

Sabine Rösner
Dr. med.

Prognosefaktoren für den Schwangerschaftseintritt und die Baby-Take-Home-Rate bei sekundärer Sterilität mit besonderer Berücksichtigung unterschiedlicher Therapieformen.

Geboren am 27.08.1965 in Heidelberg
Reifeprüfung am 23.05.1985 in Heidelberg
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1986 bis WS 1991/92
Physikum am 15.03.1988 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Mannheim
Praktisches Jahr in Sinsheim
Staatsexamen am 12.05.1992 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde
Doktorvater: Frau Prof. Dr. med. I. Gerhard

Von Januar 1991 bis Dezember 1993 stellten sich 556 sekundär sterile Patientinnen in der Universitätsfrauenklinik Heidelberg vor. In einer retrospektiven Analyse der Patientenakten wurden 71 anamnestiche und klinische Variablen erfaßt und diese bei fehlenden Angaben bis 12/94 durch Kontakt mit dem behandelnden Facharzt oder der Patientin ergänzt. Diese Daten wurden bezüglich ihres Einflusses bzw. ihrer prognostischen Aussagekraft auf die Schwangerschafts-, Abort- und Baby-Take-Home-Rate der Patientinnen ausgewertet. Bei der Analyse der Therapien bezüglich ihres Einflusses auf die BTH-Rate mußte sich, aufgrund von Schwierigkeiten bei der retrospektiven Datenerfassung (z.B. fehlende exakte Dokumentation der Art und Dosierung der Medikamente, parallele Anwendung mehrerer Behandlungsformen), auf ein Teilkollektiv (n=335) beschränkt werden, bei dem Dokumentation und Zuordnung eindeutig waren. Die Frauen wurden in drei Gruppen unterteilt: 1. Frauen mit überwiegend konventioneller Therapie, 2. Patientinnen, die überwiegend alternativ therapiert wurden und 3. Frauen ohne Therapie. Es erfolgte die Analyse der Verteilung der Merkmale in den einzelnen Gruppen, danach wurde in jeder Gruppe der Einfluß der Parameter auf die BTH-Rate geprüft. Abschließend wurden die Patientinnen der drei Therapiegruppen, die unter der jeweiligen Therapie konzipierten und ein Kind bekamen, miteinander verglichen.

189 der 556 Patientinnen konzipierten (34%). Als Einfluß- bzw. Prognosekriterien für die Schwangerschaftsrate ergaben sich folgende Faktoren: Frauen, die konzipierten, hatten einen geringeren Body-Mass-Index (21,4 kg/m² vs. 22,4 kg/m², p=0,0005), eine kürzere Kinderwunschdauer (3 Jahre vs. 4 Jahre, p=0,0006), ein höheres Prolaktin (230,5 mE/l vs. 205 mE/l, p=0,0985), ein niedrigeres Testosteron (330 pg/ml vs. 370,7 pg/ml, p=0,0291), ein höheres luteales Östradiol (126 pg/ml vs. 114,5 pg/ml, p=0,0121) und rauchten weniger Zigaretten täglich (11 Zig/d vs. 15 Zig/d, p=0,0448) als Frauen, die nicht schwanger wurden. Die Schwangerschaftsrate war deutlich niedriger bei Frauen mit nur einem früheren Abort als bei Frauen mit zwei und mehr früheren Aborten (34,4% vs. 54,4%, p=0,001). Auch Raucherinnen hatten eine auffallend geringere Schwangerschaftsrate als Nichtraucherinnen (24,2% vs. 39,1%, p=0,0001), desgleichen Frauen, die früher geraucht hatten im Vergleich zu Frauen, die nie geraucht hatten (27% vs. 38,9%, p=0,010). Bei Vorliegen eines normalen Kremer-Tests war die Schwangerschaftsrate doppelt so hoch wie bei pathologischem Testergebnis (35,2% vs. 17,4%, p=0,008). Deutlich höher war die Schwangerschaftsrate bei

mindestens einseitiger unauffälliger Tube im Gegensatz zu beidseitig pathologischen Tubenverhältnissen (35,5% vs. 22,5%, $p=0,025$).

Von den 189 eingetretenen Schwangerschaften endeten 49 mit einem Abort (25,9%). Eine höhere Abortrate hatten Frauen mit gynäkologischen Voroperationen gegenüber Patientinnen ohne gynäkologische Voroperationen (30,5% vs. 16,4%, $p=0,039$). Auch zwei und mehr Aborte in der Anamnese erhöhten die Abortrate im Vergleich zu Frauen mit nur einem Abort in der Vorgeschichte (33,8% vs. 17,7%, $p=0,037$). Frauen mit acht und mehr Amalgamfüllungen hatten eine fast doppelt so hohe Abortrate wie Patientinnen mit weniger als acht Füllungen (40,4% vs. 21,4%, $p=0,050$).

Für die 556 Patientinnen ergab sich eine BTH-Rate von 25,2%. Frauen, die ein Kind bekamen, hatten ein geringeres Gewicht (59 kg vs. 62 kg, $p=0,0091$), eine kürzere Kinderwunschdauer (3 Jahre vs. 4 Jahre, $p=0,0066$), ein höheres Prolaktin (240 mE/l vs. 202 mE/l, $p=0,0065$), ein höheres luteales Östradiol (130 pg/ml vs. 114 pg/ml, $p=0,0448$) und ein höheres luteales Progesteron (11,7 ng/ml vs. 10,7 ng/ml, $p=0,0434$) als Frauen ohne Kind. Die BTH-Rate war geringer bei Frauen, die rauchten, als bei Nichtraucherinnen (19% vs. 28,2%, $p=0,018$). Fiel der Kremer-Test normal aus, so war die BTH-Rate dreimal höher als bei pathologischem Testergebnis (26,1% vs. 8,7%, $p=0,003$).

In der anschließenden multivariaten logistischen Regression von 508 Frauen, in die die Faktoren BMI, Kinderwunschdauer, Nikotinabusus, leichte Amenorrhoe und Alter eingingen, kristallisierten sich Kinderwunschdauer (OR: 0,911, 95%-KI: 0,848- 0,980) und Nikotinabusus (OR: 0,617, 95%-KI: 0,395- 0,964) als tatsächliche Prognosekriterien für die BTH-Rate heraus.

Tendenziell konnte ein leichter Vorteil der alternativen Behandlungsmethoden gegenüber konventionellen Methoden beobachtet werden (SS-Rate: 42% vs. 31%, BTH-Rate: 26,6% vs. 20%). Unbehandelte Frauen schnitten am schlechtesten ab mit einer SS-Rate von 23,8% und einer BTH-Rate von 19,3%.

Jedoch zeigten sich bei der weiteren Aufarbeitung der Daten unterschiedliche Patientenstrukturen. Unter den alternativ therapierten Frauen ($n=64$) befanden sich mehr Nichtraucherinnen (85,9% vs. 67,8% vs. 54,5%, $p=0,001$) und Frauen mit acht und mehr Amalgamfüllungen (71,1% vs. 52% vs. 48,1%, $p=0,040$) als in den Gruppen der konventionell bzw. nicht therapierten Frauen.

Konventionell behandelte Frauen ($n=90$) litten häufiger an Endometriose (21,3% vs. 9,1% vs. 10,5%, $p=0,042$) und Anovulationen (46% vs. 33,3% vs. 27,7%, $p=0,015$) als alternativ oder nichttherapierte Frauen.

Besonders häufig lagen bei unbehandelten Frauen ($n=181$) pathologische Tubenverhältnisse (20,6% vs. 14,6% vs. 3,6%, $p=0,011$) sowie ein pathologisches Partnerspermogramm (27,7% vs. 16,9% vs. 8,9%, $p=0,021$) im Vergleich mit konventionell oder alternativ behandelten Frauen vor.

18 der 90 konventionell therapierten Frauen bekamen ein Kind (20%). Lag bei einer konventionell behandelten Frau eine Endometriose vor, so war die BTH-Rate fast dreimal so hoch wie ohne Endometriose (41,2% vs. 14%, $p=0,034$). Desweiteren hatten konventionell therapierte Frauen, die ein Kind bekamen, ein auffallend höheres luteales Östradiol (175 pg/ml vs. 108 pg/ml, $p=0,0411$) als Patientinnen ohne Kind.

Von den 64 alternativ therapierten Frauen bekamen 17 ein Kind (26,6%). Frauen, die nach alternativer Therapie ein Kind bekamen, waren durchschnittlich kleiner (163,5 cm vs. 166 cm, $p=0,0445$) und hatten eine kürzere Kinderwunschdauer (2 Jahre vs. 3 Jahre, $p=0,0362$) als Frauen ohne Kind. Die BTH-Rate war deutlich besser, wenn Patientinnen, die alternativ therapiert wurden, weniger als acht Amalgamfüllungen hatten (60%). Hatte eine alternativ behandelte Frau acht und mehr Füllungen, so sank die BTH-Rate auf 18,8% ($p=0,020$).

Ohne Therapie blieben 181 Patientinnen, 35 von ihnen bekamen ein Kind (19,3%). Die BTH-Rate lag auffällig höher bei nicht therapierten Patientinnen, die weniger als 15 Zigaretten

täglich rauchten (29,4% vs. 11,1%, $p=0,040$) im Gegensatz zu unbehandelten Frauen, die 15 und mehr Zigaretten am Tag rauchten. Lagen bei einer Patientin, die unbehandelt blieb, beiderseits pathologische Tuben vor, so hatte sie keine Aussicht auf ein Kind. Bei wenigstens einer intakten Tube lag die BTH-Rate bei knapp 20% ohne Therapie ($p=0,007$).

Im Therapievergleich der Frauen, die ein Kind bekamen, war die Kinderwunschdauer abermals auffällig. Je kürzer die Kinderwunschdauer, desto häufiger bekamen die Frauen ohne Therapie ein Kind. Mit zunehmender Länge des Kinderwunsches wurden die meisten Kinder nach konventioneller Therapie geboren. Frauen, die nach konventioneller Behandlung ein Kind bekamen, hatten eine durchschnittliche Kinderwunschdauer von 5 Jahren, Patientinnen, die nach alternativer Therapie ein Kind bekamen, warteten seit durchschnittlich 2 Jahren und Frauen, die ohne Therapie ein Kind bekamen, hatten eine Kinderwunschdauer von 3 Jahren ($p=0,0298$). Die meisten Raucherinnen, die ein Kind bekamen, waren zuvor nicht therapiert worden ($p=0,035$). Frauen, die ein Kind bekamen und bei denen beiderseits pathologische Tuben ($p=0,015$) oder eine Endometriose ($p=0,010$) vorlagen, waren zuvor meist konventionell behandelt worden.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse muß sekundär sterilen Frauen dringend der Verzicht auf das Rauchen nahe gelegt werden, sie müssen so schnell wie möglich die Diagnostik durchlaufen. Bei normalen Tubenverhältnissen, unauffälligem Partnerspermiogramm und kurzer Kinderwunschdauer ist zunächst ein alternativer Therapieversuch angezeigt. Ansonsten sollten konventionelle Methoden eingesetzt werden. Dabei ist ein normaler oder hoher Östradiolwert und ein unauffälliger Kremer-Test prognostisch günstig. Zur Klärung der Bedeutung des Amalgams für die Abortrate sind weitere prospektive Studien nötig.