



Diagnostik und Therapie beim wiederholten Spontanabort

Autoren

DGGG Leitlinienprogramm



Federführende Autoren:

Prof. Dr. Bettina Toth (Heidelberg)

Prof. Dr. Wolfgang Würfel (München)

Mitglieder der Arbeitsgruppe:

PD Dr. Michael Bohlmann (Lübeck)

Prof. Dr. med. Gabriele Gillesen-Kaesbach (Lübeck)

Prof. Dr. med. Frank Nawroth (Hamburg)

Dr. med. Nina Rogenhofer (München)

Prof. Dr. med. Clemens Tempfer (Herne)

PD. Dr. Tewes Wischmann (Heidelberg)

Prof. Dr. med. Michael von Wolff (Bern, CH)



Beteiligte Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische
Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
(DGGEF)

Arbeitsgemeinschaft für Immunologie in
Gynäkologie und Geburtshilfe (AGIM)



Erstellung der LL unter Einbeziehung von:

- ESHRE Leitlinie von 2006
- Richtlinien des Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG 2011)
- Richtlinien des American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG 2001)
- Richtlinien des American College of Reproductive Medicine (2008)



WHO-Definition WSA:

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 WSA:

zwei konsekutive Aborte

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



- Chromosomenstörungen sind bei etwa 3 % der betroffenen Paare nachweisbar; wenn Totgeburt vorlag oder ein Kind mit Fehlbildungen geboren wurde liegt die Inzidenz bei ca. 5%.
- Häufig Nachweis einer Robertson'schen Translokation (die akrozentrischen Chromosomen 13,14,15,21 und 22 betreffend) und reziproken Translokationen.
- In 2/3 der Fälle Mutter Trägerin der Translokation, in 1/3 Vater.



- Vor jeder genetischen Diagnostik muss entsprechend dem Gendiagnostikgesetz eine Aufklärung über die geplante Untersuchung durch eine/n Facharzt/ärztin für Humangenetik oder eine/n entsprechend qualifizierte/n Arzt oder Ärztin erfolgen.



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



- 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.



Risikofaktoren für WSA:

- Schilddrüsenautoantikörper und Hypothyreose
- Adipositas



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



- Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von TG- und TPO-AK und dem Auftreten von (frühen) WSA.
- Antinukleäre Antikörper (ANA) geben einen (unspezifischen) Hinweis auf eine autologe Aktivierung des Immunsystems.



Definition Antiphospholipid-Syndrom:

≥ 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
ODER

Anti-β2-GPI – Ak (IgM, IgG) hohe Titer ODER

Lupus antikoagulans



- Eine generelle Untersuchung auf hereditäre Thrombophilien wird bei Frauen mit WSA in den internationalen Leitlinien (ASRM, Bates, RCOG) aufgrund der uneinheitlichen Datenlage nicht (mehr) empfohlen.
- Untersuchung auf hereditäre Thrombophilien bei positiver Eigen- oder Familienanamnese für Thromboembolien (VTE) sinnvoll



- Abgestuftes Diagnostik-Konzept der Deutschen Leitlinie: Antithrombin-Aktivität, APC-Resistenz und molekulargenetischer Ausschluss einer Prothrombin-Mutation bei Frauen mit wiederholten Aborten
- Bei positiver Eigen- oder Familienanamnese für Thromboembolien zusätzlich Bestimmung von Protein S und C- Aktivitäten, Faktor VIII, Homocystein



Kriterien für WSA erfüllt + Ausschluss

- genetischer
- anatomischer
- endokriner
- immunologischer
- hämostaseologischer Faktoren

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



Keine ursächliche Therapie möglich

- Präimplantationsdiagnostik: derzeit Datenlage noch uneinheitlich bezüglich Verbesserung der Lebendgeburtenrate
- Samenspende im Gegensatz zur Eizellspende in Deutschland erlaubt

Therapie: Anatomie

DGGG Leitlinienprogramm



- Septumresektion

Therapie: Mikrobiologie

DGGG Leitlinienprogramm



- Derzeit keine Therapieempfehlung



- Optimierung des TSH-Wertes (Senkung unter 2,5 mU/L)



Antiphospholipid-Syndrom:

Niedermolekulares Heparin (NMH) und Aspirin 100 ab positivem Schwangerschaftstest bis mind. 6 Wochen pp (NMH) bzw. bis zur 32. SSW (Aspirin)



- Keine generelle Heparinisierung bei fehlendem Nachweis einer mütterlichen Thrombophilie
- Heparinisierung aus mütterlicher Indikation bei spezieller Risikosituation (Antithrombin-Mangel, homozygote Faktor V Leiden Mutation, compound heterozygoter Faktor V Leiden und Prothrombin-Mutation) gerechtfertigt
- Bei positiver Eigenanamnese für VTE: Heparinisierung in Schwangerschaft und Wochenbett
- Bei positiver Familien- aber unauffälliger Eigenanamnese für VTE und fehlendem Thrombophilie-Nachweis nicht durchgängig gerechtfertigt



KEINE Therapieempfehlung

- Lebendgeburtenrate (LBR) **OHNE** Therapie: 35-85%
- **KEIN** therapeutischer Effekt von:
 - ASS vs. Plazebo
 - Enoxaparin vs. Plazebo
 - Nadroparin vs. Plazebo (Kaandorp 2009, 2010)



- **Genetik:** Chromosomenanalyse bei beiden Eltern, humangenetische Beratung bei auffälligem Karyotyp eines Elternteiles; die Chromosomenanalyse aus Abortmaterial kann den betroffenen Eltern bei der Bewältigung des Abortgeschehens helfen
- **Anatomie:** diagnostische Hysteroskopie zum Ausschluss eines Uterus septus, intracavitärer Polypen und Myomen
- **Mikrobiologie:** kein generelles mikrobiologisches Screening. Im Rahmen einer erneuten Schwangerschaft sollten bei WSA-Patientinnen bei geringstem Verdacht auf eine vaginale Infektion eine adäquate Abklärung und Therapie in die Wege geleitet werden.
- **Endokrinologie:** Zyklusanamnese zum Ausschluss deutlich verkürzter Lutealphasen; Ausschluss einer Hyper- oder Hypothyreose sowie einer Autoimmunthyreoiditis.



- **Psychologie:** Routinemäßig sollte eine gezielte Exploration des emotionalen Erlebens der WSA durch die Patientin (speziell bezüglich Vorliegen von Schuldgefühlen) und Abklärung der sozialen Ressourcen (Partnerschaft, Freunde und Familie) durchgeführt werden. Gegebenenfalls kann eine Information über psychosoziale Beratungsmöglichkeiten, Selbsthilfegruppen und Internetforen erfolgen
- **Immunologie:** Ausschluss eines Antiphospholipid-Syndroms
- **Gerinnung:** bei Risiken in der Familien- und Eigenanamnese: komplettes Thrombophilie-Screening (FVL-, PT-Mutation, Protein C-, Protein S-, AT-Mangel, Homocysteinspiegel, Faktor VIII), ohne Vorliegen von thrombophilen Risikofaktoren: Bestimmung von Antithrombin, APC-Resistenz und Prothrombin-(G20210A) Mutation



- **Genetik:** Polkörperdiagnostik oder Präimplantationsdiagnostik bei bekannten genetischen Auffälligkeiten des betroffenen Paares.
- **Anatomie:** Resektion eines uterinen Septums, Entfernung von Polypen
- **Mikrobiologie:** -
- **Endokrinologie:** 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. keine Empfehlung zur Gabe von Metformin



- **Psychologie:** Empathischer und entlastender Umgang mit der Patientin (und ihrem Partner) im Sinne des „Patient-centered care“. Während einer laufenden Schwangerschaft sollte auch eine hochfrequente Kontaktaufnahme durch die Patientin mit WSA möglich sein.
- **Immunologie:** Gabe von niedermolekularem Heparin und Aspirin bei Antiphospholipid-Syndrom.
- **Gerinnung:** niedermolekulares Heparin bei Protein C-, Protein S-Mangel, FVL-Mutation, PT-Mutation aus maternaler Indikation erwägen; Vorstellung Hämostaseologe/in bei qualitativem oder quantitativem Antithrombin-Mangel