Online teilnehmen

3 Punkte sammeln auf CME.SpringerMedizin.de

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

K. Feil¹ · J. Zschocke² · S. Rudnik-Schöneborn² · C. Tempfer³ · R.-J. Kuon⁴ · B. Toth¹ für Leitlinienautoren der S2k-Leitlinie

¹ Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

² Zentrum für Medizinische Genetik, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

³ Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

⁴ Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Habituelle Aborte – was sagt uns die neue Leitlinie?

Zusammenfassung

Die S2k-Leitlinie der Deutschen (DGGG), Österreichischen (ÖGGG) und Schweizerischen (SGGG) Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe [1] hat evidenzbasiert die Diagnostik und Therapie des wiederholten Spontanaborts (WSA) anhand der aktuellen internationalen Literatur standardisiert. Dabei wurden die Empfehlungen und Statements in einem formalen Prozess erarbeitet und konsentiert. Insbesondere wurde auf die bekannten Risikofaktoren wie chromosomale, anatomische, endokrinologische, gerinnungsphysiologische, infektiologische und immunologische Störungen sowie die aktuellen Therapiemöglichkeiten eingegangen.

Schlüsselwörter

Chromosomenstörungen · Uterusfehlbildungen · Endometritis · Schilddrüsenerkrankungen · Antiphospholipidsyndrom

Die häufigsten Chromosomenstörungen im Abortgewebe sind mit 60–70 % Trisomien

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags ...

- kennen Sie die Inzidenz des wiederholten Spontanaborts (WSA).
- kennen Sie alle für WSA derzeit bekannten relevanten Risikofaktoren.
- wissen Sie, welche diagnostischen Möglichkeiten bei WSA zur Verfügung stehen.
- kennen Sie aktuelle therapeutische Ansätze bei WSA.

Einleitung

Einen wiederholten Spontanabort (WSA) erleben etwa 1–3 % aller Paare im reproduktionsfähigen Alter [2]. Die Definition des WSA gemäß der World Health Organization (WHO) umfasst „drei und mehr konsekutive Fehlgeburten vor der 20. SSW“ [3].

Das Wiederholungsrisiko von Fehlgeburten schwankt in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren wie Alter und Anzahl der vorangegangenen Aborte erheblich (■ Tab. 1; [4]).

Diagnose und Therapie relevanter Risikofaktoren

Genetische Faktoren

Diagnostik

Je früher das Abortgeschehen in der Schwangerschaft eintritt, desto wahrscheinlicher ist das Vorliegen einer embryonalen bzw. fetalen Chromosomenstörung [5]. Das Risiko embryonaler oder fetaler Trisomien steigt mit zunehmendem mütterlichem Alter. Die häufigsten Chromosomenstörungen im Abortgewebe sind mit 60–70 % Trisomien, betroffen sind insbesondere die Chromosomen 15, 16, 21 und 22. Polyploidien finden sich bei etwa 15–20 % und die Monosomie X bei etwa 10–15 % der chromosomal auffälligen Aborte.

Empfehlung. Bei Frauen mit WSA soll eine zytogenetische Analyse erfolgen. Diese kann mittels einer Chromosomenanalyse beider Partner präkonzeptionell oder aus dem Abortmaterial erfolgen.

Etwa 4–5 % der Paare mit 2 oder mehr Aborten weisen eine **balancierte Chromosomenstörung** (Translokation, Inversion) bei einem Partner auf im Vergleich zu 0,7 % der Paare ohne WSA [6]. Mit einer solchen Diagnose steigt nicht nur das Abortrisiko, sondern auch die Wahrscheinlichkeit für die Geburt eines Kindes mit einer **Entwicklungsstörung** aufgrund einer unbalancierten Chromosomenstörung.

Empfehlung. Bei Nachweis einer strukturellen Chromosomenstörung im Abortmaterial soll eine zytogenetische Untersuchung beider Partner erfolgen. Das Ergebnis soll im Rahmen einer

Recurrent miscarriage: what do the new guidelines tell us?

Abstract

The S2k guidelines of the German Society of Obstetrics and Gynecology (DGGG), the Austrian Society of Obstetrics and Gynecology (ÖGGG) and the Swiss Society of Obstetrics and Gynecology (SGGG) [1] have standardized the diagnostic procedure and treatment of recurrent spontaneous abortion based on the current international literature. The statements and recommendations of the guidelines were developed in a formalized process and by consensus. The recommendations were compiled with specific consideration of known risk factors, such as chromosomal, anatomical, endocrinological, coagulation physiological, infectious and immunological disorders and the current treatment options for patients with recurrent miscarriage.

Keywords

Chromosome disorders · Abnormalities, uterine · Endometritis · Thyroid diseases · Antiphospholipid syndrome

Tab. 1 Wiederholungsrisiko von Fehlgeburten in Abhängigkeit vom maternalen Alter und der Anzahl vorangegangener Aborte. (Nach Nybo-Andersen et al. [4])

Vorausgegangene Aborte	Wiederholungsrisiko (%)			
	25–29 Jahre	30–34 Jahre	35–39 Jahre	40–44 Jahre
1 Abort	~15	~16–18	~21–23	~40
2 Aborte	~22–24	~23–26	~25–30	~40–44
≥3 Aborte	~40–42	~38–40	~40–45	~60–65

genetischen Beratung entsprechend den nationalen gesetzlichen Regelungen von einem Facharzt für Humangenetik oder einem Arzt mit entsprechender Qualifikation mitgeteilt werden.

Therapie

In Abhängigkeit von der Art der Chromosomenstörung wird betroffenen Paaren eine Pränataldiagnostik oder eine Präimplantationsdiagnostik angeboten. Die Pränataldiagnostik kann invasiv mit **Chorionzottenbiopsie** oder **Amniozentese** durchgeführt werden oder nichtinvasiv mittels zellfreier fetaler **DNA-Analyse** aus mütterlichem Blut erfolgen. Aktuelle Studien zeigen keinen Vorteil hinsichtlich der **Lebendgeburtenrate** (LGR) bei Durchführung einer künstlichen Befruchtung mit Präimplantationsscreening der Embryonen im Vergleich zu Spontanschwangerschaften bei Paaren mit WSA, bei denen ein Partner eine strukturelle Chromosomenveränderung trägt [7, 8].

Empfehlung. Bei Paaren mit WSA ohne Nachweis einer familiären Chromosomenstörung oder monogenen Krankheit soll eine Präimplantationsdiagnostik zum Zwecke der Abortprophylaxe nicht durchgeführt werden.

Anatomische Faktoren

Diagnostik angeborener und erworbener Fehlbildungen

Die Prävalenz einer angeborenen (Uterusfehlbildung) oder erworbenen intrauterinen Störung (Adhäsion, Polyp, submuköses Myom) unterscheidet sich nach 2, 3 und ≥4 konsekutiven Aborten nicht [9]. Anerkannt ist lediglich die erhöhte Wahrscheinlichkeit von Aborten beim Uterus subseptus. Die Ursache für diesen Zusammenhang ist unbekannt [10]. Inwieweit ein Zusammenhang von WSA mit anderen Uterusfehlbildungen besteht, ist unklar. Zur Diagnostik einer Uterusfehlbildung stehen die Hysteroskopie – gegebenenfalls in Kombination mit einer Laparoskopie – bzw. die 3-D-Sonographie und Magnetresonanztomographie (MRT) zur Verfügung [11].

Eine Metaanalyse von 19 Beobachtungsstudien zeigte – allerdings in In-vitro-Fertilisations-Zyklen – für **intramurale Myome** ohne submukösen Anteil eine statistisch nicht signifikant höhere Abortrate [12]. In einer Auswertung retro- und prospektiver Daten von Patientinnen mit WSA lag die Inzidenz submuköser Myome bei 2,6% [13]. Die Studiendaten lassen einen Zusammenhang zwischen submukösen Myomen und dem Auftreten von Aborten vermuten, sind aber von niedriger Qualität. Eine Cochrane-Analyse mit nur wenigen Studien zeigte keine signifikante Reduktion des Abortrisikos nach **Myomresektion** [14]. Inwieweit auch Polypen, als intrakavitäre Störung in Analogie zu den submukösen Myomen, das Abortrisiko beeinflussen, ist ebenfalls unklar.

Empfehlung. Zum Ausschluss einer Uterusfehlbildung sowie submuköser Myome und Polypen soll bei Frauen mit WSA eine qualifizierte Vaginalsonographie und/oder eine Hysteroskopie durchgeführt werden. Zum Ausschluss von intrauterinen Adhäsionen soll eine Hysteroskopie durchgeführt werden.

Therapie

Bei Frauen mit WSA und Uterusseptum soll eine **hysteroskopische Septumdissektion** durchgeführt werden [15]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2017 zeigte, dass bislang keine randomisierten Studien zum Therapieeffekt einer Septumdissektion durchgeführt wurden [16]. Retrospektive, unkontrollierte Studien legen allerdings einen Vorteil nahe. Bei anderen Uterusfehlbildungen wie

Ohne Nachweis einer familiären Chromosomenstörung oder monogenen Krankheit soll eine Präimplantationsdiagnostik zum Zwecke der Abortprophylaxe nicht durchgeführt werden

In Bezug auf intrauterine Fehlbildungen ist lediglich die erhöhte Wahrscheinlichkeit von Aborten beim Uterus subseptus anerkannt

Studiendaten lassen einen Zusammenhang zwischen submukösen Myomen und dem Auftreten von Aborten vermuten, sind aber von niedriger Qualität

Abgesehen vom Uterusseptum ist eine operative Intervention bei Uterusfehlbildungen nicht indiziert

Therapie der Wahl bei intrauterinen Adhäsionen ist die hysteroskopische Adhäsiolyse

Ein Screening auf vaginale Infektionen wird bei WSA nicht empfohlen

Bei einer chronischen Endometritis kann eine antibiotische Therapie durchgeführt werden

Manifeste Hypothyreosen sind wie auch manifeste Hyperthyreosen mit erhöhten Abortraten assoziiert

dem Uterus bicornis, Uterus didelphys und Uterus arcuatus ist eine operative Intervention nicht indiziert [17].

Empfehlung. Bei Frauen mit WSA und Uterusseptum soll eine hysteroskopische Septumdissektion durchgeführt werden, bei intrauterinen Adhäsionen eine hysteroskopische Adhäsiolyse.

Therapie der Wahl bei intrauterinen Adhäsionen ist die hysteroskopische Adhäsiolyse [18]. Ob intrauterine Adhäsionen generell das Abortrisiko beeinflussen bzw. ab welchem Grad sie das tun und ob eine Adhäsiolyse das Abortrisiko senkt, ist allerdings unklar. Randomisierte Studien zum therapeutischen Nutzen einer **Myomresektion** bei Frauen mit WSA existieren nicht.

Empfehlung. Bei Frauen mit WSA und submukösen Myomen sollte eine operative Resektion durchgeführt werden.

Eine Metaanalyse zeigte, dass die hysteroskopische Resektion von im Ultraschall darstellbaren intrauterinen Polypen vor einer intrauterinen Insemination die klinische Schwangerschaftsrate steigern kann [19]. Gibt es keine andere Erklärung für die WSA kann die Resektion persistierender Polypen erwogen werden.

Empfehlung. Bei Frauen mit WSA und persistierenden Polypen sollte eine hysteroskopische Resektion zum Zweck der Abortprophylaxe durchgeführt werden.

Mikrobiologische Faktoren

Diagnostik

Der Zusammenhang zwischen Infektionen und WSA ist unklar. Daher wird ein Screening auf vaginale Infektionen nicht empfohlen. Allerdings findet sich bei 7–67 % der ansonsten symptomlosen Frauen mit WSA sowie bei 30–66 % der Frauen mit wiederholtem Implantationsversagen eine chronische Endometritis, nachgewiesen durch Plasmazellen im Endometriumbiopsat [20].

Empfehlung. Ein infektiologisches Screening durch **Vaginalabstriche** soll bei asymptomatischen Frauen mit WSA nicht durchgeführt werden.

Empfehlung. Bei Frauen mit WSA kann eine Endometriumbiopsie zum Ausschluss einer chronischen Endometritis durchgeführt werden (mithilfe einer immunhistochemischen Untersuchung des plasmazellspezifischen Antigens **CD138**).

Therapie

Im Rahmen einer Schwangerschaft sollten bei Verdacht auf eine vaginale Infektion eine adäquate Abklärung und Therapie erfolgen [21]. Bei einer chronischen Endometritis kann eine antibiotische Therapie mit Doxycyclin (beispielsweise 200 mg 1-0-0 über 14 Tage) angewandt werden, im Falle einer Persistenz bei weiterhin nachweisbaren Plasmazellen beispielsweise eine Therapie mit **Ciprofloxacin** mit/ohne Metronidazol [22].

Empfehlung. Bei Frauen mit WSA und chronischer Endometritis kann zum Zweck der Abortprophylaxe eine antibiotische Therapie durchgeführt werden.

Endokrine Faktoren

Diagnostik

Eine manifeste Hyperthyreose ist gemäß einer retrospektiven Analyse mit erhöhten Abortraten assoziiert [23]. Gleiches gilt für manifeste Hypothyreosen. Als oberer Grenzwert für das thyreoideastimulierende Hormon (TSH) wird von der Endocrine Society bei einer Infertilität ein Spiegel von 2,5 mU/l angesehen [24]. Unklar ist jedoch, ob auch **latente Hypothyreosen**, das heißt Erhöhungen der TSH-Konzentrationen bei normwertigen Schilddrüsenhormonkonzentrationen, das Abortrisiko erhöhen. Bei Frauen mit WSA wurde gemäß einer Metaanalyse von 2 Studien keine geringere LGR bei einer TSH-Konzentration >2,5 mU/l beschrieben [25]. Erhöhte

Schilddrüsenautoantikörper scheinen hingegen mit erhöhten Spontanabortraten assoziiert zu sein [26].

Ein Syndrom polyzystischer Ovarien („polycystic ovary syndrome“ [PCOS]) und die damit oft einhergehende Hyperandrogenämie, Insulinresistenz und Diabeteserkrankung sind mit einer erhöhten Abortneigung assoziiert. Das PCOS per se ist kein prädiktiver Faktor für einen Abort oder WSA, wohingegen eine Adipositas als solche die Abortrate zu erhöhen scheint [27].

Empfehlung. Bei Frauen mit WSA sollen zur endokrinologischen Abklärung TSH und bei auffälligen TSH-Werten zusätzlich das freie Trijodthyronin (fT₃) und Thyroxin (fT₄) sowie die Schilddrüsenautoantikörperkonzentrationen bestimmt werden.

Empfehlung. Bei Frauen mit WSA sollte der **Body-Mass-Index** (BMI) bestimmt werden. Bei einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ kann ein metabolisches Syndrom abgeklärt werden.

Therapie

Eine manifeste Schilddrüsenüber- oder Schilddrüsenunterfunktion soll grundsätzlich diagnostiziert und therapiert werden. Möglicherweise profitieren Patientinnen mit WSA und Thyreoperoxidase(TPO)-Autoantikörpern von einer **Schilddrüsenhormonsubstitution** hinsichtlich der Abortrate, allerdings existieren bislang keine spezifischen Daten für Patientinnen mit WSA.

Empfehlung. Eine manifeste Hypo- oder Hyperthyreose soll präkonzeptionell therapiert werden.

Empfehlung. Bei Frauen mit WSA und einer latenten Hypothyreose, das heißt pathologisch erhöhten TSH-Konzentrationen bei noch normwertigen fT₃- und fT₄-Konzentrationen, oder bei Vorliegen von TPO-Autoantikörpern kann eine Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie allein zum Zweck der Abortprophylaxe durchgeführt werden.

Immunologische Faktoren

Diagnostik

Im Rahmen einer Abklärung immunologischer Ursachen soll ein Antiphospholipidsyndrom (APS) ausgeschlossen werden (■ Tab. 2). Die Inzidenz des APS bei WSA beträgt 2–15 % [28]. Bei Vorliegen von klinischen Manifestationen (Livedo reticularis, Ulzerationen, renale Mikroangiopathie, neurologische Störungen und kardiale Manifestationen) und teilweiser Erfüllung der Diagnosekriterien des klassischen APS (unter anderem Anti-Phospholipid[APL]-Antikörper-Titer im niedrigen Bereich oder Zustand nach 2 Aborten) sollte auch an ein sogenanntes „non-criteria APS“ gedacht werden [29]. Zusätzlich sollten die APL-Antikörper-Titer bei der Kontrolle 12 Wochen nach Erstbestimmung erneut im mittleren bis hohen Bereich liegen, damit die Kriterien eines APS erfüllt sind [29].

Empfehlung. Alloimmunologische Untersuchungen wie die Bestimmung des TH1/TH2-T-Helfer-Zellen-Quotienten oder des T4/T8-Index, die Analyse der peripheren und/oder uterinen natürlichen Killer(NK)-Zellen, NK-Toxizitätstests, Lymphozytenfunktionstests, molekulargenetische Untersuchungen auf „nichtklassische“ Human-leukocyte-antigen(HLA)-Gruppen (Ib) oder Rezeptorfamilien wie KIR sowie HLA-Bestimmungen sollten bei Frauen mit WSA ohne Hinweis auf eine präexistente Autoimmunerkrankung nicht außerhalb von Studien durchgeführt werden.

Empfehlung. Bei Frauen mit WSA soll ein APS anhand klinischer und laborchemischer Parameter (■ Tab. 2) abgeklärt werden.

Empfehlung. Bei Frauen mit WSA sollte ein „non-criteria APS“ anhand klinischer und laborchemischer Parameter abgeklärt werden, insbesondere bei Vorliegen von klinischen Manifestationen (Livedo reticularis, Ulzerationen, renale Mikroangiopathien, neurologische Störungen und kardiale Manifestationen).

Das PCOS per se ist kein prädiktiver Faktor für einen Abort oder WSA, eine Adipositas als solche scheint die Abortrate jedoch zu erhöhen

Eine manifeste Schilddrüsenüber- oder Schilddrüsenunterfunktion soll grundsätzlich diagnostiziert und therapiert werden

Bei klinischen Manifestationen und teilweiser Erfüllung der Diagnosekriterien des klassischen APS ist an ein „non-criteria APS“ zu denken

Das „non-criteria APS“ sollte entsprechend der Therapie des APS mit ASS und NMH behandelt werden

Das erhöhte VTE-Risiko der Schwangeren kann in speziellen Konstellationen eine Antikoagulation zur mütterlichen VTE-Prophylaxe rechtfertigen

Tab. 2 Diagnosekriterien für das Antiphospholipidsyndrom. Es muss *mindestens ein klinisches und ein labor-chemisches Kriterium* erfüllt sein, um die Diagnose eines Antiphospholipidsyndroms stellen zu können

<i>Klinische Kriterien</i>	≥1 venöse oder arterielle Thrombose
	1 oder 2 unerklärte Fehlgeburten bei morphologisch unauffälligen Feten
	≥10. SSW
	≥3 Aborte <10. SSW
<i>Laborkriterien</i> (2-maliger Nachweis im Abstand von 12 Wochen)	≥1 später Abort bzw. Frühgeburt <34. SSW aufgrund einer Plazentainsuffizienz oder Präeklampsie
	Anti-Cardiolipin-AK (IgM, IgG), mittlere bis hohe Titer
	Anti-β2-Glykoprotein-1-AK (IgM, IgG), hohe Titer
	Lupusantikoagulans

AK Antikörper, IgG Immunglobulin G, IgM Immunglobulin M, SSW Schwangerschaftswoche

Empfehlung. Bei Frauen mit WSA und einer Autoimmunerkrankung soll bereits präkonzeptionell eine interdisziplinäre Betreuung eingeleitet werden.

Therapie

Bei Vorliegen eines APS soll eine Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) und niedermolekularem Heparin (NMH) durchgeführt werden. Ab dem positiven Schwangerschaftstest wird ASS bis zur 34 + 0. Schwangerschaftswoche (SSW) gegeben, NMH bis mindestens 6 Wochen post partum. Die Behandlung des „non-criteria APS“ sollte identisch erfolgen [30].

Empfehlung. Bei Frauen mit WSA und APS soll eine Therapie mit niedrig dosierter ASS und NMH durchgeführt werden. Ab Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstests soll neben der Behandlung mit ASS, die bis zur 34 + 0. SSW fortgesetzt werden soll, die Heparin-gabe bis mindestens 6 Wochen post partum durchgeführt werden.

Empfehlung. Bei Frauen mit WSA und „non-criteria APS“ sollte eine Therapie mit niedrig dosierter ASS und NMH durchgeführt werden. Ab Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstests sollte neben der Behandlung mit ASS, die bis zur 34 + 0. SSW fortgesetzt werden sollte, die Heparin-gabe bis mindestens 6 Wochen post partum durchgeführt werden.

Empfehlung. Bei Frauen mit WSA ohne Hinweis auf eine **präexistente Autoimmunerkrankung** soll eine Glukokortikoidgabe zum Zweck der Abortprophylaxe außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.

Empfehlung. Bei Frauen mit WSA sollte eine Therapie mit intravenösen Immunglobulinen, mit Lipidinfusionen oder mit Tumor-Nekrose-Faktor-α-Rezeptor-Blockern zur Abortprophylaxe außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.

Gerinnung

Diagnostik

International wird ein generelles Screening auf hereditäre Thrombophilien bei Frauen mit WSA nicht empfohlen. Die Empfehlungen der American Society for Reproductive Medicine (ASRM) schlagen eine Thrombophilieabklärung bei Frauen mit WSA ausschließlich im Falle einer positiven Eigen- oder Familienanamnese für thrombembolische Ereignisse vor.

Aus auffälligen Befunden der **Thrombophilieparameter** kann gegebenenfalls die Indikation zur Behandlung in der Schwangerschaft aus maternalen Gründen (Prophylaxe thrombembolischer Ereignisse) abgeleitet werden. Hierbei ist das erhöhte Risiko venöser Thrombembolien (VTE) der Schwangeren zu sehen, das in speziellen Konstellationen, unter anderem bei Antithrombinmangel, homozygoter Faktor-V-Leiden(FVL)-Mutation oder kombiniert heterozygoter FVL- und Prothrombinmutation, eine Antikoagulation zur mütterlichen VTE-Prophylaxe rechtfertigen kann.

Empfehlung. Eine Thrombophiliediagnostik zum Zweck der Abortprophylaxe sollte nicht durchgeführt werden.

Empfehlung. Bei Frauen mit WSA und thrombembolischen Risiken soll eine Thrombophiliediagnostik durchgeführt werden. Diese umfasst eine Bestimmung der Aktivität von Antithrombin und Protein C/S im Blutplasma sowie eine molekulargenetische Analyse der Faktor-V-Leiden-Mutation und der Prothrombin-G20210A-Mutation.

Therapie

Heparin. Eine generelle Heparinisierung von Frauen mit WSA ohne nachgewiesene Thrombophilie ist nicht indiziert. Der Enthusiasmus zu Beginn des Jahrtausends hinsichtlich abortpräventiver Effekte einer prophylaktischen Heparinisierung bei Frauen mit WSA (und Ausschluss eines APS) konnte weder in großen prospektiven, randomisierten Studien [31] noch in aktuellen Metaanalysen [32] fundiert werden. Inwieweit Subgruppen von Patientinnen – beispielsweise solche mit nachgewiesener hereditärer Thrombophilie – tatsächlich von einer Heparinisierung profitieren, bedarf weiterer Untersuchungen, wie der aktuell rekrutierenden multinationalen ALIFE2-Studie [33].

Empfehlung. Bei Frauen mit WSA soll eine Therapie mit Heparinen zum alleinigen Zweck der Abortprophylaxe nicht durchgeführt werden. Dies gilt auch bei Vorliegen einer hereditären Thrombophilie.

Empfehlung. Bei Frauen mit WSA und einem erhöhten Thromboserisiko sollte in der Schwangerschaft aus maternaler Indikation eine Thromboseprophylaxe durchgeführt werden.

Acetylsalicylsäure. Eine ASS-Gabe in niedriger Dosierung ab dem ersten Trimenon reduziert das Risiko für plazentaassoziierte Komplikationen in der Spätschwangerschaft, während ein protektiver Effekt auf die Abortrate nicht nachgewiesen werden konnte.

Empfehlung. Bei Frauen mit WSA soll eine ASS-Therapie zur Abortprophylaxe nicht durchgeführt werden.

Idiopathische WSA

Idiopathische WSA liegen vor, wenn die Kriterien für die Diagnose von WSA erfüllt sind und alle bekannten Risikofaktoren ausgeschlossen wurden. Der Anteil idiopathischer WSA am Gesamtkollektiv von Frauen mit WSA ist mit 50–75 % hoch [34]. Die LGR von Frauen mit idiopathischen WSA beträgt ohne Therapie 35–85 % [35, 36].

Therapie

In 2 Metaanalysen von Studien, die an Frauen mit idiopathischen WSA durchgeführt wurden, konnte keine Verbesserung der LGR durch ASS mit oder ohne Heparin nachgewiesen werden [37, 38].

Empfehlung. Bei Frauen mit idiopathischen WSA soll eine Therapie mit ASS mit oder ohne Heparin zum Zweck der Abortprophylaxe nicht durchgeführt werden.

Eine 2017 publizierte Metaanalyse von 10 randomisierten Studien unter Einschluss von 1586 Frauen mit idiopathischen WSA ergab für eine **Progesterontherapie** mit synthetischen Gestagenen – wie Hydroxyprogesteroncaproat oder Dydrogesteron – im ersten Trimenon einen positiven Effekt hinsichtlich der Abortrate wie auch der LGR [39].

In der PROMISE-Studie erhielten 836 Frauen mit idiopathischen WSA Placebo oder 400 mg vaginal appliziertes mikronisiertes Progesteron [40]. Die Behandlung erfolgte ab dem positiven Schwangerschaftstest bis zur 12. SSW. Die LGR war in beiden Studienarmen gleich hoch (63 bzw. 66 %). Eine randomisierte Studie an 700 Frauen mit WSA berichtet hingegen von einer signifikant

Abortpräventive Effekte einer prophylaktischen Heparinisierung bei WSA (und APS-Ausschluss) konnten nicht bestätigt werden

Der Anteil idiopathischer WSA am Gesamtkollektiv von Frauen mit WSA ist mit 50–75 % hoch

erhöhten LGR (91 % vs. 77 %) nach Gabe von 2-mal 400 mg Progesteron intravaginal beginnend in der Lutealphase gegenüber Placebo [41].

Empfehlung. Bei Frauen mit idiopathischen WSA sollte eine Therapie mit natürlichem mikronisiertem Progesteron im ersten Trimenon zum Zweck der Abortprophylaxe nicht durchgeführt werden.

Empfehlung. Bei Frauen mit idiopathischen WSA kann eine Therapie mit synthetischen Gestagenen im ersten Trimenon zur Abortprophylaxe durchgeführt werden.

Fazit für die Praxis

- Zur Abklärung von WSA soll eine zytogenetische Analyse erfolgen.
- Bei Uterusseptum soll eine hysteroskopische Septumdissektion durchgeführt werden, bei intrauterinen Adhäsionen eine hysteroskopische Adhäsiolektomie. Bei submukösen Myomen sollte eine operative Resektion erfolgen.
- Bei chronischer Endometritis kann zum Zweck der Abortprophylaxe eine antibiotische Therapie durchgeführt werden.
- Zur endokrinologischen Abklärung sollen TSH und bei auffälligem Befund zusätzlich fT_3 und fT_4 sowie die Schilddrüsenautoantikörper bestimmt werden.
- Eine manifeste Hypo- oder Hyperthyreose soll präkonzeptionell therapiert werden.
- Bei latenter Hypothyreose oder bei TPO-Autoantikörpern kann eine Schilddrüsenhormonsubstitution allein zum Zweck der Abortprophylaxe durchgeführt werden.
- Ein APS soll anhand klinischer und laborchemischer Parameter abgeklärt werden.
- Bei Vorliegen eines APS soll eine Therapie mit niedrig dosierter ASS und NMH durchgeführt werden.
- Bei thrombembolischen Risiken soll eine Thrombophiliediagnostik durchgeführt werden.
- Eine generelle Heparinisierung ohne nachgewiesene Thrombophilie ist nicht indiziert.
- Bei Frauen mit idiopathischen WSA kann eine Therapie mit synthetischen Gestagenen im ersten Trimenon zur Abortprophylaxe durchgeführt werden.

Korrespondenzadresse

Dr. K. Feil

Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Medizinische Universität Innsbruck
Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, Österreich
katharina.feil@tirol-kliniken.at

Prof. Dr. B. Toth

Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Medizinische Universität Innsbruck
Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, Österreich
bettina.toth@i-med.ac.at

Funding. Open access funding provided by University of Innsbruck and Medical University of Innsbruck.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. K. Feil gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. Nichtfinanzielle Interessen: Oberärztin in der Universitätsklinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin Innsbruck | Mitglied ÖGGG, DEGUM, ESHRE. J. Zschocke: Finanzielle Interessen: Forschungsförderung: Öffentliche Gelder, kein Zusammenhang mit dem Thema des Artikels | Honorare/Kostenerstattung: Kein Zusammenhang mit dem Thema des Artikels. Nichtfinanzielle Interessen: Diverses im Bereich der Genetik, keine im Zusammenhang mit dem Artikel relevanten Aktivitäten. S. Rudnik-Schöneborn gibt an, dass kein finanzieller Interessen-

Konflikt besteht. Nichtfinanzielle Interessen: Angestellte Medizinische Universität Innsbruck (Itd. Oberärztin Zentrum Medizinische Genetik, Direktor: Prof. Dr. J. Zschocke) | Mitglied Deutsche Gesellschaft für Humangenetik | Mitglied Österreichische Gesellschaft für Humangenetik. C. Tempfer gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. Nichtfinanzielle Interessen: Ruhr-Universität Bochum | Mitglied, Gesellschaft/Verband. R.-J. Kuon: Finanzielle Interessen: Gesellschafter der Reprognostics GbR. Nichtfinanzielle Interessen: Facharzt, Universitätsfrauenklinik Heidelberg, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin | Mitglied DGGG, DEGUM, ESHRE. B. Toth: Finanzielle Interessen: Forschungsförderung: Bayer, Ferring, Gedeon Richter | Honorare/Kostenerstattung: Ferring, Exeltis, Merck Serono, Bayer, Roche, Astro Pharma, Gedeon Richter. Nichtfinanzielle Interessen: Medizinische Universität Innsbruck | Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe | Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe | Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin | Reproduktionsmedizinische Zentren Baden-Württemberg.

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Toth B et al (2018) Recurrent miscarriage: Diagnostic and therapeutic procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050). Vol. 78. 364–381
- Carrington B, Sacks G, Regan L (2005) Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 17(6):591–597
- WHO (1977) Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta obstetrica Gyn Scan* 56:247–253
- Nybo Andersen AM et al (2000) Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 320(7251):1708–1712
- van den Berg MM et al (2012) Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta* 1822(12):1951–1959
- De Braekeleer M, Dao TN (1990) Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod* 5(5):519–528
- Rudnik-Schöneborn S, Swoboda M, Zschocke J (2018) Genetische Untersuchungen bei wiederholten Spontanaborten. *Gynäkologe* 51(4):286–295
- Franssen MT et al (2011) Reproductive outcome after PGD in couples with recurrent miscarriage carrying a structural chromosome abnormality: a systematic review. *Hum Reprod Update* 17(4):467–475
- Seckin B et al (2012) Office hysteroscopic findings in patients with two, three, and four or more, consecutive miscarriages. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 17(5):393–398
- Raga F, Casan EM, Bonilla-Musoles F (2009) Expression of vascular endothelial growth factor receptors in the endometrium of septate uterus. *Fertil Steril* 92(3):1085–1090
- Salim R et al (2003) A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 18(1):162–166
- Sunkara SK et al (2010) The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 25(2):418–429
- Saravolos SH et al (2011) The prevalence and impact of fibroids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 26(12):3274–3279
- Metwally M, Cheong YC, Horne AW (2012) Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003857.pub3>
- Valle RF, Ekpo GE (2013) Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 20(1):22–42
- Rikken JF et al (2017) Septum resection for women of reproductive age with a septate uterus. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008576.pub4>
- Bailey AP, Jaslow CR, Kuttah WH (2015) Minimally invasive surgical options for congenital and acquired uterine factors associated with recurrent pregnancy loss. *Womens Health (Lond)* 11(2):161–167
- Conforti A et al (2013) The management of Asherman syndrome: a review of literature. *Reprod Biol Endocrinol* 11:118
- Bosteels J, Weyers S (2015) Outpatient treatment for uterine polyps. *BMJ* 350:h1469
- McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD (2014) Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril* 101(4):1026–1030
- Nigro G et al (2011) Role of the infections in recurrent spontaneous abortion. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24(8):983–989
- Johnston-MacAnanny EB et al (2010) Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 93(2):437–441
- Anselmo J et al (2004) Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 292(6):691–695
- Abalovich M et al (2007) Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 92(8 Suppl):S1–47
- van Dijk MM et al (2016) Is subclinical hypothyroidism associated with lower live birth rates in women who have experienced unexplained recurrent miscarriage? *Reprod Biomed Online* 33(6):745–751
- Thangaratnam S et al (2011) Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* d2616:342

27. Hahn KA et al (2014) Body size and risk of spontaneous abortion among danish pregnancy planners. *Paediatr Perinat Epidemiol* 28(5):412–423
28. Branch DW, Gibson M, Silver RM (2010) Clinical practice. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 363(18):1740–1747
29. Miyakis S et al (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4(2):295–306
30. Arachchilage DR et al (2015) Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 113(1):13–19
31. Clark P et al (2010) SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 115(21):4162–4167
32. Rodger MA et al (2016) Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Lancet* 388(10060):2629–2641
33. de Jong PG et al (2015) ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia—study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 16:208
34. American College of, O. and Gynecologists, ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*, 2002. 78(2):p. 179–90.
35. Kaandorp SP et al (2010) Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 362(17):1586–1596
36. Liddell HS, Pattison NS, Zanderigo A (1991) Recurrent miscarriage—outcome after supportive care in early pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 31(4):320–322
37. de Jong PG et al (2014) Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004734.pub4>
38. Tong L, Wei X (2016) Meta-analysis of aspirin-heparin therapy for unexplained recurrent miscarriage. *Chin Med Sci J* 31(4):239–246
39. Saccone G et al (2017) Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril* 107(2):430–438.e3
40. Coomarasamy A et al (2015) A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. *N Engl J Med* 373(22):2141–2148
41. Ismail AM et al (2017) Peri-conceptional progesterone treatment in women with unexplained recurrent miscarriage: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* p:1–7

Haben Sie schon an Ihr Fortbildungszertifikat gedacht?

Am 30. Juni endet für viele Vertragsärzte wieder die Frist, innerhalb derer sie ihr Fortbildungszertifikat vorlegen müssen. Hierfür benötigen Sie 250 Punkte in 5 Jahren.

Für alle, denen noch Punkte fehlen:

Aktuell gibt es das e.Med-Abonnement mit Zugriff auf alle CME-Fortbildungen von SpringerMedizin.de zum Sonderpreis!

- Über 550 CME-Fortbildungen
- Optimiert für die mobile Nutzung auf dem Smartphone
- Zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein oder der Bayerischen Landesärztekammer
- 2 bis 6 Punkte pro Kurs

Weitere Informationen online unter:
www.bit.ly/InterdisziplinärCME

CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden.

? Wie hoch ist die Inzidenz von wiederholten Spontanaborten bei Paaren im reproduktionsfähigen Alter?

- ☐ 1–3 %
- ☐ 0,5–1 %
- ☐ 10–12 %
- ☐ 5–8 %
- ☐ 13–15 %

? Wie definiert die Weltgesundheitsorganisation wiederholte Spontanaborte?

- ☐ Insgesamt mindestens 2 Aborte
- ☐ Mindestens 2 Aborte in Folge
- ☐ Insgesamt mindestens 3 Aborte
- ☐ Mindestens 3 Aborte in Folge
- ☐ 2 Aborte bei morphologisch unauffälligen Feten >10 Schwangerschaftswochen

? Ab welchem Grenzwert des thyreostimulierenden Hormons (TSH) wird eine Schilddrüsenhormonsubstitution bei einer latenten Hypothyreose bei Patientinnen mit wiederholten Spontanaborten (auch in Kombination mit Thyreoperoxidase[TPO]-Autoantikörpern) empfohlen?

- ☐ 2,0 mU/l
- ☐ 2,2 mU/l
- ☐ 2,4 mU/l
- ☐ 2,5 mU/l
- ☐ 3,0 mU/l

? Soll bei Frauen mit wiederholten Spontanaborten (WSA) generell ein Thrombophiliescreening durchgeführt werden?

- ☐ Nein
- ☐ Ja. Alle Frauen mit WSA sollen auf Thrombophilie getestet werden.

- ☐ Nur im Falle einer positiven Eigenanamnese hinsichtlich Thrombose
- ☐ Nur im Falle einer positiven Familienanamnese hinsichtlich Thrombose
- ☐ Ein Thrombophiliescreening ist optional.

? Welche Therapien sollten bei Frauen mit einem Antiphospholipidsyndrom durchgeführt werden?

- ☐ Niedrig dosierte Acetylsalicylsäure und niedermolekulares Heparin präkonzeptionell bis zur 12. Schwangerschaftswoche
- ☐ Acetylsalicylsäure präkonzeptionell bis 6 Wochen post partum
- ☐ Niedermolekulares Heparin ab positivem Schwangerschaftstest bis 6 Wochen post partum
- ☐ Acetylsalicylsäure und niedermolekulares Heparin ab positivem Schwangerschaftstest, Acetylsalicylsäure bis 34 + 0 Schwangerschaftswochen und niedermolekulares Heparin bis 6 Wochen post partum
- ☐ Acetylsalicylsäure und niedermolekulares Heparin präkonzeptionell bis zur 35. Schwangerschaftswoche (Acetylsalicylsäure) bzw. bis 6 Wochen post partum (niedermolekulares Heparin)

? Welche der folgenden Diagnosen stellt eine Indikation zur Gabe von niedermolekularem Heparin bei wiederholten Spontanaborten zur Abortprophylaxe dar?

- ☐ Heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation
- ☐ Faktor-S-Mangel
- ☐ Homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation
- ☐ Faktor-C-Mangel
- ☐ Antiphospholipidsyndrom

? Was sind die häufigsten chromosomalen Störungen in Abortmaterial?

- ☐ Monosomie X
- ☐ Polyploidien
- ☐ Trisomien
- ☐ Balancierte Translokationen
- ☐ Strukturelle Chromosomenaberrationen

? Welche Therapie kann bei idiopathischen wiederholten Spontanaborten erwogen werden?

- ☐ Glukokortikoide im 1. Trimenon
- ☐ Niedermolekulares Heparin in der gesamten Schwangerschaft
- ☐ Synthetische Gestagene im 1. Trimenon
- ☐ Acetylsalicylsäure bis zur 35. Schwangerschaftswoche
- ☐ Natürliche Progesterone ab positivem Schwangerschaftstest

? Welche operative Maßnahme soll bei wiederholten Spontanaborten durchgeführt werden?

- ☐ Metroplastik
- ☐ Zervixdilatation
- ☐ Septumdissektion
- ☐ Myomenukleation bei intramuralen Myomen
- ☐ Endometriosesanierung

? Aus welchem Grund kann eine Endometriumbiopsie bei wiederholten Spontanaborten sinnvoll sein?

- ☐ Diagnosesicherung einer Endometriose
- ☐ Diagnose einer chronischen Endometritis
- ☐ Um das optimale Implantationsfenster zu evaluieren
- ☐ Einschätzung des Ausmaßes einer Lutealphasensuffizienz
- ☐ Scratching zur Steigerung der Lebendgeburtenrate