

# Leitlinie Habituelle Aborte

Weltkongresse 2015

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



 INSELSPITAL

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN  
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE  
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

Michael von  
Wolff

*u<sup>b</sup>*

---

<sup>b</sup>  
UNIVERSITÄT  
BERN



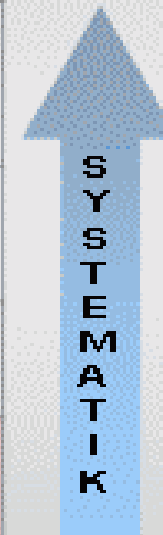
*Klinik*



AMWF = Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [www.awmf.org](http://www.awmf.org)

## Methodischer Hintergrund von Leitlinien: S-Klassifikation

<b>S3</b>	<b>Evidenz- und Konsensbasierte Leitlinie</b>	Repräsentatives Gremium, Systematische Recherche, Auswahl, Bewertung der Literatur, Strukturierte Konsensfindung
<b>S2e</b>	<b>Evidenzbasierte Leitlinie</b>	Systematische Recherche, Auswahl, Bewertung der Literatur
<b>S2k</b>	<b>Konsensbasierte Leitlinie</b>	Repräsentatives Gremium, Strukturierte Konsensfindung
<b>S1</b>	<b>Handlungsempfehlungen von Expertengruppen</b>	Konsensfindung in einem informellen Verfahren



**Habituelle Aborte: S1-Leitlinie, Stand 31.12.13, gültig bis 31.01.17**



**WHO-Definition habituelle Aborte:  
drei und mehr konsekutive Fehlgeburten vor der 20.  
SSW**

**(Inzidenz 1-3%)** WHO, Acta Obstet Gynecol Scand, 1977. 56(3): p. 247-53

**ASRM-Definition habituelle Aborte:  
zwei konsekutive Aborte**

**(Inzidenz 5%)** Rai, R. and L. Regan, Recurrent miscarriage. Lancet, 2006. 368(9535): p. 601-11

## Wahrscheinlichkeit für einen weiteren Abort bei: (Dänische Registerstudie, keine Berücksichtigung von Abortursachen)

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

Nyboe Andersen et al., BMJ 2000



- **Robertson`sche Translokationen: die akrozentrischen (=Centromer am Chromosomenende) Chromosomen 13,14,15,21 und 22 betreffend: Verschmelzung von 2 Chromosomen → n=45 Chromosomen, mit dem Verlust des meist funktionslosen kurzen Chromosomenendes;**
- **reziproke Translokationen (Stückaustausch zwischen 2 nicht-homologen Chromosomen)**
- **Chromosomenstörung bei etwa 3 % der betroffenen Paare nachweisbar, bei ca. 5%, wenn Totgeburt vorlag oder ein Kind mit Fehlbildungen geboren wurde.**
- **In 2/3 der Fälle Mutter Trägerin der Translokation, in 1/3 Vater.**



- **Chromosomenanalyse bei beiden Eltern (Karyotypisierung) und humangenetische Beratung bei auffälligem Karyotyp eines Elternteiles**

## **Kommentar:**

- **Chromosomale Aberrationen sind (neben den anatomischen Ursachen und dem Lupus/APS) die einzigen definitiv nachgewiesenen Ursachen habitueller Aborte,**
- **Keine Kostenübernahme durch Krankenkassen.**

- **Polkörperdiagnostik (PKD) oder Präimplantationsdiagnostik (PID) bei bekannten genetischen Auffälligkeiten des betroffenen Paares.**

## **Kommentar:**

- **Theoretisch bedeutet eine chromosomale Aberration meist nur, dass doppelt so viele fehlerhafte Embryonen mit einer maximal verdoppelten Abortwahrscheinlichkeit entwickelt werden. Deswegen ist eine alternative Therapie: So schnell wie möglich möglichst oft spontan konzipieren.**
- **Aber: Chromosomale Aberrationen können mit einem grundsätzlich erhöhten Fehlbildungsrisiko einhergehen → genetische Beratung veranlassen.**



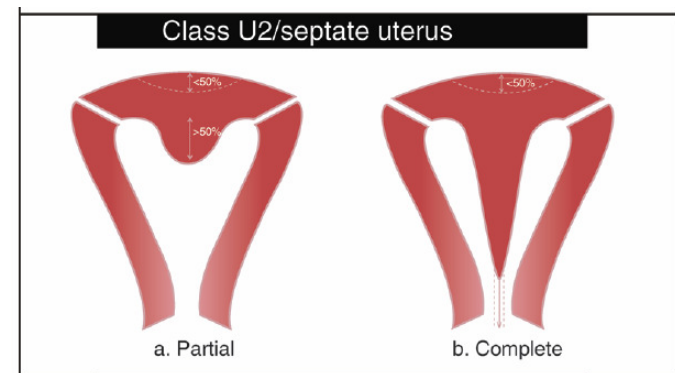
- **Inzidenz uteriner Anomalien bei WSA schwankt zwischen 3-25% (im Vergleich zu 5% bei Kontrollen)**
- **Erhöhte Abortrate bei Uterus septus**



- **diagnostische Hysteroskopie zum Ausschluss von Septen, intracavitären Polypen und Myomen.**

## **Kommentar:**

- **Neue ESHRE-Klassifikation (2013) definiert als Septen nur noch partiell septierte (Septumlänge  $>50\%$  der Myometriumdicke) und komplett septierte Uteri. Studien zu Aborten basieren nicht auf dieser Klassifikation.**
- **Anatomische Ursachen (Uterusseptum, grosse intracavitäre Raumforderungen) sind definitiv nachgewiesene Ursachen habitueller Aborte.**
- **Alternativ ist zur Diagnostik auch eine Hydrosonographie möglich.**





- **Resektion eines uterinen Septums, Entfernung von Polypen oder intracavitären Myomen.**

## **Kommentar:**

- **Ein komplett septierter Uterus ist eine definitive, ein partiell septierter Uterus eine fragliche OP-Indikation**

# Ursachen: Immunologie

Weltkongresse 2015

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **Das Antiphospholipid Syndrom (APS) und ganz besonders der systemische Lupus erythematodes (SLE) sind definitiv mit wiederholten Aborten assoziiert**
- **Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von TG- und TPO-AK und dem Auftreten von (frühen) wiederholten Aborten.**

# Definition APS

Weltkongresse 2015

Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert



- **≥1 venöse oder arterielle Thrombosen *UND***  
**1 oder 2 unerklärte Fehlgeburten bei morphologisch unauffälligen Feten, *ODER***
- **≥ 3 Aborte < 10 SSW *ODER***
- **≥ 1 später Abort bzw. Frühgeburt < 34 SSW aufgrund einer Plazentainsuffizienz oder Präeklampsie**  
***UND***  
**persistierende APL-AK (> 12 Wochen):**
  - **Anti-Cardiolipin - Ak (IgM, IgG) mittlere bis hohe Titer (ca. >40 GPS) *ODER***
  - **Anti-β2-GPI – Ak (IgM, IgG) hohe Titer *ODER***
  - **Lupus antikoagulant erhöht**



- **Ausschluss eines Anti-Phospholipid-Syndroms (Konzentrationsbestimmung der Phospholipid-Antikörper und Lupus Antikoagulant).**

## **Kommentar:**

- Bei der Bestimmung der Phospholipid-Antikörper muss 1. immer CRP mitbestimmt werden, da die Antikörper Akute-Phase-Proteine sind 2. ein erhöhter Laborwert nach 12 Wochen noch einmal bestätigt werden.
- Konzentrationsgrenzwerte für APS: AK >40 GPS
- Konzentrationsgrenzwerte für Aborte: unklar



- **Gabe von niedermolekularem Heparin und Aspirin bei Anti-Phospholipid-Syndrom (Dosierung: z.B. ASS 100 plus Fragmin 5.000E oder nach Massgabe der Rheumatologen)**

## **Kommentar:**

- **Bei einem nachgewiesenem APS oder SLE ist das Thromboserisiko und das Risiko für eine Präeklampsie relevant erhöht. Deswegen Heparinisierung bis zum Abschluss des Wochenbettes und grosszügig Einbindung von Hämostaseologen und/oder Rheumatologen (Inselspital: Rheumatologin PD Dr. Frauke Förger)**



- **Eine generelle Untersuchung auf hereditäre Thrombophilien wird bei Frauen mit habituellen Aborten in den internationalen Leitlinien (ASRM, RCOG) nicht (mehr) empfohlen**
- **Untersuchung auf hereditäre Thrombophilien bei positiver Eigen- oder Familienanamnese für Thromboembolien sinnvoll**
- **Deswegen abgestuftes Diagnostik-Konzept**



- bei Risiken in der Familien- und Eigenanamnese: komplettes Thrombophilie-Screening (Faktor V-Leiden & Prothrombin (=Faktor II)-Mutation, Protein C-, Protein S-, Antithrombin-Mangel, Homocysteinspiegel, Faktor VIII),
- ohne Vorliegen von thrombophilen Risikofaktoren: Bestimmung von Antithrombin, APC-Resistenz und Prothrombin-Mutation.

## **Kommentar:**

- Die Evidenz für eine Gerinnungsabklärung ohne thrombophile Risikofaktoren ist gering



- **niedermolekulares Heparin bei Protein C-, Protein S-Mangel, FVL-Mutation, PT-Mutation aus maternalen Indikation erwägen, z.B. Fragmin 5.000E ab SS-Beginn**
- **Vorstellung Hämostaseologe/in bei qualitativem oder quantitativem Antithrombin-Mangel.**

## **Kommentar:**

- **Die Evidenz für eine Gerinnungsabklärung und Therapie ohne thrombophile Risikofaktoren ist aufgrund einer fraglichen therapeutischen Relevanz (keine Reduktion der Abortrate durch Heparin) gering (s. *Weltkongresse 2013*)**

# Ursachen: Endokrinologie

## Risikofaktoren für habituelle Aborte:

- **Schilddrüsendysfunktionen, insbesondere Hypothyreosen mit erhöhten Schilddrüsenautoantikörperkonzentrationen**
- **Wahrscheinlich komplexe metabolische Störungen, die mit einer Adipositas, einem PCO-Syndrom, einer Hyperandrogenämie und einer Insulinresistenz assoziiert sind.**



- **Zyklusanamnese zum Ausschluss deutlich verkürzter Lutealphasen;**
- **Ausschluss einer Hyper- oder Hypothyreose sowie einer Autoimmunthyreoiditis (TSH, Thyreoglobulin- (TG=TAK) und Thyreodea-Peroxydase- (TPO=MAK) Antikörper).**

## **Kommentar:**

- **Es ist unklar, ob es überhaupt eine Lutealphaseninsuffizienz gibt. Deswegen keine laborchemische Diagnostik, sondern nur eine anamnestische Bewertung (deutlich verkürzte Lutealphasen, mehrtägiges Vorschmieren)**



- **keine generelle Lutealphasensupplementation mit Progesteron. Ergebnisse der PROMISE-Studie abwarten.**
- **Bei Vorliegen einer Hypothyreose sollte – insbesondere bei erhöhten SD- Autoantikörpern und einer Hashimoto-Thyreoiditis – der TSH-Wert im niedrig normalen Bereich (ca.  $\leq 2,5$  mU/L) liegen.**
- **Eine Hyperthyreose sollte behandelt werden.**

## **Kommentar:**

- **Ergebnisse der PROMISE-Studie weiter ausstehend**
- **Aber auch aus psychologischen Gründen grosszügig Progesteron vaginal, z.B. 0-0-1 oder 1-01 verschreiben**

# Ursachen: Mikrobiologie

- **Die Bedeutung mikrobiologischer Einflussfaktoren auf das rezidivierende Abortgeschehen wird kontrovers diskutiert, daher wird ein generelles Screening außerhalb der im Rahmen der Schwangerenvorsorge üblichen Abklärungen zum heutigen Zeitpunkt nicht empfohlen.**



- **Ängstlichkeit, Trauer und Depressivität sind in den ersten Monaten bei Frauen nach wiederholten Aborten gegenüber Frauen nach singulärem Spontanabort erhöht, ein linearer Zusammenhang von Aborthäufigkeit und psychischer Belastung ist aber nicht zu beobachten.**



- **Exploration des emotionalen Erlebens der Aborte durch die Patientin (speziell bezüglich Vorliegen von Schuldgefühlen) und Abklärung der sozialen Ressourcen (Partnerschaft, Freunde und Familie) durchgeführt werden.**

## **Kommentar:**

- **Eine Diagnostik dient eher dazu, eine erheblich Belastungssituation zu erkennen und zu behandeln, nicht aber das Abortrisiko zu senken.**



- **Empathischer und entlastender Umgang mit der Patientin (und ihrem Partner). Während einer laufenden Schwangerschaft sollte eine regelmäßige Kontaktaufnahme durch die Patientin mit WSA möglich sein.**

## **Kommentar:**

- **Eine Therapie dient eher dazu, die psychologische Belastungssituation zu reduzieren, nicht aber das Abortrisiko zu senken.**





## Kriterien für wiederholte Aborte erfüllt + Ausschluss

- genetischer
- anatomischer
- endokriner
- immunologischer
- hämostaseologischer Faktoren

**Mehrzahl aller Paare mit WSA: 50-75%** (ACOG 2002)



## Therapie bei idiopathischen wiederholten Aborten (Therapie ohne Evidenz):

- In der folgenden SS:

Progesteron vaginal, z.B. 200mg 1-0-1

- Falls weiterhin Aborte zusätzlich:

ASS 100 ab Schwangerschaftsbeginn

- Falls weiterhin Aborte zusätzlich:

Zusätzlich Fragmin 5.000U 1xtgl. ab SS-Beginn bis zur 12. SSW

# Zusammenfassung

## - Diagnostik -

- **Karyotypisierung**
- **Office-Hysteroskopie (Gold-Standard), alternativ 3D-Sonographie oder Hydrosonographie**
- **Obligates Labor: TSH, TPO- und TG-Antikörper, Phospholipid-Antikörper, CRP, Lupus Antikoakulant,**
- **Fakultativ erweitertes Labor: APC-Resistenz oder Faktor V-Leiden-Mutation, Prothrombin (Faktor II)-Mutation, Homocysteinkonzentration oder MTHFR-Mutation, ATIII, Protein C, Protein S**
- **Zyklusanamnese (Lutealphaseninsuffizienz?)**
- **Exploration des psychischen Belastung**