

Gynäkologische Endokrinologie 2013 · 11:83–88
 DOI 10.1007/s10304-012-0516-4
 Online publiziert: 3. März 2013
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

M. von Wolff

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin,
 Universitäts-Frauenklinik, Inselspital Bern, Bern

Habituelle Aborte

Leitliniengerechte Diagnostik und Therapie

Habituelle Frühaborte ereignen sich bei etwa 1% der fruchtbaren Paare. In der Praxis sind sie aufgrund des hohen Leidensdrucks von hoher Relevanz. Oft fordern die Patientinnen eine vorzeitige Diagnostik und auch wenig sinnvolle diagnostische Verfahren und Therapien, über die sie sich im Internet informiert haben. Im Folgenden werden daher die Empfehlungen führender Fachgesellschaften dargestellt. Daraus wird eine aus Sicht des Autors praxisrelevante, sinnvolle Gesamtempfehlung abgeleitet.

Epidemiologie

Sporadische Aborte beruhen meist auf Aneuploidien und haben somit eine fetale, nicht therapierbare Ursache. Habituelle Aborte dagegen sind eher maternal bedingt und somit potenziell therapierbar. Während international 3 Frühaborte in Folge als habituelle Aborte gelten, sind es in Deutschland 2–3. Aus folgenden Gründen führt dies nicht selten zu einer verfrühten Diagnostik und in der Folge zu einer Übertherapie.

Die Wahrscheinlichkeit eines Aborts ist stark altersabhängig. Folgt man dem Deutschen IVF-Register [4], so liegt die Abortrate nach einem Embryotransfer frischer Embryonen bis zu einem Alter von 34 Jahren bei etwa 15%, zwischen 35 und 39 Jahren bei etwa 20% und von 40–44 Jahren bei ca. 35%. Das bedeutet, dass mit dem Alter auch die Wahrscheinlichkeit habitueller Aborte im Sinne einer Abfolge sporadischer Aborte mit fetaler Ursache zunimmt. Medizinisch betrachtet

sollte eine Diagnostik und Therapie auch bei älteren Frauen nicht vor dem dritten Frühabort erfolgen, da die Wahrscheinlichkeit von Aneuploidien als Abortursache mit dem Alter zunimmt.

» Wiederholte Frühaborte sollten grundsätzlich erst nach 3 Aborten systematisch abgeklärt werden

Die Wahrscheinlichkeit eines nochmaligen Aborts nach einem oder mehreren vorangegangenen steigt nur sehr langsam an. Die Datenlage ist spärlich, man geht aber nach einem Abort von einem Risiko für einen nochmaligen Abort von etwa 20% aus. Nach 2 Aborten wird das Risiko auf etwa 30%, nach 3 Aborten auf etwa 40% geschätzt. Das bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreich ausgetragenen Schwangerschaft nach 2 und selbst nach 3 Aborten immer noch deutlich höher ist als die eines nochmaligen Aborts. Solange kein offensichtlicher und in der Routineabklärung diagnostizierbarer und auch therapierbarer Risikofaktor wie ein großes Uterusseptum vorliegt, sollte der Patientin diese Situation erläutert werden, um eine verfrühte systematische Abklärung zu vermeiden. Dies gilt streng genommen auch für Frauen, die eine Kinderwunschtherapie durchführen.

Leitlinien und Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie

In Deutschland wie auch international gibt es eine Vielzahl an Leitlinien und

Empfehlungen. Exemplarisch wurden in **Tab. 1** die Empfehlungen zur Diagnostik und in **Tab. 2** die Empfehlungen zur Therapie habitueller Aborte der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE; [7]), des Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG; [14]) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG; [6]) zusammengetragen. Die Empfehlungen der DGGG sollen 2013 überarbeitet werden.

Der Vergleich der Empfehlungen zeigt nur eine begrenzte Übereinstimmung. Der Grund dafür ist die meist eingeschränkte Datenlage zu den einzelnen potenziellen Abortursachen und damit auch zu deren Therapien. Je nachdem wie streng die Kriterien bei der Beurteilung der Studienlage angesehen wurden, fallen die Empfehlungen unterschiedlich aus.

In der Konsequenz sind die Empfehlungen aufgrund ihrer Unterschiede und aufgrund ihrer Beschränkung auf rein evidenzbasierte Faktoren in der täglichen Praxis nur bedingt eine Hilfe. Für die Praxis sollten die Empfehlungen zu einer praxisrelevanten Empfehlung verschmelzen. Diese sollte auch Faktoren einschließen, deren Relevanz in Studien zwar noch nicht bewiesen wurde, die aber aufgrund allgemeiner Logik wahrscheinlich bedeutsam sind und zudem mit einem geringen Aufwand abgeklärt sowie mit einem vernünftigen Risiko-Nutzen-Verhältnis therapiert werden können. Das Ergebnis einer solchen Verschmelzung ist in **Tab. 3** dargestellt.

Tab. 1 Diagnostik potenzieller Ursachen von wiederholten Frühaborten. Empfehlungen führender Fachgesellschaften

	European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2006 [7]	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), 2011 [14]	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2010 ^a [6]
Diagnostik ab welcher Abortanzahl?	≥3 Frühaborte in Folge bis zur 20. SSW	≥3 Frühaborte in Folge	≥2–3 Frühaborte in Folge bis zur 20. SSW
Epidemiologische und Lifestyle-Faktoren	Anamnese: - Alter der Patientin? - Hoher BMI? - Stammbaumanalyse - starker Konsum von Alkohol, Nikotin, Koffein? - Aufnahme von Quecksilber, Blei oder organischen Lösungsmitteln?	Anamnese: - Alter der Patientin? - Hoher BMI? - Starker Konsum von Alkohol?	Keine Empfehlung
Anatomische Faktoren	Keine Empfehlung	Sonographie; bei unklaren Befunden: - Hysteroskopie, - ggf. Laparoskopie, 3-D-Sonographie	Hysteroskopie; ggf. Hysterosalpingographie
Endokrine Faktoren	Glukose im Serum; Schilddrüsenfunktionsanalyse	Keine eindeutige Empfehlung zur TSH-Bestimmung und PCO-Diagnostik	TSH im Serum; TPO-Antikörper im Serum; Insulinresistenz
Thrombophile Faktoren	Keine Empfehlung	Faktor-V-Leiden-Mutation; Prothrombin(Faktor II)-Mutation; Protein S	Faktor-V-Leiden-Mutation; Prothrombin(Faktor II)-Mutation; Protein S; Antithrombin III
Genetische Faktoren	Karyotypisierung beider Eltern nach 2 Aborten	Karyotypisierung des Abortmaterials ab dem dritten Abort; Karyotypisierung beider Eltern bei unbalancierter struktureller Chromosomenanomalie im Abortmaterial	Genetische Beratung der Eltern; Karyotypisierung des Abortmaterials
Autoimmunfaktoren	Antiphospholipid-AK (Lupusantikoagulans, Antikardiolipin-AK)	- Antiphospholipid-AK (Lupusantikoagulans, Antikardiolipin-AK, Anti-β2-Glykoprotein-AK); Diagnose gegeben falls: Lupusantikoagulans- oder Antikardiolipin-IgG und/oder -IgM im Abstand von mindestens 12 Wochen eine Konzentration >40 g/l haben oder über der 99. Perzentile liegen (cave: hohe Variabilität unter den Laboren)	- Antiphospholipid-AK
Psychologische Faktoren	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung

^aWerden 2013 überarbeitet.

AK Antikörper; BMI Body-Mass-Index; PCO polyzystische Ovarien; SSW Schwangerschaftswoche; TPO Thyreoperoxidase; TSH thyroideastimulierendes Hormon.

Ursachen habitueller Aborte und deren Therapie

Lifestyle-Faktoren

Nikotinkonsum wurde in der Vergangenheit mit einer erhöhten Rate sporadischer Aborte assoziiert. Neuere Untersuchungen konnten diesen Zusammenhang jedoch nicht eindeutig belegen [13].

Im Gegensatz dazu ist Alkohol embryotoxisch und scheint selbst bei einem Konsum von ≥5 Einheiten pro Woche [1 Einheit = 1 Glas Wein (10 cl) oder 2 Glas Bier (25 cl)] zu einer erhöhten Rate sporadischer Aborte zu führen [8]. Gleiches gilt möglicherweise für einen Kaffeeconsum mit ≥375 mg Koffein/Tag. Das entspricht

etwa ≥5 Tassen/Tag (1 Tasse = 40–120 mg Koffein; [13]).

» Der Einfluss von Alkohol auf die Abortwahrscheinlichkeit ist erwiesen

Retrospektive Untersuchungen haben einen Zusammenhang zwischen Adipositas und sporadischen sowie habituellen Aborten hergestellt. Laut einer Studie steigt das Risiko für einen Abort bei einem Body-Mass-Index (BMI) >30 kg/m² um den Faktor 1,3 an [2]. Bei habituellen Aborten betrug das Risiko für einen nochmaligen Abort bei Frauen mit einem

BMI <30 kg/m² etwa 43% und bei einem BMI >30 kg/m² ungefähr 50%. [10]. Ob die Adipositas als solche oder das mit einer Adipositas einhergehende polyzystische Ovarien-Syndrom (PCOS) die Ursache für das erhöhte Risiko darstellt, ist unklar.

Genetische Ursachen

Bei 2–5% der Paare mit habituellen Aborten weist eines der Paare eine balancierte strukturelle chromosomale Anomalie auf. Die Nachkommen dieser Paare haben ein erhöhtes Risiko für eine unbalancierte chromosomale Anomalie, die mit einer erhöhten Abortwahrscheinlichkeit einhergeht, aber auch zu Lebendgeburten mit Fehlbildungen führen kann.

➤ **Gemäß RCOG ist die Karyotypisierung des Abortmaterials der Karyotypisierung beider Partner vorzuziehen.**

Wie eine niederländische Studie [5] zeigte, beträgt das Risiko eines Paares mit balancierter Translokation, eine Schwangerschaft mit einer unbalancierten Translokation bis mindestens zum zweiten Trimenon zu entwickeln, nur 0,8%. Eine britische Studie [1] ergab, dass der Kostenaufwand für die Bestimmung eines Karyotyps aller Eltern mit habituellen Aborten sehr hoch ist. Aufgrund dieser beiden Studien hat die RCOG vorgeschlagen, eine Karyotypisierung der Eltern nur bei Nachweis einer unbalancierten Translokation im Abortmaterial durchzuführen.

Eine In-vitro-Fertilisation (IVF) unter Einschluss eines Präimplantationscreenings ist bei habituellen Aborten aufgrund der geringen Schwangerschaftsraten bei einer IVF und aufgrund der hohen Kosten nicht sinnvoll.

Anatomische Ursachen

Entgegen der landläufigen Meinung ist eine Uterusfehlbildung als Ursache habitueller Frühaborte noch nicht eindeutig belegt. Deswegen verlangen die ESHRE-Empfehlungen auch keine Abklärung. Allerdings ist hier die medizinische Vernunft gefragt, da ein großes Uterusseptum als Ursache wahrscheinlich ist.

Ein Problem der Studien zu dieser Thematik sind sicherlich die unterschiedlichen diagnostischen Verfahren und Definitionen eines Uterusseptums. Der Goldstandard für eine Diagnose ist weiterhin die Hysteroskopie, eine 3-D-Sonographie gilt inzwischen aber auch als verlässliches Diagnostikum.

In 3 Studien an >500 Patientinnen mit habituellen Aborten betrug die Häufigkeit einer uterinen Fehlbildung 1,8–6,9% [17]. Bei Frauen mit ≥2 Aborten und einem Uterusseptum oder Uterus bicornis wurde untersucht, wie der Verlauf der folgenden, nach der Diagnose der Fehlbildung auftretenden, Schwangerschaft war. Mit der Fehlbildung betrug die Geburtenrate etwa 60% im Vergleich zu 72% in einem Kontrollkollektiv [16]. Die Geburtenrate bei >500 Abortpatientinnen nach einer

Gynäkologische Endokrinologie 2013 · 11:83–88 DOI 10.1007/s10304-012-0516-4
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

M. von Wolff

Habituelle Aborte. Leitliniengerechte Diagnostik und Therapie

Zusammenfassung

Häufigkeit. Habituelle Frühaborte ereignen sich bei etwa 1% der fruchtbaren Paare.
Ursachen und Therapie. Als weitgehend erwiesene Ursachen gelten chromosomale balancierte Translokationen, große Uterussepten, unzureichend behandelte Hypothyreosen und Diabetes-mellitus-Erkrankungen, polyzystische Ovarialsynndrome und das Antiphospholipidsyndrom (APS). Alle genannten Ursachen bedürfen definitiv einer Behandlung. Diese umfasst die genetische Beratung, die operative Korrektur eines Septums, die endokrine Einstellung einer Hypothyreose und eines Diabetes mellitus sowie die Heparin- und Acetylsalicylsäuregabe bei einem APS. Eine Vielzahl anderer Ursachen wird diskutiert. Aufgrund qualitativ unzureichender

Studien konnte deren Relevanz nicht bestätigt werden. Entsprechend ist auch der Erfolg einer Therapie ungewiss.

Empfehlungen. Fachgesellschaften versuchen, klare und evidenzbasierte Empfehlungen zu formulieren. Diese sind jedoch nicht einheitlich. Daher sind in Einzelfällen mehrere Empfehlungen zu berücksichtigen. Eine medizinisch und ökonomisch sinnvolle Ausweitung der Diagnostik und Therapie muss erwogen werden.

Schlüsselwörter

Thrombophilie · Antiphospholipidsyndrom · Hypothyreose · Uterusseptum · Diabetes mellitus

Recurrent miscarriages. Guideline-based diagnostics and treatment

Abstract

Frequency. Recurrent miscarriages affect 1% of couples trying to conceive.
Risk factors and treatment. Proven risk factors are chromosomal balanced translocations, large uterine septums, insufficiently treated hypothyroidism and diabetes mellitus, and antiphospholipid syndromes (APS). Treatments are genetic counseling, uterine septum resection, endocrine therapy of hypothyroidism and diabetes, and heparin plus acetylsalicylic acid in APS. Other risk factors are under discussion but due to insufficient data, clinical relevance could not yet be proved.

Recommendations. Medical societies have formulated evidence-based recommendations to diagnose and treat recurrent miscarriages; however, these are not uniform. Thus, several recommendations must be considered in individual cases. Medically and economically useful diagnostic and therapeutic procedures, which have not yet definitely been proven, might also be necessary.

Keywords

Thrombophilia · Antiphospholipid syndrome · Hypothyroidism · Septate uterus · Diabetes mellitus

chirurgischen Korrektur betrug in 6 Studien 65–85% [17].

» **Wahrscheinlich sind nur ausgeprägte uterine Malformationen eine relevante Ursache habitueller Aborte**

In der Summe ist der Effekt einer uterinen Fehlbildung sicherlich nicht überzubewerten, weswegen bei grenzwertigen Befunden, wie einem Uterus subseptus, eine operative Intervention mit Zurückhaltung indiziert werden sollte. Bei einem großen

Uterusseptum ist eine operative Korrektur jedoch sicherlich zu empfehlen.

Endokrinologische Ursachen

Von den vielen möglichen endokrinen Funktionsstörungen kristallisieren sich zunehmend ein unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, eine Hypothyreose und ein PCOS als Ursachen habitueller Aborte heraus. Ein gut eingestellter Diabetes und eine behandelte Hypothyreose [thyroideastimulierendes Hormon (TSH) <2,5 mU/l] stellen jedoch keinen Risikofaktor dar [9]. Auch Schilddrüsenantikörper bei einer normalen

Tab. 2 Therapie potenzieller Ursachen von wiederholten Frühaborten. Empfehlungen führender Fachgesellschaften

	European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2006 [7]	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), 2011 [14]	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2010 ^a [6]
Therapie von Lifestyle-Faktoren	Diät; Reduktion von Alkohol, Nikotin und Koffein	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung
Therapie anatomischer Faktoren	Keine Empfehlung	Keine klare Operationsempfehlung	Operative Korrektur
Therapie endokriner Faktoren	Progesteronsubstitution bei idiopathischen Aborten	Keine Empfehlung (Ergebnisse einer Multicenterstudie werden erwartet, http://www.medscinet.net/promise)	Behandlung der Endokrinopathie; Progesteronsubstitution bei idiopathischen Aborten
Therapie bei Thrombophilie	Acetylsalicylsäure und/oder niedermolekulares Heparin (nur bei mehreren Thrombophiliefaktoren); Folsäure bei Hyperhomocysteinämie	Heparin (Level 3 ^b)	Heparin
Therapie bei genetischen Faktoren	Keine Empfehlung	Genetische Beratung (Chance für eine Geburt bei Spontankonzeption höher als bei Präimplantations-screening; Level 2 ^b)	Keine Empfehlung
Therapie von Autoimmunfaktoren	Intravenöse Immunglobuline bei sekundären, idiopathischen Aborten	APS: niedrig dosiert Acetylsalicylsäure und Heparin (Level 1 ^b); keine Reduktion der Knochenmasse durch Heparin (Level 2 ^b); bei Schwangerschaft mit APS: hohes Risiko für Abort, Präeklampsie, Frühabort und Wachstumsretardierung (Level 2 ^b)	APS: Heparin plus Acetylsalicylsäure 100 mg/Tag
Therapie psychologischer Faktoren	„Tender loving care“	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung

^aWerden 2013 überarbeitet. ^bEvidenzlevel: Level 1: Metaanalyse; Level 2: qualitativ hochwertige Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien; Level 3: Fallserien. APS Antiphospholipidsyndrom.

Schilddrüsenfunktion spielen keine Rolle. Die eigentliche Abortursache bei einem PCOS ist unklar, da ein PCOS eine Summe verschiedener Pathomechanismen darstellt.

Hämostaseologische Ursachen

Eine Metaanalyse [15] zeigte eine Assoziation der Faktor-V-Leiden-Mutation [Odds Ratio (OR): 2,0], der Prothrombin-genmutation (OR: 2,3) und des Protein-S-Mangels (OR: 15,0) mit habituellen Frühaborten. Eine Assoziation mit einem Protein-C- oder Antithrombin-III-Mangel konnte, vermutlich aufgrund der geringen Prävalenz, nicht nachgewiesen werden. Eine Assoziation mit der Methylen-tetrahydrofolatreduktase (MTHFR)-Mutation ließ sich ebenso nicht ermitteln.

➤ **Eine Thrombophilie ist mit habituellen Aborten assoziiert, die Wirksamkeit einer Heparin-gabe ist aber nicht erwiesen.**

Daten zum Effekt einer Antikoagulation bei habituellen Aborten existieren nicht. Da das Thromboseisiko bei den o. g. Patientinnen in der Schwangerschaft ansteigt, wird eine Thromboseprophylaxe jedoch meist, und bei habituellen Abortpatientinnen bereits frühzeitig nach dem Nachweis einer Schwangerschaft, durchgeführt.

Autoimmunologische Ursachen

Unter den autoimmunologischen Ursachen habituel-ler Aborte ist das Antiphospholipidsyndrom (APS) eine der wichtigsten und zudem behandelbar. Als APS wird die Kombination aus Laborparametern (erhöhte Konzentrationen von Lupusantikoagulans, Antikardiolipinantikörper, Anti-β₂-Glykoproteinantikörper) und einer Schwangerschaftskomplikation bezeichnet (≥3 Frühaborte oder ≥1 Spätabort oder ≥1 Frühgeburt vor der 35. Schwangerschaftswoche aufgrund einer Plazentain-suffizienz; [11]).

»» Das Antiphospholipidsyndrom ist eine der wichtigsten Ursachen habitueller Aborte

Die Pathogenese des APS beruht auf einer Störung der trophoblastären Differenzierung und einer Aktivierung der Komplementkaskade an der fetomaternalen Grenzfläche mit einer lokalen inflammatorischen Reaktion. In der fortgeschrittenen Schwangerschaft besteht zudem eine erhöhte plazentare Thromboseigung. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass diese Pathomechanismen durch Heparin gehemmt werden können.

Antiphospholipidantikörper finden sich bei 15% der Frauen mit habituellen Aborten [12]. Bei Frauen mit einer blanden geburtshilflichen Anamnese weisen nur 2% der Frauen solche Antikörper auf. Entscheidend in der Diagnostik ist, dass 2-malig im Abstand von 12 Wochen erhöhte Antikörper nachgewiesen werden. So lässt sich ein infektiöser Anstieg ausschließen. Auch gelten nur

Tab. 3 Ursachen habitueller Aborte sowie praxisorientierte Diagnostik und Therapie bei ≥ 3 Frühaborten in Folge. Zusammenfassung aus Sicht des Autors. (Modifiziert nach [18])

Ursachen und Relevanz für Aborte	Bekannt und diskutierte Pathomechanismen	Empfohlene Diagnostik	Therapie ^a und Wirksamkeit
Noxen (Genussgifte wie Nikotin, Alkohol, Drogen; Umweltgifte wie Quecksilber und Blei); Relevanz: nicht bezifferbar	Uterine Minderperfusion; toxische Effekte auf Embryo und Plazenta	Anamnese	Vermeidung der Noxen; Wirksamkeit: nicht bezifferbar
Genetisch (numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen); Relevanz: erwiesen	Chromosomale Dysbalance	Karyotypisierung des Abortmaterials ab dem dritten Abort in Folge; genetische Beratung und ggf. Karyotypisierung bei unbalancierter struktureller Chromosomenaberration; bei fehlender Genetik des Abortmaterials: genetische Beratung und Karyotypisierung beider Eltern	Humangenetische Beratung; IVF plus PID (Wirksamkeit fraglich, da Geburtenrate pro Schwangerschaft ohne IVF etwa 60%, Schwangerschaftsrate nach PID etwa 30% pro Embryotransfer)
Anatomisch (Verschmelzungsfehlbildungen wie Uterusseptum, Uterus bicornis, Uterus duplex, komplexe uterine Fehlbildungen; Asherman-Syndrom); Relevanz: sehr wahrscheinlich, Abortrisiko bei Uterusseptum größer als bei Uterus duplex	Störung der uterinen Perfusion im Uterusseptum; Störung der dezidualen Funktion bei Synechien; begrenzte uterine Entfaltung bei Asherman-Syndrom und komplexen uterinen Fehlbildungen	Hysteroskopie/Hystero-graphie, 3-D-Sonographie, ggf. plus Laparoskopie	Operative Korrektur per Hysteroskopie \pm Laparoskopie/Laparotomie; Wirksamkeit wahrscheinlich: Schwangerschaft ohne operative Korrektur eines Uterusseptums: Geburtenrate etwa 60%, mit Korrektur: etwa 70%; Wirksamkeit einer Operation bei großem Septum sehr wahrscheinlich
Endokrinologisch (Schilddrüsenfunktionsstörungen, PCOS mit Insulinresistenz/Diabetes mellitus, Hyperinsulinämie und Adipositas, Lutealphaseninsuffizienz); Relevanz: manifeste Hypothyreosen und schlecht eingestellter Diabetes mellitus: erwiesen; latente Hypothyreose: fraglich; Adipositas: minimal; Insulinresistenz: wahrscheinlich; Lutealphaseninsuffizienz: nicht erwiesen	Hypothalamisch-hypophysäre Dysfunktionen, u. a. mit Störungen der Corpus-luteum-Funktion; weitere metabolische Effekte?	TSH im Serum; bei Adipositas/Verdacht auf PCOS: Gesamttestosteron, LH/FSH im Serum, Insulinresistenzbestimmung nüchtern etwa um 8:00–9:00 Uhr (Glukosetoleranztest oder HOMA-Index ^b ; der Verdacht auf eine periphere Insulinresistenz liegt vor, wenn der HOMA-Index >2 liegt)	Korrektur der Schilddrüsenfunktionsstörung; Metformin bei Insulinresistenz (2- bis 3-mal 500 mg/Tag) (cave: „off-label use“, nur anzuwenden, falls keine andere Ab- orttherapie möglich ist); Progesteron bei Lutealphaseninsuffizienz; Wirksamkeit: Korrektur der Schilddrüsenfunktionsstörung bei ausgeprägten Hypothyreosen und schlecht eingestelltem Diabetes mellitus: erwiesen; bei isolierter Erhöhung der Schilddrüsen-AK: fraglich; bei Insulinresistenz: fraglich
Hämostaseologisch (Thrombophilie); Relevanz: wahrscheinlich	Minderperfusion/Thrombose- rung der plazentaren Gefäße	APC-Resistenz (Widerstandsfähigkeit des aktivierten Faktors V gegenüber APC) oder homo- bzw. heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombinmutation, Protein C und S, Antithrombin III	Niedermolekulares Heparin (2500–5000 Anti-Xa-Einheiten s.c.) im ersten Trimenon, ggf. auch in der weiteren Schwangerschaft und bis 6 Wochen postpartal; Wirksamkeit: wahrscheinlich
Autoimmunologisch (APS ^c ; aktivierte Autoimmunsystem?); Relevanz: APS: erwiesen, isolierte Erhöhung der APS-AK: nicht erwiesen	Plazentare Dysfunktion? Minderperfusion/Thrombose- rung der plazentaren Gefäße?	Lupusantikoagulans, Antikardiolipin-AK, Anti- β 2-Glykoprotein-AK ^c	Acetylsalicylsäure 100 mg/Tag plus niedermolekulares Heparin (2500–5000 Anti-Xa-Einheiten s.c.) im ersten Trimenon, ggf. auch in der weiteren Schwangerschaft und bis 6 Wochen postpartal; Wirksamkeit bei APS: erwiesen
Psychologisch (Stress); Relevanz: wahrscheinlich, fraglich bei gleichzeitiger Progesteronsupplementierung in der Lutealphase	Lutealphaseninsuffizienz aufgrund einer Störung der LH-Sekretion; Veränderung neuroendokriner Peptide mit Wirkung auf das Reproduktionssystem?	Anamnese	„Tender loving care“, z. B. Sonographie alle 1–2 Wochen, psychologische Begleitung; Wirksamkeit: fraglich
Immunologisch; Relevanz: fraglich	Modulation des Immunsystems zur besseren Akzeptanz des semiallogenen Embryos	Nur unter Studienbedingungen	Nur unter Studienbedingungen; Wirksamkeit: nicht erwiesen

^a Ab dem Nachweis einer klinischen Schwangerschaft und etwa bis zur zwölften Schwangerschaftswoche. ^b HOMA-Index = Insulin (μ U/ml) \times Blutzucker (mg/dl)/405. ^c Gilt zum Ausschluss einer infektiösen temporären Erhöhung nur bei 2-maliger Erhöhung im Abstand von 12 Wochen als erhöht. AK Antikörper; APC aktiviertes Protein C; APS Antiphospholipidsyndrom; FSH follikelstimulierendes Hormon; HOMA „homeostasis model assessment“; IVF In-vitro-Fertilisation; LH luteinisierendes Hormon; PCOS polyzystisches Ovarsyndrom; PID Präimplantationsdiagnostik; TSH thyroideastimulierendes Hormon.

deutlich erhöhte Antikörperkonzentrationen oberhalb der 99. Perzentile als pathologisch.

Psychologische Ursachen

Patientinnen sehen häufig psychologische Faktoren und damit Stress als Ursache habitueller Aborte an. Physiologisch wäre tatsächlich denkbar, dass exzessiver Stress als Ursache einer Sekretionsstörung des luteinierenden Hormons in der Folge zu einer Corpus-luteum-Insuffizienz führt. Für die Relevanz eines psychologischen Faktors sprechen auch 3 Studien, laut welchen eine Begleitung der Patienten, auch „tender loving care“ genannt [3], das Abortrisiko bei idiopathischen Aborten deutlich senkt. Diese Maßnahme kann beispielsweise in 1- oder 2-wöchentlichen sonographischen Kontrollen bestehen. Einschränkung wirkt sich aus, dass alle diese Studien aus den Jahren 1984 bis 1997 stammen und keine Nachfolgestudie diese Thematik aufgegriffen hat. Des Weiteren erhalten Abortpatientinnen ab einem positiven Schwangerschaftstest in zwischen meist Progesteronpräparate, die eine Corpus-luteum-Insuffizienz ausgleichen. Somit wird die Relevanz psychologischer Ursachen in der Praxis vermutlich überbewertet.

Immunologische Ursachen

Da die Implantation und Entwicklung einer Schwangerschaft einer intensiven immunologischen Interaktion zwischen dem Embryo oder Fetus sowie dem maternalen Immunsystem bedürfen, liegt eine immunologische Ursache habitueller Aborte auf der Hand. Gefördert wird diese Annahme noch durch Internetauftritte einzelner Ärzte, die diese Auffassung vertreten.

» Immuntherapien sollten nur im Rahmen von Studien eingesetzt werden

Wissenschaftlich gibt es jedoch keine solide Basis für die Annahme einer solchen Funktionsstörung als Ursache habitueller

Aborte und noch viel weniger für die Sinnhaftigkeit einer Immuntherapie. Dies gilt sowohl für die passive Immuntherapie mit teuren i.v. applizierten Immunglobulinen, bei denen das maternale Immunsystem gehemmt wird, als auch für die aktive Immuntherapie, bei der die Patientinnen mit den Immunzellen ihrer Partner immunisiert werden. Das Ziel ist hierbei eine spezifische Aktivierung des maternalen Immunsystems bei Paaren mit ähnlicher HLA-G-Expression, um die semiallogenen Trophoblastzellen eindeutig als immunologisch „fremd“ zu erkennen und somit vor dem maternalen Immunsystem und den natürlichen Killerzellen zu schützen. Eine aktive Immuntherapie geht jedoch mit dem Risiko einher, Autoimmunreaktionen zu induzieren. Deren Häufigkeit wird mit 2% beziffert. Passive und aktive Immuntherapien sind rein experimentell und sollten daher ausschließlich unter Studienbedingungen durchgeführt werden [14].

Fazit für die Praxis

- Die Ursachen habitueller Aborte und die Wirksamkeit der Aborttherapien sind zu einem großen Teil nicht eindeutig erwiesen.
- Die Empfehlungen großer Fachgesellschaften zu dieser Thematik sind nicht einheitlich.
- Daher sollten die Diagnostik und Therapie habitueller Aborte nicht starr nach diesen Empfehlungen erfolgen. Auch ein vernünftiges Maß an medizinischer Logik und ökonomischer Verantwortung muss in die Überlegungen einfließen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. von Wolff
Abteilung für Gynäkologische
Endokrinologie und Reproduktionsmedizin,
Universitäts-Frauenklinik,
Inselspital Bern
Effingerstr. 102, 3010 Bern
Schweiz
michael.vonwolff@insel.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Barber JC, Cockwell AE, Grant E et al (2010) Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? BJOG 117:885–888
2. Boots C, Stephenson MD (2011) Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. Semin Reprod Med 29:507–513
3. Clifford K, Rai R, Regan L (1997) Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. Hum Reprod 12:387–389
4. Deutsches IVF-Register. <http://www.deutsches-ivf-register.de/pdf-downloads/dirjhrbuch2010-d.pdf>
5. Franssen MT, Korevaar JC, Veen F van der et al (2006) Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index (corrected)-control study. BMJ 332:759–763
6. Heilmann L, Dietl J, Ludwig M et al (2010) Diagnostik und Therapie beim wiederholten Spontanabort. Leitlinien der DGGG. Stand: August 2010. <http://www.dggg.de>
7. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N (2006) Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. Hum Reprod 21:2216–2222
8. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF et al (2002) Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. Alcohol Alcohol 37:87–92
9. Li TC, Spuijbroek MD, Tuckerman E et al (2000) Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. BJOG 107:1471–1479
10. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC (2010) Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. Fertil Steril 94:290–295
11. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 4:295–306
12. Rai RS, Regan L, Clifford K et al (1995) Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. Hum Reprod 10:2001–2005
13. Rasch V (2003) Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. Acta Obstet Gynecol Scand 82:182–188
14. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (2011) <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/investigation-and-treatment-couples-recurrent-miscarriage-green-top>
15. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I (2003) Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. Lancet 361:901–908
16. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Kitaori T et al (2010) Midline uterine defect size is correlated with miscarriage of euploid embryos in recurrent cases. Fertil Steril 93:1983–1988
17. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K et al (2011) Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss. Semin Reprod Med 29:514–521
18. Wolff M von, Stute P (2013) Habitueller Frühabort. In: Wolff M von, Stute P (Hrsg) Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin – Das Praxisbuch, 1. Aufl. Schattauer-Verlag, Stuttgart