

Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/050, May 2022)

Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten. Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG (S2k-Level, AWMF-Registernummer 015/050, Mai 2022)

Authors

Bettina Toth¹, Michael Bohlmann², Katharina Hancke³, Ruben Kuon⁴, Frank Nawroth⁵, Sören von Otte⁶, Nina Rogenhofer⁷, Sabine Rudnik-Schöneborn⁸, Ekkehard Schleußner⁹, Clemens Tempfer¹⁰, Kilian Vomstein¹, Tewes Wischmann¹¹, Michael von Wolff¹², Wolfgang Würfel¹³, Johannes Zschocke⁸

Affiliations

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

Key words

guideline, recurrent miscarriage, recurrent pregnancy loss, incidence, diagnosis, therapy

Schlüsselwörter

Leitlinie, wiederholter Spontanabort, Inzidenz, Diagnose, Therapie

received 28.6.2022
accepted after revision 5.7.2022
published online 25.11.2022

Bibliography

Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 49–78
DOI 10.1055/a-1895-9940
ISSN 0016-5751
© 2022. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Correspondence

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

ABSTRACT

Purpose The aim of this guideline is to standardize the diagnosis and therapy of recurrent miscarriage (RM) using evidence from the recent literature. This is done by using consistent definitions, objective evaluations and standardized treatment protocols.

Methods When this guideline was compiled, special consideration was given to previous recommendations in prior versions of this guideline and the recommendations of the European Society of Human Reproduction and Embryology, the Royal College of Obstetricians and Gynecologists, the American College of Obstetricians and Gynecologists and the American Society for Reproductive Medicine, and a detailed individual search of the literature about the different topics was carried out.

Recommendations Recommendations about the diagnostic and therapeutic procedures offered to couples with RM were developed based on the international literature. Special attention was paid to known risk factors such as chromosomal, anatomical, endocrinological, physiological coagulation, psychological, infectious and immune disorders. Recommenda-

tions were also developed for those cases where investigations are unable to find any abnormality (idiopathic RM).

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel Ziel der vorliegenden Leitlinie ist es, die Diagnostik und Therapie von wiederholten Spontanaborten (WSA) anhand der aktuellen Literatur evidenzbasiert zu standardisieren. Dies erfolgt unter Verwendung einheitlicher Definitionen, objektiver Bewertungsmöglichkeiten und standardisierter Therapieprotokolle.

Methoden Die Erstellung dieser Leitlinie erfolgte unter besonderer Berücksichtigung der bisherigen Empfehlungen der Vorversionen dieser Leitlinie, den Empfehlungen der Europe-

an Society of Human Reproduction and Embryology, des Royal College of Obstetricians and Gynecologists, des American College of Obstetricians and Gynecologists und der American Society for Reproductive Medicine sowie einer ausführlichen individuellen Literaturrecherche zu den jeweiligen Themen.

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. Aber auch für die Fälle einer unauffälligen Abklärung (idiopathische WSA) wurden Empfehlungen erarbeitet.

I Guideline Information

Guidelines program of the DGGG, OEGGG and SGGG

For information on the guidelines program, please refer to the end of this guideline.

Citation format

Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures (Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No.015/050, May 2022). Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 49–78

Guideline documents

The complete long version of this guideline in German, a slide-show version of this guideline, and a list of the conflicts of interest of all of the authors are available on the homepage of the AWMF: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-050.html>

Guideline authors

See ► **Tables 1** and **2**.

► **Table 1** Lead author and/or coordinating guideline author.

Author	AWMF professional society
Prof. Dr. B. Toth	German Society of Gynecology and Obstetrics [Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.] (DGGG) Austrian Society of Gynecology and Obstetrics [Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe] (ÖGGG) German Society of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine [Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin] (DGGEF)

The following professional societies/working groups/organizations/associations have stated their interest in contributing to the compilation of the guideline text and participating in the consensus conference and have nominated representatives to attend (► **Table 2**).

► **Table 2** Contributing guideline authors.

Author Mandate holder	DGGG working group/ AWMF/non-AWMF professional society/ organization/association
Prof. Dr. M. Bohlmann	Immunology Working Group in the DGGG [Arbeitsgemeinschaft Immunologie in der DGGG] (AGIM)
Prof. Dr. K. Hancke	German Society for Reproductive Medicine [Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin] (DGRM)
Prof. Dr. Ruben Kuon	Expert
Prof. Dr. F. Nawroth	Expert
PD Dr. S. von Otte	Professional Association of Gynecologists [Berufsverband der Frauenärzte] (BVF)
Prof. Dr. N. Rogenhofer	Immunology Working Group in the DGGG (AGIM)
Prof. Dr. S. Rudnik-Schöneborn	German Society of Human Genetics [Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V.] (GfH) Austrian Society of Human Genetics [Österreichische Gesellschaft für Humangenetik] (ÖGH)
Prof. Dr. E. Schleußner	German Society of Ultrasound in Medicine [Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V.] (DEGUM)
Prof. Dr. C. Tempfer	German Society of Gynecology and Obstetrics (DGGG)
Dr. Dr. Kilian Vomstein	Expert
Prof. Dr. T. Wischmann	German Society for Fertility Counseling [Deutsche Gesellschaft für Kinderwunschberatung] (BKID)
Prof. Dr. M. von Wolff	Swiss Society of Gynecology and Obstetrics [Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe] (SGGG)
Prof. Dr. W. Würfel	German Society of Gynecology and Obstetrics (DGGG) German Society of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine (DGGEF)
Prof. Dr. J. Zschocke	German Society of Human Genetics (GfH) Austrian Society of Human Genetics (ÖHG)

The guideline was moderated by PD Dr. Helmut Sitter (AWMF-certified guideline advisor/moderator).

Abbreviations

APL	antiphospholipid
APLS	antiphospholipid syndrome
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
ASA	acetylsalicylic acid
BMI	body mass index
BV	bacterial vaginosis
DEGUM	German Society of Ultrasound in Medicine [Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin]
ESHRE	European Society of Human Reproduction
FVL	factor V Leiden
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor
GW	week(s) of gestation
HLA	human leukocyte antigen
HSC	hysteroscopy
IVF	in-vitro fertilization
LBR	live birthrate
LMWH	low molecular weight heparin
PBD	polar body diagnosis
PCOS	polycystic ovary syndrome
PGT	preimplantation genetic testing
PGT-SR	preimplantation genetic testing for structural chromosomal rearrangements
pNK cells	peripheral natural killer cells
PT	prothrombin
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RM	recurrent miscarriage
TPO Ab	thyreoperoxidase antibodies
TSH	thyroid-stimulating hormone
uNK cells	uterine natural killer cells
VEGF	vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organization

II Guideline Application

Purpose and objectives

The aim of this guideline is to standardize the diagnosis and therapy of recurrent miscarriage (RM) using evidence from the recent literature. This is done by using consistent definitions, objective evaluations and standardized treatment protocols.

Targeted areas of patient care

- Inpatient care
- Outpatient care

Target user group/target audience

The recommendations of the guideline are aimed at gynecologists, geneticists and specialists for psychosocial counselling of persons wanting to have children who are involuntarily childless.

Other targeted readers (for information) include:

- Colleagues specializing in hemostaseology, laboratory medicine, internal medicine and general medicine
- Nursing staff
- Family members

Adoption and period of validity

The validity of this guideline was confirmed by the board members/representatives of the participating medical professional societies, working groups, organizations and associations as well as by the executive board of the DGGG, SGGG, OEGGG and the DGGG/OEGGG/SGGG guidelines commission in January 2022 and therefore approved in its entirety. This guideline is valid from 1 May 2022 through to 1 May 2025. Because of the contents of this guideline, this period of validity is only an estimate. The guideline can be reviewed and updated if urgently required; if the guideline still reflects the current state of knowledge, its period of validity can be extended.

III Methodology

Basic principles

The method used to prepare this guideline was determined by the class to which this guideline was assigned. The AWMF Guidance Manual (version 1.0) has set out the respective rules and requirements for different classes of guidelines. Guidelines are differentiated into lowest (S1), intermediate (S2), and highest (S3) class. The lowest class is defined as consisting of a set of recommendations for action compiled by a non-representative group of experts. In 2004, the S2 class was divided into two subclasses: a systematic evidence-based subclass (S2e) and a structural consensus-based subclass (S2k). The highest S3 class combines both approaches.

This guideline has been classified as: **S2k**

Grading of recommendations

The grading of evidence based on the systematic search, selection, evaluation and synthesis of an evidence base which is then used to grade the recommendations is not envisaged for S2k guidelines. The different individual statements and recommendations are only differentiated linguistically, not by the use of symbols (► **Table 3**).

► **Table 3** Grading of recommendations (based on Lomotan et al., Qual Saf Health Care 2010).

Description of binding character	Expression
Strong recommendation with highly binding character	must/must not
Regular recommendation with moderately binding character	should/should not
Open recommendation with limited binding character	may/may not

Statements

Expositions or explanations of specific facts, circumstances or problems without any direct recommendations for action included in this guideline are referred to as “statements”. It is **not** possible to provide any information about the grading of evidence for these statements.

Achieving consensus and level of consensus

At structured NIH-type consensus-based conferences (S2k/S3 level), authorised participants attending the session vote on draft statements and recommendations. The process is as follows. A recommendation is presented, its contents are discussed, proposed changes are put forward, and all proposed changes are voted on. If a consensus (> 75% of votes) is not achieved, there is another round of discussions, followed by a repeat vote. Finally, the extent of consensus is determined, based on the number of participants (► **Table 4**).

When this guideline was compiled, special consideration was given to previous recommendations (first compilation of the guideline in 2006, revisions in 2008, 2013 und 2017), the recommendations of the European Society of Human Reproduction (ESHRE) and Embryology [1], the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [2], the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG 2002) [3] and the American Society for Reproductive Medicine (ASRM 2012) [4].

► **Table 4** Level of consensus based on extent of agreement.

Symbols	Level of consensus	Extent of agreement in percent
+++	Strong consensus	> 95% of participants agree
++	Consensus	> 75–95% of participants agree
+	Majority agreement	> 50–75% of participants agree
–	No consensus	< 51% of participants agree

Expert consensus

As the term already indicates, this refers to consensus decisions taken specifically with regard to recommendations/statements issued without a prior systematic search of the literature (S2k) or where evidence is lacking (S2e/S3). The term “expert consensus” (EC) used here is synonymous with terms used in other guidelines such as “good clinical practice” (GCP) or “clinical consensus point” (CCP). The strength of the recommendation is graded as previously described in the chapter on the grading of recommendations; it is only expressed semantically (“must”/“must not” or “should”/“should not” or “may”/“may not”) without the use of symbols.

IV Guideline

1 Introduction

The psychological strain on couples with recurrent miscarriage (RM) is high and this often leads to demands for detailed diagnostic and treatment strategy after a single miscarriage. Therapeutic approaches can also differ greatly because of the lack of relevant studies and the resultant lack of evidence-based therapeutic recommendations.

2 Incidence and Definition

Approximately 1–3% of all couples of reproductive age experience recurrent miscarriage, which constitutes a significant problem for their partnership and quality of life [5]. A miscarriage is defined as the loss of a fetus at any time from conception to the 24th week of gestation (GW) or the loss of a fetus weighing < 500 g [6]. The World Health Organization (WHO) definition of recurrent miscarriage is “three and more consecutive miscarriages before the 20th GW” [6]. The American Society of Reproductive Medicine (ASRM) already defines the occurrence of two miscarriages as RM [4, 7]. This definition increases the incidence of RM to 5% of all couples of reproductive age [8].

Because of the higher maternal age at first pregnancy, there is an increasing tendency to already carry out detailed diagnostic examinations in patients who have had two miscarriages.

This approach may already be justified after two clinical pregnancies, as proposed in the guideline of the ASRM and further emphasized in a recent meta-analysis [9]. The definition of RM on which this guideline is based corresponds to the definition of the WHO which defines three or more consecutive miscarriages as recurrent miscarriage [6].

When assessing whether a detailed diagnostic workup is called for already after two miscarriages, the medical history of the miscarriage and the overall medical reproductive situation of the affected couples play an important role. Investigations should include all relevant causes for the abortion but should also be therapeutically relevant and cost-effective.

The probability of having a subsequent pregnancy with a live birth after a previous miscarriage varies considerably and depends on a number of different factors. In addition to maternal age, the number of previous miscarriages also affects the likelihood of recurrence. ► **Table 5** presents data from a Danish registry study [10].

► **Table 5** Probability of a live birth depending on maternal age and the number of previous miscarriages (based on Kolte et al. [10]).

Previous miscarriage(s)	Probability of a live birth			
	25–29 years	30–34 years	35–39 years	40–44 years
1 miscarriage	~ 85%	~ 80%	~ 70%	~ 52%
2 miscarriages	~ 80%	~ 78%	~ 62%	~ 45%
3 miscarriages	~ 75%	~ 70%	~ 55%	~ 32%
≥ 4 miscarriages	< 65%	< 60%	< 45%	> 25%

Consensus-based recommendation 2.E1	
Expert consensus	Level of consensus +++
The risk factors listed in this guideline must be investigated after three consecutive miscarriages.	

Consensus-based recommendation 2.E2	
Expert consensus	Level of consensus +++
In justified cases, possible risk factors for RM should already be investigated after two consecutive miscarriages.	

3 Diagnosis and Treatment of Relevant Risk Factors

3.1 Lifestyle and behavior

A number of different circumstances and individual lifestyle behaviors have been discussed in the literature as possible causative factors for miscarriage. Proposed factors include stress, overweight and underweight, physical activity, caffeine, nicotine and alcohol consumption, as well as other factors [11].

3.1.1 Stress

Numerous studies have shown that infertility and also RM are associated with depression and anxiety in affected women. But it is still unclear whether these symptoms or whether psychological stress can also cause RM (overview in [12]). A critical issue with regard to the majority of existing studies is that retrospectively collected information reported by women with RM about their stress levels prior to a miscarriage may be predisposed to lapses of memory (recall bias).

Consensus-based statement 3-1.S1	
Expert consensus	Level of consensus +++
Stress and traumatic experiences during pregnancy may result in a miscarriage, although it is currently not clear whether this is caused by the stressful event itself or the concomitant injurious behavior.	

3.1.2 Coffee consumption

A recent meta-analysis compared 4 observational studies on the effects of drinking coffee on RM [11]. The meta-analysis found that caffeine consumption was not associated with a verifiable dose-dependent higher risk of RM (OR 1.35, 95% CI: 0.83–2.19).

International guidelines recommend reducing coffee consumption to less than 3 cups per day [13].

Consensus-based statement 3-1.S2	
Expert consensus	Level of consensus +++
Recent studies found no correlation between coffee consumption and the probability of miscarriage.	

3.1.3 Nicotine consumption

Nicotine consumption is associated with poor obstetric and neonatal outcomes such as ectopic pregnancy, stillbirth, placenta previa, preterm birth, low birthweight, and congenital malformations. The recommendation to all pregnant persons must be to entirely abstain from consuming nicotine during pregnancy [14].

Consensus-based statement 3-1.S3	
Expert consensus	Level of consensus +++
In cases with RM, the affected couple must be advised to abstain from nicotine already prior to conception.	

3.1.4 Alcohol consumption

After a woman knows she is pregnant, she must not consume alcohol because of the high risk of harmful effects to the embryo and the risk of fetal alcohol syndrome or fetal alcohol spectrum disorder (FASD), which has a prevalence of 0.2–8.2 per 1000 live-births. For more information, please refer to the S3 guideline “Diagnosis of Fetal Alcohol Spectrum Disorders, FASD” (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/022-025.html>).

Consensus-based recommendation 3-1.E3	
Expert consensus	Level of consensus +++
Couples with RM must be informed that consuming alcohol during pregnancy may be associated with severe fetal developmental disorders. Pregnant women must abstain from consuming any alcohol.	

3.1.5 Vitamin D deficiency

Recent studies have shown a possible association between vitamin D deficiency and autoimmune or alloimmune disorders in women with RM. However, because the data on this are limited, it is not possible to give any general recommendations about the administration of vitamin D as prophylaxis against miscarriage in cases with RM. The determination of vitamin D levels prior to conception is recommended for high-risk cohorts.

3.1.6 Body mass index

Numerous studies have found an association between higher BMI and an increased risk of miscarriage. In addition to a higher BMI, a low BMI also appears to have a negative impact on the miscarriage rate. In a meta-analysis of 32 studies (n = 265 760), the miscarriage rate was higher – compared with that of normal-weight women (BMI 18.5–24.9 kg/m²) – in cases with a higher BMI (BMI 25–29.9 kg/m², RR 1.09, 95% CI: 1.04–1.13; p < 0.0001; BMI ≥ 30 kg/m², RR 1.21, 95% CI: 1.15–1.27; p < 0.00001) or a low BMI (BMI < 18.5 kg/m², RR 1.08, 95% CI: 1.05–1.11; p < 0.0001) [15].

The results of studies on the impact of weight loss on the live-birth rate or miscarriage rate have been inconsistent; therefore, based on existing investigations, it is still unclear whether losing weight will reduce the risk of miscarriage [16, 17]. For further information, please refer to the AWMF guideline 015/081 “Obesity and Pregnancy”.

Consensus-based recommendation 3-1.E4

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

Women with RM who are underweight or overweight/obese must strive to normalize their weight.

Consensus-based recommendation 3-1.E5

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

Affected women should be advised about suitable measures to reduce their BMI if they have a BMI ≥ 25 kg/m² or about measures to increase their BMI if they have a BMI < 18.5 kg/m².

3.2 Genetic factors

3.2.1 Chromosomal disorders

Embryonic/fetal chromosomal anomalies are the most common cause of spontaneous miscarriages. The earlier the miscarriage occurs, the more probable it is that an embryonic/fetal chromosomal disorder is present. Chromosomal anomalies are found in around 50% of miscarriages occurring in the first trimester of pregnancy, while the rate for the second trimester is only around 30% [18]. According to the data from a systematic review [19], the prevalence of chromosomal anomalies in spontaneous miscarriages is 50%; this prevalence decreases slightly to 40% in women who have had at least three previous miscarriages. The risk of embryonic/fetal trisomy caused by chromosomal anomalies increases with higher maternal age. Trisomy 16 is the most common cause of miscarriage, followed by trisomy 22. Polyploidy is present in around 15–20% of cytogenetically abnormal miscarriages. Monosomy X is responsible for around 10–20% of miscarriages in the first trimester of pregnancy. No correlation with maternal age has been detected for monosomy X, polyploidy or structural chromosomal anomalies. Structural chromosomal aberrations are found in 5–10% of miscarriages and are an indication that the parents should be investigated for balanced chromosomal rearrangements. In couples with two or more miscarriages, balanced chromosomal aberration is detected in one of the partners in around 4–5% of cases [20].

If a balanced chromosomal aberration is confirmed in one of the partners, the risk of miscarriage or of giving birth to an infant with chromosomal aberration is higher, depending on the chromosomes involved. This has consequences for the provision of prenatal diagnostic services in later pregnancies (see 3.2.5).

Consensus-based recommendation 3-2.E6

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

Couples with RM must undergo cytogenetic analysis. This may be carried out using conventional chromosomal investigations in both partners prior to conception or by using the tissue of the miscarried fetus (molecular cytogenetic analysis).

Consensus-based recommendation 3-2.E7

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

If a structural chromosomal abnormality is confirmed in the tissue of the miscarried fetus, both partners must undergo cytogenetic examination.

Consensus-based statement 3-2.S4

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

The result must be communicated during genetic counselling by a specialist for human genetics or a physician with the relevant qualifications in accordance with statutory national regulations.

Consensus-based statement 3-2.S5

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

If a balanced chromosomal aberration is confirmed in one of the partners, the risk of miscarriage or of giving birth to an infant with chromosomal aberration is higher, depending on the chromosomes involved. This has consequences for the provision of prenatal diagnostic workups in later pregnancies and for polar body or preimplantation diagnostics.

3.2.2 Monogenic disorders

X-linked dominant disorders which are lethal for males have a higher risk of miscarriage. But autosomal dominant and recessive disorders with severe malformations may also result in increased intrauterine mortality. In such cases, genetic testing with pathological examination of the fetus should be carried out, particularly if the disorder was not identified prenatally.

Consensus-based recommendation 3-2.E8

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

If there is evidence that the miscarriage was caused by a monogenic disorder, genetic counselling must include genetic testing.

3.2.3 Results of association studies

Numerous studies have pointed to possible maternal, paternal or fetal genetic factors which have only a limited impact on the risk of miscarriage. A meta-analysis of the impact of paternal age showed a slight increase in the risk of miscarriage (OR 1.04–1.43) with increasing paternal age [21]. A meta-analysis was carried out of 428 case-control studies (from 1990 to 2015) which investigated 472 genetic variants in 187 genes in women with three and more miscarriages [22]. Without exception, the relative increase in risk caused by genetic variants was low (OR 0.5–2.3). Uniform study conditions and larger cohorts will be needed in future, and analysis should include genome-wide association studies of both partners and of the tissue from the miscarried fetus.

Consensus-based recommendation 3-2.E9

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

Molecular genetic analysis of gene variants which were previously detected in the context of association studies must not be carried out in couples with RM.

3.2.4 Prenatal diagnostic options

It is not possible to treat the causes of chromosomal aberrations. If a chromosomal aberration is confirmed in one of the parents, prenatal chromosomal analysis after chorionic villous sampling or amniocentesis is usually offered in subsequent (spontaneously occurring) pregnancies. According to the DEGUM recommendations, the associated risk of miscarriage is generally considered to be between 0.5% and 1% [23]. In facilities with extensive experience, consistent ultrasound support during chorionic villous sampling or amniocentesis, which takes maternal risk factors into account, can probably reduce the risk of miscarriage to 0.2% or 1 in 500 [24,25].

3.2.5 Preimplantation diagnosis

In couples with confirmed balanced chromosomal rearrangement, it is possible to prevent miscarriage by selecting cytogenetically normal gametes or embryos after preimplantation diagnosis (PGT, preimplantation genetic testing). In cases with maternal chromosomal aberrations, polar body diagnosis (PBD) may be carried out in specialized centers. This does not take account of the male set of chromosomes. PBD and PGT are permitted in Germany, Austria and Switzerland in specific, legally regulated, circumstances.

Numerous studies have found no improvement in the livebirth rate (LBR) of women with RM after in-vitro fertilization (IVF) with PGT-SR (compared to spontaneous pregnancies), not even in couples where one partner has a balanced chromosomal aberration. A systematic review (n = 20 studies) also found no improvements in the LBR after PGT-SR [26]. But couples who become pregnant spontaneously have a significantly higher miscarriage rate compared to couples who become pregnant after PGT-SR. The few studies which directly compared spontaneous pregnancies with IVF and PGT-SR pregnancies reported a long period until the couple had a livebirth after PGT-SR [26]. The LBR for both groups was comparable, while the rate of miscarriages was around 20–40% higher with spontaneous pregnancies [27,28]. The authors of the review concluded that PGT-SR offers no benefits compared to spontaneous conception in couples with RM caused by balanced chromosomal rearrangement [26]. Neither the ESHRE and RCOG guidelines nor the ASRM statements currently recommend PGT in couples with RM.

Consensus-based recommendation 3-2.E10	
Expert consensus	Level of consensus +++
Preimplantation genetic testing may be offered to couples with RM and confirmed familial chromosomal disorders to reduce the miscarriage rate, even though currently it was not found to improve the rate of livebirths.	

3.3 Anatomical factors

3.3.1 Diagnosis of anatomical factors

Hysteroscopic examinations (HSC) of patients with 2, 3 and ≥ 4 consecutive miscarriages found no difference in the prevalence of congenital (uterine malformation) or acquired (adhesions, polyp, submucosal fibroids) intrauterine pathologies [29].

3.3.2 Congenital malformations

The reported incidence in the literature of uterine anomalies in cases with RM ranges between 10% and 25% (compared to 5% for controls) [30] and between 3% and 7% for controls [31]. Women with subseptate uterus have a 2.6 times higher risk of early miscarriage (RR 2.65, 95% CI: 1.39–5.06) [32]. Arcuate uterus is considered a normal variant and has no clinical importance [33]. Women with bicornuate uterus have a higher risk of early (RR 2.32, 95% CI: 1.05–5.13) and late miscarriage (RR 2.90, 95% CI: 1.56–5.41) [34].

3.3.3 Acquired malformations

Intrauterine adhesions

Two reviews reported on intrauterine adhesions after miscarriage detected by HSC in 19% (95% CI: 12.8–27.5%) [35] and 22% (95% CI: 18.3–27%) [36] of patients, respectively.

The risk of adhesions rises with the number of miscarriages and appears to be associated with the frequency of curettage performed for miscarriage [35]. To prevent adhesion formation, it is important to carefully weigh up the necessity of carrying out curettage.

Fibroids

An evaluation of retrospective and prospective data of patients with RM found an incidence of submucosal fibroids of 2.6% (25/966) for fibroids [37]. A meta-analysis of 19 observational studies (4 prospective and 15 retrospective studies) showed that intramural fibroids without submucosal involvement are not associated with significantly higher rates of miscarriage (relative risk [RR] 1.24; 95% CI: 0.99–1.57). A subsequent successful pregnancy without surgical intervention was reported for 70.3% of women without cavity-distorting fibroids [37].

Polyps

It is not clear to what extent polyps as intracavitary pathologies also affect the risk of miscarriage analogous to submucosal fibroids. The presence of diffuse micropolyps (polyps < 1 mm) is common in cases with chronic endometritis [38].

Consensus-based recommendation 3-3.E11	
Expert consensus	Level of consensus +++
3D-transvaginal sonography and/or hysteroscopy must be carried out in women with RM to exclude uterine malformation, submucosal fibroids and polyps. Hysteroscopy must be carried out to exclude intrauterine adhesions.	

3.3.4 Treatment of anatomical factors

3.3.4.1 Congenital malformations

Surgical intervention is not indicated for arcuate uterus, bicornuate uterus or uterus didelphys [31,39,40].

A retrospective European cohort study of 257 women with septate uterus and a prior history of subfertility, miscarriage or preterm birth compared resection of the uterine septum in 151 women with expectant management in 106 women over a median of 46 months and found no difference in the rate of miscarriage (46.8% vs. 34.4%; OR 1.58 [0.81–3.09]) or LBR (53.0% vs. 71.7%;

HR 0.71, 95% CI: 0.49–1.02) [41]. The first randomized controlled study was published in April 2021 and included 80 women with uterine septum who were randomized either to hysteroscopic septum resection (n = 40 initially, n = 36 at the end of the study) or expectant management (n = 40 initially, n = 33 at the end of the study) [42]. The LBR in both groups was the same, and the authors therefore no longer recommend hysteroscopic septum resection to improve the LBR. However, when interpreting the data, it is important to take into account that the multicenter study (originally planned as a single-center study) was only able to include a small study cohort over a very long period of time (2010–2018). Moreover, different diagnostic methods were used. In addition, the inclusion criteria changed over the long course of the study, so that a relevant percentage of patients with subfertility or who were status post preterm birth were included in the evaluation.

Patients with RM and confirmed uterine septum must therefore be informed that the evidence is still not clear and should ideally be enrolled in a randomized study.

Consensus-based recommendation 3-3.E12	
Expert consensus	Level of consensus ++
Women with RM and uterine septum must be informed following a benefit-risk analysis about the option of expectant management versus hysteroscopic septum resection.	

3.3.4.2 Acquired malformations

Whether intrauterine adhesions generally affect the risk of miscarriage, how extensive such adhesions are and whether adhesiolysis reduces the risk is not clear. The treatment of choice for intrauterine adhesions is hysteroscopic adhesiolysis [43]. Some retrospective studies appear to have better reproductive outcomes after surgical HSC [44, 45]. Controlled randomized studies are lacking.

Consensus-based recommendation 3-3.E13	
Expert consensus	Level of consensus +++
Hysteroscopic adhesiolysis may be offered to women with RM and intrauterine adhesions for miscarriage prophylaxis.	

A recent Cochrane analysis found no significant reduction in the risk of miscarriage after fibroid enucleation (intramural: OR 1.33, 95% CI: 0.26–6.78, submucosal: OR 1.27, 95% CI: 0.27–5.97), although the quality of the investigated studies was poor [46]. Whether fibroid enucleation is indicated in women with RM depends on the clinical picture (hypermenorrhea, size and length of the fibroids).

Consensus-based recommendation 3-3.E14	
Expert consensus	Level of consensus +++
Women with RM and submucosal fibroids may be offered surgical resection for miscarriage prophylaxis.	

There are no randomized studies on the effect of HSC in women with endometrial polyps or intrauterine synechiae [47]. A meta-analysis showed that hysteroscopic resection of intrauterine polyps visible on ultrasound carried out prior to intrauterine insemination can increase the clinical pregnancy rate [48].

Consensus-based recommendation 3-3.E15	
Expert consensus	Level of consensus +++
Women with RM and persistent polyps may be offered hysteroscopic resection for miscarriage prophylaxis.	

3.4 Microbiological factors

3.4.1 Diagnosis of microbiological factors

As the association between infections and RM is not clear, general screening for vaginal infections outside the usual tests carried out as part of prenatal care is not recommended.

Consensus-based recommendation 3-4.E16	
Expert consensus	Level of consensus +++
Infection screening using vaginal swab specimens must not be carried out in asymptomatic women with RM.	

3.4.1.1 Chronic endometritis

Chronic endometritis confirmed by plasma cells in the biopsied endometrial specimen is present in 7% to 67% of otherwise asymptomatic women with RM and 30% to 66% of women with repeated implantation failure [49–53]. A recent meta-analysis of 12 studies estimated the prevalence of chronic endometritis in women with RM to be 29.67% (95% CI: 20.81–38.53; $p > 0.0001$) [54]. The cure rate after first-line antibiotic therapy is around 90% [54]. Repeat biopsy in a subsequent cycle for therapy control may therefore be discussed with the patient.

Consensus-based recommendation 3-4.E17	
Expert consensus	Level of consensus +++
Endometrial biopsy to exclude chronic endometritis (based on immunohistochemical staining for the plasma cell-specific antigen CD138) may be carried out in women with RM.	

Consensus-based recommendation 3-4.E18	
Expert consensus	Level of consensus +++
Repeat biopsy may be carried out to diagnose chronic endometritis which persists even after antibiotic treatment.	

3.4.1.2 Microbiome diagnostic testing

An abnormal vaginal microbiome or bacterial vaginosis (BV) leads to a significantly decreased pregnancy rate with IVF (prospective multicenter study [55]). If *Lactobacillus* species are not the dominant bacterial species on the endometrium, the probability of implantation after embryo transfer is significantly lower and the probability of miscarriage increases (prospective case-controlled study of vaginal and/or endometrial microbiome [56]) [57]. A recent prospective multicenter observational study of the endome-

trial microbiome came to a similar conclusion [58]. If Lactobacillus dominance, which was previously non-existent, is restored with the help of antibiotics/application of Lactobacilli, no differences in pregnancy rates were found (prospective case-controlled study [59]).

Consensus-based recommendation 3-4.E19	
Expert consensus	Level of consensus +++
Examination of the vaginal or endometrial microbiome must not be carried out in women with RM outside clinical studies.	

3.4.2 Treatment of microbiological factors

Antibiotic therapy with doxycycline (e.g., 200 mg 1–0–0 for 14 days) may be administered prior to pregnancy in cases with chronic endometritis and cases with persistent endometritis and the continued presence of detectable plasma cells (e.g., with ciprofloxacin with/without metronidazole) [49]. A meta-analysis of 12 studies reported a success rate of 87.9% for patients treated with antibiotics after being diagnosed with chronic endometritis [54]. If no treatment was administered, plasma cells were detected in around 90% of cases; the spontaneous cure rate is clearly low [60,61]. Prospective randomized controlled studies to confirm these results are still needed.

Consensus-based recommendation 3-4.E20	
Expert consensus	Level of consensus +++
Antibiotic therapy for miscarriage prophylaxis may be administered to women with RM and chronic endometritis.	

3.5 Endocrine factors

3.5.1 Diagnosis of endocrine factors

3.5.1.1 Progesterone

Luteal phase insufficiency is being discussed as a possible cause of recurrent miscarriages. However, according to current knowledge, luteal insufficiency is a clinical (and not a laboratory) diagnosis and is based on the clinical symptoms of cycle disorders. There is no cut-off value for serum progesterone levels to define this diagnosis [62]. For this reason, routine ovulation control of women with eumenorrhea is not recommended [63,64].

3.5.1.2 PCO syndrome

The question whether PCOS is per se associated with a higher risk of miscarriage cannot be answered based on current studies as the symptoms are very heterogeneous and can include hyperandrogenemia, metabolic syndrome with insulin resistance, and obesity.

Consensus-based recommendation 3-5.E21	
Expert consensus	Level of consensus ++
The associated endocrine and metabolic pathologies of women with RM and PCOS should be investigated.	

3.5.1.3 Thyroid dysfunction disorders

Because of the limited data, a recent Cochrane review was unable to come to any clear conclusions about the benefits of thyroid hormone substitution in euthyroid women with positive TPO Ab or women with subclinical hypothyroidism [65].

This is supported by double-blinded, placebo-controlled, randomized controlled study, in which 952 euthyroid women with prior miscarriage or infertility and confirmed higher levels of TPO Ab received either 50 µg levothyroxine or placebo [66]. Neither the miscarriage rate nor the LBR were affected by the therapy. This also applied to women with ≥ 3 previous miscarriages. However, 10% of these women developed thyroid function disorder during pregnancy as evidenced by pathological thyroid function tests [67].

Consensus-based recommendation 3-5.E22	
Expert consensus	Level of consensus +++
TSH levels must be determined in women with RM. Further diagnostic tests must be carried out if the TSH value is abnormal.	

Consensus-based recommendation 3-5.E23	
Expert consensus	Level of consensus +++
TSH concentrations should be monitored during early pregnancy in women with RM and TPO antibodies.	

3.5.2 Treatment of endocrine factors

3.5.2.1 Progesterone

Data on the effect of progesterone or progestogen treatment in the first trimester of pregnancy are controversial and mainly focus on idiopathic RM. A more detailed discussion is therefore given in Chapter 3.9.

3.5.2.2 PCO syndrome

PCOS often results in a higher BMI, which is associated with a higher rate of miscarriages. There are also other reasons why reducing weight prior to starting a pregnancy can be medically beneficial for women with a higher BMI (see the S3 guideline on Gestational Diabetes, AWMF guideline 057/008) [68]. The endocrine and metabolic changes underlying PCOS probably affect the risk of miscarriage.

Consensus-based recommendation 3-5.E24	
Expert consensus	Level of consensus +++
Associated endocrine and metabolic pathologies in women with RM and PCOS must be treated.	

3.5.2.3 Thyroid function disorders

Manifest hyper- or hypothyroidism must be diagnosed and treated, especially if the patient wishes to become pregnant. Latent thyroid function disorders should be investigated to allow a possible deterioration to be treated in early pregnancy. Based on current data, it is not clear whether thyroid hormone substitution can reduce the risk of miscarriage.

Consensus-based recommendation 3-5.E25

Expert consensus	Level of consensus +++
Manifest hypo- or hyperthyroidism must be treated prior to conception.	

Consensus-based recommendation 3-5.E26

Expert consensus	Level of consensus ++
No substitution therapy should be given to women with RM and latent hypothyroidism.	

Consensus-based recommendation 3-5.E27

Expert consensus	Level of consensus +++
No thyroid hormone substitution therapy should be administered if TPO antibodies are present and TSH values are normal.	

3.6 Psychological factors

3.6.1 Diagnosis of psychological factors

Evidence-based medicine has not found that RM is caused by psychological factors such as stress alone [1, 69–71]. According to current information, the impact of indirect influences such as behavioral changes by the pregnant woman (e.g., taking legal stimulants or inadequate diets) needs to be considered [72] as well as the behavior of her partner [1]. Because of their theoretical presuppositions, the explanations for spontaneous miscarriages or RM proposed in older literature sources cannot be tested in empirical studies or could not be replicated to date [73]. The psychological impact of RM should, however, not be underestimated [74–76].

Consensus-based recommendation 3-6.E28

Expert consensus	Level of consensus +++
Women with a prior history of mental illness, women who are involuntarily childless, and women who lack or have only limited social resources or are struggling with feelings of guilt related to processing their experience of RM must be offered information about psychosocial assistance and support (including self-help groups and internet forums).	

Consensus-based recommendation 3-6.E29

Expert consensus	Level of consensus +++
A psychotherapist/psychiatrist must be called in if there is a suspicion that the patient is suffering from reactive depression after RM to assess whether the affected patient/couple require(s) further treatment.	

3.6.2 Treatment of psychological factors

A consistently empathic and supportive approach when dealing with the patient (and their partner [77]) as part of patient-centered care (provision of individualized information and offer of emotional support) in the doctor-patient relationship and during treatment by other medical staff is what affected women would like [78] and is also recommended [79–81]. The expectation is that the doctor must be sympathetic and empathic during con-

versations, should listen to the patient and take her seriously, provide her with information about the possible further course, and ask about her potential emotional needs [1, 78]. The patient with RM should be able to have frequent low-threshold contact (in person, by telephone, online) during any subsequent pregnancy.

Consensus-based statement 3-6.S6

Expert consensus	Level of consensus +++
The effectiveness of tender loving care as a therapeutic intervention to prevent miscarriage in women with RM has not been confirmed. However psychological interventions after miscarriage can help to stabilize the patient's psychological well-being and thereby reduce the risk of stress-related complications of pregnancy in subsequent pregnancies. A consistently empathic and supportive approach when dealing with the patient (and her partner) is absolutely recommended.	

3.7 Immune factors

Immune dysfunction is discussed as a possible causative factor, especially in couples with idiopathic RM. As existing studies are extremely heterogeneous (with regard to inclusion criteria for patients and the diagnostic methods used) and the case numbers are often very small, the data are inconsistent [82–85].

3.7.1 Diagnosis of immune factors

3.7.1.1 Alloimmune factors

Consensus-based recommendation 3-7.E30

Expert consensus	Level of consensus +++
Alloimmune testing, e.g., determining the Th1/Th2 ratio, the T4/T8 index, analysis of pNK and/or uNK cells, NK toxicity testing, lymphocyte function tests, molecular genetic analysis to look for non-classical HLA groups (class Ib) or KIR receptor families and HLA typing should not be carried out in women with RM outside clinical trials if there is no evidence of any pre-existing autoimmune disorder.	

3.7.1.2 Autoimmune factors

Antiphospholipid syndrome (APLS) is only present if both the clinical and laboratory criteria defined in ► **Table 6** are met. Between 2% and 15% of women with RM have an APL syndrome [86]. The diagnostic criteria are more than 20 years old and an increasing number of studies has begun to assume that the actual incidence is low (<5%) [87, 88]. When making the diagnosis, it is important to confirm that the APL antibody titer is still moderately high or high at the control examination carried out at 12 weeks after the initial determination, which means that the titer is in the >99th percentile compared to test subjects with unremarkable levels [89].

Different clinical and laboratory criteria can be present either in combination or individually. The definition requires that at least one clinical and one laboratory criterion must be met to make a diagnosis of antiphospholipid syndrome.

► **Table 6** Diagnostic criteria for antiphospholipid syndrome [89].

Clinical criteria
≥ 1 venous or arterial thrombosis
1 or 2 unexplained miscarriages of a morphologically normal fetus > 10 GW
≥ 3 miscarriages < 10th GW
≥ 1 late miscarriage or preterm birth < 34th GW due to placental insufficiency or preeclampsia
Laboratory criteria (confirmed by 2 tests carried at an interval of 12 weeks between tests)
Anticardiolipin antibodies (IgM, IgG) moderate-to-high titer
Anti-β2 glycoprotein 1 antibodies (IgM, IgG) high titer
Lupus anticoagulant

Consensus-based recommendation 3-7.E31

Expert consensus	Level of consensus +++
In women with RM, antiphospholipid syndrome must be investigated using clinical and laboratory parameters (► Table 6).	

As previously described in the S2k guideline “Diagnosis and Therapy before ART” [90], triple-positive APLS (i.e., all 3 APL antibodies are simultaneously present) is associated with poor maternal or infant outcomes (see laboratory criteria in ► **Table 6**). These patients require interdisciplinary care and therapy planning already prior to conception.

Individual studies have also indicated that non-criteria APL syndrome may also be present in women with RM, especially if clinical manifestations (such as livedo reticularis, ulcerations, renal microangiopathy, neurological disorders and cardiac manifestations) are observed and the diagnostic criteria for a classical APL syndrome are not or are only partially present (e.g., low APL antibody titer or status post 2 miscarriages) [89] or non-conventional APL antibodies can be detected [91].

Consensus-based recommendation 3-7.E32

Expert consensus	Level of consensus +++
Interdisciplinary care must be initiated already prior to conception in women with RM and an autoimmune disorder or triple-positive antiphospholipid syndrome because of the high maternal risk.	

Consensus-based recommendation 3-7.E33

Expert consensus	Level of consensus +++
Women with RM should be investigated for non-criteria APLS based on clinical and laboratory parameters, especially in cases with manifest clinical symptoms (livedo reticularis, ulcerations, renal microangiopathies, neurological disorders and cardiac manifestations).	

3.7.2 Treatment of immune factors

Recent publications have noted that many therapeutic studies are carried out in patients with (idiopathic) RM without a previous specific immunological diagnosis to guide treatment. This means that a clear identification of patients with immune disorders is lacking, which may result in a lack of stratification [82–85].

The recent ESHRE guideline on RM has emphasized that the study data on immunomodulatory therapies in patients with identified underlying immunological abnormalities suggest that the effects can be beneficial [1]. However, the overall data are inconsistent. Further studies which group patients according to defined immunological abnormalities (targets) are urgently required.

3.7.2.1 Treatment of alloimmune factors

Consensus-based recommendation 3-7.E34

Expert consensus	Level of consensus +++
Glucocorticoids as prophylaxis against miscarriage must not be given to women with RM and no evidence of pre-existing autoimmune disorders outside clinical studies.	

3.7.2.2 Intravenous immunoglobulins

Consensus-based recommendation 3-7.E35

Expert consensus	Level of consensus +
Intravenous immunoglobulins as prophylaxis against miscarriage must not be given to women with RM outside clinical studies.	

3.7.2.3 Lipid infusions

Consensus-based recommendation 3-7.E36

Expert consensus	Level of consensus +++
Lipid infusions as prophylaxis against miscarriage must not be given to women with RM outside clinical studies.	

3.7.2.4 Allogeneic lymphocyte immunotherapy (LIT)

Consensus-based recommendation 3-7.E37

Expert consensus	Level of consensus +
Allogeneic lymphocyte immunotherapy as prophylaxis against miscarriage must not be administered to women with RM outside clinical studies.	

3.7.2.5 TNFα receptor blockers

Consensus-based recommendation 3-7.E38

Expert consensus	Level of consensus ++
TNFα receptor blockers must not be given to women with RM outside clinical studies.	

3.7.2.6 Treatment of autoimmune factors

RM patients with APLS benefit from taking aspirin (50–150 mg/d) and low weight molecular heparin [92–96]. Treatment with aspirin can already be initiated prior to conception or from the day of the positive pregnancy test and should be continued up to week 34 + 0 of gestation [97]. The administration of LMWH should start from the day of the positive pregnancy test and continued for at least 6 weeks postpartum.

In contrast to LMWH with aspirin, other therapeutic approaches such as glucocorticoids, immunoglobulins or aspirin alone have not been found to result in any significant improvement of the LBR of RM patients with APLS [92].

According to recent studies, treatment for non-criteria APLS should be the same as for APLS, as the few existing studies have found a possible benefit from administering LMWH and ASA [98–103].

Consensus-based recommendation 3-7.E39

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

Low dose acetylsalicylic acid and low weight molecular heparin must be given to women with RM and antiphospholipid syndrome. In addition to acetylsalicylic acid (which must be continued until week 34 + 0 of gestation), heparin must be administered from the day of the positive pregnancy test and continued for at least 6 weeks postpartum.

Consensus-based recommendation 3-7.E40

Expert consensus	Level of consensus ++
------------------	-----------------------

Women with RM and non-criteria antiphospholipid syndrome must be treated with low dose acetylsalicylic acid and low weight molecular heparin. In addition to acetylsalicylic acid (which must be continued until week 34 + 0 of gestation), heparin must be administered from the day of the positive pregnancy test and continued for at least 6 weeks postpartum.

3.8 Coagulation

3.8.1 Diagnosis of congenital thrombophilic factors

In recent decades, many studies have discussed possible associations between maternal (and also paternal [104, 105]) thrombophilia and RM. Numerous pro-coagulation factors have been studied: factor V Leiden mutation (FVL; c.1601G>A in F5, rs6025), prothrombin G20210A mutation (PT; c.*97G>A in F2, rs1799963), factor XIII polymorphisms, antithrombin, protein C, protein S, protein Z and factor XII deficiency, elevated factor VIII levels, high lipoprotein(a) levels [106–108] and changes found during thrombelastography [109]. Uteroplacental thrombosis has been proposed as a thrombophilia-related pathomechanism and possible cause of miscarriage as it affects placental and embryonic/fetal blood supply [110].

A meta-analysis published in 2010 [111] found a statistically slightly higher risk of miscarriage in women who were heterozygous for FVL mutation but not PT mutation. A meta-analysis published in 2012 found slightly higher miscarriage rates (OR approx. 2) in carriers of the FVL or PT mutation. As the efficacy of prophylactic heparin to prevent miscarriage has not been confirmed and in view of the potential side-effects of heparin administration in women with RM, the authors have come to the conclusion that

testing for the FVL or PT variant – which could potentially result in the administration of heparin to prevent miscarriage – currently results in more harm than benefit [112].

Recent publications have come to the same conclusion with regard to investigating hereditary thrombophilia in women with RM [108, 113, 114].

Consensus-based recommendation 3-8.E41

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

Testing for thrombophilia to prevent miscarriage should not be carried out.

Consensus-based recommendation 3-8.E42

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

Women with RM who are at risk of thromboembolism must be tested for thrombophilia. This includes determination of antithrombin activity and plasma protein C/S levels as well as molecular genetic analysis for factor V Leiden mutation and prothrombin G20210A mutation.

3.8.2 Treatment for women at risk of thrombophilic events

There is no evidence that the administration of heparin prior to or after conception to prevent further miscarriages has a beneficial effect.

Further studies such as the multinational ALIFE2 study which has been recruiting since 2013 will be necessary to determine to what extent subgroups of patients – e.g., patients with confirmed hereditary thrombophilia – actually benefit from the administration of heparin in subsequent pregnancies [115, 116]. An individualized meta-analysis published in 2016 of prospective randomized studies (n = 8) on miscarriage prophylaxis which included 483 women was unable to detect any benefit with regard to the LBR from the administration of low weight molecular heparin [117].

A general administration of heparin only for the purpose of miscarriage prevention is therefore currently not indicated outside clinical studies, even in thrombophilic women with RM (but no evidence of APLS) [118, 119].

Consensus-based recommendation 3-8.E43

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

Women with RM must not be given heparin only for the purpose of preventing miscarriage. This also applies to women with hereditary thrombophilia.

Consensus-based recommendation 3-8.E44

Expert consensus	Level of consensus +++
------------------	------------------------

Thrombosis prophylaxis treatment is indicated during pregnancy for women with RM and a high risk of thrombosis.

3.8.2.1 Acetylsalicylic acid (ASA)

The use of ASA during pregnancy for miscarriage prophylaxis is an off-label use. The administration of low doses of ASA starting in

the first trimester of pregnancy reduces the risk of placenta-related complications in pregnancy [120], but a protective effect on the miscarriage rate has not been confirmed.

Consensus-based recommendation 3-8.E45	
Expert consensus	Level of consensus +++
Acetylsalicylic acid therapy must not be used as miscarriage prophylaxis in women with RM.	

3.8.3 Monitoring during pregnancy – D-dimers

Consensus-based recommendation 3-8.E46	
Expert consensus	Level of consensus +++
Monitoring of plasma coagulation markers (D-dimers, prothrombin fragments, etc.) must not be carried out during pregnancy in women with RM. Determining these parameters does not mean that prophylactic treatment against miscarriage is indicated.	

3.9 Idiopathic RM

Idiopathic RM is present when the criteria for RM are present and genetic, anatomical, endocrine, and established immune and homeostatic factors have been excluded. The percentage of women with idiopathic RM out of the overall population of women with RM is high and ranges from 50 to 75% [3].

3.9.1 Diagnosis of idiopathic RM

Consensus-based recommendation 3-9.E47	
Expert consensus	Level of consensus +++
The term idiopathic RM must only be used if diagnostic investigations carried out in accordance with the relevant guidelines were unable to find the cause of RM.	

3.9.2 Treatment of idiopathic RM

The LBR of women with idiopathic RM is between 35% and 85% without treatment [121, 122]. In a meta-analysis of randomized therapeutic studies, the LBR of women with idiopathic RM in control and placebo groups was found to be between 60% and 70% [123]. Empirical therapies are often routinely used to treat women with idiopathic RM. This is understandable because affected couples often strongly demand some form of therapy and are very frustrated after investigations into the causes of RM are inconclusive. Nevertheless, these couples should also receive evidence-based counselling and treatment.

A recent Cochrane meta-analysis of 7 studies with 5682 subjects found that the administration of vaginal micronized progesterone (RR 1.03; 95% CI: 1.00–1.07) had a marginally verifiable effect [124]. A strong effect was found in women with one or more prior miscarriages and bleeding due to impending abortion (RR 1.03; 95% CI: 1.02–1.15). This meta-analysis found no increased rate of malformations after treatment with vaginal progesterone in the first trimester of pregnancy (RR 1.00; 95% CI: 0.68–1.46) [125].

Based on the combined data from the PROMISE and PRISM trials in women with RM, vaginal progesterone therapy may be offered up until the 16th week of gestation if bleeding due to impending miscarriage is diagnosed [126]. Based on data from the recent Cochrane meta-analysis, this recommendation can be expanded to include women with bleeding due to impending miscarriage and one or two prior spontaneous miscarriages [124].

Consensus-based recommendation 3-9.E48	
Expert consensus	Level of consensus +++
Women with idiopathic RM may be treated with natural micronized progesterone or with synthetic gestagens as miscarriage prophylaxis in the first trimester of pregnancy.	

Consensus-based recommendation 3-9.E49	
Expert consensus	Level of consensus +++
Vaginal therapy with natural micronized progesterone should be administered as miscarriage prophylaxis to women with RM and impending miscarriage up until the 16th week of gestation.	

Consensus-based recommendation 3-9.E50	
Expert consensus	Level of consensus +++
Women with idiopathic RM must not be prescribed G-CSF as miscarriage prophylaxis unless treatment is given as part of a clinical study.	

Consensus-based recommendation 3-9.E51	
Expert consensus	Level of consensus +++
Women with idiopathic RM must not be prescribed acetylsalicylic acid with or without heparin as miscarriage prophylaxis.	

Conflict of Interest

The authors' conflicts of interest are listed in the long version of the guideline.

Deutsche Version

I Leitlinieninformationen

Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Informationen hierzu finden Sie am Ende der Leitlinie.

Zitierweise

Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures (Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No.015/050, May 2022). Geburtsh Frauenheilk 2023; 83: 49–78

Leitliniendokumente

Die vollständige deutsche Langfassung 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** und **2**.

▶ **Tab. 1** Federführender und/oder koordinierender Leitlinienautor.

Autor/-in	AWMF-Fachgesellschaft
Prof. Dr. B. Toth	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF)

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 dafür benannt (▶ **Tab. 2**).

▶ **Tab. 2** Beteiligte Leitlinienautoren/-innen.

Autor/-in Mandatsträger/ -in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Prof. Dr. M. Bohlmann	Arbeitsgemeinschaft Immunologie in der DGGG (AGIM)
Prof. Dr. K. Hancke	Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)
Prof. Dr. Ruben Kuon	Experte
Prof. Dr. F. Nawroth	Experte
PD Dr. S. von Otte	Berufsverband der Frauenärzte (BVF)

▶ **Tab. 2** Beteiligte Leitlinienautoren/-innen. (Fortsetzung)

Autor/-in Mandatsträger/ -in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Prof. Dr. N. Rogenhofer	Arbeitsgemeinschaft Immunologie in der DGGG (AGIM)
Prof. Dr. S. Rudnik-Schöneborn	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH) Österreichische Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH)
Prof. Dr. E. Schleußner	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V. (DEGUM)
Prof. Dr. C. Tempfer	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)
Dr. Dr. Kilian Vomstein	Experte
Prof. Dr. T. Wischmann	Deutsche Gesellschaft für Kinderwunschberatung (BKID)
Prof. Dr. M. von Wolff	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)
Prof. Dr. W. Würfel	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF)
Prof. Dr. J. Zschocke	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH) Österreichische Gesellschaft für Humangenetik (ÖHG)

Die Moderation der Leitlinie wurde dankenswerterweise von PD Dr. Helmut Sitter (AWMF-zertifizierter Leitlinienberater/-moderator) übernommen.

Verwendete Abkürzungen

APL	Antiphospholipid
APLS	Antiphospholipid-Syndrom
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
BV	bakterielle Vaginose
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
ESHRE	European Society of Human Reproduction
FVL	Faktor-V-Leiden
G-CSF	Granulocyte-Colony stimulating Factor; dt. Granulozytenkolonie stimulierender Faktor
HSK	Hysteroskopie
IVF	In-vitro-Fertilisation
LGR	Lebendgeburtensrate

LMWH	Low Molecular Weight Heparin
NMH	niedermolekulare Heparine
PCOS	polyzystisches Ovarsyndrom
PGT	Preimplantation genetic Testing
PGT-SR	Preimplantation genetic Testing for structural chromosomal Rearrangements
PKD	Polkörperdiagnostik
PT	Prothrombin
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
SSW	Schwangerschaftswoche
TPO-AK	Thyreoperoxidase-Antikörper
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor
WHO	WHO
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. Dies erfolgt unter Verwendung einheitlicher Definitionen, objektiverer Bewertungsmöglichkeiten und standardisierter Therapieprotokolle.

Versorgungsbereich

- stationärer Versorgungssektor
- ambulanter Versorgungssektor

Anwenderzielgruppe/Adressaten

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an Frauenärztinnen und -ärzte, Humangenetiker/-innen sowie Beratungsfachkräfte mit Expertise in der psychosozialen Beratung bei Kinderwunsch und ungewollter Kinderlosigkeit.

Weitere Adressaten sind (zur Information):

- hämostaseologisch, labormedizinisch, internistisch und allgemeinmedizinisch tätige Kolleginnen und Kollegen
- Pflegekräfte
- Angehörige

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 2022 bestätigt und damit in ihrem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer vom 1.5.2022 bis 1.5.2025. 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

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie wird durch die Vergabe der Stufenklassifikation vorgegeben. Das AWMF-Regelwerk (Version 1.0) gibt entsprechende Regelungen vor. Es wird zwischen der niedrigsten Stufe (S1), der mittleren Stufe (S2) und der höchsten Stufe (S3) unterschieden. Die niedrigste Klasse definiert sich durch eine Zusammenstellung von Handlungsempfehlungen, erstellt durch eine nicht repräsentative Expertengruppe. Im Jahr 2004 wurde die Stufe S2 in die systematische evidenzrecherchebasierte (S2e) oder strukturelle konsensbasierte Unterstufe (S2k) gegliedert. In der höchsten Stufe S3 vereinigen sich beide Verfahren.

Diese Leitlinie entspricht der Stufe: **S2k**

Empfehlungsgraduierung

Die Evidenzgraduierung nach systematischer Recherche, Selektion, Bewertung und Synthese der Evidenzgrundlage und eine daraus resultierende Empfehlungsgraduierung einer Leitlinie auf S2k-Niveau ist nicht vorgesehen. Es werden die einzelnen Statements und Empfehlungen nur sprachlich – nicht symbolisch – unterschieden (► **Tab. 3**).

► **Tab. 3** Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig).

Beschreibung der Verbindlichkeit	Ausdruck
starke Empfehlung mit hoher Verbindlichkeit	soll/soll nicht
einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit	sollte/sollte nicht
offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit	kann/kann nicht

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

Im Rahmen einer strukturierten Konsenskonferenz nach dem NIH Typ (S2k/S3-Niveau) stimmen die berechtigten Teilnehmer der Sitzung die ausformulierten Statements und Empfehlungen ab. Der Ablauf war wie folgt: Vorstellung der Empfehlung, Inhaltliche Nachfragen, Vorbringen von Änderungsvorschlägen, Abstimmung aller Änderungsvorschläge. Bei nicht Erreichen eines Konsensus (>75% der Stimmen), Diskussion und erneute Abstimmung. Abschließend wird abhängig von der Anzahl der Teilnehmer die Stärke des Konsensus ermittelt (► **Tab. 4**).

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

Gynecologists (ACOG 2002) [3] und der American Society for Reproductive Medicine (ASRM 2012) [4].

► **Tab. 4** Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung.

Sym-bolik	Konsensus-stärke	prozentuale Übereinstimmung
+++	starker Kon-sens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer
++	Konsens	Zustimmung von > 75–95 % der Teilnehmer
+	mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50–75 % der Teilnehmer
–	kein Konsens	Zustimmung von < 51 % der Teilnehmer

Expertenkonsens

Wie der Name bereits ausdrückt, sind hier Konsensusentscheidungen speziell für Empfehlungen/Statements ohne vorige systemische Literaturrecherche (S2k) oder aufgrund von fehlender 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 Empfehlungstärke graduert 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

Der Leidensdruck von Paaren mit wiederholten Spontanaborten (WSA) ist hoch, was dazu führt, dass oftmals bereits nach einem Abort eine ausführliche Diagnostik und Behandlungsstrategie gefordert wird. Zudem divergieren therapeutische Ansätze aufgrund mangelnder Studienlage und der aus diesem Grund fehlenden evidenzbasierten Therapieempfehlungen.

2 Inzidenz und Definition

Etwa 1 % bis 3 % aller Paare im reproduktionsfähigen Alter erleben den wiederholten Verlust einer Schwangerschaft, was eine tiefgreifende Problematik für die Partnerschaft und die Lebensqualität darstellt [5]. Eine Fehlgeburt ist der Verlust einer Schwangerschaft vom Beginn der Konzeption bis zur 24. Schwangerschaftswoche (SSW) bzw. bei einem Gewicht des Fetus < 500 g [6]. Die World-Health-Organization-(WHO-)Definition des wiederholten Spontanaborts lautet: „3 und mehr konsekutive Fehlgeburten vor der 20. SSW“ [6]. Die amerikanische Fachgesellschaft (ASRM) definiert bereits das Vorkommen von 2 Aborten als WSA [4, 7]. Diese Definition erhöht die Inzidenz des WSA auf bis zu 5 % aller Paare im reproduktionsfähigen Alter [8].

Aufgrund des steigenden mütterlichen Alters bei der 1. Schwangerschaft gibt es eine zunehmende Tendenz, bereits

Patientinnen mit 2 Fehlgeburten einer ausführlichen Diagnostik zu unterziehen.

Dies scheint gegebenenfalls – wie in der Empfehlung der ASRM aufgeführt – bereits nach 2 klinischen Schwangerschaften gerechtfertigt, was auch durch eine aktuelle Metaanalyse unterstrichen wurde [9]. Die dieser Leitlinie zugrunde liegende Definition für WSA entspricht der Definition der WHO mit 3 oder mehr konsekutiven Fehlgeburten [6].

Bei der Einschätzung, ob bereits nach 2 Fehlgeburten eine umfangreichere Diagnostik sinnvoll ist, spielt neben der genauen Abortanamnese auch die reproduktionsmedizinische Gesamtsituation des betroffenen Paares eine wesentliche Rolle. Dabei sollte eine sinnvolle Abklärung alle relevanten Abortursachen umfassen, gleichzeitig aber auch therapierelevant und kosteneffektiv sein.

Die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt in Schwangerschaften nach Fehlgeburten schwankt in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren erheblich. Dabei nimmt neben dem Alter der Patientin auch die Anzahl der vorangegangenen Aborte Einfluss. ► **Tab. 5** zeigt die Daten einer dänischen Registerstudie [10].

► **Tab. 5** Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt in Abhängigkeit vom maternalen Alter und der Anzahl vorangegangener Aborte (nach Kolte et al. [10]).

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

Konsensbasierte Empfehlung 2.E1

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die in der vorliegenden Leitlinie aufgeführten Risikofaktoren sollen nach 3 konsekutiven Aborten abgeklärt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E2

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine Abklärung möglicher Risikofaktoren für WSA sollte in begründeten Fällen bereits nach 2 konsekutiven Aborten erfolgen.

3 Diagnose und Therapie relevanter Risikofaktoren

3.1 Lebensstil und Verhalten

Verschiedene Lebensumstände und das individuelle Gesundheitsverhalten werden in der Literatur als ursächlich für das Auftreten von Spontanaborten diskutiert. Zu diesen zählen Stress, Über- oder Untergewicht, körperliche Aktivität, Koffein-, Nikotin- und Alkoholkonsum sowie weitere Faktoren [11].

3.1.1 Stress

Eine Vielzahl von Studien belegt, dass Infertilität und auch WSA mit Depressivität und Ängstlichkeit bei den betroffenen Frauen einhergehen. Noch immer ist unklar, ob diese Symptome bzw. psychischer Stress auch WSA auslösen können (Übersicht bei [12]). Als kritisch ist bei der Mehrzahl der vorliegenden Studien einzuschätzen, dass retrospektiv erhobene und von den Frauen mit WSA selbstberichtete Angaben zur Stressbelastung vor dem Abortgeschehen anfällig für Erinnerungslücken (sog. recall bias) sein können.

Konsensbasiertes Statement 3-1.S1	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Stress und traumatische Erlebnisse während der Schwangerschaft können zu einem Abortgeschehen beitragen, wobei derzeit unklar ist, ob dies durch das Stressereignis selbst oder durch das damit einhergehende gesundheitsschädliche Verhalten ausgelöst wird.	

3.1.2 Koffeinkonsum

Eine aktuelle Metaanalyse umfasst 4 Beobachtungsstudien zu Effekten des Kaffeetrinkens auf WSA [11]. Es zeigte sich kein nachweisbares dosisabhängig höheres WSA-Risiko bei Koffeinkonsum (OR 1,35, 95%-KI 0,83–2,19).

Internationale Leitlinien empfehlen die Reduktion des Kaffeekonsums auf weniger als 3 Tassen pro Tag [13].

Konsensbasiertes Statement 3-1.S2	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Aktuelle Studien zeigen keine Korrelation zwischen Koffeinkonsum und Abortwahrscheinlichkeit.	

3.1.3 Nikotinkonsum

Nicotinkonsum ist mit einem ungünstigen geburtshilflichen sowie neonatalen Verlauf wie z. B. Eileiterschwangerschaft, Totgeburt, Placenta praevia, Frühgeburt, geringem Geburtsgewicht und angeborenen Fehlbildungen assoziiert. Eine komplette Karenz des Nikotinkonsums ist somit allen Schwangeren zu empfehlen [14].

Konsensbasiertes Statement 3-1.S3	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei WSA soll bereits präkonzeptionell dem betroffenen Paar eine Nikotinkarenz angeraten werden.	

3.1.4 Alkoholkonsum

Aufgrund des hohen Risikos für eine Schädigung des Embryos im Sinne eines „Fetalen Alkoholsyndroms“ bzw. einer „Fetalen Alkoholspektrumerkrankung (FASD)“ mit einer Prävalenz von 0,2–8,2 pro 1000 Geburten soll jeglicher Alkoholkonsum ab Bekanntwerden der Schwangerschaft unterlassen werden. Für weitere Informationen verweisen wir auf die S3-Leitlinie „Diagnose der Fetalen Alkoholspektrumstörungen, FASD“ (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/022-025.html>).

Konsensbasierte Empfehlung 3-1.E3

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
-----------------	---------------------

Paare mit WSA sollen informiert werden, dass Alkoholkonsum während der Schwangerschaft mit schweren embryonalen Entwicklungsstörungen verbunden sein kann. Eine Schwangere soll auf jeglichen Alkoholkonsum verzichten.

3.1.5 Vitamin-D-Mangel

Aktuelle Studien zeigen einen möglichen Zusammenhang zwischen einem Vitamin-D-Mangel und auto- bzw. alloimmunologischen Störungen bei Frauen mit WSA. Jedoch kann derzeit aufgrund der schwachen Datenlage keine generelle Empfehlung zur Gabe von Vitamin D bei WSA zur Abortprophylaxe erfolgen. In Risikokollektiven ist eine präkonzeptionelle Bestimmung des Vitamin-D-Spiegels anzuraten.

3.1.6 Body-Mass-Index

Zahlreiche Studien weisen auf die Assoziation eines erhöhten BMI mit einem erhöhten Abortrisiko hin. Neben einem erhöhten BMI scheint auch ein erniedrigter BMI die Abortrate negativ zu beeinflussen. In einer Metaanalyse von 32 Studien (n = 265 760) stieg die Abortrate – verglichen mit Frauen mit einem Normalgewicht (BMI 18,5–24,9 kg/m²) – bei erhöhtem (BMI 25–29,9 kg/m², RR 1,09, 95%-KI 1,04–1,13; p < 0,0001; BMI ≥ 30 kg/m², RR 1,21, 95%-KI 1,15–1,27; p < 0,00001) und vermindertem BMI (BMI < 18,5 kg/m², RR 1,08, 95%-KI 1,05–1,11; p < 0,0001) [15].

Studien zum Effekt einer Gewichtsreduktion auf die Lebendgeburten- bzw. Abortrate zeigen uneinheitliche Ergebnisse, sodass auf Basis der vorliegenden Untersuchungen derzeit unklar ist, ob eine Gewichtsreduktion das Abortrisiko senkt [16, 17]. Insgesamt wird auf die AWMF-Leitlinie 015/081 „Adipositas und Schwangerschaft“ verwiesen.

Konsensbasierte Empfehlung 3-1.E4

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
-----------------	---------------------

Bei Frauen mit WSA und Unter- oder Übergewicht/Adipositas soll eine Gewichtsnormalisierung angestrebt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3-1.E5

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
-----------------	---------------------

Geeignete Maßnahmen zur BMI-Reduktion bei einem BMI ≥ 25 kg/m² sowie zur BMI-Erhöhung bei einem BMI < 18,5 kg/m² sollten angeraten werden.

3.2 Genetische Faktoren

3.2.1 Chromosomenstörungen

Die häufigste Ursache für Spontanaborte stellen embryonale/fetale Chromosomenaberrationen dar. Je früher ein Abort eintritt, desto wahrscheinlicher ist das Vorliegen einer embryonalen/fetalen Chromosomenstörung. So lassen sich im 1. Trimenon in etwa 50% der Fälle Chromosomenaberrationen nachweisen, während die Rate im 2. Trimenon nur noch bei etwa 30% liegt [18]. Nach Daten einer systematischen Übersicht [19] beträgt die Prävalenz einer Chromosomenaberration bei einem Spontanabort 50% und

sinkt geringfügig auf 40% bei Frauen mit mindestens 3 vorangegangenen Aborten. Mit zunehmendem mütterlichem 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. Polyploidien finden sich bei etwa 15–20% der zytogenetisch auffälligen Aborte. Eine Monosomie X ist für etwa 10–20% der Aborte im 1. Trimester verantwortlich. Für die Monosomie X, Polyploidien und strukturelle Chromosomenaberrationen ist kein Zusammenhang mit dem mütterlichen Alter erkennbar. Strukturelle Chromosomenveränderungen werden bei 5–10% der Aborte nachgewiesen und stellen eine Indikation zur Untersuchung der Eltern im Hinblick auf einen balancierten Chromosomenumbau dar. Bei Paaren mit 2 oder mehr Aborten lässt sich in etwa 4% bis 5% der Fälle bei einem Partner eine balancierte Chromosomenaberration nachweisen [20].

Wird bei einem der Partner eine balancierte Chromosomenaberration nachgewiesen, erhöht sich in Abhängigkeit von den beteiligten Chromosomen das Risiko für Aborte oder für die Geburt eines Kindes mit einer Chromosomenaberration. Hieraus ergeben sich Konsequenzen für das Angebot einer pränatalen Diagnostik in weiteren Schwangerschaften (s. 3.2.5).

Konsensbasierte Empfehlung 3-2.E6

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Paaren mit WSA soll eine zytogenetische Analyse erfolgen. Diese kann mittels einer konventionellen Chromosomenanalyse beider Partner präkonzeptionell oder aus dem Abortmaterial (molekular-zytogenetisch) erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 3-2.E7

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Nachweis einer strukturellen Chromosomenstörung im Abortmaterial soll eine zytogenetische Untersuchung beider Partner erfolgen.

Konsensbasiertes Statement 3-2.S4

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Das Ergebnis muss im Rahmen einer genetischen Beratung entsprechend den nationalen gesetzlichen Regelungen durch eine/n Fachärztin/-arzt für Humangenetik oder eine/n Ärztin/Arzt mit entsprechender Qualifikation mitgeteilt werden.

Konsensbasiertes Statement 3-2.S5

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 oder einer Polkörper- oder Präimplantationsdiagnostik.

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 fetal-pathologische Untersuchung erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 3-2.E8

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. Eine Metaanalyse zum väterlichen Alterseffekt ergab geringfügig ansteigende Risiken für Aborte (OR 1,04–1,43) mit steigendem väterlichem Alter [21]. Nach einer Metaanalyse von 428 Fallkontrollstudien (1990 bis 2015) bei Frauen mit 3 und mehr Aborten wurden 472 genetische Varianten in 187 Genen überprüft [22]. Die relativen Risikoerhöhungen durch die genetischen Varianten waren durchwegs gering (OR 0,5–2,3). Für die Zukunft werden einheitliche Studienbedingungen und größere Kohorten gefordert, die genomweite Assoziationsstudien unter Berücksichtigung beider Partner und des Abortmaterials einschließen sollten.

Konsensbasierte Empfehlung 3-2.E9

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine molekulargenetische Analyse von Genvarianten, die bislang im Rahmen von Assoziationsstudien ermittelt wurden, soll bei Paaren mit WSA nicht durchgeführt werden.

3.2.4 Pränataldiagnostische Optionen

Eine ursächliche Therapie von Chromosomenaberrationen ist nicht möglich. Bei Nachweis einer elterlichen Chromosomenaberration wird meist eine pränatale Chromosomenanalyse nach Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese in weiteren (spontan eingetretenen) Schwangerschaften angeboten. Damit verbunden ist ein Fehlgeburtenrisiko, welches nach DEGUM-Empfehlungen allgemein bei 0,5% bis 1% eingeordnet wird [23]. In Einrichtungen mit großer Erfahrung, konsequenter ultraschallgestützter Durchführung des Eingriffs und unter Berücksichtigung maternaler Risikofaktoren kann die Abortrate wahrscheinlich auf 0,2% bzw. 1 zu 500 reduziert werden [24, 25].

3.2.5 Präimplantationsdiagnostik

Bei Paaren mit einem nachgewiesenen balancierten Chromosomenumbau ist eine Vermeidung von Aborten über eine Auswahl von zytogenetisch unauffälligen Gameten oder Embryonen nach Präimplantationsdiagnostik (PGT, preimplantation genetic tes-

ting) möglich. Im Falle maternalen Chromosomenaberrationen kann eine Polkörperdiagnostik (PKD) an spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Der männliche Chromosomensatz bleibt hierbei unberücksichtigt. PKD und PGT sind in Deutschland, Österreich und der Schweiz unter gewissen gesetzlich geregelten Voraussetzungen zulässig.

Zahlreiche Studien zeigen keine Verbesserung in der Lebendgeburtenrate (LGR), bei Frauen mit WSA nach In-vitro-Fertilisation (IVF) mit PGT-SR (im Vergleich zu Spontanschwangerschaften), auch nicht bei Paaren mit Vorliegen einer balancierten Chromosomenaberration bei einem Partner. Eine systematische Übersicht (n = 20 Studien) hat ebenso keine verbesserte LGR nach PGT-SR ermittelt [26]. Paare, die auf natürlichem Weg schwanger werden, haben aber eine deutlich höhere Abortrate im Vergleich zu Paaren, die nach PGT-SR schwanger werden. In den wenigen Studien, in denen Spontanschwangerschaften und IVF mit PGT-SR-Schwangerschaften direkt verglichen wurden, zeigte sich ein längerer Zeitraum bis zur Lebendgeburt nach PGT-SR [26]. Die LGR war dabei in beiden Gruppen vergleichbar, die Abortrate bei Spontanschwangerschaften etwa 20–40% höher [27, 28]. Die Autoren der Übersicht schlussfolgern, dass ein PGT-SR keinen Vorteil gegenüber einer natürlichen Konzeption bei Paaren mit WSA auf der Grundlage einer balancierten Chromosomenveränderung bietet [26]. Weder in der ESHRE- und RCOG-Leitlinie noch in der ASRM-Stellungnahme wird derzeit ein PGT bei Paaren mit WSA empfohlen.

Konsensbasierte Empfehlung 3-2.E10	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Paaren mit WSA mit nachgewiesener familiärer Chromosomenstörung kann zur Verringerung der Abortrate eine Präimplantationsdiagnostik angeboten werden, wenngleich damit bisher keine Verbesserung der Lebendgeburtenrate gezeigt wurde.	

3.3 Anatomische Faktoren

3.3.1 Diagnostik anatomischer Faktoren

Die Prävalenz einer per Hysteroskopie (HSK) diagnostizierten angeborenen (Uterusfehlbildung) oder erworbenen (Adhäsion, Polyp, submuköses Myom) intrauterinen Pathologie ist bei Patientinnen nach 2, 3 und ≥ 4 konsekutiven Aborten gleich [29].

3.3.2 Angeborene Fehlbildungen

Die Angaben über die Inzidenz uteriner Anomalien bei WSA variieren in der Literatur zwischen 10% bis 25% (im Vergleich zu 5% bei Kontrollen) [30] bzw. 3% bis 7% [31]. Frauen mit einem Uterus subseptus haben ein 2,6-fach höheres Risiko für Frühaborte (RR 2,65, 95%-KI 1,39–5,06) [32]. Ein Uterus arcuatus ist als eine Normalvariante anzusehen und hat keine klinische Bedeutung [33]. Frauen mit einem Uterus bicornis haben ein erhöhtes Risiko für einen Frühabort (RR 2,32, 95%-KI 1,05–5,13) sowie für Spätaborte (RR 2,90, 95%-KI 1,56–5,41) [34].

3.3.3 Erworbene Fehlbildungen

Intrauterine Adhäsionen

In 2 Übersichtsarbeiten konnten mittels einer HSK nach einem Abort in 19% (95%-KI: 12,8–27,5%) [35] bzw. 22% (95%-KI: 18,3–27%) [36] der Patientinnen intrauterine Adhäsionen nachgewiesen werden.

Das Adhäsionsrisiko steigt mit der Zahl der Aborte und scheint im Zusammenhang mit der Häufigkeit einer Abortkürrettage zu stehen [35]. Präventiv sollte daher individuell die Notwendigkeit einer Kürrettage abgewogen werden.

Myome

In einer Auswertung retro- und prospektiver Daten von Patientinnen mit WSA lag die Inzidenz submuköser Myome bei 2,6% (25/966) [37]. Intramurale Myome ohne submukösen Anteil verursachen keine signifikant höhere Abortrate (relatives Risiko [RR] 1,24; 95%-KI: 0,99–1,57), wie eine Metaanalyse von 19 Beobachtungsstudien (4 prospektiv und 15 retrospektiv) zeigte. Bei Frauen mit Myomen, die nicht das Cavum verdrängen, wird ohne Intervention in 70,3% von einer nachfolgend erfolgreichen Schwangerschaft berichtet [37].

Polypen

Inwieweit auch Polypen als intrakavitäre Pathologie in Analogie zu den submukösen Myomen das Abortrisiko beeinflussen, ist unklar. Eine diffuse Mikropolyposis (Polypen < 1 mm) findet sich häufig bei einer chronischen Endometritis [38].

Konsensbasierte Empfehlung 3-3.E11	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Zum Ausschluss einer Uterusfehlbildung, submuköser Myome und Polypen soll bei Frauen mit WSA eine 3-D-Vaginalsonografie und/oder eine Hysteroskopie durchgeführt werden. Zum Ausschluss von intrauterinen Adhäsionen soll eine Hysteroskopie durchgeführt werden.	

3.3.4 Therapie anatomischer Faktoren

3.3.4.1 Angeborene Fehlbildungen

Bei Uterus arcuatus, Uterus bicornis sowie Uterus didelphys ist eine operative Intervention nicht indiziert [31, 39, 40].

Eine europäische retrospektive Kohortenstudie mit 257 Frauen mit Uterus septus und belasteter Anamnese durch Subfertilität, Fehl- oder Frühgeburten hat eine Septumresektion bei 151 Frauen mit einem exspektativen Management bei 106 Frauen über im Median 46 Monate verglichen und konnte keinen Unterschied in der Fehlgeburtsrate (46,8% vs. 34,4%; OR 1,58 [0,81–3,09]) noch in der LGR (53,0% vs. 71,7%; HR 0,71, 95%-KI 0,49–1,02) feststellen [41]. Im April 2021 wurde eine erste randomisierte kontrollierte Studie veröffentlicht, die 80 Frauen mit Uterusseptum eingeschlossen hat, die entweder für eine hysteroskopische Septumresektion (n = 40 initial, n = 36 zum Studienende) oder ein abwartendes Vorgehen (n = 40 initial, n = 33 zum Studienende) randomisiert wurden [42]. Die LGR war in beiden Gruppen gleich, sodass die Autoren eine hysteroskopische Septumresektion zur Verbesserung der LGR nicht mehr empfehlen. Allerdings muss für die Interpretation der Daten berücksichtigt werden, dass in der multi-zentrischen Untersuchung (ursprünglich monozentrisch geplant)

nur ein kleines Studienkollektiv über einen sehr langen Zeitraum (2010–2018) eingeschlossen wurde. Zudem kamen unterschiedliche diagnostische Methoden zum Einsatz. Außerdem änderten sich im langen Studienverlauf wiederholt die Einschlusskriterien, sodass auch ein relevanter Anteil von Patientinnen mit Subfertilität und Z. n. Frühgeburt zur Auswertung kamen.

Somit sollten die Patientinnen mit WSA und gesichertem Uterusseptum über die weiterhin nicht eindeutige Evidenz aufgeklärt und im Idealfall in eine randomisierte Studie eingeschlossen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3-3.E12

Expertenkonsens Konsensusstärke ++

Frauen mit WSA und Uterusseptum sollen in einer Nutzen-Risiko-Analyse über die Möglichkeit eines abwartenden Vorgehens oder einer hysteroskopischen Septumresektion informiert werden.

3.3.4.2 Erworbene Fehlbildungen

Ob intrauterine Adhäsionen generell bzw. ab welchem Grad sie das Abortrisiko beeinflussen bzw. eine Adhäsiole diese senkt, ist unklar. Therapie der Wahl intrauteriner Adhäsionen ist die hysteroskopische Adhäsiole [43]. Einige retrospektive Studien scheinen ein verbessertes reproduktives Outcome nach einer operativen HSK nachzuweisen [44, 45]; kontrollierte randomisierte Studien fehlen.

Konsensbasierte Empfehlung 3-3.E13

Expertenkonsens Konsensusstärke +++

Bei Frauen mit WSA und intrauterinen Adhäsionen kann eine hysteroskopische Adhäsiole zum Zweck der Abortprophylaxe angeboten werden.

Die aktuelle Cochrane-Analyse zeigt keine signifikante Reduktion des Abortrisikos nach Myomenukleation (intramural: OR 1,33, 95%-KI 0,26–6,78, submukös: OR 1,27, 95%-KI 0,27–5,97) bei allerdings nur geringer Studienqualität [46]. Die Indikation für eine Myomenukleation kann bei Frauen mit WSA in Abhängigkeit von der Klinik (Hypermenorrhö, Größe und Lage der Myome) gestellt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3-3.E14

Expertenkonsens Konsensusstärke +++

Bei Frauen mit WSA und submukösen Myomen kann eine operative Resektion zum Zweck der Abortprophylaxe angeboten werden.

Es finden sich keine randomisierten Studien zum Effekt einer HSK bei Frauen mit Endometriumpolypen oder intrauterinen Synchchien [47]. Eine Metaanalyse zeigte, dass die hysteroskopische Resektion im Ultraschall darstellbarer intrauteriner Polypen vor einer intrauterinen Insemination die klinische Schwangerschaftsrate steigern kann [48].

Konsensbasierte Empfehlung 3-3.E15

Expertenkonsens Konsensusstärke +++

Bei Frauen mit WSA und persistierenden Polypen kann eine hysteroskopische Resektion zum Zweck der Abortprophylaxe angeboten 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.

Konsensbasierte Empfehlung 3-4.E16

Expertenkonsens Konsensusstärke +++

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

3.4.1.1 Chronische Endometritis

Bei 7% bis 67% ansonsten symptomloser Frauen mit WSA sowie bei 30% bis 66% der Frauen mit wiederholtem Implantationsversagen findet sich eine chronische Endometritis, nachgewiesen durch Plasmazellen im Endometriumbiopsat [49–53]. Eine aktuelle Metaanalyse von 12 Studien beziffert die Prävalenz einer chronischen Endometritis bei Frauen mit WSA mit 29,67% (95%-KI 20,81–38,53; $p > 0,0001$) [54]. Nach antibiotischer Erstlinientherapie kann eine Heilungsrate von ca. 90% erreicht werden [54]. Daher kann mit Patientinnen eine Therapiekontrolle in einem Folgezyklus mittels Re-Biopsie diskutiert werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3-4.E17

Expertenkonsens Konsensusstärke +++

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

Konsensbasierte Empfehlung 3-4.E18

Expertenkonsens Konsensusstärke +++

Eine persistierende chronische Endometritis nach erfolgter antibiotischer Behandlung kann mittels einer Re-Biopsie diagnostiziert werden.

3.4.1.2 Mikrobiomdiagnostik

Ein auffälliges vaginales Mikrobiom bzw. eine bakterielle Vaginose (BV) führt zu einer signifikant verminderten Schwangerschaftsrate bei IVF (prospektive Multicenterstudie [55]). Ist das Endometrium nicht Laktobazillenspezies-dominiert, nimmt die Wahrscheinlichkeit einer Implantation nach einem Embryotransfer signifikant ab und die Wahrscheinlichkeit eines Abortgeschehens zu (prospektive, fallkontrollierte Studie mit vaginalem und/oder endometrialem Mikrobiom [56]) [57]. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommt eine aktuelle prospektive Multicenter-Beobachtungsstudie auf der Basis des endometrialen Mikrobioms [58]. Re-

stituiert man mittels Antibiotika/Laktobazillenapplikation eine zuvor nicht bestehende Laktobazillendominanz, zeigen sich hingegen keine Unterschiede in den Schwangerschaftsraten (prospektive, fallkontrollierte Studie [59]).

Konsensbasierte Empfehlung 3-4.E19	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine Untersuchung des vaginalen oder endometrialen Mikrobioms soll außerhalb von Studien bei Frauen mit WSA nicht erfolgen.	

3.4.2 Therapie mikrobiologischer Faktoren

Bei einer chronischen Endometritis kann vor einer Schwangerschaft 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 [49]. Eine Metaanalyse von 12 Studien zeigte bei Patientinnen, die nach Diagnose einer chronischen Endometritis antibiotisch therapiert wurden, einen Therapieerfolg von 87,9% [54]. Erfolgte keine Therapie, waren in circa 90% der Fälle weiterhin Plasmazellen nachweisbar, die spontane Heilungsrate somit gering [60, 61]. Prospektive randomisierte kontrollierte Studien zur Bestätigung dieser Ergebnisse sind ausständig.

Konsensbasierte Empfehlung 3-4.E20	
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

3.5.1.1 Progesteron

Eine Lutealphaseninsuffizienz wird als mögliche Ursache habituel-ler Aborte diskutiert. Nach heutiger Kenntnis stellt die Lutealinsuffizienz allerdings eine klinische (und keine Labor-)Diagnose dar und basiert auf dem klinischen Symptom einer Zyklusstörung. Es gibt keinen Cut-off-Wert für das Progesteron im Serum, der diese Diagnose definiert [62]. Aus den genannten Gründen wird eine routinemäßige Ovulationskontrolle bei Frauen mit einer Eumenor- rhö nicht empfohlen [63, 64].

3.5.1.2 PCO-Syndrom

Die Frage, ob das PCOS per se kausal zu einem erhöhten Abortrisiko führt, ist nach der derzeitigen Studienlage nicht zu beantworten, da das Krankheitsbild sehr heterogen ist und unter anderem eine Hyperandrogenämie, ein metabolisches Syndrom mit Insulin- resistenz oder eine Adipositas aufweisen kann.

Konsensbasierte Empfehlung 3-5.E21	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Bei Frauen mit WSA und einem PCOS sollten die damit einhergehenden endokrinen und metabolischen Pathologien diagnostiziert werden.	

3.5.1.3 Schilddrüsenfunktionsstörungen

Der aktuelle Cochrane Review zieht wegen der unzureichenden Daten keine eindeutigen Schlussfolgerungen hinsichtlich einer Schilddrüsenhormonsubstitution bei euthyreoten Frauen mit positiven TPO-Ak bzw. bei Frauen mit einer subklinischen Hypothy- reose [65].

Dies unterstützt auch eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte und kontrollierte Studie, in der 952 euthyreote Frauen mit einer vorherigen Fehlgeburt oder einer Infertilität bei Nachweis erhöhter Konzentrationen von TPO-AK entweder 50 µg Levothyroxin oder ein Placebo erhielten [66]. Weder die Abortrate noch die LGR wurden durch die Therapie beeinflusst. Dies galt auch für Frauen mit ≥ 3 vorherigen Aborten. Allerdings entwickel- ten 10% dieser Frauen in der Schwangerschaft einen pathologi- schen Schilddrüsenfunktionstest [67].

Konsensbasierte Empfehlung 3-5.E22	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit WSA soll TSH bestimmt werden. Bei einem auffälligen TSH-Wert soll eine weiterführende Diagnostik erfolgen.	

Konsensbasierte Empfehlung 3-5.E23	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit WSA und Vorliegen von TPO-Antikörpern sollte eine Kontrolle der TSH-Konzentration in der Frühschwangerschaft erfolgen.	

3.5.2 Therapie endokriner Faktoren

3.5.2.1 Progesteron

Die Daten zum Effekt einer Therapie mit Progesteron oder Pro- gestagenen im 1. Trimenon sind kontrovers und befassen sich vor- wiegend mit idiopathischen WSA, weshalb im Kapitel 3.9 eine ausführliche Darstellung erfolgt.

3.5.2.2 PCO-Syndrom

Das PCOS geht oft mit einem erhöhten BMI einher, der mit einem erhöhten Abortrisiko assoziiert ist. Bei einem erhöhten BMI ist eine Gewichtsreduktion vor der Schwangerschaft auch aus ande- ren Gründen medizinisch sinnvoll (siehe S3-Leitlinie Gestations- diabetes, AWMF-Leitlinie 057/008) [68]. Wahrscheinlich haben auch die dem PCOS zugrunde liegenden endokrinen und metabo- lischen Veränderungen einen Einfluss auf das Abortrisiko.

Konsensbasierte Empfehlung 3-5.E24	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit WSA, einem PCOS und damit einhergehenden endo- krinen und metabolischen Pathologien sollen diese behandelt werden.	

3.5.2.3 Schilddrüsenfunktionsstörungen

Eine manifeste Schilddrüsenüber- oder -unterfunktion soll, auch vor dem Hintergrund der angestrebten Schwangerschaft, grund- sätzlich diagnostiziert und therapiert werden. Auch latente Schilddrüsenfunktionsstörungen sollten abgeklärt werden, um einer möglichen Verschlechterung in der Frühschwangerschaft

begegnen zu können. Nach der derzeitigen Datenlage ist unklar, ob eine Schilddrüsenhormonsubstitution das Abortrisiko senken kann.

Konsensbasierte Empfehlung 3-5.E25

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine manifeste Hypo- oder Hyperthyreose soll präkonzeptionell therapiert werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 3-5.E26

Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Bei Frauen mit WSA und einer latenten Hypothyreose sollte keine Substitutionstherapie erfolgen.	

Konsensbasierte Empfehlung 3-5.E27

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Vorliegen von TPO-Antikörpern und normwertigem TSH sollte keine Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie durchgeführt werden.	

3.6 Psychische Faktoren

3.6.1 Diagnostik psychischer Faktoren

Aus Sicht der evidenzbasierten Medizin ist eine direkte Verursachung von WSA allein aufgrund psychischer Faktoren wie z. B. Stress nicht gegeben [1, 69–71]. Nach jetzigem Erkenntnisstand ist eine mittelbare Beeinflussung über Verhaltensänderungen der Schwangeren (wie z. B. Einnahme von Genussgiften oder Mangelernährung) anzudenken [72], ebenso bei ihrem Partner [1]. Die in der älteren Literatur genannten Erklärungsmodelle für Spontanaborte bzw. WSA sind entweder aufgrund ihrer theoretischen Vorannahmen einer empirischen Überprüfung nicht zugänglich oder sie wurden bisher nicht repliziert [73]. Die psychischen Auswirkungen von WSA sollten hingegen nicht unterschätzt werden [74–76].

Konsensbasierte Empfehlung 3-6.E28

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.E29

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

3.6.2 Therapie psychischer Faktoren

Ein durchgängig empathischer und entlastender Umgang mit der Patientin (und ihrem Partner [77]) im Sinne des „Patient-centered care“ (individuell abgestimmte Informationsgabe und Angebot emotionaler Unterstützung) sowohl in der Arzt-Patientin-Beziehung als auch durch weiteres medizinisches Personal wird von Betroffenen gewünscht [78] und empfohlen [79–81]. Insbesondere werden ein ernstnehmendes, zuhörendes, verständnisvolles und empathisches Gesprächsverhalten vonseiten der/s Ärztin/Arztes sowie Informationen zum weiteren Verlauf und Erfragen möglicher emotionaler Bedürfnisse erwartet [1, 78]. Während einer Folgeschwangerschaft sollte zudem auch eine hochfrequente Kontaktaufnahme (physisch, telefonisch, online) durch die Patientin mit WSA niedrigschwellig möglich sein.

Konsensbasiertes Statement 3-6.S6

Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Effektivität von „Tender Loving Care“ als therapeutische Intervention zur Abortprophylaxe bei Frauen mit WSA ist nicht belegt. Nach einer Fehlgeburt kann durch psychologische Interventionen allerdings das psychische Wohlbefinden stabilisiert und dadurch das Risiko stressbedingter Schwangerschaftskomplikationen in einer nachfolgenden Schwangerschaft reduziert werden. Ein durchgängig empathischer und entlastender Umgang mit der Patientin (und ihrem Partner) ist unbedingt empfehlenswert.	

3.7 Immunologische Faktoren

Immunologische Dysfunktionen werden insbesondere bei Paaren mit idiopathischen WSA als ursächlich diskutiert, wobei eine ausgesprochene Heterogenität der vorliegenden Studien (u. a. hinsichtlich der Einschlusskriterien der Patientinnen und der angewandten diagnostischen Methoden) mit teils kleinen Fallzahlen zu einer uneinheitlichen Datenlage führt [82–85].

3.7.1 Diagnostik immunologischer Faktoren

3.7.1.1 Alloimmunologische Faktoren

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E30

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

Ein Antiphospholipid-Syndrom (APLS) liegt nur dann vor, wenn gemäß der Definition (► **Tab. 6**) sowohl die klinischen als auch die Laborkriterien erfüllt sind. Etwa 2% bis 15% der Frauen mit WSA weisen ein APL-Syndrom auf [86]. Die Diagnosekriterien sind über 20 Jahre alt und eine zunehmende Anzahl an Studien geht von einer geringeren Inzidenz (<5%) aus [87, 88]. Bei der Diagnosestellung soll darauf geachtet werden, dass die APL-Antikörper-Titer auch bei der Kontrolle 12 Wochen nach Erstbestimmung im-

mer noch im mittleren bis hohen Bereich liegen, das bedeutet > 99. Perzentile gemessen an unauffälligen Probanden [89].

► **Tab. 6** Diagnosekriterien für das Antiphospholipid-Syndrom [89].

klinische Kriterien
≥ 1 venöse oder arterielle Thrombose(n)
1 oder 2 unerklärte Fehlgeburten bei morphologisch unauffälligen Feten > 10 SSW
≥ 3 Aborte < 10. SSW
≥ 1 später Abort bzw. Frühgeburt < 34. SSW aufgrund einer Plazenta-insuffizienz 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
Lupusantikoagulans

Für die einzelnen klinischen und laborchemischen Kriterien gilt, dass sie jeweils gemeinsam, aber auch einzeln auftreten können. Es muss per Definition aber mindestens 1 klinisches und 1 laborchemisches Kriterium erfüllt sein, um die Diagnose eines Antiphospholipid-Syndroms zu stellen.

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E31

Expertenkonsens **Konsensusstärke +++**

Bei Frauen mit WSA soll ein Antiphospholipid-Syndrom anhand klinischer und laborchemischer Parameter (► **Tab. 6**) abgeklärt werden.

Wie bereits in der S2k Leitlinie „Diagnostik und Therapie vor einer ART“ dargelegt [90] gibt es ein sog. „triple-positives“ APLS mit schlechtem mütterlichem bzw. kindlichen Verlauf im Falle des gleichzeitigen Auftretens von allen 3 APL-AK (siehe Laborkriterien ► **Tab. 6**). Diese Patientinnen bedürfen bereits präkonzeptionell einer interdisziplinären Betreuung und Therapieplanung.

Ebenso weisen einzelne Studien auf das Vorkommen eines sog. „non-criteria APL-Syndroms“ hin, insbesondere wenn klinische Manifestationen (wie z. B. 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 (z. B. APL-AK-Titer im niedrigen Bereich oder Z. n. 2 Aborten) [89] bzw. nichtkonventionelle APL-Ak nachweisbar sind [91].

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E32

Expertenkonsens **Konsensusstärke +++**

Bei Frauen mit WSA und einer Autoimmunerkrankung bzw. Vorliegen eines „triple-positiven“ Antiphospholipid-Syndroms soll insbesondere aufgrund der maternalen Gefährdung bereits präkonzeptionell eine interdisziplinäre Betreuung eingeleitet werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E33

Expertenkonsens **Konsensusstärke +++**

Bei Frauen mit WSA sollte ein Non-criteria APLS 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

Aktuelle Publikationen weisen darauf hin, dass viele Therapiestudien bei Patientinnen mit (idiopathischen) WSA erfolgen, ohne dass eine spezifische immunologische Diagnostik der Therapie vorausging. Es fehlt somit eine klare Identifikation der Patientinnen mit immunologischen Störungen, was möglicherweise zu einer mangelnden Stratifizierung führt [82–85].

Die aktuelle ESHRE-Leitlinie zu WSA betont, dass die Studiendaten zu immunmodulatorischen Therapien bei Patientinnen mit identifizierten zugrunde liegenden immunologischen Auffälligkeiten auf vorteilhafte Effekte hinweisen [1]. Insgesamt besteht allerdings eine uneinheitliche Datenlage. Weitere Studien, die eine Gruppierung der Patientinnen nach definierten immunologischen Auffälligkeiten (Targets) durchführen, sind dringend erforderlich.

3.7.2.1 Therapie alloimmunologischer Faktoren

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E34

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

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E35

Expertenkonsens **Konsensusstärke +**

Bei Frauen mit WSA soll eine Therapie mit intravenösen Immunglobulinen zur Abortprophylaxe außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.

3.7.2.3 Lipidinfusionen

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E36

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)

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E37

Expertenkonsens

Konsensusstärke +

Bei Frauen mit WSA soll eine allogene Lymphozytenübertragung zum Zweck der Abortprophylaxe außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.

3.7.2.5 TNF- α -Rezeptor-Blocker

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E38

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

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

3.7.2.6 Therapie autoimmunologischer Faktoren

WSA-Patientinnen mit APLS profitieren von der Gabe von Aspirin (50–150 mg/d) und niedermolekularem Heparin [92–96]. Die Therapie mit Aspirin kann bereits präkonzeptionell oder ab positivem Schwangerschaftstest erfolgen und bis zur SSW 34 + 0 fortgesetzt werden [97]. Die Gabe von LMWH sollte mit positivem Schwangerschaftstest starten und bis mindestens 6 Wochen post partum erfolgen.

Andere Therapieansätze wie Glukokortikoide, Immunglobuline oder Aspirin alleine haben im Gegensatz zu NMH und Aspirin keine signifikante Verbesserung der LGR von WSA-Patientinnen mit APLS gezeigt [92].

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 [98–103].

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E39

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.E40

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei Frauen mit WSA und einem Non-criteria Antiphospholipid-Syndrom soll 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

In den letzten Jahrzehnten wurden in zahlreichen Studien mögliche Zusammenhänge zwischen einer maternalen (sowie auch paternalen [104, 105]) Thrombophilie und WSA diskutiert. Dabei wurden zahlreiche prokoagulatorische Faktoren untersucht: Faktor-V-Leiden-Mutation (FVL; c.1601G>A in *F5*, rs6025), Prothrombin G20210A-Mutation (PT; c.*97G>A in *F2*, rs1799963), Faktor-XIII-Polymorphismen, Antithrombin-, Protein-C-, Protein-S-, Protein-Z- oder Faktor-XII-Mangel, Erhöhung von Faktor VIII oder Lipoprotein (a) [106–108] sowie Veränderungen im Rahmen einer Thrombelastogramm-Untersuchung [109]. Als Pathomechanismus einer Thrombophilie als Abortursache wurde eine uteroplazentare Thrombosierung vermutet, welche die plazentare und embryonale/fetale Versorgung beeinflusst [110].

Eine im Jahr 2010 publizierte Metaanalyse [111] zeigte ein statistisch leicht erhöhtes Risiko für Fehlgeburten bei Frauen mit Heterozygotie für die FVL-, nicht aber für die PT-Mutation. In einer 2012 publizierten Metaanalyse wurden geringgradig erhöhte Abortraten (OR ca. 2) bei Trägerinnen der FVL- oder der PT-Mutation ermittelt. Bei fehlendem Wirksamkeitsnachweis zur Abortprophylaxe und den potenziellen Nebenwirkungen einer Heparinisierung bei Frauen mit WSA kommen die Autoren zu dem Schluss, dass eine Testung auf die FVL- bzw. die PT-Variante – mit der Konsequenz einer möglichen Heparinisierung zur Abortprophylaxe – derzeit einen höheren Schaden als Nutzen habe [112].

Auch neuere Publikationen kommen in ihrer Empfehlung in Bezug auf eine Abklärung hereditärer Thrombophilien bei Frauen mit WSA zu dieser Schlussfolgerung [108, 113, 114].

Konsensbasierte Empfehlung 3-8.E41

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine Thrombophiliediagnostik zum Zweck der Abortprophylaxe sollte nicht durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3-8.E42

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- und der Prothrombin-G20210A-Mutation.

3.8.2 Therapie bei thrombophilen Risiken

Für vorteilhafte Effekte einer prä- oder perikonzeptionellen Heparinisierung zur Prävention weiterer Aborte liegt 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 seit 2013 rekrutierenden, multinationalen ALIFE2-Studie [115, 116]. Eine 2016 veröffentlichte, individualisierte Metaanalyse prospektiv-randomisierter Studien (n = 8) zur Abortprophylaxe konnte bei 483 inkludierten Frauen keinen Vorteil einer niedermolekularen Heparin-Anwendung in Bezug auf die LGR erbringen [117].

Zum jetzigen Zeitpunkt ist somit eine generelle Heparinisierung auch bei thrombophilen Frauen mit WSA (bei fehlendem Nachweis eines APLS) allein aus der Indikation „Abortprävention“ außerhalb klinischer Studien nicht indiziert [118, 119].

Konsensbasierte Empfehlung 3-8.E43	
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.E44	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit WSA und einem erhöhten Thromboserisiko soll in der Schwangerschaft aus maternaler Indikation eine Thromboseprophylaxe durchgeführt werden.	

3.8.2.1 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 [120], während ein protektiver Effekt auf die Fehlgeburtsrate nicht nachgewiesen werden konnte.

Konsensbasierte Empfehlung 3-8.E45	
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.E46	
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

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% [3].

3.9.1 Diagnostik idiopathischer WSA

Konsensbasierte Empfehlung 3-9.E47	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Von idiopathischen WSA soll erst dann gesprochen werden, wenn die Leitlinien-konforme diagnostische Abklärung keinen Hinweis auf eine Ursache der WSA erbracht hat.	

3.9.2 Therapie idiopathischer WSA

Die LGR von Frauen mit idiopathischen WSA beträgt ohne Therapie 35 bis 85% [121, 122]. In einer Metaanalyse randomisierter Therapiestudien betrug die LGR von Frauen mit idiopathischen WSA in den Kontroll- bzw. Placebogruppen zwischen 60% und 70% [123]. Gerade bei Frauen mit idiopathischen WSA werden in der täglichen Praxis oftmals empirische Therapien eingesetzt. Dies ist aufgrund des starken Therapiewunsches der betroffenen Paare und der Frustration nach ergebnisloser Abklärung verständlich. Allerdings sollte auch in diesem Fall eine evidenzbasierte Beratung und Therapie betroffener Paare erfolgen.

In einer aktuellen Cochrane-Metaanalyse von 7 Studien mit 5682 Probandinnen zeigte die Anwendung von vaginalem mikronisiertem Progesteron (RR 1,03; 95%-KI 1,00–1,07) einen marginal nachweisbaren Effekt [124]. Bei Frauen mit 1 oder mehreren Aborten in der Anamnese sowie einer Abortus-imminens-Blutung wurde ein etwas stärkerer Effekt nachgewiesen (RR 1,03; 95%-KI 1,02–1,15). In dieser Metaanalyse wurde keine erhöhte Fehlbildungsrate nach Therapie mit vaginalem Progesteron im 1. Trimenon beobachtet (RR 1,00; 95%-KI 0,68–1,46) [125].

Insgesamt kann also – basierend auf den gemeinsamen Daten der PROMISE- und PRISM-Studien – bei Frauen mit WSA eine vaginale Progesterontherapie bis zur 16. SSW angeboten werden, wenn eine Abortus-imminens-Blutung diagnostiziert wird [126]. Basierend auf den Daten der aktuellen Cochrane-Metaanalyse kann diese Empfehlung auch auf Frauen mit Abortus-imminens-Blutung und 1 oder 2 spontanen Fehlgeburten in der Anamnese ausgeweitet werden [124].

Konsensbasierte Empfehlung 3-9.E48	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit idiopathischen WSA kann eine Therapie mit natürlichem mikronisiertem Progesteron oder mit einem synthetischen Gestagen im 1. Trimenon zur Abortprophylaxe durchgeführt werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 3-9.E49	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit WSA und Abortus imminens sollte eine vaginale Therapie mit natürlichem mikronisiertem Progesteron bis zur 16. SSW zur Abortprophylaxe durchgeführt werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 3-9.E50**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.E51**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.

References

- [1] ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open* 2018; 2018: hoy004
- [2] RCOG. The investigation and treatment of Couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. RCOG Green-top Guideline No 17: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2011. Accessed August 8, 2022 at: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/the-investigation-and-treatment-of-couples-with-recurrent-miscarriage-green-top-guideline-no-17>
- [3] 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
- [4] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 98: 1103–1111
- [5] Carrington B, Sacks G, Regan L. Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 591–597
- [6] WHO. 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
- [7] Practice Committee of tAmerican Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008; 90 (5 Suppl): S60
- [8] Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006; 368: 601–611
- [9] van Dijk MM, Kolte AM, Limpens J et al. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2020; 26: 356–367
- [10] Kolte AM, Westergaard D, Lidgaard O et al. Chance of live birth: a nationwide, registry-based cohort study. *Hum Reprod* 2021; 36: 1065–1073
- [11] Ng KYB, Cherian G, Kermack AJ et al. Systematic review and meta-analysis of female lifestyle factors and risk of recurrent pregnancy loss. *Sci Rep* 2021; 11: 7081
- [12] Rooney KL, Domar A. The relationship between stress and infertility. *Diagnoses Clin Neurosci* 2018; 20: 41–47
- [13] Hong Li Y, Marren A. Recurrent pregnancy loss: A summary of international evidence-based guidelines and practice. *Aust J Gen Pract* 2018; 47: 432–436
- [14] Leung LW, Davies GA. Smoking Cessation Strategies in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37: 791–797
- [15] Balsells M, Garcia-Patterson A, Corcoy R. Systematic review and meta-analysis on the association of prepregnancy underweight and miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 207: 73–79
- [16] Boedt T, Vanhove AC, Vercoe MA et al. Preconception lifestyle advice for people with infertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; (4): CD008189
- [17] Best D, Avenell A, Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Hum Reprod Update* 2017; 23: 681–705
- [18] van den Berg MM, van Maarle MC, van Wely M et al. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 1951–1959
- [19] Zhang T, Sun Y, Chen Z et al. Traditional and molecular chromosomal abnormality analysis of products of conception in spontaneous and recurrent miscarriage. *BJOG* 2018; 125: 414–420
- [20] De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod* 1990; 5: 519–528
- [21] du Fosse NA, van der Hoorn MP, van Lith JMM et al. Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2020; 26: 650–669
- [22] Perez N, Ostojic S, Kapovic M et al. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 2017; 107: 150–159.e2
- [23] Kähler C, Gembruch U, Heling KS et al.; DEGUM. [DEGUM guidelines for amniocentesis and chorionic villus sampling]. *Ultraschall Med* 2013; 34: 435–440
- [24] Kozłowski P, Burkhardt T, Gembruch U et al. DEGUM, OGUM, SGUM and FMF Germany Recommendations for the Implementation of First-Trimester Screening, Detailed Ultrasound, Cell-Free DNA Screening and Diagnostic Procedures. *Ultraschall Med* 2019; 40: 176–193
- [25] Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB et al. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 54: 442–451
- [26] Ieşu M, Tan J, Taskin O et al. Does preimplantation genetic diagnosis improve reproductive outcome in couples with recurrent pregnancy loss owing to structural chromosomal rearrangement? A systematic review. *Reprod Biomed Online* 2018; 36: 677–685
- [27] Franssen MT, Musters AM, van der Veen F et al. Reproductive outcome after PGD in couples with recurrent miscarriage carrying a structural chromosome abnormality: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 467–475
- [28] Ikuma S, Sato T, Sugiura-Ogasawara M et al. Preimplantation Genetic Diagnosis and Natural Conception: A Comparison of Live Birth Rates in Patients with Recurrent Pregnancy Loss Associated with Translocation. *PLoS One* 2015; 10: e0129958
- [29] 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
- [30] 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
- [31] Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K et al. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2011; 29: 514–521
- [32] Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R et al. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online* 2014; 29: 665–683

- [33] Oppelt P, Binder H, Birraux J et al. Diagnosis and Therapy of Female Genital Malformations (Part 1). Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/052, May 2019). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021; 81: 1307–1328. doi:10.1055/a-1471-4781
- [34] Turocy JM, Rackow BW. Uterine factor in recurrent pregnancy loss. *Semin Perinatol* 2019; 43: 74–79
- [35] Hooker AB, Lemmers M, Thurkow AL et al. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 262–278
- [36] Hooker AB, Aydin H, Brolmann HA et al. Long-term complications and reproductive outcome after the management of retained products of conception: a systematic review. *Fertil Steril* 2016; 105: 156–164.e1-2
- [37] 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
- [38] Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R et al. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod* 2005; 20: 1386–1389
- [39] Jaslow CR. Uterine factors. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014; 41: 57–86
- [40] 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
- [41] Rikken JFW, Verhorstert KWJ, Emanuel MH et al. Septum resection in women with a septate uterus: a cohort study. *Hum Reprod* 2020; 35: 1578–1588
- [42] Rikken JFW, Kowalik CR, Emanuel MH et al. Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: an international multicentre open-label randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2021; 36: 1260–1267
- [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] Roy KK, Baruah J, Sharma JB et al. Reproductive outcome following hysteroscopic adhesiolysis in patients with infertility due to Asherman's syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281: 355–361
- [45] Chen L, Zhang H, Wang Q et al. Reproductive Outcomes in Patients With Intrauterine Adhesions Following Hysteroscopic Adhesiolysis: Experience From the Largest Women's Hospital in China. *J Minim Invasive Gynecol* 2017; 24: 299–304
- [46] Metwally M, Raybould G, Cheong YC et al. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; (1): CD003857
- [47] Bosteels J, van Wessel S, Weyers S et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; (12): CD009461
- [48] Bosteels J, Weyers S. Outpatient treatment for uterine polyps. *BMJ* 2015; 350: h1469
- [49] 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
- [50] Zolghadri J, Momtahan M, Aminian 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
- [51] 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
- [52] 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
- [53] 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
- [54] Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R et al. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril* 2021; 115: 546–560
- [55] Haahr T, Jensen JS, Thomsen L et al. Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: a prospective study in IVF patients. *Hum Reprod* 2016; 31: 795–803
- [56] Moreno I, Codoner FM, Vilella F et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 684–703
- [57] Fu M, Zhang X, Liang Y et al. Alterations in Vaginal Microbiota and Associated Metabolome in Women with Recurrent Implantation Failure. *mBio* 2020; 11: e03242-19
- [58] Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D et al. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *medRxiv* 2021. doi:10.1101/2021.02.05.21251207
- [59] Kyono K, Hashimoto T, Kikuchi S et al. A pilot study and case reports on endometrial microbiota and pregnancy outcome: An analysis using 16S rRNA gene sequencing among IVF patients, and trial therapeutic intervention for dysbiotic endometrium. *Reprod Med Biol* 2019; 18: 72–82
- [60] Cicinelli E, Resta L, Loizzi V et al. Antibiotic therapy versus no treatment for chronic endometritis: a case-control study. *Fertil Steril* 2021; 115: 1541–1548
- [61] Song D, He Y, Wang Y et al. Impact of antibiotic therapy on the rate of negative test results for chronic endometritis: a prospective randomized control trial. *Fertil Steril* 2021; 115: 1549–1556
- [62] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103: e27–e32
- [63] DeVilbiss EA, Sjaarda LA, Mumford SL. Routine assessment of ovulation is unlikely to be medically necessary among eumenorrheic women. *Fertil Steril* 2020; 114: 1187–1188
- [64] Chinta P, Rebekah G, Kunjummen AT et al. Revisiting the role of serum progesterone as a test of ovulation in eumenorrheic subfertile women: a prospective diagnostic accuracy study. *Fertil Steril* 2020; 114: 1315–1321
- [65] Akhtar MA, Agrawal R, Brown J et al. Thyroxine replacement for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease or subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; (6): CD011009
- [66] Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Engl J Med* 2019; 380: 1316–1325
- [67] Sarne DH. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Engl J Med* 2019; 381: 190–191
- [68] Schafer-Graf UM, Gembruch U, Kainer F et al. Gestational Diabetes Mellitus (DGM) – Diagnosis, Treatment and Follow-Up. Guideline of the DDG and DGGG (S3 Level, AWMF Registry Number 057/008, February 2018). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78: 1219–1231
- [69] Kantenich H, Wischmann T, Stöbel-Richter Y, Hrsg. *Fertilitätsstörungen – psychosomatisch orientierte Diagnostik und Therapie. Leitlinie und Quellentext (Revision)*. Gießen: Psychosozial-Verlag; 2013
- [70] Catherino WH. Stress relief to augment fertility: the pressure mounts. *Fertil Steril* 2011; 95: 2462–2463
- [71] Li W, Newell-Price J, Jones GL et al. Relationship between psychological stress and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2012; 25: 180–189
- [72] Schilling K, Toth B, Rosner S et al. Prevalence of behaviour-related fertility disorders in a clinical sample: results of a pilot study. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286: 1307–1314

- [73] Lapfle M. Stre als Erklrungsmodell fr Spontanaborte (SA) und rezidivierende Spontanaborte (RSA). *Zentralblatt fr Gynkologie* 1988; 110: 325–335
- [74] Rohde A, Dorn A. *Gynkologische Psychosomatik und Gynkopsychiatrie*. Stuttgart: Schattauer; 2007
- [75] El Hachem H, Crepau V, May-Panloup P et al. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int J Womens Health* 2017; 9: 331–345
- [76] Farren J, Mitchell-Jones N, Verbakel JY et al. The psychological impact of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update* 2018; 24: 731–749
- [77] Koert E, Mallng GMH, Sylvest R et al. Recurrent pregnancy loss: couples' perspectives on their need for treatment, support and follow up. *Hum Reprod* 2019; 34: 291–296
- [78] Musters AM, Koot YE, van den Boogaard NM et al. Supportive care for women with recurrent miscarriage: a survey to quantify women's preferences. *Hum Reprod* 2013; 28: 398–405
- [79] Newbatt E, Beckles Z, Ullman R; Guideline Development Group. Ectopic pregnancy and miscarriage: summary of NICE guidance. *BMJ* 2012; 345: e8136
- [80] Homer HA. Modern management of recurrent miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2019; 59: 36–44
- [81] Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S et al. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 98
- [82] Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD000112
- [83] Odendaal J, Quenby S, Sammaritano L et al. Immunologic and rheumatologic causes and treatment of recurrent pregnancy loss: what is the evidence? *Fertil Steril* 2019; 112: 1002–1012
- [84] Carp H. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019; 60: 77–86
- [85] Achilli C, Duran-Retamal M, Saab W et al. The role of immunotherapy in in vitro fertilization and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2018; 110: 1089–1100
- [86] Branch DW, Gibson M, Silver RM. Clinical practice. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010; 363: 1740–1747
- [87] Vomstein K, Voss P, Molnar K et al. Two of a kind? Immunological and clinical risk factors differ between recurrent implantation failure and recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol* 2020; 141: 103166
- [88] Branch DW. What's new in obstetric antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019; 2019: 421–425
- [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] Toth B, Baston-Bust DM, Behre HM et al. Diagnosis and Therapy Before Assisted Reproductive Treatments. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Register Number 015–085, February 2019) – Part 1, Basic Assessment of the Woman. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 1278–1292
- [91] Zhu H, Wang M, Dong Y et al. Detection of non-criteria autoantibodies in women without apparent causes for pregnancy loss. *J Clin Lab Anal* 2019; 33: e22994
- [92] 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; 2005 (2): CD002859. doi:10.1002/14651858.CD002859.pub2
- [93] 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
- [94] 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
- [95] 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
- [96] ACOG Practice Bulletin No. 118: antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 192–199
- [97] Derksen RH, de Groot PG. Clinical consequences of antiphospholipid antibodies. *Neth J Med* 2004; 62: 273–278
- [98] Gardiner C, Hills J, Machin SJ et al. Diagnosis of antiphospholipid syndrome in routine clinical practice. *Lupus* 2013; 22: 18–25
- [99] Cohn DM, Goddijn M, Middeldorp S et al. Recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies: prognosis of subsequent pregnancy. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2208–2213
- [100] 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
- [101] 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
- [102] Arachchillage DR, Machin SJ, Mackie IJ et al. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2015; 113: 13–19
- [103] Lo HW, Chen CJ, Tsai EM. Pregnancy outcomes for women with non-criteria antiphospholipid syndrome after anticoagulant therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 244: 205–207
- [104] Toth B, Vocke F, Rogenhofer N et al. Paternal thrombophilic gene mutations are not associated with recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2008; 60: 325–332
- [105] Rogenhofer N, Engels L, Bogdanova N et al. Paternal and maternal carriage of the annexin A5 M2 haplotype are equal risk factors for recurrent pregnancy loss: a pilot study. *Fertil Steril* 2012; 98: 383–388
- [106] Ormesher L, Simcox LE, Tower C et al. 'To test or not to test', the arguments for and against thrombophilia testing in obstetrics. *Obstet Med* 2017; 10: 61–66
- [107] Joksic I, Mikovic Z, Filimonovic D et al. Combined presence of coagulation factor XIII V34L and plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G gene polymorphisms significantly contribute to recurrent pregnancy loss in Serbian population. *J Med Biochem* 2020; 39: 199–207
- [108] Vomstein K, Herzog A, Voss P et al. Recurrent miscarriage is not associated with a higher prevalence of inherited and acquired thrombophilia. *Am J Reprod Immunol* 2021; 85: e13327
- [109] Wang P, Yang H, Wang G et al. Predictive value of thromboelastography parameters combined with antithrombin III and D-Dimer in patients with recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 2019; 82: e13165
- [110] Toth B, Jeschke U, Rogenhofer N et al. Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment. *J Reprod Immunol* 2010; 85: 25–32
- [111] Rodger MA, Betancourt MT, Clark P et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med* 2010; 7: e1000292
- [112] Bradley LA, Palomaki GE, Bienstock J et al. Can Factor V Leiden and prothrombin G20210A testing in women with recurrent pregnancy loss result in improved pregnancy outcomes?: Results from a targeted evidence-based review. *Genet Med* 2012; 14: 39–50
- [113] Alecsandru D, Klimczak AM, Garcia Velasco JA et al. Immunologic causes and thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2021; 115: 561–566
- [114] Liu X, Chen Y, Ye C et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2021; 36: 1213–1229

- [115] 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
- [116] Hamulyak EN, de Jong PG, Scheres LJJ et al. Progress of the ALIFE2 study: A dynamic road towards more evidence. *Thromb Res* 2020; 190: 39–44
- [117] Skeith L, Carrier M, Kaaja R et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood* 2016; 127: 1650–1655
- [118] 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
- [119] 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: e691S–e736S
- [120] 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
- [121] 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
- [122] 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
- [123] Jeng GT, Scott JR, Burmeister LF. A comparison of meta-analytic results using literature vs. individual patient data. Paternal cell immunization for recurrent miscarriage. *JAMA* 1995; 274: 830–836
- [124] Devall AJ, Papadopoulou A, Podesek M et al. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; (4): CD013792
- [125] Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2019 (11): CD003511
- [126] Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223: 167–176

Guideline Program

Editors

Leading Professional Medical Associations



German Society of Gynecology and Obstetrics (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. [DGGG])

Head Office of DGGG and Professional Societies
Jägerstraße 58–60, D-10117 Berlin
info@dggg.de
<http://www.dggg.de/>

President of DGGG

Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik und Poliklinik für Gynäkologie
Martinistraße 52, D-20251 Hamburg

DGGG Guidelines Representatives

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

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

Guidelines Coordination

Dr. med. Paul Gaß
Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik
Universitätsstraße 21–23, D-91054 Erlangen
leitlinien@dggg.de
<https://www.dggg.de/leitlinien>



Austrian Society of Gynecology and Obstetrics (Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe [OEGGG])

Frankgasse 8, AT-1090 Wien
stephanie.leutgeb@oeggg.at
<http://www.oeggg.at>

President of OEGGG

Prof. Dr. Bettina Toth
Universitätsklinik für Gynäkologische Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin
Department Frauenheilkunde, Medizinische Universität
Innsbruck
Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck

OEGGG Guidelines Representatives

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

Prof. Dr. Bettina Toth
Universitätsklinik für Gynäkologische Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin
Department Frauenheilkunde, Medizinische Universität
Innsbruck
Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck



Swiss Society of Gynecology and Obstetrics (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/>

President of SGGG

Dr. med. Roger Rytz, eHnV hôpital d'Yverdon-les-Bains,
Entremonts 11, CH-1400 Yverdon-les-Bains

SGGG Guidelines Representatives

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

Prof. Dr. med. Brigitte Leeners
Universitätsspital Zürich
Klinik für Reproduktions-Endokrinologie
Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich

Prof. Dr. med. Michael Mueller
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Theodor-Kocher-Haus
Friedbühlstrasse 19, CH-3010 Bern

Stand: November 2022