markiert; vWS = von-Willebrand-Syndrom, PCOS = Syndrom der polyzystischen Ovarien, FVLM = Faktor-V-Leiden-Mutation, AMH = Anti-Müller-Hormon, IQR = Interquartilsabstand.

| | vWS-Gruppe (N = 103) | Kontrollgruppe (N = 206) | p-Wert |
|--|---------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| BMI, kg/m ² (IQR) | 24 (21,45 – 27,75) | 23,6 (21,03 – 29,13) | 0,962 |
| Raucherinnen, % (n/N) | 27,2 (28/103) | 30,1 (62/206) | 0,690 |
| PCOS, % (n/N) | 16,5 (17/103) | 15,5 (32/206) | 0,869 |
| Endometriose, % (n/N) | 19,5 (20/103) | 18,0 (37/206) | 0,758 |
| Hypothyreose, % (n/N) | 44,7 (46/103) | 45,6 (94/206) | 0,904 |
| Insulinresistenz, % (n/N) | 11,7 (12/103) | 9,7 (20/206) | 0,692 |
| heterozygote FVLM G1691A, % (n/N) | 9,7 (10/103) | 6,3 (13/206) | 0,358 |
| heterozygote Prothrombinmutation G20210A, % (n/N) | 4,9 (5/103) | 1,0 (2/206) | 0,043* |
| Thrombophilie ¹ , % (n/N) | 14,6 (15/103) | 6,8 (14/206) | 0,037* |
| Chlamydia trachomatis Seropositivität, % (n/N) | 31,1 (32/103) | 28,6 (59/206) | 0,692 |
| AMH, µg/l (IQR) | 3,77 (1,63 – 5,59) | 3,175 (1,67 - 5,47) | 0,670 |
| Prüfung der Tubendurchgängigkeit, % (n/N) | 43,7 (45/103) | 45,6 (93/206) | 0,903 |
| Tubare Sterilität, % (n/N) | 12,6 (13/103) | 15,0 (31/206) | 0,609 |
| Pathologisches Spermogramm, % (n/N) | 68,9 (71/103) | 71,4 (147/206) | 0,692 |
| ¹ Als Thrombophilie wurden die Parameter heterozygote FVLM G1691A und heterozygote Prothrombinmutation G20210A zusammengefasst. | | | |

Bei 65,0 % aller Frauen lag eine primäre Sterilität vor, wobei mit 66,0 % und 64,6 % kein Unterschied zwischen den Gruppen zu beobachten war. Rund ein Drittel der Frauen gaben

anamnestisch bereits eine oder mehrere vorausgegangene Schwangerschaften an. Davon hatten 62,9 % der vWS-Gruppe und 49,3 % der Kontrollgruppe mindestens einen Abort ($p = 0,497$, OR 1,27 [95%-KI: 0,62 - 2,61]).

Es zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Prävalenz von habitueller Abortneigung mit 1,9 % in der vWS-Gruppe verglichen mit 1,0 % in der Kontrollgruppe ($p = 0,603$, OR 2,01 [95%-KI: 0,14 - 28,17]).

Tabelle 6: Häufigkeit primärer Sterilität und vorausgegangener Fehlgeburten bei Erstvorstellung Die Abortrate berechnet sich aus der Anzahl der Fehlgeburten im Verhältnis zur Zahl aller Schwangerschaften, EUG = Extrauterin-Gravidität, IQR = Interquartilsabstand

| | vWS-Gruppe (N = 103) | Kontrollgruppe (N = 206) | p-Wert |
|---|---------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| Gravidität, Median (IQR) | 0 (0 – 1) | 0 (0 – 1) | 0,898 |
| Parität, Median (IQR) | 0 (0 – 0) | 0 (0 – 0) | 0,655 |
| Aborte, Median (IQR) | 0 (0 – 0) | 0 (0 – 0) | 0,304 |
| Habituelle Abortneigung, % (n/N) | 1,9 (2/103) | 1,0 (2/206) | 0,603 |
| Vorausgegangene Fehlgeburt ¹ , % (n/N) | 62,9 (22/35) | 49,3 (36/73) | 0,219 |
| Abortrate ² , % (n/N) | 50,7 (37/73) | 40,5 (47/116) | 0,424 |
| primäre Sterilität, % (n/N) | 66,0 (68/103) | 64,6 (133/206) | 0,899 |
| EUG, % (n/N) | 2,9 (3/103) | 2,4 (5/206) | 1 |

¹ Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl an Frauen mit Fehlgeburt in der Anamnese im Verhältnis zu allen Frauen mit sekundärer Sterilität.

² Die Abortrate berechnet sich aus der Anzahl der Aborte geteilt durch die Anzahl der Schwangerschaften innerhalb beider Gruppen.

Aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen mit habitueller Abortneigung war eine statistische Prüfung auf mögliche Einflussfaktoren nicht sinnvoll.

Die binär-logistische Regressionsanalyse innerhalb der Patientinnen mit sekundärer Sterilität ergab, dass das Vorliegen einer thrombophilen Risikomutationen (heterozygote FVLM G1691A und/oder heterozygote Prothrombinmutation G20210A) einen signifikanten Risikofaktor für das Vorliegen einer vorausgegangenen Fehlgeburt darstellte ($p = 0,045$; OR 5,00 [95%-KI: 1,24 - 33,66]). Weder die heterozygoten FVLM G1691A noch die heterozygoten Prothrombinmutation G20210A allein konnten in der binär-logistischen Regression als unabhängige Variable mit Einfluss auf Fehlgeburten in der Anamnese identifiziert werden.

Es konnte kein Einfluss von heterozygoter FVLM G1691A und heterozygoter Prothrombinmutation G20210A auf die Anzahl der anamnestisch vorausgegangenen Aborte festgestellt werden.

3.2. Analyse der Ergebnisse der Kinderwunschtherapien

Eine Kinderwunschbehandlung erhielten 82 von 103 Patientinnen mit vWS (79,6 %) und 175 von 206 Patientinnen der Kontrollgruppe (85,0 %). Die Auswertung basiert auf 223 Kinderwunschtherapiezyklen in der vWS-Gruppe und 483 in der Kontrollgruppe.

In der vWS-Gruppe wurden 104 ART-Zyklen und 119 Non-ART-Zyklen und in der Kontrollgruppe 212 ART-Zyklen und 271 Non-ART-Zyklen in die Analyse inkludiert.

Der Anteil an ART-Verfahren an der Gesamtheit der Kinderwunschtherapiezyklen betrug 46,6 % in der vWS-Gruppe und 43,9 % in der Kontrollgruppe. Das Verhältnis von ART zu Non-ART-Zyklen unterschied sich nicht zwischen beiden Gruppen ($p = 0,515$, OR 1,12 [95%-KI: 0,80 - 1,56]). In der vWS-Gruppe wurde ein heterologer ART-Zyklus und acht heterologe Non-ART-Zyklen und in der Kontrollgruppe elf heterologe Non-ART-Zyklen eingeschlossen. Gruppenunterschiede bezüglich des Alters bei Erstvorstellung sind in Abbildung 8 dargestellt.

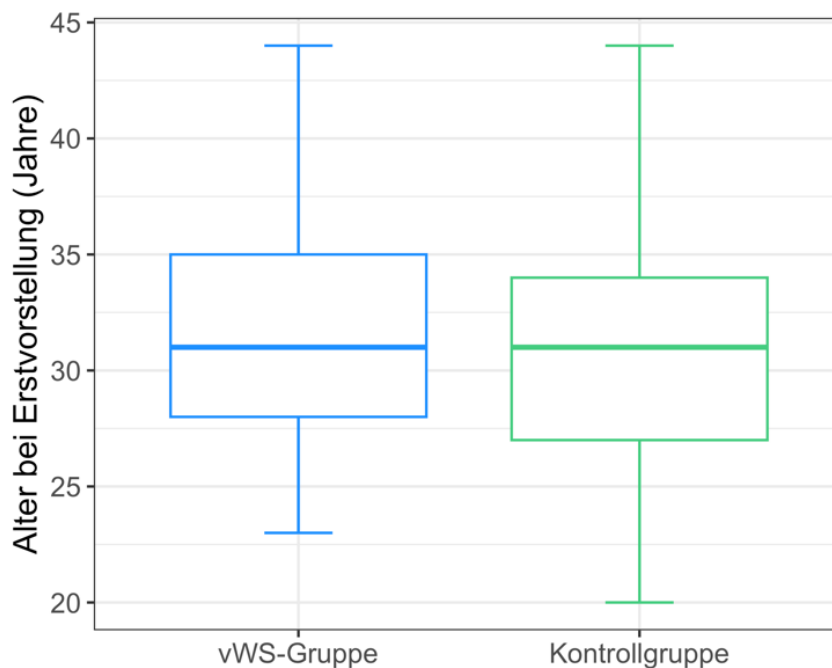


Abbildung 8: Vergleich des Alters von Patientinnen mit und ohne von-Willebrand-Syndrom. Erhebung der Daten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. Es erfolgte mindestens ein Kinderwunschtherapiezyklus; vWS = von-Willebrand-Syndrom, n (vWS-Gruppe) = 82, n (Kontrollgruppe) = 175, $p = 0,379$

Die Anzahl der durchgeführten Kinderwunschtherapiezyklen pro Patientin ist in Abbildung 9 dargestellt.

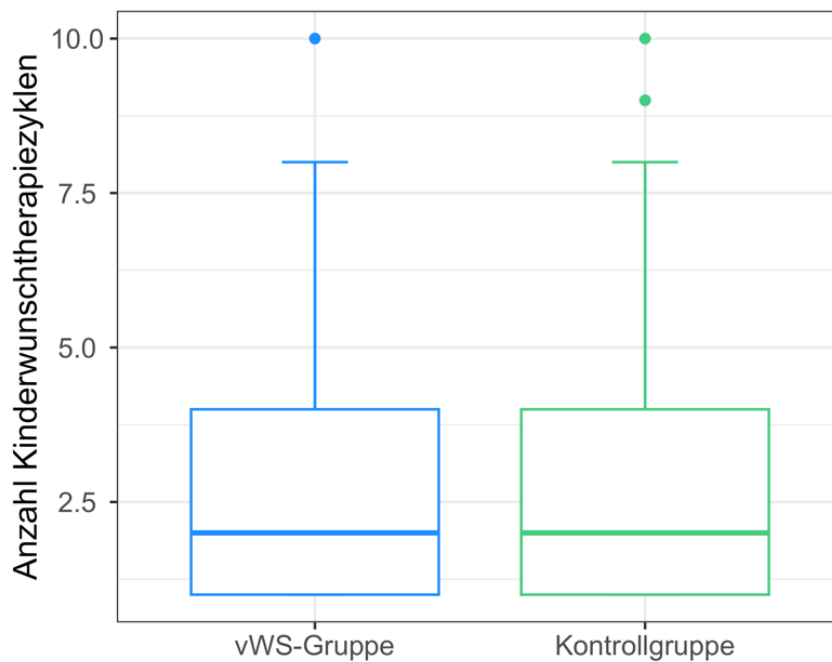


Abbildung 9: Vergleich der Anzahl durchgeführter Kinderwunschtherapiezyklen pro Patientin. Es erfolgte mindestens ein Kinderwunschtherapiezyklus; vWS = von-Willebrand-Syndrom, n (vWS) = 82, n (Kontrollgruppe) = 175, p = 0,902

Beim Vergleich der bei Erstvorstellung erhobenen Parameter beider Gruppen konnten bezüglich Alter bei Erstvorstellung, BMI, AMH, Raucherstatus, sowie Prävalenz von tubarer Sterilität, PCOS, Endometriose, Hypothyreose, heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A, heterozygoter Prothrombinmutation G20210A und Chlamydia trachomatis Seropositivität keine Unterschiede festgestellt werden. Einen Überblick über die Verteilung der bei Erstvorstellung erhobenen Parameter gibt Tabelle 7.

Tabelle 7: Charakterisierung der Patientinnen mit Kinderwunschtherapie. Erhebung der Daten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. Es erfolgte mindestens ein Kinderwunschtherapiezyklus. Signifikante Gruppenunterschiede sind mit * markiert. ART = Assisted-Reproduction-Technologies, PCOS = Syndrom der polyzystischen Ovarien, vWS = von-Willebrand-Syndrom, FVLM = Faktor-V-Leiden-Mutation, AMH = Anti-Müller-Hormon, IQR = Interquartilsabstand, metrische Ergebnisse sind mittels Median dargestellt

| | vWS-Gruppe (N = 82) | Kontrollgruppe (N = 175) | p-Wert |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| Alter bei Erstvorstellung, Jahre (IQR) | 31 (28 – 35) | 31 (27 – 34) | 0,380 |
| BMI, kg/m ² (IQR) | 24,1 (21,575 – 27,375) | 23,6 (21,15 – 28,3) | 0,972 |
| tubarer Sterilitätsfaktor, % (n/N) | 15,9 (13/82) | 17,1 (30/175) | 0,859 |
| Raucherinnen, % (n/N) | 25,6 (21/82) | 30,9 (54/175) | 0,462 |
| PCOS, % (n/N) | 13,4 (11/82) | 16,0 (28/175) | 0,710 |
| Endometriose, % (n/N) | 19,5 (16/82) | 18,3 (32/175) | 0,864 |
| Hypothyreose, % (n/N) | 46,3 (38/82) | 45,1 (79/175) | 0,894 |
| heterozygote FVLM G1691A, % (n/N) | 8,5 (7/82) | 5,7 (10/175) | 0,425 |
| heterozygote Prothrombinmutation G20210A, % (n/N) | 3,7 (3/82) | 1,1 (2/175) | 0,331 |
| Thrombophilie ¹ , % (n/N) | 12,2 (10/82) | 6,3 (11/175) | 0,141 |
| Chlamydia trachomatis Seropositivität, % (n/N) | 30,5 (25/82) | 30,3 (53/175) | 1 |
| AMH, µg/l (IQR) | 3,595 (1,6375 – 5,46) | 3,17 (1,685 – 5,59) | 0,950 |
| ¹ Als Thrombophilie wurden die Parameter heterozygote FVLM G1691A und heterozygote Prothrombinmutation G20210A zusammengefasst. | | | |

Tabelle 8 fasst die Ergebnisse bezüglich der PPTR, PLR und LBR zwischen den Gruppen zusammen. Bei 22,0 % (18/82) der Patientinnen in der vWS-Gruppe und 32,0 % (56/175) der Patientinnen in der Kontrollgruppe trat trotz Kinderwunschbehandlung keine Schwangerschaft auf (p = 0,106; OR 0,60 [95%-KI: 0,30 - 1,14]), so dass keine PLR berechnet werden konnte.

Tabelle 8: Ergebnisse der Kinderwunschtherapien. Die reproduktionsmedizinischen Kennziffern wurden für jede Patientin individuell berechnet. PPTR = Positive-Pregnancy-Test-Rate, PLR = Pregnancy-Loss-Rate, BTHR = Baby-Take-Home-Rate. Dargestellt sind der Median mit dem Interquartilsabstand.

| | vWS-Gruppe (N = 82) | Kontrollgruppe (N = 175) | p-Wert |
|------------------|----------------------------|---------------------------------|---------------|
| PPTR | 0,5 (0,2 – 1) | 0,33 (0 – 0,7) | 0,084 |
| PLR ¹ | 0 (0 – 0,5) | 0 (0 – 0) | 0,074 |
| BTHR | 0,25 (0 – 0,5) | 0,25 (0 – 0,5) | 0,427 |

¹ Angaben basieren auf Frauen mit nachfolgender Schwangerschaft (vWS-Gruppe n = 64, Kontrollgruppe n = 119).

Sowohl bei der Schwangerschaftsrate (PPTR, Abb. 10) als auch bei der Schwangerschaftsverlustrate (PLR, Abb. 11) zeigte sich ein nicht signifikanter Trend mit höheren Werten in der vWS-Gruppe. Diese Effekte glichen sich aus, so dass sich die BTHR nicht unterschied (Abb. 12).

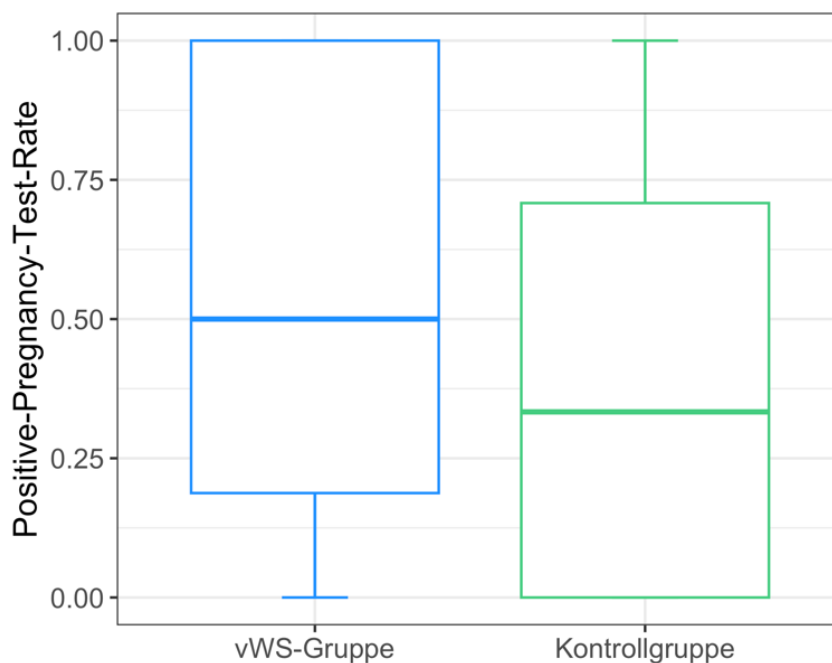


Abbildung 10: Vergleich der Positive-Pregnancy-Test-Rate (PPTR) von Patientinnen mit und ohne von-Willebrand-Syndrom (vWS); n (vWS-Gruppe) = 82, n (Kontrollgruppe) = 175, p = 0,084

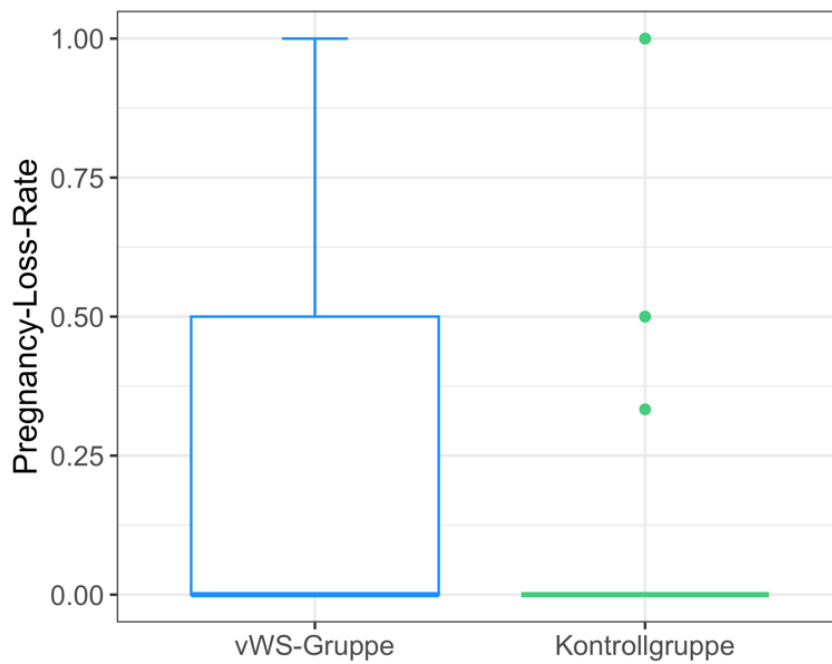


Abbildung 11: Vergleich der Pregnancy-Loss-Rate (PLR) von Patientinnen mit und ohne von-Willebrand-Syndrom (vWS), n (vWS-Gruppe) = 82, n (Kontrollgruppe) = 175, $p = 0,074$

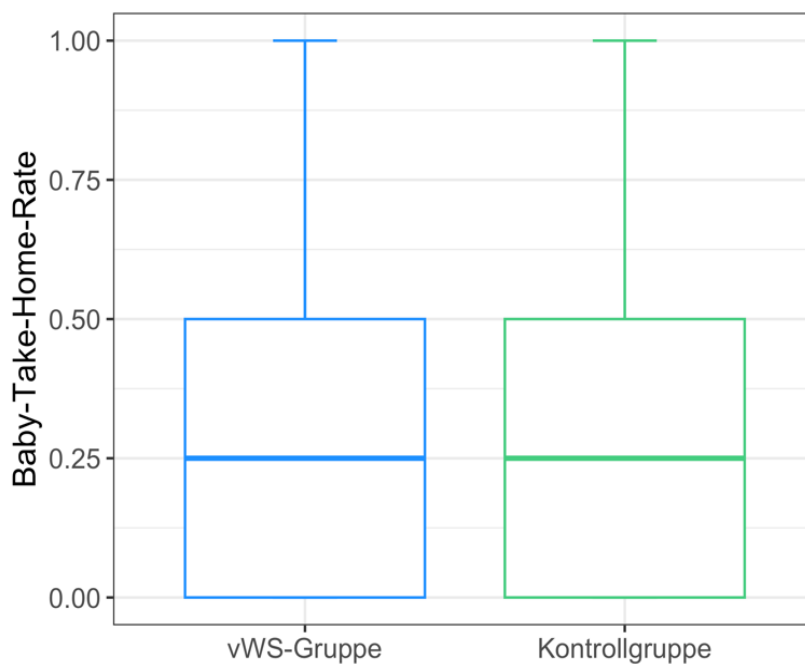


Abbildung 12: Vergleich der Baby-Take-Home-Rate (BTHR) von Patientinnen mit und ohne von-Willebrand-Syndrom (vWS); n (vWS-Gruppe) = 82, n (Kontrollgruppe) = 175, $p = 0,427$

Die Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren für habituelle Abortneigung und Spontanaborten (heterozygote FVLM G1691A, heterozygoter Prothrombinmutation G20210A) und der PLR konnte keine signifikanten Einflüsse

identifizieren. Es konnte negativer Einfluss des Raucherstatus auf die PLR nachgewiesen werden.

In der vWS-Gruppe wurde während 14 Schwangerschaften eine vWS-spezifische Therapie durchgeführt. Neun Mal wurde ausschließlich intravenös mittels vWF-haltigen Konzentraten und einmal mit einem reinen Faktor-VIII-haltigen Konzentrat therapiert. In zwei Fällen wurde ausschließlich Desmopressin-Nasenspray, einmalig eine Kombination von Desmopressin-Nasenspray und vWF-haltigen Konzentraten in Vorbereitung auf eine Curettage und in einem weiteren Fall bei Beginn der Schwangerschaft Desmopressin-Nasenspray und im Verlauf ein vWF-haltiges Konzentrat eingesetzt, ohne dass der Grund für die Therapieumstellung bekannt ist.

Sechs dieser Schwangerschaften endeten in einem Abort, davon fünf mit vorherigem vaginalen Blutungsereignis in der gleichen Schwangerschaft. Von diesen sechs Schwangerschaften erfolgte während drei Schwangerschaften die vWS-spezifische Therapie bereits vor dem Abort im Fall der anderen drei Schwangerschaften nur im Rahmen einer Curettage.

Eine weitere Schwangerschaft resultierte in einer Totgeburt nach IUFT mit 27 + 3 Schwangerschaftswochen (SSW), nachdem die Patientin sich gegen eine Weiterführung der Therapie entschieden hatte. Vorausgegangen waren vaginale Blutungsereignisse in der fünften Schwangerschaftswoche, woraufhin eine Therapie mit vWF-Konzentraten begonnen wurde. Nachdem in der neunten Schwangerschaftswoche ein intrauterines Hämatom sonographisch festgestellt und während der zehnten Schwangerschaftswoche weitere vaginale Blutungen stattfanden, entschied sich die Patientin gegen die Fortführung der Therapie. Die letztmalige Gabe von vWF-haltigen-Konzentraten erfolgte während der zwölften SSW.

Von weiteren sechs Schwangerschaften, die infolge eines präpartalen Blutungsereignisses eine prä-, sub- und postpartale vWS-spezifische Therapie erhielten, verliefen alle komplikationslos. Während einer Schwangerschaft erfolgte eine prophylaktische sub- und postpartale Therapie mit vWF-haltigen Konzentraten.

Unter der Annahme, dass es sich bei denjenigen Patientinnen mit vWS, die während einer Schwangerschaft eine vWS-spezifische Therapie erhielten, um eine Risikogruppe innerhalb der Kohorte von Frauen mit vWS handelt, wurden die reproduktionsmedizinischen Kennziffern für diese Kohorte separat ermittelt (siehe Tabelle 9). Dabei konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Eine Patientin mit vWS wurde keiner der beiden Kohorten zugeordnet, da sie lediglich unter der Entbindung intraoperativ vWF-haltige Konzentrate verabreicht bekam.

Ein Zusammenhang zwischen der PPTR ($p = 0,100$; ρ (Korrelationskoeffizient ρ) = $-0,103$), PLR ($p = 0,070$; $\rho = -0,134$) und BTHR ($p = 0,426$; $\rho = -0,050$) und der vWF-Aktivität konnte mittels Rangkorrelationsanalyse nach Spearman nicht nachgewiesen werden (Abb. 13-15).

Tabelle 9: Ergebnisse der Kinderwunschtherapien bei Patientinnen mit vWS. Der Risikogruppe umfasst Patientinnen mit vWS und präpartaler vWS-spezifischer Therapie. Die Kontrollgruppe beinhaltet Patientinnen mit vWS ohne vWS-spezifische Therapie während Schwangerschaft und Entbindung. Die reproduktionsmedizinischen Kennziffern wurden für jede Patientin individuell berechnet. PPTR = Positive-Pregnancy-Test-Rate, PLR = Pregnancy-Loss-Rate, BTHR = Baby-Take-Home-Rate. Dargestellt sind der Median mit dem Interquartilsabstand.

| | vWS mit präpartaler Therapie (N = 10) | vWS ohne präpartale Therapie (N = 71) | p-Wert |
|------|--|--|---------------|
| PPTR | 0,5 (0,35 – 0,94) | 0,5 (0,07 – 1) | 0,353 |
| PLR* | 0,25 (0 – 0,63) | 0 (0 – 0,5) | 0,291 |
| BTHR | 0,25 (0,05 – 0,46) | 0,25 (0 – 0,5) | 1 |

* Angaben basieren auf Frauen mit nachfolgender Schwangerschaft (Risikogruppe n = 10, Kontrollgruppe n = 53).

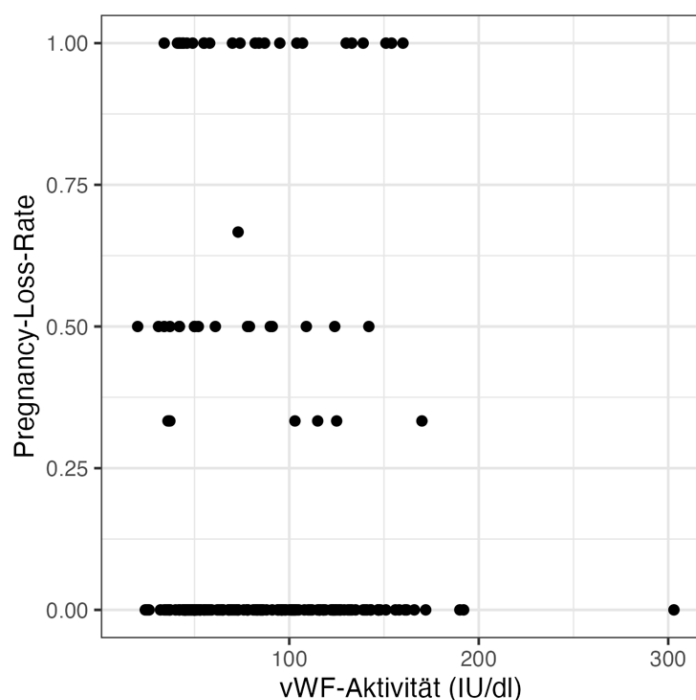


Abbildung 13: Darstellung der Pregnancy-Loss-Rate (PLR) in Abhängigkeit der vWF-Aktivität zur Untersuchung eines möglichen linearen Zusammenhangs zwischen vWF-Aktivität und PLR;
vWF = von-Willebrand-Faktor

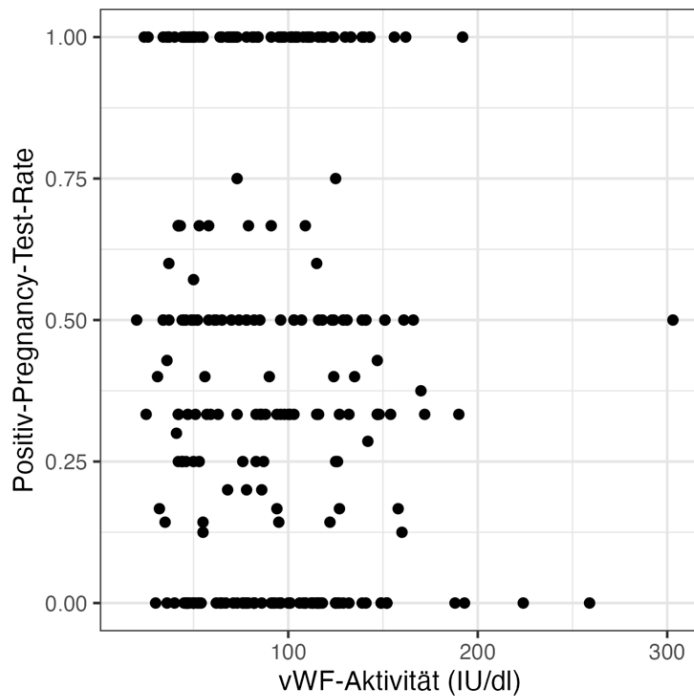


Abbildung 14: Darstellung der Positive-Pregnancy-Test-Rate (PPTR) in Abhängigkeit der vWF-Aktivität zur Untersuchung eines möglichen linearen Zusammenhangs zwischen vWF-Aktivität und PPTR; vWF = von-Willebrand-Faktor

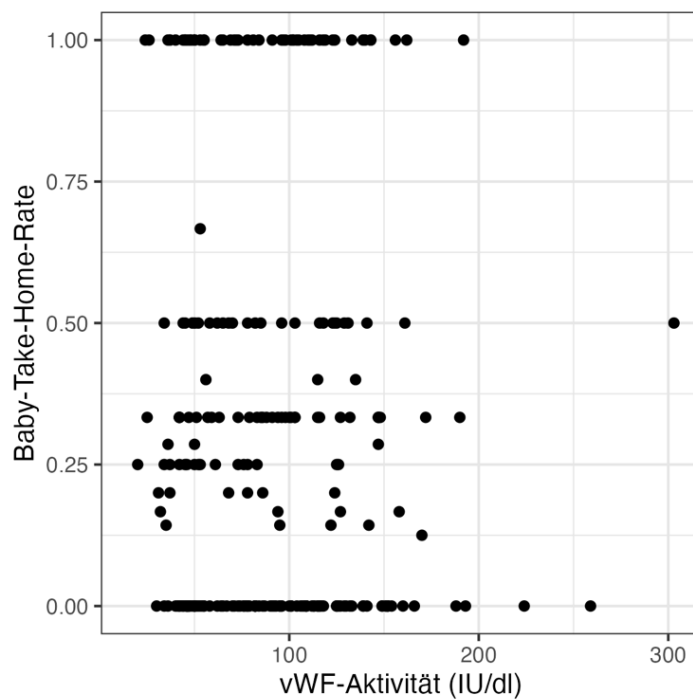


Abbildung 15: Darstellung der Baby-Take-Home-Rate (BTHR) in Abhängigkeit der vWF-Aktivität zur Untersuchung eines möglichen linearen Zusammenhangs zwischen vWF-Aktivität und BTHR; vWF = von-Willebrand-Faktor

3.3. Analyse der Schwangerschaftsverläufe und Entbindungen

In der vWS-Gruppe wurden 33 Patientinnen mit 41 Schwangerschaften und in der Kontrollgruppe 143 Patientinnen mit 171 Schwangerschaften analysiert. Ein Vergleich der Prävalenzen von PCOS, Endometriose, Insulinresistenz und dem BMI bei Erstvorstellung zeigte keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Charakterisierung der Patientinnen mit mindestens einer Lebendgeburt im Verlauf. Erhebung der Daten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung. Metrische Parameter wurden mittels Median dargestellt. Signifikante Gruppenunterschiede sind mit * markiert. PCOS = Polyzystisches Ovarialsyndrom, vWS = von-Willebrand-Syndrom, BMI = Body-Mass-Index,

| | vWS-Gruppe (N = 33) | Kontrollgruppe (N = 143) | p-Wert |
|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| BMI, kg/m ² (IQR) | 24,4 (21,4 – 27,4) | 23,5 (21,15 – 28,05) | 0,962 |
| PCOS, % (n/N) | 21,2 (7/33) | 16,1 (23/143) | 0,452 |
| Endometriose, % (n/N) | 12,1 (4/33) | 17,5 (25/143) | 0,605 |
| Insulinresistenz, % (IQR) | 12,1 (4/33) | 9,8 (14/143) | 0,750 |

In der vWS-Gruppe waren 29,3 % (12/41) der Schwangerschaften als Zwillingschwangerschaften angelegt, wobei es in vier Fällen zu einer Reduktion auf eine Einlingsschwangerschaft kam. In drei Fällen infolge eines spontanen Aborts (vanishing twin) und in einem Fall infolge eines ärztlich durchgeführten Fetozids.

Somit konnten 41 Schwangerschaften von 33 Patientinnen, die in der Geburt von 49 Kindern resultierten im Folgenden der vWS-Gruppe zugeordnet werden. Acht Patientinnen mit vWS sind mit jeweils zwei Schwangerschaften in der vWS vertreten. Von 33 Patientinnen mit vWS hatten 30 vWS Typ 1, zwei Typ 2A und eine Patientin Typ 1c.

Die Kontrollgruppe setzte sich aus 143 Patientinnen mit 171 Schwangerschaften und 206 Kindern zusammen. 26 Patientinnen sind mit jeweils zwei Schwangerschaften und eine Patientin mit drei Schwangerschaften in der Kontrollgruppe vertreten. 22,2 % (38/171) der Schwangerschaften waren als Mehrlings-Schwangerschaften angelegt, wobei bei zwei Drillings-Schwangerschaften eine 3-zu-2-Reduktion mittels selektiven Fetozids durchgeführt wurde und bei drei Gemini-Schwangerschaften durch Abort eines Fetus eine spontane Reduktion auf eine Einlingsschwangerschaft erfolgte. Nachfolgend werden nur die Schwangerschaften mit Vorhandensein von zwei vitalen Feten nach 20 SSW unter Ausschluss der abortiven Verläufe als Zwillingschwangerschaft betrachtet.

Innerhalb der Gesamtkohorte konzeptionierten 34,4 % (73/212) spontan und 65,6 % (139/212) infolge einer Kinderwunschtherapie (Abbildung 16).

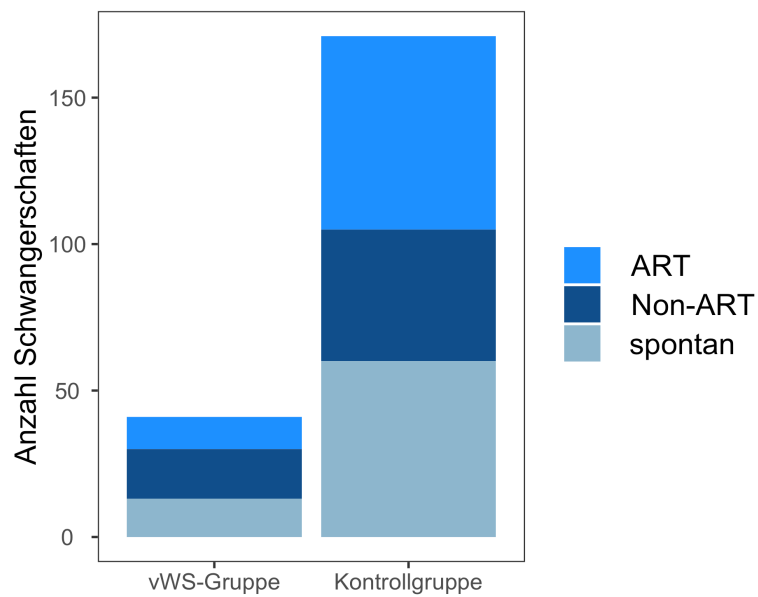


Abbildung 16: Art der Konzeption bei Patientinnen mit und ohne vWS (von-Willebrand-Syndrom), Verglichen wurde der Anteil von ART-Schwangerschaften an allen Schwangerschaften in beiden Gruppen, ART = Assisted-Reproduction-Technology, n (vWS-Gruppe) = 82, n (Kontrollgruppe) = 175, $p = 0,060$, OR 0,44 [95%-KI 0,17 - 1,11]

36,3 % (77/212) der eingeschlossenen Schwangerschaften in der Gesamtkohorte entstanden infolge eines ART-Zyklus und 29,2 % (62/212) infolge eines Non-ART-Zyklus. Die relative Verteilung des Konzeptionsmodus zwischen den Gruppen unterschied sich nicht (Tabelle 11).

Tabelle 11: Vergleich der Schwangerschaftsverläufe mit und ohne vWS. Signifikante Gruppenunterschiede sind mit * markiert. vWS = von-Willebrand-Syndrom, IQR = Interquartilsabstand, SD = Standardabweichung, Hb = Hämoglobinwert, SGA = Small for gestational age, LGA = Large for gestational age, vag = vaginal, SIH = schwangerschaftsinduzierte Hypertonie.

| | vWS-Gruppe (N = 41) | Kontrollgruppe (N = 171) | p-Wert |
|--|--------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| Zwillingsschwangerschaft, % (n/N) | 19,5 (8/41) | 20,5 (35/171) | 1 |
| Frühgeburt, % (n/N) | 19,5 (8/41) | 19,9 (34/171) | 1 |
| Konzeptionsmodus | | | |
| Spontan, % (n/N) | 31,7 (13/41) | 35,1 (60/171) | 0,719 |
| Non-ART, % (n/N) | 41,5 (17/41) | 26,3 (45/171) | 0,084 |
| ART, % (n/N) | 26,8 (11/41) | 38,6 (66/171) | 0,206 |
| Entbindungsmodus | | | |
| Spontan, % (n/N) | 58,5 (24/41) | 59,1 (101/171) | 1 |
| Vaginal-operativ, % (n/N) | 4,9 (2/41) | 5,3 (9/171) | 1 |
| Sectio caesarea, % (n/N) | 36,6 (15/41) | 35,7 (61/171) | 1 |
| Schwangerschaftsdauer, Tage (IQR) | 274 (260 – 280) | 274 (262 – 283) | 0,621 |
| Behandlungsbedürftige | | | |
| Geburtsverletzungen nach vag. Entbindung, % (n/N) | 80,8 (21/26) | 74,5 (82/110) | 0,616 |
| Alter bei Entbindung, Jahre (IQR) | 32 (29 – 36) | 32 (29 – 35) | 0,965 |
| Geschätzter Blutverlust bei Entbindung, ml (IQR) | 350 (300 – 600) | 500 (350 – 700) | 0,033* |
| Postpartale Hämorrhagie, % (n/N) | 7,3 (3/41) | 25,1 (43/171) | 0,018* |
| Präpartale Blutung, % (IQR) | 43,9 (18/41) | 21,1 (36/171) | 0,005* |
| Gestationsdiabetes, % (IQR) | 34,1 (14/41) | 22,8 (39/171) | 0,160 |
| Placenta praevia, (%) | 7,3 (3/41) | 4,7 (8/171) | 0,253 |
| Stationäre Tage postpartal, (IQR) | 4 (3 – 5) | 3,5 (3 – 5) | 0,204 |
| postpartaler Hb, mmol/l (SD) | 6,8 (6.1 - 7.4) | 6,75 (6.1 - 7.2) | 0,507 |
| SGA-Schwangerschaft, % (n/N) | 29,3 (12/41) | 27,5 (47/171) | 0,847 |
| LGA-Schwangerschaft, % (n/N) | 4,9 (2/41) | 7,6 (13/171) | 0,741 |
| SIH, % (n/N) | 4,9 (2/41) | 8,8 (15/171) | 0,536 |
| Präeklampsie, % (n/N) | 2,4 (1/41) | 5,3 (9/171) | 0,691 |

Schwangerschaftsrelevante Risikofaktoren wie Mehrlingsschwangerschaften, Gestationsdiabetes sowie Zeichen einer plazentaren Dysfunktion (Präeklampsie, SGA-Rate) waren infolge der Kinderwunschtherapie und des Vorliegens einer Risikokohorte im Vergleich zum Bevölkerungsdurchschnitt hoch, unterschieden sich aber nicht zwischen den Gruppen. Unterschiede zeigten sich hingegen hinsichtlich des Auftretens von Blutungsereignissen. Abbildung 17 zeigt den geschätzten Blutverlust nach Entbindung. Überraschender Weise war dieser in der Kontrollgruppe höher als in der vWS-Gruppe (500 ml vs. 350 ml, $p = 0,033$).

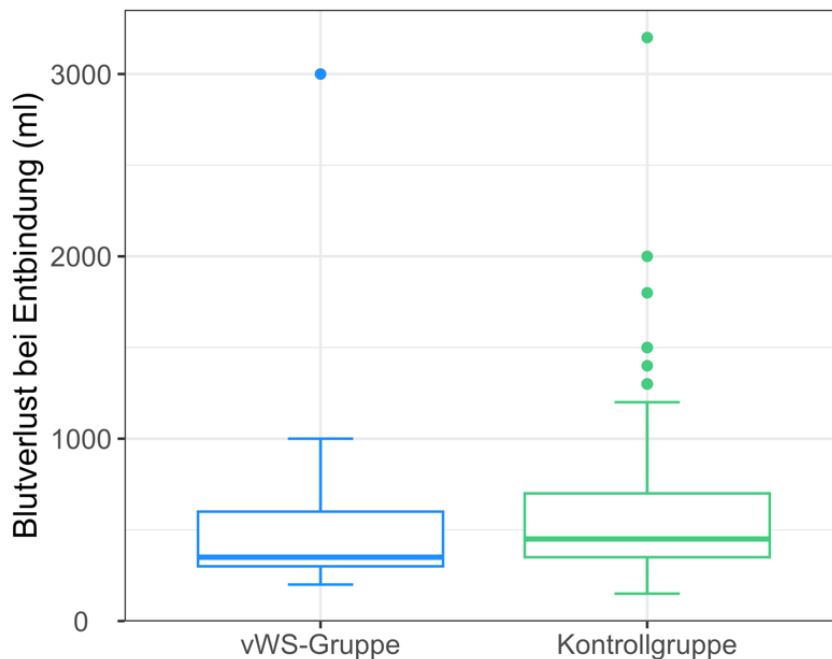


Abbildung 17: Geschätzter peripartaler Blutverlust, vWS = von-Willebrand-Syndrom, n (vWS-Gruppe) = 41, n (Kontrollgruppe) = 171, $p = 0,033$

Bei fünf Patientinnen der Kontrollgruppe fehlte die Dokumentation eines peripartalen Blutverlustes, wobei davon auszugehen ist, dass dieser aufgrund der fehlenden Dokumentation unauffällig war. Diese fünf Patientinnen konnten dementsprechend nicht in den Vergleichen des geschätzten Blutverlusts und der PPH berücksichtigt werden.

Gegen eine Überschätzung des Blutverlustes spricht die ebenfalls höhere Rate an PPH in der Kontrollgruppe (25,1 % vs. 7,3 %, $p = 0,028$, OR 0,27 [95%-KI: 0,05 - 0,92]; Abbildung 18).

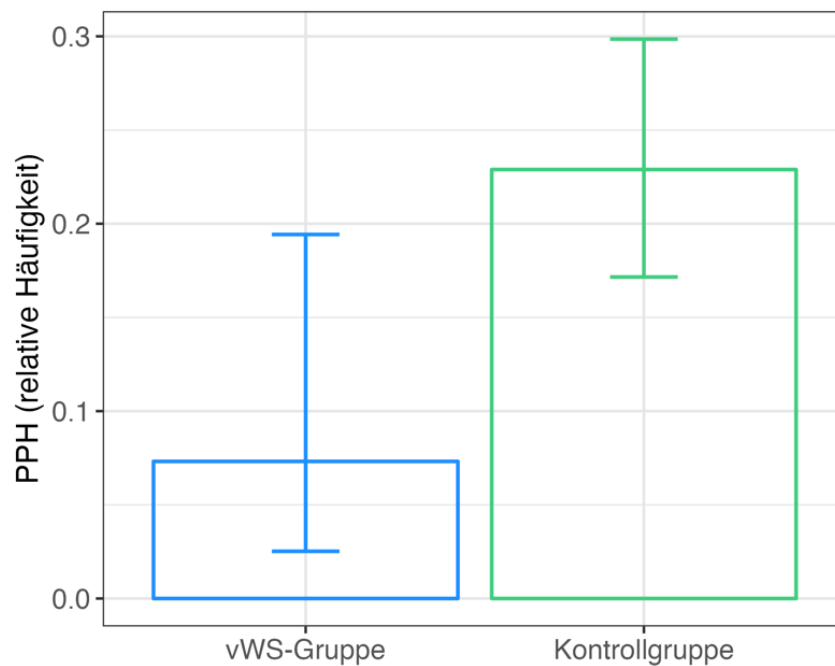


Abbildung 18: Relative Häufigkeit einer postpartalen Hämorrhagie (PPH), vWS = von-Willebrand-Syndrom, n (vWS-Gruppe) = 41, n (Kontrollgruppe) = 171, $p = 0,028$, OR 0,47 [95%-KI: 0,05 – 0,92]

Die postpartale stationäre Krankenhausverweildauer unterschied sich ebenso wie der Hämoglobin-Wert bei Entlassung nicht (Abbildung 19).

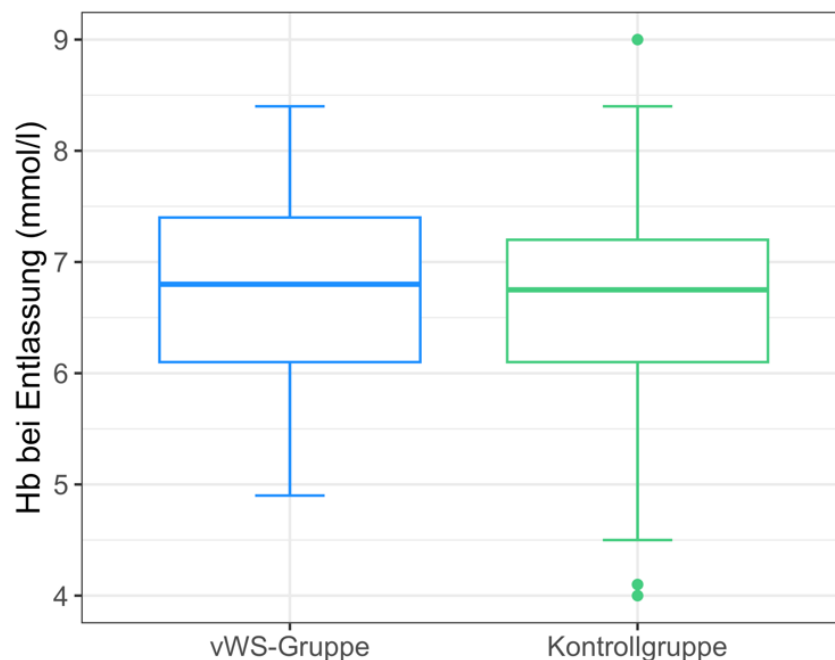


Abbildung 19: Postpartale Hämoglobinkonzentration im Serum bei Entlassung, vWS = von-Willebrand-Syndrom, Hb = Hämoglobin, n (vWS-Gruppe) = 41, n (Kontrollgruppe) = 171, $p = 0,507$

Im Gegensatz zur peripartalen Situation traten präpartale Blutungen in der vWS-Gruppe häufiger auf (43,9 % vs. 21,1 %, $p = 0,005$, OR 2,91 [95%-KI: 1,33 - 6,36]). Die Prävalenz einer Placenta praevia als mögliche Ursache präpartaler Blutungen unterschied sich nicht.

Die Verteilung der vWF-Aktivität bei Schwangerschaften mit und ohne präpartalem Blutungsereignis ist in Abbildung 20 dargestellt.

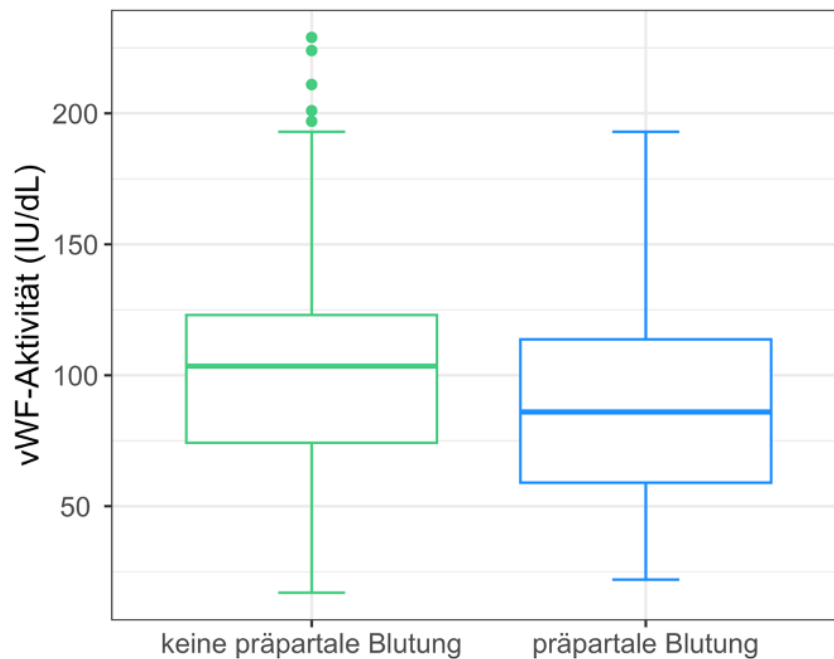


Abbildung 20: vWF-Aktivität bei Patientinnen mit und ohne präpartaler Blutung, vWF = von-Willebrand-Faktor, n (Schwangerschaften mit präpartaler Blutung) = 54, n (Schwangerschaften ohne präpartale Blutung) = 158, $p = 0,023$

Die vWF-Aktivität war niedriger bei Patientinnen mit präpartaler Blutung (86 IU/dl vs. 103,5 IU/dl, $p = 0,023$). Innerhalb der vWS-Gruppe lässt sich dieses Ergebnis nicht reproduzieren.

Die vWF-Aktivität bei Patientinnen mit vWS und präpartaler Blutung betrug im Mittel 44,9% (SD 12,41) verglichen mit 43,57% (SD 11,03) bei Patientinnen ohne präpartale Blutung ($p = 0,709$).

Beim Vergleich von Schwangerschaften mit und ohne präpartalen Blutungsereignissen war unabhängig vom vWS die Frühgeburtsrate mit 38,9% bei Schwangerschaften mit vorherigem Blutungsereignis signifikant höher als bei Schwangerschaften ohne Blutungsereignis mit 13,3 % ($p = 0,0001$; OR 4,12 [95%-KI: 1,90 - 9,00]).

Es muss beachtet werden, dass in beiden Gruppen Schwangerschaften der gleichen Patientin vertreten sein können. Weiterhin ist nicht von allen präpartalen Blutungsereignissen der exakte Zeitpunkt dokumentiert gewesen. Dennoch ist bekannt, dass innerhalb der vWS-Gruppe alle präpartalen Blutungen vor der 28. SSW auftraten. Innerhalb der Kontrollgruppe traten bis auf zwei (5,6%, 2/36) unmittelbar präpartale Blutungsereignisse infolge einer Placenta praevia ebenfalls alle präpartalen Blutungen vor der 28. SSW auf.

In einer multiplen logistischen Regression mit Frühgeburt als abhängiger Variable konnten präpartale Blutungsereignisse ($p = 0,007$; adjustierte OR 3,20 [95%-KI: 1,36 - 7,56] und Gemini-Schwangerschaften ($p = <0,0001$; adjustierte OR 15,30 [95%-KI: 6,77 - 36,40]) als unabhängige Variablen mit signifikantem Einfluss ermittelt werden. Variablen, deren Einfluss lediglich in einer einfachen logistischen Regression aufgezeigt werden konnten waren Kinderwunschtherapien ohne Differenzierung zwischen ART und Non-ART-Zyklen ($p = 0,001$; OR 4,93 [95%-KI: 2,00 - 14,90]), ART-Zyklen ($p = 0,042$; OR 2,04 [95%-KI: 1,02 - 4,05]) und Präeklampsie ($p = 0,023$; OR 4,46 [95%-KI: 1,19 - 16,81]).

Gestationsdiabetes und schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) konnten auch in der einfachen logistischen Regression nicht als signifikante Einflussfaktoren ermittelt werden.

Zusammenfassend waren der geschätzte Blutverlust bei Entbindung und auch die Prävalenz der PPH in der Kontrollgruppe höher als in der vWS-Gruppe. Die Prävalenz von präpartalen Blutungsereignissen jedoch war höher bei Frauen mit vWS.

3.3.1. Analyse von Einflussfaktoren auf präpartale Blutungsereignisse und peripartalen Blutverlust

Da sich der höhere peripartale Blutverlust in der Kontrollgruppe nicht logisch erschließt, wurden weitere potenzielle Einflussfaktoren analysiert. So zeigten sich keine Unterschiede in der Häufigkeit von Geburtsverletzungen nach vaginaler Geburt sowie der Sectionraten zwischen der vWS- und Kontrollgruppe (Tabelle 11). Der mediane Blutverlust nach Entbindung mit und ohne Geburtsverletzungen unterschied sich ebenfalls nicht (350 ml in beiden Gruppen, $p = 0,772$). Weiterhin wurde der geschätzte Blutverlust in Abhängigkeit des Konzeptionsmodus verglichen.

Dabei zeigte sich, dass nach Kinderwunschtherapie der mediane Blutverlust geringfügig höher war (500 ml [IQR 300 ml - 700 ml] vs. 400ml [IQR 300 - 575], $p = 0,036$; Abbildung 21).

Schwangerschaften mit präpartalem Blutungsereignis zeigten ebenfalls einen höheren peripartalen Blutverlust (600 ml [400 ml – 800 ml] vs. 400 ml [300 ml – 600 ml, $p = 0,009$; Abbildung 22). Weiterhin war das Vorliegen einer Placenta praevia mit deutlich höherem peripartalen Blutverlust verbunden (1000 ml [700 ml – 1350 ml] vs. 400 ml [300 ml – 612,5 ml], $p = 0,0002$).

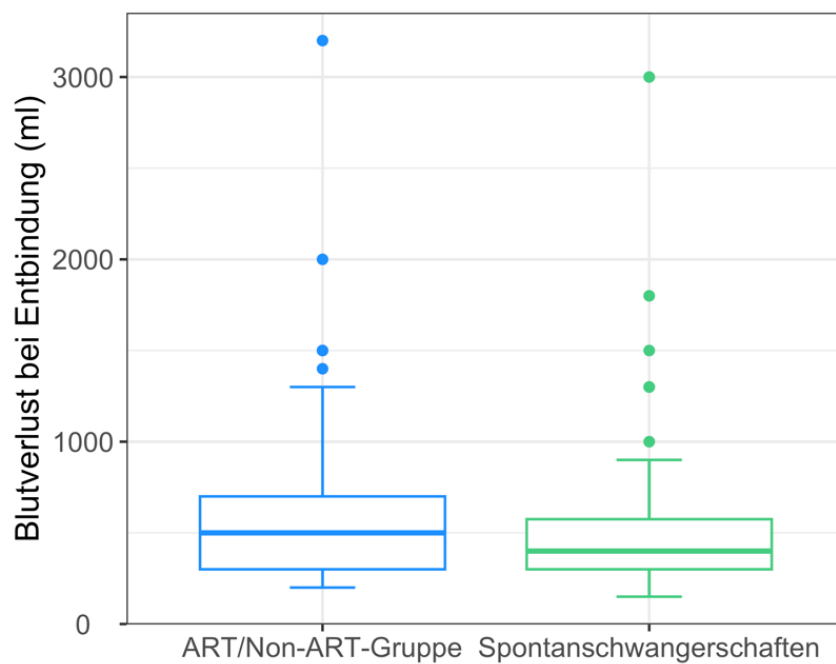


Abbildung 21: Peripartaler Blutverlust in Abhängigkeit des Konzeptionsmodus, ART = Assisted reproduction technique, n (ART/Non-ART-Schwangerschaften) = 137, n (Spontanschwangerschaften) = 70, p = 0,036

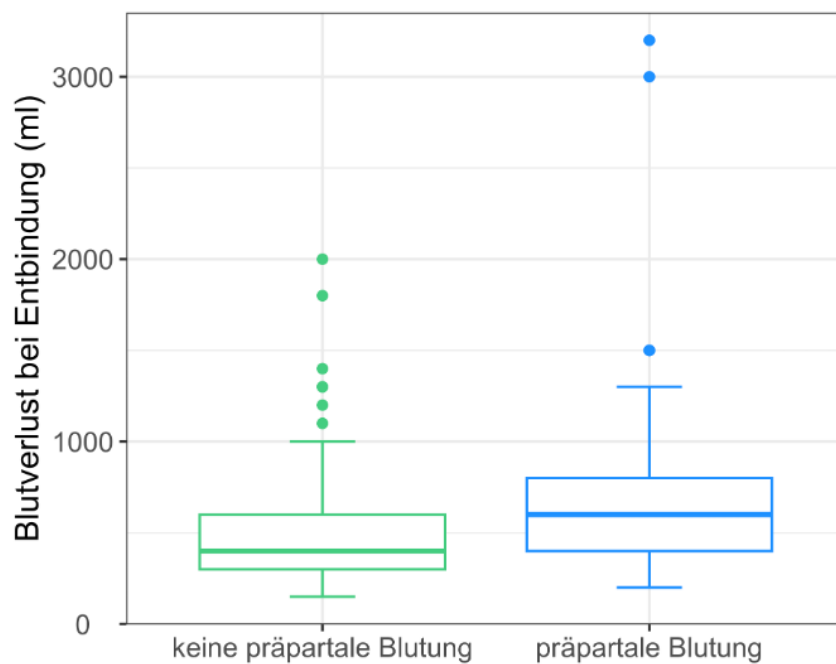


Abbildung 22: Peripartaler Blutverlust in Abhängigkeit präpartaler Blutungsereignisse, Schwangerschaften, n (Schwangerschaften mit präpartaler Blutung) = 54, n (Schwangerschaften ohne präpartale Blutung) = 153, p = 0,009

Es wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit geschätztem peripartalem Blutverlust als abhängiger Variable und präpartalen Blutungsereignissen sowie Placenta praevia als unabhängigen Variablen durchgeführt. Dabei konnte ein Effekt präpartaler Blutungsereignissen (Mittelwertdifferenz: 197,6 ml [83,2 ml – 311,9 ml], adjustierter p-Wert =

0,0008) und Placenta praevia (Mittelwertdifferenz: 556,7 ml [332,9 ml – 780,5 ml], adjustierter p-Wert = 1.9e-06) ohne signifikante Wechselwirkung im Sinne eines additiven Modells festgestellt werden.

Aufgrund der höheren Prävalenz präpartaler Blutungsereignisse jedoch niedrigeren peripartalen Blutverlusts in der vWS-Gruppe wurde ein Interaktionsplot zur Visualisierung der Einflüsse von Gruppenzugehörigkeit und präpartalen Blutungsereignisse erstellt (Abbildung 23).

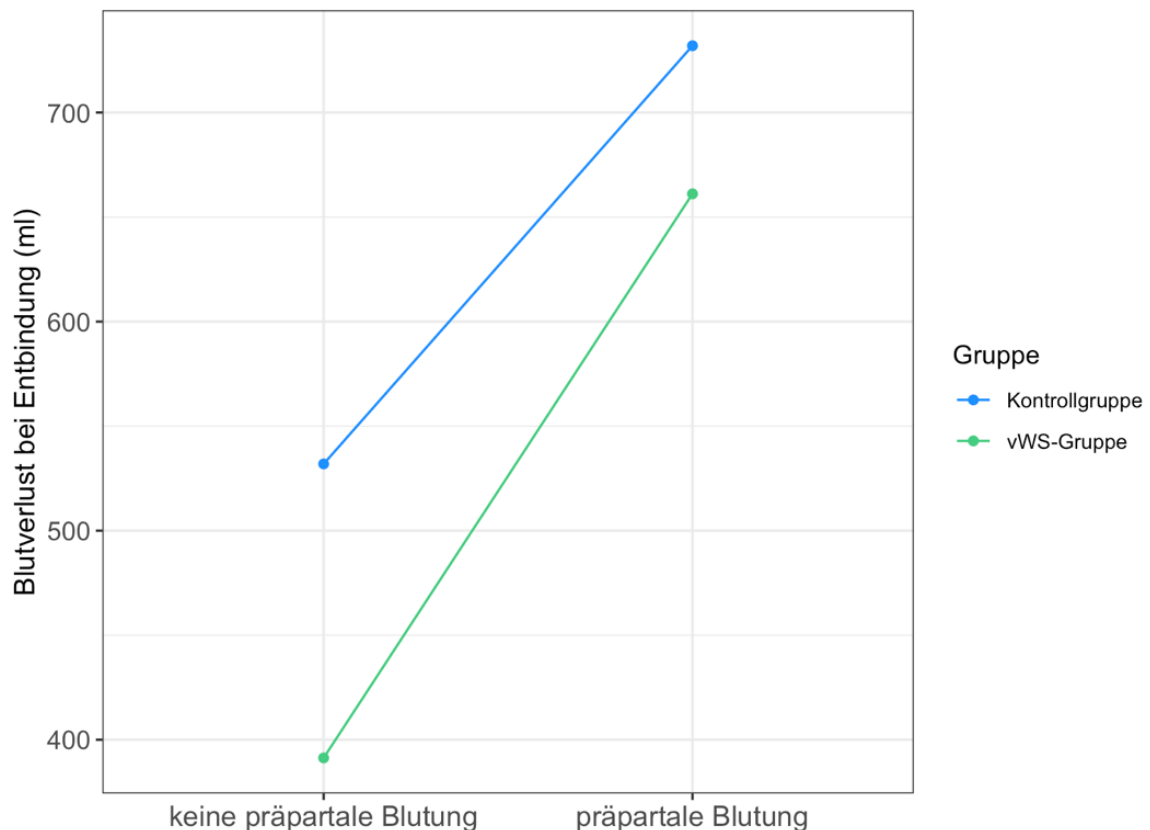


Abbildung 23: Peripartaler Blutverlust in Abhängigkeit von Gruppenzugehörigkeit und präpartalen Blutungsereignissen, vWS = von-Willebrand-Syndrom, n (Schwangerschaften mit präpartaler Blutung) = 54, n (Schwangerschaften ohne präpartale Blutung) = 158, n (vWS-Gruppe) = 41, n (Kontrollgruppe) = 171

Der Kurvenverlauf spricht für ein additives Modell ohne Interaktion, d.h. beide Faktoren (präpartale Blutung und vWS ja/nein) beeinflussen unabhängig voneinander das Blutungsrisiko bei Entbindung.

In einer multiplen logistischen Regressionsanalyse mit PPH als abhängiger Variable konnten Placenta praevia ($p = 0,0005$, adjustierte OR 14,25 [95%-KI: 3,47 - 77,40]) und das vWS-Syndrom ($p = 0,013$, adjustierte OR 0,16 [95%-KI: 0,03 - 0,57]) als unabhängige Variablen mit signifikantem Einfluss festgestellt werden.

Konzeptionsmodus, Gemini-Schwangerschaften, Entbindungsmodus, Gestationsdiabetes, Präeklampsie, LGA-Schwangerschaften und präpartale Blutungsereignisse konnten auch in einer einfachen logistischen Regression nicht als unabhängige Variablen mit signifikantem Erklärungsbeitrag zum Auftreten einer PPH ermittelt werden. Potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung einer PPH und deren Verteilung in Schwangerschaften mit und ohne PPH sind in Tabelle 12 dargelegt.

Tabelle 12: Vergleich der Risikofaktoren für Postpartale Hämorrhagie (PPH) unabhängig vom von Willebrand-Syndrom. Signifikante Gruppenunterschiede sind mit * markiert. KI = Konfidenzintervall, LGA = Large for gestational age, ART = Assisted-Reproduction-Technology, LGA = Large for gestational age.

| | Mit PPH (N = 41) | Ohne PPH (N = 166) | p-Wert | Odds-Ratio [95%-KI] |
|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------|--------------------------------|
| ART-Therapien, % (n/N) | 46,3 (19/41) | 33,7 (56/166) | 0,311 | 1,63 [0,68-4,06] |
| Spontanschwangerschaften, % (n/N) | 29,3 (12/41) | 35,0 (58/166) | | |
| Präpartale Blutung, % (n/N) | 31,7 (13/41) | 24,7 (41/166) | 0,427 | 1,41 [0,61-3,14] |
| Ohne präpartale Blutung, % (n/N) | 68,3 (28/41) | 75,3 (125/166) | | |
| Placenta praevia, % (n/N) | 17,1 (7/41) | 2,4 (4/166) | 0,001* | 8,21 [1,96-40,47] |
| Ohne Placenta praevia, % (n/N) | 82,9 (34/41) | 97,6 (162/166) | | |
| Zwillingsschwangerschaften, % (n/N) | 29,3 (12/41) | 18,1 (30/166) | 0,130 | 1,87 [0,78-4,32] |
| Einlingsschwangerschaften, % (n/N) | 70,7 (29/41) | 81,9 (136/166) | | |
| Sectiones, % (n/N) | 29,3 (12/41) | 37,3 (62/166) | 0,368 | 0,70 [0,30-1,53] |
| Vaginale Entbindungen, % (n/N) | 70,7 (29/41) | 62,7 (104/166) | | |
| Gestationsdiabetes, % (n/N) | 26,8 (11/41) | 24,1 (40/166) | 0,691 | 1,15 [0,48-2,64] |
| Ohne Gestationsdiabetes, % (n/N) | 73,2 (30/41) | 75,9 (126/166) | | |

| | Mit PPH (N = 41) | Ohne PPH (N = 166) | p-Wert | Odds-Ratio [95%-KI] |
|--|-----------------------------|-------------------------------|---------------|--------------------------------|
| Präeklampsie, % (n/N) | 7,3 (3/41) | 4,2 (7/166) | 0,419 | 1,79 [0,29-8,29] |
| Ohne Präeklampsie, % (n/N) | 92,7 (38/41) | 95,8 (159/166) | | |
| Schwangerschaft mit LGA-Fetus, % (n/N) | 9,8 (4/41) | 6,6 (11/166) | 0,504 | 1,52 [0,33-5,51] |
| Schwangerschaft ohne LGA-Fetus, % (n/N) | 90,2 (37/41) | 93,4 (155/166) | | |

3.3.2. Bedeutung gerinnungsspezifischer Maßnahmen bei von-Willebrand-Syndrom

Bei acht von 41 Schwangerschaften erfolgte eine peripartale Substitution mit vWF- und Faktor-VIII-haltigen Präparaten. Überwiegend (n = 6/8) basierte die Indikation zur vWS-spezifischen Therapie auf einem Blutungsereignis während der Schwangerschaft und wurde anhand eines individuellen Behandlungsplans bis zur Entbindung und darüber hinaus fortgesetzt. Alle diese sechs Patientinnen erhielten ein vWF-haltiges Konzentrat, bei einer Patientin erst nach initialem Therapiebeginn mit einem Desmopressin-haltigen Nasenspray.

Bei zwei weiteren Schwangerschaften erfolgte eine ausschließlich peripartale Therapie des vWS.

Bei einer dieser Patientinnen traten wiederholte Blutungen in der siebenten Schwangerschaftswoche auf und ein retroplazentares Hämatom wurde sonographisch diagnostiziert. Diese Patientin lehnte eine vWS-Therapie ab. Aufgrund eines vorzeitigen Blasensprungs mit nachfolgend muttermundswirksamer Wehentätigkeit und Tokolysedurchbruch erhielt die Patientin mit 24+5 SSW die sekundäre Sectio, im Rahmen dessen erstmalig mit einem vWF-Präparat therapiert wurde. Intraoperativ kam es bei tief sitzender Plazenta accreta zu einer nicht stillbaren Blutung aus dem Plazentabett, so dass bei einem intraoperativen Blutverlust von ca. 3000 ml die Hysterektomie erfolgte. Histopathologisch bestätigte sich die Verdachtsdiagnose einer abnorm invasiven Plazenta zusätzlich mit dem Befund einer eitrigen Chorioamnionitis.

Innerhalb der 41 Schwangerschaften wurde der Einfluss von Blutungsereignissen und vWS-spezifischer Therapie auf die Schwangerschaftsdauer in Tagen und den Blutverlust bei Entbindung analysiert. Für die Analyse wurden drei Subgruppen definiert: eine Gruppe mit Schwangerschaften ohne Blutungsereignis (n = 23), eine weitere Gruppe mit Blutungsereignis aber ohne vWS-spezifische Therapie (n = 12) und eine Gruppe mit präpartalem

Blutungsereignis und vWS-spezifischer Therapie (n = 6). Ein Vergleich der Schwangerschaftsdauer zeigte einen signifikanten Unterschied (chi-squared = 12.401, p = 0,002). Im Median lag die Schwangerschaftsdauer bei Schwangerschaften ohne Blutungsereignis (Gruppe 1) bei 279 Tagen, mit Blutungsereignis ohne vWS-spezifische Therapie (Gruppe 2) bei 268 Tagen und mit Blutungsereignis und vWS-spezifischer Therapie (Gruppe 3) bei 259.5 Tagen (Abbildung 24).

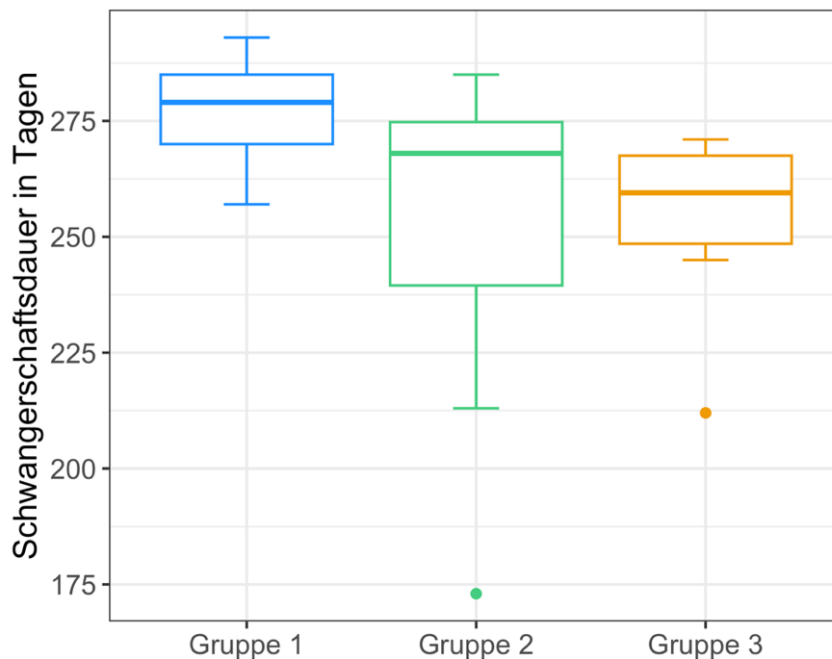


Abbildung 24: Schwangerschaftsdauer in Abhängigkeit von präpartalen Blutungen und vWS-spezifischer Therapie,
 Gruppe 1 = Schwangerschaften ohne Blutungsereignisse (n = 23),
 Gruppe 2 = Schwangerschaften mit Blutungsereignissen ohne vWS-spezifischer Therapie (n = 12),
 Gruppe 3 = Schwangerschaften mit Blutungsereignissen mit vWS-spezifischer Therapie, vWS = von-Willebrand-Syndrom (n = 6)

Der paarweise post-hoc Vergleich zeigte Unterschiede sowohl zwischen den Gruppen 1 und 2 als auch den Gruppen 1 und 3. Beim direkten Vergleich von Schwangerschaften mit Blutungsereignis mit und ohne vWS-spezifischer Therapie (Gruppe 2 und 3) lag bei allerdings kleinem Stichprobenumfang kein signifikanter Unterschied vor.

Kein Unterschied zwischen den Gruppen bestand hinsichtlich des peripartalen Blutverlustes (chi-squared = 3,0155, p = 0,221). Im Median lag der geschätzte Blutverlust in Gruppe 1 bei 350 ml, in Gruppe 2 bei 400 ml und in Gruppe 3 bei 450 ml (Abbildung 25).

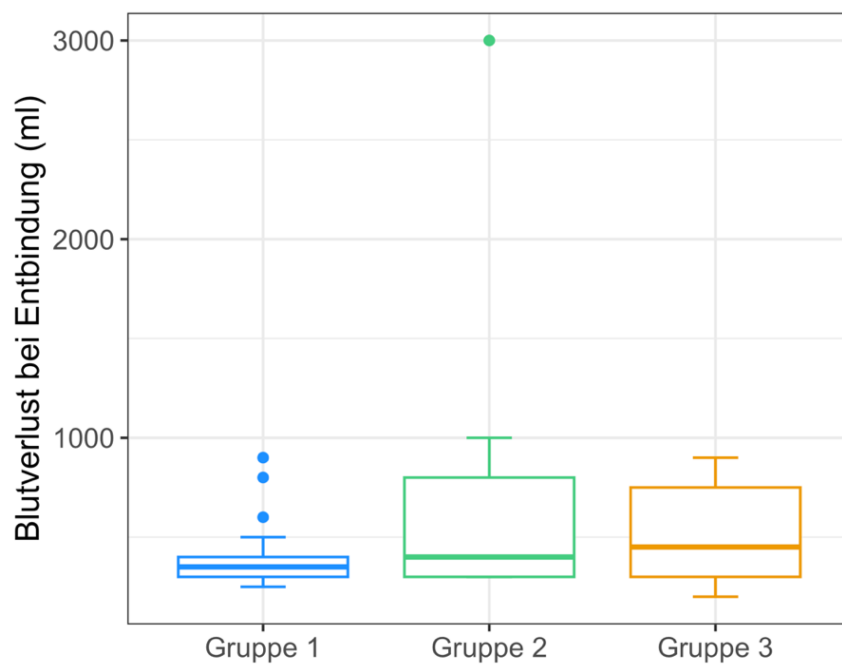


Abbildung 25: Peripartaler Blutverlust in Abhängigkeit von präpartalen Blutungen und vWS-spezifischer Therapie,
 Gruppe 1 = Schwangerschaften ohne Blutungsereignisse (n = 23),
 Gruppe 2 = Schwangerschaften mit Blutungsereignissen ohne vWS-spezifischer Therapie (n = 12),
 Gruppe 3 = Schwangerschaften mit Blutungsereignissen mit vWS-spezifischer Therapie (n = 6), vWS = von-Willebrand-Syndrom

3.3.3. Vergleich der Neugeborenen Parameter von Patientinnen mit und ohne von-Willebrand-Syndrom

In Tabelle 13 sind die Kenngrößen der Neugeborenen von Frauen mit und ohne vWS dargestellt. Zusammenfassend konnten keine Unterschiede zwischen den Neugeborenen von Frauen mit und ohne vWS festgestellt werden.

Tabelle 13: Vergleich der Daten der Neugeborenen von Frauen mit vWS und ohne vWS.

Prozentangaben wurden auf die erste Stelle und p-Werte auf die dritte Stelle nach dem Komma gerundet, statistisch signifikante Gruppenunterschiede sind mit * markiert. IQR = Interquartilsabstand

| | vWS-Gruppe (N = 49) | Kontrollgruppe (N = 206) | p-Wert |
|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| Geburtsgewicht, g (IQR) | 3090 (2485 – 3620) | 3225 (2523,75 – 3602,5) | 0,674 |
| Körperlänge, cm (IQR) | 49 (46 – 51) | 49 (47 – 51) | 0,651 |
| 5-Minuten-APGAR (IQR) | 10 (9 – 10) | 10 (9 – 10) | 0,745 |
| 10-Minuten-APGAR (IQR) | 10 (9 – 10) | 10 (9 – 10) | 0,717 |
| Nabelschnurarterien-pH (IQR) | 7,31 (7,25 – 7,34) | 7,31 (7,25 – 7,34) | 0,755 |
| männliche Neugeborene, % (n/N) | 42,9 (21/49) | 52,4 (108/206) | 0,267 |
| Gemini, % (n/N) | 32,7 (16/49) | 34,0 (70/206) | 1 |
| Neo-ITS-Aufenthalt, % (n/N) | 30,6 (15/49) | 23,3 (48/206) | 0,356 |

4. Diskussion

Die Grundlage dieser retrospektiven Arbeit bildet eine zwischen Januar 2010 und Dezember 2019 durchgeführte verdachtsunabhängige Untersuchung auf das Vorliegen eines vWS bei Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch. Sowohl Kinderwunschtherapien als auch das vWS sind mit negativen Schwangerschaftsereignissen assoziiert (James und Jamison 2007; Qin et al. 2016).

In der untersuchten Kohorte konnte weder anhand der bei Erstvorstellung erhobenen Parameter noch nach Auswertung der stattgefundenen Kinderwunschtherapiezyklen ein Zusammenhang zwischen dem vWS und einer beeinträchtigten Fertilität festgestellt werden. Bei Frauen mit im Verlauf erfolgter Lebendgeburt traten bei Vorliegen eines vWS häufiger präpartale vaginale Blutungsereignisse auf. Überraschenderweise waren die Raten postpartaler Hämorrhagien sowie der geschätzte Blutverlust bei Entbindung bei Frauen mit vWS niedriger.

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurde eine umfangreiche Kohorte von Patientinnen mit vWS analysiert. Zum Zeitpunkt der Untersuchung existierten keine vergleichbaren Veröffentlichungen zum vWS in Bezug auf Fertilität und Schwangerschaftskomplikationen bei Patientinnen mit ungewollter Kinderlosigkeit und Kinderwunschtherapie.

Positiv hervorzuheben ist hierbei der Umfang und die standardisierte Erhebung der fertilitätsbezogenen Daten, welche erstmalig eine aussagekräftige vergleichende Analyse reproduktionsmedizinischer Aspekte von Frauen mit vWS im Vergleich zu einer altersgematchten Kontrollkohorte ohne vWS ermöglichten. Erst durch die Analyse der

Kinderwunschtherapiezyklen war es möglich, die relevanten Aspekte der Fertilität präzise zu erfassen u.a. durch Angaben zum Embryotransfer und anschließendem β -HCG-Monitoring. Dies steht im Gegensatz zu zahlreichen anderen Studien, welche sich lediglich auf die klinische Abortrate beschränken, was zwangsläufig mit einer Unsicherheit bei der Erfassung von Frühaborten verbunden ist (Kadir et al. 1998; Kirtava et al. 2003; Shahbazi et al. 2012; Skeith et al. 2017).

Das retrospektive und unizentrische Studiendesign sind limitierende Faktoren, wobei aufgrund der niedrigen Prävalenz diagnostizierter vWS eine prospektive Datenerhebung nur mit erheblichem finanziellen und personellem Aufwand realisierbar gewesen wäre. Immerhin umfasst die Studie einen Auswertungszeitraum von zehn Jahren. Aufgrund des retrospektiven Designs und der mehrschichtigen Analyse verschiedener Subgruppen (Kohorte der Kinderwunschpatientinnen, der reproduktionsmedizinisch behandelten Frauen und schließlich der in einer Geburt resultierenden Schwangerschaften) sind allerdings Verzerrungen im Vergleich zur Kontrollkohorte nicht sicher auszuschließen. Es wurde versucht, diese durch umfangreiche vergleichende Charakterisierungen zu minimieren. Potenziell konfundierende Faktoren wurden unter Verwendung logistischer Regressionsanalysen und zweifaktorieller Varianzanalysen sorgfältig evaluiert.

Bei der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Definition des vWS wurde die Blutungsanamnese nicht berücksichtigt. Ursächlich hierfür ist die fehlende systematische Erhebung im Rahmen der Anamnese. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass trotz fehlender positiver Blutungsanamnese eine Blutungsneigung im Rahmen eines vWS nicht auszuschließen ist, da gerade junge, ansonsten gesunde Frauen einer Situation mit erhöhtem Blutungsrisiko (z.B. postoperativ) noch gar nicht ausgesetzt waren. Auch die Erfassung der Menstruationsanamnese ist aufgrund der möglichen familiären Tabuisierung des Themas sowie der subjektiv sehr unterschiedlichen Einschätzung der Blutungsstärke mit erheblicher Unsicherheit behaftet (Fraser et al. 2015) und wurde bei der vorliegenden Kohorte hinsichtlich der Regelstärke auch nicht standardisiert erfasst.

Eine positive Blutungsanamnese wird allerdings für die Diagnosestellung des vWS bei einem vWF:Ag und/oder vWF-Aktivität von 30 bis 50 IU/dl laut der aktuellen internationalen Leitlinie gefordert (James et al. 2021).

Der Großteil der eingeschlossenen Patientinnen in der vorliegenden Arbeit ist diesem Bereich zuzuordnen, bei dem in älteren Leitlinien bei symptomatischer Blutungsneigung nicht die Diagnose eines vWS, sondern die Bezeichnung „low vWF“ empfohlen wurde (Laffan et al. 2014).

Die klinische Bewertung der in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Fälle von vWS erfolgte uneinheitlich. Patientinnen mit vWF:Ag zwischen 30 und 50 IU/dl wurde häufig die Arbeitsdiagnose „low vWF“ mitgeteilt, was in der Forschung zum vWS weiterhin eine gängige

Praxis ist (O'Donnell 2020). Alternativ erfolgte auch die Klassifizierung als „mildes vWS“. Darüber hinaus wurden die Blutgruppen-spezifischen Referenzwerte für vWF:Ag und vWF-Aktivität bei der Diagnosestellung berücksichtigt, so dass bei Patientinnen mit Blutgruppe 0 häufig keine Diagnose eines vWS gestellt wurde. Gemäß aktueller Leitlinie werden Blutgruppenspezifische Grenzwerte zur Diagnose des vWS nicht mehr empfohlen (James et al. 2021).

Die Tatsache, dass der Großteil der Patientinnen ein vWF:Ag oder vWF:RCo zwischen 30 und 50 IU/dl aufwies, ist allerdings nicht als Limitation zu betrachten, da auch diese Patienten pathologisch relevant sind.

In einer Untersuchung an 126 Patienten mit einem vWF:Ag zwischen 30-50 IU/dl und konnte bei 60,3 % der Patienten mindestens eine Mutation im vWF-Gen feststellen (Lavin et al. 2017). Eine weiterführende Analyse der gleichen Kohorte konnte eine gegenüber der Normalbevölkerung erhöhte Blutungsneigung feststellen, ohne dass eine klare Korrelation zwischen Blutungsscore und vWF:Ag zu beobachten war (Lavin et al. 2018). In einer großen US-amerikanischen Studie an 482 Patienten mit vWS Typ 1 war ebenfalls keine Korrelation zwischen Blutungsscore und vWF:Ag festzustellen (Flood et al. 2016). Bei Patienten mit vWS und vWF:Ag > 50 IU/dl hatten 68% einen abnormalen Blutungsscore, bei 40-49 IU/dl waren es 63% und bei einem vWF:Ag von 30-39 IU/dl 66%. Diese Ergebnisse waren nur geringfügig niedriger als die von Betroffenen mit einem vWF:Ag < 30 IU/dl (Flood et al. 2016).

Weitere geringfügige Limitationen der vorliegenden Arbeit sind die Nichtbeachtung des CRP-Wertes bei der Bewertung der vWF-Konzentration und die Verwendung des vWF-Ristocetin-Kofaktor-Aktivitäts-Assays (vWF:RCo).

Da der vWF ein Akute-Phase-Protein ist, sollte routinemäßig zur vWS-spezifischen Diagnostik der CRP-Wert mitbestimmt werden. Die fehlende Berücksichtigung könnte infolge reaktiv erhöhter vWF-Konzentration die Detektionsrate vermindert haben.

Die Verwendung des vWF:RCo anstelle neuerer Verfahren zur Messung der Thrombozyten-Bindungs-Aktivität wird von den aktuellen Leitlinien der Dachverbände ASH, ISTH, NHF und WFH nicht mehr empfohlen (James et al. 2021). Dennoch ist das vWF:RCo-Assay ein weltweit etabliertes Verfahren zur Messung der vWF-Aktivität (Geisen et al. 2014).

4.1. Prävalenz des von-Willebrand-Syndroms bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch

Das von-Willebrand-Syndrom (vWS) ist die häufigste angeborene Blutungsneigung. Die Prävalenz der Erkrankung wurde in einer epidemiologischen Untersuchung von Rodeghiero und Castaman 1987 auf bis zu 1 % geschätzt. Generell ist eine Aussage zur Prävalenz des vWS aufgrund verschiedener labormedizinischer Methoden und Referenzwerte sowie

subjektiv unterschiedlich wahrgenommener Blutungsstärke und Erinnerung von Blutungsereignissen schwierig (Rodeghiero und Castaman 2014).

In einer aktuellen Übersichtsarbeit wird anhand von 22 Studien und unter Einbeziehung von Expertenmeinungen eine Prävalenz von 0,6 % bis 1,3 % angegeben (Du et al. 2023). Die Prävalenz des symptomatischen vWS wird auf 0,01 % geschätzt. Die Autoren identifizierten fünf Studien mit Prävalenzdaten für Europa, welche zwischen 4,4 und 16,5 pro 100.000 Personen lagen. Diese Studien basierten auf Untersuchungen von Patienten, die an spezialisierte Gerinnungszentren überwiesen wurden und nicht auf populationsbasierten Daten (Du et al. 2023).

In der vorliegenden Arbeit wurden 2,76 % (116/4209) der Patientinnen der vWS-Gruppe zugeordnet wobei die vergleichsweise hohe Prävalenz auf die diagnostisch nicht berücksichtigte Blutungsanamnese zurückzuführen sein dürfte. Von 4209 Patientinnen konnte bei 109 Patientinnen (2,59%) ein vWF:Ag und/oder vWF:RCo von ≤ 50 IU/dl festgestellt werden.

Bei sechs Patientinnen lag ein vWF:Ag und/oder vWF:RCo von < 30 IU/dl vor. Die übrigen 103 Patientinnen mit Werten ≤ 50 IU/dl sind dementsprechend dem Intermediärbereich von 30 bis 50 IU/dl zuzuordnen.

Der in aktuellen Leitlinie empfohlene Verzicht auf Blutgruppenspezifischen Grenzwerte zur Diagnose des vWS würde zu einer höheren Prävalenz beitragen (James et al. 2021).

Dieses Vorgehen widerspricht früheren Empfehlungen der ISTH, welche für die Diagnose des vWS-Typ 1 die Verwendung niedrigerer Grenzwerte bei Personen mit Blutgruppe 0 vorsahen (Sadler und Rodeghiero 2005).

Eine aktuelle indische Studie zu vWF-Antigen-Konzentrationen bei Blutspendern berichtet, dass 2,5% der Studienteilnehmer ($n = 2016$) eine vWF-Antigen-Konzentration von < 50 IU/dl aufwiesen (Agrawal et al. 2023).

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelte Prävalenz erniedrigter vWF-Werte von 2,59% ist vergleichbar mit der definitionsgemäßen Prävalenz von 2,5%, die dem Grenzwert zugrunde liegt (O'Donnell 2020).

Zusammenfassend kann die festgestellte Prävalenz in der untersuchten Kohorte von Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch nicht als gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhte Prävalenz interpretiert werden. Ein Rückschluss von der Prävalenz des vWS auf mögliche Fertilitätseinschränkungen ist nicht möglich.

4.2. Anamnestiche Fehlgeburtsrate bei Frauen mit und ohne von-Willebrand-Syndrom und unerfülltem Kinderwunsch

Ein möglicher Zusammenhang zwischen dem vWS und einer Abortneigung ist ein wissenschaftlich bisher wenig berücksichtigtes Thema. Die hierzu vorliegenden Ergebnisse sind außerdem inkonsistent.

Eine fragebogenbasierte Studie an 30 Patientinnen mit vWS verglichen diese in Bezug auf bisherige Schwangerschaften, Aborte und Schwangerschaftskomplikationen mit einer Kontrollgruppe. Dabei stellten die Autoren eine vergleichbare Abortrate pro Schwangerschaft mit 25 % innerhalb der vWS-Gruppe und 16 % innerhalb der Kontrollgruppe fest ($p = 0,28$) (Skeith et al. 2017). Bei der Interpretation ist zu berücksichtigen, dass die Kontrollgruppe im Mittel deutlich jünger war (32,2 versus 46,1 Jahre). Da ein höheres maternales Alter ein wichtiger Risikofaktor für Fehlgeburten ist (Andersen et al. 2000), kann ein Zusammenhang mit dem Vorliegen eines vWS nicht hergestellt werden. In einer weiteren Kohortenstudie aus Großbritannien lag die Abortrate bei 68 ausgewerteten Schwangerschaften von Frauen mit vWS bei 21%, wobei eine Patientin mit habitueller Abortneigung und 4 Aborten ausgeschlossen wurde (Kadir et al. 1998). Eine Kontrollgruppe wurde in dieser Studie nicht analysiert.

Ein Trend zu niedrigeren Abortraten (7,2% vs. 5,4%) ohne Angabe des Signifikanzniveaus fand sich in einer iranischen Kohortenstudie an 55 Schwangerschaften mit vWS im Vergleich zu 402 Kontrollschwangerschaften ohne vWS (Shahbazi et al. 2012). In einer US-amerikanischen Studie waren die Abortraten mit 15 % bei 86 Frauen mit vWS gegenüber 9 % bei 70 Frauen in der Kontrollgruppe signifikant ($p = 0,05$) höher (Kirtava et al. 2003). In einer weiteren iranischen Studie an über 182 Patientinnen mit vWS-Typ 3 war die Abortrate gegenüber der Allgemeinbevölkerung nicht erhöht, allerdings ohne nähere Angaben hierzu vorzulegen (Lak et al. 2000).

Die in der Forschung zum vWS überwiegend geäußerte Meinung ist, dass es keinen signifikanten Einfluss des vWS auf die Fertilität von Frauen gibt (Kujovich 2005; James und Jamison 2007; Lipe et al. 2011).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen diese Einschätzung.

In der vWS-Gruppe zeigte sich höhere Prävalenzen für die heterozygote Prothrombinmutation G20210A und thrombophile Risikomutationen (Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und Prothrombin-Mutation G20210A), welche von einigen Autoren mit habitueller Abortneigung in Verbindung gebracht werden (Finan et al. 2002; Gao und Tao 2015; Eslami et al. 2020). Ein Zusammenhang zwischen den genannten Mutationen und habitueller Abortneigung wird jedoch zunehmend kritisch diskutiert und von einigen Autoren wird die Testung bei Frauen mit habitueller Abortneigung nicht empfohlen (Vomstein et al. 2021; Shehata et al. 2022). Dieser Entwicklung spiegelt sich auch in aktuellen nationalen Leitlinien wieder (Giouleka et al. 2023).

Thrombophile Risikomutationen traten in der vorliegenden Arbeit unabhängig vom vWS bei Frauen mit Fehlgeburten in der Anamnese häufiger auf.

Die anamnestisch erhobene Fehlgeburtsrate war mit 50,7 % in der vWS-Gruppe und 40,5 % in der Kontrollgruppe sehr hoch und höher als die Fehlgeburtsrate von 7,2 % bis 25 % in anderen Studien (Kirtava et al. 2003; Shahbazi et al. 2012; Skeith et al. 2017). Zur Einordnung ist zu beachten, dass das untersuchte Patientenkollektiv nicht mit dem der zitierten Studien vergleichbar ist, weil bei allen Patientinnen in der vorliegenden Arbeit ein unerfüllter Kinderwunsch und somit eine eingeschränkte Fertilität vorlag. Aufgrund der Kinderwunschsituation dürfte auch die Erfassung (sehr) früher Aborte infolge eines intensiven Zyklusmonitorings mit frühzeitiger biochemischer Schwangerschaftsdiagnostik hoch sein. Zusammenfassend konnte keine erhöhte anamnestische Abortneigung bei Frauen mit vWS und unerfülltem Kinderwunsch gegenüber der Kontrollgruppe ermittelt werden.

4.3. Schwangerschaftsrate bei Frauen mit und ohne von-Willebrand-Syndrom nach Kinderwunschtherapie

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Kinderwunschtherapiezyklen fällt eine im Median höhere PPTR bzw. Schwangerschaftsrate in der vWS-Gruppe auf, ohne dass der Unterschied zur Kontrollgruppe statistische Signifikanz erreichte.

Ein wichtiger Einflussfaktor auf die Schwangerschaftsrate ist der AMH-Wert, welcher das beste derzeit bekannte laborchemische Korrelat zur Einschätzung der Eizellreserve darstellt. AMH ist ein Wachstumshormon, welches in den Granulosazellen der Follikel verschiedener Reifestadien produziert wird (Moolhuijsen und Visser 2020).

Eine positive Korrelation zwischen Serum-AMH-Werten und Schwangerschaftsraten wurde sowohl in Kohorten, welche mittels ART behandelt wurden, als auch bei Patientinnen, die mittels Non-ART behandelt wurden, ermittelt (Borges et al. 2017; Gungor und Gurbuz 2021). Dieser Zusammenhang wurde von einigen Autoren lediglich bei Frauen > 35 Jahren festgestellt (Gomez et al. 2016; Goswami und Nikolaou 2017).

In der untersuchten Kohorte unterschieden sich die AMH-Konzentrationen zwischen den Gruppen nicht. Sie betrug im Median 3,60 µg/l in der vWS-Gruppe und 3,17 µg/l in der Kontrollgruppe ($p = 0,95$).

Ein weiterer Parameter, der maßgeblich mit niedrigerer Fertilität und damit auch niedrigeren PPTR vergesellschaftet ist, ist das Alter der Patientinnen (Van Loendersloot et al. 2010).

Beim Gruppenvergleich zeigte sich mit im Median 31 Jahren ebenfalls Gruppenhomogenität. Aufgrund der Tatsache, dass die Art der Kinderwunschtherapie maßgeblich die Schwangerschaftsrate beeinflusst, wurden die Anteile von ART- und Non-ART-Zyklen zwischen beiden Gruppen verglichen. Auch hier fanden sich keine Unterschiede. Eine weitere

Differenzierung innerhalb der ART und Non-ART nach Verfahren wurde in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt. ART-Verfahren erreichen höhere PPTR und BTHR verglichen mit Non-ART-Verfahren wie beispielsweise der IUI. Die klinische Schwangerschaftsraten nach IUI-Behandlungen liegen je nach zugrundeliegender Ätiologie der Infertilität zwischen 10,6 % und 19,9 % (Ashrafi et al. 2013).

Demgegenüber stehen klinische Schwangerschaftsraten von 36,5 % bei Embryonentransfer nach IVF und 40,4 % nach ICSI (Society for Assisted Reproductive Technology und American Society for Reproductive Medicine 2004).

Der Anteil an Raucherinnen bei Erstvorstellung war in der vWS-Gruppe im Trend niedriger. In einer Metaanalyse von 21 Studien zeigten Patientinnen, die während ART-Behandlungen rauchten, signifikant niedrigere PPTR und BTHR (Waylen et al. 2009).

In der vorliegenden Arbeit wurden keine Daten zum Raucherstatus nach Erstvorstellung und während Schwangerschaften erhoben.

Zusammenfassend konnten keine Unterschiede bezüglich der Schwangerschaftsraten nach Kinderwunschtherapien bei Frauen mit und ohne vWS festgestellt werden.

4.4. Fehlgeburtsrate bei Frauen mit und ohne von-Willebrand-Syndrom infolge von Kinderwunschtherapien

Beim Vergleich der PLR fällt bei der Visualisierung der Ergebnisse auf, dass das obere Quartil bei 0,5 in der vWS-Gruppe und weiterhin bei 0 innerhalb der Kontrollgruppe liegt. Die statistische Analyse zeigt einen nicht signifikanten Trend in Bezug auf die Fehlgeburtsrate ($p = 0,074$).

Beim Vergleich von Patientinnen mit und ohne vWS, die Kinderwunschtherapien durchführen ließen, zeigten sich höhere Prävalenzen der heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation G1691A und der Prothrombin-Mutation G20210A, ohne dass die Unterschiede statistisch signifikant waren. Es konnte kein Einfluss dieser Mutationen auf die PLR nachgewiesen werden.

Bekannt ist, dass Rauchen während Kinderwunschtherapiezyklen mit erhöhten Abortraten assoziiert ist (Waylen et al. 2009). Auch bei Ex-Raucherinnen war eine Assoziation mit Abortneigungen nachweisbar (D MISHRA et al. 2000). In der vorliegenden Kohorte gab es keine Unterschiede hinsichtlich des anamnestischen Raucherstatus und es konnte kein Einfluss des Raucherstatus auf die PLR nachgewiesen werden.

In elf Schwangerschaften wurde bei Frauen mit vWS wegen präpartaler Blutungsereignisse eine kontinuierliche vWS-spezifische Therapie begonnen. Vier dieser Schwangerschaften (36,4%) endeten in einem Abort, eine Patientin lehnte die Fortführung der Therapie ab. Die geringe Anzahl substituierter Schwangerschaften bei einer Gesamtzahl von 223 Kinderwunschtherapiezyklen und 89 eingetretenen Schwangerschaften in der vWS-Gruppe

erlaubt keine sinnvollen statistischen Analysen. Ein Einfluss der Therapie auf das Abortrisiko lässt sich daher nicht nachweisen.

Zusammenfassend konnte in der untersuchten Kohorte von Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch kein Einfluss des vWS auf die PLR festgestellt werden.

4.5. Baby-Take-Home-Rate bei Frauen mit und ohne von-Willebrand-Syndrom infolge von Kinderwunschtherapien

Die BTHR ist eine direkte Folge der PPTR und PLR, weshalb alle bisher genannten Einflussfaktoren und deren Verteilung auf die vWS-Gruppe und Kontrollgruppe auch die ermittelte BTHR beeinflusst haben.

Die Unterschiede zwischen der vWS-Gruppe und der Kontrollgruppe waren innerhalb der drei ermittelten Fertilitätskenngrößen bei der BTHR am geringsten ($p = 0,427$).

Zusammenfassend konnten keine Unterschiede bezüglich der BTHR zwischen den Gruppen festgestellt werden und somit keine Assoziation zwischen erniedrigter BTHR und dem vWS festgestellt werden.

4.6. Inzidenz von präpartalen Blutungsereignissen bei Frauen mit und ohne von-Willebrand-Syndrom

In der Literatur finden sich verschiedene Definitionen, die vaginale Blutungsereignisse zwischen der 20. bis 28. SSW und der Entbindung als präpartale Hämorrhagie definieren (Chan und To 1999; Fan et al. 2017; Takai et al. 2017). Blutungen in der frühen Schwangerschaft sind mit 15 – 25 % eine häufige Komplikation (Lykke et al. 2010).

Aufgrund der Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit nicht bei jeder Schwangerschaft mit präpartalem Blutungsereignis der exakte Zeitpunkt des Ereignisses bekannt war, wurde dieser bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Dennoch ist von allen Blutungsereignissen bei Schwangerschaften von Frauen mit vWS in der vorliegenden Arbeit bekannt, dass Sie vor der 28. Schwangerschaftswoche und somit während des ersten oder zweiten Trimenons auftraten. Frauen mit vWS-Typ 1 zeigen zwar im Schwangerschaftsverlauf einen kontinuierlichen Anstieg sowohl der vWF-Ag-Konzentration als auch der vWF-Aktivität, in den ersten beiden Schwangerschaftsdritteln sind die Werte allerdings häufig noch subnormal, was das erhöhte Blutungsrisiko in dieser Zeit erklärt (James et al. 2015; Delbrück und Miesbach 2019). Die Veränderungen der vWF-Ag-Konzentration sind beim Typ 2 ähnlich, aufgrund des qualitativen Defekts findet sich allerdings seltener eine Normalisierung der vWF-Aktivität. Die geringe Anzahl von Schwangerschaften von Frauen mit vWS Typ 2 ($n = 2$) erlaubte keine sinnvollen

statistischen Untersuchungen des Einflusses von Subtypen des vWS auf Schwangerschaftsverläufe.

Eine große retrospektive US-amerikanische Studie berichtete von signifikant höheren Inzidenzen präpartaler Blutungsereignisse bei Frauen mit vWS im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nach Untersuchung von 4067 Schwangerschaften von Frauen mit vWS (OR 10,2 [95%-KI: 7,1 - 14,6]) (James und Jamison 2007).

Andere Autoren berichteten ebenfalls von hohen Inzidenzen präpartaler Blutungsereignisse mit 31,1 % (37/119) bei Frauen mit vWS, ohne diese mit einer Kontrollgruppe zu vergleichen (Byams et al. 2011).

Ein Zusammenhang zwischen dem vWS und präpartalen Blutungsereignissen konnte in der vorliegenden Arbeit auch bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch und ausschließlich laborchemisch festgestelltem vWS bestätigt werden (OR 2,92 [95%-KI: 1,33 - 6,36]). Patientinnen mit präpartaler Blutung wiesen eine niedrigere vWF-Aktivität bei Erstvorstellung auf ($p = 0,023$). Dieses Ergebnis konnte in der vWS-Gruppe nicht reproduziert werden.

Kritisch anzumerken ist, dass pro Patientin die vWF-Aktivität, ebenso wie das vWF:Ag lediglich einmalig bei Erstvorstellung bestimmt wurden. Patientinnen mit mehr als einer Schwangerschaft sind demzufolge mehrfach vertreten, sodass jeweils die gleiche vWF-Aktivität zugeordnet wurde.

Ein Dokumentations-Bias mit häufigerer Erfassung von Blutungsereignissen bei Frauen mit vWS infolge eines gesteigerten Bewusstseins („awareness“) kann nicht ausgeschlossen werden.

Präpartale Blutungsereignisse sind weiterhin mit dem Auftreten einer Frühgeburt assoziiert (Moutquin 2003, Lykke et al. 2010). Dieser Zusammenhang konnte in der vorliegenden Arbeit sowohl in der Gesamtheit der untersuchten Schwangerschaften als auch innerhalb der vWS-Gruppe unabhängig davon, ob eine vWS-spezifische Therapie durchgeführt wurde, aufgezeigt werden.

Zusammenfassend konnte ein Zusammenhang zwischen dem vWS und der vWF-Aktivität sowie dem Auftreten von präpartalen Blutungsereignissen nachgewiesen werden.

4.7. Inzidenz postpartaler Hämorrhagien bei Frauen mit und ohne von-Willebrand-Syndrom

Der Zusammenhang zwischen Blutungsereignissen während der Schwangerschaft und dem Auftreten einer PPH ist bekannt. In einer US-amerikanischen Studie wurden 876.641 Entbindungen untersucht und präpartale Blutungsereignisse als unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten einer PPH ermittelt (OR 3,8 [95%-KI: 3,0 - 4,8]). Blutungen infolge einer Placenta praevia oder vorzeitiger Plazentaablösung wurden hierbei ebenfalls als präpartales

Blutungsereignis gewertet (Bateman et al. 2010). In einer weiteren Studie wurden 4837 Sectiones auf Risikofaktoren für das Auftreten von PPH untersucht. Die Autoren konnten nach Placenta praevia und Allgemeinanästhesie auch präpartale Blutungsereignisse als Risikofaktor (OR 4,33 [95%-KI: 2,36 - 7,69]) für die Entwicklung einer PPH bei primären Sectiones identifizieren (Magann et al. 2005). In den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zu peripartalen Blutungen werden sowohl das vWS (hier vor allem Typ 2 und Typ 3) als auch präpartale Blutungen als Risikofaktoren für das Auftreten einer PPH aufgezählt (DGGG 2022).

Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer PPH ist die uterine Atonie. Sämtliche Zustände, die eine Überdehnung des Uterus bedingen, begünstigen das Auftreten einer PPH. Neben Gemini-Schwangerschaften, LGA-Schwangerschaften und hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen wird auch unter anderem auch der Entbindungsmodus von einigen Autoren zu den Risikofaktoren gezählt (Oyelese und Ananth 2010, Sheiner et al. 2005). Diese Parameter waren in der vorliegenden Arbeit nicht mit dem Auftreten einer PPH assoziiert. Eine Limitation der vorliegenden Arbeit ist, dass die Dokumentation bezüglich schwangerschaftsinduzierter Hypertonie, Präeklampsie und Gestationsdiabetes auf Angaben der Intensivschwangerenbetreuung der UFK und Geburtsprotokollen beruht und nicht anhand von kontrollierten Diagnosekriterien erfolgte.

Ein Zusammenhang zwischen präpartalen Blutungsereignissen und PPH konnte in der vorliegenden Arbeit in der Gesamtheit der untersuchten Schwangerschaften nicht bestätigt werden. Allerdings konnte beim Vergleich des geschätzten peripartalen Blutverlusts unabhängig vom Vorliegen eines vWS-Syndrom in der Gruppe von Schwangerschaften mit präpartalem Blutungsereignis ein signifikant höherer geschätzter Blutverlust bei Entbindung als bei Schwangerschaften ohne Blutungsereignis ermittelt werden ($p = 0,009$).

Unter Verwendung einer zweifaktoriellen Varianzanalyse waren sowohl eine Placenta praevia als auch präpartale Blutungsereignisse voneinander unabhängige Einflussfaktoren bezüglich des geschätzten peripartalen Blutverlusts.

Die beobachteten Unterschiede bei der Analyse von Einflussfaktoren auf den geschätzten peripartalen Blutverlust und das Auftreten einer PPH lassen sich darauf zurückführen, dass der geschätzte peripartale Blutverlust als metrischer Parameter betrachtet wird, während PPH als qualitativer Parameter mit vordefinierten Grenzwerten behandelt wird.

Die in der Literatur angegebene Inzidenz von postpartaler Hämorrhagie bei Frauen mit vWS variiert stark. Dabei muss beachtet werden, dass insbesondere in Bezug auf die Definition von PPH im internationalen Vergleich große Unterschiede existieren.

In einer Studie mit 185 untersuchten Entbindungen von Frauen mit vWS berichten die Autoren eine Inzidenz von PPH von 34 %. Dabei wurde PPH definiert als Blutverlust innerhalb der ersten 24 h nach Entbindung von ≥ 500 ml (Stoof et al. 2015).

Andere Studien konnten teilweise deutlich niedrigere Inzidenzen ermitteln. Innerhalb von 86 Entbindungen von Frauen mit vWS berichten die Autoren von einer Inzidenz von 6,9 % (Xu et al. 2019). In einer weiteren Studie bei 59 Entbindungen von Frauen mit vWS wurde eine Inzidenz von PPH von 44 % ermittelt (Govorov et al. 2016)

Auch in den letzten zwei genannten Publikationen wurde 500 ml als Cut-off-Wert für die Definition der PPH festgelegt.

In der größten hierzu vorliegenden retrospektiven Studie wurden 4067 Entbindungen von Frauen mit vWS von über 1000 US-amerikanischen Krankenhäusern im Zeitraum zwischen 2000 und 2003 auf Blutungsereignisse und weitere Schwangerschafts- und Entbindungskomplikationen untersucht (James und Jamison 2007). Die PPH-Raten lagen hier mit 6% wiederum vergleichsweise niedrig, waren jedoch höher als in der US-amerikanischen Allgemeinbevölkerung (4 %). Die zugrundeliegende Definition der PPH wurde in der Publikation nicht erläutert.

Generell wurden in den letzten zwei Jahrzehnten steigende Inzidenzen der PPH aus vielen Industrieländern wie zum Beispiel Australien, Kanada, der Niederlande, Norwegen und den USA berichtet (Knight et al. 2009; Rossen et al. 2010; van Stralen et al. 2016). So stieg die Inzidenz der PPH in den Niederlanden im Zeitraum zwischen 2000 und 2013 mit Auswertung von 2.406.784 Entbindungen von 4,14 % auf 6,43 %, entsprechend einer relativen Zunahme um 59 % (van Stralen et al. 2016). Als mögliche Ursachen identifizierten die Autoren einen Anstieg der Nutzung von epiduraler Anästhesie, Mehrlingsschwangerschaften, Re-Sectiones, geplanter und Notfall-Sectiones, sowie Hypertonie und Makrosomie. Als Definition der PPH wurde ein Blutverlust von über 500 ml innerhalb von 24 h nach Entbindung verwendet.

Grundsätzlich ist die visuelle Schätzung des Blutverlustes während der Entbindung fehlerbehaftet. Stafford et al. präsentierten 2007 eine Studie, in welcher der geschätzte Blutverlust mit einem errechneten Blutverlust bei 677 Frauen verglichen wurde. Der Blutverlust wurde anderem anhand des vor und nach Entbindung gemessenen Hämatokrits berechnet. Die Autoren konnten feststellen, dass der visuell geschätzte Blutverlust signifikant niedriger als der errechnete Blutverlust war (Stafford et al. 2008). In einer prospektiven Kohortenstudie mit 150 Patientinnen verglichen Kadri et al. den visuell geschätzten Blutverlust mit dem mittels Gravimetrie ermitteltem Blutverlust. Dabei wird anhand des Gewichts auf das Blutvolumen geschlossen. Sie postulierten eine Unterschätzung durch Behandler um 30 % gegenüber dem gravimetrisch ermittelten Blutverlust (Al Kadri et al. 2011).

Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denen der zitierten Studien sei an dieser Stelle erwähnt, dass bei einem, als PPH definierten Blutverlusts von ≥ 500 ml unabhängig vom Entbindungsmodus die Inzidenz der PPH 29,3 % in der vWS-Gruppe und 48,8 % in der Kontrollgruppe innerhalb der untersuchten Entbindungen betrug ($p = 0,035$). Diese Definition wird jedoch nicht von der DGGG anerkannt, sondern eine

restriktivere Definition von ≥ 500 ml bei vaginalen Entbindungen und ≥ 1000 ml bei Sectio innerhalb von 24 h post partum. Diese wurde auch in der vorliegenden Arbeit angewendet (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) 2022).

In der vorliegenden Arbeit wurde mit 7,3 % eine hohe Inzidenz von PPH in der vWS-Gruppe ermittelt, jedoch war die Inzidenz in der Kontrollgruppe mit 25,1 % signifikant höher ($p = 0,028$).

Eine mögliche Erklärung für die hohen Inzidenzen ist, dass Schwangerschaften, welche infolge einer ART-Therapie entstanden sind, mit höheren Inzidenzen von PPH assoziiert sind. Eine aktuelle japanische Studie berichtet von einer Inzidenz von PPH von 41 % bei vaginalen Entbindungen von Schwangerschaften, die infolge einer ART-Therapie entstanden, 3,39-fach höher sind verglichen mit Schwangerschaften, die infolge von Non-ART-Therapien entstanden. Die Autoren definierten PPH bei vaginalen Entbindungen als ein Blutverlust von über 800 ml innerhalb von zwei Stunden nach Entbindung bei Einlingen und über 1500 ml bei Zwillingen. Anhand dieser Kriterien wurde eine Inzidenz von 28 % bei 411 ART-Schwangerschaften und 9 % bei 2503 Non-ART-Schwangerschaften ermittelt. Die Autoren der Studie berichten neben Placenta praevia, vorheriger PPH oder Sectio und Placenta-accreta-Spektrum-Ereignissen auch von ART-Therapien (OR 2,66 [95%-KI: 1,77 – 3,99]) als unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten einer PPH (Yamamura et al. 2023).

In der vorliegenden Arbeit wurden innerhalb der Kontrollgruppe mit einem Anteil von 38,6 % verglichen mit 26,8 % tendenziell mehr ART-Therapien durchgeführt ($p = 0,206$). Es konnte einerseits kein Einfluss des Konzeptionsmodus auf das Auftreten von PPH festgestellt werden, andererseits traten bei Schwangerschaften infolge von Kinderwunschtherapien höhere peripartale Blutverluste auf.

Ebenfalls bekannt als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von PPH sind Mehrlingsschwangerschaften, welche mit 19,5 % in der vWS-Gruppe und 20,5 % in der Kontrollgruppe in der vorliegenden Arbeit einen großen Anteil der untersuchten Schwangerschaften ausmachten. Auch der Geburtsmodus beeinflusst maßgeblich das Auftreten der PPH, weshalb die hohe Rate an Sectiones mit 36,6 % und 35,7 % in der vWS- und Kontrollgruppe einen weiteren denkbaren Erklärungsansatz für die hohen Inzidenzen der PPH in beiden Gruppen darstellt (Bateman et al. 2010). Dieser systematischen Verzerrung wurde jedoch bereits durch die Verwendung der von der DGGG vorgegebenen separaten Grenzwerte für vaginale Entbindungen und Sectiones vorgebeugt, weshalb der Geburtsmodus auch keinen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer PPH darstellte.

Neben dem vWS-Syndrom, welches in einer multiplen logistischen Regression mit einem signifikant niedrigeren Risiko für die Entwicklung einer PPH assoziiert war (OR 0,16 [95%-KI: 0,03 – 0,57]), konnte die Placenta praevia als weiterer Risikofaktor identifiziert werden (OR 14,25 [95%-KI: 3,47 - 77,40]). Die anderen erwähnten Faktoren waren in der vorliegenden

Kohorte keine unabhängigen Risikofaktoren. Die Verteilung der Inzidenz von Placenta praevia unterschied sich nicht zwischen den Gruppen mit 7,3 % in der vWS-Gruppe und 4,7 % in der Kontrollgruppe ($p = 0,253$).

Ein wichtiger Aspekt in der Bewertung des Risikos des Auftretens einer PPH bei Frauen mit vWS ist die Tatsache, dass die vWF-Werte im Verlauf der Schwangerschaft, insbesondere im dritten Trimenon ansteigen (Wickström et al. 2004). Dieser Effekt tritt unabhängig vom vWS auch bei Schwangerschaften von gesunden Frauen auf (Sánchez-Luceros et al. 2003).

Aufgrund der Heterogenität des vWS tritt dieser Anstieg nicht in gleichem Maße auf, wobei die maximal erreichten vWF-Werte bei Frauen mit vWS im Vergleich zu gesunden Frauen niedriger ausfallen (Castaman 2013; James et al. 2015).

In einer weiteren Arbeit wurde der Verlauf von vWF:Ag und vWF:RCo während Schwangerschaft, Entbindung und im Wochenbett eingehender untersucht (James et al. 2015). Eingeschlossen wurden 40 Schwangerschaften von Frauen ohne vWS, 18 Frauen mit vWS-Typ 1, die keine vWS-spezifische Therapie erhielten und 17 Schwangerschaften mit unterschiedlichen Subtypen, bei denen subpartal eine vWS-spezifische Therapie durchgeführt wurde, bei 15 Schwangerschaften in Form von vWF-Konzentraten. In der Studie wurden vWF:Ag und vWF:RCo ungefähr in der 36. Schwangerschaftswoche, vor Entbindung und zu zehn Zeitpunkten postpartal bestimmt. Die letzte Messung 6 Wochen nach Entbindung wurde als Baseline definiert. Die vWF-Werte erreichten in der Gruppe ohne vWS 12 h postpartal den höchsten Punkt und bei Frauen mit vWS 4 h postpartal, fielen danach stark ab und erreichten ungefähr nach 3 Wochen den Ausgangswert.

Mit Ausnahme der Messung unmittelbar nach Entbindung bei Schwangerschaften, die eine vWS-spezifische Therapie erhielten, zeigten die Messungen einen parallelen Verlauf zwischen den drei Gruppen auf unterschiedlichen Niveaus. Im dritten Trimester wurden bei Schwangeren ohne vWS 60-100 % höhere vWF:Ag- und vWF:RCo-Werte gemessen als bei Baseline. Im Mittel lagen diese bei einem vWF:RCo bei 129 IU/dl und vWF:Ag von 186 IU/dl. Ein ähnlicher Anstieg um 50-60 % wurde in der Gruppe von nicht-behandelten Frauen mit vWS-Typ 1 festgestellt. Aufgrund des deutlich niedrigeren Ausgangswertes wurde im dritten Trimenon ein vWF:RCo von im Mittel 73 IU/dl und vWF:Ag von 92 IU/dl gemessen. Die Messwerte der Gruppe mit vWS-spezifischer Therapie betrugen im dritten Trimester im Mittel beim vWF:RCo 34 IU/dl und beim vWF:Ag 63 IU/dl. Obwohl diese Patientinnen fast ausschließlich prophylaktisch und mit vWF-haltigen Konzentraten behandelt wurden, konnten die Behandler unter Therapie die vWF-Werte nicht auf das Niveau der Gruppe mit vWS ohne Therapie heben. Dementsprechend postulieren die Autoren, dass die aktuellen Therapieschemata nicht ausreichen, um vWF-Werte auf das Niveau von Betroffenen von mildem vWS-Typ 1 oder Gesunden zu heben (James et al. 2015).

Bei der Interpretation der Ergebnisse der eigenen Untersuchungen muss beachtet werden, dass in 19,5 % (8/41) der Schwangerschaften mit vWS peripartal eine vWS-spezifische Therapie durchgeführt wurde.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die so behandelten Patientinnen das größte Blutungsrisiko aufwiesen.

Die Tatsache, dass die vWF-Werte sich i.d.R. erst im dritten Trimenon „normalisieren“ (wobei sich dies auf präpartale Normwerte bezieht), spiegelt sich auch in der signifikant häufigeren Inzidenz von präpartalen Blutungsereignissen in der vWS-Gruppe wider. Diese Ergebnisse zeigen, dass bei Frauen mit vWS-Werten von ≤ 50 IU/dl und unerfülltem Kinderwunsch unabhängig von einer vorliegenden positiven Blutungsanamnese gegenüber Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch ohne vWS in den ersten zwei Trimestern ein signifikant höheres Blutungsrisiko vorliegt. Aufgrund des Anstiegs der vWF-Werte im dritten Trimenon, welcher ebenfalls bei Frauen mit vWS, wenn auch in geringerem Ausmaß stattfindet, besteht zum Entbindungszeitpunkt in beschränktem Ausmaß eine natürliche Prophylaxe gegen PPH.

Mögliche Erklärungen für die signifikant niedrigere Inzidenz von PPH in der vWS-Gruppe waren erstens der natürliche Anstieg des vWF:Ag und vWF:RCo in Kombination mit der prophylaktischen Therapie derjenigen Patientinnen, für die mutmaßlich das größte Risiko für PPH bestand und zweitens die möglicherweise größere intraoperativen Awareness und Handlungsbereitschaft für Blutungskomplikationen bei bestehender Diagnose des vWS.

Zusammenfassend konnte in der untersuchten Kohorte von Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch eine signifikant niedrigere Inzidenz von PPH sowie niedrigerer absoluter Blutverlust bei Frauen mit vWS gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt werden.

4.8. Geburtshilfliche Parameter der Neugeborenen von Frauen mit und ohne von-Willebrand-Syndrom

Beim Vergleich der anhand von Entbindungsprotokollen erhobenen Daten der Neugeborenen von Frauen mit und ohne vWS konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die neonatale Intensivtherapiebedürftigkeit betrug 23,3 % innerhalb der Neugeborenen der Kontrollgruppe und bei 30,6 % in der vWS-Gruppe.

Die beschriebenen Raten waren damit in der vorliegenden Arbeit bei beiden Gruppen deutlich höher als in der Normalbevölkerung. In einer amerikanischen Studie wurde die Entwicklung der neonatalen Intensivtherapiebedürftigkeitsrate in den USA von 2007 bis 2012 bei 17.896.048 Entbindungen untersucht und ein Anstieg von 64,0 zu 77,9 pro 1000 Lebendgeburten, entsprechend einen Anstieg von 6,4 % zu 7,8 % festgestellt (Harrison und Goodman 2015).

In einer Meta-Analyse von 5 Studien, die zusammen 3530 Einlings-Schwangerschaften infolge von ART-Therapien mit Spontanschwangerschaften verglichen wurde eine absolute Risikoerhöhung von 7 % in Bezug auf die neonatale Intensivtherapiebedürftigkeitsrate bei Schwangerschaften infolge von ART-Therapien ermittelt (Pandey et al. 2012). Eine große dänischen Kohortenstudie untersuchte das Outcome von 3438 ART-Zwillingen und verglichen dieses mit 10.362 Zwillingen, die nicht infolge eines ART-Zyklus entstanden. Die Autoren beschrieben eine signifikant höhere neonatale Intensivtherapiebedürftigkeitsrate mit 56,3 % bei den ART-Zwillingen und 52,4 % in der Kontrollgruppe (Pinborg 2004). Die hohe Rate an neonataler Intensivtherapiebedürftigkeit in den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Kohorten lässt sich auf die hohe Anzahl an Schwangerschaften infolge von ART-Therapien und ebenfalls hohe Mehrlingsrate von 32,7 % in der vWS-Gruppe und 34,0 % in der Kontrollgruppe zurückführen.

Zusammenfassend konnte kein Einfluss des vWS der Mutter auf die geburtshilflichen Parameter der Neugeborenen festgestellt werden.

5. Zusammenfassung

Das vWS ist die häufigste angeborene Blutungserkrankung mit einer Prävalenz von bis zu 1 % (Rodeghiero und Castaman 2014). Das vWS-Typ 1 ist der häufigste Typ des vWS und betrifft ungefähr 75 % der Patienten (Fogarty et al. 2020). In der vorliegenden Arbeit wurde bei 4209 Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch im Zeitraum 01/2010 bis 12/2019 bei Erstvorstellung in einem Kinderwunschzentrum ein verdachtsunabhängiges Screening auf das vWS durchgeführt. Retrospektiv konnten anamnestische Daten von 103 Patienten mit vWS und 206 Patienten ohne vWS in Bezug auf primäre Sterilität, Abortrate und Verhältnis von anamnestischen Fehlgeburten zu bisherigen Schwangerschaften analysiert werden. Die Zuordnung zur vWS-Gruppe und Kontrollgruppe erfolgte anhand von vWF:Ag, vWF:RCo und bei Anamnese vorbestehenden Diagnosen ohne Berücksichtigung anamnestischer Angaben zur Blutungsneigung.

Bei der Auswertung anamnestischer fertilitätsbezogener Daten konnten keine Unterschiede zwischen Frauen mit und ohne vWS ermittelt werden. Weiterhin wurden die Ergebnisse der Kinderwunschtherapiezyklen von 82 Patientinnen mit und 175 Patientinnen ohne vWS verglichen. Zusammenfassend konnte in der untersuchten Kohorte von Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch kein negativer Einfluss des vWS auf die Fertilität festgestellt werden.

Während 14 von 89 Schwangerschaften nach Kinderwunschtherapien bei Frauen mit vWS wurde eine vWS-spezifische Therapie durchgeführt.

In zehn von 14 Fällen wurde eine intravenöse Therapie mit Gerinnungsfaktorenpräparaten durchgeführt. In zwei Fällen wurde ausschließlich Desmopressin-Nasenspray, einmalig eine Kombination von Desmopressin-Nasenspray und vWF-haltigen Konzentraten und in einem weiteren Fall Desmopressin-Nasenspray und im Verlauf Faktorenkonzentrat eingesetzt. Sechs dieser Schwangerschaften endeten in einem Abort, davon fünf mit vorherigem vaginalen Blutungsereignis in der gleichen Schwangerschaft. Von diesen sechs Schwangerschaften erfolgte während drei Schwangerschaften die vWS-spezifische Therapie nur im Rahmen einer Curettage. Eine weitere Schwangerschaft resultierte in einer Totgeburt nach IUFT mit 27 + 3 SSW, nachdem die Patientin sich nach mehreren vaginalen Blutungsereignissen gegen eine Weiterführung der Therapie entschieden hatte. Von weiteren sechs Schwangerschaften, die infolge eines präpartalen Blutungsereignisses eine prä-, sub- und postpartale vWS-spezifische Therapie erhielten, verliefen alle komplikationslos. Während einer Schwangerschaft erfolgte eine prophylaktische sub- und postpartale Therapie mit vWF-haltigen Konzentraten.

Alle Schwangerschaften der ursprünglich inkludierten 103 Patientinnen mit vWS und 206 Patientinnen ohne vWS, die zwischen Januar 2010 und Oktober 2021 eintraten und an der UFK Rostock endeten, wurden in Bezug auf Schwangerschaftsereignisse und Entbindungen analysiert. Dies betraf 41 Schwangerschaften in der vWS-Gruppe und 171 in der

Kontrollgruppe. Während sechs Schwangerschaften wurde infolge einer präpartalen Blutung eine kontinuierliche Therapie mit vWF-haltigen Konzentraten durchgeführt, die auch peripartal fortgesetzt wurde. Bei acht Schwangerschaften wurde während der Entbindung eine peripartale vWS-spezifische Therapie durchgeführt.

In der vWS-Gruppe wurden mehr präpartale Blutungsereignisse und in der Kontrollgruppe höhere Raten an PPH und ein höherer peripartaler Blutverlust festgestellt.

Mögliche Erklärungen für den geringeren peripartalen Blutverlust in der vWS-Gruppe sind, dass die Patientinnen mit dem höchsten Blutungsrisiko peripartal substituiert wurden und eine möglicherweise höhere peripartale Awareness für Blutungskomplikationen bei vorbestehender angeborener Blutungserkrankung bestand.

Ein verdachtsunabhängiges Screening auf das vWS bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch ist auf Grundlage der in der vorliegenden Arbeit ermittelten Ergebnisse nicht empfehlenswert, da die untersuchten Patientinnen mit vWS ein niedrigeres Risiko für eine PPH aufwiesen, und gegenüber der Kontrollgruppe weder eine eingeschränkte Fertilität noch eine negative Beeinflussung der neonatalen Gesundheit durch das vWS nachweisbar war. Ein Screening sollte sich auf Patientinnen mit anamnestischen Hinweisen auf eine Blutungssymptomatik beschränken. Bei vorliegendem vWS und präpartalen Blutungen sollte eine vWS-spezifische Therapie eingeleitet werden.

6. Literaturverzeichnis

Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho C-L, Henkel R, Vij S, Arafa M, Selvam MKP, Shah R (2021): Male infertility. *The Lancet* 397, 319–333

Aggarwal D (2019): Can HyCoSy replace laparoscopy and hysteroscopy as a method to assess tubal patency and uterine cavity lesions. *IOSR-JDMS* 18, 803

Agrawal N, Pahuja S, Sharma S (2023): Von Willebrand factor levels in healthy blood donors and their association with blood group: A tertiary care hospital-based study. *Asian J Transfus Sci* 17, 28

Al Kadri HM, Al Anazi BK, Tamim HM (2011): Visual estimation versus gravimetric measurement of postpartum blood loss: a prospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 283, 1207–1213

Ashrafi M, Rashidi M, Ghasemi A, Arabipoor A, Daghighi S, Poursaghari P, Zolfaghari Z (2013): The role of infertility etiology in success rate of intrauterine insemination cycles: an evaluation of predictive factors for pregnancy rate. *Int J Fertil Steril* 7, 100

Barbosa G, de Sá LBPC, Rocha DRTW, Arbex AK (2016): Polycystic ovary syndrome (PCOS) and fertility. *Open J Endocr Metab Dis* 6, 58–65

Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR (2010): The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg* 110, 1368–1373

Bellver J, Ayllón Y, Ferrando M, Melo M, Goyri E, Pellicer A, Remohí J, Meseguer M (2010): Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil Steril* 93, 447–454

Borges E, Braga DP, Setti A, de Cássia Figueira R, Iaconelli Jr A (2017): The predictive value of serum concentrations of anti-Müllerian hormone for oocyte quality, fertilization, and implantation. *JBRA Assist Reprod* 21, 176

Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A (2010): Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet* 27, 441–447

Byams VR, Kouides PA, Kulkarni R, Baker JR, Brown DL, Gill JC, Grant AM, James AH, Konkole BA, Maahs J, Dumas MM (2017): Surveillance of female patients with inherited bleeding disorders in rsitUnited States Haemophilia Treatment Centres. *Haemophilia* 17, 6-13.

Casonato A, Galletta E, Sarolo L, Daidone V (2018): Type 2N von Willebrand disease: Characterization and diagnostic difficulties. *Haemophilia* 24, 134–140

Castaman G (2013): Changes of von Willebrand Factor during Pregnancy in Women with and without von Willebrand Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 5

Castaman G, James PD (2019): Pregnancy and delivery in women with von

Willebrand disease. *Eur J Haematol* 103, 73–79

Castaman G, Lethagen S, Federici AB, Tosetto A, Goodeve A, Budde U, Batlle J, Meyer D, Mazurier C, Fressinaud E, others (2008): Response to desmopressin is influenced by the genotype and phenotype in type 1 von Willebrand disease (VWD): results from the European Study MCMDM-1VWD. *Blood J Am Soc Hematol* 111, 3531–3539

Castoldi E, Rosing J (2010): APC resistance: biological basis and acquired influences. *J Thromb Haemost* 8, 445–453

Chan CW, To WK (1999): Antepartum hemorrhage of unknown origin-what is its clinical significance? *Acta Obstet Gynecol Scand* 78, 186–190

Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, Grow JM, Kouides P, Laffan M, Lavin M, others (2021): ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv* 5, 301–325

D MISHRA G, Dobson AJ, Schofield MJ (2000): Cigarette smoking, menstrual symptoms and miscarriage among young women. *Aust N Z J Public Health* 24, 413–420

Dassanayaka S, Slaughter MS, Bartoli CR (2013): Mechanistic Pathway (s) of Acquired Von Willebrand Syndrome with a Continuous-Flow Ventricular Assist Device: In Vitro: Findings. *ASAIO J* 59, 123–129

Delbrück C, Miesbach W (2019): The course of von Willebrand Factor and Factor VIII activity in patients with von Willebrand Disease during pregnancy. *Acta Haematol* 142, 71–78

Du P, Bergamasco A, Moride Y, Truong Berthoz F, Özen G, Tzivelekis S (2023): Von Willebrand Disease Epidemiology, Burden of Illness and Management: A Systematic Review. *J Blood Med* 189–208

Eslami MM, Khalili M, Soufizomorrod M, Abroun S, Razi B (2020): Factor V Leiden 1691G> A mutation and the risk of recurrent pregnancy loss (RPL): systematic review and meta-analysis. *Thromb J* 18, 1–16

Fan D, Wu S, Liu L, Xia Q, Wang W, Guo X, Liu Z (2017): Prevalence of antepartum hemorrhage in women with placenta previa: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 1-9

Farquhar C, Marjoribanks J (2018): Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*

Favaloro EJ, Pasalic L, Curnow J: Type 2M and type 2A von Willebrand disease: similar but different. In: *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Band 42; Thieme Medical Publishers 2016, 483–497

Favaloro EJ, Mohammed S, Patzke J (2017): Laboratory testing for von Willebrand factor antigen (VWF: Ag). *Hemost Thromb Methods Protoc* 403–416

Federici A, Bader R, Pagani S, Colibretti M, De Marco L, Mannucci P (1989): Binding of von Willebrand factor to glycoproteins Ib and IIb/IIIa complex: affinity is related to multimeric size. *Br J Haematol* 73, 93–99

Finan RR, Tamim H, Ameen G, Sharida HE, Rashid M, Almawi WY (2002): Prevalence of factor V G1691A (factor V-Leiden) and prothrombin G20210A gene mutations in a recurrent miscarriage population. *Am J Hematol* 71, 300–305

Flood VH, Christopherson PA, Gill JC, Friedman KD, Haberichter SL, Bellissimo DB, Udani RA, Dasgupta M, Hoffmann RG, Ragni MV, et al. (2016): Clinical and laboratory variability in a cohort of patients diagnosed with type 1 VWD in the United States. *Blood* 127, 2481–2488

Fogarty H, Doherty D, O'Donnell JS (2020): New developments in von Willebrand disease. *Br J Haematol*

Franks S (2006): Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 786–789

Fraser IS, Mansour D, Breyman C, Hoffman C, Mezzacasa A, Petraglia F (2015): Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey. *Int J Gynecol Obstet* 128, 196–200

Galbusera M, Zoja C, Donadelli R, Paris S, Morigi M, Benigni A, Figliuzzi M, Remuzzi G, Remuzzi A (1997): Fluid shear stress modulates von Willebrand factor release from human vascular endothelium. *Blood J Am Soc Hematol* 90, 1558–1564

Gao H, Tao F (2015): Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. *Thromb Res* 135, 339–346

Geisen U, Zieger B, Nakamura L, Weis A, Heinz J, Michiels JJ, Heilmann C (2014): Comparison of Von Willebrand factor (VWF) activity VWF: Ac with VWF ristocetin cofactor activity VWF: RCo. *Thromb Res* 134, 246–250

Giouleka S, Tsakiridis I, Arsenaki E, Kalogiannidis I, Mamopoulos A, Papanikolaou E, Athanasiadis A, Dagklis T (2023): Investigation and management of recurrent pregnancy loss: a Comprehensive Review of Guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 78, 287–301

Gomez R, Schorsch M, Hahn T, Henke A, Hoffmann I, Seufert R, Skala C (2016): The influence of AMH on IVF success. *Arch Gynecol Obstet* 293, 667–673

Goswami M, Nikolaou D (2017): Is AMH level, independent of age, a predictor of live birth in IVF? *J Hum Reprod Sci* 10, 24

Govorov I, Löfgren S, Chaireti R, Holmström M, Bremme K, Mints M (2016): Postpartum hemorrhage in women with Von Willebrand Disease—a retrospective observational study. *PLoS One* 11, e0164683

Gungor ND, Gurbuz T (2021): Pregnancy outcomes of intrauterine insemination in

age-matched young women according to serum anti-mullerian hormone levels. *J Reprod Med JRM* 66, 195–202

Haberichter SL, Fahs SA, Montgomery RR (2000): Von Willebrand factor storage and multimerization: 2 independent intracellular processes: Presented in abstract form at the 41st Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, LA, December 3-7, 1999. *Blood J Am Soc Hematol* 96, 1808–1815

Harrison P, Cramer EM (1993): Platelet α -granules. *Blood Rev* 7, 52–62

Harrison W, Goodman D (2015): Epidemiologic Trends in Neonatal Intensive Care, 2007-2012. *JAMA Pediatr* 169, 855

Homer HA (2019): Modern management of recurrent miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 59, 36–44

Isa AM, Abu-Rafea B, Alasiri SA, Binsaleh S, Ismail KH, Vilos GA (2014): Age, body mass index, and number of previous trials: are they prognosticators of intra-uterine-insemination for infertility treatment? *Int J Fertil Steril* 8, 255

Isono W, Wada-Hiraike O, Akino N, Terao H, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Koga K, Fujii T, Osuga Y (2019): The efficacy of non-assisted reproductive technology treatment might be limited in infertile patients with advanced endometriosis in their 30s. *J Obstet Gynaecol Res* 45, 368–375

James A, Jamison M (2007): Bleeding events and other complications during pregnancy and childbirth in women with von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* 5, 1165–1169

James A, Konkle B, Kouides P, Ragni M, Thames B, Gupta S, Sood S, Fletcher S, Philipp C (2015): Postpartum von Willebrand factor levels in women with and without von Willebrand disease and implications for prophylaxis. *Haemophilia* 21, 81–87

James PD, Goodeve AC (2011): von Willebrand disease. *Genet Med* 13, 365–376

James PD, Lillicrap D (2012): von Willebrand disease: clinical and laboratory lessons learned from the large von Willebrand disease studies. *Am J Hematol* 87, S4–S11

James PD, Connell NT, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, Haberichter S, Jacobs-Pratt V, Konkle B, McLintock C, others (2021): ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv* 5, 280–300

Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, Pollard D, Economides DL (1998): Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 105, 314–321

Kaufmann J, Vischer U (2003): Cellular mechanisms of the hemostatic effects of desmopressin (DDAVP). *J Thromb Haemost* 1, 682–689

Kirtava A, Drews C, Lally C, Dilley A, Evatt B (2003): Medical, reproductive and psychosocial experiences of women diagnosed with von Willebrand's disease receiving care in haemophilia treatment centres: a case-control study. *Haemophilia* 9, 292–297

Knight M, Callaghan WM, Berg C, Alexander S, Bouvier-Colle M-H, Ford JB, Joseph K, Lewis G, Liston RM, Roberts CL, others (2009): Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy Childbirth* 9, 1–10

Kouides P, Phatak P, Burkart P, Braggins C, Cox C, Bernstein Z, Belling L, Holmberg P, MacLaughlin W, Howard F (2000): Gynaecological and obstetrical morbidity in women with type I von Willebrand disease: results of a patient survey. *Haemophilia* 6, 643–648

Kroll MH, Harris TS, Moake JL, Handin RI, Schafer AI, others (1991): von Willebrand factor binding to platelet Gplb initiates signals for platelet activation. *J Clin Invest* 88, 1568–1573

Kujovich J (2005): von Willebrand disease and pregnancy. *J Thromb Haemost* 3, 246–253

Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Tait RC, Goodeve A, Millar CM, Keeling DM (2014): The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 167, 453

Lak M, Peyvandi F, Mannucci P (2000): Clinical manifestations and complications of childbirth and replacement therapy in 385 Iranian patients with type 3 von Willebrand disease. *Br J Haematol* 111, 1236–1239

Lavin M, Aguila S, Dalton N, Nolan M, Byrne M, Ryan K, White B, O'Connell NM, O'Sullivan JM, Di Paola J, others (2018): Significant gynecological bleeding in women with low von Willebrand factor levels. *Blood Adv* 2, 1784–1791

Leridon H (2004): Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. *Hum Reprod* 19, 1548–1553

Lipe BC, Dumas MA, Ornstein DL (2011): Von Willebrand disease in pregnancy. *Hematol Clin* 25, 335–358

Liu L, Choi H, Bernardo A, Bergeron A, Nolasco L, Ruan C, Moake J, Dong J-F (2005): Platelet-derived VWF-cleaving metalloprotease ADAMTS-13. *J Thromb Haemost* 3, 2536–2544

Ludwig M, Diedrich K, Nawroth F (2020): Was ist „Sterilität“ –eine Begriffsbestimmung. *Reproduktionsmedizin* 3–9

Lykke, J. A., Dideriksen, K. L., Lidegaard, Ø., Langhoff-Roos, J. (2010): First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 115, 935-944

Magann EF, Evans S, Hutchinson M, Collins R, Lanneau G, Morrison JC (2005): Postpartum hemorrhage after cesarean delivery: an analysis of risk factors. *South Med J* 98, 681–686

- Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S (2007): Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology—a systematic review. *Hum Reprod Update* 13, 433–444
- Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, Peterfy C, Raunig D, Werk M, Kempton CL, Reding MT, Goranov S, Gercheva L, others (2017): Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. *J Thromb Haemost* 15, 2115–2124
- Mannucci P, Pareti F, Ruggeri Z, Capitanio A (1977): 1-Deamino-8-D-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrand's disease. *The Lancet* 309, 869–872
- Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC (2008): Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 90, 714–726
- Michiels JJ, van de Velde A, van Vliet HH, van der Planken M, Schroyens W, Berneman Z: Response of von Willebrand factor parameters to desmopressin in patients with type 1 and type 2 congenital von Willebrand disease: diagnostic and therapeutic implications. In: *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Band 28; Copyright\copyright 2002 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New \ldots 2002, 111–132
- Mohammad MB, Seghinsara AM (2017): Polycystic ovary syndrome (PCOS), diagnostic criteria, and AMH. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP* 18, 17
- Mohammed S, Favaloro EJ (2017): Laboratory testing for von Willebrand factor: factor VIII binding (for 2N VWD). *Hemost Thromb Methods Protoc* 461–472
- Moolhuijsen LM, Visser JA (2020): Anti-Müllerian hormone and ovarian reserve: Update on assessing ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab* 105, 3361–3373
- Moutquin J-M (2003): Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 110, 30–33
- Neff AT, Sidonio Jr RF (2014): Management of VWD. *Hematol 2014 Am Soc Hematol Educ Program Book* 2014, 536–541
- Ng C, Motto DG, Di Paola J (2015): Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood J Am Soc Hematol* 125, 2029–2037
- Nichols W, Hultin M, James A, Manco-Johnson M, Montgomery R, Ortel T, Rick M, Sadler J, Weinstein M, Yawn B (2008): von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA) 1. *Haemophilia* 14, 171–232
- Nilsson I (1999): The history of von Willebrand disease. *Haemophilia* 5, 7–11
- Nyboe Andersen A, Goossens V, Bhattacharya S, Ferraretti A, Kupka M, De Mouzon J, Nygren K, European IVF-monitoring (EIM) Consortium for the ES of HR, Embryology (ESHRE) (2009): Assisted reproductive technology and intrauterine

inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE: ESHRE. The European IVF Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod* 24, 1267–1287

Nyfløt LT, Sandven I, Stray-Pedersen B, Pettersen S, Al-Zirqi I, Rosenberg M, Jacobsen AF, Vangen S (2017): Risk factors for severe postpartum hemorrhage: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth* 17, 1–9

O'Donnell JS (2020): Low VWF: insights into pathogenesis, diagnosis, and clinical management. *Blood Adv* 4, 3191–3199

Oyelese, Yinka, and Cande V. Ananth (2010): Postpartum hemorrhage: epidemiology, risk factors, and causes. *Clinical obstetrics and gynecology* 53, 147–156.

Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A (2012): Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 18, 485–503

Parker ET, Lollar P (2021): Conformation of the von Willebrand factor/factor VIII complex in quasi-static flow. *J Biol Chem* 296

Patounakis G, Bergh E, Forman EJ, Tao X, Lonczak A, Franasiak JM, Treff N, Scott RT (2016): Multiple thrombophilic single nucleotide polymorphisms lack a significant effect on outcomes in fresh IVF cycles: an analysis of 1717 patients. *J Assist Reprod Genet* 33, 67–73

Peuranpää P, Hautamäki H, Halttunen-Nieminen M, Hydén-Granskog C, Tiitinen A (2020): Low anti-Müllerian hormone level is not a risk factor for early pregnancy loss in IVF/ICSI treatment. *Hum Reprod* 35, 504–515

Pinborg A (2004): Neonatal outcome in a Danish national cohort of 3438 IVF/ICSI and 10 362 non-IVF/ICSI twins born between 1995 and 2000. *Hum Reprod* 19, 435–441

Pomeroy KO, Comizzoli P, Rushing JS, Lersten IL, Nel-Themaat L (2022): The ART of cryopreservation and its changing landscape. *Fertil Steril* 117, 469–476

Pushin DM, Salikhova TY, Zlobina KE, Guria GT (2020): Platelet activation via dynamic conformational changes of von Willebrand factor under shear. *PLoS One* 15, e0234501

Qin J, Wang H, Sheng X, Liang D, Tan H, Xia J (2015): Pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technology: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril* 103, 1492–1508

Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S (2016): Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril* 105, 73–85

Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podesek M, Stephenson MD, Fisher J, Brosens JJ, Brewin J, Ramhorst R, Lucas ES, others (2021): Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *The Lancet* 397, 1658–1667

Rodeghiero F, Castaman G (2014): von Willebrand disease: epidemiology. *Textb Hemoph* 362–369

Rossen J, Økland I, Nilsen OB, Eggebø TM (2010): Is there an increase of postpartum hemorrhage, and is severe hemorrhage associated with more frequent use of obstetric interventions? *Acta Obstet Gynecol Scand* 89, 1248–1255

Ruggeri ZM, Zimmerman TS (1987): von Willebrand factor and von Willebrand disease [published erratum appears in *Blood* 1988 Mar; 71 (3): 830].

Sadler J, Rodeghiero F (2005): Provisional criteria for the diagnosis of VWD type 1: on behalf of the ISTH SSC Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost* 3, 775–777

Sadler JE, Budde U, Eikenboom J, Favaloro E, Hill F, Holmberg L, Ingerslev J, Lee C, Lillicrap D, Mannucci P, others (2006): Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost* 4, 2103–2114

Sánchez-Luceros A, Meschengieser SS, Marchese C, Votta R, Casais P, Woods AI, Nadal MV, Salviú MJ, Lazzari MA (2003): Factor VIII and von Willebrand factor changes during normal pregnancy and puerperium. *Blood Coagul Fibrinolysis* 14, 647–651

Shahbazi S, Moghaddam-Banaem L, Ekhtesari F, Ala FA (2012): Impact of inherited bleeding disorders on pregnancy and postpartum hemorrhage. *Blood Coagul Fibrinolysis* 23, 603–607

Shehata H, Ali A, Silva-Edge M, Haroon S, Elfituri A, Viswanatha R, Jan H, Akolekar R (2022): Thrombophilia screening in women with recurrent first trimester miscarriage: is it time to stop testing?—a cohort study and systematic review of the literature. *BMJ Open* 12, e059519

Sheiner, E, Sarid, L, Levy, A, Seidman, D S, & Hallak, M (2005): Obstetric risk factors and outcome of pregnancies complicated with early postpartum hemorrhage: a population-based study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 18, 149-154

Siboni S, Spreafico M, Calo L, Maino A, Santagostino E, Federici A, Peyvandi F (2009): Gynaecological and obstetrical problems in women with different bleeding disorders. *Haemophilia* 15, 1291–1299

Skeith L, Rydz N, O’Beirne M, Goodyear D, Li H, Poon M-C (2017): Pregnancy loss in women with von Willebrand disease: a single-center pilot study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 28, 393–397

- Sladič M, Verdenik I, Smrkolj Š (2022): The effect of von Willebrand Disease on pregnancy, delivery, and postpartum period: A retrospective observational study. *Medicina (Mex)* 58, 774
- Stafford I, Dildy GA, Clark SL, Belfort MA (2008): Visually estimated and calculated blood loss in vaginal and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 199, 519-e1
- Stephens AJ, Aubuchon M, Schust DJ (2011): Antichlamydial antibodies, human fertility, and pregnancy wastage. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011
- Stoof S, Van Steenberghe H, Zwagemaker A, Sanders Y, Cannegieter S, Duvekot J, Leebeek F, Peters M, Kruip M, Eikenboom J (2015): Primary postpartum haemorrhage in women with von Willebrand disease or carriership of haemophilia despite specialised care: a retrospective survey. *Haemophilia* 21, 505–512
- Takai IU, Sayyadi BM, Galadanci HS (2017): Antepartum hemorrhage: A retrospective analysis from a northern nigerian teaching hospital. *Int J Appl Basic Med Res* 7, 112
- Technology S for AR, others (2004): Assisted reproductive technology in the United States: 2000 results generated from the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 81, 1207–1220
- Tian L, Shen H, Lu Q, Norman RJ, Wang J (2007): Insulin resistance increases the risk of spontaneous abortion after assisted reproduction technology treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 92, 1430–1433
- Tunçalp Ö, Souza JP, Gülmezoglu M (2013): New WHO recommendations on prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *Int J Gynecol Obstet* 123, 254–256
- Unuane D, Velkeniers B (2020): Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 34, 101378
- Van Loendersloot L, Van Wely M, Limpens J, Bossuyt P, Repping S, Van Der Veen F (2010): Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 16, 577–589
- van Stralen G, von Schmidt auf Altenstadt JF, Bloemenkamp KW, van Roosmalen J, Hukkelhoven CW (2016): Increasing incidence of postpartum hemorrhage: the Dutch piece of the puzzle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 95, 1104–1110
- Vijayaraghavan J (2021): 5 Multiple Pregnancy. *Clin Cases Obstet Gynecol* 57
- Vlot AJ, Koppelman SJ, Meijers J, Dama C, van den Berg HM, Bouma BN, Sixma JJ, Willems GM (1996): Kinetics of factor VIII-von Willebrand factor association.
- Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken C, Schneider K (2006): Analyse des neugeborenenkollektivs der bundesrepublik deutschland. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 66, 956–970

Vomstein K, Herzog A, Voss P, Feil K, Goegg T, Strowitzki T, Toth B, Kuon R-J (2021): Recurrent miscarriage is not associated with a higher prevalence of inherited and acquired thrombophilia. *Am J Reprod Immunol* 85, e13327

Warner P (2013): Testing association with Fisher's Exact test. *J Fam Plann Reprod Health Care* 39, 281–284

Waylen A, Metwally M, Jones G, Wilkinson A, Ledger W (2009): Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 15, 31–44

Wickham H: *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York 2016

Wickström K, Edelstam G, Löwbeer C, Hansson L-O, Siegbahn A (2004): Reference intervals for plasma levels of fibronectin, von Willebrand factor, free protein S and antithrombin during third-trimester pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest* 64, 31–40

Willebrand E v, Jürgens R (1933): Über eine neue Bluterkrankheit, die konstitutionelle Thrombopathie. *Klin Wochenschr* 12, 414–417

Willebrand E von (1926): Hereditär pseudohemofili. *Fin Lakarsällskapets Hand* 1, 7–112

Xu Z, Dargaud Y, Chamouard V, Le Quellec S, Lienhart A, Meunier S, Rugeri L (2019): A single-centre study of management of pregnant women with von Willebrand disease. *Haemophilia* 25, e54–e57

Yamamura A, Okuda A, Abe A, Kashihara Y, Kozono Y, Sekiyama K, Yoshioka Y, Higuchi T (2023): The impact of assisted reproductive technology on the risk of postpartum hemorrhage: Difference by the mode of delivery and embryo transfer. *J Obstet Gynaecol Res* 49, 1167–1172

Yeh H-C, Zhou Z, Choi H, Tekeoglu S, MAY III W, Wang C, Turner N, Scheifflinger F, Moake JL, DONG J-F (2010): Disulfide bond reduction of von Willebrand factor by ADAMTS-13. *J Thromb Haemost* 8, 2778–2788

Yong PJ, Matwani S, Brace C, Quaiattini A, Bedaiwy MA, Albert A, Allaire C (2020): Endometriosis and ectopic pregnancy: A meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 27, 352–361

Yun S-H, Sim E-H, Goh R-Y, Park J-I, Han J-Y (2016): Platelet activation: the mechanisms and potential biomarkers. *BioMed Res Int* 2016

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG). <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-063>; abgerufen am 20.08.2023

Konkle BA, Fletcher SN. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK1404/>; abgerufen am 20.06.2023

7. Anhang

7.1. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|--|
| AIT | Autoimmunthyreoiditis |
| AMH | Anti-Müller-Hormon |
| APC-Resistenz | aktivierte-Protein-C-Resistenz |
| ART | Assisted-Reproduction-Technologies |
| ASH | American Society of Hematology |
| BAT | Bleeding Assessment Tool |
| BTHR | Baby-Take-Home-Rate |
| CBA | Collagen-Binding-Assay |
| CRP | C-reaktives-Protein |
| DGGG | Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe |
| EUG | Extrauterin-Gravidität |
| FSH | Follikel-Stimulierendes Syndrom |
| GnRH | Gonadotropin-Releasing-Hormon |
| Hb | Hämoglobin |
| HMB | Heavy Menstrual Bleeding |
| HMWM | high-molecular-weight-multimers |
| ICSI | Intrazytoplasmatische Spermieninjektion |
| ISTH | International Society on Thrombosis and Haemostasis |
| IUI | Intrauterine Insemination |
| IVF | In-Vitro-Fertilisation |
| KI | Konfidenzintervall |
| KIS | Krankenhausinformationssystem |
| KSR | Klinikum Süd Rostock |
| LGA | Large for gestational age |
| LH | Luteinisierendes Hormon |
| NHF | National Hemophilia Foundation |
| NHLBI | National Heart, Lung, and Blood Institute |
| PCOS | Polyzystisches Ovarialsyndrom |
| PLR | Pregnancy-Loss-Rate |
| PPH | postpartale Hämorrhagie |
| PPTR | Positive-Pregnancy-Test-Rate |
| PZF | Praxiszentrum Frauenheilkunde |
| RIPA | Ristocetin-Induced-Platelet-Aggregation-Assay |
| SGA | Small for gestational age |
| SIH | schwangerschaftsinduzierte Hypertonie |

| | |
|---------|--|
| SSW | Schwangerschaftswoche |
| TXA | Tranexamsäure |
| UFK | Universitätsfrauenklinik |
| UKHCDC | United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization |
| vWF | von-Willebrand-Faktor |
| vWF-pp | von-Willebrand-Faktor -Propeptid |
| vWF:Ag | von-Willebrand-Faktor -Antigen |
| vWF:RCo | von-Willebrand-Faktor -Ristocetin-Cofaktor-Assay |
| vWS | von-Willebrand-Syndrom |
| WFH | World Federation of Hemophilia |
| WHO | World Health Organisation |

7.2. Thesen

1. Das von-Willebrand-Syndrom (vWS) ist die häufigste angeborene Blutungserkrankung mit einer Prävalenz von bis zu 1% in der Gesamtbevölkerung.
2. Das vWS wird in 3 Typen klassifiziert, von denen das vWS Typ 1 den häufigsten Subtyp darstellt.
3. Alle Formen des vWS können ursächlich für mukokutane Blutungssymptome wie Menorrhagie, Epistaxis und verlängerte Blutungszeiten nach Bagatellverletzungen sein.
4. In der Fachliteratur wurde bei Frauen mit vWS ein erhöhtes Risiko für präpartale Blutungsereignisse und postpartale Hämorrhagie beschrieben.
5. Die Grundlage der vorliegenden Arbeit bildet ein verdachtsunabhängiges Screening auf Vorliegen eines vWS bei 4209 Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch zwischen Januar 2010 und Dezember 2019.
6. Das Ziel war die Untersuchung eines möglichen Einflusses des vWS auf Fertilität, Schwangerschaft und Entbindung bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch.
7. Es konnte kein negativer Einfluss des vWS auf die Fertilität bei Anamnese und den Verlauf von Kinderwunschtherapien nachgewiesen werden.
8. Bei Frauen mit vWS traten in der untersuchten Kohorte häufiger präpartale Blutungsereignisse, jedoch seltener postpartale Hämorrhagien auf.
9. Eine erhöhte intraoperative Awareness hat möglicherweise zu einer geringeren Rate postpartaler Hämorrhagien bei Frauen mit vWS beigetragen.
10. Bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch sollte kein verdachtsunabhängiges Screening auf Vorliegen eines vWS durchgeführt werden.

7.3. Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre, dass ich die eingereichte Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Rostock, den _____

Lennert Haack

7.4. Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Professor Dr. Johannes Stubert und PD Dr. Michael Steiner für das Angebot bedanken, ein anspruchsvolles klinisch-hämostaseologisches Thema zu bearbeiten. Die Betreuung war zu jeder Zeit optimal.

Weiterhin gilt mein Dank dem gesamten Team der Kinderwunschzentrum Rostock GmbH für ihre Hilfsbereitschaft. Frau Anette Busecke und Herr Dr. Heiner Müller haben mich fachlich unterstützt und ich habe mich in der Praxis gut aufgehoben gefühlt.

Der Firma CSL Behring danke ich für die finanzielle Unterstützung in Form eines Stipendiums. In besonderem Maße gilt mein Dank Bjarne Dasenbrook, der mich in allen Fragen der Statistik geduldig beraten und unterstützt hat.

Ebenso danken möchte ich meinen Eltern und meiner Partnerin Paula Steiner, die mich in zahlreichen Gesprächen durch schwierige Momente der Forschungsarbeit begleiteten und die Arbeit korrigierten.

7.5. Lebenslauf

Angaben zur Person:

| | |
|--------------|------------|
| Nachname | Haack |
| Vorname | Lennert |
| Geburtsdatum | 19.07.1996 |
| Geburtsort | Rostock |

Schulischer und akademischer Werdegang

| | |
|-------------------|--|
| 2002 – 2006 | Juri Gagarin Grundschule Rostock |
| 2006 – 2014 | CJD Christophorusschule Rostock |
| Ab 10/2015 | Studium der Humanmedizin Universität Leipzig |
| 13.09.2017 | Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung |
| 15.04.2021 | Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung |
| 11.11.2022 | Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung |
| 10/2019 – 02/2020 | Aristoteles Universität Thessaloniki |
| | Teilnahme am Erasmus Programm |

Beruflicher Werdegang

| | |
|------------|--|
| Ab 05/2023 | Spendearzt bei Octapharma Plasma GmbH in Dessau-Roßlau |
|------------|--|