

Prävention habituellder Frühaborte

Welche Massnahmen sind sinnvoll?

Die Beratung und die Betreuung von Frauen mit habituellen Aborten sind immer noch eine Herausforderung für die Therapeuten. Bis heute sind nur wenige Ursachen bekannt, und in den meisten Fällen kann kein Risikofaktor identifiziert werden, um eine Therapie oder Präventionsmassnahme einzusetzen. Im Folgenden soll versucht werden, die Empfehlungen internationaler Gesellschaften darzustellen und praxisrelevante, sinnvolle Empfehlungen abzuleiten.

SOFIA AMYLIDI-MOHR



Sofia Amylidi-Mohr

Von habituellen Aborten spricht man, wenn drei oder mehr Fehlgeburten in Folge vor der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) aufgetreten sind. Dieses Krankheitsbild betrifft etwa 1% der Paare. Habituelle Aborte sind also selten, spielen aber aufgrund des hohen Leidensdrucks der Paare eine bedeutende Rolle. Diese Tatsache führt zu der Tendenz, eine vorzeitige Diagnostik und Therapie einzuleiten, was ökonomisch wie medizinisch wenig sinnvoll ist (1). Wiederholte Frühaborte sollten grundsätzlich erst nach drei Aborten systematisch abgeklärt werden, um eine Übertherapie zu vermeiden. Die neuesten Leitlinien der ASRM (American Society for Reproductive Medicine) hingegen betonen den Unterschied von Aborten bei klinisch bestätigten Schwangerschaften und biochemischen Schwangerschaften und empfehlen eine Abklärung nach zwei Fehlgeburten, wenn die Schwangerschaft sonografisch bereits bestätigt werden konnte (2).

Die Inzidenz von habituellen Aborten steigt mit zunehmendem Alter der Mutter und erreicht 25% im Alter von 40 Jahren. Trotz detaillierter Forschung bleiben 50% der Fälle noch ungeklärt. Chromosomenanomalien der Eltern, Thrombophilie und auto-

immunologische Störungen der Mutter sowie strukturelle Uterusanomalien wurden direkt mit habituellen Aborten in Verbindung gebracht (3).

Genetische Ursachen

Eine spontane Fehlgeburt tritt bei 10 bis 15% der klinisch bestätigten Schwangerschaften auf, die Hauptursache ist eine embryonale Aneuploidie. Seit bekannt ist, dass meiotische Chromosomensegregation (Fehler in den Eizellen) die Mehrzahl der embryonalen Aneuploidien verursacht, wird das Risiko einer Fehlgeburt stark einem erhöhten mütterlichen Alter zugeschrieben. Jedoch wird für Monosomie X und strukturelle Chromosomenaberrationen kein Zusammenhang mit dem Alter gefunden.

Strukturelle Chromosomenanomalien, am häufigsten balancierte Translokationen (reziproke und Robertson-Translokation), werden bei 2 bis 5% der Paare mit habituellen Aborten gefunden – im Gegensatz zu 0,7% in der Allgemeinbevölkerung.

Bei Paaren mit habituellen Aborten sollte eine Chromosomenanalyse bei beiden Eltern (Karyotypisierung) und eine humangenetische Beratung bei auffälligem Karyotyp eines Elternteils erfolgen (2, 3).

Eine ursächliche Therapie von Chromosomenaberrationen ist nicht möglich. Theoretisch kann über eine Auswahl von zytogenetisch unauffälligen Gameten oder Embryonen nach Präimplantationsdiagnostik eine Vermeidung von Aborten erfolgen. Das setzt jedoch voraus, dass das Paar sich einer künstlichen Befruchtung unterzieht. Bis anhin gibt es keine randomisierten Studien, die zeigen konnten, dass eine Präimplantationsdiagnostik als Aneuploidie-Screening die Lebendgeburtenrate erhöht; und wird daher nicht von internationalen Guidelines empfohlen (4).

Merkmale

- **Wiederholte Frühaborte** sollten grundsätzlich erst nach drei Aborten systematisch abgeklärt werden, um eine Übertherapie zu vermeiden.
- **Bei Frauen mit habituellen Aborten und Antiphospholipidsyndrom** soll eine Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure und niedermolekularem Heparin durchgeführt werden.
- **Eine präkonzeptionelle Chromosomenanalyse beider Partner** sollte bei Paaren mit habituellen Aborten erfolgen.
- **Bei Frauen mit habituellen Aborten und Uterus septus** sollte eine Resektion vorgenommen werden.
- **Eine Progesterontherapie** könnte ex iuvantibus auch weitere Vorteile bei habituellen Aborten bieten.

Autoimmunologische Ursachen

Antiphospholipid-Syndrom

Unter den autoimmunologischen Ursachen ist das Antiphospholipidsyndrom (APS) eine der wichtigsten und auch behandelbaren Ursachen habitueller Aborte. Ungefähr 5 bis 20% der Patientinnen mit habituellen Aborten werden positiv auf Antiphospholipid-Antikörper (aPLs) getestet. Frauen mit einer blanden geburtshilflichen Anamnese weisen nur 2% solche Antikörper auf. Als APS 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. SSW aufgrund einer Plazentainsuffizienz) bezeichnet. Die Pathogenese des APS beruht auf einer Störung der trophoblastären Differenzierung, einer erhöhten Thromboseneigung der placentaren Gefässe und der Auslösung einer lokalen Entzündungsreaktion an der fetomaternalen Schnittstelle. Entscheidend bei der Diagnostik ist, dass zweimalig im Abstand von 12 Wochen erhöhte Antikörper nachgewiesen werden, um einen infektbedingten Anstieg auszuschliessen. Wenn ein APS diagnostiziert ist, ist eine Therapie mit Aspirin ab positivem Schwangerschaftstest und mit niedermolekularem Heparin ab positiver Herzaktion zu beginnen (5, 6).

Anatomische Ursachen

Angeborene und erworbene Probleme der Uterusanatomie werden häufig bei habituellen Aborten festgestellt, die Inzidenz hat in einer grösseren Studie fast 20% erreicht. Eine Beurteilung der Uterusanatomie wird deshalb für Patientinnen mit wiederholten Fehlgeburten empfohlen. Die ESHRE/ESGE-Konsensus-Gruppe empfiehlt eine 3-D-vaginale Sonografie und MRI/Hysteroskopie bei Verdacht auf komplexe Fehlbildungen oder diagnostische Schwierigkeiten (4).

Uterusfehlbildungen

Die häufigste Uterusfehlbildung bei Frauen mit habituellen Aborten ist der Uterus septus. Möglicherweise ist auch der Uterus unicornis mit einem erhöhten Risiko assoziiert. Im Falle eines Uterus subseptus ist eine hysteroskopische Septumdissektion empfohlen. Diese scheint die Abortrate zu senken, obwohl es keine randomisierten Studien dazu gibt. Bei anderen Fehlbildungen ist bis anhin keine operative Intervention indiziert (7).

Myome und Polypen

Ein systematischer Literaturreview zeigte einen Zusammenhang zwischen Myomen und erhöhten Fehlgeburtenraten. Es ist allgemein anerkannt, dass das Ausmass des Einflusses von Myomen in der Schwangerschaft am grössten für submuköse, am kleinsten

für subseröse und intermediär für intramurale Myome ist. Bis bessere randomisierte Studien vorliegen, ist es gemäss den Leitlinien der grossen Gesellschaften angemessen, eine operative Resektion bei intrakavitären Myomen, Polypen und Adhäsionen vorzunehmen (7).

Mit Thrombophilie assoziierte Ursachen

Thrombophilie bezieht sich auf ein erhöhtes Risiko, eine venöse Thromboembolie (VTE) zu entwickeln, und kann erworben oder vererbt werden. Vererbte Thrombophilien umfassen die Faktor-V-Leiden-Mutation (FVL G1691A), Prothrombin-Genmutation (PT G20210A), Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel und Antithrombinmangel. Pathophysiologisch handelt es sich vermutlich um eine thrombophiliebedingte uteroplazentare Thrombose, welche die embryonale Versorgung komprimiert und eine Abortursache sein könnte. Jedoch sollte ohne eine persönliche oder Familienanamnese keine Thrombophilieabklärung durchgeführt werden. Daten zum Effekt einer Antikoagulation bei habituellen Aborten existieren nicht. Da das Thromboserisiko bei Patientinnen mit vorausgegangener Thrombose in der Schwangerschaft ansteigt, wird eine Thromboseprophylaxe jedoch meistens – bei Patientinnen mit habituellen Aborten frühzeitig mit dem Nachweis einer Schwangerschaft – durchgeführt. Trotzdem sollte gemäss der aktuellen Datenlage keine Heparin-gabe als alleinige Abortprophylaxe erfolgen. Die laufende randomisierte Studie ALIFE2 (Antikoagulanzen für lebende Feten 2) wird hoffentlich die Leitlinien zur Verwendung von niedermolekularem Heparin bei Thrombophilien klarstellen (2, 3, 8, 9).

Mikrobiologische Ursachen

Wegen fehlender Daten wird ein generelles Screening für Infektionen bei habituellen Aborten ausserhalb der Schwangerschaftsvorsorge nicht empfohlen. Eine chronische Endometritis hingegen sollte ausgeschlossen und bei Befund therapiert werden. Im Zweifelsfall und nach Ausschluss von häufigeren Ursachen ist eine Endometriumbiopsie die Diagnostik der Wahl (3).

Endokrine Ursachen

Unter den möglichen endokrinen Funktionsstörungen kristallisieren sich zunehmend unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, Schilddrüsendysfunktionen, Prolaktinämie und polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS) als Ursachen habitueller Aborte heraus.

Ein schlecht eingestellter Diabetes ist mit Fehlgeburten assoziiert. Speziell bei einem perikonzeptionellen HbA_{1c}-Wert von $> 8\%$ ist das Risiko erheblich. Die betroffene Patientin sollte entsprechend beraten und (medikamentös) eingestellt werden, auch mit Metformin, bevor eine Schwangerschaft eintritt (3).

Tabelle 1:

Empfohlene Diagnostik bei habituellen Aborten nach DGGG-, OEGGG-, SGGG- und ESHRE-Leitlinien
(modifiziert nach [2–4])

	DGGG, OEGGG, SGGG	ESHRE
Genetische Faktoren	Ausschluss balancierter reziproker und Robertson-Translokation bei den Eltern	Nein
Autoimmunologische Faktoren	LA, Antikardiolipin-IgG und -IgM-Ak, Anti- β 2-Glykoprotein-IgG und -IgM-Ak	LA, Antikardiolipin-IgG und -IgM
Thrombophilien	Abklärung nur bei persönlicher oder familiärer Anamnese für Thrombose	Abklärung nur bei starken Risikofaktoren
Anatomische Faktoren	HSG, SHG	HSG, SHG und 3-D-US
Hormonelle und metabolische Störungen	TSH, Prolaktin, HbA _{1c}	TSH, TPO-Ak
Infektionen	Nein	Nein
Lebensstil (Rauchen, Alkohol, Koffein)	Historisch	Historisch

LA = Lupus-Antikoagulans; Ak = Antikörper; HSG = Hysterosalpingografie; SHG = sonografische Hysteroografie

Tabelle 2:

Empfohlene Therapie bei habituellen Aborten gemäss DGGG-, OEGGG-, SGGG- und ESHRE-Leitlinien
(modifiziert nach [2–4])

	DGGG, OEGGG, SGGG	ESHRE
Genetische Faktoren	Genetische Beratung ggf. Präimplantationsdiagnostik ggf. Chorionzottenbiopsie	Keine Therapie empfohlen
Autoimmunologische Faktoren	Aspirin (niedrig dosiert) und niedermolekulares Heparin	Aspirin (niedrig dosiert) und niedermolekulares Heparin
Thrombophilien	Empirische Antikoagulation nur aus maternalen Gründen empfohlen	Keine Therapie empfohlen
Anatomische Faktoren	Septumresektion	Unzureichende Evidenz
Hormonelle und metabolische Störungen	Levothyroxin Metformin Dopaminagonisten Progesteron vielleicht wirksam	Levothyroxin Kein Metformin Dopaminagonisten Kein Progesteron
Infektionen	Antibiose	Antibiose
Lebensstil (Rauchen, Alkohol, Koffein)	Reduzierter Alkohol- und Koffeinkonsum Normaler BMI	Reduzierter Alkohol- und Koffeinkonsum Normaler BMI

Während Fehlgeburten mit manifester Hypothyreose assoziiert sind, ist die Assoziation zwischen subklinischer Hypothyreose und habituellem Abort weniger klar. Die American Thyroid Association gibt eine starke Empfehlung für die Verwendung von Thyroxin bei positiven autoimmunen Antikörpern und TSH > 4 mIU/L und eine schwache Empfehlung, Thyroxin bei positiven autoimmunen Antikörpern und TSH > 2,5 mIU/L in Betracht zu ziehen (2).

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

Lutealphase-Insuffizienz

Die PROMISE-Studie (Progesterone in Recurrent Miscarriage) schloss 836 Frauen mit idiopathischen habituellen Aborten ein und verglich randomisiert 400 mg vaginales mikronisiertes Progesteron (Utrogestan®) zweimal täglich und Placebo ab dem Zeit-

punkt des positiven Schwangerschaftstests bis in die 12. SSW. Es ergab sich kein Unterschied zwischen den zwei Gruppen bezüglich Anzahl der Fehl- oder Lebendgeburten.

Eine Metaanalyse von 10 randomisierten Studien (einschliesslich der PROMISE-Studie), die Auswirkungen der Gabe von natürlichem und synthetischem Progesteron untersuchten, zeigte weniger Fehlgeburten und höhere Lebendgeburtenraten in den 8 Studien, die synthetisches Progesteron verwendeten. Zusammenfassend legen diese Daten nahe, dass eine Progesterongabe wahrscheinlich vorteilhaft bei unerklärten habituellen Aborten sein kann. Synthetisches Progesteron kann besser sein als natürliches Progesteron, zumindestens wenn die Progesterongabe erst nach einem positiven Schwangerschaftstest gestartet wird. Formulierung, Dosierung und Verabreichungsweg müssen jedoch festgelegt werden (10).

Ursachen über den Lebensstil

Nikotinkonsum wurde in der Vergangenheit mit einer erhöhten Rate sporadischer Aborte assoziiert. Neuere Untersuchungen konnten diesen Zusammenhang jedoch nicht eindeutig belegen. Im Gegensatz dazu ist Alkohol embryotoxisch und scheint bei einem Konsum von ≥ 5 Einheiten pro Woche (1 Einheit = 1 Glas Wein [10 cl] oder zwei Glas Bier [25 cl]) zu einer erhöhten Rate sporadischer Aborte zu führen. Gleiches gilt möglicherweise für einen Kaffee-Konsum mit ≥ 375 mg Koffein/Tag (= ca. 5 Tassen/Tag; 1 Tasse = 40–120 mg Koffein).

Retrospektive Untersuchungen haben ferner einen Zusammenhang von 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. Bei habituellen Aborten betrug das Risiko für einen nochmaligen Abort bei übergewichtigen Frauen mit einem BMI < 30 43% und mit einem BMI > 30 zirka 50%. Ob Adipositas als solches oder ob das mit einer Adipositas einhergehende PCOS die Ursache für das erhöhte Risiko darstellen, ist unklar.

Der Einfluss von Alkohol auf die Abortwahrscheinlichkeit ist erwiesen, nicht jedoch derjenige von Nikotin, und fraglich ist jener von Koffein (11–13).

Zusammenfassung

Habituelle Aborte bilden eine komplexe Situation, in der mehrere Faktoren berücksichtigt werden müssen. Die Entscheidung zur Diagnostik und Therapie hängt vom Nutzen-Risiko-Verhältnis der vorgeschlagenen Behandlung ab. Der Erfolg der Kombination von niedermolekularen Heparin und niedrig dosiertem Aspirin bei APS ist belegt.

Die Empfehlung für eine Septumresektion bei Uterus septus ist zwar auf retrospektive Daten gestützt, jedoch in erfahrenen Händen risikoarm. Ähnliche Überlegungen gelten für andere Defekte der Gebärmutterhöhle wie Myome, Polypen und Adhäsionen.

Empfohlen wird, Thyroxin bei TSH > 4 mIU/L zu beginnen. Wenn gleichzeitig Schilddrüsenantikörper nachweisbar sind, kann bei TSH $> 2,5$ mIU/L Thyroxin berücksichtigt werden. Ein a priori Thrombophilie-Screening wird nicht mehr empfohlen (2, 7).

Die schwierigste Frage ist, was man einem Paar anbieten kann, wenn keine Ursache für habituelle Aborte gefunden wird. Patientinnen können aber insofern beruhigt werden, dass die kumulativen Chancen auf eine erfolgreiche Schwangerschaft innerhalb von fünf Jahren gut bei 60 bis 75% stehen. Eine Behandlung mit Progesteron trägt ein geringes Risiko und könnte in dieser Situation vorteilhaft sein. ■

Dr. med. Sofia Amylidi-Mohr
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital
3010 Bern
E-Mail: sofia.mohr@insel.ch

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

- Shina A, Carp HJ.: Recurrent pregnancy loss – beyond evidence based medicine. *Gynecol Endocrinol.* 2012; 28(12): 991–992. doi:10.3109/09513590.2012.683083
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012; 98(5): 1103–1111. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.06.048
- Toth B, Würfel W, Bohlmann M, et al.: Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018; 78(4): 364–381. doi:10.1055/a-0586-4568
- ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, et al.: ESHRE guideline recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open* 2018; 2018(2): hoy004. Published 2018 Apr 6. doi:10.1093/hropen/hoy004
- 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.* 2000; 4(2): 295–306.
- 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): 2001–2005.
- Homer HA.: Modern management of recurrent miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2019; 59(1): 36–44. doi:10.1111/ajo.12920
- Khalife D, Ghazeeri G, Kutteh W.: Review of current guidelines for recurrent pregnancy loss: new strategies for optimal evaluation of women who may be super-fertile. *Semin Perinatol.* 2019; 43(2): 105–115. doi:10.1053/j.semperi.2018.12.008
- Royal College of Obstetricians & Gynaecologists: The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-Trimester and Second Trimester Miscarriage. Guideline No. 17, 2011.
- Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS.: Progesterone for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 2019(11): CD003511. Published 2019 Nov 20. doi:10.1002/14651858.CD003511.pub5
- Rasch V.: Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82(2): 182–188.
- Kesmodel U, Wisborg K, et al.: Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol.* 2002; 37(1): 87–92.
- Boots C, Stephenson MD: Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med.* 2011; 29(6): 507–513.