

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Walch K, Tempfer C

**Abortus habitualis. Diagnostische Abklärung und
therapeutische Optionen**

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2008; 26 (1)
(Ausgabe für Österreich), 16-19*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2008; 26 (1)
(Ausgabe für Schweiz), 16-16*

Homepage:

www.kup.at/speculum

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Abortus habitualis

Diagnostische Abklärung und therapeutische Optionen

K. Walch, C. Tempfer

Das Krankheitsbild des Abortus habitualis (AH) ist als Abfolge von drei oder mehr konsekutiven Fehlgeburten vor der 20. Schwangerschaftswoche mit demselben Partner definiert und findet sich in 0,5 bis 2 % aller klinischen Schwangerschaften [1, 2], d. h. es sind in Österreich mehr als 10.000 Frauen davon betroffen. Man weiß heute, dass die Wahrscheinlichkeit, einen Abort zu erleiden – neben dem mütterlichen Alter – mit der Anzahl der vorangegangenen Fehlgeburten steigt, sodass das Wiederholungsrisiko nach 3 Fehlgeburten über 50 % beträgt [1–4]. In jedem Fall sollte nach der 3. Fehlgeburt eine diagnostische Abklärung des Paares erfolgen, wie sie beispielsweise an

der Klinischen Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitätsfrauenklinik am Wiener AKH angeboten wird.

Initial sollte immer eine exakte Anamnese erhoben werden, um die Diagnose AH exakt stellen zu können und etwaige bereits durchgeführte diagnostische Maßnahmen zu erfassen (geburtshilfliche Anamnese: exakte Schwangerschaftswoche der Aborte, Anzahl der Kürettagen und anderen Operationen wie Konisationen, alle Schwangerschaften aus einer Partnerschaft, Konsanguinität, zeitliche Abfolge aller Schwangerschaften, Konsekutivität der Aborte, Zyklusanamnese, thromboembolische Ereignisse, Autoimmunkrankheiten, Familienanamnese, Lifestyle-Faktoren, Body-Mass-Index, Nikotinabusus, Medikationseinnahme, Exposition gegenüber exogenen Noxen). Die Zervixinsuffizienz als anatomischer Faktor soll nicht unerwähnt bleiben, ist jedoch als Ursache für Spätaborte anzusehen.

Die dem AH zugrunde liegenden Ursachen und assoziierten Pathologien sind vielfältig und reichen von genetischen Veränderungen bis hin zu anatomischen Deformationen des Uterus. Tabelle 1 fasst die empfohlenen diagnostischen Maßnahmen bei Frauen mit der Diagnose AH zusammen [1–6].

Tabelle 1: Diagnostische Abklärung von Frauen mit Abortus habitualis (AH)

Ätiologische/assoziierte Faktoren	Diagnostische Abklärung	Empfehlungen zur Abklärung durch internationale Fachgesellschaften	Assoziation mit AH
Anatomische Faktoren (angeboren oder erworben: Septen, Synechien, Uterus bicornis, submuköse Myome)	HSK (3D)-US	ACOG: ja (HSK) RCOG: ja (US)	wahrscheinlich
Hormonelle Faktoren • Lutealinsuffizienz • Hyperandrogenämie-PCOS • Schilddrüsensyndrom (Hypothyreose) • Hyperprolaktinämie	Strichkürettage, Lutealanalytik bHST, oGTT/HbA _{1c} , US TRH-Stimulationstest, TPO-Ak	ACOG: nein (evtl. EM-Biopsie) RCOG: nein (bei asymptomatischen Frauen)	möglich
Störungen des Folsäurestoffwechsels	Homozysteinbestimmung	ACOG: nein RCOG: nein	wahrscheinlich
Infektionen (Chlamydien, Ureaplasmen, Toxoplasmen)	Vaginale/zervikale Infektionsabstriche	ACOG: nein RCOG: nein (bei asymptomatischen Frauen)	möglich
Antiphospholipidsyndrom (APS)	Gerinnungsdiagnostik (Lupusantikoagulans, Cardiolipin IgG+IgM-Ak)	ACOG: ja RCOG: ja	gesichert
Gerinnungsstörungen (außer APS)	Thrombophiliediagnostik (Protein C, Protein S, AT III, aPC-Resistenz) Molekulare Diagnostik (Faktor-2-Prothrombin-G20210A-Polymorphismus, Faktor-V-Leiden-G1691A-Polymorphismus)	ACOG: nein RCOG: ja (Faktor-V-Leiden-G1691A-Polymorphismus)	wahrscheinlich
Numerische oder strukturelle chromosomale Aberrationen (am häufigsten: balancierte Translokationen)	Karyotypisierung beider Partner	ACOG: ja RCOG: ja	gesichert

ACOG: American College of Obstetrics and Gynecology, RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynecologists, HSK: Hysteroskopie, US: Ultraschall, PCOS: Polyzystisches Ovarsyndrom, bHST: basaler Hormonstatus, oGTT: oraler Glukosetoleranztest, EM: Endometrium, TRH: Thyreotropin-Releasing-Hormon, TPO: Thyreoperoxidase, Ig: Immunglobulin, Ak: Antikörper, aPC: aktiviertes Protein C

Bei häufig gleichzeitig bestehender sekundärer Sterilität ist weiters ein Spermogramm des Partners erforderlich. Das Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) empfiehlt bei Paaren mit der Diagnose eines AH die Karyotypisierung des Schwangerschaftsprodukts bei neuerlichem Abort [2].

In etwa der Hälfte der Betroffenen lässt sich eine spezifische Ursache und/oder assoziierte Pathologie der Aborte diagnostizieren. In Tabelle 2 sind die therapeutischen Möglichkeiten bei AH sowie eine evidenzbasierte Beurteilung der einzelnen Interventionen zusammengefasst [1–6].

Auch wenn die zugrunde liegenden Einzelmechanismen noch nicht vollständig geklärt sind, stellen immunologische Faktoren wahrscheinlich die häufigste Ursache des AH dar und werden auch bei den 50 % der Paare angenommen, bei welchen trotz umfassender diagnostischer Abklärung keine spezifische Ursache gefunden werden kann [5, 9].

Während der Schwangerschaft erlaubt das exakte Zusammenspiel einer Vielzahl immunomodulatorischer Prozesse dem Embryo/Feten, die Abstoßungsreaktion durch das mütterliche Immunsystem zu überwinden. Die Balance zwischen den verschiedenen T-Helferzell- (Th-) Subpopulationen stellt dabei

eine wesentliche Voraussetzung für eine erfolgreiche Schwangerschaft dar. Nach Eintritt einer Schwangerschaft kommt es physiologischerweise zu einem Shift in Richtung einer T-Helferzellen- (Th2-) dominanter Immunlage, welche dem Embryo, der als „semiallogenes Transplantat“ väterliche Antigene exponiert, das Überleben im mütterlichen Organismus ermöglicht. Frauen mit AH zeigen dagegen eine Balanceverschiebung des Th1/Th2-Verhältnisses zugunsten einer Th1-betonten, proinflammatorischen, zytotoxisch dominierten Immunlage, welche mit einem positiven Ausgang der Schwangerschaft kaum vereinbar ist [10, 11]. Für diese Fälle existieren derzeit diverse – größtenteils experimentelle – Therapieansätze [5, 12].

Grundsätzlich sollte – unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache für die Aborte – bereits präkonzeptionell eine Prophylaxe mit Folsäure und Jodid begonnen werden [13]. In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass die intensive Betreuung des Paares („Tender Loving Care“) in Form psychologischer Begleitung und medizinischer Beratung durch mit der Problematik vertraute Ärzte die Lebendgeburtenrate zu steigern vermag. Andererseits unterstreicht dies auch die Notwendigkeit, jeglichen neuen Therapieansatz placebokontrolliert zu evaluieren.

Tabelle 2: Therapeutische Optionen bei Frauen mit Abortus habitus (AH)

Ätiologische/assozierte Faktoren	Therapeutische Option	Evidenzniveau
Anatomische Faktoren Hormonelle Faktoren	• Operative HSK • Progesteronsubstitution • CC/Metformin/LOD • Jodid/Euthyrox®/Thyrex® • Dostinex®	III Ia (Progesteron) [7] Ib (Jod – für Abort) IV (CC, Metformin, LOD Euthyrox®/Thyrex®, Dostinex®)
Störungen des Folsäurestoffwechsels	Folsäure	III
Infektionen	Antibiotische/antimykotische Therapie	IV Ib (Vermeidung von Frühgeburten) [8]
Antiphospholipidsyndrom	Heparin + ASS	Ib
Andere Gerinnungsstörungen	Heparin	Ib
Numerische oder strukturelle chromosomale Aberrationen	• „Counselling“, „Supportive Care“ • Pränatale Diagnostik • Präimplantationsdiagnostik oder Eizellspende (in Österreich verboten!)	III („Supportive Care“)

HSK: Hysteroskopie, LSK: Laparoskopie, PCOS: Polyzystisches Ovarsyndrom, CC: Clomiphen-Citrat, LOD: Laparoscopic Ovarian Drilling („Stichelung“), ASS: Acetylsalicylsäure
 Evidence Levels (nach RCOG):
 • Ia: Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien
 • Ib: Daten zumindest einer randomisierten Studie
 • IIa: Daten zumindest einer kontrollierten, nichtrandomisierten Studie
 • IIb: Quasi-experimentelle Daten
 • III: Nichtexperimentelle Studien, beschreibende Vergleichsstudien, Fallberichte
 • IV: Expertenmeinung, klinische Erfahrung

Derzeit wird an der Universitäts-Frauenklinik des AKH Wien im Rahmen einer doppelblind, prospektiv-randomisiert, placebo-kontrolliert durchgeführten Multicenter-Studie untersucht, ob orale Dydrogesteron-gabe durch Induktion des Th1/Th2-Shifts signifikant zum Erhalt einer Schwangerschaft beiträgt, wofür aus Tierexperimenten und ersten Studien am Menschen bereits vielversprechende Daten existieren [14, 15].

Da in rezenten Publikationen der positive Effekt von Kortison und ThromboAss® bei Frauen mit idiopathischem AH beschrieben ist [16], wurde in den vergangenen Jahren in Form einer klinischen Studie am AKH der Effekt einer Kombinationstherapie bestehend aus Duphaston® 10 mg 2 × 1, Aprednison® 5 mg 4 × 1 abends, Folsan® 0,4 mg 1 × 1, ThromboAss® 100 mg 1 × 1 und Ulsal® 150 mg 1 × 1 untersucht. Unter dieser bereits präkonzeptionell begonnenen Kombinationstherapie konnte die Lebendgeburtenrate signifikant erhöht werden (77 % im Vergleich zu 35 % in einer Kontrollgruppe ohne Therapie) [17].

Aufgrund der Annahme, dass immunologische Faktoren in die Vorgänge der Frühschwangerschaft essentiell involviert sind, wurden in den vergangenen Jahren diverse Immuntherapien – wie die intravenöse Verabreichung von Immunglobulinen, die Immunisierung mit paternalen Leukozyten oder die Verabreichung von Immunstimulantien (Leukonorm®) durchgeführt. Da hier bis dato die Ergebnisse entweder eindeutig negativ sind oder qualitativ hochwertige

Studien ausstehen, diese Therapien aber mit schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Infektionen oder allergischen Reaktionen bis hin zu anaphylaktischem Schock assoziiert sein können, sollten diese Therapieformen ausschließlich im Kontext klinischer Studien zum Einsatz kommen [1–6].

LITERATUR:

1. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG practice bulletin. Management of recurrent early pregnancy loss. Number 24, February 2001. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78: 179–90.
2. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The investigations and treatment of couples with recurrent miscarriage. Guideline No. 17, revised May 2003.
3. Porter T, Scott JR. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19: 85–101.
4. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006; 9: 2216–22.
5. Clark DA, Coulan CB, Daya S, Chaouat G. Unexplained sporadic and recurrent miscarriage in the new millennium: a critical analysis of immune mechanisms and treatments. *Hum Reprod Update* 2001; 5: 501–11.
6. Christiansen OB, Andersen AMN, Bosch E, Daya S, Delves PJ, Hviid TV, Kuttah WH, Laird SM, Li TC, van der Ven K. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2005; 83: 821–39.
7. Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JAK. Progesterone for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD003511.
8. Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ* 2004; 329: 371.



Univ.-Prof. Dr. med. Clemens Tempfer

Geboren 1968 in Wien. Von 1988 bis 1994 Medizinstudium an der Universität Wien. 1994 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für funkt. Pathologie, Abt. Immunologie, der Universität Wien. Von 1994 bis 1995 Ausbildung an der Abteilung für Allgem. und Orthopädi. Chirurgie am Evang. Krankenhaus Wien-Währing. Von 1995 bis 1997 Assistent an der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Univ.-Frauenklinik Wien. 1998 Rotation an die Univ.-Klinik für Innere Medizin, Abt. f. Onkologie. Von 1998 bis 1999 Fellow, Dept. of Obstetrics and Gynecology, Div. of Maternal-Fetal Medicine and Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas. 2000 Habilitation im Fach Gynäkologie und Geburtshilfe. 2000 bis 2004 Geschäftsführender Oberarzt der Universitätsfrauenklinik Freiburg, Deutschland. Seit 2004 UFK Wien. Seit 2005 Stellvertretender Abteilungsleiter der klinischen Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung. Mitglied nationaler und internationaler Fachgesellschaften, Träger zahlreicher Auszeichnungen, als Reviewer von nationalen und internationalen Fachzeitschriften tätig.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Clemens Tempfer
Klinische Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung
Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: clemens.tempfer@meduniwien.ac.at

9. Menge S, Müller-Lantzsch C, Keck C, Tempfer C. Habituelter Abort – ein aktueller Überblick über Ursachen und therapeutische Möglichkeiten. *Geburtsh Frauenheilk* 2004; 64: 574–83.
10. Clark DA, Arck PC, Chaouat G. Why did your mother reject you? Immunogenetic determinants of the response to environmental selective pressure expressed at uterine level. *Am J Reprod Immunol* 1999; 41: 5–22.
11. Wegmann TG. The cytokine basis for cross-talk between the maternal immune and reproductive systems. *Curr Opin Immunol* 1990; 2: 765–9.
12. Li TC. Guidelines for practioners. Recurrent miscarriage: principles of management. *Hum Reprod* 1998; 13: 478–82.
13. Reznikoff-Etievant MF, Zittoun J, Vaylet C, Pernet P, Milliez J. Low vitamin B12 level as risk factor for very early recurrent abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 104: 156–9.
14. El-Zibdeh MY. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. *J Steril Biochem Mol Biol* 2005; 97: 431–4.
15. Gruber CJ, Huber JC. The role of dydrogesterone in recurrent (habitual) abortion. *J Ster Biochem Mol Biol* 2005; 97: 426–30.
16. Reznikoff-Etievant MF, Cayol V, Zou GM, Abuaf N, Robert A, Johanet C, Milliez J. Habitual abortions in 678 healthy patients: investigation and prevention. *Hum Reprod* 1999; 14: 2106–9.
17. Tempfer CB, Kurz C, Bentz EK, Unfried G, Walch K, Czizek U, Huber JC. A combination treatment of prednisone, aspirin, folate, and progesterone in women with idiopathic recurrent miscarriage: a matched-pair study. *Fertil Steril* 2006; 86: 145–8.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung