



Abortus habitualis

Neli Semrl

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Schwerpunkt für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

In diesem Beitrag

- **Definition und Prävalenz**
- **Risikofaktoren und mögliche Lebensstiländerungen**
Alter • Stress • Koffeinkonsum • Nikotin- und Alkoholkonsum • Body-Mass-Index (BMI) • Andere Risikofaktoren
- **Ätiologie und Diagnostik**
Genetische Faktoren • Anatomische Faktoren • Thrombophilie-Screening • Immunologische Faktoren • Endokrine Faktoren • Mikrobiologische Faktoren • Psychische Faktoren • Männlicher Faktor • Idiopathische WSA
- **Prognose**
- **Therapie**
Genetische Faktoren • Anatomische Faktoren • Mikrobiologische Faktoren • Thrombophilienrisiken • Immunologische Faktoren • Endokrine Faktoren • Psychische Faktoren • Männliche Faktoren • Idiopathische WSA

Zusammenfassung

1 bis 3 % aller Paare im fortpflanzungsfähigen Alter erleiden einen wiederholten Spontanabort (WSA). Es werden viele ursächliche Faktoren diskutiert, doch bleibt die Ursache in einem erheblichen Teil der Fälle ungeklärt. Die wissenschaftliche Datenlage hinsichtlich Diagnose- und Behandlungsstrategien ist nach wie vor unzureichend, was für die Paare oftmals eine psychische Belastung und für Ärztinnen und Ärzte eine große Herausforderung darstellt.

Ziel dieses Artikels ist es, die unterschiedlichen Definitionen und Ätiologien von WSA zu beleuchten und die aktuelle Evidenz zur Abklärung und zum Management auf Grundlage neuester internationaler Leitlinien zusammenzufassen.

Schlüsselwörter

Wiederholte Fehlgeburt · Reproduktionsmedizin · Ätiologie · Diagnostik · Lebensstilmodifikation

Einleitung

Spontanaborte sind häufig, ereignen sich bei etwa 15 % der Schwangerschaften und treten meist sporadisch auf. Die meisten Aborte vor der 10. Schwangerschaftswoche sind auf genetische Ursachen zurückzuführen, welche stark vom mütterlichen Alter abhängen. WSA – oder Abortus habitualis – ist um einiges seltener und in einem signifikanten Anteil der Fälle kann keine eindeutige Ursache festgestellt werden [1]. Die Beratung und Therapie der betroffenen Paare stellen eine klinische Herausforderung dar.

Definition und Prävalenz

Eine Fehlgeburt (Abort) ist definiert als der Verlust einer Schwangerschaft, bevor der Fetus die Lebensfähigkeit erreicht. Der Begriff umfasst daher alle Schwangerschaftsverluste ab dem Zeitpunkt der Konzeption bis zur 24. Schwangerschaftswoche bzw. einem Gewicht des Fetus von weniger als 500 g [2]. Etwa 1 bis 3 % aller Paare im reproduktiven Alter erleben einen WSA, wenn er als drei konsekutive Fehlgeburten vor der 20. SSW definiert wird. In der Literatur gibt es jedoch eine ge-

wisse Diskrepanz bei der Definition von WSA. Die Europäische Fachgesellschaft für Humane Reproduktionsmedizin und Embryologie (ESHRE) sowie die amerikanische Fachgesellschaft für Reproduktionsmedizin (ASRM) betrachten die Diagnose bereits nach zwei Aborten [1, 3]. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert den wiederholten Abort als drei oder mehr konsekutive Fehlgeburten vor der 20. Schwangerschaftswoche [2], was auch der Definition der Leitlinien der Deutschen, der Österreichischen und der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG, OEGGG, SGGG) entspricht. Auch im deutschsprachigen Raum besteht die zunehmende Tendenz, bereits nach zwei Fehlgeburten eine tiefgreifende Diagnostik durchzuführen. Dies ist vor allem auf das steigende Alter der Mütter zurückzuführen. Die Entscheidung zur weiteren Abklärung bereits nach zwei Fehlgeburten sollte sich nach der gesamten reproduktionsmedizinischen Situation des Paares richten [4].

Ein primärer WSA wird als WSA ohne eine vorangegangene Lebendgeburt beschrieben, während ein sekundärer WSA als eine Episode von WSA nach



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

einer oder mehreren vorangegangenen Lebendgeburten definiert wird.

Ektopische oder molare Schwangerschaften sollten nicht in die Definition einbezogen werden [3]. Der ASRM-Leitfaden bezieht nur klinische Schwangerschaften in die Diagnose ein, während die meisten Leitlinien auch biochemische Schwangerschaften berücksichtigen.

Risikofaktoren und mögliche Lebensstiländerungen

Alter

In mehreren Studien wurde ein Zusammenhang zwischen fortgeschrittenem Alter der Frau und WSA nachgewiesen [5]. Die Frauen sollten sensibel darüber informiert werden, dass das Risiko einer Fehlgeburt bei Frauen im Alter von 20 bis 35 Jahren am geringsten ist und nach dem 40. Lebensjahr rapide ansteigt. Bei Paaren mit stattgehabtem WSA ist diese Information nach wie vor wichtig, da es sich auf die weiterführende Diagnostik und die Entscheidung über weitere Behandlungen auswirkt. Derzeit liegen keine Daten über die Auswirkungen des väterlichen Alters auf den WSA vor [3].

Stress

Es besteht ein Zusammenhang zwischen Stress während der Schwangerschaft und Fehlgeburten. Es ist jedoch unklar, ob der Stress eine Folge des WSA ist oder ob Stress ein kausaler Faktor sein könnte.

Koffeinkonsum

Laut den aktuellen Daten gibt es keinen Zusammenhang zwischen Koffeinkonsum und WSA. Internationale Leitlinie empfehlen, den Koffeinkonsum auf weniger als drei Tassen Kaffee pro Tag zu begrenzen [6].

Nikotin- und Alkoholkonsum

Aufgrund des nachgewiesenen Zusammenhangs zwischen Nikotinkonsum und schlechten geburtshilflichen Outcomes sollte Paaren mit WSA die Nikotinkarenz angeraten werden, auch wenn nicht eindeutig nachgewiesen ist, dass Rauchen

ein Risikofaktor für GWA ist. Dies gilt auch für den Alkoholkonsum. Paare mit GWA sollten ihren Alkoholkonsum einschränken und schwangere Frauen sollen auf jeglichen Alkoholkonsum verzichten [3].

Body-Mass-Index (BMI)

Adipositas hat einen erheblichen Einfluss auf die reproduktive Gesundheit von Frauen. Der optimale BMI für die kaukasische Bevölkerung liegt bei 20–30 kg/m². Mütterliches Übergewicht ist ein starker Risikofaktor für WSA [7] – es ist jedoch nicht klar, wie sich eine Gewichtsabnahme auf die nachfolgende Abortrate auswirkt. Eine Gewichtsabnahme wirkt sich nachgewiesen positiv auf die Fertilität aus, und ein geringeres Gewicht wird mit weniger Komplikationen während der Schwangerschaft in Verbindung gebracht. Auch Untergewicht (BMI < 18,5) scheint die Fehlgeburt rate im ersten Trimester negativ zu beeinflussen, doch gibt es nur wenige Belege für einen Zusammenhang zwischen mütterlichem Untergewicht und WSA. Frauen mit WSA sollten einen gesunden, normalen BMI anstreben [3].

Andere Risikofaktoren

Die Datenlage zur körperlichen Aktivität, Gabe von Vitamin D und zu spezifischen umweltbedingten Risikofaktoren in Kombination mit WSA ist sehr dünn. Eine moderate körperliche Aktivität kann gefördert werden und die Vermeidung der Exposition gegenüber möglichen Schadstoffen während der Schwangerschaft sowie die Bestimmung des Vitamin-D-Spiegels sollen angeraten werden [6].

Ätiologie und Diagnostik

Die detaillierte Abklärung eines WSA ist zeitaufwändig und erfolgt meistens in einem spezialisierten Zentrum. Die Betroffenen sollten idealerweise als Paar zur ersten Besprechung erscheinen, und es soll genügend Zeit zur Verfügung stehen, um die geburtshilfliche, medizinische und familiäre Anamnese, aber auch Informationen über den Lebensstil zu erheben. Es ist wichtig, Informationen über die Anzahl der Fehlgeburten, die Schwangerschaftswoche (SSW) bei den Fehlgeburten, darüber, ob der bio-

logische Vater bei allen Schwangerschaften derselbe war, und Informationen über Lebendgeburten zu sammeln. Erkrankungen, die mit WSA in Verbindung stehen können, wie z. B. Thrombophilie, sollten ebenfalls dokumentiert werden. WSA hat erhebliche emotionale Auswirkungen auf die Betroffenen. Daher ist es wichtig, die psychosozialen Bedürfnisse eines Paares bei der Planung eines diagnostischen Verfahrens oder einer Behandlung zu berücksichtigen [3].

Genetische Faktoren

Genetische Auffälligkeiten des Embryos/Fetus sind eine anerkannte Ursache für sporadische und wiederholte Spontanaborte [8]. Am häufigsten sind Chromosomenaberrationen, welche für etwa 60 % der frühen Spontanaborte und für etwa 20 % der Aborte zwischen der 13. und 20. Schwangerschaftswoche verantwortlich sind [1, 9]. Das Risiko steigt mit zunehmendem mütterlichem Alter. Bei etwa 2–6 % der Paare mit WSA lässt sich die Trägerschaft einer Chromosomenaberration bei einem der beiden Partner nachweisen. Meistens handelt es sich dabei um balancierte reziproke oder Robertson-Translokationen. Die Häufigkeit von sporadischen genetischen Auffälligkeiten im Abortmaterial ist somit sehr hoch, während die Inzidenz von karyotypischen Auffälligkeiten bei den Eltern gering ist.

Genetische Abklärung bei Paaren mit WSA kann mittels Analyse aus dem Abortmaterial oder aus elterlichem Blut durchgeführt werden. In der Literatur besteht keine Einigkeit, ob Paaren mit zwei oder drei Spontanaborten eine genetische Analyse angeboten werden sollte. Ein weiterer kontroverser Punkt innerhalb des WSA-Managements ist die Frage, wann das Abortmaterial analysiert werden soll. In Großbritannien wird beispielsweise bei WSA die Analyse des Abortmaterials empfohlen und eine anschließende elterliche Karyotypisierung nur dann, wenn genetische Anomalien im Abortmaterial vorhanden sind. Leitlinien der DGGG/OEGGG/SGGG empfehlen bei Paaren mit WSA eine konventionelle präkonzeptionelle Chromosomenanalyse beider Partner *oder* eine molekular-zytogenetische Analyse aus Abortmaterial. Bei einer strukturellen Chromo-

somenstörung im Abortmaterial soll eine Untersuchung beider Eltern erfolgen [4].

Anatomische Faktoren

Die Prävalenz von Uterusfehlbildungen ist bei Frauen mit einer Vorgeschichte von WSA höher als in der allgemeinen Bevölkerung. Der transvaginale 3D-Ultraschall hat die höchste Sensitivität und Spezifität für die Diagnose angeborener Fehlbildungen [3]. Der ESHRE/ESGE-Konsens von Thessaloniki über die Diagnose weiblicher Genitalanomalien stuft Frauen mit WSA als „hohes Risiko“ für das Vorliegen einer weiblichen Genitalanomalie ein. In dieser Population ist das Uterusseptum am häufigsten [10].

Die erworbenen Uterusfehlbildungen – intrauterine Adhäsionen, Myome und Polypen – wurden mit WSA in Verbindung gebracht, ein direkter Zusammenhang ist jedoch nicht nachgewiesen.

Adhäsionen scheinen mit der Anzahl der durchgeführten Kürettagen in Zusammenhang zu stehen und sollten mittels Hysteroskopie diagnostiziert werden. Myome und Polypen können mit 3D-Sonographie und/oder Hysteroskopie diagnostiziert werden [4].

Thrombophilie-Screening

Thrombophilie kann angeboren oder erworben sein und prädisponiert für venöse Thromboembolien. Die Thrombophilie wird mit schweren geburtshilflichen Komplikationen in Verbindung gebracht und wird als möglicher ursächlicher Faktor für WSA diskutiert [3]. Als zugrunde liegender Mechanismus wird eine uteroplazentare Thrombosierung vermutet, die sich auf die fetale Versorgung auswirkt [11]. Zahlreiche genetische Faktoren wurden bei Frauen mit WSA untersucht, unter anderem Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin-G20210A-Mutation, Protein-C-, Protein-S-, und Antithrombin-Mangel und Varianten in den Genen der Methylen-Tetrahydrofolatreduktase (MTHFR). Der Zusammenhang zwischen WSA und hereditärer Thrombophilie ist jedoch sehr schwach. Derzeit empfehlen internationale Leitlinien keine Routineuntersuchungen für Paare mit WSA [1, 3, 12]. Ein Screening auf vererbte Thrombophilien (einschließlich Fak-

tor-V-Leiden, Mutationen des Prothrombin-Gens, Protein-C-, Protein-S- und Antithrombin-Mangel) ist gerechtfertigt bei Frauen mit einer eigenen Anamnese venöser Thromboembolien, einen Verwandten ersten Grades mit einer bekannten oder vermuteten Hochrisiko-Thrombophilie oder anderen Risiken für Thromboembolie. Es wird empfohlen, das Screening auf hereditäre Thrombophilie für mindestens 6 Wochen nach dem Schwangerschaftsverlust aufzuschieben. Eine Analyse der MTHFR-Genvarianten ist nicht indiziert. Die erworbene Thrombophilie bezieht sich auf das Antiphospholipidsyndrom und wird gesondert diskutiert [3].

Immunologische Faktoren

Immunologische Faktoren wurden als möglicher ätiologischer Faktor diskutiert, insbesondere bei Paaren mit idiopathischem WSA.

Kompatibilität des humanen Leukozytenantigen-Systems (HLA) zwischen den Partnern, HLA-Allelprävalenz, Zytokinanalytik, natürliche Killerzellen im peripheren Blut und im Endometrium, antipaternale Antikörper und andere immunologische Merkmale haben verschiedene (schwache) Assoziationen mit WSA und entsprechende Analysen sollten bei Frauen ohne Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte nur im Rahmen der klinischen Forschung angeboten werden.

Das Antiphospholipidsyndrom (APLS) tritt bei 2–15% der Frauen mit WSA auf [13]. Die Diagnose des APLS erfordert eine klinische Manifestation (≥ 1 venöse oder arterielle Thrombosen; 1 oder 2 unerklärte Fehlgeburten bei morphologisch unauffälligen Feten >10 SSW; ≥ 3 Aborte <10 SSW; ≥ 1 später Abort bzw. Frühgeburt <34 SSW aufgrund einer Plazentainsuffizienz oder Präeklampsie) und das Vorhandensein von mindestens einem Antiphospholipid-Antikörper (Ak) (Anti-Cardiolipin-Ak (Immunglobuline IgM, IgG) mit mittlerem bis hohem Titer; Anti- β 2-Glykoprotein-1-Ak (IgM, IgG) mit hohem Titer; Lupus-Antikoagulans) bei zwei oder mehr Untersuchungen im Abstand von mindestens 12 Wochen. Bei Patienten mit dreifach positivem Antiphospholipidsyndrom sind die Werte aller drei Antiphospholipid-Antikörper anhaltend erhöht. Bei Frauen

mit WSA wird ein Screening auf Antiphospholipid-Antikörper empfohlen und kann bereits nach zwei Schwangerschaftsverlusten in Betracht gezogen werden. Frauen mit WSA und bekannter Autoimmunerkrankung oder dreifach positivem APLS sollten bereits präkonzeptionell interdisziplinär betreut werden. In der Literatur wird das sog. „non-criteria APLS“ bei Frauen diskutiert, bei denen klinische Manifestationen wie Livedo reticularis, Ulzerationen, renale Mikroangiopathie, neurologische Störungen und kardiale Manifestationen beobachtet werden, jedoch die diagnostischen Kriterien nicht vollständig erfüllt sind (z. B. Titer im niedrigen Bereich oder Zustand nach zwei Aborten).

Endokrine Faktoren

Mütterliche endokrine Pathologien sollten erkannt und behandelt werden.

Schilddrüsenfunktionsstörungen werden mit Subfertilität und Schwangerschaftsverlust in Verbindung gebracht. Die Bestimmung des thyreostimulierenden Hormons (TSH) wird für das Screening bei Patientinnen mit WSA empfohlen. Allerdings gibt es kein Konsens über die Definition eines normalen oberen TSH-Grenzwerts in dieser Population [14]. Umstritten ist auch, ob erhöhte Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-Ak) allein oder nur in Kombination mit einem erhöhten TSH-Wert einen Einfluss auf Fehlgeburtenrisiko haben. Die DGGG/OEGGG/SGGG-Leitlinien empfehlen eine TSH-Bestimmung und die Diagnose von TPO-Ak, T4- und T3-Wert, wenn der TSH-Wert erhöht ist. Frauen mit einer manifesten Hypothyreose sollte von einer Schwangerschaft abgeraten werden, bis eine euthyreote Stoffwechsellage erreicht ist. Frauen mit WSA und TPO-Antikörpern sollten in der Frühschwangerschaft eine TSH-Bestimmung durchführen lassen.

Das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) ist mit Adipositas und anderen endokrinologischen und metabolischen Pathologien verbunden. Diese sollten bei Frauen mit PCOS und WSA diagnostiziert und gegebenenfalls therapiert werden [4].

Die Bestimmung von Prolaktin wird bei Frauen mit WSA empfohlen, wenn klini-

Tab. 1 Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt in Abhängigkeit vom maternalen Alter und der Anzahl vorangegangener Aborte. (Nach [4, 18])

Vorausgegangene Aborte	Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt in %			
	25–29 Jahre	30–34 Jahre	35–39 Jahre	40–44 Jahre
1 Abort	~ 85	~ 80	~ 70	~ 52
2 Aborte	~ 80	~ 78	~ 62	~ 45
3 Aborte	~ 75	~ 70	~ 55	~ 32
≥ 4 Aborte	< 65	< 60	~ 45	< 25

sche Symptome einer Hyperprolaktinämie (Oligo-/Amenorrhö) vorliegen [3].

Mikrobiologische Faktoren

Der Einfluss der mikrobiologischen Faktoren wird kontrovers diskutiert. Die chronische Endometritis ist durch ein Plasmazellinfiltrat im Endometrium gekennzeichnet. Die Prävalenz der chronischen Endometritis bei Frauen mit WSA wird mit 7–58% angegeben. Bei Frauen mit WSA kann eine Biopsie des Endometriums mit immunhistochemischer Untersuchung zur Quantifizierung des plasmazellenspezifischen CD138-Antigens durchgeführt werden. Die internationalen Leitlinien empfehlen keine Routineuntersuchungen.

Schwere Infektionen wurden mit sporadischen Fehlgeburten in Verbindung gebracht, ihre Rolle bei WSA ist jedoch unklar. Vaginalabstriche zur Untersuchung auf Infektionen sind bei asymptomatischen Patientinnen mit WSA nicht angezeigt [4].

Psychische Faktoren

Der Verlust einer Schwangerschaft kann für die betroffenen Paare einen immensen psychologischen Stress bedeuten und es ist ratsam, Patientinnen bzw. Paaren eine psychosoziale Unterstützung und Beratung anzubieten [1]. Paare nach WSA scheinen ein höheres Risiko für Angstzustände und Depression zu haben [15]. Bei Verdacht sollte ein/e Psychotherapeut/in und/oder Psychiater/in in die weitere Behandlung einbezogen werden [4].

Männlicher Faktor

Es gibt immer mehr Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen WSA und schlechter Samenqualität; die Daten sind jedoch nicht schlüssig. Auch ein erhöhter DNA-Fragmentierungsindex der Spermien wur-

de mit WSA in Verbindung gebracht. DNA-Schäden der Spermien werden mit fortgeschrittenem Alter des Vaters assoziiert und durch einen ungesunden Lebensstil verursacht (z. B. Adipositas, Rauchen und exzessive körperliche Aktivität). Die Bestimmung der DNA-Fragmentierung von Spermien könnte bei Paaren mit WSA in Betracht gezogen werden [3].

Idiopathische WSA

Derzeit kann bei 50–75% der Paare mit WSA kein Grund für ihre Schwangerschaftsverluste festgestellt werden. Idiopathischer WSA liegt vor, wenn die Untersuchungen der oben diskutierten Faktoren keine Ursache für WSA ergeben haben [4]. Es ist wichtig, Paare mit ungeklärtem WSA darauf hinzuweisen, dass die Chance auf eine künftige erfolgreiche Schwangerschaft bei über 60% liegen kann (je nach Alter der Mutter und Parität) [16, 17].

Prognose

Die Aufklärung von Paaren über ihre individuelle Prognose ist ein wesentlicher Bestandteil der Betreuung von Paaren mit WSA. So können sich die Paare für oder gegen weitere Konzeptionsversuche entscheiden. Die Chance auf eine Lebendgeburt, die Zeit bis zur Lebendgeburt und das Risiko eines Abortes in der nächsten Schwangerschaft sind relevante Endpunkte [3]. Studien zeigen, dass Paare mit WSA eine gute Prognose haben, vor allem wenn das Alter der Frau und die Zahl der vorangegangenen Fehlgeburten niedrig sind [17]. ■ **Tab. 1** zeigt die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt anhand von Alter und Anzahl der vorausgegangenen Aborte. Die alleinige Berücksichtigung des Alters und der Anzahl der Fehlgeburten reicht jedoch nicht aus, um die Prognose genügend vor-

herzusagen. Es wurden neue Prognosetools erstellt. In den ESHRE-Leitlinien wird die Möglichkeit diskutiert, das neue Prognosetool Kolte & Westergaard zur Vorhersage einer Lebendgeburt in der nächsten Schwangerschaft einzusetzen [18].

Therapie

Genetische Faktoren

Bei Vorliegen einer balancierten Chromosomenveränderung bei einem der Partner sollte eine genetische Beratung erfolgen. Eine ursächliche Therapie ist nicht möglich. Die Paare sollten darüber informiert werden, dass die Chancen auf ein gesundes Kind trotz eines höheren Risikos eines späteren Abortes hoch sind [3]. Zu den Möglichkeiten, die genetischen Auffälligkeiten in der nächsten Schwangerschaft festzustellen, gehören pränatale Diagnostik sowie Präimplantationsdiagnostik. Das Paar sollte über die pränataldiagnostischen Optionen aufgeklärt werden. Die Vor- und Nachteile der Präimplantationsdiagnostik können diskutiert werden. Die Paare sollten darüber informiert werden, dass die derzeitige (begrenzte) Evidenz für Präimplantationsdiagnostik bei Paaren mit WSA keinen klaren Benefit zeigt. Es scheint, dass sie die Fehlgeburtenrate verringern kann, aber weder die Lebendgeburtenrate noch die Zeit bis zur Schwangerschaft verbessert [4].

Anatomische Faktoren

Uterus arcuatus, Uterus bicornis und Uterus didelphys stellen keine Indikation zur operativen Intervention dar. Diskutiert wird weiterhin der Nutzen der Septumresektion zur Reduktion der Abortrate. Mehrere Studien geringerer Qualität zeigen zwar einen Nutzen der Septumresektion [3], eine kürzlich durchgeführte internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie zeigte, dass die Septumresektion im Vergleich zum exspektativen Management die Abortrate und Lebendgeburtsrate bei Frauen mit WSA nicht verbessert [19]. In den ESHRE-Leitlinien wird eine bedingte Empfehlung für die hysteroskopische Septumresektion formuliert. Die Patientin muss über die fehlenden Daten informiert werden und die Operation muss

individuell angeboten werden [4]. Bei Frauen mit WSA und submukösen Myomen oder persistierenden Polypen oder intrauterinen Adhäsionen kann eine operative Behandlung angeboten werden [4].

Mikrobiologische Faktoren

Es scheint, dass Antibiotika die Endometritis reduzieren und die Lebendgeburtenrate möglicherweise verbessern [20]. Dieses Konzept wurde jedoch nicht in randomisierten kontrollierten Studien getestet. Die laufende Studie über chronische Endometritis und WSA (CERM) [21] wird hoffentlich für mehr Klarheit sorgen. In dieser Studie werden Frauen mit zwei oder mehr Spontanaborten in der Anamnese, die positiv auf chronische Endometritis getestet wurden, 14 Tage lang entweder mit zweimal täglich 100 mg Doxycyclin oder einem Placebo behandelt, und ihre Schwangerschaftsergebnisse werden verglichen.

Thrombophilisiken

Bei Frauen mit WSA wird keine generelle Heparinisierung als Abortprophylaxe in Folgeschwangerschaften empfohlen. Das gilt auch bei Frauen mit WSA und vorliegender hereditärer Thrombophilie. Eine Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft und/oder im Wochenbett ist nur aus maternaler Indikation bei erhöhtem Thromboserisiko angezeigt. Eine Therapie mit Acetylsalicylsäure soll nicht durchgeführt werden [4].

Immunologische Faktoren

Frauen, die die Laborkriterien für APLS erfüllen und eine Vorgeschichte von drei oder mehr Schwangerschaftsverlusten haben, wird eine Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure empfohlen, die vor der Empfängnis beginnt und bis zur SSW 34+0 fortgesetzt wird, sowie eine prophylaktische Gabe von niedermolekularem Heparin, die zum Zeitpunkt eines positiven Schwangerschaftstests beginnt und bis sechs Wochen nach der Entbindung fortgesetzt wird. Frauen mit WSA und „non-criteria“ APLS sollte die gleiche Therapie empfohlen werden [3, 4].

Endokrine Faktoren

Frauen mit manifester Hypo- oder Hyperthyreose sollen bereits präkonzeptionell therapiert werden. Der Behandlungseffekt der Schilddrüsenhormonsubstitution bei Frauen mit subklinischer Hypothyreose und WSA wird kontrovers diskutiert. Die Leitlinien der DGGG/OEGGG/SGGG empfehlen keine Behandlung. Euthyreote Frauen mit TPO-Ak und WSA sollten nicht behandelt werden, jedoch sollte der TSH-Spiegel in der Frühschwangerschaftsphase kontrolliert werden. Liegt bei einer PCOS-Patientin eine Follikelreifungsstörung vor, dann sollte die Follikelreifung medikamentös unterstützt werden, um eine Corpus-luteum-Insuffizienz zu verhindern [3, 4].

Psychische Faktoren

Das Konzept des „tender loving care“, definiert als optimale psychologische Unterstützung mit wöchentlichen medizinischen Untersuchungen, körperlicher Schonung und Koitusverbot nach einem WSA, ist nicht evidenzbasiert. Psychologische Unterstützung und ein empathischer Umgang mit dem Paar werden empfohlen [4].

Männliche Faktoren

Bei Paaren mit WSA wird empfohlen, die Lebensstilfaktoren des männlichen Partners wie Alter, Rauchen, Alkoholkonsum, Körpergewicht und körperliche Aktivität zu erheben und eine Beratung zur Modifizierung des Lebensstils durchzuführen [3].

Idiopathische WSA

Paare mit idiopathischem WSA sind häufig aufgrund ergebnisloser Abklärung enttäuscht und haben einen starken Behandlungswunsch. Laut aktuellen Daten kann Frauen mit WSA eine Supplementierung mit natürlichem mikronisiertem Progesteron oder synthetischem Gestagen bis zur vollendeten 12. Schwangerschaftswoche angeboten werden. Bei Frauen mit WSA und vaginalen Blutungen (Abortus imminens) sollte ein natürliches mikronisiertes Progesteron bis zur 16. Schwangerschaftswoche angeboten werden [22, 23]. Ace-

tysalicylsäure, Heparin und Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor sind keine sinnvollen Therapien eines idiopathischen WSA [4].

Fazit für die Praxis

- Die Diagnose von WSA und die Überweisung an ein spezialisiertes Zentrum sollte nach zwei oder drei Spontanaborten in Betracht gezogen werden, abhängig von der gesamten Reproduktionssituation des Paares.
- Die Betroffenen sollten idealerweise als Paar zur ersten Besprechung erscheinen, und es soll eine genaue geburtshilfliche, medizinische und familiäre Anamnese erhoben werden. Die psychosozialen Bedürfnisse des Paares sind zu berücksichtigen.
- Die Paare müssen darüber informiert werden, dass nur in 25–50% der Fälle ein ursächlicher Faktor diagnostiziert wird. Die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt ist jedoch hoch. Es sollen modifizierbaren Risikofaktoren identifiziert werden und eine angemessene psychologische Unterstützung sollte dem Paar angeboten werden.

Korrespondenzadresse



© Euro Foto, d.o.o, Kranj

Dr. Neli Semrl

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Schwerpunkt für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 14, 8036 Graz, Österreich
neli.semrl@medunigraz.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. N. Semrl gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von der Autorin keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz 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.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2012) Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 98(5):1103–1111
- 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. *Acta Obstet Gynecol Scand* 56(3):247–253
- Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S et al (2023) ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Human Reproduction Open* 2023(1):hoad2
- Nawroth F, Toth B (2023) Diagnostik und Therapie wiederholter Spontanaborte gemäß S2k-Leitlinie. *Gynäkologie* 56(2):115–126
- Cauchi MN, Pepperell R, Kloss M, Lim D (1991) Predictors of pregnancy success in repeated miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 26(2):72–75
- Li HY, Marren A (2018) Recurrent pregnancy loss: A summary of international evidence-based guidelines and practice. *Aust J Gen Pract* 47(7):432–436
- Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC (2010) Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 94(1):290–295
- van den Berg MMJ, van Maarle MC, van Wely M, Goddijn M (2012) Genetics of early miscarriage. *Biochimica Et Biophys Acta (bba)—molecular Basis Dis* 1822(12):1951–1959
- Hogge WA, Byrnes AL, Lanasa MC, Surti U (2003) The clinical use of karyotyping spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol* 189(2):397–400
- Grimbizis GF, Di Spiezio Sardo A, Saravelos SH, Gordts S, Exacoustos C, Van Schoubroeck D et al (2016) The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Hum Reproduction (oxford)* 31(1):2–7
- Toth B, Jeschke U, Rogenhofer N, Scholz C, Würfel W, Thaler CJ et al (2010) Recurrent

Recurrent pregnancy loss

Of all couples in reproductive age, 1 to 3% suffer recurrent pregnancy loss. Many causative factors are discussed, but the cause remains unexplained in a substantial proportion of cases. High-quality evidence for diagnostic and treatment strategies is still lacking, often causing psychological distress to couples, and posing a major challenge to clinicians.

The aim of this article is to highlight the different definitions and etiologies of recurrent pregnancy loss and to summarize the current evidence regarding workup and management based on the most recent international guidelines.

Keywords

Recurrent miscarriage · Reproductive medicine · Etiology · Diagnostic · Lifestyle modification

- miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment. *J Reproductive Immunol* 85(1):25–32
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (2011) The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. Green-top guideline No. 17. London: RCOG. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg17/>. Zugegriffen: 15.02.2023
- Branch DW, Gibson M, Silver RM (2010) Recurrent Miscarriage. *N Engl J Med* 363(18):1740–1747
- Anagnostis P, Lefkou E, Goulis DG (2017) Re: “guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum” by Alexander et al. (*thyroid* 2017;27:315–389). *Thyroid* 27(9):1209–1210
- He L, Wang T, Xu H, Chen C, Liu Z, Kang X et al (2019) Prevalence of depression and anxiety in women with recurrent pregnancy loss and the associated risk factors. *Arch Gynecol Obstet* 300(4):1061–1066
- Dobson SJA, Jayaprasadan KM (2018) Aetiology of recurrent miscarriage and the role of adjuvant treatment in its management: a retrospective cohort review. *J Obstet Gynaecol* 38(7):967–974
- Lund M, Kamper-Jørgensen M, Nielsen H, Lidegaard Ø, Andersen A, Christiansen O (2012) Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: what is the best measure of success? *Obstet Gynecol Clin North Am* 119(1):37–43
- Kolte AM, Westergaard D, Lidegaard Ø, Brunak S, Nielsen HS (2021) Chance of live birth: a nationwide, registry-based cohort study. *Hum Reprod* 36(4):1065–1073
- Rikken JFW, Verhorstert KWJ, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, Kuchenbecker W et al (2020) Corrigendum: Septum resection in women with a septate uterus: a cohort study. *Hum Reproduction (oxford)* 35(7):1722–1721
- Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U et al (2014) Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci* 21(5):640–647
- Warwick Clinical Trials Unit Cerm overview. <https://warwick.ac.uk/cerm>. Zugegriffen: 10.02.2023
- Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S et al (2020) Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol* 223(2):167–176
- Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS, Haas DM (2019) Progesterone for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev* 2019(11):20

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.