

Habituelle Aborte

Diagnostik und Therapie

Habituelle Aborte sind nicht häufig, spielen aber aufgrund des hohen Leidensdrucks der Paare in der Praxis eine bedeutende Rolle. Oft werden von den Betroffenen eine vorzeitige Diagnostik oder auch wenig sinnvolle diagnostische Verfahren und Therapien gefordert, über die sie im Internet gelesen haben. Im Folgenden soll versucht werden, die Empfehlungen internationaler Gesellschaften darzustellen und eine praxisrelevante, sinnvolle Empfehlung abzuleiten.

MICHAEL VON WOLFF

Habituelle Aborte, das heisst 3 Frühaborte in Folge bis zur 12. Schwangerschaftswoche, treten bei 1% der Paare auf. Diese Zahl muss jedoch für die Praxis weiter aufgeschlüsselt werden. So gibt es für die Planung einer Diagnostik und Therapie Folgendes zu bedenken:

1. Sporadische Aborte beruhen meist auf Aneuploidien und haben somit eine fetale, nicht therapierbare Ursache, wogegen habituelle Aborte eher maternal bedingt und somit potenziell therapierbar sind.
2. Die Wahrscheinlichkeit eines Abortes ist stark altersabhängig. Folgt man dem deutschen IVF-Register (1), so liegt die Abortrate nach einem Transfer frischer Embryonen bis zum Alter von 34 Jahren bei zirka 15%, von 35 bis 39 Jahren bei zirka 20% und von 40 bis 44 Jahren bei zirka 35%. Das bedeutet, dass auch die Wahrscheinlichkeit habitueller Aborte im Sinne einer Abfolge sporadischer Aborte mit einer fetalen Ursache mit dem mütterlichen Alter zunimmt. Medizinisch betrachtet sollte aufgrund dessen eine Diagnostik und Therapie auch bei älteren Frauen nicht vor dem dritten Frühabort erfolgen, da die Wahrscheinlichkeit von Aneuploidien als Abortursache mit dem Alter zunehmend wahrscheinlicher wird. In der Praxis besteht aber aufgrund des Leidensdrucks der Patientin und des Zeitfaktors eine genau gegenteilige Tendenz zu einer vorzeitigen Diagnostik und Therapie, was ökonomisch wie medizinisch wenig sinnvoll ist.
3. Die Wahrscheinlichkeit eines nochmaligen Abortes nach einem oder mehreren vorangegangenen Aborten steigt nur sehr langsam an. Die Datenlage ist spärlich, man geht aber von einem Risiko für einen nochmaligen Abort nach einem Abort von zirka 20%, nach 2 Aborten von zirka 30% und nach 3 Aborten von zirka 40% aus. Das bedeutet,

dass die Chance einer erfolgreich ausgetragenen Schwangerschaft selbst nach 3 Aborten immer noch höher als die eines nochmaligen Abortes ist. Solange kein offensichtlicher, in der Routineabklärung diagnostizierbarer und auch therapierbarer Risikofaktor wie ein grosses Uterusseptum vorliegt, sollte diese Situation der Patientin erklärt werden, um eine verfrühte systematische Abklärung zu vermeiden. Dies gilt streng genommen auch für Frauen, bei denen eine Kinderwunschtherapie erfolgt.

Daher gilt: Wiederholte Frühaborte sollten grundsätzlich erst nach drei Aborten systematisch abgeklärt werden, um eine Übertherapie zu vermeiden.

Ursachen und Therapien habitueller Aborte

Bei der Analyse potenzieller Ursachen habitueller Aborte gibt es zwei mögliche Vorgehensweisen:

- Die Prävalenz bestimmter Pathologien bei Frauen mit habitueller Aborte kann bestimmt werden. Eine hohe Prävalenz einer Pathologie kann dann als mögliche Abortursache erklärt werden. Diese Vorgehensweise ist üblich, kann aber zu falschen Interpretationen führen.
- Daher sollte auf Studien zurückgegriffen werden, die randomisiert untersucht haben, ob eine Behandlung der vermeintlichen Abortursache, also des Faktors, der bei Abortpatientinnen eine erhöhte Prävalenz zeigt, zu einer reduzierten Abortwahrscheinlichkeit führt. Dieses Vorgehen wäre quasi der Beweis für die klinische Relevanz des potenziellen Abortfaktors.

Leider gibt es nur wenige qualitativ gute Studien, die die Behandlung der potenziellen Abortfaktoren untersucht haben. Daher besteht weiterhin diesbezüglich grosse Unsicherheit.

Tabelle 1:

Empfehlungen führender Fachgesellschaften zur Diagnostik potenzieller Ursachen wiederholter Frühaborte

	European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2006 (16)	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), 2011 (15)
Diagnostik ab welcher Abortanzahl?	■ ≥ 3 Frühaborte in Folge bis zur 20. SSW	■ ≥ 3 Frühaborte in Folge
Epidemiologische und Lifestylefaktoren	Anamnese: ■ Alter der Patientin? ■ Hoher BMI? ■ Stammbaumanalyse ■ Starker Konsum von Alkohol, Nikotin, Koffein? ■ Aufnahme von Quecksilber, Blei, organischen Lösungsmitteln?	Anamnese: ■ Alter der Patientin? ■ Hoher BMI? ■ Starker Konsum von Alkohol?
Anatomische Faktoren	Keine Empfehlung	■ Sonografie ■ Bei unklaren Befunden: Hysteroskopie, ggf. Laparoskopie, 3D-Sonografie
Endokrine Faktoren	■ Glukose i.S. ■ Schilddrüsenfunktionsanalyse	■ Keine eindeutige Empfehlung zur TSH-Bestimmung und PCO-Diagnostik
Thrombophile Faktoren	Keine Empfehlung	■ Faktor-V-Leiden Mutation ■ Prothrombin (Faktor II)-Mutation ■ Protein S
Genetische Faktoren	■ Karyotypisierung beider Eltern nach 2 Aborten	■ Karyotypisierung des Abortmaterials ab dem 3. Abort ■ Karyotypisierung beider Eltern falls unbalancierte strukturelle Chromosomen-anomalie im Abortmaterial
Autoimmunfaktoren	■ Antiphospholipid-Antikörper (Lupus-Antikoagulanz, Antikardiolipin-Antikörper)	■ Antiphospholipid-Antikörper (Lupus-Antikoagulanz, Antikardiolipin-Antikörper, Anti-β2-Glykoprotein-Antikörper) (Diagnose falls: Lupus-Antikoagulanz- oder Antikardiolipin-Antikörper-IgG und/oder -IgM im Abstand von mindestens 12 Wochen mit einer Konzentration > 40 g/l oder > 99. Perzentile (cave: hohe Variabilität unter den Laboren)
Psychologische Faktoren	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung

Unterschiedliche Empfehlungen der Fachgesellschaften

Diese Unsicherheit drückt sich in den Unterschieden vieler Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften auf, für die exemplarisch jene der European Society of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine (ESHRE) und jene des Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) in *Tabelle 1* und *Tabelle 2* dargestellt sind. Diese Empfehlungen sind aus Sicht des Autors aufgrund ihrer Divergenz und aufgrund ihrer Beschränkung auf rein evidenzbasierte Faktoren in der täglichen Praxis nur bedingt eine Hilfe. Vielmehr sollten die Empfehlungen zu einer praxisrelevanten Empfehlung verschmelzen, die auch Faktoren einschliesst, deren Relevanz in Studien zwar noch nicht bewiesen wurde, aber aufgrund allgemeiner Logik wahrscheinlich sowie mit einem geringen Aufwand abgeklärt und mit

einem vernünftigen Risiko-Nutzen-Verhältnis therapiert werden können. Das Ergebnis einer solchen Verschmelzung wird in *Tabelle 3* dargestellt.

Für die tägliche Praxis sollten die teilweise unterschiedlichen Empfehlungen der Fachgesellschaften integriert und in die tägliche Praxis übersetzt werden.

Im Folgenden werden die Grundlagen der Empfehlungen hinsichtlich der einzelnen potenziellen Abortursachen kurz dargestellt und kritisch beleuchtet.

Lifestylefaktoren

Nikotinkonsum wurde in der Vergangenheit mit einer erhöhten Rate sporadischer Aborte assoziiert. Neuere Untersuchungen konnten diesen Zusammenhang jedoch nicht eindeutig belegen (2).

Im Gegensatz dazu ist Alkohol embryotoxisch und scheint bei dem Konsum von ≥ 5 Einheiten pro Woche

Tabelle 2:

Empfehlungen führender Fachgesellschaften zur Therapie potenzieller Ursachen wiederholter Frühaborte

	European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2006 (16)	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), 2011 (15)
Therapie von Lifestylefaktoren	<ul style="list-style-type: none"> ■ Diät ■ Reduktion von Alkohol, Nikotin und Koffein 	Keine Empfehlung
Therapie anatomischer Faktoren	Keine Empfehlung	■ Keine klare OP-Empfehlung
Therapie endokriner Faktoren	■ Progesteronsubstitution bei idiopathischen Aborten	Keine Empfehlung (Ergebnisse einer Multizenterstudie werden erwartet [www.medscinet.net/promise])
Therapie bei einer Thrombophilie	<ul style="list-style-type: none"> ■ Aspirin und/oder niedermolekulares Heparin (nur bei mehreren Thrombophiliefaktoren) ■ Folsäure bei Hyperhomocysteinämie 	■ Heparin (Level 3*)
Therapie bei genetischen Faktoren	Keine Empfehlung	■ Genetische Beratung (Chance für eine Geburt bei Spontan- konzeption höher als bei IVF mit Prä- implantationsscreening) (Level 2*)
Therapie von Autoimmun- faktoren	■ Intravenöses Immunglobulin bei sekundären, idiopathischen Aborten	<ul style="list-style-type: none"> ■ Antiphospholipid-Syndrom: Low dose Aspirin und Heparin (Level 1*); (keine Reduktion der Knochenmasse durch Heparin [Level 2*]) Bei Schwangerschaft mit APS: hohes Risiko für Abort, Präeklampsie, Frühabort und Wachstumsretardierung (Level 2*)
Therapie psychologischer Faktoren	■ «Tender loving care»	Keine Empfehlung

*Evidenzlevel: Level 1: Metaanalyse; Level 2: qualitativ hochwertige Fallkontrollstudien oder Kohortenstudien; Level 3: Fallserien

(1 Einheit = 1 Glas Wein [10 cl] oder zwei Glas Bier [25 cl]) zu einer erhöhten Rate sporadischer Aborte zu führen (3). Gleiches gilt möglicherweise für einen Kaffee konsum mit ≥ 375 mg Koffein/Tag (= ca. 5 Tassen/Tag; 1 Tasse = 40–120 mg Koffein) (2).

Retrospektive Untersuchungen haben einen Zusammenhang einer Adipositas mit sporadischen und habituellen Aborten hergestellt. Das Risiko für einen Abort steigt gemäss einer Studie bei einem BMI > 30 um den Faktor 1,3 an (4). Bei habituellen Aborten betrug das Risiko für einen nochmaligen Abort bei Frauen mit einem BMI < 30 43% und mit einem BMI > 30 zirka 50% (5). Ob die Adipositas als solche oder ob das mit einer Adipositas einhergehende polyzystische Ovarsyndrom (PCOS) die Ursache für das erhöhte Risiko darstellt, ist unklar.

Der Einfluss von Alkohol auf die Abortwahrscheinlichkeit ist erwiesen, nicht jedoch der von Nikotin, und fraglich ist jener von Koffein.

Genetische Ursachen

Bei 2 bis 5% der Paare mit habituellen Aborten weist einer der Partner eine balancierte strukturelle chromosomale Anomalie auf. Die Nachkommen dieser

Paare haben ein erhöhtes Risiko für eine unbalancierte chromosomale Anomalie, die mit einer erhöhten Abortwahrscheinlichkeit, aber auch mit Lebendgeburten mit Fehlbildungen einhergehen kann.

Eine niederländische Studie (6) hat gezeigt, dass das Risiko eines Paares mit einer balancierten Translokation, eine Schwangerschaft mit einer unbalancierten Translokation bis in das 2. Trimenon zu entwickeln, nur 0,8% beträgt. Eine britische Studie (7) berechnete, 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 einem Nachweis einer unbalancierten Translokation im Abortmaterial durchzuführen.

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

Gemäss den Empfehlungen der RCOG ist der Stellenwert einer Karyotypisierung des Abortmaterials höher als jene der Eltern.

Tabelle 3:

Zusammenfassung der Ursachen habituellder Aborte sowie praxisorientierte Diagnostik und Therapie (≥ 3 Frühaborte in Folge) (modifiziert nach [17])

Ursachen und Relevanz für Aborte	Bekannte und diskutierte Pathomechanismen	Empfohlene Diagnostik	Therapie ¹ und Wirksamkeit
<ul style="list-style-type: none"> ■ Noxen (Genussgifte wie Nikotin, Alkohol, Drogen; Umweltgifte wie Quecksilber, Blei etc.) ● Relevanz: nicht bezifferbar 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Uterine Minderperfusion ■ Toxische Effekte auf Embryo und Plazenta 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Anamnese 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vermeidung der Noxen ● Wirksamkeit: nicht bezifferbar
<ul style="list-style-type: none"> ■ Genetisch (numerische u. strukturelle Chromosomenaberrationen) ● Relevanz: erwiesen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Chromosomale Dysbalance 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Karyotypisierung des Abortmaterials ab dem 3. Abort in Folge. Genetische Beratung und ggf. Karyotypisierung, falls unbalancierte strukturelle Chromosomenaberration ■ Falls keine Genetik vom Abortmaterial: genetische Beratung und Karyotypisierung beider Eltern 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Humangenetische Beratung ■ IVF plus Präimplantationsdiagnostik (PID) (Wirksamkeit fraglich, da Geburtenrate/SS ohne IVF ca. 60%, SS-Rate nach PID ca. 30% pro Embryotransfer)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Anatomisch (Verschmelzungsfehlbildungen wie Uterusseptum, Uterus bicornis, Uterus duplex, komplexe uterine Fehlbildungen; Asherman-Syndrom) ● Relevanz: sehr wahrscheinlich, Abortrisiko bei Uterusseptum > Uterus duplex 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Störung der uterinen Perfusion im Uterusseptum ■ Störung der dezidualen Funktion bei Synechien ■ Begrenzte uterine Entfaltung bei Asherman-Syndrom und bei komplexen uterinen Fehlbildungen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hysteroskopie/Hysterografie, ggf. plus Laparoskopie, 3-D-Sonografie 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Operative Korrektur per Hysteroskopie ± Laparoskopie/Laparotomie ● Wirksamkeit wahrscheinlich: SS ohne operative Korrektur eines Uterusseptums: Geburtenrate ca. 60%, mit Korrektur ca. 70%, Wirksamkeit einer OP bei grossem Septum sehr wahrscheinlich
<ul style="list-style-type: none"> ■ Endokrinologisch (Schilddrüsenfunktionsstörungen; PCOS mit Insulinresistenz/Diabetes mellitus, Hyperinsulinämie und Adipositas; Lutealphaseninsuffizienz) ● Relevanz: latente Hypothyreose fraglich, Adipositas minimal, Insulinresistenz wahrscheinlich, Lutealphaseninsuffizienz nicht erwiesen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hypothalamisch-hypophysäre Dysfunktionen, u.a. mit Störungen der Corpus-luteum-Funktion ■ Weitere metabolische Effekte? 	<ul style="list-style-type: none"> ■ TSH i.S. ■ Bei Adipositas/V.a. PCOS: Gesamttestosteron, LH/FSH i.S., Insulinresistenzbestimmung nüchtern ca. 08:00-09:00, Glukosetoleranztest oder HOMA-Index (Insulin [µU/ml] x Blutzucker [mg/dl]/405). Der V.a. eine periphere Insulinresistenz liegt vor, falls HOMA > 2 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Korrektur der Schilddrüsenfunktionsstörung ■ Metformin bei Insulinresistenz (2- bis 3-mal 500 mg/Tag) (cave: off label use, nur anzuwenden, falls keine andere Aborttherapie möglich ist) ■ Progesteron bei Lutealphaseninsuffizienz ● Wirksamkeit: Korrektur der Schilddrüsenfunktionsstörung bei ausgeprägten Hypothyreosen und Korrektur eines schlecht eingestellten Diabetes mellitus erwiesen, bei isolierter Erhöhung der Schilddrüsenantikörper fraglich, bei Insulinresistenz fraglich
<ul style="list-style-type: none"> ■ Hämostaseologisch (Thrombophilie) ■ Relevanz: wahrscheinlich 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Minderperfusion/Thrombosierung der plazentaren Gefässe 	<ul style="list-style-type: none"> ■ APC-Resistenz (Widerstandsfähigkeit des aktivierten Faktors V gegenüber aktiviertem Protein C) oder homo- oder heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin-Mutation, Protein C und S, Antithrombin III 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Niedermolekulares Heparin (2500-5000 Anti-Xa-Einheiten s.c.) im 1. Trimenon, ggf. auch in der weiteren SS und bis 6 Wochen postpartal ● Wirksamkeit: wahrscheinlich
<ul style="list-style-type: none"> ■ Autoimmunologisch (Antiphospholipid-Syndrom, APS²; aktiviertes Autoimmunsystem?) ● Relevanz: APS erwiesen, isolierte Erhöhung der APS-AK nicht erwiesen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Plazentare Dysfunktion? ■ Minderperfusion/Thrombosierung der plazentaren Gefässe? 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin-AK, Anti-β₂-Glykoprotein-AK² 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ASS 100 plus niedermolekulares Heparin (2500-5000 Anti-Xa-Einheiten s.c.) im 1. Trimenon, ggf. auch in der weiteren SS und bis 6 Wochen postpartal ● Wirksamkeit: bei APS bewiesen
<ul style="list-style-type: none"> ■ Psychologisch (Stress) ● Relevanz: wahrscheinlich, fraglich bei gleichzeitiger Progesteronsupplementierung in der Lutealphase 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Lutealphaseninsuffizienz aufgrund einer Störung der LH-Sekretion ■ Veränderung neuroendokriner Peptide mit Wirkung auf das Reproduktionssystem? 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Anamnese 	<ul style="list-style-type: none"> ■ «Tender loving care»: z.B. Sonografie alle 1-2 Wochen, psychologische Begleitung etc. ● Wirksamkeit: fraglich
<ul style="list-style-type: none"> ■ Immunologisch ● Relevanz: fraglich 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Modulation des Immunsystems zur besseren Akzeptanz des semiallogenen Embryos 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nur unter Studienbedingungen 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nur unter Studienbedingungen ● Wirksamkeit: nicht bewiesen

AK = Antikörper, SS = Schwangerschaft

¹ Ab Nachweis einer klinischen Schwangerschaft, bis ca. zur 12. SSW

² Gilt als erhöht nur bei 2-maliger Erhöhung im Abstand von 12 Wochen zum Ausschluss einer infektiöbedingten temporären Erhöhung

Anatomische Ursachen

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

Das Problem der Studien liegt sicherlich in den unterschiedlichen diagnostischen Verfahren und der Definition eines Uterusseptums. Der Goldstandard für eine Diagnose ist weiterhin die Hysteroskopie; eine 3-D-Sonografie gilt inzwischen aber auch als verlässliches Diagnostikum.

In drei Studien mit > 500 Patientinnen mit habituellen Aborten betrug die Häufigkeit einer uterinen Fehlbildung 1,8 bis 6,9% (8). 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 Schwangerschaftsrate 60% im Vergleich zu 72% in einem Kontrollkollektiv (9). Die Geburtenrate bei > 500 Abortpatientinnen nach einer chirurgischen Korrektur betrug in sechs Studien 65 bis 85% (8).

In der Summe ist der Effekt einer uterinen Fehlbildung sicherlich nicht überzubewerten, weswegen bei grenzwertigen Befunden, wie beispielsweise einem Uterus subseptus, eine operative Intervention mit Zurückhaltung indiziert sein sollte. Bei einem grossen Uterusseptum ist eine operative Korrektur jedoch sicherlich zu empfehlen.

Wahrscheinlich sind nur ausgeprägte uterine Malformationen wie grosse Uterussepten relevante Ursachen habitueller Aborte.

Endokrinologische Ursachen

Unter den vielen möglichen endokrinen Funktionsstörungen kristallisieren sich zunehmend ein unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, eine Hypothyreose und ein PCO-Syndrom als Ursachen habitueller Aborte heraus. Ein gut eingestellter Diabetes und eine behandelte Hypothyreose (TSH < 2,5) stellen jedoch keine Risikofaktoren dar (10). Auch spielen Schilddrüsenantikörper bei einer normalen Schilddrüsenfunktion keine Rolle.

Welches die eigentliche Abortursache bei einem PCOS ist, ist unklar, da ein PCOS eine Summe verschiedener Pathomechanismen umfasst.

Eine unbehandelte Hypothyreose und ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus gehen mit einem erhöhten Abortrisiko einher.

Hämostaseologische Ursachen

Eine Metaanalyse (11) 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-Mangel und ATIII-Mangel konnte, vermutlich aufgrund der geringen Prävalenz, nicht nachgewiesen werden. Eine Assoziation mit der MTHFR-Mutation konnte ebenso nicht ermittelt werden.

Daten zum Effekt einer Antikoagulation bei habituellen Aborten existieren nicht. Da das Thromboserisiko bei oben genannten Patientinnen in der Schwangerschaft ansteigt, wird eine Thromboseprophylaxe jedoch meistens, und bei habituellen Abortpatientinnen bereits frühzeitig nach einem Nachweis einer Schwangerschaft, durchgeführt.

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

Autoimmunologische Ursachen

Unter den autoimmunologischen Ursachen ist das Antiphospholipid-Syndrom (APS) eine der wichtigsten und auch eine behandelbare Ursache habitueller Aborte. Als Antiphospholipid-Syndrom wird die Kombination aus Laborparametern (erhöhte Konzentrationen von Lupus-Antikoagulanzen, Antikardiolipin-Antikörper, Anti- β_2 -Glykoprotein-Antikörper) sowie einer Schwangerschaftskomplikation (≥ 3 Frühaborte, ≥ 1 Spätabort, ≥ 1 Frühgeburt vor der 35. Schwangerschaftswoche aufgrund einer Plazentainsuffizienz) bezeichnet (12).

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 sowie in der fortgeschrittenen Schwangerschaft auf einer erhöhten placentaren Thromboseneigung. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass diese Pathomechanismen durch Heparin gehemmt werden können.

Antiphospholipid-Antikörper finden sich bei 15% der Frauen mit habituellen Aborten (13). Bei Frauen mit einer blanden geburtshilflichen Anamnese weisen nur 2% solche Antikörper auf. Entscheidend bei der Diagnostik ist, dass zweimalig im Abstand von 12 Wochen erhöhte Antikörper nachgewiesen werden, um einen infektabedingten Anstieg auszuschliessen. Auch gelten nur deutlich erhöhte Antikörperkonzentrationen oberhalb der 99. Perzentile als pathologisch.

Das Antiphospholipid-Syndrom ist eine der relevantesten Ursachen habitueller Aborte und auch behandelbar.

Psychologische Ursachen

Psychologische Faktoren und damit Stress werden häufig von Patientinnen als Ursache angesehen. Physiologischerweise wäre tatsächlich ein exzessiver Stress als Ursache einer Sekretionsstörung des lutei-

nisierenden Hormons und in Folge eine Corpus-luteum-Insuffizienz denkbar. Für die Relevanz eines psychologischen Faktors sprechen auch drei Studien, wonach durch eine Begleitung der Patientin (auch «tender loving care» genannt [14]), zum Beispiel durch 1- oder 2-wöchentliche sonografische Kontrollen, das Abortrisiko bei idiopathischen Aborten deutlich gesenkt werden kann.

Allerdings stammen alle diese Studien aus den Jahren 1984 bis 1997, ohne dass eine Nachfolgestudie diese Thematik aufgegriffen hätte. Zudem erhalten Abortpatientinnen ab einem positiven Schwangerschaftstest inzwischen meistens Progesteronpräparate, welche eine Corpus-luteum-Insuffizienz ausgleichen.

Somit wird die Relevanz psychologischer Ursachen vermutlich in der Praxis überbewertet.

Die praktische Relevanz psychologischer Ursachen ist eher gering.

Immunologische Ursachen

Da eine Implantation und die Entwicklung einer Schwangerschaft einer intensiven immunologischen Interaktion zwischen dem Embryo respektive Feten und dem maternalen Immunsystem bedarf, liegt eine immunologische Ursache habitueller Aborte auf der Hand. Gefördert wird diese Annahme zudem durch diverse Internetauftritte einzelner Ärzte, die diese Auffassung vertreten.

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) intravenös applizierten Immunglobulinen, bei denen das maternale Immunsystem gehemmt wird, als auch (und zwar noch weniger) für die aktive Immuntherapie, bei der die Patientin mit den Immunzellen ihres Partners immunisiert wird. Das Ziel hierbei ist eine spezifische Aktivierung des maternalen Immunsystems bei Partnern 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 birgt jedoch das Risiko, Autoimmunreaktionen zu induzieren. Das Risiko hierfür wird mit 2% beziffert. Passive und aktive Immuntherapien sind rein experimentell und sollten deshalb ausschliesslich unter Studienbedingungen durchgeführt werden (RCOG, 2011).

Immunologische Ursachen habitueller Aborte wurden nicht bewiesen – deswegen sind Immuntherapien ausserhalb von Studien obsolet.

Fazit für die Praxis

Die Ursachen habitueller Aborte und die Wirksamkeit der Aborttherapien sind zu einem grossen Teil nicht eindeutig erwiesen. Diagnostik und Therapie sollten sich auf die Empfehlungen guter Fachgesellschaften, ein vernünftiges Mass medizinischer Logik und auf die ökonomische Verantwortung des Arztes stützen. ■



Prof. Dr. med. Michael von Wolff
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie
und Reproduktionsmedizin
Universitätsfrauenklinik
Inselspital Bern
3010 Bern
E-Mail: Michael.vonWolff@insel.ch

Quellen:

1. Deutsches IVF-Register: <http://www.deutsches-ivf-register.de/pdf-downloads/dirjahrbuch2010-d.pdf>
2. Rasch V: Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82(2): 182-8.
3. Kesmodel U, Wisborg K, et al.: Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol.* 2002; 37(1): 87-92.
4. Boots C, Stephenson MD: Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med.* 2011; 29(6): 507-13.
5. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC.: Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2010; 94(1): 290-5.
6. Franssen MT, Korevaar JC, et al.: Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index [corrected]-control study. *BMJ.* 2006; 332(7544): 759-63.
7. Barber JC, Cockwell AE, Grant E, et al.: Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? *BJOG.* 2010; 117(7): 885-8.
8. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, et al.: Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2011; 29(6): 514-21.
9. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, et al.: Midline uterine defect size is correlated with miscarriage of euploid embryos in recurrent cases. *Fertil Steril.* 2010; 93(6): 1983-8.
10. Li TC, Spuijbroek MD, Tuckerman E, et al.: Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *BJOG.* 2000; 107(12): 1471-9.
11. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I.: Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003; 361(9361): 901-8.
12. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al.: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4(2): 295-306.
13. Rai RS, Regan L, Clifford K et al.: Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod.* 1995; 10(8): 2001-5.
14. Clifford K, Rai R, Regan L.: Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod.* 1997; 12(2): 387-9.
15. RCOG (2011): <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/investigation-and-treatment-couples-recurrent-miscarriage-green-top>
16. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N.: Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2006; 21: 2216-22.
17. von Wolff M., Stute P: Habitueller Frühabort. In: von Wolff M., Stute P: Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin – Das Praxisbuch. Stuttgart, 2013.