



- 2 Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
 - 2.2 Fortpflanzungsmedizin
 - 2.2.2 Diagnostik und Therapie beim wiederholten Spontanabort
-

*Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG),
Arbeitsgemeinschaft Immunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe (AGIM)*

Diagnostik und Therapie beim wiederholten Spontanabort

AWMF 015/050 (S1)

Inhalt

1. Ziel und Methode der Leitlinie
2. Einleitung
3. Inzidenz und Definition
4. Ursachen und Abklärung
5. Therapie
6. Zusammenfassung
7. Literatur

1. Ziel und Methode der Leitlinie

1.1 Ziel

Ziel dieses Konsensuspapiers ist es, die Diagnostik und Therapie des wiederholten Spontanabortes auf der Basis evidenzbasierter Methoden zu standardisieren. Dies erfolgt unter Berücksichtigung und durch Verwendung einheitlicher Definitionen, objektiver Bewertungsmöglichkeiten und Erfahrungsberichten der einzelnen Autoren.

Zielgruppe dieses Konsensuspapiers sind alle ärztlichen Berufsgruppen, die direkt oder indirekt (z.B. über Laboranforderungen) zur Betreuung von Frauen mit wiederholten Spontanabort beitragen.

1.2 Methode

Die Erstellung dieser Leitlinie erfolgte unter besonderer Berücksichtigung der bisherigen Empfehlungen (Stellungnahme zur Diagnostik und Therapie des wiederholten Spontanabortes [WSA] von 2006), den ERSHRE-Richtlinien von 2006, den Richtlinien des Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG 2001), des American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG 2001), den Cochrane-Daten von 2006 sowie – soweit vorliegend – evidenzbasierter Daten (z.B. Metaanalyse von Hutton et al. 2007 und Richtlinien zur Diagnostik und Therapie der Thrombophilie in der Schwangerschaft [Chest

2004, Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Thrombose und Hämostasenforschung 2001]). Der Grad der Evidenz ist wie folgt angegeben:

Tabelle 1: Evidenzlevel (EL) (nach Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 2004 und der Neufassung der AWMF).

Level	Evidenz
Ia	Systematischer Review einer Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien
Ib	Mindestens eine randomisierte kontrollierte Studie
IIa	Mindestens eine kontrollierte Studie mit gutem Design ohne Randomisierung
IIb	Mindestens eine anderweitige Quasi-Experimentalstudie mit gutem Design
IIc	Nur Beobachtungsstudien sind vorhanden, keine randomisierten Studien
III	Nicht experimental beschreibende Studien mit gutem Design wie vergleichende, korrelierende und Fallstudien
IV	Experten-Komitee; Berichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung respektierter Persönlichkeiten

2. Einleitung

Wiederholte Spontanaborte stellen eine große Herausforderung für den betreuenden Arzt dar, da mittlerweile viele verschiedene Ursachen bekannt sind und die Führung der betroffenen Patientinnen aufgrund der vorangegangenen Abortereignisse oft anspruchsvoll ist.

Die Beschäftigung mit den Ursachen, die zu wiederholten Spontanaborten führen, ist aus wissenschaftlicher Sicht lohnend, da sich in zunehmendem Maße hierdurch Einsichten in das Implantationsgeschehen und seine Pathologie ergeben. Kausale Therapiestrategien werden zumindest teilweise möglich.

Evidenzbasierte, verlässliche Therapieempfehlungen zu geben, ist bei wiederholten Spontanaborten sehr schwierig, da die Zahl der Patientinnen, die einer expliziten Ursache zuzuordnen sind, naturgemäß sehr klein ist und sich damit Patientinnen für randomisierte Doppelblindstudien kaum in ausreichender Zahl rekrutieren lassen.

Verzichtet man hingegen auf eine exakte Ursachendefinition und ordnet Patientinnen allein aufgrund der Diagnose „wiederholte Spontanaborte“ einer Studie zu, läuft man Gefahr, aufgrund der sehr heterogenen Patientinnen widersprüchliche Aussagen zu bekommen.

Hinzu kommt, dass sich Patientinnen mit wiederholten Spontanaborten schwierig in Studien rekrutieren lassen, vor allem dann, wenn sie darüber aufgeklärt werden, dass ein bestimmtes Medikament, von dem man sich eine Verminderung des

Abortrisikos verspricht und das möglicherweise sogar schon auf dem Markt verfügbar ist, gegen ein Placebo getestet werden soll.

Insofern kommt der Würdigung bestehender Studien auf der Basis eigener Erfahrungen im Umgang mit Patientinnen mit wiederholten Spontanaborten eine Bedeutung zu und in Einzelfällen muss auch der kritisch hinterfragten Erfahrungsmedizin eine Rolle eingeräumt werden.

3. Inzidenz und Definition

Die Inzidenz wiederholter Spontanaborte wird mit 1–2% der Frauen mit Kinderwunsch angegeben (42). Die WHO-Definition des wiederholten Spontanabortes (WSA) lautet: „drei und mehr konsekutive Fehlgeburten vor der 20. Schwangerschaftswoche“. Demgegenüber favorisiert eine Reihe von Autoren (11, 38, 58) auch den Einschluss von Patientinnen mit lediglich zwei konsekutiven Spontanaborten, wobei in diesen Fällen das Risiko einer erneuten Fehlgeburt möglicherweise nur geringfügig erhöht ist.

Klinisch werden die Aborte in primäre (keine ausgetragene Schwangerschaft) und sekundäre (mindestens eine erfolgreiche Schwangerschaft) unterteilt. Eine neuere Unterteilung, welche sich auf den Ablauf der Fehlgeburten bezieht, unterteilt nach wiederholten embryonalen (Abortivei) und fetalen (sonographisch nachweisbare Herzaktion bzw. histologisch nachweisbarer Fetus) Schwangerschaftsverlusten. Bei der Einschätzung, ob bereits nach zwei Fehlgeburten eine umfangreichere Diagnostik sinnvoll ist, spielt neben der genauen Abortanamnese sicher auch die Einschätzung der reproduktionsmedizinischen Gesamtsituation des betroffenen Paares eine wesentliche Rolle.

4. Ursachen und Abklärung

4.1 Genetische Faktoren

Aborte im ersten Trimester sind zwischen 50 und 60% durch fassbare genetische Veränderungen bedingt, wobei die Trisomie, die X-Monosomie und Polyploidie die häufigsten Diagnosen sind. Die genetischen Auffälligkeiten mehren sich mit ansteigendem Alter, und es zeigt sich eine signifikante Korrelation zur Trisomie 16, 21 und 22 (10, 42). Chromosomale Veränderungen beim Elternpaar treten in 4% im Gegensatz zu 0,2% in der Normalbevölkerung auf. Die häufigste Form ist die balancierte Translokation. Patientinnen mit nachgewiesenen chromosomalen Störungen sollten auf die Möglichkeiten der Präimplantationsdiagnostik, der donogenen Insemination und der Pränataldiagnostik aufmerksam gemacht werden.

4.2 Anatomische Faktoren

Bei bis zu 15–30% der Patientinnen mit WSA finden sich angeborene uterine Anomalien. Das Abortrisiko hängt vom Typ der Anomalie ab und liegt beim Uterusseptum bei 26 bis 94%, beim Uterus bicornis bei 28 bis 44% sowie beim Uterus duplex bei 13 bis 42% (61). Die häufigste Diagnose ist das Uterusseptum (komplett als Uterus septus oder inkomplett als Uterus subseptus) in bis zu 25%

(42). Die Hysteroskopie ist eine anerkannte Methode zum Ausschluss von uterinen Anomalien einschließlich der intrauterinen Adhäsionen, die nach Abortküretagen in 16% der Fälle auftreten können (9). Daten von IVF-Studien konnten zeigen, dass submuköse Myome mit einem erhöhten Abortrisiko verbunden sind. Die hysteroskopische Entfernung der Myome kann die Prognose für eine nachfolgende Schwangerschaft wahrscheinlich verbessern (42).

4.3 Mikrobiologische Faktoren

Die Bedeutung der mikrobiologischen Faktoren wird kontrovers diskutiert. Eine Bedeutung für WSA könnte der Nachweis von *Ureaplasma urealyticum* und *Chlamydia trachomatis* haben (42, 44). Zusätzlich stellt die bakterielle Vaginose ein Risiko für rezidivierende Spätaborte im II. Trimenon mit Infektzeichen dar. Eine umfangreiche virologische, mikrobiologische oder serologische Diagnostik scheint nach aktuellem Stand der Wissenschaft nicht indiziert.

4.4 Endokrine Faktoren

Als Ursachen – speziell für gehäufte Frühaborte – sind Hyper- und insbesondere Hypothyreosen sowie das PCO-Syndrom zu nennen. Offenbar lässt sich durch eine Behandlung der Hypothyreose eine Reduktion des Abortrisikos erreichen (1). Offen ist die Frage, inwieweit der Nachweis von TPO-Antikörpern (auch im Graubereich) bei euthyreoter Stoffwechsellage ein Abortrisiko darstellt und inwieweit dieses durch die Therapie mit L-Thyroxin beeinflusst werden kann, da hierzu nur eine Studie existiert (46). Gegebenenfalls sollte man auch in diesen Fällen den Einsatz von L-Thyroxin erwägen.

Das metabolische Syndrom bzw. das PCO-Syndrom ist mit einer erhöhten Abortrate assoziiert. Unklar ist, welche pathogenetische Rolle der relativen LH-Hypersekretion, der Hyperandrogenämie sowie der Hyperinsulinämie zukommt. Die (präkonzeptionelle) Einnahme von Metformin scheint die Aborthäufigkeit zu senken, allerdings existiert dazu noch keine besonders valide Datenlage (35, 57).

Es existiert kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem so genannten Lutealphasendefekt (LPD) und WSA. Ebenso ist der Einsatz von Progesteron für eine Schwangerschaft im Z.n. WSA umstritten. Allerdings lassen drei kontrollierte Studien einen gering positiven Effekt der Progesteron-Applikation bei Frauen mit WSA-Anamnese erkennen (26, 47).

4.5 Psychologische Faktoren

Frauen mit WSA erleben einen emotionalen Stress bei jeder Fehlgeburt (8). Dieses wurde indirekt durch die Arbeiten von Stray-Pederson et al. (63) bestätigt, die durch wöchentliche medizinische und sonographische Untersuchungen (Tender Loving Care [TLC]) in 85% eine erfolgreiche Schwangerschaft erreichen konnten.

Eine intensive, über das normale Maß hinausgehende Betreuung einer solchen Schwangerschaft sollte daher integraler Bestandteil der Therapie gerade in den ersten Schwangerschaftswochen sein.

4.6 Immunologische Faktoren

4.6.1 Alloimmunologische Faktoren

Die ungestört verlaufende Schwangerschaft ist mit einer aktiven immunologischen Auseinandersetzung zwischen der Mutter und dem sich entwickelnden Feten bzw. den extraembryonalen Membranen assoziiert(20, 72, 74). Es gibt eine große Zahl klinischer und grundlagenwissenschaftlicher Studien, welche die verschiedensten immunologischen Veränderungen im Rahmen der normalen Schwangerschaft und deren Störung im Zusammenhang mit Schwangerschaftspathologie beschreiben(3, 21, 27, 28, 54). Dennoch ist es bis zum heutigen Tag nicht gelungen, eindeutige alloimmunologische Pathomechanismen für WSA zu etablieren(20, 60, 70). Auch wenn einzelne alloimmunologische Befunde mitunter in Zusammenhang mit gestörten Schwangerschaftsverläufen gebracht wurden (3, 21, 28, 49, 69), rechtfertigt die derzeitige Datenlage bisher nicht, betroffene Individuen einer aufwendigen Diagnostik zu unterziehen – zumal sich aus einer derartigen Diagnostik bis heute keine zielgerichtete Therapie ableiten lässt.

4.6.2 Autoimmunologische Faktoren (Antiphospholipid-Syndrom)

Die Prävalenz positiver Antikardiolipin-Antikörper bei Frauen mit wiederholtem Spontanabort liegt zwischen 5 und 51% (32) und bei 0–20% mit Lupus Antikoagulans. Im Durchschnitt muss man bei 7–25% der Frauen mit WSA mit einem Antiphospholipid-Syndrom rechnen (4, 5, ELIIc). Unbehandelte Frauen mit wiederholt positivem Lupus-Antikoagulans oder erhöhten Antikardiolipin-Antikörpern haben bis zu 90% einen erneuten Abort oder eine schwere Schwangerschaftskomplikation (29, 32). Dabei handelt es sich meistens um eine schwere Präeklampsie/HELLP-Syndrom oder eine schwere Plazentainsuffizienz. Grundsätzlich gelten deshalb diese Schwangerschaften als Risikoschwangerschaften (31).

4.7 Angeborene thrombophile Faktoren

In den letzten Jahren hat eine Reihe von Fallkontrollstudien eine Beziehung der angeborenen thrombophilen Faktoren zum wiederholten Spontanabort erbracht. Nach einer Analyse der College of American Pathologists Consensus Conference on Thrombophilia (6) an 16 Fallkontrollstudien ergab sich eine Häufung der Faktor-V-Leiden-Mutation bei WSA-Patientinnen mit einer Odds Ratio zwischen 2 und 5. In einer Metaanalyse von Rey et al. (54, ELIIc) ist sowohl der Frühabort (OR 2,01, 95% CI 1,13–3,58) als auch der Spätabort (OR 7,83, 95% CI 2,83–21,67) mit der Faktor-V-Leiden-Mutation statistisch signifikant verbunden. Ähnliches gilt für die Prothrombin-Mutation (54) und den Protein-S-Mangel, aber nicht für die MTHFR-Mutation, den Protein-C- und den Antithrombin-Mangel – möglicherweise aufgrund zu geringer Fallzahlen (4, ELIIc). Letztere Faktoren sind eher Risikofaktoren für einen Spätabort. Zur Bedeutung des Faktor VIII, Faktor XII und Faktor XIII sowie der Polymorphismen des Plasminogen-Aktivator-Inhibitor sowie des Angiotensin-Converting-Enzymes (D/I) fehlen bislang noch ähnlich valide Daten(9).

5. Therapie

5.1 Behandlungen der Thrombophilie

Aufgrund der Studien von Brenner et al. (7), Carp et al. (11), Bates et al. (4, ELIib) und Gris et al. (30) sollten Frauen mit WSA und einem angeborenen thrombophilen Defekt mit niedermolekularem Heparin (NMH) behandelt werden. Die Dosierung von NMH und die labormäßige Kontrolle gehen aus den Empfehlungen der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung hervor (31). Eine alleinige Therapie mit Aspirin ist wie beim Antiphospholipid-Syndrom von geringerer Wirkung (51). Aufgrund der prospektiven Studien von Rai et al. (52, ELIib) und Kutteh et al. (40, EL Iib) ist beim Nachweis von erhöhten Antikardiolipin-Antikörpern oder Lupus-Antikoagulans eine Behandlung mit einem unfraktionierten Heparin zusammen mit 100 mg Aspirin die Therapie der Wahl. In der Praxis sind die unfraktionierten Heparine durch niedermolekulare Heparine ersetzt worden (4, 29, 31). Kortikosteroide spielen in der Therapie des geburtshilflichen Antiphospholipid-Syndroms keine Rolle (5).

Bemerkenswert ist die Versagerquote von ca. 30% mit dem Ergebnis schwerer Schwangerschaftskomplikationen (29, 32). Die Therapie dieser Patientinnen bei einer erneuten Schwangerschaft ist nicht klar geregelt. Therapeutische Dosen von NMH oder die zusätzliche Gabe von intravenösen Immunglobulinen werden diskutiert (5, 32).

5.2 Therapieoptionen des alloimmunologischen Abortes

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt werden folgende immunmodulatorische Möglichkeiten diskutiert, obwohl die vorliegenden Daten aufgrund des inhomogenen Patientengutes klinisch nur mit Einschränkungen zu verwerten sind (18, 51): allogene Lymphozytenimmunisation mit paternalen Lymphozyten, intravenöse Immunglobuline und humanes Leukozytenultrafiltrat (LeukoNorm®).

5.2.1 Allogene Immunisierung

Zehn Studien mit paternaler Immunisation erbrachten keine statistisch signifikante Erfolgssteigerung im Vergleich zu den Kontrollen (OR 1,36, 95% CI 0,9–2,0). Die letzte randomisierte Studie zur Lymphozytenimmunisation von Ober et al. (48) zeigte eine Erfolgsrate in der Therapiegruppe von 36% und in der Kontrollgruppe von 48%. Dies entspricht auch der Cochrane-Metaanalyse (ELIic) von Porter et al. (50) mit einer Odds Ratio von 1,05 (95% CI 0,75–1,47) zuungunsten der paternalen Immuntherapie. Die amerikanische FDA hat die Anwendung der paternalen Lymphozytenimmunisierung an strenge Kautelen geknüpft. Dies muss man auch vor dem Hintergrund der möglichen mütterlichen und kindlichen Komplikationen sehen. Im Vordergrund stehen dabei die Infektionsübertragung und die Bildung irregulärer erythrozytärer und thrombozytärer Antikörper.

5.2.2 Passive Immunisierung mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg)

Die bisherigen Erfolgsdaten zur Immunglobulintherapie beim WSA sind widersprüchlich. 1998 publizierte Daya et al. (24) eine Metaanalyse über vier prospektive Studien (16, 22, 62, 67). Dabei ergab sich ein Behandlungseffekt von 14,4% zugunsten der Immunglobuline. 1999 publizierte die gleiche Arbeitsgruppe (25) eine zweite Metaanalyse, nachdem zwei weitere Studien (34, 50) ausgewertet wurden. Die Fallzahl stieg in der IVIG-Gruppe auf 115 an. Die Odds Ratio ergab keinen statistisch signifikanten Vorteil der IVIG-Therapie (OR 1,14, 95% CI 0,66–1,95), wobei die Unterschiede zwischen den europäischen und amerikanischen Studien in den verschiedenen Therapie-Regimen und in den Einschlusskriterien für klinische und immunologische Parameter liegen (17, 19, 66). Es wurde bemängelt (17, 18, 39), dass die Verum- und Placebogruppe extrem heterogen zusammengesetzt seien und es deshalb fraglich sei, klinische Schlüsse aus dieser Analyse zu ziehen. Diesen Einwand konnte auch die letzte Cochrane-Analyse von Porter et al. (51) nicht ausräumen. Deswegen wurde in den Kommentaren an der Vergleichbarkeit der Studien gezweifelt. Obwohl sowohl das Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2003) als auch die ACOG von 2001 keine Vorteile der Immuntherapie (2, 56) sahen, konnten jüngere Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen (12–18, 23, 39, 41, 59, 64–66, 67) über gute Ergebnisse in bestimmten Subpopulationen von Patientinnen mit WSA nach intravenöser Immunglobulintherapie berichten. Unter Berücksichtigung dieser Arbeiten und aufgrund der Metaanalyse von Hutton et al. (33) von 2007 (ELIIB) und den Richtlinien der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) von 2006 (36) wird die Therapie mit intravenösen Immunglobulinen sowie die Therapie mit Heparin und Aspirin von den verantwortlichen Autoren auf gleichem Evidenzniveau (ELIIB) und als Off-Label-Use (53) eingeschätzt.

Nach der Übersicht von Stricker et al. (65, 66) sollen folgende Charakteristika für erfolgreiche IVIG-Anwendungen gegeben sein: Von der IVIG-Therapie profitieren vor allem ältere Patientinnen (> 28 Jahre), immunologische Parameter (antipaternale Antikörper, NK-Zellen) dienen als Eingangskriterien, Beginn der Therapie vor Konzeption, wiederholte IVIG-Therapie alle drei bis vier Wochen mit einer eher niedrigeren Dosis von 0,2 g/kg oder weniger (38).

Wenn man diese Maßstäbe anwendet und die neueren Arbeiten der letzten Jahre berücksichtigt, so könnten sich positive Behandlungseffekte ergeben für Patientinnen mit

1. sekundären habituellen Aborten (15, 33). Dabei war eine Steigerung der Lebendgeburtsrate mit einer OR von 2,71; 95% CI 1,09–6,73 zu verzeichnen.
2. wiederholten Spontanaborten zwischen der 14. und 28. SSW. Sie zeigten nach Christiansen et al. (15, 16, 18) einen signifikanten Behandlungserfolg mit IVIG.
3. vier und mehr Aborten. Sie profitierten von einer Immuntherapie (12, 14, 37, 45, 73).

Dennoch sollten gemäß den ESHRE-Leitlinien eine immunologische Diagnostik und eine Immuntherapie nur unter Studienbedingungen erfolgen.

5.2.3 *Humanes Leukozytenultrafiltrat*

Für die Behandlung immunologisch bedingter wiederholter Spontanaborte ist als einziges Präparat das humane Leukozytenultrafiltrat (LeukoNorm®) auf dem Markt. Die Zulassung für diese Anwendung ist zumindest fraglich und wird nicht von allen Krankenkassen akzeptiert. Bis zum heutigen Tag existieren nur wenige Daten zur Wirksamkeit dieses Präparates beim WSA (68) bzw. bei Implantationsversagern(71). Diese Daten haben eine geringe Validität. Zudem stehen noch die Ergebnisse einer prospektiven Studie zum Leukonorm bei Implantationsversagern aus.

Bis zur Empfehlung der Anwendung von LeukoNorm® außerhalb von Studien sollten weitere Daten abgewartet werden.

6. Zusammenfassung (in Anlehnung an die Europäische Leitlinie der ESHRE)

Folgende Untersuchungen sind bei Patientinnen mit WSA sinnvoll (Empfehlungsgrad B):

1. Abklärung angeborener thrombophiler Faktoren (Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin-Mutation, Protein-C und -S, Antithrombin),
2. Abklärung autoimmunologischer Probleme (Antiphospholipid-Syndrom),
3. Ausschluss endokriner Ursachen (TSH, TPO-AK, ggf. ein OGTT [75 g] mit gleichzeitiger Bestimmung von Insulin nüchtern, nach ein und zwei Stunden zur Beurteilung einer Insulinresistenz),
4. Ausschluss genetischer Ursachen (humangenetische Beratung des Ehepaares, Karyotypisierung des Abortmaterials),
5. Ausschluss anatomischer Ursachen (Hysteroskopie als Diagnostik der Wahl, alternativ Hysterosalpingographie),
6. Ausschluss vaginaler Infektionen,
7. Untersuchung der alloimmunologischen Faktoren nur unter Studienbedingungen.

Folgende Therapieoptionen sind sinnvoll (Empfehlungsgrad B):

1. Bei Vorliegen einer angeborenen Thrombophilie die Applikation von niedermolekularem Heparin (Dosierung nach den Empfehlungen der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung [31]),
2. bei Vorliegen eines Antiphospholipid-Syndroms Gabe von niedermolekularem Heparin zusammen mit 100 mg Aspirin/täglich (siehe Empfehlungen der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung [31] oder Empfehlungen der ACCP Conference [4]),
3. Behandlung einer Endokrinopathie,
4. operative Korrektur einer uterinen Anomalie,
5. bei rezidivierenden Spätaborten und zervikaler Verschlussinsuffizienz ggf. Cerclage/totaler Muttermundverschluss, gegebenenfalls mit gezielter antibiotischer Behandlung,
6. Progesteronunterstützung im ersten Trimenon (v.a. beim Fehlen offensichtlicher anderer Ursachen),

7. die Behandlung der alloimmunologischen Ursachen mit paternalen Lymphozyten, Immunglobulinen oder humanem Leukozytenultrafiltrat nach strengen Einschlusskriterien und nur unter Studienbedingungen.

7. Literatur

1. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12: 63–68
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of recurrent early pregnancy loss. Guidelines No. 24, ACOG 2001
3. Aoki K, Kajiuira S, Matsumoto Y, Ogasawara M, Okada S, Yagami Y, Gleicher N. Preconceptional natural-killer-cell activity as a predictor of miscarriage. *Lancet* 1995; 345: 1340–1342
4. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapie. *Chest* 2004; 126: 627–644
5. Branch DW, Flint Porter T, Paiodas MJ, Belfort MA, Gonik B. Obstetric uses of intravenous immunoglobulin: Successes, failures, and promises. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 133–138
6. Brenner B, Nowak-Göttl U, Kosch A, Manco-Johnson M, Laposata M. Diagnostic studies for thrombophilia in women on hormonal therapy and during pregnancy, and children. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1296–1303
7. Brenner B. Enoxaparin reduces pregnancy loss in women with thrombophilia. Annual Meeting of the American Society of Haematology 2003, San Diego
8. Brigham SA, Conlon C, Fahrquharson RQ. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Human Reprod* 1999; 11: 2868–2871
9. Buchholz T, Lohse P, Rogenhofer N, Kosian E, Pihusch R, Thaler CJ. Polymorphisms in the ACE and PAI-1 genes are associated with recurrent spontaneous miscarriages. *Human Reprod* 2003; 11: 2473–2477
10. Bulöetti C, Flamigni C, Giacomucci E. Reproductive failure due to spontaneous abortion and recurrent miscarriage *Human Reprod* 1996; 2: 118–136
11. Carp H, Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Throm Haemost* 2002; 1: 433–438
12. Carp H, V Toder, E Gazit, R Ahiron, A Torchinski, S Mashiach, Y Shoenfeld. Further experiences with intravenous immunoglobulin in women with recurrent miscarriage and a poor prognosis. *AJRI* 2001; 46: 268–273
13. Carp H. Intravenous immunoglobulin: Effect on infertility and recurrent pregnancy loss. *IMAJ* 2007; 9: 877–880
14. Christiansen OB, O Mathiesen, JG Lauritsen, N Grunnert. Intravenous immunoglobulin treatment of women with multiple miscarriages. *Human Reprod.* 1992; 7: 718–722
15. Christiansen OB, Pedersen B, Rosgaard A, Husth M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage. *Human Reprod* 2002; 17: 809–816
16. Christiansen OB, Mathiesen O, Husth M, Rasmussen KL, Ingerslev HJ, Lauritsen JG, Grunnert N. Placebo-controlled trial of treatment of unexplained secondary late spontaneous abortions with i.v. immunoglobulin. *Human Reprod* 1995; 10: 2690–2695
17. Christiansen OB, Nielsen HS, Kolte A, Pedersen AT. Research methodology and epidemiology of relevance in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006; 24: 5–16
18. Christiansen OB, Nielsen HS. Intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: does it work? *Chem Immunol Allergy* 2005; 88: 117–127
19. Clark DA, Daya SA. Editorial. Is there hope for IVIG? *AJRI* 1998; 39: 65–68
20. Clark DA, Coulam CB, Daya S, Chaounat G. Unexplained sporadic and recurrent miscarriage in the new millennium: a critical analysis of immune mechanisms and treatments *Human Reprod update* 2001; 7: 501–511

2.2.2 Diagnostik und Therapie beim wiederholten Spontanabort

21. Coulam CB, Goodeman C, Roussev RG, Thomasson EJ, Beaman K. Systemic CD56+cells can predict pregnancy outcome. *Am J Reprod Immunol* 1995; 33: 40–46
22. Coulam CB, Krysa L, Stern JJ, Bustillo M. Intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent pregnancy loss. *AJRI* 1995; 34: 333–337
23. Coulam CB, Stephenson M, Stern JJ, Clark DA. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss: Analysis of results from clinical trials. *AJRI* 1996; 35: 352–359
24. Daya S, Gunby J, Clark DA. Intravenous immunoglobulin therapy for recurrent spontaneous abortion: a metaanalysis. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39: 69–76
25. Daya S, Gunby J, Porter F, Scott J, Clark DA. Critical analysis of intravenous immunoglobulin therapy for recurrent miscarriage. *Human Reprod* 1999; 5: 475–482
26. Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in woman with recurrent miscarriage. A metaanalysis of controlled trials. *Brit J Obstet Gynecol* 1989; 96: 275–280
27. Eblen AC, Gercel-Taylor C, Shields LB, Sanfilippo JS, Nakajima ST, Taylor DD. Alteration in humoral immune responses associated with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2000; 73: 305–313
28. Emmer PM, Nelen LDM, Steegers EAP, Hendriks JCM, Veerhoek M, Joosten I. Peripheral natural killer cytotoxicity and CD56+CD16+ cells increase during early pregnancy in women with a history of recurrent spontaneous abortion. *Human Reprod* 2000; 15: 1163–1169
29. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Recurrent pregnancy loss with Antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 135–144
30. Gris JC, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Dauzat M, Mares P. Low molecular weight heparin versus low dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004; 103: 3695–3699
31. Heilmann L, Rath W, Harenberg J, Breddin HK, Schramm W. Die Anwendung von niedermolekularem Heparin in der Schwangerschaft. *Geburtsh Frauenheilk* 2001; 61: 355–363
32. Heilmann L, v Tempelhoff GF, Pollow K. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; 9: 143–150
33. Hutton B, Sharma R, Fergusson D, Tinmouth A, Hebert P, Jamieson J, Walker M. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: a systematic review. *BJOG* 2007; 114: 134–142
34. Jablonowska B, Selbing A, Palfi M, Ernerudh J, Kjellberg S, Lindton BL. Prevention of recurrent spontaneous abortion by intravenous immunoglobulin: a double-blind placebo-controlled study. *Human Reprod* 1999; 14: 838–841
35. Jakubowicz DJ, Iurono MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 524–529
36. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Human Reproduction* 2006; 21: 2216–2222
37. Katano K, Aoki K, Ogasawara MS, Suzumori K. Adverse influence of number of previous miscarriages on results of paternal lymphocyte immunization in patients with recurrent spontaneous abortion. *AJRI* 2000; 44: 289–292
38. Kiproff DD, Nachtigall RD, Weaver RC, Jacobson A, Main EK, Garovoy MR. The use of intravenous immunoglobulin in recurrent pregnancy loss associated with combined alloimmune and autoimmune abnormalities. *AJRI* 1996; 36: 228–234
39. Kotlan B, Padanyi A, Batorfi J, Fulop V, Szigetvari I, Rajczy K, Penzes M, Gyodi E, Reti M, Petranyi G. Alloimmune and autoimmune background in recurrent pregnancy loss – successful immunotherapy by intravenous immunoglobulin. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55: 331–340
40. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody associated recurrent pregnancy loss: Treatment with heparin and low dose aspirin is superior to low dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1586–1589
41. Kwak JYH, Meeyoung Kwak F, Gilman-Sachs A, Beaman KD, Cho DD, Beer AE. Immunoglobulin G Infusion treatment for women with recurrent spontaneous abortions and elevated CD56+ natural killer cells. *Early pregnancy. Biology and Medicine* 2000; 4: 154–164
42. Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Human Reprod Update* 2002; 8: 463–481

2.2.2 Diagnostik und Therapie beim wiederholten Spontanabort

43. Li TC, Iqbal T, Anstie B, Gillham J, Amer S, Wood K, Laird S. An analysis of the pattern of pregnancy loss in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2002; 78: 1100–1106
44. Menge S, Müller-Lantzsch C, Keck C, Tempfer C. Habituelle Aborte – ein aktueller Überblick über Ursachen und therapeutische Möglichkeiten. *Geburtsh Frauenheil* 2004; 64: 574–583
45. Morikawa M, Yamada H, Kato EH, Shimada S, Kishida T, Yamada T, Kobashi G, Fujimoto S. Massive intravenous immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent spontaneous abortions of unexplained etiology: down-regulation of NK cell activity and subsets. *AJRI* 2001; 46: 399–404
46. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2587–2591
47. Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JAK. Progesterone for preventing miscarriage (Cochran Review). *Cochran Library* 2004
48. Ober C, Karrison T, Odem RR, Barnes RB, Branch DW, Stephenson MD, Baron B, Walker MA, Scott JR, Schreiber JR. Mononuclear cell immunization in prevention of recurrent miscarriage: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 365–369
49. Orgad S, Loewenthal R, Gazit E, Sadetzki S, Novikov I, Carp H. The prognostic value of antipaternale antibodies and leukocyte immunization on the proportion of live births in couples with consecutive recurrent miscarriages. *Human Reprod* 1999; 14: 2974–2979
50. Perino A, Vassiliadis A, Vucetich A, Culacuci N, Menato G, Cignitti M, Semprini AE. Short term therapy for recurrent abortion using intravenous immunoglobulin: results of a double-blind placebo-controlled Italian study. *Human Reprod* 1997; 12: 2388–2392
51. Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage (review): *The Cochrane Library* 2006; 2
52. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipids antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997; 314: 253–257
53. Ratko TA, Burnett DA, Foulke GE, Matuszewski KA, Sacher RA. Recommendations for Off-Label use of intravenously administered immunoglobulin preparations. *JAMA* 1995; 273: 1865–1870
54. Regan L, Braude PR, Hill DP. A prospective study of the incidence, time or appearance and significance of anti- paternal lymphocytotoxic antibodies in human pregnancy. *Human Reprod* 1991; 6: 294–298
55. Rey E, Kahn SK, David, M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a metaanalysis. *Lancet* 2003; 361: 901–908
56. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The management of recurrent miscarriage, Guidelines No. 17, RCOG, 2001
57. Schäfer-Graf UM, Kleinwechter H. Wie vorgehen bei PCOS und Kinderwunsch? *Frauenarzt* 2007; 48: 676–677
58. Scott JR, Branch WD. Immunology of early pregnancy loss. *Contemporary Ob/Gyn* 1998; 43: 40–56
59. Sher G, Zouves C, Feinmann M, Massarani G, Matzner W, Chong P, Ching W. A rational basis for the use of combined heparin/aspirin and IVIG immunotherapy in the treatment of recurrent IVF failure associated with antiphospholipid antibodies. *AJRI* 1998; 39: 391–394
60. Somigliana E, Viogana P, Vignali M. Endometriosis and unexplained recurrent spontaneous abortion: pathological states resulting from aberrant modulation of natural killer cell function? *Human Reprod Update* 1999; 5: 40–51
61. Steck T, Bussen S, Marzusch K. Strategien zur Abortprophylaxe bei einer Vorgeschichte mit wiederholten Aborten. *Fertilität* 1997; 13: 7–16
62. Stephenson MD, Dreher K, Houlihan E, Wu V. Prevention of unexplained recurrent spontaneous abortion using intravenous immunoglobulin: A retrospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *AJRI* 1998; 39: 82–88
63. Stray-Pederson B, Stray-Pederson S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 140–146
64. Stricker RB, Steinleitner A, Bookoff CN, Weckstein LN, Winger EE. Successful treatment of immunologic abortion with low dose intravenous immunoglobulin *Fert Sterility* 2000; 73: 536–540
65. Stricker RB, Steinleitner A, Winger EE. Intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy for immunologic abortion. *Clin Appl Immunol Reviews* 2002; 2: 187–199

66. Stricker RB, Winger EE. Update on treatment of immunologic abortion with low-dose intravenous immunoglobulin. *Am J Reprod Immunol* 2005; 54: 390–396
67. The German RSA/IVIG Group. Intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage. *BJOG* 1994; 101: 1072–1077
68. Tilch G, Metzner G. Zum gegenwärtigen Stand der aktiven und passiven Immuntherapie bei habituellen Aborten. In: Baenkler HW, Metzner G. : Immuntherapeutische Perspektiven in Klinik und Praxis. Zuckschwerdt, München, Bern, Wien, New York, 2001
69. Van den Heuvel M, Peralta CG, Hatta K, Han VK, Clark DA. Decline in number of elevated blood CD3+CD56+ NKT cells in response to intravenous immunoglobulin treatment correlates with successful pregnancy. *AJRI* 2007; 58: 447–459
70. Von Wolf M, Strowitzki T. Habituelle Aborte – ein multifaktorielles Krankheitsbild. *Gynäkol Endokrin* 2005; 3: 7–17
71. Würfel W, Fiedler K, Krüsmann G, Smolka B, von Hertwig I. Improving treatment outcome by LeukoNorm CytoChemia in patients with multiple, failed IVF or ICSI treatment cycles. *Zentralbl Gynäkol* 2001; 123: 361–365
72. Würfel W. Chronische habituelle Aborte. In: Feige A, Rempfen A, Würfel W, Jawny J, Rhode A. *Frauenheilkunde*. Urban & Fischer, München, Jena, 2006
73. Yamada H, Kishida T, Kobayashi N, Katz EH, Aoshi N, Fujimoto S. Massive immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent spontaneous primary abortions of unexplained aetiology. *Human Reprod* 1998; 13: 2620–2623
74. Zenclussen AC, Gentile T, Margni R, Kortebani G, Mazzolli A. Asymmetric antibodies and pregnancy. *Amer J Reprod Immunol* 2001; 45: 289–294

Leitlinienreport

Die Leitlinie, die bereits in einer Vorversion aus dem Jahr 2006 (Arbeitsgemeinschaft Immunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe der DGGG und DGGEF) vorlag, wurde der aktuellen Literatur und den Gegebenheiten der ESHRE-Leitlinie angepasst. Die Abstimmungen zwischen den Autoren erfolgten nach kontroverser Diskussion im schriftlichen Umlaufverfahren. Verabschiedet wurde eine Fassung, der alle Autoren nach mehreren Umläufen zustimmten.

Leitlinienkommission und Vorstand der DGGG stimmten der Leitlinie im Mai 2008 zu.

Autoren:

Heilmann, L. (federführend, 1), Dietl, J. (2), Ludwig, M. (3), Mallmann, P. (4), Tempfer, C. (5), Thaler, Ch. J. (6), von Wolff, M. (7), Würfel, W. (8)

- (1) Kinderwunschzentrum Wiesbaden, Mainzer Str. 98–102, 65189 Wiesbaden. E-Mail: lothar.heilmann@googlemail.com
- (2) Universitätsfrauenklinik Würzburg, Josef-Schneider-Str. 4, 97080 Würzburg. E-Mail: frauenklinik@mail.uni-wuerzburg.de
- (3) Endokrinologikum Hamburg, Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, Reproduktionsmedizin und Pränatalmedizin, Lornsenstr. 4–6, 22767 Hamburg. E-Mail: Michael.Ludwig@endokrinologikum.com
- (4) Universitätsfrauenklinik, Kerpener Str. 34, 50931 Köln. E-Mail: peter.mallmann@medizin.uni-koeln.de
- (5) Universitätsfrauenklinik, Waehringergürtel 18–20, A-1090 Wien. E-Mail: clemens.tempfer@meduniwien.ac.at

- (6) Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Frauenklinik der Universität München-Großhadern, 81377 München. E-Mail: Thaler@med.uni-muenchen.de
- (7) Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Universitätsfrauenklinik Heidelberg, Vossstr. 9, 69115 Heidelberg. E-Mail: Michael.von.Wolff@med.uni-heidelberg.de
- (8) Kinderwunsch Centrum München-Pasing, Lortzingstr.26, 81241 München, E-Mail: verwaltung@ivf-muenchen.de

Gültigkeit bestätigt im Mai 2010.

© DGGG 2010