

Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten. Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG (S2k-Niveau, AWMF-Registernummer 015/050)

Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050)



Autoren

Bettina Toth¹, Wolfgang Würfel², Michael Bohlmann³, Johannes Zschocke⁴, Sabine Rudnik-Schöneborn⁴, Frank Nawroth⁵, Ekkehard Schleußner⁶, Nina Rogenhofer⁷, Tewes Wischmann⁸, Michael von Wolff⁹, Katharina Hancke¹⁰, Sören von Otte¹¹, Ruben Kuon¹², Katharina Feil¹, Clemens Tempfer¹³

Institute

- 1 Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich
- 2 Kinderwunsch Centrum München, München
- 3 Universitätsfrauenklinik Mannheim, Mannheim
- 4 Zentrum für Medizinische Genetik, Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich
- 5 Amedes, Hamburg
- 6 Klinik für Geburtsmedizin, Uniklinikum Jena, Jena
- 7 Klinikum der Universität München – Frauenklinik Maistraße, München
- 8 Institut für Medizinische Psychologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg
- 9 Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern, Bern, Schweiz
- 10 Klinik für Frauenheilkunde, Universitätsklinikum Ulm, Ulm
- 11 Kinderwunschzentrum, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel
- 12 Universitäts-Frauenklinik Heidelberg, Heidelberg
- 13 Universitätsfrauenklinik, Ruhr-Universität Bochum, Bochum

Schlüsselwörter

wiederholter Spontanabort, Inzidenz, Diagnose, Therapie, Empfehlungen

Key words

recurrent miscarriage, incidence, diagnosis, therapy, recommendations

eingereicht 3.2.2018

revidiert 5.3.2018

akzeptiert 6.3.2018

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0586-4568>
Geburtsh Frauenheilk 2018; 78: 364–381 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Prof. Bettina Toth
Klinik für Gynäkologische Endokrinologie
und Reproduktionsmedizin, Universität Innsbruck
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck, Österreich
Bettina.toth@i-med.ac.at

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel Offizielle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG) und der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). Ziel der Leitlinie ist es, die Diagnostik und Therapie des wiederholten Spontanaborts (WSA) anhand der aktuellen Literatur sowie der Erfahrung der Mitglieder der Leitlinienkommission evidenzbasiert zu standardisieren.

Methoden Anhand der internationalen Literatur entwickelten die Mitglieder der beteiligten Fachgesellschaften in einem formellen Prozess einen Konsensus. Empfehlungen und Statements der Leitlinie wurden in einem formalen Prozess (DELPHI-Prozess, Konsenstreffen mit moderiertem Abstimmungsprozess) erarbeitet und konsentiert.

Empfehlungen Es wurden Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Paaren mit WSA anhand der internationalen Literatur erarbeitet. Insbesondere wurde auf die bekannten Risikofaktoren wie chromosomale, anatomische, endokrinologische, gerinnungsphysiologische, psychologische, infektiologische und immunologische Störungen eingegangen.

ABSTRACT

Purpose Official guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (DGGG), the Austrian Society of Gynecology and Obstetrics (ÖGGG) and the Swiss Society of Gynecology and Obstetrics (SGGG). The aim of this guideline was to standardize the diagnosis and treatment of couples with recurrent miscarriage (RM). Recommendations were based on the current literature and the views of the involved committee members.

Methods Based on the current literature, the committee members developed the statements and recommendations of this guideline in a formalized process which included DELPHI rounds and a formal consensus meeting.

Recommendations Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with RM were compiled based on the international literature. Specific established risk factors such as chromosomal, anatomical, endocrine, hemostatic, psychological, infectious and immunological disorders were taken into consideration.

I Leitlinieninformationen

Leitlinienprogramm

Informationen hierzu finden Sie am Ende der Leitlinie.

Zitierweise

Recurrent miscarriage: diagnostic and therapeutic procedures. Guideline of the DGGG, ÖEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050). Geburtsh Frauenheilk 2018; 78: 364–381

Leitliniendokumente

Die vollständige Langfassung, eine Kurzfassung und eine DIA-Version dieser Leitlinien sowie eine Aufstellung der Interessenkonflikte aller Autoren befinden sich auf der Homepage der AWMF: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-050.html>

Leitliniengruppe

Siehe ▶ **Tab. 1**.

▶ **Tab. 1** Die folgenden Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften/Organisationen/Vereine haben Interesse an der Mitwirkung bei der Erstellung des Leitlinientextes und der Teilnahme an der Konsensuskonferenz bekundet und Vertreter für die Konsensuskonferenz benannt.

Autor/Autorin Mandatsträger/In	Arbeitsgemeinschaft/Fachgesellschaft/Organisation/Verein
koordinierende Leitlinienautoren:	
Prof. Dr. Bettina Toth	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF)
Prof. Dr. Clemens Tempfer	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)
weitere Leitlinienautoren:	
Prof. Dr. Wolfgang Würfel	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF)
Prof. Dr. M. Bohlmann	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) Arbeitsgemeinschaft Immunologie in der DGGG (AGIM)
Prof. Dr. J. Zschocke	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH)
Prof. Dr. S. Rudnik-Schöneborn	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH)
Prof. Dr. E. Schleußner	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V. (DEGUM)
PD Dr. N. Rogenhofer	Arbeitsgemeinschaft Immunologie in der DGGG (AGIM)
Prof. Dr. T. Wischmann	Deutsche Gesellschaft für Kinderwunschberatung (BKID)
Prof. Dr. M. von Wolff	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)
Prof. Dr. K. Hancke	Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)
PD Dr. S. von Otte	Berufsverband der Frauenärzte, BVF

Verwendete Abkürzungen

AK	Antikörper
ANA	antinukleäre Antikörper
ASS	Acetylsalicylsäure
APL	Antiphospholipid
APS	Antiphospholipid-Syndrom
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
FVL	Faktor-V-Leiden
G-CSF	Granulocyte-Colony stimulating Factor; dt. Granulozytenkolonie stimulierender Faktor
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage-Colony stimulating Factor; dt. Granulozyten-Monozyten-Kolonie stimulierender Faktor
ivIgG	intravenöse Immunglobuline
LGR	Lebendgeburtenrate
NMH	niedermolekulare Heparine
PCO	polyzystische Ovarien
PGS	Preimplantation genetic Screening
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
PT	Prothrombin
SSW	Schwangerschaftswoche
VTE	venöse Thromboembolie
WSA	wiederholter Spontanabort

II Leitlinienverwendung

Fragestellung und Ziele

Ziel der vorliegenden Leitlinie ist es, die Diagnostik und Therapie von wiederholten Spontanaborten (WSA) anhand der aktuellen Literatur evidenzbasiert zu standardisieren.

Versorgungsbereich

Ambulanter und/oder stationärer Versorgungsbereich

Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an Frauenärztinnen und -ärzte sowie humangenetisch, psychotherapeutisch, labormedizinisch, hämostaseologisch, internistisch und allgemeinmedizinisch tätige Kolleginnen und Kollegen und andere Angehörigen von Berufsgruppen, die mit der Betreuung von Patientinnen mit WSA befasst sind. Patientenzielgruppe: Paare mit WSA

Verabschiedung und Gültigkeitsdauer

Die Gültigkeit dieser Leitlinie wurde durch die Vorstände/Verantwortlichen der beteiligten medizinischen Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften, Organisationen und Vereine sowie durch den Vorstand der DGGG, SGGG, OEGGG sowie der DGGG/OEGGG/SGGG-Leitlinienkommission im Januar 2018 bestätigt und damit in ihrem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer vom 01.02.2018 bis 31.01.2021. Diese Dauer ist aufgrund der inhaltlichen Zusammenhänge geschätzt. Bei dringendem Bedarf kann eine Leitlinie früher aktualisiert werden, bei weiterhin aktuellem Wissensstand kann ebenso die Dauer verlängert werden.

III Methodik

Grundlagen

Aufgrund der komplexen biologischen Vorgänge im Rahmen von WSA und der Heterogenität der zu diesem Thema publizierten Studien besteht eine weit verbreitete Unsicherheit bez. der individuell optimalen Diagnose und Therapie von Frauen mit WSA. Daher erscheint eine aktualisierte Leitlinie auf S2k-Niveau zur Verbesserung der Versorgungsqualität sinnvoll. Die Zielorientierung der Leitlinie beinhaltet die Information und Beratung von Frauen mit WSA über sinnvolle diagnostische Maßnahmen und evidenzbasierte Therapiestrategien. Darüber hinaus sollen die Empfehlungen der Leitlinie Grundlage zur interdisziplinären Entscheidungsfindung sein.

Grundlage des Leitlinientextes bildete die im Jahr 2013 publizierte S1-Leitlinie „Diagnostik und Therapie beim wiederholten Spontanabort“ (AWMF 015/050) und eine aktuelle Literaturrecherche (Stand September 2017). Im Folgenden wurde die relevante Literatur mit Unterstützung der Diplomandin Eva Preisl sowie Dr. Katharina Feil, beide Universitätsklinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Innsbruck, den jeweiligen Kapiteln zugeordnet. Anhand der einzelnen Kapitel wurde eine zusammenhängende Rohfassung erstellt, welche dann im gemeinsamen Vorab-Konsens bearbeitet wurde. Aus diesem Text wurden Statements und Empfehlungen im Sinne von eindeutigen Handlungsanweisungen extrahiert. Anschließend zirkulierte der so überarbeitete Text erneut unter allen Mitgliedern des Leitlinienkomitees. Diese machten wiederholt Änderungsvorschläge für den Text und stimmten abschließend dem finalen Manuskript zu.

Diese Leitlinie entspricht der Stufe: S2k

Empfehlungsgraduierung

Da keine systematische Recherche, Selektion, Bewertung und Synthese der Evidenzgrundlage erfolgte, wurden keine Evidenzniveaus beschrieben. Die Empfehlungen wurden wie folgt graduert (► **Tab. 2**):

► **Tab. 2** Empfehlungen anhand der aufgeführten Syntax.

Beschreibung	Syntax
starke Empfehlung	soll
Empfehlung	sollte
Empfehlung offen	kann

Statements

Sollten fachliche Aussagen nicht als Handlungsempfehlungen, sondern als einfache Darlegung Bestandteil dieser Leitlinie sein, werden diese als „Statements“ bezeichnet. Bei diesen Statements ist die Angabe von Evidenzgraden nicht möglich.

Konsensusfindung und Konsensusstärke

Die Statements und Empfehlungen wurden während dreier Konsensuskonferenzen interdisziplinär abgestimmt. Bei diesen Konsensuskonferenzen, die am 20.04.2017, am 06.06.2017 und am 19.09.2017 in München stattfanden, wurden die Statements und Empfehlungen der Leitlinie diskutiert und abschließend nach einem moderierten, formalen Konsensverfahren gemeinsam konsentiert. Das Konsentierungsprotokoll kann auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden.

Die Erstellung dieser Leitlinie erfolgte unter besonderer Berücksichtigung der bisherigen Empfehlungen (erste Erstellung der Leitlinie 2006, Überarbeitungen 2008 und 2013), den Empfehlungen der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE 2017), des Royal College of Obstetricians and Gynecologists [1], des American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG 2002) [2] und der American Society for Reproductive Medicine (ASRM 2012) [3].

Im Rahmen einer strukturellen Konsensusfindung (S2k/S3-Niveau) stimmen die berechtigten Teilnehmer der Sitzung die ausformulierten Statements und Empfehlungen ab. Hierbei kann es zu signifikanten Änderungen von Formulierungen etc. kommen. Abschließend wird abhängig von der Anzahl der Teilnehmer eine Stärke des Konsensus ermittelt (► **Tab. 3**).

► **Tab. 3** Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung.

Symbolik	Konsensusstärke	prozentuale Übereinstimmung
+++	starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
++	Konsens	Zustimmung von > 75–95% der Teilnehmer
+	mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50–75% der Teilnehmer
–	kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

Expertenkonsens

Wie der Name bereits ausdrückt, sind hier Konsensusentscheidungen speziell für Empfehlungen/Statements ohne vorige systemische Literaturrecherche (S2k) oder aufgrund von fehlenden Evidenzen (S2e/S3) gemeint. Der zu benutzende Expertenkonsens

(EK) ist gleichbedeutend mit den Begrifflichkeiten aus anderen Leitlinien wie „Good Clinical Practice“ (GCP) oder „klinischer Konsensuspunkt“ (KKP). Die Empfehlungsstärke graduiert sich gleichermaßen wie bereits im Kapitel Empfehlungsgraduierung beschrieben ohne die Benutzung der aufgezeigten Symbolik, sondern rein semantisch („soll“/„soll nicht“ bzw. „sollte“/„sollte nicht“ oder „kann“/„kann nicht“).

IV Leitlinie

1 Einleitung

Die Begleitung von Paaren mit WSA ist eine diagnostische und therapeutische Herausforderung, da nur wenige Ursachen für das Auftreten von WSA bekannt sind und bei einem Großteil der Betroffenen kein Risikofaktor identifiziert werden kann.

2 Inzidenz und Definition

Etwa 1 bis 3% aller Paare im reproduktionsfähigen Alter erleben den wiederholten Verlust einer Schwangerschaft [4]. Eine Fehlgeburt ist der Verlust einer Schwangerschaft vom Beginn der Konzeption bis zur 24. Schwangerschaftswoche (SSW) bzw. bei einem Gewicht des Fetus < 500 g [5]. Die World Health Organization-(WHO-)Definition des wiederholten Spontanaborts lautet: „drei und mehr konsekutive Fehlgeburten vor der 20. SSW“ [5]. Die amerikanische Fachgesellschaft (ASRM) definiert bereits das Vorkommen von 2 konsekutiven Aborten als WSA [3, 6]. Diese Definition erhöht die Inzidenz des WSA auf bis zu 5% aller Paare im reproduktionsfähigen Alter [7]. In der vorliegenden Leitlinie dient die WHO-Definition (≥ 3 konsekutive Spontanaborte) als Grundlage für die Empfehlung der diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen.

Falls noch keine Lebendgeburt stattgefunden hat, spricht man von primären WSA, nach einer stattgehabten Lebendgeburt von sekundären WSA [8]. Eine andere Unterteilung, welche sich auf den Ablauf der Fehlgeburten bezieht, unterteilt nach wiederholten embryonalen Schwangerschaftsverlusten (Abortivei) und fetalen Schwangerschaftsverlusten (sonografisch nachweisbare Herzaktion bzw. histologisch nachweisbarer Embryo) [3].

Das Wiederholungsrisiko von Fehlgeburten schwankt in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren erheblich. Dabei nimmt neben dem Alter der Patientin auch die Anzahl der vorangegangenen Aborte Einfluss. ► **Tab. 4** zeigt die Daten einer retrospektiven Registerstudie [9].

► **Tab. 4** Wiederholungsrisiko von Fehlgeburten in Abhängigkeit vom maternalen Alter und der Anzahl vorangegangener Aborte nach Nybo-Andersen et al. [9].

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%

3 Diagnose und Therapie relevanter Risikofaktoren

3.1 Lebensstil und Verhalten

3.1.1 Stress

Einige Studien deuten darauf hin, dass Stress während der Schwangerschaft möglicherweise mit einem erhöhten Risiko eines ungünstigen Schwangerschaftsverlaufs assoziiert ist. Eine Fallkontrollstudie an 45 Patienten mit WSA schlussfolgerte, dass die Stressniveaus im Vergleich zu 40 Kontrollpatientinnen höher sind [10]. Dies konnte ebenfalls in einer Studie mit 301 WSA-Patientinnen (definiert als ≥ 3 Aborte) im Vergleich zu Frauen mit Kinderwunsch nachgewiesen werden [11]. Nach aktueller Datenlage kann aufgrund der geringen Fallzahl der Studien nicht geschlossen werden, dass das Abortrisiko durch Stress erhöht wird.

3.1.2 Koffeinkonsum

Wenige Beobachtungsstudien zeigen eine dosisabhängige Beziehung zwischen Koffeinaufnahme und spätem Schwangerschaftsverlust [12]. Eine größere Fallkontrollstudie konnte ebenfalls einen Effekt der Koffeinaufnahme auf frühe Fehlgeburten nachweisen [13]. Eine weitere retrospektive Fallkontrollstudie demonstrierte eine signifikante Steigerung des Risikos für WSA durch Koffeinkonsum während der perikonzeptionellen Phase und in der frühen Schwangerschaft. Eine lineare Assoziation zwischen der Höhe der Koffeinaufnahme und dem Risiko für WSA konnte gezeigt werden [14].

3.1.3 Nikotin- und Alkoholkonsum

Zwischen Nikotinkonsum und einem ungünstigen geburtshilflichen sowie neonatalem Verlauf wie z. B. Eileiterschwangerschaft, Totgeburt, Placenta praevia, Frühgeburt, geringes Geburtsgewicht und angeborene Fehlbildungen, besteht eine starke Assoziation. Eine Einstellung des Rauchens ist somit allen Schwangeren zu empfehlen [15]. Der Einfluss des Rauchens bzw. einer Beendigung des Rauchens auf das Risiko für WSA ist unklar. In einer retrospektiven Studie wurden 326 WSA-Patientinnen mit 400 Kontrollpatientinnen mit wenigstens einer Lebendgeburt verglichen. Es zeigte sich, dass bereits Passivrauchen das Risiko für WSA signifikant erhöhte [16]. Eine weitere Arbeit kommt zum Ergebnis, dass mütterlicher Nikotin-, Alkohol- oder auch Kaffeeconsum nicht mit einer erhöhten Eintrittswahrscheinlichkeit für WSA assoziiert ist [17].

Eine prospektive Studie, die den Einfluss des paternalen Rauchens auf das Abortrisiko bewertete, untersuchte 526 Paare und konnte nachweisen, dass bei starkem Tabakkonsum (> 20 Zigaretten täglich) ein größeres Risiko für einen frühen Abort besteht. Starkes Rauchen (mehr als 20 Zigaretten täglich) zeigte einen signifikant größeren Effekt als moderates Rauchen (< 20 Zigaretten täglich) [18]. Studien zum Effekt einer Beendigung des Rauchens auf die Chance einer Lebendgeburt bei WSA-Paaren liegen nicht vor.

3.2 Genetische Faktoren

3.2.1 Chromosomenstörungen

Die häufigste Ursache für Spontanaborte stellen embryonale/fetale Chromosomenaberrationen dar [19, 20]. Je früher ein Abort eintritt, desto wahrscheinlicher ist das Vorliegen einer embryonalen/

fetalen Chromosomenstörung [21]. Mit zunehmendem mütterlichen Alter steigt das Risiko für embryonale/fetale Trisomien aufgrund von Chromosomenaberrationen. Am häufigsten zeigt sich bei Aborten die Trisomie 16, gefolgt von der Trisomie 22. Triploidien finden sich bei etwa 15% der zytogenetisch auffälligen Aborte. Eine Monosomie X ist für etwa 20% der Aborte im 1. Trimenon verantwortlich. Für die Monosomie X, Polyploidien und strukturelle Chromosomenaberrationen ist kein Zusammenhang mit dem mütterlichen Alter erkennbar [22]. Bei Paaren mit 2 oder mehr Aborten lässt sich in etwa 4% bis 5% der Fälle bei einem Partner eine balancierte Chromosomenaberration nachweisen [23]. Bei knapp einem Prozent der Schwangerschaften ist mit einem unbalancierten Chromosomensatz in der Pränataldiagnostik oder nach Geburt zu rechnen [24, 25].

Konsensbasierte Empfehlung 3-2.E1

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

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

Der Anteil der Aborte, bei denen keine entsprechende Analyse mehr möglich ist, liegt bei ca. 18% für die klassische Chromosomenanalyse und bei ca. 5% für eine Array-Analyse [26]. Insgesamt können durch molekularzytogenetische Analysen nur in etwa 5% der Fälle zusätzliche Chromosomenaberrationen detektiert werden, sodass ein routinemäßiger Einsatz der Array-Analyse zur Klärung von Abortursachen derzeit nicht sinnvoll ist [26].

Konsensbasierte Empfehlung 3-2.E2

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Nachweis einer strukturellen Chromosomenstörung im Abortmaterial soll eine zytogenetische Untersuchung beider Partner erfolgen. Das Ergebnis soll im Rahmen einer genetischen Beratung entsprechend der nationalen gesetzlichen Regelungen durch Beratung durch einen Facharzt/ärztin für Humangenetik oder einen Arzt/Ärztin mit entsprechender Qualifikation mitgeteilt werden.

Konsensbasiertes Statement 3-2.S1

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Wird bei einem der Partner eine balancierte Chromosomenveränderung nachgewiesen, erhöht sich in Abhängigkeit von den beteiligten Chromosomen das Risiko für Aborte oder für die Geburt eines Kindes mit einer Chromosomenstörung. Hieraus ergeben sich Konsequenzen für das Angebot einer pränatalen Diagnostik in weiteren Schwangerschaften.

3.2.2 Monogene Krankheiten

Insbesondere bei X-chromosomal-dominanten Krankheitsbildern mit Letalität im männlichen Geschlecht besteht ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten. Aber auch bei autosomal-dominanten und

-rezessiven Krankheitsbildern, die schwere Fehlbildungen aufweisen, kann es zu einer erhöhten intrauterinen Mortalität kommen. In diesen Fällen, insbesondere wenn das Krankheitsbild pränatal nicht identifiziert wurde, sollte eine klinisch-genetische und pathologische Untersuchung des Feten erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 3-2.E3	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Bei Hinweisen auf eine monogene Krankheit als Abortursache soll eine genetische Abklärung im Rahmen einer humangenetischen Beratung erfolgen.	

3.2.3 Ergebnisse von Assoziationsstudien

Zahlreiche Studien deuten auf mögliche maternale, paternale oder fetale genetische Effekte hin, die aber bisher nur einen geringen Einfluss auf das Abortrisiko haben [27].

Konsensbasierte Empfehlung 3-2.E4	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine molekulargenetische Analyse von Genvarianten, die bislang im Rahmen von Assoziationsstudien ermittelt wurden, soll bei Paaren mit WSA nicht durchgeführt werden.	

3.2.5 Therapeutische Optionen

Eine ursächliche Therapie von Chromosomenaberrationen ist nicht möglich. Die bisherigen Studien geben keinen Hinweis darauf, dass durch PGS nach IVF im Vergleich zu Spontanschwangerschaften bei Frauen mit WSA erhöhte LGR erzielt werden, auch nicht bei Paaren, die durch eine balancierte Chromosomenaberration bei einem Partner genetisch vorbelastet sind. Weder in der ESHRE- und RCOG-Leitlinie noch in der ASRM-Stellungnahme wird eine Präimplantationsdiagnostik bei Paaren mit WSA empfohlen.

Konsensbasierte Empfehlung 3-2.E5	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Paaren mit WSA ohne Nachweis einer familiären Chromosomenstörung oder monogenen Krankheit soll eine Präimplantationsdiagnostik zum Zwecke der Abortprophylaxe nicht durchgeführt werden.	

3.3 Anatomische Faktoren

3.3.1 Diagnostik anatomische Faktoren

3.3.1.1 Angeborene Fehlbildungen

Die Prävalenz einer angeborenen (Uterusfehlbildung) oder erworbenen (Adhäsion, Polyp, submuköses Myom) intrauterinen Pathologie unterscheidet sich bei der Hysteroskopie von Patientinnen nach 2, 3 und ≥ 4 konsekutiven Aborten nicht [28]. Anerkannt ist die erhöhte Wahrscheinlichkeit von Aborten beim Uterus subseptus. Die Ursache für diesen Zusammenhang ist unbekannt [29].

Inwieweit ein Zusammenhang von WSA mit anderen Uterusfehlbildungen wie einem Uterus arcuatus oder Uterus bicornis besteht, ist unklar. Ludwin et al. [30] beschrieben für die Sonohystero-graphie (SHG) – verglichen mit der Hysterosalpingografie (HSG) bzw. Hysteroskopie – signifikant bessere Ergebnisse in der Diagnostik angeborener Uterusfehlbildungen. Allerdings sind Aussagen zum Vergleich der diagnostischen Methoden schwierig zu bewerten, weil selbst dann, wenn Hysteroskopievideos erfahrenen internationalen Untersuchern vorgelegt wurden, eine erhebliche Abweichung in der Befundung nachweisbar ist [31]. Zur Diagnostik einer Uterusfehlbildung muss individuell entschieden werden, ob eine Hysteroskopie – ggf. in Kombination mit einer Laparoskopie bzw. 3-D-Sonografie – erforderlich ist [32]. Die 3-D-Sonografie wird für die Diagnostik von Uterusfehlbildungen in Risikokollektiven und ein MRT sowie endoskopische Untersuchungen bei diagnostischen Problemen oder vermuteten komplexen Fehlbildungen empfohlen [33].

3.3.1.2 Erworbene Fehlbildungen

Eine Metaanalyse von 19 Beobachtungsstudien zeigte – allerdings in IVF-Zyklen – für intramurale Myome ohne submukösen Anteil eine statistisch nicht signifikant höhere Abortrate (relatives Risiko [RR] 1,24; 95%-KI: 0,99–1,57) [34]. In einer Auswertung retro- und prospektiver Daten von Patientinnen mit WSA lag die Inzidenz submuköser Myome bei 2,6% (25/966) [35]. 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 (intramural: OR 0,89; 95%-KI 0,14–5,48), submukös: OR 0,63; 95%-KI 0,09–4,40) [36].

Inwieweit auch Polypen als intrakavitäre Pathologie in Analogie zu den submukösen Myomen das Abortrisiko beeinflussen, ist unklar.

Konsensbasierte Empfehlung 3-3.E6	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Zum Ausschluss einer Uterusfehlbildung, submuköser Myome und Polypen soll bei Frauen mit WSA eine qualifizierte Vaginalsonografie und/oder eine Hysteroskopie durchgeführt werden. Zum Ausschluss von intrauterinen Adhäsionen soll eine Hysteroskopie durchgeführt werden.	

3.3.2 Therapie anatomischer Faktoren

Bei Frauen mit WSA und Uterusseptum soll eine hysteroskopische Septumdissektion durchgeführt werden [37]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2017 zeigte, dass bislang jedoch keine randomisierten Studien zum Therapieeffekt einer Septumdissektion durchgeführt wurden [38]. Retrospektive unkontrollierte Studien legen allerdings einen Vorteil der operativen Intervention nahe. Die postoperative Heilungsphase liegt bei etwa 2 Monaten [39], sodass danach nichts gegen eine erneute Schwangerschaft spricht. Bei anderen Uterusfehlbildungen wie dem Uterus bicornis, Uterus didelphys und Uterus arcuatus ist eine operative Intervention nicht indiziert [40–42].

Konsensbasierte Empfehlung 3-3.E7**Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

Bei Frauen mit WSA und Uterusseptum soll eine hysteroskopische Septumdissektion durchgeführt werden.

Therapie der Wahl intrauteriner Adhäsionen ist die hysteroskopische Adhäsiolyse [43]. Ob intrauterine Adhäsionen generell oder ab welchem Grad sie das Abortrisiko beeinflussen bzw. eine Adhäsiolyse dieses senkt, ist allerdings unklar.

Konsensbasierte Empfehlung 3-3.E8**Expertenkonsens****Konsensusstärke ++**

Bei Frauen mit WSA und intrauterinen Adhäsionen soll eine hysteroskopische Adhäsiolyse durchgeführt werden.

Randomisierte Studien zum therapeutischen Nutzen einer Myomresektion bei Frauen mit WSA existieren nicht.

Konsensbasierte Empfehlung 3-3.E9**Expertenkonsens****Konsensusstärke ++**

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

Eine Metaanalyse zeigte, dass die hysteroskopische Resektion im Ultraschall darstellbarer intrauteriner Polypen vor einer intrauterinen Insemination die klinische Schwangerschaftsrate steigern kann [44]. Gibt es keine andere Erklärung für die WSA, kann die Resektion persistierender Polypen erwogen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3-3.E10**Expertenkonsens****Konsensusstärke ++**

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

3.4 Mikrobiologische Faktoren

3.4.1 Diagnostik mikrobiologischer Faktoren

Wegen des unklaren Zusammenhanges zwischen Infektionen und WSA wird ein generelles Screening auf vaginale Infektionen außerhalb der im Rahmen der Schwangerenvorsorge üblichen Abklärungen nicht empfohlen. Allerdings findet sich bei 7 bis 67% ansonsten symptomloser Frauen mit WSA sowie bei 30 bis 66% der Frauen mit wiederholtem Implantationsversagen eine chronische Endometritis, nachgewiesen durch Plasmazellen im Endometriumbiopsat [45–49]. Bei Frauen mit WSA kann eine Endometriumbiopsie zum Ausschluss einer chronischen Endometritis

(mithilfe einer immunhistochemischen Untersuchung des Plasmazell-spezifischen Antigens CD138) durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3-4.E11**Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

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

Konsensbasierte Empfehlung 3-4.E12**Expertenkonsens****Konsensusstärke ++**

Bei Frauen mit WSA kann eine Endometriumbiopsie zum Ausschluss einer chronischen Endometritis (mithilfe einer immunhistochemischen Untersuchung des Plasmazell-spezifischen Antigens CD138) durchgeführt werden.

3.4.2 Therapie mikrobiologischer Faktoren

Im Rahmen einer Schwangerschaft sollte bei Verdacht auf eine vaginale Infektion eine adäquate Abklärung und Therapie erfolgen [50, 51]. Bei einer chronischen Endometritis kann eine antibiotische Therapie mit Doxycyclin (z. B. 200 mg 1–0–0 über 14 Tage) und im Falle einer Persistenz bei weiterhin nachweisbaren Plasmazellen z. B. mit Ciprofloxacin mit/ohne Metronidazol angewandt werden [45].

Konsensbasierte Empfehlung 3-4.E13**Expertenkonsens****Konsensusstärke ++**

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

3.5 Endokrine Faktoren

3.5.1 Diagnostik endokriner Faktoren

Eine manifeste Hyperthyreose ist gemäß einer retrospektiven Analyse mit erhöhten Abortraten assoziiert [52]. Gleiches gilt für manifeste Hypothyreosen. Unklar ist jedoch, ob auch latente Hypothyreosen, d. h. Erhöhungen der TSH-Konzentrationen bei normwertigen Schilddrüsenhormon-Konzentrationen 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 [53]. Erhöhte Schilddrüsenautoantikörper scheinen mit erhöhten Spontanabortraten assoziiert zu sein [54]. Ein PCOS und die damit oft einhergehende Hyperandrogenämie [55], Insulinresistenz [56, 57] und Diabetes [58] sind mit einer erhöhten Abortneigung assoziiert. Das PCOS per se ist kein prädiktiver Faktor für einen Abort oder WSA [59], wogegen eine Adipositas als solche die Abortrate zu erhöhen scheint.

Konsensbasierte Empfehlung 3-5.E14	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Bei Frauen mit WSA sollen zur endokrinologischen Abklärung TSH und bei auffälligen TSH-Werten zusätzlich FT3, FT4 sowie die Schilddrüsenautoantikörperkonzentrationen bestimmt werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 3-5.E15	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit WSA sollte der BMI bestimmt werden. Bei einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ kann ein metabolisches Syndrom abgeklärt werden.	

3.5.2 Therapie endokriner Faktoren

Eine manifeste Schilddrüsenüber- oder unterfunktion soll grundsätzlich diagnostiziert und therapiert werden. Eine Metaanalyse von Studien an IVF-Patientinnen mit erhöhten Schilddrüsenautoantikörpern (WSA kein Einschlusskriterium) bzw. Schwangeren mit erhöhten TPO-Antikörpern zeigte, dass eine Schilddrüsenhormonsubstitution die Abortrate senkt [54]. Eine Aussage zur LGR wurde nicht getroffen. Andere Studien konnten einen solchen Effekt allerdings nicht nachweisen, z.B. Negro et al., 2016 [60]. Möglicherweise profitieren daher Patientinnen mit WSA und TPO-Autoantikörpern von einer Schilddrüsenhormonsubstitution hinsichtlich der Abortrate, allerdings existieren bislang keine spezifischen Daten für Patientinnen mit WSA.

Konsensbasierte Empfehlung 3-5.E16	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine manifeste Hypo- oder Hyperthyreose soll präkonzeptionell therapiert werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 3-5.E17	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Bei Frauen mit WSA und einer latenten Hypothyreose, d. h. pathologisch erhöhten TSH-Konzentrationen bei noch normwertigen FT3 und FT4-Konzentrationen oder bei Vorliegen von TPO-Autoantikörpern, kann eine Schilddrüsen substitutionstherapie allein zum Zweck der Abortprophylaxe durchgeführt werden.	

Da eine Metaanalyse keinen Effekt einer Metformingabe auf das Abortrisiko bei sporadischen Aborten gezeigt hat [61], kann keine Empfehlung zur Gabe von Metformin gegeben werden.

Bei erhöhtem BMI ist eine Gewichtsreduktion aus vielen Gründen medizinisch sinnvoll (siehe S3-Leitlinie Gestationsdiabetes, AWMF-Leitlinie 057/008). Eine dänische Kohortenstudie [62] zeigte, dass das Abortrisiko ab einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ansteigt (OR 1,23; 95%-KI 0,98–1,54).

Konsensbasierte Empfehlung 3-5.E18	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit WSA und erhöhtem Body-Mass-Index sollte eine Gewichtsreduktion angestrebt werden.	

3.6 Psychologische Faktoren

Aus Sicht der evidenzbasierten Medizin ist eine direkte Verursachung von WSA allein aufgrund psychologischer Faktoren wie z. B. Stress nicht gegeben [10, 63, 64].

Konsensbasierte Empfehlung 3-6.E19	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Vorliegen von psychischen Vorerkrankungen, ungewollter Kinderlosigkeit, fehlenden oder eingeschränkten sozialen Ressourcen sowie mit Schuldgefühlen assoziierter Verarbeitung der WSA soll auf psychosoziale Hilfs- und Unterstützungsangebote (auch Selbsthilfegruppen und Internetforen) hingewiesen werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 3-6.E20	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei der Verdachtsdiagnose einer reaktiven Depression nach WSA soll ein/e Psychotherapeut/in zur Abklärung der weiteren Behandlungsbedürftigkeit der betroffenen Patientin/des Paares hinzugezogen werden.	

Konsensbasiertes Statement 3-6.S2	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Effektivität von „Tender Loving Care“ als therapeutische Intervention zur Abortprophylaxe bei Frauen mit WSA ist nicht belegt. „Tender Loving Care“ kann aber der psychologischen Unterstützung dienen.	

3.7 Immunologische Faktoren

3.7.1 Diagnostik immunologischer Faktoren

3.7.1.1 Alloimmunologische Faktoren

Eine Aktivierung des Immunsystems (insbesondere der TH1-Antwort) führt zu einer ungünstigen Implantationssituation und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für WSA [51, 65–69]. Nicht eindeutig belegt ist, dass eine Erhöhung des TH1/TH2-Quotienten bzw. des T4/T8-Indexes zu einem erhöhten Risiko für Aborte führt [51, 66, 70–73]. Mehrere Studien weisen auf eine Erhöhung der pNK-Zellen bei Patientinnen mit WSA im Vergleich zu gesunden Kontrollen hin [74–77]. Aktuelle Studien weisen zudem auf eine signifikante Erhöhung der uNK-Zellen bei Patientinnen mit idiopathischen WSA hin [78, 79].

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E21**Expertenkonsens****Konsensusstärke ++**

Alloimmunologische Untersuchungen wie z. B. Bestimmung des TH1/TH2-Quotienten, des T4/T8-Index, Analyse der pNK- und/oder uNK-Zellen, NK-Toxizitätstests, Lymphozytenfunktionstests, molekulargenetische Untersuchungen auf „nichtklassische“ 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.

3.7.1.2 Autoimmunologische Faktoren

Auch wenn die Datenlage nicht einheitlich ist, weist die Mehrzahl der Studien auf erhöhte ANA-Titer bei Frauen mit WSA hin [80–86]. Die Zöliakie ist durch eine Glutensensitivität charakterisiert, deren Assoziation mit WSA kontrovers diskutiert wird. Der Nachweis von Immunglobulin-(Ig)-A-Antikörper gegen Gewebstransglutaminase kann bei Frauen mit auffälliger Anamnese (Nahrungsunverträglichkeit, Stuhlnunregelmäßigkeiten) und WSA durchgeführt und sollte bei positivem Befund durch eine Dünndarmbiopsie ergänzt werden [87].

Bei Frauen mit WSA soll ein Antiphospholipid-Syndrom anhand klinischer und laborchemischer Parameter (► **Abb. 1**) abgeklärt werden. Der unspezifische Nachweis von Antikörpern gegen anionische Phospholipide wie Cardiolipine und β 2-Glykoproteine, sog. Antiphospholipid-Antikörper (APL-AK) gelingt bei einigen Frauen mit WSA. Ein sogenanntes Antiphospholipid-Syndrom (APL-Syndrom) liegt allerdings nur dann vor, wenn gemäß der Definition (► **Abb. 1**) sowohl die klinischen als auch die Laborkriterien erfüllt sind. Etwa 2 bis 15% der Frauen mit WSA weisen ein APL-Syndrom auf [88]. Bei der Diagnosestellung sollte darauf geachtet werden, ob die APL-Antikörper-Titer auch bei der Kontrolle 12 Wochen nach Erstbestimmung immer noch im mittleren bis hohen Bereich liegen, das bedeutet > 99. Perzentile gemessen an unauffälligen Probanden [89].

Ebenso weisen einzelne Studien auf das Vorkommen eines sog. „non-criteria APL-Syndrom“ hin, insbesondere wenn Manifestationen (Livedo reticularis, Ulzerationen, renale Mikroangiopathie, neurologische Störungen und kardiale Manifestationen) zu beobachten sind und die Diagnosekriterien des klassischen APL-Syndroms nicht oder nur teilweise erfüllt sind (z. B. APL-AK-Titer im niedrigen Bereich oder Z. n. 2 Aborten) [89].

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E22**Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

Bei Frauen mit WSA soll ein Antiphospholipid-Syndrom anhand klinischer und laborchemischer Parameter (► **Abb. 1**) abgeklärt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E23**Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

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

klinische Kriterien

- ≥ 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

Laborkriterien

(2-maliger Nachweis im Abstand von 12 Wochen)

- Anti-Cardiolipin-Ak (IgM, IgG) mittlere bis hohe Titer
- Anti- β 2-Glykoprotein-1-Ak (IgM, IgG) hohe Titer
- Lupus-Antikoagulans

► **Abb. 1** Diagnosekriterien für das Antiphospholipid-Syndrom [89]. Für die einzelnen klinischen und laborchemischen Kriterien gilt, dass sie jeweils gemeinsam, aber auch einzeln auftreten können. Es muss per Definition aber *mindestens ein klinisches und ein laborchemisches Kriterium* erfüllt sein, um die Diagnose eines Antiphospholipid-Syndroms zu stellen. [rerif]

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E24**Expertenkonsens****Konsensusstärke ++**

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

3.7.2 Therapie immunologischer Faktoren**3.7.2.1 Glukokortikoide**

Die Ergebnisse der vorliegenden klinischen Studien, welche Glukokortikoide bei WSA einsetzten, sind uneinheitlich [90–93]. Eine Therapie mit Glukokortikoiden – vor allem, wenn diese höher dosiert erfolgt – kann Nebenwirkungen wie die Entwicklung eines Gestationsdiabetes, eine arterielle Hypertonie, Frühgeburt, niedriges Geburtsgewicht (SGA) sowie Störungen der kindlichen neurologischen Entwicklung auslösen [94–96]. Daher sollte diese Form der Behandlung Patientinnen mit präexistenten Autoimmunerkrankungen, die eine Therapie mit Glukokortikoiden auch in der Schwangerschaft erfordern, vorbehalten sein.

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E25**Expertenkonsens****Konsensusstärke ++**

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

3.7.2.2 Intravenöse Immunglobuline

Einzelne Studien weisen darauf hin, dass die intravenöse Applikation von Immunglobulinen (ivIgG) die Konzentration und die Aktivität natürlicher Killerzellen im peripheren Blut herabsetzt und die TH1-vermittelte Immuninteraktionen beeinflusst [97]. Die Studien weisen eine deutliche Heterogenität auf und fanden vorwiegend bei Patientinnen mit idiopathischen WSA statt, ohne dass eine spezifische immunologische Diagnostik der Therapie vorausging. Die Datenlage ist uneinheitlich [97–100].

Eine aktuelle Metaanalyse, welche 11 randomisierte Studien auf der oben beschriebenen Grundlage einschließt, zeigte im Vergleich zu Placebo bzw. Standardversorgung keine signifikant höhere LGR in der Gruppe jener Patientinnen, die ivIgG erhielten (RR 0,92; 95%-KI 0,75–1,12) [101]. Eine Subgruppenanalyse erbrachte im Kollektiv der Patientinnen mit sekundären WSA einen Trend zu einem Vorteil von ivIgG gegenüber Placebo (RR für keine Lebendgeburt 0,77, 95%-KI 0,58–1,02; $p = 0,06$). Klare Indikationen für den Einsatz von Immunglobulinen sind derzeit nicht definiert, weshalb eine Gabe außerhalb von klinischen Studien nicht erfolgen sollte. Nebenwirkungen bis hin zum anaphylaktischen Schock bzw. Übertragung von Infektionserregern sind selten und treten in der Verumgruppe mit einer signifikant höheren Inzidenz auf als in der Kontrollgruppe.

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E26	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Bei Frauen mit WSA sollte eine Therapie mit intravenösen Immunglobulinen zur Abortprophylaxe außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.	

3.7.2.3 Lipidinfusionen

Aktuelle Studien zeigen, dass sojaölethaltende Lipidinfusionen die NK-Zellaktivität sowie die Bildung proinflammatorischer Zytokine senken [102–106]. In kleineren Beobachtungsstudien konnte gezeigt werden, dass bei Frauen mit WSA bzw. Implantationsversagen und erhöhter NK-Zellaktivität mit Lipidinfusionen die gleiche LGR erzielt werden kann wie mit einer Therapie mit ivIgG [107–109]. Eine ägyptische randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie untersuchte in einem Kollektiv von 296 Frauen (Alter unter 40 Jahren, keine Tubenpathologie) mit ≥ 3 idiopathischen WSA (klinische, konsekutive Aborte nach spontaner Konzeption oder IVF/ICSI) und einem Anteil der peripheren NK-Zellen $> 12\%$, welche sich einer IVF-Therapie unterzogen, den Einfluss einer einmaligen Lipidinfusion [110]. Hinsichtlich der Rate biochemischer Schwangerschaften zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, jedoch war die Rate an intakten Schwangerschaften > 12 . SSW und der Lebendgeburten (jeweils 37,5 vs. 22,4%; $p = 0,005$) signifikant höher in der Gruppe, die eine Lipidinfusion erhalten hatte.

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E27	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit WSA sollte eine Therapie mit Lipidinfusionen zur Abortprophylaxe außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.	

3.7.2.4 Allogene Lymphozytenübertragung (LIT)

Durch Übertragung von allogenen Lymphozyten (zumeist paternalen, selten Spenderlymphozyten; auch als Lymphozyten-Immunsensibilisierung bezeichnet) soll u. a. das mütterliche Immunsystem für die Fremdartigenität (HLA) des Embryos sensibilisiert werden. Die Datenlage bez. Frauen mit WSA ist uneinheitlich. Zwei aktuelle Metaanalysen weisen auf eine höhere LGR bei Patientinnen mit idiopathischen WSA hin, die mit LIT behandelt wurden. Durch die Gewichtung einer asiatischen Studie aus dem Jahr 2013, welche einen positiven Effekt zeigte, werden die Metaanalysen jedoch sehr stark beeinflusst [111–113]. Ältere Studien konnten keinen Benefit nachweisen [114–116], sodass auch hier weitere Studien abgewartet werden müssen. Es ist zu berücksichtigen, dass bei der Übertragung von Blutprodukten Komplikationen auftreten können (z. B. Infektionsübertragung, Bildung irregulärer Autoantikörper, Induktion von Autoimmunerkrankungen).

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E28	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +
Bei Frauen mit WSA sollte eine allogene Lymphozyten-übertragung zum Zweck der Abortprophylaxe außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.	

3.7.2.5 TNF- α -Rezeptorblocker

Subgruppen von WSA-Patientinnen weisen erhöhte TNF- α -Konzentrationen, ein verändertes Verhältnis von TNF- α /IL-10 sowie TNF- α -produzierende CD3+CD4+ Lymphozyten auf und profitieren möglicherweise von der Gabe von TNF- α -Rezeptorblockern (wie z. B. Adalimumab oder Infliximab) [100, 117]. Allerdings liegt derzeit nur eine retrospektive Studie vor, in welcher neben TNF- α -Rezeptorblockern auch niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (ASS), niedermolekulare Heparine (NMH) sowie Immunglobuline zum Einsatz kamen [100]. Die bekannten Nebenwirkungen reichen von Hautreaktionen über Infektionen bis hin zu seltenen Ereignissen wie z. B. einem arzneimittelbedingten Lupus [118]. Zudem bestehen Bedenken in Hinblick auf eine mögliche Induktion maligner Erkrankungen durch TNF- α -Blocker [119]. Daher sollte der Einsatz von TNF- α -Rezeptor-Blockern derzeit kontrollierten klinischen Studien sowie spezifischen Fragestellungen (wie z. B. Autoimmunerkrankungen: Morbus Crohn, chronische Polyarthrit) vorbehalten bleiben.

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E29**Expertenkonsens****Konsensusstärke ++**

Bei Frauen mit WSA soll eine Therapie mit TNF- α -Rezeptorblockern außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.

3.7.2.6 Therapie autoimmunologischer Faktoren

Aufgrund der uneinheitlichen Datenlage zum Vorkommen von antinukleären Antikörpern bei Frauen mit WSA sind die derzeitigen Therapiestrategien (ASS, Glukokortikoide, niedermolekulares Heparin) inkongruent und es kann keine Empfehlung abgegeben werden. Aktuell liegt lediglich eine retrospektive Studie zur Behandlung von Frauen mit einer Zöliakie und WSA vor (n = 13) [120]. Die Frauen profitierten hier von einer glutenfreien Diät.

Bei Frauen mit WSA und Antiphospholipid-Syndrom soll eine Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure und niedermolekularem Heparin durchgeführt werden. Ab Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstests soll neben Acetylsalicylsäure, die bis zur SSW 34 + 0 fortgesetzt werden soll, die Heparin-Gabe bis mindestens 6 Wochen post partum durchgeführt werden. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass WSA-Patientinnen beim Vorliegen eines APS von der Gabe von Aspirin (50–100 mg/d) und niedermolekularem Heparin in prophylaktischer Dosierung profitieren [121–125]. Andere Therapieansätze wie Kortikoide, Immunglobuline oder Aspirin alleine haben im Gegensatz zu NMH und Aspirin keine signifikante Verbesserung der LGR von WSA-Patientinnen mit APS gezeigt [121].

Die Behandlung des „non-criteria“ APLS sollte gemäß der aktuellen Studienlage identisch erfolgen, da die wenigen zur Verfügung stehenden Studien einen möglichen Benefit bei Gabe von LMWH und ASS aufzeigen [126–130].

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E30**Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

Bei Frauen mit WSA und Antiphospholipid-Syndrom soll eine Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure und niedermolekularem Heparin durchgeführt werden. Ab Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstests soll neben Acetylsalicylsäure, welche bis zur SSW 34 + 0 fortgesetzt werden soll, die Heparin-Gabe bis mindestens 6 Wochen post partum durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E31**Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

Bei Frauen mit WSA und „non-criteria“ Antiphospholipid-Syndrom sollte eine Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure und niedermolekularem Heparin durchgeführt werden. Ab Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstests sollte neben Acetylsalicylsäure (welches bis zur SSW 34 + 0 fortgesetzt werden sollte) die Heparin-Gabe bis mindestens 6 Wochen post partum durchgeführt werden.

3.8 Gerinnung**3.8.1 Diagnostik angeborener thrombophiler Faktoren**

Bis zu 15% der kaukasischen Bevölkerung weisen einen hereditären Thrombophilie-Parameter auf [131]. Die Einschätzung der Bedeutung maternaler Thrombophilien als Risikofaktoren für WSA unterlag in den letzten Jahren einem deutlichen Wandel. Eine Thrombophiliediagnostik zum Zweck der Abortprophylaxe sollte nicht durchgeführt werden. International wird eine generelle Untersuchung auf hereditäre Thrombophilien bei Frauen mit WSA (ASRM, ACCP, RCOG) nicht empfohlen [1,3,132–134]. Die RCOG-Leitlinie sieht eine Abklärung auf maternale hereditäre Thrombophilien nur unter wissenschaftlichen Aspekten als indiziert an [133]. Die ASRM-Empfehlungen schlagen eine Thrombophilie-Abklärung bei Frauen mit WSA ausschließlich bei positiver Eigen- oder Familienanamnese für thromboembolische Ereignisse vor [1,3,132–134].

Aus auffälligen Befunden der Thrombophilie-Parameter kann ggf. die Indikation zur Behandlung in der Schwangerschaft aus maternalen Gründen (Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse) abgeleitet werden. Hierbei ist das erhöhte Thromboembolierisiko (VTE) der Schwangeren zu sehen, das in speziellen Konstellationen (z. B. Antithrombinmangel; homozygote FVL-Mutation, kombiniert heterozygote FVL- und PT-Mutation, etc.) eine Antikoagulation zur mütterlichen VTE-Prophylaxe ebenso rechtfertigen kann wie bei zusätzlich auftretenden Risikofaktoren für eine VTE in der Schwangerschaft (Immobilisierung, OP, übermäßige Gewichtszunahme, etc.) (ACOG 2013, AWMF 2015).

Konsensbasierte Empfehlung 3-8.E32**Expertenkonsens****Konsensusstärke ++**

Eine Thrombophiliediagnostik zum Zweck der Abortprophylaxe sollte nicht durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3-8.E33**Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

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

3.8.2 Therapie bei thrombophilen Risiken**3.8.2.1 Heparin**

Unfraktioniertes und niedermolekulares Heparin unterscheiden sich in ihrem Molekulargewicht, der Plasmaproteinbindung, der biologischen Halbwertszeit und der Nebenwirkungsrate. Sie weisen neben ihrer antikoagulatorischen Wirkung eine Vielzahl von Effekten auf molekularer Ebene der embryo-maternalen Grenzfläche auf, die bis dato nur unvollständig verstanden sind [135]. Sämtliche Heparine sind nicht plazentagängig. Niedermolekulare Heparine gelten in der Schwangerschaft als vergleichsweise sicher [136]. Ihre Anwendung in der Gravidität stellt einen Off-Label-Use

dar. Wenn eine Indikation zur Heparinisierung in der Schwangerschaft besteht, sollten niedermolekulare Heparine aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils sowie der höheren Anwenderfreundlichkeit Verwendung finden [132]. 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 [137–139] noch in aktuellen Metaanalysen [140] fundiert werden.

Eine generelle Heparinisierung von Frauen mit WSA ohne nachgewiesene Thrombophilie ist in Folgegraviditäten aufgrund des fehlenden Wirkungsnachweises daher nicht indiziert [141–143]. Für vorteilhafte Effekte einer prä- oder perikonzeptionellen Heparinisierung zur Prävention weiterer Aborte liegt ebenfalls keine Evidenz vor.

Inwieweit Subgruppen von Patientinnen – z. B. solche mit nachgewiesener hereditärer Thrombophilie – tatsächlich von einer Heparinisierung in einer Folgegravidität profitieren, bedarf weiterer Untersuchungen, wie der aktuell rekrutierenden, multinationalen ALIFE2-Studie [144]. Zum jetzigen Zeitpunkt ist somit eine generelle Heparinisierung auch bei thrombophilen Frauen mit WSA (bei fehlendem Nachweis eines APS) alleine aus der Indikation „Abortprävention“ außerhalb klinischer Studien nicht indiziert [132, 145].

Konsensbasierte Empfehlung 3-8.E34	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
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.	

Konsensbasierte Empfehlung 3-8.E35	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Bei Frauen mit WSA und einem erhöhten Thrombosierisiko sollte in der Schwangerschaft aus maternaler Indikation eine Thromboseprophylaxe durchgeführt werden.	

3.8.2.2 Acetylsalicylsäure (ASS)

Die Anwendung von ASS in der Gravidität zur Abortprävention stellt einen Off-Label-Use dar. Eine ASS-Gabe in niedriger Dosierung ab dem 1. Trimenon reduziert das Risiko für plazentaassoziierte Komplikationen in der Spätschwangerschaft [146], während ein protektiver Effekt auf die Fehlgeburtswahrscheinlichkeit nicht nachgewiesen werden konnte. In der prospektiv-randomisierten ALIFE-Studie bei Frauen mit idiopathischen WSA konnte durch eine bereits präkonzeptionelle Aspiringabe (80 mg/d) keine Reduktion der Abortrate im Vergleich zu Placebo erreicht werden [138]. In einer systematischen Cochrane-Metaanalyse konnte kein Nutzen einer ASS-Prophylaxe bei Frauen mit idiopathischen WSA nachgewiesen werden (RR 0,94; 95%-KI 0,80–1,11) [147]. Dies gilt auch für eine präkonzeptionelle ASS-Gabe [148].

Konsensbasierte Empfehlung 3-8.E36	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit WSA soll eine Acetylsalicylsäure-Therapie zur Abortprophylaxe nicht durchgeführt werden.	

3.8.3 Monitoring in der Schwangerschaft – D-Dimere

Konsensbasierte Empfehlung 3-8.E37	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit WSA soll ein Monitoring plasmatischer Gerinnungsmarker (D-Dimere, Prothrombin-Fragmente, etc.) in der Schwangerschaft nicht erfolgen. Ebenso wenig soll aus der Bestimmung solcher Parameter eine Therapieindikation zur Abortprophylaxe abgeleitet werden.	

3.9 Idiopathische WSA

3.9.1 Diagnostik idiopathischer WSA

Idiopathische WSA liegen dann vor, wenn die Kriterien für die Diagnose von WSA erfüllt sind und genetische, anatomische, endokrine, etablierte immunologische sowie hämostaseologische Faktoren ausgeschlossen wurden. Der Anteil idiopathischer WSA am Gesamtkollektiv von Frauen mit WSA ist hoch und beträgt 50 bis 75% [2]. Die LGR von Frauen mit idiopathischen WSA beträgt ohne Therapie 35 bis 85% [138, 149].

Konsensbasierte Empfehlung 3-9.E38	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Von idiopathischen WSA soll erst dann gesprochen werden, wenn die leitlinienkonforme diagnostische Abklärung keinen Hinweis auf eine Ursache der WSA erbracht hat.	

3.9.2 Therapie von idiopathischen WSA

In einer Cochrane-Metaanalyse von 9 randomisierten Studien an 1228 Frauen mit idiopathischen WSA mit zumindest 2 Spontanaborten wurde kein statistisch signifikanter Effekt von ASS mit/ohne Heparin versus Placebo auf die LGR nachgewiesen [147]. In einer randomisierten Studie an 364 Frauen mit idiopathischen WSA wurde durch ASS im Vergleich zu ASS und Nadroparin oder Placebo kein Effekt auf die LGR erzielt [138]. In einer weiteren Metaanalyse von 6 randomisierten Studien mit 907 Frauen mit idiopathischen WSA konnte ebenfalls keine verbesserte LGR durch die Gabe von ASS und Heparin nachgewiesen werden [147].

Konsensbasierte Empfehlung 3-9.E39	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Bei Frauen mit idiopathischen WSA soll eine Therapie mit Acetylsalicylsäure mit oder ohne Heparin zum Zweck der Abortprophylaxe nicht durchgeführt werden.	

Eine 2017 publizierte Metaanalyse von 10 randomisierten Studien an 1586 Frauen mit idiopathischen WSA ergab für eine Progesterontherapie im 1. Trimenon einen positiven Effekt sowohl hinsichtlich der Abortrate (RR 0,72, 95%-KI 0,53–0,97) als auch der LGR (RR 1,07, 95%-KI 1,02–1,15), allerdings nur für synthetische Gestagene, nicht jedoch für natürliches Progesteron [150]. Bei Frauen mit idiopathischen WSA kann daher eine Therapie mit synthetischen Gestagenen im 1. Trimenon zur Abortprophylaxe durchgeführt werden. Der optimale Zeitpunkt und die optimale Dosierung einer Gestagengabe sind allerdings unklar.

In der PROMISE-Studie wurden 836 Frauen mit idiopathischen WSA mit Placebo oder 400 mg vaginal appliziertem mikronisiertem Progesteron behandelt [151]. Die Behandlung erfolgte ab dem Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstests bis inkl. der 12. SSW. Die LGR war in beiden Studienarmen gleich hoch (63 bzw. 66%). Eine randomisierte Studie an 700 Frauen mit WSA aus Ägypten berichtet hingegen von einer signifikant erhöhten LGR (91 vs. 77%) nach Gabe von 2 × 400 mg Progesteron intravaginal beginnend in der Lutealphase gegenüber Placebo [152].

Konsensbasierte Empfehlung 3-9.E40

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei Frauen mit idiopathischen WSA sollte eine Therapie mit natürlichem mikronisiertem Progesteron im 1. Trimenon zum Zweck der Abortprophylaxe nicht durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3-9.E40

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei Frauen mit idiopathischen WSA kann eine Therapie mit synthetischen Gestagenen im 1. Trimenon zur Abortprophylaxe durchgeführt werden.

Humanes Choriongonadotropin (hCG) in der Dosierung 5000 bis 10000 IE im 1. und 2. Trimenon wurde in 5 randomisierten Studien an insgesamt 596 Frauen mit WSA untersucht, darunter auch Frauen mit idiopathischen WSA. In einer Cochrane-Metaanalyse dieser 5 Studien führte hCG zu einer signifikanten Reduktion der Aborthäufigkeit. Dieser positive Effekt war allerdings in einer Analyse ohne die beiden qualitativ am schlechtesten bewerteten Studien nicht mehr statistisch signifikant (OR 0,74; 95%-KI 0,44–1,23) [153]. Daten zur LGR liegen nicht vor. Eine eigene Subgruppenanalyse für Frauen mit idiopathischen WSA liegt nicht vor. Eine Empfehlung zur Anwendung von hCG bei Frauen mit WSA kann daher derzeit nicht ausgesprochen werden.

In einer randomisierten Studie behandelten Scarpellini et al. 68 Frauen mit WSA mit zumindest 4 konsekutiven Spontanaborten mit Placebo oder rh-G-CSF (1 µg/kg/d) ab dem 6. Tag post ovulationem [154]. Die LGR betrug im aktiven Studienarm 83% (29/35) gegenüber 48% in der Kontrollgruppe (16/33). In einer retrospektiven Kohortenstudie berichten Santjohanser et al. von 127 Frauen mit WSA (in dieser Studie definiert als mindestens 2 spontane Frühaborte), die sich einer IVF/ICSI unterzogen [155]. 49 dieser Frauen erhielten entweder rh-G-CSF in der Dosierung 34 Millionen

Einheiten/Woche oder 2 × 13 Millionen Einheiten/Woche bis zur 12. SSW. Die LGR war unter G-CSF mit 32% höher als in anderen Patientinnengruppen mit 13 bzw. 14%. Da eine Reihe von Fragen im Zusammenhang mit einer G-CSF-Therapie ungeklärt sind, wie z. B. die optimale Dosierung, sollte die Gabe von G-CSF nur unter Studienbedingungen erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 3-9.E41

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei Frauen mit idiopathischen WSA soll eine Therapie mit G-CSF zur Abortprophylaxe außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3-9.E42

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

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

Interessenkonflikt

Die Interessenkonflikte der Autoren sind in der Langfassung der Leitlinie aufgelistet.

Literatur

- [1] RCOG. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. In: RCOG Green-top Guideline No 17. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2011. Online: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_17.pdf; Stand: 24.04.2018
- [2] American College of Obstetricians 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: 179–190
- [3] ASRM Practice Committee. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril 2012; 98: 1103–1111
- [4] Carrington B, Sacks G, Regan L. Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. Curr Opin Obstet Gynecol 2005; 17: 591–597
- [5] WHO. 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 Obstet Gynecol Scand 1977; 56: 247–253
- [6] Practice Committee of tAmerican Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2008; 90 (5 Suppl.): S60
- [7] Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. Lancet 2006; 368: 601–611
- [8] Li TC, Makris M, Tomsu M et al. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. Hum Reprod Update 2002; 8: 463–481
- [9] Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ 2000; 320: 1708–1712

- [10] Li W, Newell-Price J, Jones GL et al. Relationship between psychological stress and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2012; 25: 180–189
- [11] Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM et al. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2015; 30: 777–782
- [12] Greenwood DC, Alwan N, Boylan S et al. Caffeine intake during pregnancy, late miscarriage and stillbirth. *Eur J Epidemiol* 2010; 25: 275–280
- [13] Maconochie N, Doyle P, Prior S et al. Risk factors for first trimester miscarriage—results from a UK-population-based case-control study. *BJOG* 2007; 114: 170–186
- [14] Stefanidou EM, Caramellino L, Patriarca A et al. Maternal caffeine consumption and sine causa recurrent miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158: 220–224
- [15] Leung LW, Davies GA. Smoking cessation strategies in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37: 791–797
- [16] Zhang BY, Wei YS, Niu JM et al. Risk factors for unexplained recurrent spontaneous abortion in a population from southern China. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 108: 135–138
- [17] Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Risk factors for early pregnancy loss. *Epidemiology* 1990; 1: 382–385
- [18] Venners SA, Wang X, Chen C et al. Paternal smoking and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 993–1001
- [19] Laurino MY, Bennett RL, Saraiya DS et al. Genetic evaluation and counseling of couples with recurrent miscarriage: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2005; 14: 165–181
- [20] Robberecht C, Pexsters A, Deprest J et al. Cytogenetic and morphological analysis of early products of conception following hystero-embryoscopy from couples with recurrent pregnancy loss. *Prenat Diagn* 2012; 32: 933–942
- [21] Goddijn M, Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14: 855–865
- [22] Philipp T, Philipp K, Reiner A et al. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod* 2003; 18: 1724–1732
- [23] De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod* 1990; 5: 519–528
- [24] Franssen MT, Korevaar JC, Leschot NJ et al. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ* 2005; 331: 137–141
- [25] Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F et al. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index [corrected]-control study. *BMJ* 2006; 332: 759–763
- [26] van den Berg MM, van Maarle MC, van Wely M et al. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 1951–1959
- [27] Perez N, Ostojić S, Kapović M et al. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 2017; 107: 150–159.e2
- [28] Seckin B, Sarikaya E, Oruc AS et al. Office hysteroscopic findings in patients with two, three, and four or more, consecutive miscarriages. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012; 17: 393–398
- [29] Raga F, Casañ EM, Bonilla-Musoles F. Expression of vascular endothelial growth factor receptors in the endometrium of septate uterus. *Fertil Steril* 2009; 92: 1085–1090
- [30] Ludwin A, Ludwin I, Banas T et al. Diagnostic accuracy of sonohysterography, hysterosalpingography and diagnostic hysteroscopy in diagnosis of arcuate, septate and bicornuate uterus. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37: 178–186
- [31] Smit JG, Kasius JC, Eijkemans MJ et al. The international agreement study on the diagnosis of the septate uterus at office hysteroscopy in infertile patients. *Fertil Steril* 2013; 99: 2108–2113.e2
- [32] Salim R, Regan L, Woelfer B et al. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 2003; 18: 162–166
- [33] Grimbizis GF, Di Spiezio Sardo A, Saravelos SH et al. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Hum Reprod* 2016; 31: 2–7
- [34] Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T et al. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2010; 25: 418–429
- [35] Saravelos SH, Yan J, Rehmani H et al. The prevalence and impact of fibroids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2011; 26: 3274–3279
- [36] Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (11): CD003857
- [37] Valle RF, Ekpo GE. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2013; 20: 22–42
- [38] Rikken JF, Kowalik CR, Emanuel MH et al. Septum resection for women of reproductive age with a septate uterus. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (1): CD008576
- [39] Yang JH, Chen MJ, Chen CD et al. Optimal waiting period for subsequent fertility treatment after various hysteroscopic surgeries. *Fertil Steril* 2013; 99: 2092–2096.e3
- [40] Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K et al. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2011; 29: 514–521
- [41] Jaslow CR. Uterine factors. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014; 41: 57–86
- [42] Bailey AP, Jaslow CR, Kutteh WH. Minimally invasive surgical options for congenital and acquired uterine factors associated with recurrent pregnancy loss. *Womens Health (Lond)* 2015; 11: 161–167
- [43] Conforti A, Alviggi C, Mollo A et al. The management of Asherman syndrome: a review of literature. *Reprod Biol Endocrinol* 2013; 11: 118
- [44] Bosteels J, Weyers S. Outpatient treatment for uterine polyps. *BMJ* 2015; 350: h1469
- [45] Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 93: 437–441
- [46] Zolghadri J, Momtahan M, Aminiam K et al. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155: 217–220
- [47] Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci* 2014; 21: 640–647
- [48] McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril* 2014; 101: 1026–1030
- [49] Yang R, Du X, Wang Y et al. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 1363–1369
- [50] Nigro G, Mazzocco M, Mattia E et al. Role of the infections in recurrent spontaneous abortion. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 983–989
- [51] Ng SC, Gilman-Sachs A, Thaker P et al. Expression of intracellular Th1 and Th2 cytokines in women with recurrent spontaneous abortion, implantation failures after IVF/ET or normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2002; 48: 77–86
- [52] Anselmo J, Cao D, Karrison T et al. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 2004; 292: 691–695

- [53] van Dijk MM, Vissenberg R, Bisschop PH et al. Is subclinical hypothyroidism associated with lower live birth rates in women who have experienced unexplained recurrent miscarriage? *Reprod Biomed Online* 2016; 33: 745–751
- [54] Thangaratinam S, Tan A, Knox E et al. Association between thyroid auto-antibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011; 342: d2616
- [55] Cocksedge KA, Saravelos SH, Wang Q et al. Does free androgen index predict subsequent pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage? *Hum Reprod* 2008; 23: 797–802
- [56] Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002; 78: 487–490
- [57] Tian L, Shen H, Lu Q et al. Insulin resistance increases the risk of spontaneous abortion after assisted reproduction technology treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1430–1433
- [58] Melamed N, Hod M. Perinatal mortality in pregestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104 (Suppl. 1): S20–S24
- [59] Christiansen OB. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18: 304–312
- [60] Negro R, Schwartz A, Stagnaro-Green A. Impact of levothyroxine in miscarriage and preterm delivery rates in first trimester thyroid antibody-positive women with TSH less than 2.5 mIU/L. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 3685–3690
- [61] Palomba S, Falbo A, Orio F jr. et al. Effect of preconceptional metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2009; 92: 1646–1658
- [62] Hahn KA, Hatch EE, Rothman KJ et al. Body size and risk of spontaneous abortion among danish pregnancy planners. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2014; 28: 412–423
- [63] Kantenich H, Wischmann T, Stöbel-Richter Y, Hrsg. Fertilitätsstörungen – psychosomatisch orientierte Diagnostik und Therapie. Leitlinie und Quellentext (Revision). Gießen: Psychosozial-Verlag; 2013
- [64] Catherino WH. Stress relief to augment fertility: the pressure mounts. *Fertil Steril* 2011; 95: 2462–2463
- [65] Kwak-Kim J, Lee SK, Gilman-Sachs A. Elevated Th1/Th2 cell ratios in a pregnant woman with a history of RSA, secondary Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis complicated with one fetal demise of twin pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58: 325–329
- [66] Kwak-Kim JY, Chung-Bang HS, Ng SC et al. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF. *Hum Reprod* 2003; 18: 767–773
- [67] Romagnani P, Annunziato F, Piccinni MP et al. Th1/Th2 cells, their associated molecules and role in pathophysiology. *Eur Cytokine Netw* 2000; 11: 510–511
- [68] Piccinni MP, Scaletti G, Vultaggio A et al. Defective production of LIF, M-CSF and Th2-type cytokines by T cells at fetomaternal interface is associated with pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2001; 52: 35–43
- [69] Yuan J, Li J, Huang SY et al. Characterization of the subsets of human NKT-like cells and the expression of Th1/Th2 cytokines in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *J Reprod Immunol* 2015; 110: 81–88
- [70] Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F et al. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2000; 15: 713–718
- [71] Lee SK, Na BJ, Kim JY et al. Determination of clinical cellular immune markers in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2013; 70: 398–411
- [72] Makhseed M, Raghupathy R, Azizieh F et al. Th1 and Th2 cytokine profiles in recurrent aborters with successful pregnancy and with subsequent abortions. *Hum Reprod* 2001; 16: 2219–2226
- [73] Shimada S, Iwabuchi K, Kato EH et al. No difference in natural-killer-T cell population, but Th2/Tc2 predominance in peripheral blood of recurrent aborters. *Am J Reprod Immunol* 2003; 50: 334–339
- [74] Kuon RJ, Müller F, Vomstein K et al. Pre-pregnancy levels of peripheral natural killer cells as markers for immunomodulatory treatment in patients with recurrent miscarriage. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2017; 65: 339–346
- [75] Kwak JY, Beaman KD, Gilman-Sachs A et al. Up-regulated expression of CD56+, CD56+/CD16+, and CD19+ cells in peripheral blood lymphocytes in pregnant women with recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol* 1995; 34: 93–99
- [76] King K, Smith S, Chapman M et al. Detailed analysis of peripheral blood natural killer (NK) cells in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2010; 25: 52–58
- [77] Karami N, Boroujerdnia MG, Nikbakht R et al. Enhancement of peripheral blood CD56(dim) cell and NK cell cytotoxicity in women with recurrent spontaneous abortion or in vitro fertilization failure. *J Reprod Immunol* 2012; 95: 87–92
- [78] Kuon RJ, Weber M, Heger J et al. Uterine natural killer cells in patients with idiopathic recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2017. doi:10.1111/aji.12721
- [79] Gao Y, Wang PL. Increased CD56(+) NK cells and enhanced Th1 responses in human unexplained recurrent spontaneous abortion. *Genet Mol Res* 2015; 14: 18103–18109
- [80] Kaider AS, Kaider BD, Janowicz PB et al. Immunodiagnostic evaluation in women with reproductive failure. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42: 335–346
- [81] Matsubayashi H, Sugi T, Arai T et al. Different antiphospholipid antibody specificities are found in association with early repeated pregnancy loss versus recurrent IVF-failure patients. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46: 323–329
- [82] Giasuddin AS, Mazhar I, Haq AM. Prevalence of anticardiolipin antibody in Bangladeshi patients with recurrent pregnancy loss. *Bangladesh Med Res Coun Bull* 2010; 36: 10–13
- [83] Ticconi C, Rotondi F, Veglia M et al. Antinuclear autoantibodies in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2010; 64: 384–392
- [84] Molazadeh M, Karimzadeh H, Azizi MR. Prevalence and clinical significance of antinuclear antibodies in Iranian women with unexplained recurrent miscarriage. *Iran J Reprod Med* 2014; 12: 221–226
- [85] Hefler-Frischmuth K, Walch K, Hefler L et al. Serologic markers of autoimmunity in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2017. doi:10.1111/aji.12635
- [86] Bustos D, Moret A, Tambutti M et al. Autoantibodies in Argentine women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55: 201–207
- [87] Kumar A, Meena M, Begum N et al. Latent celiac disease in reproductive performance of women. *Fertil Steril* 2011; 95: 922–927
- [88] Branch DW, Gibson M, Silver RM. Clinical practice. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010; 363: 1740–1747
- [89] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306
- [90] Goma MF, Elkholy AG, El-Said MM et al. Combined oral prednisolone and heparin versus heparin: the effect on peripheral NK cells and clinical outcome in patients with unexplained recurrent miscarriage. A double-blind placebo randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290: 757–762
- [91] Fawzy M, Shokeir T, El-Tatongy M et al. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278: 33–38

- [92] Tempfer CB, Kurz C, Bentz EK et al. A combination treatment of prednisone, aspirin, folate, and progesterone in women with idiopathic recurrent miscarriage: a matched-pair study. *Fertil Steril* 2006; 86: 145–148
- [93] Tang AW, Alfirievic Z, Turner MA et al. A feasibility trial of screening women with idiopathic recurrent miscarriage for high uterine natural killer cell density and randomizing to prednisolone or placebo when pregnant. *Hum Reprod* 2013; 28: 1743–1752
- [94] Hasbargen U, Reber D, Versmold H et al. Growth and development of children to 4 years of age after repeated antenatal steroid administration. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 552–555
- [95] Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997; 337: 148–153
- [96] Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 2004; 18: 93–101
- [97] Stephenson MD, Kutteh WH, Purkiss S et al. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2010; 25: 2203–2209
- [98] Ata B, Tan SL, Shehata F et al. A systematic review of intravenous immunoglobulin for treatment of unexplained recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2011; 95: 1080–5.e1–1080–5.e2
- [99] Ensom MH, Stephenson MD. A two-center study on the pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin before and during pregnancy in healthy women with poor obstetrical histories. *Hum Reprod* 2011; 26: 2283–2288
- [100] Winger EE, Reed JL. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and intravenous immunoglobulin improves live birth rates in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 2008; 60: 8–16
- [101] Egerup P, Lindschou J, Gluud C et al. The effects of intravenous immunoglobulins in women with recurrent miscarriages: a systematic review of randomised trials with meta-analyses and trial sequential analyses including individual patient data. *PLoS One* 2015; 10: e0141588
- [102] Granato D, Blum S, Rössle C et al. Effects of parenteral lipid emulsions with different fatty acid composition on immune cell functions in vitro. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24: 113–118
- [103] Roussev RG, Ng SC, Coulam CB. Natural killer cell functional activity suppression by intravenous immunoglobulin, intralipid and soluble human leukocyte antigen-G. *Am J Reprod Immunol* 2007; 57: 262–269
- [104] Roussev RG, Acacio B, Ng SC et al. Duration of intralipid's suppressive effect on NK cell's functional activity. *Am J Reprod Immunol* 2008; 60: 258–263
- [105] Roussev RG, Dons'koi BV, Stamatkin C et al. Preimplantation factor inhibits circulating natural killer cell cytotoxicity and reduces CD69 expression: implications for recurrent pregnancy loss therapy. *Reprod Biomed Online* 2013; 26: 79–87
- [106] Mayer K, Meyer S, Reinholz-Muhly M et al. Short-time infusion of fish oil-based lipid emulsions, approved for parenteral nutrition, reduces monocyte proinflammatory cytokine generation and adhesive interaction with endothelium in humans. *J Immunol* 2003; 171: 4837–4843
- [107] Coulam CB, Acacio B. Does immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births? *Am J Reprod Immunol* 2012; 67: 296–304
- [108] Moraru M, Carbone J, Alecsandru D et al. Intravenous immunoglobulin treatment increased live birth rate in a Spanish cohort of women with recurrent reproductive failure and expanded CD56(+) cells. *Am J Reprod Immunol* 2012; 68: 75–84
- [109] Meng L, Lin J, Chen L et al. Effectiveness and potential mechanisms of intralipid in treating unexplained recurrent spontaneous abortion. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 294: 29–39
- [110] Dakhly DM, Bayoumi YA, Sharkawy M et al. Intralipid supplementation in women with recurrent spontaneous abortion and elevated levels of natural killer cells. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 135: 324–327
- [111] Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD000112
- [112] Cavalcante MB, Sarno M, Araujo Júnior E et al. Lymphocyte immunotherapy in the treatment of recurrent miscarriage: systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295: 511–518
- [113] Liu Z, Xu H, Kang X et al. Allogenic lymphocyte immunotherapy for unexplained recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. *Am J Reprod Immunol* 2016; 76: 443–453
- [114] Christiansen OB, Mathiesen O, Husth M et al. Placebo-controlled trial of active immunization with third party leukocytes in recurrent miscarriage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 261–268
- [115] Illeni MT, Marelli G, Parazzini F et al. Immunotherapy and recurrent abortion: a randomized clinical trial. *Hum Reprod* 1994; 9: 1247–1249
- [116] Cauchi MN, Lim D, Young DE et al. Treatment of recurrent aborters by immunization with paternal cells—controlled trial. *Am J Reprod Immunol* 1991; 25: 16–17
- [117] Lee BE, Jeon YJ, Shin JE et al. Tumor necrosis factor- α gene polymorphisms in Korean patients with recurrent spontaneous abortion. *Reprod Sci* 2013; 20: 408–413
- [118] Rychly DJ, DiPiro JT. Infections associated with tumor necrosis factor- α antagonists. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1181–1192
- [119] Fellermann K. Adverse events of tumor necrosis factor inhibitors. *Dig Dis* 2013; 31: 374–378
- [120] Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G et al. Effect of gluten-free diet on pregnancy outcome in celiac disease patients with recurrent miscarriages. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2925–2928
- [121] Empson M, Lassere M, Craig J et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD002859
- [122] Empson M, Lassere M, Craig JC et al. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 135–144
- [123] Mak A, Cheung MW, Cheak AA et al. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 281–288
- [124] Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 1256–1262
- [125] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 118: antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 192–199
- [126] Gardiner C, Hills J, Machin SJ et al. Diagnosis of antiphospholipid syndrome in routine clinical practice. *Lupus* 2013; 22: 18–25
- [127] Cohn DM, Goddijn M, Middeldorp S et al. Recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies: prognosis of subsequent pregnancy. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2208–2213
- [128] Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R; EUROAPS Study Group. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): a preliminary first year report. *Lupus* 2012; 21: 766–768
- [129] Mekinian A, Loire-Berson P, Nicaise-Roland P et al. Outcomes and treatment of obstetrical antiphospholipid syndrome in women with low antiphospholipid antibody levels. *J Reprod Immunol* 2012; 94: 222–226
- [130] Arachchillage DR, Machin SJ, Mackie IJ et al. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2015; 113: 13–19

- [131] Roberts LN, Patel RK, Arya R. Venous thromboembolism and ethnicity. *Br J Haematol* 2009; 146: 369–383
- [132] Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl.): e691S–e736S
- [133] Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB et al. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006; 21: 2216–2222
- [134] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008; 89: 1603
- [135] Bohlmann MK. Effects and effectiveness of heparin in assisted reproduction. *J Reprod Immunol* 2011; 90: 82–90
- [136] Bauersachs RM, Dudenhausen J, Faridi A et al. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. *Thromb Haemost* 2007; 98: 1237–1245
- [137] Clark P, Walker ID, Langhorne P et al.; Scottish Pregnancy Intervention Study (SPIN) collaborators. 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* 2010; 115: 4162–4167
- [138] Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010; 362: 1586–1596
- [139] Schleussner E, Petroff D. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Ann Intern Med* 2015; 163: 485
- [140] Rodger MA, Gris JC, de Vries JJP et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet* 2016; 388: 2629–2641
- [141] de Jong PG, Goddijn M, Middeldorp S. Antithrombotic therapy for pregnancy loss. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 656–673
- [142] Check JH. The use of heparin for preventing miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2012; 67: 326–333
- [143] Gris JC. LMWH have no place in recurrent pregnancy loss: debate-against the motion. *Thromb Res* 2011; 127 (Suppl. 3): S110–S112
- [144] de Jong PG, Quenby S, Bloemenkamp KW et al. ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia—study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16: 208
- [145] Tan WK, Lim SK, Tan LK et al. Does low-molecular-weight heparin improve live birth rates in pregnant women with thrombophilic disorders? A systematic review. *Singapore Med J* 2012; 53: 659–663
- [146] Rolnik DL, Wright D, Poon LC et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377: 613–622
- [147] de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M et al. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (7): CD004734
- [148] Schisterman EF, Silver RM, Leshner LL et al. Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from the EAGeR randomised trial. *Lancet* 2014; 384: 29–36
- [149] Liddell HS, Pattison NS, Zanderigo A. Recurrent miscarriage—outcome after supportive care in early pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991; 31: 320–322
- [150] Saccone G, Schoen C, Franasiak JM et al. Supplementation with progesterone 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* 2017; 107: 430–438.e3
- [151] Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. *N Engl J Med* 2015; 373: 2141–2148
- [152] Ismail AM, Abbas AM, Ali MK et al. Peri-conceptual progesterone treatment in women with unexplained recurrent miscarriage: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31: 388–394
- [153] Scott JR, Pattison N. Human chorionic gonadotrophin for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000101
- [154] Scarpellini F, Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial. *Hum Reprod* 2009; 24: 2703–2708
- [155] Santjohanser C, Knieper C, Franz C et al. Granulocyte-colony stimulating factor as treatment option in patients with recurrent miscarriage. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2013; 61: 159–164

Leitlinienprogramm

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaften



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften
Hausvogteiplatz 12, DE-10117 Berlin
info@dggg.de
<http://www.dggg.de/>

Präsidentin der DGGG

Prof. Dr. Birgit Seelbach-Göbel
Universität Regensburg
Klinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde
St. Hedwig-Krankenhaus Barmherzige Brüder
Steinmetzstraße 1–3, DE-93049 Regensburg

DGGG-Leitlinienbeauftragte

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann
Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik
Universitätsstraße 21–23, DE-91054 Erlangen

Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer
Universitätsklinikum des Saarlandes
Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
Kirrberger Straße, Gebäude 9, DE-66421 Homburg

Leitlinienkoordination

Dr. med. Paul Gaß, Christina Fuchs, Marion Gebhardt
Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik
Universitätsstraße 21–23, DE-91054 Erlangen
fk-dggg-leitlinien@uk-erlangen.de
<http://www.dggg.de/leitlinienstellungennahmen>



Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

Innrain 66A/5. Stock, AT-6020 Innsbruck
stephanie.leutgeb@oeggg.at
<http://www.oeggg.at>

Präsidentin der OEGGG

Prof. Dr. med. Petra Kohlberger
Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien
Währinger Gürtel 18–20, AT-1180 Wien

OEGGG-Leitlinienbeauftragte

Prof. Dr. med. Karl Tamussino
Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz
Auenbruggerplatz 14, AT-8036 Graz

Prof. Dr. med. Hanns Helmer
Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien
Währinger Gürtel 18–20, AT-1090 Wien



Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

Gynécologie Suisse SGGG
Altenbergstraße 29, Postfach 6, CH-3000 Bern 8
sekretariat@sggg.ch
<http://www.sggg.ch/>

Präsident der SGGG

Dr. med. David Ehm
FMH für Geburtshilfe und Gynäkologie
Nägeligasse 13, CH-3011 Bern

SGGG-Leitlinienbeauftragte

Prof. Dr. med. Daniel Surbek
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Geburtshilfe und feto-maternale Medizin
Inselspital Bern
Effingerstraße 102, CH-3010 Bern

Prof. Dr. med. René Hornung
Kantonsspital St. Gallen, Frauenklinik
Rorschacher Straße 95
CH-9007 St. Gallen