

Leitlinienprogramm

Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



Österreichische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)



Schweizerische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)



**Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten
Spontanaborten**

AWMF-Registernummer

015/050

Leitlinienklasse

S2k

Stand

August 2022

Version

6.1

formal geprüft durch die Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
e.V. (AWMF)



Inhaltsverzeichnis

I.	LEITLINIENINFORMATIONEN.....	6
	TEMPLATE-VERSION.....	6
	HERAUSGEBER	6
	LEITLINIENKOORDINATOR/IN / ANSPRECHPARTNER/IN	8
	LEITLINIENGRUPPE	9
	LEITLINIENKOMMISSION DER DGGG.....	11
	FINANZIERUNG.....	14
	PUBLIKATION	14
	ZITIERWEISE	14
	LEITLINIENDOKUMENTE.....	14
	URHEBERRECHT	15
	GENDERHINWEIS.....	16
	BESONDERER HINWEIS	16
	ABKÜRZUNGEN	17
II.	LEITLINIENVERWENDUNG.....	18
	BEGRÜNDUNG FÜR DIE AUSWAHL DES LEITLINIENTHEMAS.....	18
	ÄNDERUNGEN/NEUERUNGEN	18
	FRAGESTELLUNG UND ZIELE.....	18
	VERSORGUNGSBEREICH.....	18
	PATIENTEN/INNENZIELGRUPPE.....	18
	ANWENDERZIELGRUPPE/ ADRESSATEN.....	19
	VERABSCHIEDUNG UND GÜLTIGKEITSDAUER	19
	ÜBERARBEITUNG UND AKTUALISIERUNG	20
	LEITLINIENIMPLEMENTIERUNG	21
III.	METHODIK.....	22
	GRUNDLAGEN	22
	EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG.....	22
	STATEMENTS	23
	KONSENSUSFINDUNG –UND KONSENSUSSTÄRKE	24
	EXPERTENKONSENS.....	24
	LEITLINIENREPORT	25
	DARLEGUNG VON INTERESSEN UND UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN	33
1	EINLEITUNG.....	42
2	INZIDENZ UND DEFINITION	42
3	DIAGNOSE UND THERAPIE RELEVANTER RISIKOFAKTOREN.....	44

3.1	LEBENSSTIL UND VERHALTEN	44
3.1.1	Stress.....	44
3.1.2	Koffeinkonsum.....	45
3.1.3	Nikotinkonsum.....	46
3.1.4	Alkoholkonsum.....	47
3.1.5	Vitamin D-Mangel.....	47
3.1.6	Body Mass Index.....	48
3.2	GENETISCHE FAKTOREN	49
3.2.1	Chromosomenstörungen.....	49
3.2.2	Monogene Krankheiten.....	52
3.2.3	Ergebnisse von Assoziationsstudien.....	53
3.2.4	Pränataldiagnostische Optionen.....	53
3.2.5	Präimplantationsdiagnostik.....	54
3.3	ANATOMISCHE FAKTOREN	55
3.3.1	Diagnostik anatomischer Faktoren	55
3.3.1.1	Angeborene Fehlbildungen.....	55
3.3.1.2	Erworbene Fehlbildungen.....	57
3.3.1.3	Spätabort.....	58
3.3.2	Therapie anatomischer Faktoren	58
3.3.2.1	Angeborene Fehlbildungen.....	58
3.3.2.2	Erworbene Fehlbildungen.....	59
3.4	MIKROBIOLOGISCHE FAKTOREN	61
3.4.1	Diagnostik mikrobiologischer Faktoren	61
3.4.1.1	Chronische Endometritis.....	63
3.4.1.2	Mikrobiomdiagnostik.....	64
3.4.2	Therapie mikrobiologischer Faktoren	65
3.5	ENDOKRINE FAKTOREN	66
3.5.1	Diagnostik endokriner Faktoren	66
3.5.1.1	Progesteron.....	66
3.5.1.2	PCO-Syndrom.....	66
3.5.1.3	Schilddrüsenfunktionsstörungen.....	68
3.5.2	Therapie endokriner Faktoren	70
3.5.2.1	Progesteron.....	70
3.5.2.2	PCO-Syndrom.....	70
3.5.2.3	Schilddrüsenfunktionsstörungen.....	71
3.6	PSYCHISCHE FAKTOREN	72
3.6.1	Diagnostik psychischer Faktoren	72
3.6.2	Therapie psychischer Faktoren	74
3.7	IMMUNOLOGISCHE FAKTOREN	76
3.7.1	Diagnostik immunologischer Faktoren	76
3.7.1.1	Alloimmunologische Faktoren.....	76
3.7.1.2	Autoimmunologische Faktoren.....	78
3.7.2	Therapie immunologischer Faktoren	81
3.7.2.1	Therapie alloimmunologischer Faktoren.....	81
3.7.2.2	Intravenöse Immunglobuline.....	82
3.7.2.3	Lipidinfusionen.....	83
3.7.2.4	Allogene Lymphozyten-Übertragung (LIT).....	84
3.7.2.5	TNF α -Rezeptorblocker.....	84
3.7.2.6	Therapie autoimmunologischer Faktoren.....	85

3.8	GERINNUNG	86
3.8.1	Diagnostik angeborener thrombophiler Faktoren	86
3.8.2	Therapie bei thrombophilen Risiken	92
3.8.2.1	Heparin	92
3.8.2.2	Acetyl-Salicyl-Säure (ASS).....	99
3.8.3	Monitoring in der Schwangerschaft - D-Dimere	99
3.9	IDIOPATHISCHE WSA	101
3.9.1	Diagnostik idiopathischer WSA	101
3.9.2	Therapie idiopathischer WSA	101
IV.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	106
V.	TABELLENVERZEICHNIS	107
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	108

I. Leitlinieninformationen

Template-Version

Version 2022-08-01

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaften

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

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften

Jägerstr. 58–60

D-10117 Berlin

Telefon: +49 (0) 30-5148 83340

Telefax: +49 (0) 30-5148 83344

info@dggg.de

<http://www.dggg.de/>

Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

Frankgasse 8 / Billrothhaus

1090 Wien

Telefon: +43 664 35 35 140

<http://www.oeggg.at>

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/>

In Repräsentanz durch den Präsidenten der DGGG

Prof. Dr. Anton Scharl
Klinik Bad Trissl GmbH
Bad-Trißl Str. 73
D-83080 Oberaudorf

In Repräsentanz durch Präsidentin der SGGG

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

In Repräsentanz durch Präsidentin der OEGGG

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

Leitlinienkoordinator/in / Ansprechpartner/in

Der hier genannten Koordinatoren haben maßgeblich an der Leitlinienplanung, -organisation, -anmeldung, -entwicklung, -redaktion, -implementierung und -evaluierung und -publikation beigetragen.

Inhaltliche Fachanfragen zu den in der Leitlinie abgehandelten Themen sind zunächst ausschließlich an die Koordinatoren zu richten.

Frau Prof. Dr. B. Toth

Univ. Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Department Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck

Anichstraße 35

A-6020 Innsbruck

Fon: +4350 50423068

Fax: +4350 50426138

E-mail: bettina.toth@i-med.ac.at

<https://kinderwunsch.tirol-kliniken.at>

Journalistische Anfragen sind an den Herausgeber oder alternativ an die Leitlinienkommission dieser Leitlinie zu richten.

Leitliniengruppe

Tabelle 1: Federführende und koordinierende Leitlinienautoren:

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 / Organisation / Verein haben Interesse an der Mitwirkung bei der Erstellung des Leitlinientextes und der Teilnahme an der Konsensuskonferenz bekundet und die in Tabelle 2 aufgeführten Vertreter für die Konsensuskonferenz benannt. Von der Deutschen Gesellschaft für perinatale Medizin wurde kein Mandatsträger entsandt.

Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe

DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF)
Arbeitsgemeinschaft Immunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AGIM)
Österreichische Gesellschaft für Humangenetik (ÖHG)
Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG)
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)
Berufsverband der Frauenärzte (BVF)
Deutsche Gesellschaft für Kinderwunschberatung – BKiD
Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)

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

Es nahmen keine Patientinnenvertreter/Innen an der Erstellung dieser Leitlinie teil.

Tabelle 3: 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)
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. Schlußner	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)

Leitlinienkommission der DGGG

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission

Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG

gynécologie
suisse



OEGGG

Leitlinienprogramm

Präsident und Vorstand der DGGG Prof. Dr. Anton Scharl		
Leitlinienbeauftragter AWMF-Leitlinienbeauftragter Prof. Dr. Matthias W. Beckmann	Leitliniensekretariat Dr. Paul Galz, Tanja Rustler Christina Meixner	
Stellv. Leitlinienbeauftragter Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer	Ehrenvorsitzende Prof. Dr. Dietrich Berg Prof. Dr. Rolf Kreienberg (†)	
Delegierte der DGGG Leitlinienkommission		
Gynäkologische Onkologie Prof. Dr. Olaf Ortmann Prof. Dr. Tanja Fehm	Wiederherstellende und plastische Gynäkologie Prof. Dr. Elmar Stickerler Prof. Dr. Vesna Bjelic-Radusic	Operative Gynäkologie Prof. Dr. Uwe Andreas Ulrich Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer
Reproduktionsmedizin Prof. Dr. Wolfgang Würfel Prof. Dr. Ariane Germeyer	Gynäkologische Endokrinologie PD Dr. Laura Lotz Dr. Anneliese Schwenkhagen	Urogynäkologie Prof. Dr. Werner Bader PD Dr. Kaven Baessler
Pränatalmedizin Prof. Dr. Karl Oliver Kagan Prof. Dr. Ute Schäfer-Graf	Konservative Gynäkologie PD Dr. Friederike Sidentopf Prof. Dr. Matthias David	Geburtsmedizin Prof. Dr. Richard Berger Prof. Dr. Sven Kehl
Junges Forum Dr. Nora Kießling Prof. Dr. Martin Weiss	BLFG Dr. Hermann Zoche Dr. Martina Gropp-Meier	BVF Dr. Klaus J. Doubek Dr. Christian Albring
Österreichische Vertretung (OEGGG) Prof. Dr. Karl Tamussino Prof. Dr. Hanns Helmer Prof. Dr. Bettina Toth		Schweizerische Vertretung (SGGG) Prof. Dr. Brigitte Leeners Prof. Dr. Daniel Surbek Prof. Dr. Michael Müller

Stand: Januar 2022

Link: <https://www.dggg.de/leitlinien/leitlinienkommission>

© DGGG, SGGG und OEGGG 2022

<https://www.dggg.de/start/ueber-die-dggg/organe-der-dggg/kommissionen/>

Leitlinienbeauftragter der DGGG

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

<http://www.frauenklinik.uk-erlangen.de>

Leitlinienbeauftragter der SGGG

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

Leitlinienbeauftragter der OEGGG

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

Univ. Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Department Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck

Anichstraße 35

A-6020 Innsbruck

Leitliniensekretariat des Leitlinienprogramms der DGGG, OEGGG und SGGG

Dr. med. Paul Gaß

Christina Meixner, Tanja Rustler

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

Telefon: +49 (0) 9131-85/44063 oder +49 (0) 9131-85/33507

Telefax: +49 (0) 9131-85/33951

leitlinien@dggg.de

<http://www.dggg.de/leitlinienstellungennahmen/>

Finanzierung

Das DGGG Leitlinienprogramm unterstützte finanziell das Leitlinienprojekt mit 3000 Euro. Weitere Finanzierungen - mit Ausnahme von Reisekostenerstattungen für Teilnehmer/Innen der Leitlinienkonferenzen durch die DGGG - existieren nicht.

Publikation

Das derzeitige Publikationsorgan ist die *Geburtshilfe und Frauenheilkunde (GebFra)* des Thieme Verlags. In diesem wird nach Veröffentlichung der Leitlinie angestrebt, die Langversion (bei maximal 10-12 Seiten des Leitlinientexts) oder die Kurzversion zu publizieren. Ein Supplement im *Frauenarzt* ist möglich. Die aktuelle Version zum Download dieser Leitlinie finden Sie auf der Website der AWMF.

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-050.html>

Zitierweise

Die korrekte Zitierweise dieser Langversion der Leitlinie besteht aus folgender Syntax. Diese Syntax ist bei der Benutzung im Rahmen von Publikationen bei Fachjournalen zu beachten, wenn in den Autorenhinweisen keine eigene Zitierweise vorgegeben wird:

Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S2k-Level, AWMF Registry No.015/050, August 2022).
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-050.html>

Leitliniendokumente

Dieses gesamte Leitliniendokument wird als Langversion bezeichnet. Um den Umgang des Leitlinieninhalts für spezielle Situationen (Praxisalltag, Vorträge) oder nicht medizinische Interessensgruppen (Patienten, Laien) zu erleichtern, wird in dieser Leitlinie die Erstellung einer **Kurzversion** und einer **DIA-Version** angestrebt.

Nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks (Version 1.0) ist für die Erstellung dieser Leitlinie eine **Interessenkonflikterklärung** nötig.

Die Zusammenfassung der Interessenkonflikte aller Leitlinienautoren und den Leitlinienreport finden Sie in diesem Dokument in einem separaten Kapitel.

Urheberrecht

Der Inhalt der Nutzungsrechte umfasst „das Recht der eigenen nicht auszugsweisen Vervielfältigung, Verbreitung und Speicherung, öffentlicher Zugänglichmachung auch durch interaktive Produkte oder Dienste das Vortragsrecht sowie das Recht zur Wiedergabe durch Bild und Tonträger in gedruckter und elektronischer Form, sowie das Anbieten als Anwendungssoftware für mobile Betriebssysteme.“. Die Autoren können ihre Nutzungsrechte an Dritte einmalig übertragen, dies geschieht entgegen §32 des UrhG immer unentgeltlich. Dabei werden beispielsweise der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) einfache Nutzungsrechte zur Veröffentlichung auf ihrer Homepage übertragen. Des Weiteren ist es möglich ein beschränktes einmaliges Nutzungsrecht zu übertragen. Diese Dritten (Verlage etc.) sind berechtigt, die Leitlinie z.B. in einer Fachzeitschrift zu veröffentlichen, als Buch herauszubringen oder auch in Form eines Computerprogramms (App) für Endnutzer zur Verfügung zu stellen (sogenanntes öffentliches Zugänglichmachen). Sie sind jedoch nicht berechtigt, ihrerseits weitere Personennutzungsrechte einzuräumen.

Die Einräumung von Nutzungsrechten für wissenschaftliche-medizinische Leitlinien im Sinne der Autoren als Miturheber erfolgt im Sinne §8 des Urheberrechtsgesetzes (UrhG). Urheber sind natürliche Personen dieses Werkes nach §2 des UrhG, also alle Autoren der Leitlinie, welche als Miturhebergemeinschaft bezeichnet wird. Diese Gemeinschaft räumt mit Erstellung ihres öffentlich zugänglichen Werkes der medizinischen Fachgesellschaft, z.B. der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), nur repräsentativ Nutzungs- und/oder Verwertungsrechte ein. Die Urheber nach §2 des UrhG bleibt jedoch immer die Miturhebergemeinschaft.

Genderhinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die durchgehende Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche männliche Personenbezeichnungen gelten für beiderlei Geschlecht.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

Abkürzungen

Tabelle 4: Verwendete Abkürzungen

ACE	Angiotensin-converting Enzyme
ANA	antinukleäre Antikörper
AK	Antikörper
APC	aktiviertes Protein C
APL	Antiphospholipid
APLS	Antiphospholipid-Syndrom
ART	assistierte reproduktionsmedizinische Behandlung
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
FVL	Faktor-V-Leiden
G-CSF	Granulocyte-Colony stimulating Factor; dt. Granulozytenkolonie stimulierender Faktor
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage-Colony stimulating Factor; dt. Granulozyten-Monozyten-Kolonie stimulierender Faktor
HQC	Hydroxychloroquin
IUFT	intrauteriner Fruchttod
Ivlg	intravenöse Immunglobuline
LGR	Lebendgeburtenrate
MTHFR	Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase
NMH	niedermolekulare Heparine
PAI	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
PCOS	polycystisches Ovarsyndrom
PGD	preimplantation genetic diagnosis
PCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
PID	Präimplantationsdiagnostik
PKD/PBB	Polkörperdiagnostik/polar body biopsy
PT	Prothrombin
SC	Supportive Care
SSR	Schwangerschaftsrate
SSW	Schwangerschaftswoche
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VTE	venöse Thromboembolie
WSA	wiederholter Spontanabort

II. Leitlinienverwendung

Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Aufgrund der komplexen biologischen Vorgänge im Rahmen von sporadischen und wiederholten Fehlgeburten und der Heterogenität der zu diesem Thema publizierten Studien besteht eine weit verbreitete Unsicherheit bzgl. der individuell optimalen Diagnose und Therapie von Frauen mit WSA. Daher erscheint eine aktualisierte Leitlinie auf S2k-Niveau zur Verbesserung der Versorgungsqualität sinnvoll.

Änderungen/Neuerungen

Zur vorigen Leitlinien aus dem Dezember 2018 ergaben sich wie folgt Änderungen / Neuerungen:

- ➔ Komplette Überarbeitung der Hintergrundtexte und Empfehlungen vor dem Hintergrund einer aktuellen Literaturrecherche durch die Kapitelautoren.

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

Patienten/innenzielgruppe

Die Leitlinie richtet sich an Frauen und Paare mit WSA.

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

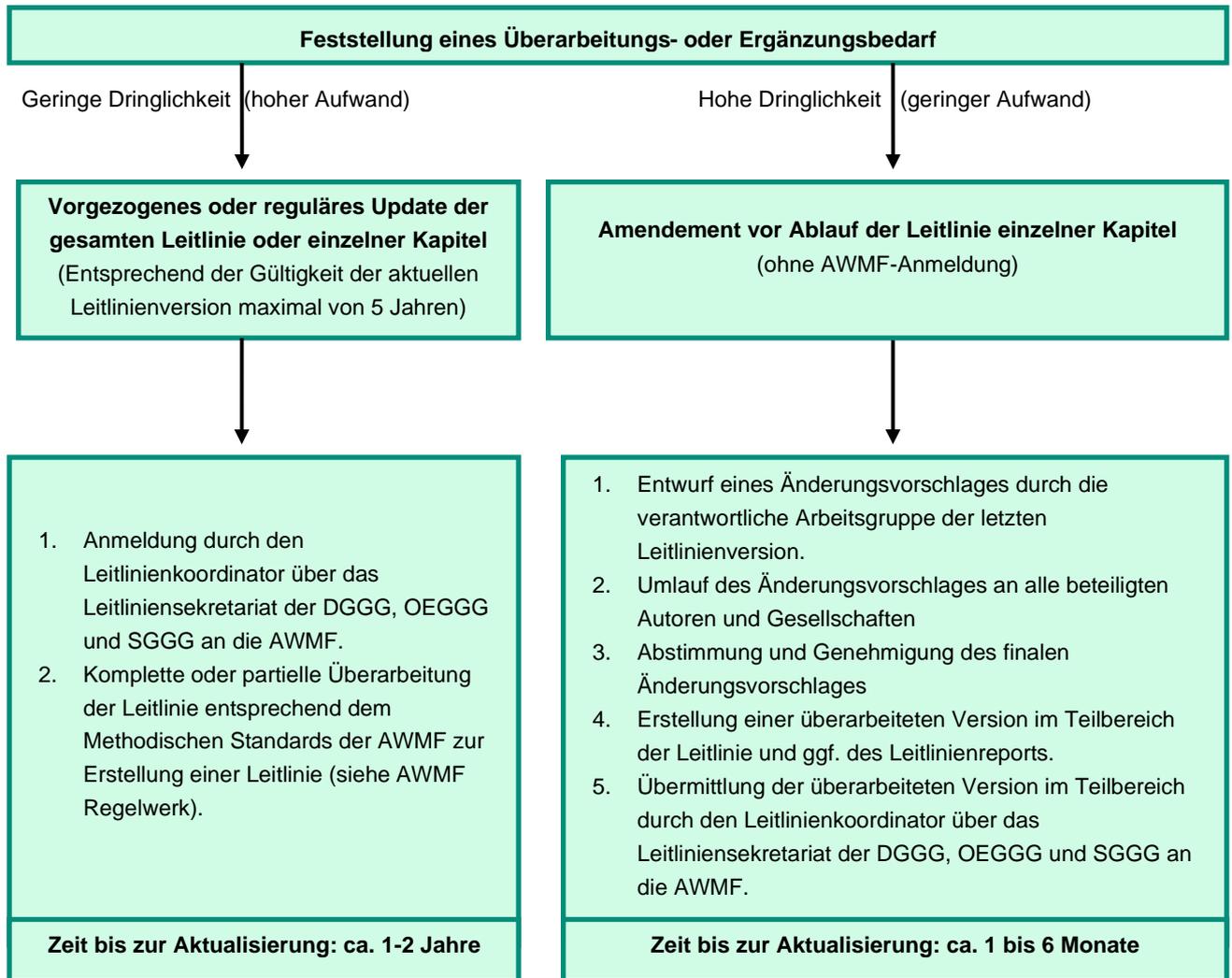
Verabschiedung und Gültigkeitsdauer

Die Gültigkeit dieser Leitlinie wurde durch die Vorstände/Verantwortlichen der beteiligten Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften/Organisationen/Vereine, sowie durch den Vorstand der DGGG und der DGGG-Leitlinienkommission sowie der SGGG und OEGGG im Januar 2022 bestätigt und damit in seinem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer von 01.05.2022 bis 30.04.2025. Diese Dauer ist aufgrund der inhaltlichen Zusammenhänge geschätzt.

Überarbeitung und Aktualisierung

Bei dringendem Bedarf kann eine Leitlinie früher aktualisiert werden, bei weiterhin aktuellem Wissenstand kann ebenso die Dauer auf maximal 5 Jahre verlängert werden.

Die Leitlinienkommission der DGGG, SGGG und OEGGG hat dazu ein übersichtliches Flow-Chart entwickelt, welches zunächst für jede gemeinsame Leitlinie dieser Fachgesellschaften gilt:



Ansprechpartner für diese Prozesse sind die federführenden Autoren der Leitliniengruppe in enger Zusammenarbeit innerhalb der festgelegten Gültigkeitsdauer oder nach Ablauf der Gültigkeit die Leitlinienkommission.

Leitlinienimplementierung

Leitlinien sind als „Handlungs- und Entscheidungskorridore“ zu verstehen, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner Empfehlungsgraduierungen muss in der individuellen Situation vom Arzt geprüft werden im Hinblick auf die Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und die Beteiligung der Patientin an der Therapie-Entscheidung in Zusammenhang der verfügbaren Ressourcen.

Eine Publikation der Leitlinie erfolgt im Journal der DGGG (Geburtshilfe & Frauenheilkunde). Die Leitlinie wird ebenfalls auf der Homepage der AWMF, der Homepage der DGGG als federführender Fachgesellschaft, sowie ggf. auch auf den Homepages anderer, an der Erstellung der Leitlinie beteiligter Fachgesellschaften, publiziert. Die verschiedenen Dokumentenversionen dieser Leitlinien dienen dem Klinik-nahen Einsatz, welcher Sie im Kapitel Leitliniendokumente finden.

Spezifische Qualitätsindikatoren wurden nicht benannt.

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 Evidenzrecherche-basierte (S2e) oder strukturelle Konsens-basierte Unterstufe (S2k) gegliedert. In der höchsten Stufe S3 vereinigen sich beide Verfahren.

Diese Leitlinie entspricht der Stufe: **S2k**

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012.

<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>

Empfehlungsgraduierung

Während mit der Darlegung der Qualität der Evidenz (Evidenzstärke) die Belastbarkeit der publizierten Daten und damit das Ausmaß an Sicherheit / Unsicherheit des Wissens ausgedrückt wird, ist die Darlegung der Empfehlungsgrade Ausdruck des Ergebnisses der Abwägung erwünschter / und unerwünschter Konsequenzen alternativer Vorgehensweisen.

Die Verbindlichkeit definiert die medizinische Notwendigkeit einer Leitlinienempfehlung ihrem Inhalt zu folgen, wenn die Empfehlung dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht. In nicht zutreffenden Fällen darf bzw. soll von der Empfehlung dieser Leitlinie abgewichen werden. Eine juristische Verbindlichkeit ist durch den Herausgeber nicht definierbar, weil dieser keine Gesetze, Richtlinien oder Satzungen (im Sinne des Satzungsrechtes) beschließen darf. Dieses Vorgehen wird vom obersten deutschen Gericht bestätigt (Bundesgerichtsurteil VI ZR 382/12).

Die Evidenzgraduierung und Empfehlungsgraduierung einer Leitlinie auf S2k-Niveau ist nicht vorgesehen. Es werden die einzelnen Empfehlungen nur sprachlich – nicht symbolisch – unterschieden. Die Wahl der Semantik wurde durch die Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG mit dem Hintergrund festgelegt, dass es sowohl im Deutschen als auch im Englischen keine eindeutige bzw. zweifelsfreie Semantik für eine Verbindlichkeit geben kann. Die gewählte Formulierung des Empfehlungsgrades sollte im Hintergrundtext erläutert werden.

Tabelle 5: 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

Tabelle 6: Graduierung von Empfehlungen (englischsprachig nach 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

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

Tabelle 7: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung

Symbolik	Konsensusstärke	Prozentuale Übereinstimmung
+++	Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
++	Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer
+	Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75% der Teilnehmer
-	Kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

Expertenkonsens

Hier sind Konsensus-Entscheidungen 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 Empfehlungsstärke graduiert ohne die Benutzung der aufgezeigten Symbolik, sondern rein semantisch („soll“/„soll nicht“ bzw. „sollte“/„sollte nicht“ oder „kann“/„kann nicht“).

Leitlinienreport

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 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].

Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

Schlüsselfragen wurden nicht formuliert. Da es sich um eine S2k-Leitlinie handelt, wurde keine strukturierte Literaturrecherche mit Beurteilung des Evidenzgrades durchgeführt.

Die Leitlinienautoren haben eine Literatursuche (Pubmed, Cochrane Controlled Trials Register, Embase, Bio-SISS, Web of Science) durchgeführt und die aktuelle Literatur im Konsens bewertet und zitiert. Eine formale methodische Bewertung von Studien erfolgte nicht.

Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte unter besonderer Berücksichtigung der bisherigen Empfehlungen: erste Erstellung der Leitlinie 2006, Überarbeitung 2008, der im Jahr 2013 publizierten S1-Leitlinie, „Diagnostik und Therapie beim wiederholten Spontanabort‘ (AWMF 015/050)“, sowie deren Überarbeitung auf S2k-Niveau aus dem Jahr 2017. Es erfolgte zu allen Themen eine aktuelle Literaturrecherche (Stand Februar 2021). Anhand der einzelnen Kapitel wurde eine zusammenhängende Rohfassung erstellt, welche dann im gemeinsamen Vorab-Konsens nach Zirkulation per E-Mail bearbeitet wurde. Aus diesem Text wurden Statements und Empfehlungen im Sinne von eindeutigen Handlungsanweisungen extrahiert. Anschließend zirkulierte der so überarbeitete Text erneut unter allen Mitgliedern des Leitlinienkomitees. Diese machten wiederholt Änderungsvorschläge für den Text und stimmten abschließend dem finalen Manuskript zu.

Die Statements und Empfehlungen wurden darüber hinaus während zweier Konsensuskonferenzen interdisziplinär abgestimmt. Zunächst erfolgte am 06.07.2021 eine online-Meeting, in dem die Statements und Empfehlungen diskutiert und formuliert wurden. Im Sinne eines nominalen Gruppenprozesses wurden am 17.09.2021 in München die Statements und Empfehlungen der Leitlinie diskutiert und abschließend nach einem moderierten, formalen Konsensverfahren gemeinsam konsentiert. Das Konsentierungsprotokoll kann auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden.

Der nominale Gruppenprozess gestaltet sich wie folgt:

Im Vorfeld:

- Festlegung von Zielen, Vorgehensweise, Aktualisierung der Literatur, Abstimmungsverfahren, online meetings und Tagungsort sowie Einladung aller an der Konsentierung Beteiligten.
- Überarbeitung der S2k Leitlinie anhand der einzelnen Kapitel durch die jeweiligen KapitelautorInnen mit Erstellung einer Rohfassung, welche vorab mehrfach per E-Mail zirkuliert wurde.
- Online meeting am 6.7.2021 mit Diskussion aller relevanten Änderungen.

Hybridmeeting zur Konsensfindung am 17.09.2021 in München:

Tischvorlage: Leitlinienmanuskript und Statements sowie Empfehlungen; Vorlage war die an alle rundgemailte Fassung der Leitlinie mit Einarbeitung aller Kommentare.

Ablauf:

- Präsentation der zu konsentierenden Statements / Empfehlungen.
- Registrierung der Stellungnahmen im Umlaufverfahren und Zusammenfassung von Kommentaren durch den Moderator PD Dr. Helmut Sitter.
- Diskussion der Standpunkte.
- Endgültige Abstimmung über jede Empfehlung/Statement.
- Teilnehmer am Hybridmeeting:
 - *Präsenz:*
 - B. Toth
 - C. Tempfer
 - F. Nawroth
 - S. Rudnik-Schöneborn
 - N. Rogenhofer
 - K. Vomstein
 - *Online:*
 - M. von Wolff
 - M. Bohlmann
 - E. Schleußner
 - R. Kuon
 - K. Hancke

- T. Wischmann
- *Stimmrecht übertragen:*
 - J. Zschocke (An S. Rudnik-Schöneborn übertragen)
- *Nicht anwesend:*
 - W. Würfel
 - S. von Otte

Folgende Personen haben an der Erstellung des Leitlinientextes mitgewirkt bzw. an den Konsensuskonferenzen teilgenommen:

- ➔ Prof. Dr. B. Toth, Innsbruck
- ➔ Prof. Dr. C. Tempfer, Bochum
- ➔ Prof. Dr. W. Würfel, München
- ➔ Prof. Dr. M. Bohlmann, Lörrach
- ➔ Prof. Dr. S. Rudnik-Schöneborn, Innsbruck
- ➔ Prof. Dr. J. Zschocke, Innsbruck
- ➔ Prof. Dr. F. Nawroth, Hamburg
- ➔ Prof. Dr. E. Schleußner, Jena
- ➔ Prof. Dr. N. Rogenhofer, München
- ➔ Prof. Dr. T. Wischmann, Heidelberg
- ➔ Prof. Dr. M. von Wolff, Bern
- ➔ Prof. Dr. K. Hancke, Ulm
- ➔ Prof. Dr. R-J. Kuon, Heidelberg
- ➔ Dr. Dr. K. Vomstein, Innsbruck
- ➔ PD. Dr. S. v. Otte, Kiel
- ➔ Externe Moderation des formalen Konsensusprozesses: PD Dr. Helmut Sitter (AWMF-zertifizierter Leitlinienberater)

Nach erfolgreicher Konsentierung der Leitlinie, erfolgte die Zirkulation in den jeweiligen Fachgesellschaften. Die im folgenden aufgeführten Kommentare wurden durch die Leitlinienautoren beantwortet (in kursiv aufgeführt) und ggf. im Langtext adaptiert.

Kommentare der OEGGG, erhalten im Dezember 2021: keine weiteren Anmerkungen

Kommentare der DGGG, erhalten am 21.12.2021:

Kommentar 1)

(1.) Ergänzung: Auf S. 53 sollte (auch) ausdrücklich die sog. Office Hysteroskopie als diagnostisches Mittel zur Beurteilung des Uterusinnenraums erwähnt werden.
Antwort der KapitelautorInnen: Im Leitlinientext wird die Hysteroskopie als diagnostisches Mittel erwähnt. Dies beinhaltet alle Formen der Hysteroskopie, einschließlich der Office-Hysteroskopie.

(2.) Korrektur: In allen Überschriften des Punktes 3.6. sollte die inhaltlich nicht korrekte Formulierung "psychologische..." in die sprachlich richtige "psychische...", wie sie auch in den Empfehlungen dieses Abschnitts verwendet wird, umgewandelt werden.

Antwort der KapitelautorInnen: Die Formulierung wurde entsprechend angepasst.

Kommentar 2)

bei aller Würdigung der angeführten Evidenz ein SOLL unter "Konsentierter Empfehlung 3-3.E11" nicht in der Versorgungswelt der GKV-Versicherten in Deutschland praktikierbar sein wird.

Eine derartige Leistung ist zudem nicht im EBM abgebildet.

Der Langtext mit einem angeführten SOLLTE hingegen wäre sicher konsensfähig und brächte die Kolleginnen und Kollegen nicht in Zugzwang aufgrund eines SOLL eine Selbstzahlerleistung/ IGeL umsetzen zu müssen

Auf Seite 52 im Langtext ein korrektes SOLLTE

Als primäre diagnostische Maßnahme sollte eine bildgebende Diagnostik mittels 3D-Sonographie angestrebt werden [60].

Auf Seite 54 im Kasten Konsensbasierte Empfehlung 3-3.E11

Zum Ausschluss einer Uterusfehlbildung, submuköser Myome und Polypen soll bei Frauen mit WSA eine 3D-Vaginalsonographie und/oder eine Hysteroskopie durchgeführt werden. Zum Ausschluss von intrauterinen Adhäsionen soll eine Hysteroskopie durchgeführt werden.

Antwort der KapitelautorInnen: Ihren Bedenken gegenüber der 3D-Sonographie folgend wurde im Fließtext nur eine SOLLTE Empfehlung gegeben. Offensichtlich ist dem Kommentator aber nicht aufgefallen, dass die Empfehlung lautet: „Zum Ausschluss einer Uterusfehlbildung, submuköser Myome und Polypen soll bei Frauen mit WSA eine 3D-

Vaginalsonographie und/oder eine Hysteroskopie durchgeführt werden. Zum Ausschluss von intrauterinen Adhäsionen soll eine Hysteroskopie durchgeführt werden.“

Abgesehen von der Tatsache, dass eine S2-Leitlinie natürlich vor allem der Evidenz verpflichtet sein sollte, wird eine der beiden Methoden gefordert, was in der Versorgungsrealität derzeit zumeist die Hysteroskopie ist.

Eine Änderung der konsensuierten Empfehlung ist daher nicht erforderlich.

Kommentar 3)

Kapitel 3.1.6 BMI

Bitte ergänzen Hinweis auf AWMF LL 015/081 Adipositas und Schwangerschaft.

Antwort der KapitelautorInnen: Ein entsprechender Verweis wurde hinzugefügt.

Kapitel 3.3.13: Dieser Satz ist nicht verständlich, fehlt ev. ein Wort

Da sich das Kollektiv mit WSA phänotypisch und wahrscheinlich auch biologisch vom Kollektiv der Frauen mit WSA unterscheidet, wird in der vorliegenden Leitlinie auf die Thematik der wiederholten Spätaborte nicht weiter eingegangen.

Antwort der KapitelautorInnen: Der Satz wurde entsprechend angepasst.

Kapitel 3.5.2.2.

Es wäre wünschenswert, wenn die Autoren zumindest kurz auf den Aspekt/Diskussion von Metformingabe bei PCOS zur frgl. Reduzierung der Abortrate eingehen würden.

Antwort der KapitelautorInnen: Ein entsprechender Absatz wurde Kapitel 3.5.2.2. hinzugefügt.

Kap. 3.7.2.6

ASS aktuell empfohlen 150 mg/dl, da damit gleichzeitig Prophylaxe gegen Präeklampsie

Antwort der KapitelautorInnen: Eine generelle Dosissteigerung von ASS 100 mg/d auf 150 mg/d wird derzeit nicht empfohlen, da sich die vorliegende Evidenz primär auf Patientinnen mit Präeklampsie und nicht mit RSA bezieht.

Tab. 12:

bitte ergänzen, ob 2 oder 6 Wo pp Heparin

Antwort der KapitelautorInnen: Die Tabelle wurde entsprechend ergänzt.

Empfehlung 42

Ich würde spezifizieren, was unter " thromboembolischen Risiken" gefasst wird. Inzwischen bekommen fast alle Frauen bereist nach 2 Aborten eine Thrombophiliediagnostik.

Antwort der KapitelautorInnen: Die Leitlinie nimmt hinsichtlich der Indikationsstellung einer Diagnostik und Therapie von Thrombophilien klar Stellung. Auch eine Therapie zum alleinigen Grund der Abortprophylaxe wird nicht empfohlen. Dennoch wurde der Abschnitt im Langtext geädert: „Aus auffälligen Befunden der Thrombophilie-Parameter sowie auf der Basis expositioneller und dispositioneller Risikofaktoren kann ggf. die Indikation zur Behandlung aus maternalen Gründen in der Schwangerschaft (Prophylaxe thrombembolischer Ereignisse) abgeleitet werden“.

Empfehlung 49

Bitte Dosierung von Uterogest angeben

Antwort der KapitelautorInnen: Die Angabe einer Dosierung in der Empfehlung wurde im Rahmen des Konsensusprozesses diskutiert, wobei auf die Angabe explizit verzichtet wurde. Die genaue Dosierung und Anwendungsdauer wird im Langtext ausführlich auf Studienbasis diskutiert.

Kommentar der DGRM, erhalten am 03.12.2021:

Konsensbasiertes Statement 3-2.S5

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.

Antwort der KapitelautorInnen: Einverstanden. Wurde entsprechend geändert.

Kommentare der SGGG, erhalten am 29.01.2021:

Antrag 1

Ziffer 3.2.1 Chromosomenstörungen

Seite 48: Unter Beteiligung eines Chromosoms 21 bei Robertson-Translokation kann mittels der Analyse freier fetaler DNA im Sinne eines nicht-invasiven Pränataltests (NIPT) bereits eine sichere nicht-invasive Diagnostik angeboten werden.

Diese Aussage ist im Zeitalter des Ganzgenom-NIPT aus meiner Sicht obsolet, weil heute Translokationen aller Chromosomen im NIPT detektiert werden können. Also ändern auf «Bei balancierten und Robertson-Translokationen kann ...»

Antwort der KapitelautorInnen: Text geändert auf: Unter Berücksichtigung der rasanten Fortentwicklung bei der Analyse freier fetaler DNA im Sinne eines nicht-invasiven Pränataltests (NIPT) ist damit zu rechnen, dass auch die Mehrzahl der unbalancierten Chromosomenstörungen bei einem ungeborenen Kind künftig über eine nicht-invasive Diagnostik der Mutter abgeklärt werden können.

Antrag 2

Ziffer 3.2.5 Präimplantationsdiagnostik

Generell: überall statt PGD -> PGT-M (preimplantation genetic testing for monogenic disorders), statt PGS -> PGT-A (... for aneuploidy). Dass diese seit 2016 übliche Terminologie in Deutschland nicht überall nachvollzogen wurde, hat wohl mit der fehlenden Anwendbarkeit zu tun; in der Schweiz sind m.W. die neuen Bezeichnungen üblich. Im Text nicht erwähnt ist die PGT-SR (... for structural rearrangements), welche methodisch mit der PGT-A weitgehend identisch ist und bei der Diagnostik von Translokationen Anwendung findet.

Antwort der KapitelautorInnen: Es gibt unterschiedliche Meinungen zu der Nomenklatur, aber gerne entsprechen wir dem Antrag.

Text geändert auf: Im englischen Sprachraum wurden bis vor einigen Jahren für die gezielte PID mehrheitlich die Begriffe preimplantation genetic testing (PGT) und „preimplantation genetic diagnosis (PGD)“ verwendet, während das chromosomale Screening als „preimplantation genetic screening (PGS)“ bezeichnet wurde. Die Nomenklatur wurde schließlich weiter an die Indikationsfelder angepasst. Demnach wird mit PGT-M eine gezielte molekulargenetische Diagnostik bei monogenen Erkrankungen bezeichnet, eine PGT-SR eine Diagnostik bei bekannter chromosomaler Strukturaberration, während der Begriff der PGT-A das frühere PGS ersetzt. Eine PGT-M bei konkretem genetischen Risiko aufgrund einer familiären Vorbelastung ist in Deutschland nur an hierfür zugelassenen PID-Zentren nach positivem Votum einer zuständigen Ethikkommission erlaubt und nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Antrag 3

Seite 51: Größere Studien geben keinen Hinweis darauf, dass durch PGS nach IVF im Vergleich zu Spontanschwangerschaften bei Frauen mit WSA erhöhte LGR erzielt werden, auch nicht bei Paaren, die durch eine balancierte Chromosomenaberration bei einem Partner genetisch vorbelastet sind. Eine systematische Übersicht, in der 20 Studien zusammengefasst sind, hat keine verbesserte LGR nach PGS ermittelt [52]. Paare, die auf natürlichem Weg schwanger werden, nehmen allerdings eine deutlich höhere Abortrate in Kauf im Vergleich zu Paaren, die nach PGS schwanger werden. In den wenigen Studien, in denen das Ergebnis von Spontanschwangerschaften und solchen nach PGS direkt verglichen wurden, wurde eher ein längerer Zeitraum bis zur Lebendgeburt nach PGS festgestellt [52]. Die LGR wird in beiden Gruppen als vergleichbar eingeschätzt, wohingegen die Abortrate bei Spontanschwangerschaften etwa 20-40% höher lag gegenüber der Gruppe nach PGS [53,54]. Die Autoren der Übersicht schlussfolgern, dass ein PGS keinen Vorteil gegenüber einer natürlichen Konzeption bei Paaren mit WSA auf der Grundlage einer balancierten Chromosomenveränderung bietet [52]. Weder in

der ESHRE- und RCOG-Leitlinie, noch in der ASRM-Stellungnahme wird eine Präimplantationsdiagnostik bei Paaren mit WSA empfohlen.

Generell fehlt im Entwurf neuere Literatur auf Basis des präziseren Next-Generation Sequencing NGS. In der sehr grossen amerikanischen Registerstudie (Beilage 2) zeigt sich eine eindrückliche, stark altersabhängige Zunahme des Nutzens von PGT-A bei habituellen Aborten, auch die Diskussion in den Beilagen 3 und 4 ist lesenswert. Es ist mir wohl bewusst, dass hier IVF mit IVF verglichen wird und nicht IVF mit Spontanverlauf, aber gerade bei Frauen über 35 - mit exponentieller Zunahme übriger Aneuploidien, zerrinnender Zeit und zunehmender psychischer Belastung durch die wiederholten Aborte - wird kaum je eine aussagekräftige Randomisierung möglich sein, welche auch den letzten PGT-Skeptiker überzeugt. Vor diesem Hintergrund schlage ich am Ende des oben zitierten Absatzes folgende Ergänzung vor:

«Der allfällige Nutzen einer PGT-A dürfte angesichts der exponentiellen Zunahme übriger meiotischer Aneuploidien bei älteren Frauen deutlich grösser sein als bei jüngeren [Referenz Bhatt]. Beim individuellen Entscheid, eine PGT-A anzubieten, spielen das Alter der Frau, die Anzahl bisheriger Aborte, die Stimulierbarkeit der Ovarien und die psychologische Belastung gemäss Ziffer 3.6 eine Rolle.»

Antwort der KapitelautorInnen: Wir möchten darauf hinweisen, dass die Aktualisierung der Leitlinie mit der Referenzierung im Februar 2021 abgeschlossen wurde, d. h. Literatur aus dem Mai 2021 nicht mehr berücksichtigt wurde. Die Autoren des Kapitels geben zu bedenken, dass es in der Literatur unzählige Studien zum Thema PGT-A gibt, die nicht Gegenstand dieser Leitlinie sind. In der aktuellen ESHRE-Stellungnahme (Hum Reprod Open 2020, pp.1-12) steht ausdrücklich: PGT-A in the context of recurrent miscarriage (RM). It should be noted that couples with a history of RM have a high chance of successfully conceiving naturally and that PGT-A for RM without a genetic cause is not recommended in a recent evidence-based guideline.

Wir bitten um Verständnis, dass wir den vorgeschlagenen Absatz zum „allfälligen Nutzen einer PGT-A“ daher nicht in die Leitlinie aufnehmen.

Antrag 4

Die Konsensbasierte Empfehlung 3-2.E10 auf Seite 51 (Bei Paaren mit WSA mit nachgewiesener familiärer Chromosomenstörung kann zur Verringerung der Abortrate eine PGD PGT-SR angeboten werden, wenngleich damit bisher keine Verbesserung der Lebendgeburtenrate gezeigt wurde) finde ich korrekt, zweifle allerdings auch hier daran, ob jemals eine genügend grosse RCT möglich sein wird. Lediglich das PGT-SR soll ergänzt werden.

Antwort der KapitelautorInnen: Terminologie geändert.

Berücksichtigung von Nutzen und Nebenwirkungen

Gesundheitsökonomische Aspekte wurden diskutiert, spielen bei dieser Erkrankung jedoch nur eine untergeordnete Rolle. Grundsätzlich wurden alle Empfehlungen unter Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen bzw. Risiken formuliert.

Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

An alle Teilnehmer an der Leitlinienerstellung und/oder aktive Teilnahme an Konsensusprozessen wurde das „AWMF-Formular zur Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von Leitlinienvorhaben“ (Stand: 01.11.2020) verschickt. Diese wurden vom federführenden Leitlinienautor/in zur Veröffentlichung zusammengefasst und befindet sich im vollen Umfang tabellarisch anbei und von den federführenden Autoren formal geprüft. Darüber hinaus wurden die Angaben in den COI-Erklärungen im Rahmen der finalen Konsensuskonferenz in Anwesenheit des AWMF-zertifizierten Leitlinienberater/-moderators Herrn PD Dr. H. Sitter diskutiert. Die Bewertung der Interessenkonflikterklärungen erfolgte nach der Einteilung: „kein“, „gering“, „moderat“ und „gravierend“ in Bezug auf die eingeschätzte Ausprägung von Interessenkonflikten. Interessenskonflikte, welche sich aus einzelnen Vorträgen und/oder der Teilnahme an Advisory Boards und/oder Drittmittelprojekten und/oder Eigentümerinteressen und/oder dem Besitz von Geschäftsanteilen ohne Leitlinien-Bezug ergaben wurden als „gering“ eingestuft. Bei Interessenskonflikten, welche sich aus einer relevanten Anzahl an (bezahlten) Vorträgen und/oder der Teilnahme an Advisory Boards und/oder Drittmittelerhalt durch die Industrie und/oder Eigentümerinteressen und/oder dem Besitz von Geschäftsanteilen mit Leitlinien-Bezug ergaben erfolgte entweder die Bewertung „2 - moderat“ oder die Bewertung „3 - gravierend“. Insgesamt wurden 4 Teilnehmer des Leitlinienteams mit moderatem Interessenskonflikt identifiziert. Diese wurden von den dem Interessenskonflikt entsprechenden Abstimmungen ausgeschlossen. Im Falle von gravierenden Interessenskonflikten wäre ein Ausschluss aus der Abstimmung zu betroffenen Themen, ggf. auch mit Ausschluss aus der Diskussion, sowie ein Review des Kapitels durch Dritte geplant gewesen.

Im Folgenden sind die Interessen und deren Umgang mit Interessenkonflikten als tabellarische Zusammenfassung dargestellt.

Tabelle 8: Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
B. Toth	Ohne LL-Bezug: Gerichtliche Gutachten, Frederik-Paulsen-Preis (Ferring)	Nein	Ohne LL-Bezug: Gedeon-Richter, Jenapharm, Bayer, Ferring, IBSA, Merck	Nein	Ohne LL-Bezug: Bayer, Ferring	Gesellschaft er eines Unternehmens welches Endometrium diagnostik anbietet. Enthaltung bei der Abstimmung bzgl dieser Diagnostik.	DGGG, OEGGG, DGEF, ESHRE, RZBW	Diagnostik und Therapie Endometrium: moderat: Stimmenthaltung bei E17 und E18 In Bezug auf sonstige Empfehlungen der Leitlinie: gering/keine
C. Tempfer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGGG, AGO	In Bezug auf LL: gering/keine
W. Würfel	Ohne LL-Bezug: Gerichtliche Gutachten, Frederik-Paulsen-Preis, Fachberater	Nein	Ohne LL-Bezug: Merck, Ferring	Nein	Nein	Ja, ohne LL-Bezug: Intellexon GmbH, Blandina GmbH	DGGG, DGGEF, DGA, DGPG, DGE, BRZ, BRB, DGRM, BGGF, ESHRE	In Bezug auf LL: gering/keine

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	Bayerische Landesärztekammer (BLÄK), Gutachter Humboldt-Stiftung							
M. Bohlmann	DGGG	Ohne LL-Bezug: AstraZenec, Eisai, Genomic Health, MSD, Novartis, Pfizer, PharmaMar, Roche, Tesaro	Ohne LL-Bezug: CSL Behring, Roche, Tesaro, GSK	Nein	Nein	Nein	AGO, AGCPC AGE, DEGUM DGPM, GTH Mitglied „CRONOS“ Netzwerk (COVID in Grav)	In Bezug auf LL: gering/keine
J. Zschocke	Ohne LL-Bezug		Diverse ohne LL-Bezug	Nein	Nein	Nein	GfH, ÖHG	In Bezug auf LL: gering/keine
S. Rudnik-Schöneborn	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	GfH, ÖHG	In Bezug auf LL: gering/keine

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
F. Nawroth	Nein	Ohne LL-Bezug: Novartis, Theramex	Ohne LL-Bezug: MSD, MerckSerono	Nein	Nein	Nein	FertiProtekt, ASRM, Berufsverband der Frauenärzte, DGGG, DGGEF, DGRM, ESHRE	Gegenwärtiger arbeitgeber: Amedes MVZ Hamburg GmbH (Anbieter von Endometrium- und Schilddrüsendiagnostik. Daher Enthaltung in Empfehlungen zu diesen Themen-gebieten aufgrund eines moderaten COI) In Bezug auf sonstige Empfehlungen der Leitlinie: gering/keine
E. Schleußner	Ohne LL-Bezug: Jenapharm	Ohne LL-Bezug: DGPGM MGFG FERRING	Thüringer Kurs für Dopplersonografie	Nein	Ohne LL-Bezug: DFG Innovationsfond BMFT	Nein	DGPM, DGGG, MGF G, Berufsverbandes der Frauenärzte, DEGUM	Diagnostik und Therapie Endometrium: moderat: Stimmhaltung bei E17 und E18 In Bezug auf sonstige Empfehlungen der Leitlinie: gering/keine

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
N. Rogenhofer	Ohne LL-Bezug: Gerichtsgutachten	Ohne LL-Bezug: Ärztekammer / BLAEK/ÄKBV	Teilweise mit LL-Bezug: MSD Sharp und Dohme Ferring Arzneimittel Dr. Kade Basins GmbH BRB, LMU/Kongressbüro Lentsch Ohne LL-Bezug: Ärztekammer / BLAEK/ÄKBV DGGG	Nein	Mikrogen	Patentanmeldung Europäische s Patentamt (B74049, EP14230006)	DGGG, ESHRE, BRB, ÄKBV	In Bezug auf LL: gering/keine
T. Wischmann	Nein	Bundesärztekammer Deutschland	Ohne LL-Bezug:	Nein	Nein	Nein	ESHRE, BKiD	In Bezug auf LL: gering/keine

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			ifB, Deutscher Hebammenv erband, MerckSerono ,Bundesfamil ienministeriu m, ZPP Mannheim, Universität Göttingen					
M. von Wolff	Swissmedic (Schweizer Arzneimittel behörde)	Nein	Diverse ohne LL-Bezug	Nein	Ohne LL-Bezug: IBSA, Merck Serono	Ohne LL-Bezug: IVF- Naturelle	Schweizer Gesellschaft für Reproduktio nsmedizin, Präsident Vize-Präsident der ISFP Vorstands-Mitglied der Special Interest Group	In Bezug auf LL: gering/keine

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							„Fertility Preservation“ der ESHRE Vorstands-Mitglied der der Kommission AGER der SGGG Vorstands-Mitglied von FertiPROTEKT e.V.	
K. Hancke	Ohne LL-Bezug: Gerichtsgutachten	Wissenschaftlicher Berater der Bundesärztekammer	Mit LL-Bezug Gedeon Richter, Ferring	Nein	Ohne LL-Bezug: Colimetrix, Fertility App	Nein	Vorstand in DGRM und URZ. Mitglied in DGGG, DGGEF, ESHRE, DMG	In Bezug auf LL: gering/keine
S. von Otte	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	BVF	In Bezug auf LL: gering/keine

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
R.Kuon	Ohne LL-Bezug: Besins Healthcare	Nein	Mit LL-Bezug: Besins Healthcare Germany GmbH, Shire Deutschland GmbH, Perinatalzentrum Hannover, Universitäts klinikum Tübingen, Universitäts klinik Leipzig IVF Saar, Klinikum Osnabrück, Marienhaus Klinikum Neuwied	Nein	Nein	Gesellschaft er eines Unternehmens welches Endometrium diagnostik anbietet. Enthaltung bei der Abstimmung bzgl dieser Diagnostik	DGGG, ESHRE	Diagnostik und Therapie Endometrium: moderat: Stimmenthaltung bei E17 und E18 In Bezug auf sonstige Empfehlungen der Leitlinie: gering/keine
K.Vomstein	Ohne LL-Bezug:	Nein	Mit LL-Bezug:	Nein	Nein	Nein	DGGG, ESHRE	In Bezug auf LL: gering/keine

Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Gerichtsguta- chten		Merck- Serono Ohne LL- Bezug: IBSA					

Es haben sich 4 Teilnehmer aufgrund eines Interessenkonfliktes (Gesellschafter eines Unternehmens welches Endometriumdiagnostik anbietet, Angebot von Endometriumdiagnostik an der Klinik/Unternehmen) bei der Abstimmung der Empfehlung E17 und E18 enthalten. Ein Teilnehmer hat sich aufgrund eines Interessenkonfliktes (Angebot von Schilddrüsendiagnostik im Unternehmen) bei der Abstimmung der Empfehlung E22 enthalten.

1 Einleitung

Die Begleitung von Paaren mit WSA ist eine diagnostische und therapeutische Herausforderung, da nur wenige Ursachen für das Auftreten von WSA bekannt sind, und bei einem Großteil der Betroffenen kein Risikofaktor identifiziert werden kann. Der Leidensdruck der Paare 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 <500g [6]. Die World Health Organization (WHO)-Definition des wiederholten Spontanabortes lautet: "drei und mehr konsekutive Fehlgeburten vor der 20. SSW" [6]. Die amerikanische Fachgesellschaft (ASRM) definiert bereits das Vorkommen von zwei Aborten als WSA [4,7]. Diese Definition erhöht die Inzidenz des WSA auf bis zu 5% aller Paare im reproduktionsfähigen Alter [8].

Falls noch keine Lebendgeburt stattgefunden hat, spricht man von primären WSA, nach einer stattgefundenen Lebendgeburt von sekundären WSA [9]. Eine andere Unterteilung, welche sich auf den Ablauf der Fehlgeburten bezieht, unterteilt nach wiederholten embryonalen Schwangerschaftsverlusten (Abortivei) und fetalen Schwangerschaftsverlusten (sonographisch nachweisbare Herzaktion bzw. histologisch nachweisbarer Embryo) [4]. Aufgrund des steigenden mütterlichen Alters bei der ersten Schwangerschaft gibt es eine zunehmende Tendenz, bereits Patientinnen mit zwei Fehlgeburten einer ausführlichen Diagnostik zu unterziehen.

Dies scheint gegebenenfalls - wie in der Empfehlung der ASRM aufgeführt - bereits nach zwei klinischen Schwangerschaften gerechtfertigt, was auch durch eine aktuelle Meta-Analyse unterstrichen wurde [10]. In dieser war die Prävalenz von uterinen Anomalien (wie Uterus subseptus, Uterus bicornis, unicornis, Polypen oder Adhäsionen) bzw. einem APLS bei Frauen mit zwei oder drei Aborten gleich. Ob die Prävalenz von Chromosomenanomalien, Thrombophilien und Schilddrüsenerkrankungen sich nach zwei oder drei Aborten unterscheidet, konnte anhand dieser Meta-Analyse nicht abschließend geklärt werden [10]. In der Frage, ab wann eine WSA Abklärung empfohlen wird, sollte nicht nur das Alter, sowie die Schwangerschaftsanamnese in Betracht gezogen werden. Ein Prädiktionsmodell für die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt allein auf Basis dieser zwei Parameter war in einer aktuellen dänischen Registerstudie nicht ausreichend [11].

Die dieser Leitlinie zugrundeliegende Definition für WSA entspricht der Definition der WHO mit drei oder mehr konsekutiven Fehlgeburten [6].

Bei der Einschätzung, ob bereits nach zwei 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. Tabelle 9 zeigt die Daten einer dänischen Registerstudie [11].

Tabelle 9: Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt in Abhängigkeit vom maternalen Alter und der Anzahl vorangegangener Aborte (nach Kolte et al. [11])

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 zwei 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 [12].

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 [13]). 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.

In einer Meta-Analyse von 8 Fall-Kontroll-Studien zeigt sich ein signifikant höheres Fehlgeburtsrisiko bei Frauen nach psychologischer Stressbelastung (OR 1.42; 95% CI 1.19–1.70) [14]. Neben dem Problem der Erinnerungslücke s können bereits erlebte Aborte bei den Frauen mit WSA in nachfolgenden Schwangerschaften zu einem erhöhten Stresslevel führen. Ebenso wurde in den Studien ein Substanzkonsum (wie z.B. Alkohol, Nikotin und Koffein) zur Stressbewältigung nicht kontrolliert. Schwerwiegende Ereignisse in der Kindheit wie Missbrauchserfahrung, zerrüttete Familienverhältnisse oder Verlust der Familie gingen in einer englischen Studie mit einem um das Dreifache erhöhte Risiko für mehr als 2 Fehlgeburten im späteren Leben einher (RR 3.10; 95% CI 1.63-5.89) [15]. Allerdings wurde nach möglichen negativen Kindheitserfahrungen sehr unspezifisch gefragt und Alkoholkonsum während der Schwangerschaft nicht erfasst.

Eine dänische Studie bei WSA-Patientinnen zeigte bei 41% einen hohen Stresslevel im Vergleich zu nur 23% bei nicht-betroffenen Frauen (adjustierte OR 1.59; 95% CI 1.03-2.44). Symptome einer moderaten bis schweren Depression traten in 8,6% der Patientinnen auf (OR 5.53, 95%CI 2.09-14.61) [16].

Neuere Daten belegen eine signifikant höhere Prävalenz an Ängstlichkeit (29%) und depressiven Symptomen (48%) bei Frauen mit WSA [17]. Frauen mit Fehlgeburten und einer Angststörung oder Depression hatten in nachfolgenden Schwangerschaften ein fast doppelt erhöhtes Risiko für eine wiederholte Fehlgeburt (OR 1.91 (95% CI 1.50-2.44, P < 0.001). Treten beide Störungen kombiniert auf, können sich diese synergistisch verstärken, so dass sich bei schwerer Ausprägung das WSA-Risiko deutlich erhöht (OR 5.95 (95% CI 1.09-45.09, P < 0.05). [17]. Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren in der WSA-Gruppe Raucherinnen doppelt so häufig vertreten, embryonale chromosomale Anomalien waren gegenüber der Kontrollgruppe auch zweifach erhöht.

Zusammengefasst wurden in einigen Studien Korrelationen zwischen selbstberichtetem Stresserleben und WSA nachgewiesen, wobei sich dieser Stress als Folge des wiederholten Erlebens einer Fehlgeburt plausibel erklären lässt. Als ursächlich für WSA kann Alltagsstress allein nicht angesehen werden.

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 [12]. Es zeigte sich kein nachweisbares dosisabhängig höheres WSA-Risiko bei Koffeinkonsum (OR 1.35, 95% CI 0.83–2.19).

In größeren bevölkerungsbasierten Fall-Kontrollstudien konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen WSA und dem Koffeinkonsum nachgewiesen werden [18,19]. Eine prospektive Beobachtungsstudie zeigte dagegen eine deutliche dosisabhängige Beziehung zwischen Koffeinkonsum in der Frühschwangerschaft und einem nachfolgenden Spätabort bzw. einer Totgeburt [20]. Eine kleine retrospektive Fall-Kontrollstudie mit 52 Frauen mit idiopathischen WSA wies eine signifikante Steigerung des Abortrisikos durch Koffeinkonsum während der perikonzeptionellen Phase und in der Frühschwangerschaft auf. [21].

Das Enzym CYP1A2 ist primär verantwortlich für den Koffeinmetabolismus. Das WSA-Risiko wurde hinsichtlich dessen Genotyp und der Enzymaktivität untersucht. Ein signifikanter, dosisabhängiger Anstieg des WSA-Risikos könnte für Frauen mit

homozygoten CYP1A2*1F-Allelen gezeigt werden. Der Koffeinkonsum hatte keinen Effekt auf das WSA Risiko bei Frauen mit anderen CYP1A2-Genotypen [22].

Internationale Leitlinien empfehlen die Reduktion des Kaffeekonsums auf weniger als 3 Tassen pro Tag [23].

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

3.1.3 Nikotinkonsum

Nikotinkonsum ist mit einem ungünstigen geburtshilflichen sowie neonatalen Verlauf wie z.B. Eileiterschwangerschaft, Totgeburt, Plazenta praevia, Frühgeburt, geringem Geburtsgewicht und angeborenen Fehlbildungen assoziiert. Eine komplette Karenz des Nikotinkonsums ist somit allen Schwangeren zu empfehlen [24].

Ein aktueller systematischer Review umfasst 5 Beobachtungsstudien zur Assoziation von Nikotinkonsum und WSA [12]. In der Metaanalyse konnte kein Anstieg des WSA-Risikos nachgewiesen werden (OR 1.62, 95% CI 0.90–2.93).

In einer retrospektiven Studie wurden 326 WSA-Patientinnen mit 400 Kontrollen (mindestens eine Lebendgeburt) verglichen. Dabei zeigte sich, dass bereits Passivrauchen das Risiko für WSA signifikant erhöht. Dieses stieg mit steigender täglicher Exposition an (adjustierte OR 2.30; 95% KI 1.50-3.52 für kurze Exposition <1 h/Tag; adjustierte OR 4.75; 95% KI 3.23-6.99 für längere Exposition ≥1 h/Tag) [19].

Eine größere Studie bewertete Risikofaktoren für einen frühen Schwangerschaftsverlust in fast 1200 IVF-Schwangerschaften, von denen 195 in einem Frühabort endeten. Rauchen war mit einem signifikant erhöhten Risiko für das Ereignis „Schwangerschaftsverlust“ assoziiert (OR 2.00; 95% CI 1.27-3.15) [25].

Eine prospektive Studie, die den Einfluss des paternalen Nikotinkonsums auf das Risiko eines Schwangerschaftsverlusts bewertete, untersuchte 526 Paare und konnte nachweisen, dass bei starkem Nikotinkonsum (>20 Zigaretten/d) ein größeres Risiko für einen frühen Schwangerschaftsverlust besteht. [26].

Studien zum Effekt einer Nikotinkarenz auf die LGR bei WSA-Paaren liegen nicht vor.

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

3.1.4 Alkoholkonsum

Ein aktueller systematischer Review umfasst 4 Beobachtungsstudien zur Assoziation von Alkoholkonsum und WSA [12]. In der Metaanalyse konnte kein Anstieg des WSA-Risikos nachgewiesen werden (OR 1.12, 95% CI 0.88–1.44) [12]. Jedoch wird die Qualität der Evidenz als niedrig eingeschätzt, weil eine große Heterogenität hinsichtlich der berichteten Quantität der Alkoholaufnahme und der verwendeten Grenzwerte besteht.

Auf Grund des hohen Risikos für eine Schädigung des Embryos im Sinne eines „Fetalen Alkohol Syndroms“ bzw. einer „Fetalen Alkohol Spektrum Erkrankung (FASD)“ mit einer Prävalenz von 0,2-8,2 pro 1.000 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. In der Studie von Ota et al. wiesen 47% der WSA Patientinnen (n=133) einen Vitamin D-Mangel (<30 ng/ml) auf [27]. In der Gruppe der Patientinnen mit Vitamin D-Mangel wurde neben einer signifikant höheren Rate an APL-, ANA-, und TPO-Antikörpern auch höhere CD19+

B-Lymphozyten sowie NK-Zellen beschrieben. Die Zytotoxizität der NK-Zellen konnte durch Vitamin D *in vitro* reduziert werden [27,28].

Derzeit kann aufgrund der geringen 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. In einer dänischen Kohortenstudie stieg das Abortrisiko bei Frauen mit Spontanaborten ab einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (OR 1,23; 95% KI 0,98-1,54) [29].

In einer Meta-Analyse von 16 Studien fand sich bereits bei einem BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (unabhängig vom Konzeptionsmodus) ein signifikant höheres Abortrisiko (OR 1,67; 95% KI 1,25-2,25) [30] und in einem Review wiesen Frauen mit einem BMI $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ bzw. $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ eine höhere Prävalenz für wiederholte Aborte im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen (BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$) auf (0,4% vs. 0,1%; OR 3,51, 95% KI 1,03-12,01) [31].

Neben einem erhöhten BMI scheint auch ein erniedrigter BMI die Abortrate negativ zu beeinflussen. In einer Meta-Analyse von 32 Studien (n=265 760) stieg die Abortrate - verglichen mit Frauen mit einem Normalgewicht (BMI 18,5-24,9 kg/m^2) - bei erhöhtem (BMI 25-29,9 kg/m^2 , RR 1,09, 95% KI 1,04-1,13; $p < 0,0001$; BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, RR 1,21, 95% KI 1,15-1,27; $p < 0,00001$) und vermindertem BMI (BMI $< 18,5 \text{ kg/m}^2$, RR 1,08, 95% CI 1,05-1,11; $p < 0,0001$) [32].

Studien zum Effekt einer Gewichtsreduktion auf die Lebendgeburten- bzw. Abortrate zeigen uneinheitliche Ergebnisse, so dass auf Basis der vorliegenden Untersuchungen derzeit unklar ist, ob eine Gewichtsreduktion das Abortrisiko senkt [33,34]. 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 ersten Trimenon in etwa 50% der Fälle Chromosomenaberrationen nachweisen, während die Rate im zweiten Trimenon nur noch bei etwa 30% liegt [35]. Nach Daten einer systematischen Übersicht [36] beträgt die Prävalenz einer Chromosomenaberration bei einem Spontanabort 50% und sinkt geringfügig auf 40% bei Frauen mit mindestens drei vorangegangenen Aborten. Der Anteil der numerischen Chromosomenaberrationen an der Gesamtzahl der Chromosomenstörungen ist bei einem Abort oder nach mehreren Aborten mit 90-95% praktisch identisch [36].

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 ersten 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 [37].

Größere Studien aus den 1980er Jahren [38,39] weisen eine Wahrscheinlichkeit von 2-5% für auffällige Pränatalbefunde bei fortgeschrittener Schwangerschaft (Chromosomenanalysen nach Amniozentese) oder für die Geburt eines Kindes mit einer unbalancierten Chromosomenstörung aus, wenn ein Elternteil Träger einer balancierten Chromosomenveränderung ist. Durch eine verbesserte vorgeburtliche Diagnostik in den vergangenen Jahrzehnten hat sich diese Zahl vermutlich deutlich reduziert.

Vor jeder genetischen Diagnostik muss entsprechend nationalen Regelungen eine Aufklärung über die geplante Untersuchung durch einen entsprechend qualifizierten

Arzt oder Ärztin erfolgen. Zusätzlich muss ein schriftliches Einverständnis der Ratsuchenden vorliegen.

International besteht keine Einigkeit der Fachgesellschaften, ob Paaren mit WSA nach zwei oder nach drei Aborten oder routinemäßig eine Chromosomenanalyse angeboten werden soll. Aufgrund verbesserter Technologien wird es künftig kostengünstiger sein, primär das Abortmaterial auf Kopiezahlveränderungen der Chromosomen mittels molekular-zytogenetischer Methoden zu untersuchen [36]. Durch diese Verfahren werden auch kleinere Aberrationen (Deletionen und Duplikationen) erfasst, die bei der konventionellen Chromosomenanalyse nicht detektiert werden können. Für die konventionelle Chromosomenanalyse benötigt man embryonales oder fetales Gewebe, welches kultiviert werden muss, während eine Array-Analyse aus einer DNA-Probe erfolgt. Der Anteil der Aborte, bei denen keine zytogenetische Analyse mehr möglich ist, liegt bei ca. 18% für die klassische Chromosomenanalyse und bei ca. 5% für eine Array-Analyse [35]. Zusätzlich erlaubt eine SNP-Mikroarray-Analyse von Abortmaterial die Diagnose von molaren Schwangerschaften auf der Grundlage von paternalen uniparentalen Disomien oder Triploidien, die einen Anteil von ca. 3% der Frühaborte ausmachen und die Implikationen für die hormonelle Kontrolle bei betroffenen Frauen haben [40]. Es ist weiterhin anzunehmen, dass künftig neue Sequenzierungstechnologien zur kombinierten Diagnostik chromosomaler und monogener Ursachen von Entwicklungsstörungen zum Einsatz kommen.

Die Vorgehensweise einer primären Abortanalyse wird inzwischen in Großbritannien nach der ROCG-Guideline 2011 ab dem 3. Abort empfohlen, und eine Untersuchung des betroffenen Paares erst, wenn sich hierbei Auffälligkeiten ergeben [2]. Mit einem vergleichbaren Ansatz wurden die ASRM-Empfehlungen (2012) [4] überprüft, ob durch eine chromosomale Mikroarray-Analyse die diagnostischen Algorithmen geändert werden könnten [41]. Aufgrund der hohen Zahl von Chromosomenstörungen im untersuchten Kollektiv (67%) schlussfolgern die Autoren, dass es sinnvoll ist, ab der 2. Fehlgeburt eine Array-Analyse des Abortmaterials vorzunehmen. Im Falle einer numerischen Aberration sollte keine weitere Abklärung des Paares, bei einer unbalancierten strukturellen Aberration eine Untersuchung der Eltern und bei einer chromosomal unauffälligen Frucht eine Abklärung nicht-genetischer Ursachen von Aborten erfolgen [41].

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.	

Bei Vorliegen einer strukturellen Chromosomenaberration bei einem Elternteil ist die Wahrscheinlichkeit einer unbalancierten Chromosomenaberration im Abortmaterial oder beim Neugeborenen erhöht. Das Ergebnis soll entsprechend nationaler Regelungen im Rahmen einer genetischen Beratung durch ein/e Fachärztin/Facharzt für Humangenetik/Medizinische Genetik oder eine/n Ärztin/Arzt mit entsprechender Qualifikation mitgeteilt werden.

Bei Vorliegen einer strukturellen Chromosomenaberration sollte auch auf die Möglichkeiten der Präimplantations-, Polkörper- und Pränataldiagnostik hingewiesen werden. In diesem Zusammenhang verweisen wir auf die Qualitätsanforderungen für die zytogenetische Diagnostik [42].

Bei Nachweis einer strukturellen Chromosomenaberration im Abortmaterial ist eine Chromosomenanalyse bei beiden Elternteilen indiziert, falls diese nicht bereits im Vorfeld erfolgte.

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

Konsensbasiertes Statement 3-2.S5

einer pränatalen Diagnostik in weiteren Schwangerschaften oder einer Polkörper- oder Präimplantationsdiagnostik.

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). Während zur Erkennung submikroskopischer Umbauten molekularzytogenetische Untersuchungsmethoden oder FISH-Analysen zum Einsatz kommen, sind bei Robertson-Translokationen mikroskopische Chromosomenanalysen zur Pränataldiagnostik ausreichend. Unter Berücksichtigung der rasanten Fortentwicklung bei der Analyse freier fetaler DNA im Sinne eines nicht-invasiven Pränataltests (NIPT) ist damit zu rechnen, dass die Mehrzahl der unbalancierten Chromosomenstörungen bei einem ungeborenen Kind künftig über eine nicht-invasive Diagnostik der Mutter abgeklärt werden können.

3.2.2 Monogene Krankheiten

Insbesondere bei X-chromosomal dominanten Krankheitsbildern mit Letalität im männlichen Geschlecht besteht ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten. Aber auch bei autosomal dominanten und rezessiven Krankheitsbildern, die schwere Fehlbildungen aufweisen, kann es zu einer erhöhten intrauterinen Mortalität kommen. In diesen Fällen, insbesondere wenn das Krankheitsbild pränatal nicht identifiziert wurde, sollte eine klinisch-genetische und pathologische Untersuchung der Frucht erfolgen.

Zeigt sich im fetalen Ultraschall ein Hinweis auf eine Skelettanomalie, sollte postnatal auch eine Röntgenaufnahme (Babygramm) durchgeführt werden. Sinnvoll ist die Asservierung von Blut oder Gewebe zur molekulargenetischen Diagnostik. Nur unter der Voraussetzung, dass in solchen Fällen eine spezifische Diagnose gestellt wurde, ist im Rahmen einer humangenetischen Beratung eine Aussage über das Wiederholungsrisiko möglich.

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 [43]. Nach einer Metaanalyse von 428 Fall-Kontrollstudien (1990 bis 2015) bei Frauen mit 3 und mehr Aborten wurden 472 genetische Varianten in 187 Genen überprüft [44]. Die relativen Risikoerhöhungen durch die genetischen Varianten waren durchwegs gering (OR 0,5-2,3). Der Vergleich zwischen den Studien wird durch unterschiedliche Einschlusskriterien erschwert. Eine nachfolgende große genomweite Assoziationsstudie [45] bei sporadischen und rekurrenten (mehr als 3) Aborten aus verschiedenen europäischen Ländern hat keine Übereinstimmungen mit den Kandidatengenomen der Metanalyse [44] gezeigt. Interessanterweise wurde eine positive Korrelation von Geburtenzahl und sporadischer Abortrate ermittelt [45]. 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 [46]. 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 [47,48].

Je nach Größe und Lokalisation des chromosomalen Umbaus kommen verschiedene Methoden zum Einsatz (mikroskopische Chromosomenanalyse, FiSH, Array-CGH, NGS). Das Fehlgeburtsrisiko einer invasiven Pränataldiagnostik kann für die relevanten

Trisomien durch die Analyse zellfreier DNA im maternalen Blut (NIPT) bei einem Normalbefund vermieden werden. Bei einem auffälligen NIPT ist eine Absicherung durch eine invasive Pränataldiagnostik unerlässlich.

Bei Paaren mit einem nachgewiesenen balancierten Chromosomenumbau ist eine Vermeidung von Aborten über eine Auswahl von zytogenetisch unauffälligen Gameten oder Embryonen nach Präimplantationsdiagnostik (PID) möglich. Im Falle maternaler Chromosomenaberrationen kann eine Polkörperdiagnostik (PKD) an spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Der männliche Chromosomensatz bleibt hierbei unberücksichtigt. PKD und PID sind in Deutschland, Österreich und der Schweiz unter gewissen gesetzlich geregelten Voraussetzungen zulässig.

Ebenso ist der Einsatz von Fremdsperma in Deutschland, Österreich und der Schweiz unter gesetzlichen festgelegten Voraussetzungen erlaubt, wohingegen die Eizellspende in Deutschland und der Schweiz im Gegensatz zu Österreich rechtlich nicht zulässig ist. In Österreich darf eine Eizellspende im Rahmen des Fortpflanzungsmedizingesetzes nur dann erfolgen, wenn die Empfängerin nicht fortpflanzungsfähig und unter 45 Jahre alt ist.

3.2.5 Präimplantationsdiagnostik

Die Präimplantationsdiagnostik (PID) unterscheidet zwischen der gezielten Analyse vorbekannter genetischer Erkrankungen oder Risikokonstellationen in der Familie (monogene Erkrankungen oder balancierte Chromosomenveränderungen) und dem Screening auf embryonale Chromosomenfehlverteilungen zur Verbesserung der Schwangerschaftsraten im Rahmen der künstlichen Befruchtung. Im englischen Sprachraum wurden bis vor einigen Jahren für die gezielte PID mehrheitlich die Begriffe preimplantation genetic testing (PGT) und „preimplantation genetic diagnosis (PGD)“ verwendet, während das chromosomale Screening als „preimplantation genetic screening (PGS)“ bezeichnet wurde. Die Nomenklatur wurde schließlich weiter an die Indikationsfelder angepasst. Demnach wird mit PGT-M eine gezielte molekulargenetische Diagnostik bei monogenen Erkrankungen bezeichnet, eine PGT-SR eine Diagnostik bei bekannter chromosomaler Strukturaberration, während der Begriff der PGT-A das frühere PGS ersetzt. Eine PGT-M bei konkretem genetischen Risiko aufgrund einer familiären Vorbelastung ist in Deutschland nur an hierfür zugelassenen PID-Zentren nach positivem Votum einer zuständigen Ethikkommission erlaubt und nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Das Aneuploidiescreening (PGT-A) wird im Rahmen der Kinderwunschbehandlung mit IVF/ICSI mit dem Ziel angeboten, die Schwangerschaftsraten zu erhöhen. Embryonale Aneuploidien entstehen zu etwa zwei Drittel in der maternalen Meiose, zu 5% bis 10% in der paternalen Meiose und zu etwa einem Viertel als Mosaik postzygotisch [49].

Im Unterschied zu Paaren, die spontan nicht schwanger werden und deshalb eine künstliche Befruchtung (IVF/ICSI) in Anspruch nehmen, haben Frauen mit WSA eine

hohe Wahrscheinlichkeit, erneut spontan schwanger zu werden. Durch das Verfahren der IVF/ICSI und den mit einer genetischen Analyse von embryonalen Zellen verbundenen Verlust von Embryonen liegt die LGR (LGR) pro Zyklus nach künstlicher Befruchtung mit PGT-SR bei etwa 35%, während die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt im nächstfolgenden Zyklus einer spontan eingetretenen Schwangerschaft nach WSA etwa 60-70% beträgt [50,51].

Größere Studien geben keinen Hinweis darauf, dass durch PGT-SR nach IVF im Vergleich zu Spontanschwangerschaften bei Frauen mit WSA erhöhte LGR erzielt werden, auch nicht bei Paaren, die durch eine balancierte Chromosomenaberration bei einem Partner genetisch vorbelastet sind. Eine systematische Übersicht, in der 20 Studien zusammengefasst sind, hat keine verbesserte LGR nach PGT-SR ermittelt [52]. Paare, die auf natürlichem Weg schwanger werden, nehmen allerdings eine deutlich höhere Abortrate in Kauf im Vergleich zu Paaren, die nach PGT-SR schwanger werden. In den wenigen Studien, in denen das Ergebnis von Spontanschwangerschaften und solchen nach PGT-SR direkt verglichen wurden, wurde eher ein längerer Zeitraum bis zur Lebendgeburt nach PGT-SR festgestellt [52]. Die LGR wird in beiden Gruppen als vergleichbar eingeschätzt, wohingegen die Abortrate bei Spontanschwangerschaften etwa 20-40% höher lag gegenüber der Gruppe nach PGT-SR [53,54]. 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 [52]. Weder in der ESHRE- und RCOG-Leitlinie, noch in der ASRM-Stellungnahme wird eine Präimplantationsdiagnostik 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 angeborenen (Uterusfehlbildung) oder erworbenen (Adhäsion, Polyp, submuköses Myom) intrauterinen Pathologie unterscheidet sich bei der Hysteroskopie von Patientinnen nach 2, 3 und ≥ 4 konsekutiven Aborten nicht [55].

3.3.1.1 Angeborene Fehlbildungen

Die Angaben über die Inzidenz uteriner Anomalien bei WSA variieren in der Literatur bei 10% bis 25% (im Vergleich zu 5% bei Kontrollen) [56] bzw. bei 3% bis 7% [57]. Frauen mit einem Uterus subseptus haben ein 2,6 –fach höheres Risiko für Frühaborte (RR 2.65, 95% CI, 1.39–5.06) [58]. Die Ursache dafür dürfte die mangelnde Vaskularisation des Septums sein, die eine ungestörte Plazentation nicht erlaubt. Das septale Endometrium zeigt unter anderem eine veränderte Expression von VEGF-Rezeptoren [59].

Ein Uterus arcuatus ist als eine Normalvariante anzusehen und hat keine klinische Bedeutung [60]. Frauen mit einem Uterus bicornis haben ein erhöhtes Risiko für einen Frühabort (RR 2.32, 95% CI 1.05-5.13, wie auch für Spätaborte (RR 2.90, 95% CI 1.56-5.41) [61]. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz von Uterusfehlbildungen bei Frauen mit zwei im Vergleich zu mehr als zwei Aborten. Die Rate uteriner Veränderungen lag in beiden Gruppen bei etwa 40% [62]. Möglicherweise ist auch der Uterus unicornis mit einem erhöhten Abortrisiko assoziiert. In einem Kollektiv (n=50) nach IVF lag die Abortrate mit 22% höher als in einer IVF-Kontrollgruppe (n=100) mit 15%. Der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant [63].

Bildgebende Methoden zur objektiven diagnostischen Sicherung und präoperativen Planung sind der zweidimensionale und dreidimensionale Ultraschall, die Hysterosalpingosonographie und die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT). Als invasive Methoden stehen Hysteroskopie und Laparoskopie zur Verfügung.

Die 2D-Sonographie hat den höchsten Verbreitungsgrad, wobei insbesondere die Darstellung zweier im oberen Anteil des Uterus voneinander getrennt darstellbarer Endometriumreflexe (sog. Katzenaugenphänomen) und evtl. ein sehr breiter Fundus hinweisgebende Kriterien sind. Jedoch erreicht die 2D-Sonographie nur eine Sensitivität von 67% (51-83,7%) [64]. Die 3D-Sonographie zeigte sich in einer Metaanalyse aus 11 Studien als diagnostische treffsicherste präoperative Methode (Sensitivität 98,3%, Spezifität 99,4%, Genauigkeit 97,6%) [65]. Ein Vergleich der 3D-Sonographie und einer Office Hysteroskopie nach Spätaborten zeigte eine ähnliche diagnostische Sicherheit [66]. Mittels MRT gelang eine korrekte Subklassifikation in einer Metanalyse aus 12 Studien bei 85,8% [64]. Als primäre diagnostische Maßnahme sollte eine bildgebende Diagnostik mittels 3D-Sonographie angestrebt werden [60].

Diagnostische Kriterien sind die äußere Uteruskontur, die myometrane Wanddicke, die Fundusdicke, das Vorhandensein und die Ausprägung einer zentralen Funduseinziehung, die Form des Cavum uteri, Vorhandensein und Ausprägung einer zentralen Vorwölbung im Cavumdach, der Inter-Ostien-Abstand und der Cavumwinkel [67]. Die Abgrenzung zwischen einem septierten Uterus und einem bicorporalen Uterus definiert sich nach ESHRE/ESGE-Klassifikation aus der Vermessung der myometranen Fundusdicke und der Relation der Einziehung der äußeren Funduskontur bzw. der internen Vorwölbung des Cavumdaches. Sowohl die transvaginale 3D-Sonographie als auch ein MRT ermöglichen eine derartige Einschätzung. Die 3D-Sonographie weist eine hohe „interobserver“ Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit auf [68].

Für eine weiterführende Analyse mit Empfehlungen zur Diagnostik von angeborenen Uterusfehlbildungen verweisen wir auf die AWMF-Leitlinie "Weibliche genitale Fehlbildungen" (AWMF Registernummer 015/052; 03/2020).

3.3.1.2 Erworbene Fehlbildungen

Intrauterine Adhäsionen

Die verwendeten Klassifikationen intrauteriner Adhäsionen differieren zwischen 3 (mild-moderat–schwer) und vier Graden [69].

In zwei Übersichtsarbeiten zeigte eine Hysteroskopie (HSK) nach einem Abort in 19% (95% KI: 12,8–27,5%) [70] bzw. 22% (95% KI: 18,3–27%) [71] der Patientinnen intrauterine Adhäsionen.

Das Adhäsionsrisiko steigt mit der Zahl der Aborte und scheint im Zusammenhang mit der Häufigkeit einer Abortcürettage zu stehen [70]. Präventiv sollte daher individuell die Notwendigkeit einer Cürettage abgewogen werden. Diagnostisches Mittel der Wahl zum Ausschluss von intrauterinen Adhäsionen ist die HSK [72].

Myome

Nach der Lokalisation werden submuköse, intramurale und subseröse Myome unterschieden. Ihre detaillierte Einteilung erfolgt nach der FIGO-Klassifikation. Bei den submukösen Myomen unterscheidet man Grad 0 (gestielt, intrakavitär), Grad 1 (< 50% intramural) und Grad 2 (\geq 50% intramural) [73].

In einer Auswertung retro- und prospektiver Daten von Patientinnen mit WSA lag die Inzidenz submuköser Myome bei 2,6% (25/966) [74]. Intramurale Myome ohne submukösen Anteil verursachen keine signifikant höhere Abortrate (Relatives Risiko [RR] 1,24; 95% KI: 0,99–1,57) wie eine Meta-Analyse 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 [74]. Die Standarddiagnostik zur Beurteilung eines submukösen Myomanteils sind die 3D-Sonographie und die HSK [75].

Polypen

Inwieweit auch Polypen als intracavitäre Pathologie in Analogie zu den submukösen Myomen das Abortrisiko beeinflussen, ist unklar. Zu ihrer Diagnostik und Lokalisation wird eine 3D-Sonographie oder HSK empfohlen [75]. Eine diffuse Mikropolyposis (Polypen <1mm) findet sich häufig bei einer chronischen Endometritis [76].

Konsensbasierte Empfehlung 3-3.E11

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Konsensbasierte Empfehlung 3-3.E11

Zum Ausschluss einer Uterusfehlbildung, submuköser Myome und Polypen soll bei Frauen mit WSA eine 3D-Vaginalsonographie und/oder eine Hysteroskopie durchgeführt werden. Zum Ausschluss von intrauterinen Adhäsionen soll eine Hysteroskopie durchgeführt werden.

3.3.1.3 Spätabort

Auch Frauen mit Spätabort zwischen der 16. und 20. SSW weisen ein erhöhtes Wiederholungsrisiko auf. Ob es sich dabei um späte Formen von Frühaborten oder um ein eigenes Krankheitsbild handelt, ist allerdings unklar. Ein erhöhtes Risiko besteht nach vorherigen transvaginalen Operationen (Abruptio, Curettage, HSK), Konisationen oder Zervixrissen [77]. In einer dänischen Registerstudie mit Frauen mit Abort im 2. Trimester oder extremer Frühgeburt zwischen 16+0 und 27+6 SSW zeigte sich eine Rezidivrate von 7,3% im Gesamtkollektiv bzw. von 28% bei jenen Frauen, bei denen eine Verkürzung der Zervixlänge ultrasonographisch diagnostiziert wurde [78]. Bei Frauen nach einem Spätabort und erneuter Cervixinsuffizienz wird eine Cerclage empfohlen [79].

Da sich das Kollektiv mit Spätaborten phänotypisch und wahrscheinlich auch biologisch vom Kollektiv der Frauen mit WSA unterscheidet, wird in der vorliegenden Leitlinie auf die Thematik der wiederholten Spätaborte nicht weiter eingegangen.

3.3.2 Therapie anatomischer Faktoren**3.3.2.1 Angeborene Fehlbildungen**

Bei Uterus arcuatus, Uterus bicornis sowie Uterus didelphys ist eine operative Intervention nicht indiziert [57,80,81].

Mittlerweile überwiegen die Daten, dass bei Patientinnen mit WSA die operative Korrektur eines Uterus septus das Schwangerschaftsoutcome durch Reduktion der Abortzahl, Senkung der Frühgeburtsrate und Senkung der Totgeburten nicht verbessert [82]. 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 expektativem Management bei 106 Frauen über im Median 46 Monate verglichen. In dieser Studie konnte kein 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% CI 0.49–1.02) gefunden werden [83]. 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 Verhalten (n=40 initial, n=33 zum Studienende) randomisiert wurden [84]. Die LGR war in beiden Gruppen gleich, so dass die Autoren eine hysteroskopische Septumresektion zur Verbesserung der LGR nicht mehr empfehlen. Somit liegt nun wie in der letzten Cochrane-Analyse gefordert, eine

erste RCT zu LGR nach Septumresektion vor. Allerdings muss für die Interpretation der Daten berücksichtigt werden, dass in der multizentrischen Untersuchung (ursprünglich monozentrisch geplant) nur ein kleines Studienkollektiv über einen sehr langen Zeitraum (2010-2018) eingeschlossen wurde. Zudem kamen unterschiedliche diagnostischen Methoden zum Einsatz. Von 10 rekrutierenden Zentren waren 7 in den Niederlanden und jeweils ein Zentrum in UK, USA und im Iran, so dass von einem Unterschied in der Expertise der einzelnen Operateure aber auch von einem unterschiedlichen Management ausgegangen werden kann. Außerdem änderten sich im langen Studienverlauf wiederholt die Einschlusskriterien, sodass letztendlich 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 werden 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.	

3.3.2.2 Erworbene Fehlbildungen

Intrauterine Adhäsionen

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 [85]. Einige retrospektive Studien scheinen ein verbessertes reproduktives Outcome nach einer operativen HSK nachzuweisen [86,87]; kontrollierte randomisierte Studien fehlen.

Eine Meta-Analyse zur Prävention von Adhäsionen nach einer operativen HSK ergab keinen schlüssigen Beweis für die Effektivität der untersuchten Methoden (verschiedene Gele, Östrogene). Die Studiendaten zu mechanischen Optionen (intrauteriner Ballon, IUD) reichten für eine Meta-Analyse nicht aus [88]. Aus diesem Grunde kann keine Empfehlung für eine postoperative hormonelle Therapie nach hysteroskopischer Adhäsiole gegeben werden.

Obwohl sich die Datenlage bezüglich der intrauterinen Adhäsionen nicht geändert hat und weiterhin keine RCT vorliegen, haben sich die MandatsträgerInnen dieser Leitlinie

für eine Abschwächung der Empfehlung von „soll“ in „kann“ entschieden, da auf Grund der geringen Daten keine klare Empfehlung gegeben werden kann.

Konsensbasierte Empfehlung 3-3.E13	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit WSA und intrauterinen Adhäsionen kann eine hysteroskopische Adhäsioolyse zum Zweck der Abortprophylaxe angeboten werden.	

Myome

Die aktuelle Cochrane-Analyse zeigt keine signifikante Reduktion des Abortrisikos nach Myomenukleation (intramural: OR 1.33, 95% CI 0.26-6.78), submukös: OR 1.27, 95% CI 0.27-5.97) bei allerdings nur geringer Studienqualität [89]. Bei laparoskopischer Myomenukleation –insbesondere von transmuralen Myomen- ist jedoch die Rate von Uterusrupturen erhöht [90,91]. Auch für eine hysteroskopische Myomektomie von submukösen Myomen bei Frauen mit WSA findet sich in einer Cochrane Analyse von 2018 keine Evidenz (OR 1.54, 95%CI 0,47-5.00; p=0,47) [92]. Wegen des hohen Leidensdruckes der Patientinnen sowie der individuell oft unterschiedlichen Größe, Lage und Zahl der Myome wird jedoch die Durchführung aussagekräftiger prospektiv-randomisierter Studien auch künftig problematisch sein. In nur einer nicht-randomisierten Studie führte die Resektion submuköser Myome zu einer nicht-signifikanten Reduktion der Abortraten im 2. Trimester (5/13, 38.5% vs. 3/6, 50%) [93]. Bei Cavum-verdrängenden Myomen konnte nach hysteroskopischer Myomabtragung die Rate an Spätaborten von 21% auf 0% signifikant senken. Daraus resultierend stieg die LGR signifikant von 23% auf 52% [74].

Die Indikation für eine Myomenukleation kann bei Frauen mit WSA in Abhängigkeit von der Klinik (Hypermenorrhoe, Größe und Lage der Myome) gestellt werden.

Die Embolisation der Arteria uterina stellt keine Therapiealternative dar, da sie bei einer nachfolgenden Schwangerschaft das Abortrisiko erhöhen kann [94]. Eine relative neue Methode der Myomtherapie ist die Magnetresonanztomographie-gesteuerte fokussierte Ultraschalltherapie (MRguided FUS= MRgFUS) bzw. hoch fokussierte Ultraschalltherapie (MR-HIFU), die v.a. bei peri- und postmenopausalen Frauen eingesetzt wird. Mittlerweile gibt es auch einige publizierte Daten zu Schwangerschaften nach MRgFUS/MR-HIFU: die Arbeitsgruppe von Rabinovici hat 2010 eine LGR von 41% bei einer Spontanabortrate von 28% (elektive Schwangerschaftsabbruch in 11%) nach MRgFUS berichtet, die mittlere Dauer bis zum Eintritt der Schwangerschaft betrug 8 Monate nach dem Eingriff [95]. Eine andere Arbeitsgruppe hat ebenfalls vielversprechende Daten zu Schwangerschaft und Geburt nach MRgFUS/MR-HIFU mit einer durchschnittlichen Dauer bis zum Erreichen der

Schwangerschaft von 5,6 Monaten publiziert [96]. Allerdings sind die bisherigen Publikationen Fallberichte oder Kohortenstudien und RCTs liegen nicht vor – insbesondere nicht zu Frauen mit WSA, so dass aktuell keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden kann.

Wie bei der Empfehlung zu intrauterinen Adhäsionen hat sich die Leitlinienkommission aufgrund fehlender/neuer RCTs entschieden, die Empfehlung zur Therapie von Myomen abzuschwächen. Die aktuelle Datenlage bezüglich eines Vorteiles für die operative Entfernung von Myomen bei Frauen mit WSA ist sehr gering.

Konsensbasierte Empfehlung 3-3.E14	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit WSA und submukösen Myomen kann eine operative Resektion zum Zweck der Abortprophylaxe angeboten werden.	

Polypen

Es finden sich keine randomisierten Studien zum Effekt einer HSK bei Frauen mit Endometriumpolypen oder intrauterinen Synechien [92]. Eine Meta-Analyse zeigte, dass die hysteroskopische Resektion im Ultraschall darstellbarer intrauteriner Polypen vor einer intrauterinen Insemination die klinischen Schwangerschaftsrate steigern kann [97]. Ob Polypen generell oder ab einer bestimmten Größe das Abortrisiko beeinflussen bzw. ihre Resektion dieses senkt, ist bis dato unklar. Etwa ¼ der Polypen (insbesondere <1cm) bilden sich innerhalb eines Jahres spontan zurück [98]. Gibt es keine andere Erklärung für die WSA kann die Resektion persistierender Polypen erwogen werden.

Daher hat sich die Leitlinienkommission auch bei dieser Empfehlung entschieden, sie abzuschwächen, da keine neuen Studien publiziert wurden und der Vorteil einer Polyp-Entfernung bei WSA bezüglich der LGR nicht nachgewiesen ist.

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

Die Bedeutung mikrobiologischer Einflussfaktoren auf das rezidivierende Abortgeschehen wird kontrovers diskutiert. Vaginale Dysbiosen aufgrund von bakteriellen, viralen oder parasitären Infektionen können zu einem vorzeitigen Blasensprung, einem Spätabort und einem Amnioninfektionssyndrom bzw. Frühgeburt oder Spätabort führen. Hierbei handelt es sich jedoch meist um ein sporadisches Geschehen. Nachfolgend ist die aktuelle Datenlage zum Zusammenhang zwischen verschiedenen Infektionen und sporadischen Aborten dargestellt (**Tabelle 10**) [99].

Tabelle 10: Infektionserreger und ihre Assoziation mit sporadischen Aborten.
(nach [99])

	Bakterien	Viren	Protozoen
Assoziiert mit Aborten	<ul style="list-style-type: none"> ➔ Bakterielle Vaginose (incl. Mycoplasmen hominis und Ureaplasma urealyticum) ➔ Brucellose ➔ Syphilis 	<ul style="list-style-type: none"> ➔ Cytomegalie ➔ Denguefieber ➔ HIV ➔ Röteln 	<ul style="list-style-type: none"> ➔ Malaria
Schwache oder keine Daten für eine Assoziation mit Aborten	<ul style="list-style-type: none"> ➔ Coxiella burnetii ➔ Mycoplasma genitalium 	<ul style="list-style-type: none"> ➔ Adenoviren ➔ Bocavirus ➔ Hepatitis C 	keine
Widersprüchliche Daten für eine Assoziation mit Aborten	<ul style="list-style-type: none"> ➔ Chlamydia trachomatis 	<ul style="list-style-type: none"> ➔ Humanes Papillomavirus ➔ Herpes simplex-Virus I und II ➔ Parvovirus B19 ➔ Polyomavirus BK ➔ Hepatitis B 	<ul style="list-style-type: none"> ➔ Toxoplasma gondii

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 +++

Konsensbasierte Empfehlung 3-4.E16

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

3.4.1.1 Chronische Endometritis

Allerdings findet sich bei 7% bis 67% ansonsten symptomloser Frauen mit WSA sowie bei 30% bis 66% der Frauen mit wiederholtem Implantationsversagen eine chronische Endometritis, nachgewiesen durch Plasmazellen im Endometriumbiopsat [100-104]. Der immunhistochemische Nachweis von Plasmazellen mit einem Antikörper gegen das Plasmazell-spezifische Antigen CD138 ist konventionellen Hämatoxylin-Eosin-Färbungen deutlich überlegen [105].

Es wurde 2001 von Bayer-Garner et al. [106] gezeigt, dass in allen Endometrium-Biopsien von Patientinnen mit chronischer Endometritis (n=18, Diagnose zunächst mittels klassischer histologischer Untersuchung) Plasmazellen detektierbar, aber bei allen Kontroll-Biopsien von Patientinnen mit dysfunktionellen Uterusblutungen (n=25) nicht nachweisbar waren. Gemäß dieser Studie würde bereits jegliche Präsenz von Plasmazellen auf eine chronische Endometritis hinweisen. Es sollte jedoch ein Toleranzbereich akzeptiert werden, wie z.B. von Johnston-MacAnanny vorgeschlagen (Grenzwert >1 Plasmazelle/High Power Field (HPF) bei 400-facher Vergrößerung [100] bzw. eine eindeutige Anzahl/Fläche (unabhängig von Mikroskop-definierten Gesichtsfeldern) bestimmt werden, um die Prävalenz nicht zu überschätzen [107]. Eine aktuelle Meta-Analyse von 12 Studien beziffert die Prävalenz einer chronischen Endometritis bei Frauen mit WSA mit 29,67% (95% CI 20,81-38,53; P> 0,0001) [108]. Nach antibiotischer Erstlinientherapie kann eine Heilungsrate von ca. 90% erreicht werden [108]. 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 (mit Hilfe einer immunhistochemischen Untersuchung des Plasmazell-spezifischen Antigens CD138) durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3-4.E18

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Konsensbasierte Empfehlung 3-4.E18

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

3.4.1.2 Mikrobiomdiagnostik

Reproduktionsmedizinisch sind die Mikrobiomata von Vagina, Uterus (Endometrium) und ggf. Trophoblasten (Plazenta) von Interesse. Es ist davon auszugehen, dass hier z.T. deutliche Unterschiede bestehen [109,110]. Seit Identifikation der Laktobazillenspezies als dominierende vaginale Population hat sich das Bild erheblich differenziert. Derzeit werden 5 verschiedene „Community State Types“ (CST) des vaginalen Mikrobioms unterschieden/diskutiert [111,112]: CST I, v.a. *L. crispatus*, CST II, v.a. *L. gasseri*, CST III, v.a. *L. iners*, CST IV, kaum Laktobazillen, viele andere Spezies, aber keine Infektion („Diversivität“), CST V, v.a. *L. jensenii*. Von Bedeutung ist, dass z.T. große ethnische Unterschiede bestehen, aber auch in Hinblick auf Umweltfaktoren und sexuelle Praktiken [113,114].

Frauen mit einem normalen vaginalen Mikrobiom haben ein um 75 % niedrigeres Risiko für eine Frühgeburt (vor der 35. SSW) als solche mit einem auffälligen [115], wobei gerade im Hinblick auf die CST-Gruppe IV schwer zu definieren ist, wo die Grenze zur Normalität liegt [112]. Dennoch impliziert eine fehlende Dominanz der Laktobazillen generell schon ein hohes Frühgeburtsrisiko [116,117].

Ein abnormales vaginales Mikrobiom, v.a. CST IV oder im Sinne einer bakteriellen Vaginose (BV) führt zu einer signifikant verminderten Schwangerschaftsrate bei IVF/ICSI Behandlungen (prospektive Multicenterstudie [118]). Fehlt ein Laktobazillenspezies-dominiertes Endometrium, dann nimmt die Wahrscheinlichkeit einer Implantation nach einem Embryotransfer ebenfalls signifikant ab, die Wahrscheinlichkeit eines Abortgeschehens hingegen zu (prospektive, fallkontrollierte Studie mit vaginalem und endometrialem Mikrobiom [119]); ebensolche Ergebnisse im Hinblick auf das vaginale Mikrobiom alleine [120]. Zu einem nahezu gleichen Ergebnis kommt eine aktuelle prospektive Multicenter-Beobachtungsstudie auf der Basis des endometrialen Mikrobioms [121]. Restituiert man mittels Antibiotika/Laktobazillenapplikation eine zuvor nicht bestehende Laktobazillendominanz ergeben sich hingegen keine Unterschiede in den Schwangerschaftsraten (prospektive, fallkontrollierte Studie [122]).

In einer prospektiven, fallkontrollierten Studie verglichen Al-Memar et al. [123] das vaginale Mikrobiom im 1. Trimenon von Patientinnen mit einer Abortivschwangerschaft mit Patientinnen, bei denen die Schwangerschaft intakt war. Bei den Abortivschwangerschaften war der Laktobazillenanteil signifikant vermindert und Erreger der CST-Gruppe IV („divers“) vermehrt. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt

die ebenfalls prospektive, fallkontrollierte Studie von Tao Fan et al. [124] (vaginales Mikrobiom bei natürlichem versus induziertem Abort), wobei das Auftreten von Pseudomonaspezies als besonders problematisch definiert wird. In einer ebenfalls prospektiven Fallkontrollstudie zum endometrialen Mikrobiom zeigten Vaughn et al. [125], dass WSA-Patientinnen eine deutlich geringere Konzentration an Laktobazillenspezies und eine erhöhte Diversität aufweisen (wie in CST IV). Zudem schätzen sie diese Diagnostik als hilfreich bei der Bestimmung der CD138-Plasmazellen ein. Eine Korrelation mit dem Grad der chronischen Endometritis sieht auch die prospektive, fallkontrollierte Studie zum wiederholtem Implantationsversagen (RIF) im IVF-Programm: bei einer ausgeprägten chronischen Endometritis finden sich in der endometrialen Flüssigkeit (Pipelle) signifikant weniger Laktobazillenspezies, dafür deutlich vermehrt Staphylokokken- und Streptokokkenspezies sowie Enterobacteriaceae [126].

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

Im Rahmen einer Schwangerschaft sollte bei Verdacht auf eine vaginale Infektion eine adäquate Abklärung und Therapie erfolgen [127,128], da Infektionen zu einem späterem Schwangerschaftszeitpunkt zu einer Zervixinsuffizienz, einem vorzeitigen Blasensprung oder einem Amnioninfektionssyndrom führen können, was in einer Frühgeburt oder einem Spätabort resultieren kann.

Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie (n=485) konnte zeigen, dass die Behandlung einer nachgewiesenen bakteriellen Vaginose zwischen der 12. und 22. SSW mittels Gabe von Clindamycin (300 mg 2x täglich per os, über 5 Tage) die Inzidenz von Aborten im 2. Trimester bzw. Frühgeburten signifikant reduziert [129].

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 [100]. Eine Meta-Analyse von 12 Studien zeigte bei Patientinnen, welche nach Diagnose einer chronischen Endometritis antibiotisch therapiert wurden einen Therapieerfolg von 87.9% [108]. Erfolgt keine Therapie, sind in circa 90% der Fälle weiterhin Plasmazellen nachweisbar, die spontane Heilungsrate ist also gering [130,131]. Nach der Therapie wurde ein Anstieg der LGR um 19% beschrieben [132]. Auch die Ergebnisse der Metaanalyse von Pirtea stützen das Konzept, dass eine

Antibiotikabehandlung eine vielversprechende therapeutische Option zur Verbesserung der LGR bei Frauen mit WSA und chronischer Endometritis darstellt [108]. Prospektive randomisierte kontrollierte Studien zur Bestätigung dieser Ergebnisse fehlen jedoch bislang.

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 habitueller Aborte diskutiert. Nach heutiger Kenntnis stellt die Lutealininsuffizienz 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 [133]. Aus den genannten Gründen wird eine routinemäßige Ovulationskontrolle bei Frauen mit einer Eumenorrhoe nicht empfohlen [134,135]. Zyklusstörungen reduzieren als Sterilitätsfaktor die Konzeptionschancen, aber ein kausaler Zusammenhang zu wiederholten Aborten ist nicht nachgewiesen.

3.5.1.2 PCO-Syndrom

Ein PCO-Syndrom (PCOS) geht oft mit einem erhöhten BMI einher. Dessen Relevanz wird im Kapitel 3.1.6 diskutiert.

Für die Diagnose eines PCOS müssen mindestens zwei der drei folgenden, sogenannten Rotterdam-Kriterien [136] erfüllt sein:

- Oligoamenorrhö/Amenorrhoe,
- Hyperandrogenismus oder Hyperandrogenämie,
- polyzystische Ovarien im Ultraschall.

Andere Ursachen für eine Oligomenorrhoe wie z.B. eine Hypothyreose oder eine Hyperprolaktinämie oder für eine Hyperandrogenämie wie z.B. ein adrenogenitales Syndrom müssen ausgeschlossen sein.

Diese im Jahr 2004 publizierten Kriterien wurden in der 2018 erschienenen PCOS Leitlinie der European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE, ausführlich beschrieben und aktualisiert.

Als Oligomenorrhoe wird eine Menstruation alle 35-90 Tage definiert. Wichtig zu wissen ist, dass ein regelmäßiger Menstruationszyklus bei 95% der Adolescenten erst innerhalb von 3 Jahren und bei 5% erst innerhalb von 5 Jahren nach der Menarche erreicht wird [137]. Diese Zyklusunregelmäßigkeiten dürfen nicht fälschlicherweise als ein diagnostisches Kriterium für ein PCOS bewertet werden.

Ein Hyperandrogenismus ist durch mindestens einen der folgenden klinischen Befunde definiert: Hirsutismus, Akne oder Alopezie. Die ESHRE-Leitlinie empfiehlt die Anwendung des modifizierten Ferriman-Gallwey-Scores mit einem Cut-off-Wert für einen abnormen Hirsutismus von ≥ 4 bis 6 Punkten [138].

Häufig besteht auch eine Hyperandrogenämie. Zur Androgenbestimmung im Serum sollte nicht das freie Testosteron, sondern das Gesamttestosteron, das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) oder der freie Androgenindex (FAI) bestimmt werden. Da Testosteronmessungen sehr störfällig sind, sind hochwertige Assaysysteme, bestenfalls die Flüssigkeits-Chromatografie-Massen-Spektrometrie, zur Hormonbestimmung anzuwenden. Sekundär sollten Androstendion und Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S) als adrenales Androgen im Serum bestimmt werden. Die Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva beeinflusst durch die Erhöhung von SHBG den Androgenspiegel, sodass für eine zuverlässige Diagnostik hormonelle Kontrazeptiva für mindestens 3 Monate abgesetzt werden sollten.

Die sonographischen Kriterien in der PCOS-Diagnostik wurden auch durch die technischen Verbesserungen des Ultraschalls verschärft: Polyzystische Ovarien definieren sich durch folgende Kriterien: mindestens ein Ovar ≥ 20 antrale Follikel oder ein Ovarvolumen von ≥ 10 ml. Für die Diagnose ist ausreichend, wenn dieser Befund unilateral nachgewiesen ist.

Gemäß einer Studie von Kristensen et al., 2010 zeigen etwa 70% der Adolescentinnen eine polyzystische Ovarmorphologie. Aufgrund dessen wird inzwischen empfohlen, den Ultraschallbefund für die Diagnostik eines PCOS erst ab 8 Jahren nach der Menarche heranzuziehen [139].

Das PCOS geht gemäß einer Metanalyse mit einer gut 3-fach häufigeren Wahrscheinlichkeit für ein metabolisches Syndrom einher (OR 3.35; 95% CI: 2.44-4.59) [140].

In einer Studie wurden 368 Frauen mit einem PCOS im Alter von 18 bis 41 Jahren und mit einem BMI zwischen 19 und 65 kg/m² auf diagnostische Kriterien für ein metabolisches Syndrom untersucht [141]. Folgende prozentuale Häufigkeiten für eines der Kriterien eines metabolischen Syndroms und damit für endokrine, metabolische und physiologische Pathologien wurden festgestellt:

- Hüftumfang > 88cm: 78%

- HDL-Cholesterol < 50mg/dl: 65%
- Triglycerid-Konzentration ≥ 150mg/dl: 32%
- Systolischer Blutdruck ≥ 130 mm Hg oder diastolischer Blutdruck ≥ 85mm Hg: 21%
- Nüchtern-Blutzuckerwerte: ≥ 110mg/dl: 5%.

Die Frage, ob das PCOS per se kausal zu einem erhöhten Abortrisiko führt, ist nach der Studienlage nicht beantwortbar, da unter dem Krankheitsbegriff eine überaus heterogene Klientel subsummiert ist, die in unterschiedlichen Konstellationen Faktoren wie eine Hyperandrogenämie, metabolisches Syndrom mit Insulinresistenz etc. bzw. eine Adipositas aufweisen kann.

Eine Meta-Analyse von 30 Studien beschrieb in IVF-Zyklen bei PCOS-Patientinnen ein signifikant höheres Abortrisiko als bei Frauen ohne diese Erkrankung (OR 1,41, 95% CI 1,04-1,91, P < 0,01) [142]. In einer anderen Meta-Analyse von Patientinnen mit wiederholten Aborten lag umgekehrt in 14,3% ein PCOS vor (95% CI 6,2-24,9) [143].

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

Eine umfangreiche Kohortenstudie (n = 1 062 862) zeigte, dass bei einer Hyperthyreose (n = 5229) das Abortrisiko sowohl bei einer Diagnose vor der Schwangerschaft (HR 1,28, 95% KI 1,18-1,40) als auch bei einer thyreostatischen Therapie in der frühen Schwangerschaft (HR 1,18, 95% KI 1,07-1,31) erhöht war. Eine mögliche Abhängigkeit zur Schwere der Hyperthyreose bzw. zum Ausmaß der thyreostatischen Therapie wurde nicht untersucht [144].

Hinsichtlich einer Hypothyreose sind die Empfehlungen in der Literatur, vor allem aufgrund der teilweise niedrigen Studienqualität, uneinheitlich. Die Guideline der American Thyroid Association (ATA) empfiehlt bei Frauen vor einer assistierten Reproduktion einen TSH < 2,5 mIU/l [145]. Allerdings ist festzuhalten, dass der Grenzwert von 2,5 mIU/l nur darauf beruht, dass in 2 randomisierten Studien [Abdel Rahman et al. 2010; Kim et al. 2011] Frauen mit einer Infertilität und einer TSH-Konzentration > 4,5 mIU/l bzw. > 4,2 mIU/l durch die Senkung der TSH-Konzentration auf < 2,5 mIU/l eine höhere Schwangerschaftsrate (SSR) aufwiesen. Der Schwellenwert

von 2,5 mIU/l wurde für die Studien definiert, entbehrt aber einer wissenschaftlichen Evidenz. Somit ist es unklar, ob nicht ein höherer Schwellenwert angesetzt werden könnte. Kontrovers diskutiert wird auch, ob erhöhte Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-Ak) allein oder in Kombination mit einem erhöhten TSH das Abortrisiko beeinflussen können.

In einer Meta-Analyse zeigte sich eine Korrelation zwischen den TPO-Ak per se und wiederholten Aborten. TPO-Ak pos. Frauen wiesen tendenziell höhere TSH-Werte auf [146]. Eine auf der Basis von Beobachtungsstudien erstellte Meta-Analyse beschrieb keine Assoziation zwischen einer subklinischen Hypothyreose und WSA, aber zwischen einer Autoimmunität und WSA. Eine Therapie mit L-Thyroxin zeigte aber keinen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf. Die Autoren empfahlen ein Screening und die Therapie der Hypothyreose, aber kein Schilddrüsen-Ak-Screening. Sie wiesen zur weiteren Klärung auf die dringliche Notwendigkeit prospektiver und randomisierter Studien hin, um Empfehlungen zur Therapie der subklinischen Hypothyreose geben zu können [147].

In einer weiteren Meta-Analyse randomisierter kontrollierter Studien wurde explizit der Frage nachgegangen, ob die Therapie mit L-Thyroxin bei positiven TPO-Ak den Schwangerschaftsverlauf beeinflusst. Die Medikation verbesserte das Schwangerschaftsoutcome nicht [148].

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 Hypothyreose [149].

Dies unterstützt auch eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 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 [150]. Weder die Abortrate noch die LGR wurden durch die Therapie beeinflusst. Dies galt auch für Frauen mit ≥ 3 vorherigen Aborten. Allerdings entwickelten 10% dieser Frauen in der Schwangerschaft einen pathologischen Schilddrüsenfunktionstest [151].

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 Progestagenen im 1. Trimenon sind kontrovers und befassen sich vorwiegend 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 anderen Gründen medizinisch sinnvoll (siehe S3-Leitlinie Gestationsdiabetes, AWMF-Leitlinie 057/008) [152].

Wahrscheinlich haben auch die dem PCOS zugrundeliegenden endokrinen und metabolischen Veränderungen einen Einfluss auf das Abortrisiko.

Eine 2009 publizierte Metaanalyse mit 17 randomisiert kontrollierten Studien konnte keinen Effekt einer Metformingabe auf das Abortrisiko bei sporadischen Aborten zeigen [153]. Eine kleinere 2002 publizierte retrospektive Studie mit 96 Patientinnen zeigte hingegen eine deutliche Reduktion der Abortraten unter einer Metformintherapie [154]. Ein leicht geringeres Abortrisiko wurde in einer 2021 publizierten nationalen Populations-basierten Studie in Taiwan mit 1926 PCOS-Patientinnen unter einer Metformintherapie gezeigt [155].

Insgesamt kann bei der aktuellen Datenlage keine Empfehlung zur Anwendung von Metformin gegeben werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3-5.E24	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit WSA, einem PCOS und damit einhergehenden endokrinen 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, grundsätzlich 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 [1,156-158]. Nach jetzigem Erkenntnisstand ist höchstens eine mittelbare Beeinflussung über Verhaltensänderungen der Schwangeren (wie z. B. Einnahme von Genussgiften oder Mangelernährung) zu vermuten [159], [159] vermutlich ebenso ihres Partners [1]. Die in der älteren psychosomatischen Literatur genannten Erklärungsmodelle für Spontanaborte bzw. WSA sind entweder aufgrund ihrer theoretischen Vorannahmen einer empirischen Überprüfung nicht zugänglich oder sie sind bisher nicht repliziert worden [160]. Die psychischen Auswirkungen von WSA sollten hingegen nicht unterschätzt werden [161-163].

In der Regel lösen Spontanaborte und WSA bei betroffenen Frauen und ihren Partnern Trauerprozesse aus, deren Intensität und zeitliche Abläufe individuell sehr verschieden sein können [164]. In einer dänischen Vergleichsstudie zwischen Frauen mit WSA und Frauen in Familienplanung wurde bei 8% der Frauen mit WSA eine moderate bis schwere Depression diagnostiziert (im Vergleich zu 2% in der Vergleichsgruppe [16]). Einer englischen Studie zufolge konnte klinisch relevante Depressivität bei ca. 17% und Ängstlichkeit bei ca. 21% der Patientinnen festgestellt werden [165]. Im Vergleich mit einer Gruppe von Frauen ohne wiederholte Aborte in zwei iranischen Studien war die Lebensqualität bei Frauen mit WSA in fast allen Bereichen deutlich eingeschränkt [166] bzw. die psychologische Symptomatik vielfach erhöht [167]. Ein niedriges Bildungsniveau der Patientin mit WSA scheint ein erhöhtes Risiko für Depressivität und Ängstlichkeit darzustellen [167-170].

Im Allgemeinen ist mit einer deutlichen Abnahme der Trauer nach spätestens 6 Monaten zu rechnen, wobei aber auch Verläufe bis zu einem Jahr zu beobachten sind [171,172]. Eine Unterscheidung in „richtiges“ oder „falsches“ Trauern ist dabei nicht sinnvoll, da die Verläufe interindividuell sehr unterschiedlich ausfallen können.

Das Konzept der pathologischen oder komplizierten Trauer bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Trauer das individuelle Leben über einen längeren Zeitraum zentral dominiert und die üblichen Stufen des Trauerprozesses nicht erkennbar sind [173]. Komplizierte Trauer kann in Einzelfällen in eine reaktive Depression übergehen (mit Symptomen wie quälende Schuldgefühle, zwanghaftes Grübeln über die Ursachen der WSA, Antriebs- und Schlafstörungen, sozialer Rückzug). Bei der Verdachtsdiagnose einer depressiven Entwicklung ist die Hinzuziehung eines (ärztlichen oder psychologischen) Psychotherapeuten zur Abklärung der weiteren Behandlungsbedürftigkeit der betroffenen Patientin/Paare notwendig.

Aus psychischer Sicht prognostisch günstig sind für einen gelungenen Trauerprozess eine unterstützende Partnerschaft und ein vorhandenes soziales Netzwerk sowie ein aktiv-konfrontativer Umgang mit den Aborten bzw. WSA [174], ungünstig hingegen eine depressive und mit Schuldgefühlen assoziierte Verarbeitung [175]. Ungewollte

Kinderlosigkeit und psychische Vorerkrankungen der Frauen gelten als Risikofaktoren [176]. Für den (routinemäßigen) Einsatz von Screening-Fragebögen zur Identifikation diesbezüglicher Risikofaktoren gibt es noch keine empirische Evidenz. Das Vorhandensein von Kindern mindert allerdings nicht notwendigerweise die negativen emotionalen Auswirkungen des Schwangerschaftsverlustes [165,177].

Ängstlichkeit, Trauer und Depressivität kommen bei Frauen nach WSA in den ersten Monaten nach einem Abort häufiger vor als bei Frauen nach singulärem Spontanabort (und nach zwei Aborten [168]). Ein linearer Zusammenhang von Aborthäufigkeit und psychischer Belastung ist allerdings nicht immer zu beobachten [178]. Generalisierbare Aussagen über das emotionale Erleben der Partner von Frauen mit WSA liegen noch nicht vor [1,179]. Es gibt aber Hinweise auf Beeinträchtigungen des psychischen Wohlbefindens (Ängstlichkeit, Depressivität) und der Sexualität der betroffenen Männer [180], weshalb ein paarorientiertes Beratungsangebot bei WSA vorgehalten werden sollte [181]. So zeigte eine Studie an 90 Paaren, dass ca. 20% der Männer nach WSA ein erhöhtes Risiko für Depressivität aufwiesen (im Vergleich zu ca. 52% bei den Frauen) und sowohl die Frauen als auch die Männer in dieser Studie über eingeschränkte soziale Unterstützung berichteten (ca. jeweils 30% in der Stichprobe) [174].

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

Das im Zusammenhang mit WSA oft genannte Konzept des „Tender loving care (TLC)“ geht auf zwei Veröffentlichungen von Stray-Pedersen und Stray-Pedersen [182,183] zurück. In einer Gruppe von 37 Frauen mit WSA, die – neben wöchentlichen Untersuchungen und dem Verweis auf körperliche Schonung (einschließlich Bettruhe und Koitusverbot) – mit „optimaler psychischer Unterstützung“ behandelt wurden, wurden bei 32 Frauen Geburten erzielt, im Vergleich zu 8 von 24 unbehandelten Frauen einer Vergleichsgruppe [182]. Das ASRM Practice Committee weist darauf hin, dass es sich nicht um eine Kontrollgruppe gehandelt hatte, da die Zuteilung zur TLC- bzw. zur Vergleichsgruppe aufgrund des Wohnortes der Patientinnen erfolgte und Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich Lebensstilfaktoren, sozialer Unterstützung sowie anderer psychologischer Variablen unbekannt waren [4]. Im Sinne der evidenzbasierten Medizin fehlt dem Konzept der TLC als Intervention zur Abortprophylaxe also eine wissenschaftliche Validierung mittels randomisierter kontrollierter Studien [2,184].

Auch zwei andere Studien, die im Zusammenhang mit „supportive care (SC)“ aufgeführt werden, sind bisher nicht repliziert worden. Bei Clifford et al. [185] war „supportive care“ als wöchentliche Ultraschallkontrollen der Schwangerschaft definiert, bei Liddell et al. [186] wurden zusätzlich dazu „stressreduzierende Physiotherapie“ und ein „Entspannungstonband“ angeboten.

Eine Replizierung dieser Studien zum TLC bzw. SC erscheint aufgrund der vagen Interventions- und Stichprobenbeschreibungen kaum möglich. Da in den genannten drei Studien die Abortrate in der TLC- bzw. SC-Gruppe mit 14 bis 26% nahezu identisch mit der Abortrate der Allgemeinbevölkerung ist, kommen Saravelos & Li in ihrem Review zu einer negativen Bewertung des TLC-Konzeptes [187]. Aufgrund der vagen Beschreibungen des Konzeptes kann die tatsächliche Anwendung von TLC im klinischen Alltag nicht eingeschätzt werden [188].

Obwohl verschiedene psychotherapeutische Ansätze beim WSA beschrieben werden [189,190], ist die Effektivität psychologischer Interventionen nach Fehlgeburt in Bezug auf die Verbesserung des psychischen Wohlbefindens der betroffenen Frauen bei systematischer Evaluierung insgesamt umstritten [184,191].

Nach den NICE-Guidelines und der ESHRE-Guideline überwiegen allerdings die Vorteile zusätzlicher psychologischer Unterstützungsangebote die möglichen (potenziellen) Risiken, da von einer Selbstselektion der betroffenen Frauen bezüglich der Nutzung solcher (freiwilligen) Angebote ausgegangen werden kann [192].

Ein durchgängig empathischer und entlastender Umgang mit der Patientin (und ihrem Partner [193]) 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 [194] und von Professionellen empfohlen [192,195,196]. Insbesondere werden ein ernstnehmendes, zuhörendes, verständnisvolles und empathisches Gesprächsverhalten von Seiten der/s Ärztin/Arztes sowie Informationen zum weiteren Verlauf und Erfragen möglicher emotionaler Bedürfnisse erwartet [1,194]. Während einer Folgeschwangerschaft sollte zudem auch eine hochfrequente Kontaktaufnahme (physisch, telefonisch, online) durch die Patientin mit WSA niedrigschwellig möglich sein. Eine prophylaktische stationäre Aufnahme der Patientin bei einer Folgeschwangerschaft ist aus psychologischer Sicht weder notwendig noch von den Patientinnen generell erwünscht (mit der Ausnahme ethnischer Minderheiten, [194]).

Bei Bedarf ist an eine Vermittlung in eine psychosoziale professionelle Trauerbegleitung zu denken, z. B. zur Unterstützung der Patientin (des Paares) mit Trauer Ritualen („Moses Körbchen“, „Schmetterlingsbriefe“). Abschiedsrituale, ein Ort der Erinnerung und das Erlebnis einer Gemeinschaft von Mittrauernden helfen bei der Verarbeitung um das verlorene Kind. Von daher sollten Betroffene mit WSA das Angebot erhalten und dazu ermutigt werden, ihre „Sternenkinder“ auch ohne Bestattungspflicht zu bestatten und öffentlich zu betrauern [197].

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

3.7.1 Diagnostik immunologischer Faktoren

3.7.1.1 Alloimmunologische 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 [198-201].

Eine Aktivierung des Immunsystems (insbesondere der TH1-Antwort) wird mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für WSA assoziiert [128,202-206]. Nicht eindeutig belegt ist, dass eine Erhöhung des TH1/TH2-Quotienten bzw. des T4/T8-Indexes zu einem erhöhten Risiko für Aborte führt [207], wenngleich einige Studien einen Zusammenhang aufzeigen [128,203,208-211]. Berücksichtigung finden zudem u.a. die Analyse der (proinflammatorischen) TH 17- Immunantwort [212-214], der regulatorischen T-Zellen [212,215-217], der dendritischen Zellen [218], der TNF- α -Sekretion bzw. weiterer Zytokine [219,220] z.B. im Lymphozytenstimulationstest bzw. durch die Bestimmung verschiedener microRNS [212,221-225]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit idiopathischen WSA im peripheren Blut eine signifikant höhere Konzentration aktivierter CD3+DR+, CD4+DR+ und CD8+DR+ Lymphozyten aufweisen als gesunde Kontrollen [226,227]. Auch wenn einzelne Studien z.T. hochsignifikante Ergebnisse liefern, ist bislang nicht geklärt, welche Wertigkeit die einzelnen immunologischen Parameter besitzen, weswegen sie für ein generelles immunologisches Screening bei WSA nicht empfohlen werden.

Immunologische Veränderungen können zudem einen Hinweis auf das Vorliegen von Autoimmunerkrankungen wie z. B. der primären chronischen Polyarthrit, der Colitis ulcerosa oder der Multiplen Sklerose geben. Bei klinischen und/oder laborchemischen Auffälligkeiten sollten daher die jeweiligen Fachdisziplinen (Rheumatologie/Gastroenterologie bzw. Neurologie) hinzugezogen werden.

Daneben werden Auffälligkeiten der natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), welche sowohl im peripheren Blut (periphere NK-Zellen, pNK-Zellen) als auch im Endometrium (uterine NK-Zellen, uNK-Zellen) detektiert werden können, als möglicher Angriffspunkt für immunologische Therapien diskutiert [200,228,229].

Bei den NK-Zellen bestehen erheblich funktionelle Unterschiede: pNK weisen überwiegend zytotoxische Eigenschaften auf, wohingegen uNK, wenig zytotoxisch und stark Zytokin-bildend sind und vorwiegend regulatorische Funktionen innehaben [230,231]. NK-Zellen spielen eine zentrale Rolle beim Umbau der Spiralarterien. Auch wenn Hinweise für einen möglichen Austausch zwischen pNK- und uNK-Zellen bestehen, ist eine direkte Korrelation nicht nachzuweisen, so dass diese beiden Immunzellen als separate Marker gelten [232-238].

Eine Erhöhung der uterinen und peripheren NK-Zellen wird mit Fehlgeburten, Hypertonie, Präeklampsie und fetaler Wachstumsrestriktion assoziiert [239-242]. Mehrere Studien weisen auf eine Erhöhung der pNK-Zellen bei Patientinnen mit WSA im Vergleich zu gesunden Kontrollen hin [238,243-245]. Die Ergebnisse einer Metaanalyse bestätigen dies [236]. Aktuelle Studien weisen zudem auf einen möglichen Einfluss einer Lebendgeburt auf die Konzentration der pNK-Zellen und damit Unterschiede zwischen primären und sekundären WSA hin [246-249].

Hinsichtlich der uNK-Zellen ist die Datenlage uneinheitlicher, was aufgrund der Unterschiede der angewandten diagnostischen Methodik (Immunhistochemie vs. Durchflusszytometrie) bei den einzelnen Studien bedingt sein kann [207,250-257]. Aktuelle Studien weisen auf eine signifikante Erhöhung der uNK-Zellen bei Patientinnen mit idiopathischen WSA im Vergleich zu gesunden Kontrollen hin [254,257,258]. Ebenso zeigten sich uNK-Zellen, welche IL-22 produzieren (sogenannte NK22-Zellen) bei idiopathischen WSA Patientinnen erhöht im Vergleich zu Patientinnen mit idiopathischer Sterilität [256].

Neben der quantitativen Analyse der uNK-Zellen sowie der pNK-Zellen besteht mit dem NK-Toxizitätstest die Möglichkeit, die zytotoxische Funktion der peripheren NK-Zellen zu untersuchen (NK-Toxizitätstest). Studien weisen auch hier auf einen Zusammenhang mit einem gestörten Schwangerschaftsverlauf hin [209,259-264]. Letztendlich bleibt derzeit jedoch unklar, inwieweit ein Zusammenhang zwischen pNK-Zellen, uNK-Zellen und dem NK-Zytotoxizitätstest hergestellt werden kann, sodass zunächst weitere Studien abgewartet werden müssen.

Das (paternale) HLA-C interagiert hauptsächlich mit den killerimmunglobulin-ähnlichen Rezeptoren (KIR) der NK-Zellen. Der Genotyp der KIRs und ihre Expression sind sehr variabel. NK-Zellen können aktiviert (S-Rezeptor-Subtyp) oder gehemmt werden (L-Rezeptor-Subtyp). Bestimmte Genotypen scheinen in Kombination mit bestimmten HLA-C-Gruppen (Gruppe 2) oder einer HLA-C-Identität mit einer höheren Rate an fetalen Wachstumsrestriktionen, Präeklampsien und Aborten assoziiert zu sein [265-274]. Möglicherweise ist nicht das Fehlen einzelner, insbesondere inhibierender, sondern von mehreren aktivierenden KIRs, von Bedeutung [272,275-277].

Zudem gibt es Hinweise auf die Bildung von HLA-C-Antikörpern bei WSA-Patientinnen [278,279].

Eine erhöhte Abortwahrscheinlichkeit wurde in mehreren Studien für bestimmte HLA-Klasse-II-Gruppen wie z.B. DRB1 -03, -04, -07, -15, DQA1-Antigene, DQB1 -05:1, -05:02 und DQ2/DQ8-Antigene beschrieben [280-292] und in einer Übersichtsarbeit zusammengefasst [293]. Auch hier ist die Datenlage begrenzt, so dass derzeit kein Einsatz in der Routine empfohlen wird.

Das HY-Antigen, welches die Synthese von Antikörpern gegen Proteine dieses Genkomplexes induzieren kann, wird bei etwa 30% aller Frauen nachgewiesen [294]. Diese könnten insbesondere bei sekundären WSA und dem Vorhandensein besonderer HLA-II Allele (sogenannte HY-restricting HLA class II alleles) von Bedeutung sein, wenn

das erstgeborene Kind männlichen Geschlechts ist [295-297]. Über diesen Mechanismus könnte möglicherweise eine Sensibilisierung gegen einen männlichen Embryo erfolgen, so dass dieser abgestoßen wird [298].

Eine Gruppe von Patientinnen mit WSA produziert anti-paternale Antikörper (AK), die mit paternalen Lymphozyten und MHC Klasse I und II Antigen-negativem Trophoblasten kreuzreagieren und die bereits in der Frühgravidität nachgewiesen werden können. Diese AK binden an Trophoblasten und können zytotoxische Komplement- oder Zellvermittelte Immunreaktionen auslösen. In einer Fall-Kontroll-Studie konnte unter Nutzung der Chorionkarzinomzelllinie JEG-3 gezeigt werden, dass bei Frauen mit WSA diese Antitrophoblast-Antikörper (ATAK) vermehrt nachweisbar sind. Bei Frauen mit zwei Aborten wurden in 17% diese ATAK dokumentiert, bei Frauen mit drei oder mehr Aborte in 34% [299]. In Expressionsanalysen ließ sich eine Suppression von hCG und Progesteron in Antitrophoblast positiven WSA Seren belegen, was auf den Pathomechanismus der Trophoblast-AK hinweist [300]. Studien deuten darauf hin, dass Alpha-Enolase das Antigen ist, das von Antitrophoblast-AK erkannt wird [301].

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

Antinukleäre Antikörper (ANA) geben einen unspezifischen Hinweis auf eine autologe Aktivierung des Immunsystems. Erhöhte Titer können sowohl bei einer bekannten autoimmunen Erkrankung wie z.B. einem systemischen Lupus erythematodes, aber auch bei gesunden Frauen nachgewiesen werden [302]. Auch wenn die Datenlage nicht einheitlich ist, weist die Mehrzahl der Studien auf erhöhte ANA-Titer bei Frauen mit WSA im Vergleich zu gesunden Kontrollen hin [303-310]. Den bisherigen Studien liegt allerdings keine einheitliche Definition über einen Grenzwert zugrunde. So schwanken die Grenzwerte für erhöhte ANA Titer zwischen 1:80 bzw. 1:160 und höher.

Die Zöliakie ist durch eine Glutensensitivität charakterisiert, deren Assoziation mit WSA kontrovers diskutiert wird. Der Nachweis von Immunglobulin(Ig)-A-Antikörper gegen

Gewebstransglutaminase kann bei Frauen mit auffälliger Anamnese (Nahrungsunverträglichkeit, Stuhlunregelmäßigkeiten) und WSA durchgeführt und sollte bei positivem Befund durch eine Dünndarmbiopsie weiter abgeklärt werden [311]. Ein generelles Zöliakie Screening bei asymptomatischen Patientinnen mit WSA wird auch aufgrund der aktuellen Studien nicht angeraten [312,313].

Der unspezifische Nachweis von Antikörpern gegen anionische Phospholipide wie Cardiolipine und β 2-Glykoproteine, sog. Anti-Phospholipid-Antikörper (APL-AK) gelingt bei einigen Frauen mit WSA. Ebenso finden sich bei diesen Patientinnen häufiger sog. Nicht-konventionelle APL-Ak wie z.B. Phosphatidylsäure oder Phosphatidylethanolamin [314].

Ein Anti-Phospholipid Syndrom (APLS) liegt allerdings nur dann vor, wenn gemäß der Definition (Abbildung 1) sowohl die klinischen als auch die Laborkriterien erfüllt sind. Etwa 2% bis 15% der Frauen mit WSA weisen ein APL-Syndrom auf [51]. Die Diagnosekriterien sind über 20 Jahre alt und eine zunehmende Anzahl an Studien geht von einer geringeren Inzidenz (<5%) aus [315,316]. Bei der Diagnosestellung soll darauf geachtet werden, dass die APL-Antikörper-Titer auch bei der Kontrolle 12 Wochen nach Erstbestimmung immer noch im mittleren bis hohen Bereich liegen, das bedeutet > 99. Perzentile gemessen an unauffälligen Probanden [317].

Tabelle 11: Diagnosekriterien für das Anti-Phospholipid-Syndrom [317]

Klinische Kriterien
≥1 venöse oder arterielle Thrombosen
1 oder 2 unerklärte Fehlgeburten bei morphologisch unauffälligen Feten >10 SSW
≥ 3 Aborte < 10. SSW
≥ 1 später Abort bzw. Frühgeburt < 34. SSW aufgrund einer Plazentainsuffizienz oder Präeklampsie
Laborkriterien (zweimaliger Nachweis im Abstand von 12 Wochen)
Anti-Cardiolipin - Ak (IgM, IgG) mittlere bis hohe Titer
Anti- β 2-Glykoprotein-1 – Ak (IgM, IgG) hohe Titer
Lupus Antikoagulans

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

Wie bereits in der S2k Leitlinie „Diagnostik und Therapie vor einer ART“ dargelegt [318] 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

Tabelle 11). 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) [317] bzw. nicht-konventionelle Apl-Ak nachweisbar sind [314].

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E31

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Frauen mit WSA soll ein Anti-Phospholipid-Syndrom anhand klinischer und laborchemischer Parameter (siehe Tabelle 11) abgeklärt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E32

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Frauen mit WSA und einer Autoimmunerkrankung bzw. Vorliegen eines „triple-positive“ Anti-Phospholipid-Syndrom 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 Patientinnen Selektion, was möglicherweise zu einer mangelnden Stratifizierung führt [198-201].

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

3.7.2.1 Therapie alloimmunologischer Faktoren

Glukokortikoide

Untersuchungen zeigen, dass eine Glukokortikoidtherapie die Aktivität der regulatorischen T- und B-Zellen erhöht und die Zytotoxizität von NK-Zellen vermindert [319]. Bei idiopathischen WSA-Patientinnen, welche präkonzeptionell einen uNK-Zellanteil von >5% aufwiesen, konnte durch eine Therapie mit Prednisolon (20 mg oral täglich von Zyklustag 1 bis Zyklustag 21) eine signifikante Reduktion der uNK-Zellen von 14% auf 9% erreicht werden ($p=0,0004$) [319]. Die Ergebnisse der vorliegenden klinischen Studien, welche Glukokortikoide bei WSA einsetzten, sind uneinheitlich [320-324].

Insbesondere erschweren die divergierenden Einschlusskriterien sowie Begleitmedikationen die Vergleichbarkeit der Untersuchungen.

Placebo-kontrollierte, randomisierte Studien bei WSA-Patientinnen anhand von einzelnen immunologischen Risikofaktoren sind abzuwarten. Eine Therapie mit Glukokortikoiden -vor allem, wenn diese höher dosiert erfolgt- kann Nebenwirkungen wie die Entwicklung eines Gestationsdiabetes, eine arterielle Hypertonie, Frühgeburt, niedriges Geburtsgewicht (SGA) sowie Störungen der kindlichen neurologischen Entwicklung auslösen [325-328]. Auch wenn neuere Daten und Meta-Analysen gegen eine Assoziation zwischen einer mütterlichen systemischen Kortikoidtherapie und dem Risiko einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte sprechen, kann ein geringfügig erhöhtes Risiko nicht gänzlich ausgeschlossen werden [327,329-333]. Daher sollte diese Form der Behandlung Patientinnen mit präexistenten Autoimmunerkrankungen, die eine Therapie mit Glukokortikoiden auch in der Schwangerschaft erfordern, vorbehalten sein.

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.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

Studien weisen darauf hin, dass die intravenöse Applikation von Immunglobulinen (ivIgG) die Konzentration und die Aktivität natürlicher Killerzellen im peripheren Blut herabsetzt und die TH1-vermittelte Immuninteraktionen beeinflusst [200,229,334,335]. Die Studien weisen eine deutliche Heterogenität auf und schlossen vorwiegend Patientinnen mit idiopathischen WSA ein, ohne dass eine spezifische immunologische Diagnostik vorausging [198,229,334,336-339].

Eine Metaanalyse, welche 11 randomisierte Studien auf der oben beschriebenen Grundlage einschließt, zeigte im Vergleich zu Placebo bzw. Standardversorgung keine signifikant höhere LGR in der Gruppe jener Patientinnen, welche ivIgG erhielten (RR 0,92; 95% KI 0,75-1,12) [340]. Eine Subgruppenanalyse erbrachte im Kollektiv der Patientinnen mit sekundären WSA einen Trend zu einem Vorteil von ivIgG gegenüber Placebo (RR für keine Lebendgeburt 0,77, 95% KI 0,58-1,02; $p=0,06$). Dieselben Autoren konnten jedoch in der bislang größten placebokontrollierten Studie bei Patientinnen mit sekundären WSA keine höhere LGR zwischen den Gruppen zeigen, welche ivIgG oder Placebo erhalten hatten [341].

Klare Indikationen für den Einsatz von Immunglobulinen sind derzeit nicht definiert, weshalb eine Gabe ohne vorangegangene spezifische immunologische Diagnostik und außerhalb von klinischen Studien nicht erfolgen sollte. Nebenwirkungen bis hin zum anaphylaktischen Schock bzw. Übertragung von Infektionserregern sind selten und treten in der Verumgruppe mit einer signifikant höheren Inzidenz auf als in der Kontrollgruppe.

Neuere Studien versuchen, das Patientinnenkollektiv, welches von Immunglobulinen profitieren könnte, anhand von Untersuchungen zur Konzentration oder Funktion der pNK- und uNK -Zellen und ggf. weiterer Immunparameter einzugrenzen [229,342-346]. Allerdings besteht bislang keine Einigkeit, welche Immunparameter eine klare Indikationsstellung zulassen, so dass derzeit keine Empfehlung für die Anwendung von Immunglobulinen bei WSA gegeben werden kann.

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

Aktuelle Studien zeigen, dass Sojaöl-enthaltende Lipidinfusionen die NK-Zellaktivität sowie die Bildung proinflammatorischer Zytokine senken [347-352]. In kleineren Beobachtungsstudien konnte gezeigt werden, dass bei Frauen mit WSA bzw. Implantationsversagen und erhöhter NK-Zellaktivität mit Lipidinfusionen die gleiche LGR erzielt werden kann, wie mit einer Therapie mit ivIgG [345,353,354]. Zwei aktuelle retrospektive Fallberichte und Übersichtsarbeiten mit heterogenen Einschlusskriterien und kleinen Patientinnenkollektiven weisen uneinheitliche Ergebnisse auf [355,356]. Eine randomisierte Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie von Dakhly et al. untersuchte in einem Kollektiv von n=296 Frauen mit ≥ 3 idiopathischen WSA) und einem Anteil der pNK-Zellen $>12\%$, welche sich nun einer IVF-Therapie unterzogen, den Einfluss von Lipidinfusionen auf die Rate biochemischer Schwangerschaften (primäres Outcome-Kriterium) sowie u.a. die Rate an intakten Schwangerschaften >12 . SSW und Lebendgeburten (sekundäre Outcome-Kriterien) [357]. Hinsichtlich der Rate biochemischer Schwangerschaften zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, jedoch war die Rate an intakten Schwangerschaften >12 . SSW und der Lebendgeburten (jeweils $37,5\%$ vs. $22,4\%$; $p=0.005$) signifikant höher bei Gabe von Lipidinfusionen. Die Studie berichtete zudem, dass keine Nebenwirkungen unter Lipidinfusionen auftraten, was in Übereinstimmung mit weiteren Studien und Übersichtsarbeiten steht [238,353,354,356,358,359].

Insbesondere weil bisher nicht klar definiert ist, welche Störungen im Bereich der NK-Zellen (% oder absolut) bzw. der NK-Zellaktivität eine Indikation zur Lipidbehandlung darstellen, empfiehlt sich derzeit die Lipidgabe nur unter Studienbedingungen.

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 Allo gene Lymphozyten-Übertragung (LIT)

Durch Übertragung von allogenen Lymphozyten (zumeist paternalen, selten Spenderlymphozyten; auch als Lymphozyten-Immunsierung bezeichnet) soll u.a. das mütterliche Immunsystem für die Fremdantigenität (HLA) des Embryos sensibilisiert werden. Die Datenlage bzgl. Frauen mit WSA ist uneinheitlich. Zwei Metaanalysen weisen auf eine höhere LGR bei Patientinnen mit idiopathischen WSA hin, welche mit LIT behandelt wurden. Durch die Gewichtung einer asiatischen Studie aus dem Jahr 2013, welche einen positiven Effekt zeigte, werden die Metaanalysen jedoch sehr stark beeinflusst [360-362]. Ältere Studien konnten keinen Benefit nachweisen [200,363-367], so dass auch hier weitere Studien abzuwarten sind. Es ist zu berücksichtigen, dass bei der Übertragung von Blutprodukten Komplikationen auftreten können (z.B. Infektionsübertragung, Bildung irregulärer Autoantikörper, Induktion von Autoimmunerkrankungen).

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E37	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +
Bei Frauen mit WSA soll eine allogene Lymphozyten-Übertragung zum Zweck der Abortprophylaxe außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.	

3.7.2.5 TNF α -Rezeptorblocker

Erhöhte Konzentrationen von TNF α im peripheren Blut findet man bei Autoimmunerkrankungen wie der primär chronischen Polyarthrit oder dem Morbus Crohn. Es gibt Hinweise, dass Subgruppen von WSA-Patientinnen erhöhte TNF α -Konzentrationen, des Verhältnisses TNF α /IL-10 sowie TNF α -produzierender CD3+CD4+ Lymphozyten aufweisen und diese möglicherweise von der Gabe von TNF α -Rezeptorblockern (wie z.B. Adalimumab, Infliximab oder Etanercept) profitieren [338,368,369]. Neben einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2008, in welcher neben TNF α -Rezeptorblockern auch niedrig-dosierte Acetylsalicylsäure (ASS), niedermolekulare Heparine (NMH) sowie Immunglobuline zum Einsatz kamen, liegt inzwischen eine prospektive, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie für den Einsatz von Etanercept (25 mg, s.c., täglich ab Tag 1 nach Menstruation bis zur 10. SSW) bei n=188 Patientinnen mit idiopathischen WSA und angeborener Immunstörung (definiert als Serum TNF α >5.14 pg/ml oder erhöhter NK-Zellaktivität) vor [369]. Es zeigte sich eine signifikante Erhöhung der LGR unter Etanercept® Behandlung (89,47 % vs. 72,04 % [P=0.01,OR=3.30; 95%KI(1.49~7.32)].Die bekannten Nebenwirkungen reichen von Hautreaktionen über Infektionen bis hin zu seltenen Ereignissen wie z.B. einem arzneimittelbedingtem Lupus [370]. Es bestehen Bedenken in Hinblick auf einer mögliche Induktion maligner Erkrankungen durch TNF α -Blocker [371]. Zwei aktuelle Metaanalysen weisen zudem auf eine signifikant höhere Rate an Kindern mit niedrigem

Geburtsgewicht bei Frauen hin, welche in der Schwangerschaft TNF α -Rezeptorblocker angewandt haben [372,373].

Auch wenn der RCT auf vorteilhafte Effekte in einer Subgruppe von Patientinnen mit spezifischen immunologischen Auffälligkeiten hinweist, sollte der Einsatz von TNF α -Rezeptorblockern zunächst weiteren kontrollierten klinischen Studien sowie spezifischen Fragestellungen (wie z.B. Autoimmunerkrankungen: M. Crohn, Chronische Polyarthritis) vorbehalten bleiben.

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E38	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Bei Frauen mit WSA soll eine Therapie mit TNF α -Rezeptorblockern außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.	

3.7.2.6 Therapie autoimmunologischer Faktoren

Aufgrund der uneinheitlichen Datenlage zum Vorkommen von antinukleären Antikörpern bei Frauen mit WSA sind die derzeitigen Therapiestrategien (ASS, Glukokortikoide, niedermolekulares Heparin) inkongruent und es kann keine einheitliche Empfehlung abgegeben werden. Bei positivem Nachweis von ANAs (entsprechend der Grenzwerte des Analysezentrum) sollte eine weitere Differenzierung der Antikörper erfolgen, um sogenannte SS-A/Ro- und SS-B/La-Antikörper, wie sie z.B. bei Sjögren-Syndrom oder Lupus erythematodes nachweisbar sind, auszuschließen. Neben einem neonatalen Lupussyndrom können diese Antikörper bereits in der Fetalzeit zu einem AV-Block führen. In diesem Fall muss eine sonographische Überwachung des Feten zum Ausschluss einer fetalen Bradyarrhythmie durchgeführt werden. Die Betreuung der Schwangeren sollte gemeinsam mit Rheumatologen erfolgen.

Wenige Studien zur Behandlung von Frauen mit einer gesicherten Zöliakie und WSA weisen darauf hin, dass eine glutenfreie Diät einen Benefit darstellt [374].

Allerdings fehlen randomisierte Studien, um eine Diättempfehlung z.B. bei Frauen mit positiven Gewebstransglutaminase-AK ohne klinische Beschwerden zu geben [313].

WSA-Patientinnen mit APLS profitieren von der Gabe von Aspirin (50-150 mg/d) und niedermolekularem Heparin [375-379]. Die Therapie mit Aspirin kann bereits präkonzeptionell oder ab positivem Schwangerschaftstest erfolgen und bis zur 34+0. SSW fortgesetzt werden [380]. 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 [375]. Eine französische Studie untersucht den

Effekt von Hydroxychloroquin (HQC) bei WSA-Patientinnen [381]. Insbesondere bei therapierefraktären WSA-Patientinnen, welche trotz NMH und Aspirin weiterhin Aborte aufweisen, wird HQC bzw. TNF- α Blocker als Therapiealternativen diskutiert [316,382].

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 [383-388].

Konsensbasierte Empfehlung 3-7.E39	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit WSA und Anti-Phospholipid-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 Anti-Phospholipid-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 [389,390]) 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) [391-393] sowie Veränderungen im Rahmen einer Thrombelastogramm-Untersuchung [394].

Als Pathomechanismus einer Thrombophilie als Abortursache wurde eine uteroplazentare Thrombosierung vermutet, welche die plazentare und embryonale/fetale Versorgung beeinflusst [395].

Bis zu 15% der kaukasischen Bevölkerung weisen einen der genannten Thrombophilie-Parameter auf [396]. Zeigten ältere Meta-Analysen - basierend vorwiegend auf retrospektiven Fall-Kontrollstudien- zunächst Assoziationen von WSA mit FVL- und PT-Mutationen sowie einer Hyperhomozysteinämie und eines Protein S-Mangels [397,398], ließ sich dies in neueren prospektiven Studien nur für die heterozygote Faktor V-Mutation bestätigen [399,400].

Ebenfalls untersucht wurden u.a. Polymorphismen in den Genen der Methylen-Tetrahydrofolatreduktase (MTHFR C677T bzw. c.665C>T), des Angiotensin-Converting Enzymes (ACE) sowie des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI), deren Prävalenz >10% liegt [396]. Die Häufigkeiten dieser Veränderungen in der Allgemeinbevölkerung sprechen gegen eine Monokausalität dieser Faktoren für WSA.

Annexin A5, bekannt als „placental anticoagulant protein“, übt eine anti-thrombotische Wirkung in der Placenta aus. Der M2-Haplotyp des Annexin A5 Gens (M2/ANXA5) [401] führt zu einer signifikant reduzierten Expression des Annexins auf dem Syncytiotrophoblast [402]. Daraus ergibt sich ein 2 bis 4-fach erhöhtes Risiko für WSA [401,403]. Mit einer Prävalenz von 15% des M2-Haplotyps in Zentraleuropa tritt diese Genvariante häufiger auf als die meist bestimmten hereditären Thrombophilien, welchen eine Assoziation mit habituellen Aborten zugesprochen wird. Bei verschiedenen Kollektiven aus Patientinnen mit WSA konnte der M2-Haplotyp sogar bei 24-34% der Patientinnen festgestellt werden [390,403,404], wobei nicht von einer Monokausalität auszugehen ist. Diese Genvariante wurde zudem nicht nur im Zusammenhang mit rezidivierenden Fehlgeburten beschrieben, sondern auch als Risikofaktor für Frühgeburtslichkeit, Präeklampsie, IUGR in späteren Schwangerschaftswochen [404], als auch für rezidivierendes Implantationsversagen [405]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass der Vater im Falle des Vorliegens des M2-Haplotyps das gleiche Risiko für das Auftreten von wiederholten Aborten und auch die genannten geburtshilflichen Komplikationen überträgt, wie die Mutter [390]. Eine Bestimmung bei beiden Elternteilen ist somit sinnvoll. Die Datenlage zur therapeutischen Konsequenz des Vorliegens eines solchen M2-Haplotyps ist dünn. Es gibt Hinweise für einen Benefit von NMH in der folgenden Schwangerschaft [403]. Der Einsatz ist jedoch im off label use als Heilversuch.

Die Einschätzung der Bedeutung maternaler Thrombophilien als Risikofaktoren für WSA unterlag in den letzten Jahren einem deutlichen Wandel. Ältere Meta-Analysen assoziierten sowohl habituelle Früh- als auch Spätaborte mit einer FVL-Mutation, einer PT-Mutation bzw. einem Protein-S-Mangel, wohingegen solche Assoziationen für den MTHFR-Polymorphismus, den Protein-C- und den Antithrombin-Mangel – möglicherweise aufgrund zu geringer Fallzahlen – nicht gefunden wurden [406,407]. Eine kürzlich erschienene Arbeit einer türkischen Arbeitsgruppe postulierte bei Frauen mit drei stattgehabten Aborten die Assoziation mit der FVL- sowie der PT-Mutation,

nicht jedoch bei Frauen mit zwei stattgehabten Aborten [408]. Eine rezente Metaanalyse [409] fand erhöhte Thrombophilie-Prävalenzen bei an WSA leidenden Frauen aus dem Nahen und Mittleren Osten. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Resultaten einer deutschen Arbeitsgruppe, die bei mehreren hundert Kaukasierinnen keine Unterschiede bzgl. der Häufigkeiten der FVL- oder PT-Mutationen bei Frauen mit zwei sowie mehr als zwei Fehlgeburten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aufwies [410].

Eine im Jahr 2010 publizierte Metaanalyse [399] 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 potentiellen 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 [411].

Auch neuere Publikationen kommen in ihrer Empfehlung in Bezug auf eine Abklärung hereditärer Thrombophilien bei Frauen mit WSA zu diametral entgegengesetzten Empfehlungen [393,412,413].

Eine generelle Untersuchung auf hereditäre Thrombophilien wird bei Frauen mit WSA in den internationalen Leitlinien (ASRM, ACCP, RCOG) nicht empfohlen [2,4,398,414,415]. Die RCOG-Leitlinie sieht dabei keine explizite Abklärung auf maternale hereditäre Thrombophilien bei Frauen mit habituellen Frühaborten vor [2]. Die ASRM-Empfehlungen schlagen eine Thrombophilie-Abklärung bei Frauen mit WSA ausschließlich bei positiver Eigen- oder Familienanamnese für thromboembolische Ereignisse vor [2,4,398,414,415]. Die aktuelle ESHRE-Leitlinie empfiehlt kein Screening auf hereditäre Thrombophilie bei Frauen mit habituellen Aborten. Bei wissenschaftlichen Fragestellungen und bei weiteren Risikofaktoren für maternale Thromboembolien sollte hingegen eine Abklärung stattfinden [1].

Aus auffälligen Befunden der Thrombophilie-Parameter sowie auf der Basis expositioneller und dispositioneller Risikofaktoren kann ggf. die Indikation zur Behandlung aus maternalen Gründen in der Schwangerschaft (Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse) abgeleitet werden (AWMF 2015).

Da einige Thrombophilie-Formen mit einem relevant erhöhten Risiko für mütterliche Schwangerschafts-Komplikationen einhergehen, sollte bei einem aus anderen Gründen als der Abortabklärung erfolgten Thrombophilie-Nachweis ein differenziertes Vorgehen erfolgen.

Hierbei ist das erhöhte Thromboembolie-Risiko (VTE) von thrombophilen Schwangeren zu sehen, das in speziellen Konstellationen (z.B. Antithrombin-Mangel; homozygote FVL-Mutation, kombiniert heterozygote FVL- und PT-Mutation, etc.) eine Antikoagulation zur mütterlichen VTE-Prophylaxe ebenso rechtfertigen kann wie bei

zusätzlich auftretenden Risikofaktoren für eine VTE in der Schwangerschaft (Immobilisierung, OP, übermäßige Gewichtszunahme, etc.).

Die individualisierte Risikoeinschätzung bestimmt dabei das prophylaktische Vorgehen aus maternaler Indikation; eine Übersicht über ein mögliches Vorgehen aus maternaler Indikation bei nachgewiesener Thrombophilie zeigt Tabelle 12.

Es liegen zudem Hinweise darauf vor, dass das Auftreten singulärer als insbesondere auch habitueller Aborte als Risikofaktor für ein frühzeitigeres Versterben der Patientin – vor dem 70. Lebensjahr - an kardiovaskulären Ursachen angesehen werden kann [416]. Inwieweit hierzu maternale Thrombophilien beitragen, ist bis dato ungeklärt.

Tabelle 12: Mögliches Vorgehen in Schwangerschaft und im Wochenbett bei maternalem Thrombophilie-Nachweis (adaptiert nach [417] sowie der S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), AWMF Leitlinien-Register Nr. 003/001)

Klinische Konstellation	Antepartales Vorgehen	Postpartales Vorgehen
Nachweis einer mit niedrigem Risiko assoziierten Thrombophilie (heterozygote Faktor V Leiden oder Prothrombin Mutation, Protein C- oder S-Mangel) ohne anamnestisches thrombembolisches Ereignis (VTE)	Klinische Überwachung oder Heparin-Gabe in prophylaktischer Dosierung (bei zusätzlichen Risikofaktoren)	Klinische Überwachung bei fehlenden Risikofaktoren; postpartale Antikoagulation (bis 6 Wochen) bei zusätzlichen Risikofaktoren
Nachweis einer mit niedrigem Risiko assoziierten Thrombophilie (heterozygote Faktor V Leiden- oder Prothrombin- (G20210A) Mutation, Protein C- oder S-Mangel) bei positiver Familienanamnese ohne eigenes anamnestisch thrombembolisches Ereignis in der Vorgeschichte	Klinische Überwachung oder Heparin-Gabe in prophylaktischer Dosierung (bei zusätzlichen Risikofaktoren)	postpartale Antikoagulation (bis 6 Wochen) oder Heparin in intermediärer Dosierung
Nachweis einer mit niedrigem Risiko assoziierten Thrombophilie (heterozygote Faktor V Leiden- oder Prothrombin- (G20210A) Mutation, Protein C- oder S-Mangel) mit einem anamnestischen thrombembolischen Ereignis ohne laufende dauerhafte Antikoagulation	Klinische Überwachung oder Heparin-Gabe in prophylaktischer Dosierung	Postpartale Antikoagulation (bis 6 Wochen): Heparin in intermediärer oder therapeutischer Dosierung
Nachweis einer mit hohem Risiko assoziierten Thrombophilie (Antithrombin-Mangel; kombiniert heterozygoter	Heparin-Gabe in prophylaktischer Dosierung	Postpartale Antikoagulation (zumindest 6 Wochen)

Klinische Konstellation	Antepartales Vorgehen	Postpartales Vorgehen
Status für eine Prothrombin- (G20210A) und Faktor V Leiden-Mutation; homozygote Prothrombin und Faktor V Leiden-Mutation) ohne anamnestisches thrombembolisches Ereignis		
Nachweis einer mit hohem Risiko assoziierten Thrombophilie (Antithrombin-Mangel; kombiniert heterozygoter Status für eine Prothrombin- (G20210A) und Faktor V Leiden-Mutation; homozygote Prothrombin- und Faktor V Leiden-Mutation) mit einem anamnestischen thromboembolischen Ereignis ohne laufende dauerhafte Antikoagulation	Heparin-Gabe in prophylaktischer, intermediärer oder adjustierter Dosierung	Postpartale (zumindest 6 Wochen) Antikoagulation oder Heparin in intermediärer oder adjustierter Dosierung
Anamnestisch zwei oder mehr thromboembolische Ereignisse ohne dauerhafte Antikoagulation; unabhängig vom Thrombophilie-Status	Heparin-Gabe in prophylaktischer oder therapeutischer Dosierung	Postpartale Antikoagulation oder Heparin in therapeutischer Dosierung für 6 Wochen
Anamnestisch zwei oder mehr thromboembolische Ereignisse mit dauerhafter Antikoagulation; unabhängig vom Thrombophilie-Status	Heparin-Gabe in therapeutischer Dosierung	Wiederaufnahme der dauerhaften Antikoagulation

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.

Bei Protein S-Bestimmungen soll eine zumindest achtwöchige Karenz zu einer Schwangerschaft oder der Einnahme von Sexualsteroiden vorliegen. Gemäß der aktuellen Datenlage ist die Analyse von Polymorphismen im *MTHFR*-Gen nicht indiziert.

3.8.2 Therapie bei thrombophilen Risiken

3.8.2.1 Heparin

Unfraktioniertes und niedermolekulares Heparin unterscheiden sich in ihrem Molekulargewicht, der Plasmaprotein-Bindung, der biologischen Halbwertszeit und der Nebenwirkungsrate.

Sie weisen neben ihrer antikoagulatorischen Wirkung eine Vielzahl von Effekten auf molekularer Ebene der embryo-maternalen Grenzfläche auf, die bis dato nur unvollständig verstanden sind [418]. Sämtliche Heparine sind nicht plazentagängig. Niedermolekulare Heparine gelten in der Schwangerschaft als vergleichsweise sicher [419].

Ihre Anwendung zur Abortprophylaxe stellt einen off-label-use dar. Wenn eine Indikation zur Heparinisierung in der Schwangerschaft besteht, sollten niedermolekulare Heparine aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils sowie der höheren Anwenderfreundlichkeit Verwendung finden [398].

Der Enthusiasmus zu Beginn des Jahrtausends hinsichtlich abortpräventiver Effekte einer prophylaktischen Heparinisierung bei Frauen mit WSA (und Ausschluss eines APLS) konnte weder in großen prospektiven randomisierten Studien [420-422] noch in aktuellen Metaanalysen [423,424] fundiert werden (Tabelle 13). Andere retrospektive Daten sind aufgrund ihrer unspezifischen Einschlusskriterien und der fehlenden Randomisierung für eine fundierte Analyse ungeeignet [425].

Tabelle 13: Interventionsstudien mit Heparin(en) bei Frauen mit WSA mit und ohne Nachweis einer hereditären Thrombophilie.

Studie	Anzahl der Patientinnen	Einschlusskriterien	Intervention	Ergebnis	Kommentar
Brenner et al., 2000 [426]	50 (61 Schwangerschaften)	> 3 Frühaborte oder > 2 Spätaborte oder 1 IUFT und maternale Thrombophilie	Enoxaparin (40 mg) bei singulärer Thrombophilie vs. Enoxaparin (80 mg) bei kombinierter Thrombophilie; zusätzlich ASS (75 mg) bei APLS; Vergleich mit historischer Kontrollgruppe	Austragungsraten: 75,4% (46/61) unter Intervention vs. 19,7 % (38/193) in historischer Kontrollgruppe (p < 0.0001)	Keine rein prospektive Untersuchung (Vergleich mit historischer Kontrollgruppe) Keine Placebogruppe
Carp et al., 2003 [427]	85	> 3 Fehlgeburten und maternale Thrombophilie	Nihil vs. Enoxaparin (40 mg)	Austragungsraten: 43,8 % (21/48) vs. 70,2% (27/37) (p < 0.02)	Unklare Randomisation Keine Placebogruppe
Gris et al., 2004 [428]	160	1 ungeklärter Abort > 10.SSW und maternale Thrombophilie (Faktor V Leiden, Protein S Mangel, Prothrombin Mutation)	ASS (100 mg) vs. Enoxaparin (40 mg)	Austragungsraten: 33,8% (27/80) vs. 86,3% (69/80) (p < 0.001)	Keine unbehandelte Kontrollgruppe Keine Placebogruppe Keine habituelle Abort-Konstellation

Studie	Anzahl der Patientinnen	Einschlusskriterien	Intervention	Ergebnis	Kommentar
Brenner et al., 2005 (Live-Enox-Studie) [429]	180	> 3 Frühaborte oder > 2 Spätaborte oder 1 IUFT und maternale Thrombophilie Studienstart: 5.-10. SSW	Enoxaparin (40 mg) vs. Enoxaparin (80 mg)	Austragungsraten: 84,3% (70/83) vs 78,3% (65/83) (n.s.)	Reine Dosis-Findungsstudie Keine unbehandelte Kontrollgruppe Keine Placebogruppe APL (~20% in jedem Arm) & MTHFR-Polymorphismen inkludiert
Dolitzky et al., 2006 [430]	104	> 3 Frühaborte oder > 2 Spätaborte und pos. Herzaktionen	ASS vs. Enoxaparin (40 mg)	Austragungsraten: 84% (42/50) vs. 81,5% (44/54) (n.s.)	Keine unbehandelte Kontrollgruppe Keine Placebogruppe
Badawy et al., 2008 [431]	340	> 3 idiopathische Fehlgeburten und pos. Herzaktionen Ausschluss bei mat. Thrombophilie	Folsäure (bis 13. SSW) vs. Folsäure & Enoxaparin (20 mg)	Austragungsraten: 88,8% (151/170) vs. 94,7% (161/170) (p= 0.07)	Keine unbehandelte Kontrollgruppe Keine Placebogruppe Methodische Einschränkungen, Sehr niedrige Abortrate n (5,3 vs. 11,2%)
Fawzy et al., 2008 [321]	160	> 3 idiopathische Fehlgeburten und Darstellung des Embryonalpols Ausschluss bei mat. Thrombophilie	Enoxaparin (20 mg) vs. Prednison & Progesteron (12 SSW) & ASS (75 mg; bis 32. SSW) vs. Placebo	Austragungsraten: 80,7% (46/57) vs. 84,9% (45/53) (n.s.) vs. 48% (24/50) (p < 0.05)	Methodische Einschränkungen, Unklare Verblindung ("singleblinded")

Studie	Anzahl der Patientinnen	Einschlusskriterien	Intervention	Ergebnis	Kommentar
Laskin et al. 2009 (HepASASTudie) [432]	88	> 2 idiopathische Fehlgeburten und Anti-Phospholipid - Antikörper oder / und hereditäre Thrombophilie oder / und antinukleäre Antikörper und pos. Herzaktionen oder serieller hCG-Anstieg	ASS-Monotherapie vs. Dalteparin (5.000 U) & ASS (81 mg)	Austragungsraten: 79,1% (34/43) vs. 77,8% (35/45) (n.s.)	underpowered, Studie nach Interimsanalyse abgebrochen Keine Placebo-gruppe APL (47,7% in jedem Arm) & ANA inkludiert
Visser et al. 2011 (HABENOX-Studie) [433]	207	> 3 Frühaborte (< 13. SSW) oder > 2 späte Fehlaborate (< 24. SSW) oder > 1 IUFT & 1 Frühabort Studienstart: < 7. SSW	Enoxaparin (40 mg) & Placebo vs. Enoxaparin & ASS (100 mg) vs. ASS-Monotherapie (100 mg) Doppelblind für ASS	Austragungsraten: 71% vs. 65 % vs. 61% (n.s.)	underpowered, Studie nach Interimsanalyse abgebrochen Keine Placebo-gruppe für NMH
Monien et al. 2009 [434]	82	“ungeklärte Früh- und Spätaborate” 27,8% der Patienten mit “positiven Thrombophilie-Markern”	NMH (n=28) vs. NMH & ASS (100 mg) (n=54)	84% “Gesamtaustragungsrate” ;	Unselektive Zugabe von ASS (keine Randomisierung), Keine Placebogruppe unklarer Therapiebeginn, unklare Ausschlusskriterien

Studie	Anzahl der Patientinnen	Einschlusskriterien	Intervention	Ergebnis	Kommentar
Clark et al., 2010 (Spin-Studie) [420]	294	> 2 idiopathische Fehlgeburten < 24. SSW Studienstart: < 7. SSW	Enoxaparin (40 mg) & ASS (75 mg) & engmaschige Überwachung vs. engmaschige Überwachung	Austragungsraten: 78,2% (115/147) vs. 80,2% (118/147) (n.s.)	Keine Placebo-gruppe Unklarer Thrombophilie-Status
Kaandorp et al., 2010 (ALIFE Studie) [421]	364	> 2 idiopathische Fehlgeburten < 20. SSW (ohne biochem. SS) Studienstart: ASS & Placebo vor SS NMH ab Nachweis pos. Herzaktionen	ASS (80 mg) vs. ASS & Nadroparin (2650 U) vs. placebo	Austragungsraten: Intention totreat - Gruppe 50,8% vs. 54,5% vs. 57,0% (n.s.) Gruppe der tatsächlich Schwangeren 61,6% vs. 69,1% vs. 67,0% (n.s.)	underpowered Studie nach Interimsanalyse abgebrochen limitierte Ausschlusskriterien ASS Start vor SS-Beginn Keine Placebo-gruppe für NMH
Elmahashi et al., 2014 [435]	150	> 3 Fehlgeburten Studienstart: Schwangerschaftsnachweis & pos. Herzaktionen (im Mittel 9. SSW)	ASS-Monotherapie (75 mg) vs. Enoxaparin (0,4ml/Tag) & ASS (75 mg)	LGR: 42,6% (32/75) (ASS Mono) vs. 70,6% (53/75) (Kombinationsbehandlung) (p < 0.001)	Keine Placebogruppe
Pasquier et al. 2015 (PREFIX-Studie) [436]	258	≥ 2 konsekutive Aborte < 15. SSW, gleicher Partner Ausschluss Thrombophilie Studienstart: ab 5. SSW (im Mittel 39 Tage p.m.)	s.c Gabe von Enoxaparin 40 mg oder Placebo bis 35. SSW	LGR: 66,6% (Enoxaparin) vs. 72,9% (Placebo) (n.s.)	Studie nach Interimsanalyse abgebrochen

Studie	Anzahl der Patientinnen	Einschlusskriterien	Intervention	Ergebnis	Kommentar
Karadag et al, 2020	174	Nachweis maternalen Faktor V Leiden Mutation (hetero- oder homocytot) Studienstart: 6. SSW	ASS-Monotherapie (100 mg) vs. Enoxaprin (40mg/Tag) & ASS (100 mg) vs. Enoxaprin (40mg/Tag)	LGR: vergleichbar	Keine Placebogruppe

ANA antinukleäre Antikörper; APLS = Anti-Phospholipid-Syndrom; APL= Anti-Phospholipid-Antikörper; ASS = Acetyl-Salicyl-Säure; IUFT = intrauteriner Fruchttod; NMH = niedermolekulares Heparin; p.m. = post menstruationem, SSW = Schwangerschaftswoche

Die veröffentlichten Studien weisen zudem unterschiedliche Einschlusskriterien (primäre vs. sekundäre WSA, Früh- vs. Spätaborte, Definition des Begriffs „habituell“, Frauen mit vs. ohne hereditäre Thrombophilie) auf [437]. Eine generelle Heparinisierung von Frauen mit WSA ohne nachgewiesene Thrombophilie ist in Folgeschwangerschaften aufgrund des fehlenden Wirkungsnachweises daher nicht indiziert [437-439] [437-439]. Dieser Empfehlung schließt sich auch die ESHRE an [1], welche eine Heparinisierung nur aus maternaler Indikation – also nicht zur Abort-Prävention – sieht. Die aktuelle RCOG-Leitlinie sieht die Datenlage für eine Heparinisierung zur Sekundär-Prophylaxe bei Frauen mit habituellen Frühaborten als unzureichend an. Die ASRM-Leitlinie gibt keine explizite Empfehlung ab [2].

Für vorteilhafte Effekte einer prä- oder perikonzeptionellen Heparinisierung zur Prävention weiterer Aborte liegt ebenfalls keine Evidenz vor.

Inwieweit Subgruppen von Patientinnen – z.B. solche mit nachgewiesener hereditärer Thrombophilie – tatsächlich von einer Heparinisierung in einer Folgegravidität profitieren, bedarf weiterer Untersuchungen, wie der seit 2013 rekrutierenden, multinationalen ALIFE2-Studie [440,441]. Eine 2016 veröffentlichte, individualisierte Meta-Analyse prospektiv-randomisierter Studien (n=8) zur Abortprophylaxe konnte bei 483 inkludierten Frauen keinen Vorteil einer NMH-Anwendung in Bezug auf die Lebendgeburt率 erbringen [442].

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 [398,443].

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.

Für eine routinemäßige Abklärung auf einzelne Gerinnungs-Polymorphismen (ACE, PAI, etc.) und ggf. daraus abgeleitete therapeutische Konsequenzen besteht nach aktueller Datenlage außerhalb wissenschaftlicher Fragestellungen keinerlei Evidenz.

3.8.2.2 Acetyl-Salicyl-Säure (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 Plazenta-assoziierte Komplikationen in der Spätschwangerschaft [444], während ein protektiver Effekt auf die Fehlgeburtsrate nicht nachgewiesen werden konnte. So hatten nur ca. ein Drittel von Schwangeren mit nachgewiesene Thrombophilie und einer Fehlgeburtenanamnese, die in der Folgeschwangerschaft ASS 100 mg/d zur Abortprophylaxe erhielten, einen erfolgreichen Schwangerschaftsausgang [428].

In der prospektiv-randomisierten ALIFE - Studie bei Frauen mit idiopathischen WSA konnte durch eine bereits präkonzeptionelle Aspiringabe (80 mg/die) keine Reduktion der Abortrate im Vergleich zu Placebo erreicht werden [421]. In einer systematischen Cochrane Meta-Analyse konnte kein Nutzen einer ASS-Prophylaxe bei Frauen mit idiopathischen WSA nachgewiesen werden (RR 0.94; 95%KI 0.80-1.11) [445]. Dies gilt auch für eine präkonzeptionelle ASS-Gabe [446].

Eine kürzlich publizierte Studie konnte im Gegensatz dazu bei Frauen mit „ein oder zwei anamnestischen Aborten“ unter Berücksichtigung der Therapieadhärenz positive Effekte einer präkonzeptionellen, täglichen ASS-Einnahme erbringen [447]. Die Lebendgeburtsrate war bei denjenigen Frauen, die zumindest an 5 Tagen pro Woche ASS einnahmen, um 15% höher als in der Placebogruppe. Zu kritisieren sind dabei allerdings die Einschlusskriterien (1-2 Aborte) sowie die Tatsache, dass die Adhärenz nur indirekt über das Wiegen der Medikamentendöschen (und damit den putativen Präparateverbrauch) - und nicht über Serum-Medikamenten-Konzentrationen bestimmt wurde.

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

Die Plasma-Konzentration dieser Fibrin-Spaltprodukte ist in der Gravidität erhöht, so dass die für Nicht-Schwangere etablierten Normwerte nicht als Referenzbereich

herangezogen werden dürfen [448]. Die D-Dimer-Konzentration weist eine positive Korrelation mit der SSW sowie der Anzahl der Feten (Einling vs. Mehrlinge) [449] auf und unterliegt zahlreichen Einflussfaktoren. Der Normbereich für D-Dimere ist zudem stark Methoden- und Assay-abhängig [450]. Selbst unter Berücksichtigung der Wertigkeit spezieller Cut-offs des D-Dimer-Wertes in Kombination mit klinischen Symptomen in Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit einer schwangerschaftsassozierten Lungenarterienembolie hat ein scheinbar positives D-Dimer-Resultat in der Schwangerschaft somit keine Aussagekraft in Hinblick auf spezifische Komplikationen: Die vorliegenden Daten lassen dabei insbesondere keinen Rückschluss auf eine prognostische Aussagekraft des D-Dimer-Spiegels für das Schwangerschafts-Outcome (Abort vs. ausgetragene Schwangerschaft) zu [451,452].

Somit besteht für eine - gar serielle - Bestimmung von D-Dimeren oder anderen Gerinnungsmarkern (Prothrombin-Fragmente, Protein S etc.), in der Gravidität in Hinblick auf eine sich hieraus hypothetisch ableitende Abortprophylaxe mit Heparin bei thrombophilen Frauen keine Evidenz und bei fehlender therapeutischer Konsequenz keine Indikation.

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. Ebensovienig soll aus der Bestimmung solcher Parameter eine Therapieindikation zur Abortprophylaxe abgeleitet werden.

3.9 Idiopathische WSA

3.9.1 Diagnostik idiopathischer WSA

Idiopathische WSA liegen dann vor, wenn die Kriterien für die Diagnose von WSA erfüllt sind und genetische, anatomische, endokrine, etablierte immunologische sowie hämostaseologische Faktoren ausgeschlossen wurden. Der Anteil idiopathischer WSA am Gesamtkollektiv von Frauen mit WSA ist hoch und beträgt 50 bis 75% [3].

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.

Die Ursache idiopathischer WSA ist nicht exakt geklärt. Experimentelle Daten deuten auf eine immunologische Ursache hin. So konnte z.B. gezeigt werden, dass Frauen mit idiopathischen WSA eine starke periphere NK-Zell-Aktivität aufweisen und eine hohe Zahl von immunstimulatorischen Zellen vom Th1-Typ sowie immunsupprimierenden Zellen vom Th2-Typ im Blut aufweisen, wohingegen die Plasmaspiegel von Zytokinen des Th2-Typs abnormal niedrig sind [453]. Frauen mit idiopathischen WSA zeigen nicht das für die Schwangerschaft typische Bild eines Th2-betonten Zytokinprofils, was z.B. durch eine mangelhafte TGF- β -Konzentration im Mikromilieu der Implantationsstelle zu einer ungenügenden lokalen Toleranzinduktion führen und somit die Abstoßung des Feten begünstigen kann.

3.9.2 Therapie idiopathischer WSA

Die LGR von Frauen mit idiopathischen WSA beträgt ohne Therapie 35 bis 85% [186,421]. In einer Metaanalyse randomisierter Therapiestudien betrug die LGR von Frauen mit idiopathischen WSA in den Kontroll- bzw. Placebo Gruppen zwischen 60% und 70% [454]. 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.

Aspirin und Heparin sind keine sinnvollen Therapien für Frauen mit idiopathischen WSA. In einer Cochrane-Metaanalyse von neun randomisierten Studien an 1228 Frauen mit idiopathischen WSA mit zumindest zwei Spontanaborten wurde kein statistisch

signifikanter Effekt von ASS mit/ohne Heparin versus Placebo auf die LGR nachgewiesen [445]. Die Komplikationsraten waren in den aktiven Studienarmen zudem signifikant erhöht. In einer randomisierten Studie an 364 Frauen mit idiopathischen WSA wurde durch ASS im Vergleich zu ASS und Nadroparin oder Placebo kein Effekt auf die LGR erzielt [421]. In einer weiteren Metaanalyse von sechs randomisierten Studien mit 907 Frauen mit idiopathischen WSA konnte ebenfalls keine verbesserte LGR durch die Gabe von ASS und Heparin nachgewiesen werden [455].

Ob Progesteron oder Gestagene bei Frauen mit idiopathischen WSA eingesetzt werden sollen, ist umstritten. So wurde z.B. die Anwendung von Gestagenen im ersten Schwangerschaftstrimester zur Therapie von Frauen mit idiopathischen WSA in einer Vielzahl von Studien untersucht. Eine 2017 publizierte Metaanalyse von 10 randomisierten Studien an 1586 Frauen mit idiopathischen WSA ergab für eine Gestagentherapie im ersten Trimenon einen positiven Effekt sowohl hinsichtlich der Abortrate (RR 0,72, 95% KI 0,53-0,97) als auch der LGR (RR 1,07, 95% KI 1,02-1,15), allerdings nur für synthetische Gestagene, nicht jedoch für natürliches Progesteron [456]. In Subgruppenanalysen zeigte sich eine reduzierte Abortrate für synthetische Gestagene wie z.B. intramuskuläres 17-Hydroxyprogesteron-Caproat, nicht jedoch für natürliches Progesteron. Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang, dass die Einnahme synthetischer Gestagene möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für eine Hypospadie assoziiert ist (OR 3.7; 95%, CI 2.3-6.0) [457].

In der größten Einzelstudie an Frauen mit WSA, die mit natürlichem Progesteron behandelt wurden (PROMISE), zeigte sich ebenfalls kein positiver Effekt der Progesterontherapie auf Abortrate und LGR. In dieser Studie wurden 836 Frauen mit idiopathischen WSA mit Placebo oder 400 mg vaginal appliziertem mikronisiertem Progesteron zweimal täglich behandelt [458]. Die Behandlung erfolgte ab dem Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstests bis inkl. der 12. SSW. Die LGR war in beiden Studienarmen gleich hoch (63% bzw. 66%).

Die Anwendung von vaginal appliziertem mikronisiertem Progesteron im ersten Trimenon erscheint am ehesten bei Frauen mit WSA und Abortus imminens-Blutung gerechtfertigt. Diese Einschätzung beruht auf einer gemeinsamen Nachanalyse der PROMISE-Studie und der PRISM-Studie (in der bei Frauen mit Abortus imminens-Blutung 2xtätlich 400 mg mikronisiertes vaginales Progesteron ab Auftreten der Blutung bis zur 16. Schwangerschaftswoche gegen Placebo getestet wurde). Die Analyse einer Subgruppe von Frauen aus der PRISM-Studie zeigte einen signifikant positiven Effekt von Progesteron gegenüber Placebo bei Frauen mit Abortus imminens und 3 oder mehr Spontanaborten in der Anamnese (LGR 57% [85/148] versus 72% [98/137]; $p=0.004$) [459]. Eine erhöhte Fehlbildungsrate unter Progesterontherapie wurde nicht beobachtet.

In einer aktuellen Cochrane Meta-Analyse 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 [460]. Bei Frauen mit einer oder mehr 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 Meta-Analyse wurde keine erhöhte Fehlbildungsrate nach Therapie mit vaginalem Progesteron im ersten Trimenon beobachtet (RR 1,00; 95% KI 0,68-1,46)[461].

Insgesamt kann also – basierend auf den gemeinsamen Daten der PROMISE- und PRISM-Studien bei Frauen mit WSA eine vaginale Progesterontherapie bis zur 16. Schwangerschaftswoche angeboten werden, wenn eine Abortus-imminens-Blutung diagnostiziert wird [459]. Basierend auf den Daten der aktuellen Cochrane-Meta-Analyse kann diese Empfehlung auch auf Frauen mit Abortus imminens-Blutung und ein oder zwei spontanen Fehlgeburten in der Anamnese ausgeweitet werden [460].

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 ersten 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. Schwangerschaftswoche zur Abortprophylaxe durchgeführt werden.	

Humanes Chorion-Gonadotropin (hCG) in der Dosierung 5000 bis 10 000 IE im ersten und zweiten Trimenon wurde in fünf randomisierten Studien an insgesamt 596 Frauen mit WSA untersucht, darunter auch Frauen mit idiopathischen WSA. In einer Cochrane-Metaanalyse dieser fünf Studien führte hCG zu einer signifikanten Reduktion der Aborthäufigkeit. Dieser positive Effekt war allerdings in einer Analyse ohne die beiden qualitativ am schlechtesten bewerteten Studien nicht mehr statistisch signifikant (OR 0.74; 95% KI 0.44-1.23) [462]. Daten zur LGR liegen nicht vor. Eine eigene Subgruppenanalyse für Frauen mit idiopathischen WSA liegt nicht vor. Eine Empfehlung zur Anwendung von hCG bei Frauen mit WSA kann daher derzeit nicht ausgesprochen werden.

Eine Cochrane-Meta-Analyse von 9 randomisierten Studien mit 861 Probandinnen fand keinen Nachweis, dass chinesische Kräuterpräparationen gegenüber Placebo zu einer Verbesserung der LGR bei Frauen mit idiopathischen WSA führt [463].

In einer randomisierten Studie behandelten Scarpellini et al. 68 Frauen mit WSA (in dieser Studie definiert als mindestens 4 konsekutive spontane Frühaborte) mit zumindest 4 konsekutiven Spontanaborten mit Placebo oder rh-G-CSF (1 µg/kg/Tag) ab dem 6. Tag post ovulationem [464]. Die LGR betrug im aktiven Studienarm 83% (29/35) gegenüber 48% in der Kontrollgruppe (16/33).

In einer retrospektiven Kohortenstudie berichten Santjohanser et al. von 127 Frauen mit WSA (in dieser Studie definiert als mindestens 2 spontane Frühaborte), die sich einer IVF/ICSI unterzogen [465]. 49 dieser Frauen erhielten entweder rh-G-CSF in der Dosierung 34 Millionen Einheiten/Woche oder 2 x 13 Millionen Einheiten/Woche bis zur 12. SSW. Die LGR war unter G-CSF mit 32% höher als in anderen Patientinnengruppen mit 13% bzw. 14%. Würfel et al. behandelten 59 Frauen mit >5 erfolglosen IVF-Versuchen und fehlendem Nachweis der 3 aktivierenden killer-cell immunoglobulin-like receptor (KIR)-Rezeptoren mit 13 Millionen Einheiten Granocyte™ (Lanogrostim) alle 3 Tage zusätzlich zur Lutealphasenunterstützung. Sie berichteten von einer Schwangerschaftsrate von 74%/Embryotransfer nach Tag-5-Transfer (n=40) und von 42% nach Tag-2-Transfer (n=19) [466]. In einer randomisierten Studie an 100 Frauen mit wiederholtem Implantationsversagen nach IVF/ICSI berichten Davari-Tanha et al. hingegen von einer erhöhten biochemischen Schwangerschafts- und Implantationsrate unter G-CSF (Einmalgabe von 300 µg), jedoch von keiner erhöhten klinischen Schwangerschaftsrate und verbesserten Abortrate [467].

Eine randomisierte Studie von Eapen et al. mit 150 Frauen mit WSA und rekombinantem humanen G-CSF (130 µg s.c. 1 x tgl. für 9 Wochen) widerlegte hingegen diese Ergebnisse und fand keinen Effekt auf die LGR (59% versus 65%; p=0.4) oder sekundäre Ergebnisparameter [468].

Aufgrund der vorhandenen Datenlage sollte daher die Gabe von G-CSF nur unter Studienbedingungen erfolgen.

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.	

In einer dreiarmligen, randomisierten Studie an 170 Frauen mit idiopathischen WSA wurden Enoxaparin und eine Kombination aus Prednison, ASS und Progesteron mit

Placebo verglichen [321]. Beide aktiven Arme wiesen eine signifikant höhere LGR als die Placebogruppe auf (46/57 und 45/53 versus 24/59). Die Qualität der Studie ist eingeschränkt. Es besteht ein Widerspruch zu den Ergebnissen der qualitativ hochwertigeren Studie von Kaandorp et al. [421]. Weitere randomisierte Studien zu diesen beiden Therapieschemata existieren bis dato nicht.

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.

IV. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission 11

V. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Federführende und koordinierende Leitlinienautoren:</i>	9
<i>Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe.....</i>	9
<i>Tabelle 3: beteiligte Leitlinienautoren/innen:</i>	10
<i>Tabelle 4: Verwendete Abkürzungen</i>	17
<i>Tabelle 5: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)</i>	23
<i>Tabelle 6: Graduierung von Empfehlungen (englischsprachig nach Lomotan et al. Qual Saf Health Care.2010).....</i>	23
<i>Tabelle 7: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung</i>	24
<i>Tabelle 8: Zusammenfassung aller Interessenkonflikte</i>	34
<i>Tabelle 9: Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt in Abhängigkeit vom maternalen Alter und der Anzahl vorangegangener Aborte (nach Kolte et al. [11])</i>	43
<i>Tabelle 10: Infektionserreger und ihre Assoziation mit sporadischen Aborten, (nach [98])</i>	62
<i>Tabelle 11: Diagnosekriterien für das Anti-Phospholipid-Syndrom [316]</i>	79
<i>Tabelle 12: Mögliches Vorgehen in Schwangerschaft und im Wochenbett bei maternalem Thrombophilie-Nachweis (adaptiert nach [416] sowie der S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), AWMF Leitlinien-Register Nr. 003/001).....</i>	90
<i>Tabelle 13: Interventionsstudien mit Heparin(en) bei Frauen mit WSA mit und ohne Nachweis einer hereditären Thrombophilie.</i>	93

VI. Literaturverzeichnis

1. Eshre Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, Nelen W, Peramo B, Quenby S, Vermeulen N, Goddijn M. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Human reproduction open 2018; 2018: hoy004
2. RCOG. The investigation and treatment of Couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. In, RCOG Green-top Guideline No 17: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2011
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 the American Society for Reproductive M. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2008; 90: S60
8. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. Lancet 2006; 368: 601-611
9. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, Schreiber GJ, Peterse JL, Roberts C, Marton MJ, Parrish M, Atsma D, Witteveen A, Glas A, Delahaye L, van der Velde T, Bartelink H, Rodenhuis S, Rutgers ET, Friend SH, Bernards R. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Engl J Med 2002; 347: 1999-2009
10. van Dijk MM, Kolte AM, Limpens J, Kirk E, Quenby S, van Wely M, Goddijn M. 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
11. Kolte AM, Westergaard D, Lidegaard O, Brunak S, Nielsen HS. Chance of live birth: a nationwide, registry-based cohort study. Hum Reprod 2021; 36: 1065-1073
12. Ng KYB, Cherian G, Kermack AJ, Bailey S, Macklon N, Sunkara SK, Cheong Y. Systematic review and meta-analysis of female lifestyle factors and risk of recurrent pregnancy loss. Sci Rep 2021; 11: 7081
13. Rooney KL, Domar A. The relationship between stress and infertility. Dialogues in Clinical Neuroscience 2018; 20: 41 - 47
14. Qu F, Wu Y, Zhu YH, Barry J, Ding T, Baio G, Muscat R, Todd BK, Wang FF, Hardiman PJ. The association between psychological stress and miscarriage: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2017; 7: 1731
15. Demakakos P, Linara-Demakakou E, Mishra GD. Adverse childhood experiences are associated with increased risk of miscarriage in a national population-based cohort study in England. Hum Reprod 2020; 35: 1451-1460
16. Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM, Christiansen OB, Nielsen HS. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. Hum Reprod 2015; 30: 777-782

17. Wang Y, Meng Z, Pei J, Qian L, Mao B, Li Y, Li J, Dai Z, Cao J, Zhang C, Chen L, Jin Y, Yi B. Anxiety and depression are risk factors for recurrent pregnancy loss: a nested case-control study. *Health and quality of life outcomes* 2021; 19: 78
18. Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage--results from a UK-population-based case-control study. *BJOG* 2007; 114: 170-186
19. Zhang BY, Wei YS, Niu JM, Li Y, Miao ZL, Wang ZN. Risk factors for unexplained recurrent spontaneous abortion in a population from southern China. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 108: 135-138
20. Greenwood DC, Alwan N, Boylan S, Cade JE, Charvill J, Chipps KC, Cooke MS, Dolby VA, Hay AW, Kassam S, Kirk SF, Konje JC, Potdar N, Shires S, Simpson N, Taub N, Thomas JD, Walker J, White KL, Wild CP. Caffeine intake during pregnancy, late miscarriage and stillbirth. *Eur J Epidemiol* 2010; 25: 275-280
21. Stefanidou EM, Caramellino L, Patriarca A, Menato G. Maternal caffeine consumption and sine causa recurrent miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158: 220-224
22. Sata F, Yamada H, Suzuki K, Saijo Y, Kato EH, Morikawa M, Minakami H, Kishi R. Caffeine intake, CYP1A2 polymorphism and the risk of recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod* 2005; 11: 357-360
23. 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
24. Leung LW, Davies GA. Smoking Cessation Strategies in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37: 791-797
25. Winter E, Wang J, Davies MJ, Norman R. Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 2002; 17: 3220-3223
26. Venners SA, Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, Huang A, Ryan L, O'Connor J, Lasley B, Overstreet J, Wilcox A, Xu X. Paternal smoking and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 993-1001
27. Ota K, Dambaeva S, Han AR, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Hum Reprod* 2014; 29: 208-219
28. Schroder-Heurich B, Springer CJP, von Versen-Hoyneck F. Vitamin D Effects on the Immune System from Periconception through Pregnancy. *Nutrients* 2020; 12: 1432
29. Hahn KA, Hatch EE, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Brogly SB, Sorensen HT, Riis AH, Wise LA. Body size and risk of spontaneous abortion among danish pregnancy planners. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2014; 28: 412-423
30. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008; 90: 714-726
31. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med* 2011; 29: 507-513
32. 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

33. Boedt T, Vanhove AC, Vercoe MA, Matthys C, Dancet E, Lie Fong S. Preconception lifestyle advice for people with infertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 4: CD008189
34. 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
35. van den Berg MM, van Maarle MC, van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 1951-1959
36. Zhang T, Sun Y, Chen Z, Li T. Traditional and molecular chromosomal abnormality analysis of products of conception in spontaneous and recurrent miscarriage. *BJOG* 2018; 125: 414-420
37. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod* 1990; 5: 519-528
38. Boue A, Gallano P. A collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural rearrangements in 1356 prenatal diagnoses. *Prenat Diagn* 1984; 4 Spec No: 45-67
39. Daniel A, Hook EB, Wulf G. Risks of unbalanced progeny at amniocentesis to carriers of chromosome rearrangements: data from United States and Canadian laboratories. *Am J Med Genet* 1989; 33: 14-53
40. Maisenbacher MK, Merrion K, Kutteh WH. Single-nucleotide polymorphism microarray detects molar pregnancies in 3% of miscarriages. *Fertil Steril* 2019; 112: 700-706
41. Popescu F, Jaslow CR, Kutteh WH. Recurrent pregnancy loss evaluation combined with 24-chromosome microarray of miscarriage tissue provides a probable or definite cause of pregnancy loss in over 90% of patients. *Hum Reprod* 2018; 33: 579-587
42. Deutsche Gesellschaft für Humangenetiker BDH. S2k-Leitlinie humangenetische Diagnostik und genetische Beratung. In: *Medgen* 23:281-323; 2011
43. du Fosse NA, van der Hoorn MP, van Lith JMM, le Cessie S, Lashley E. 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
44. Perez N, Ostojic S, Kapovic M, Peterlin B. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 2017; 107: 150-159 e152
45. Laisk T, Soares ALG, Ferreira T, Painter JN, Censin JC, Laber S, Bacelis J, Chen CY, Lepamets M, Lin K, Liu S, Millwood IY, Ramu A, Southcombe J, Andersen MS, Yang L, Becker CM, Borglum AD, Gordon SD, Bybjerg-Grauholm J, Helgeland O, Hougaard DM, Jin X, Johansson S, Juodakis J, Kartsonaki C, Kukushkina V, Lind PA, Metspalu A, Montgomery GW, Morris AP, Mors O, Mortensen PB, Njolstad PR, Nordentoft M, Nyholt DR, Lippincott M, Seminara S, Salumets A, Snieder H, Zondervan K, Werge T, Chen Z, Conrad DF, Jacobsson B, Li L, Martin NG, Neale BM, Nielsen R, Walters RG, Granne I, Medland SE, Magi R, Lawlor DA, Lindgren CM. The genetic architecture of sporadic and multiple consecutive miscarriage. *Nat Commun* 2020; 11: 5980
46. Kahler C, Gembruch U, Heling KS, Henrich W, Schramm T, Degum. [DEGUM guidelines for amniocentesis and chorionic villus sampling]. *Ultraschall Med* 2013; 34: 435-440
47. Kozlowski P, Burkhardt T, Gembruch U, Gonser M, Kahler C, Kagan KO, von Kaisenberg C, Klaritsch P, Merz E, Steiner H, Tercanli S, Vetter K, Schramm T. 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
48. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 54: 442-451
 49. Scott KL, Hong KH, Scott RT, Jr. Selecting the optimal time to perform biopsy for preimplantation genetic testing. *Fertil Steril* 2013; 100: 608-614
 50. Hirshfeld-Cytron J, Sugiura-Ogasawara M, Stephenson MD. Management of recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a reciprocal translocation: a systematic review. *Semin Reprod Med* 2011; 29: 470-481
 51. Branch DW, Gibson M, Silver RM. Clinical practice. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010; 363: 1740-1747
 52. Ieys M, Tan J, Taskin O, Alfaraj S, AbdelHafez FF, Abdellah AH, Bedaiwy MA. 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
 53. Franssen MT, Musters AM, van der Veen F, Repping S, Leschot NJ, Bossuyt PM, Goddijn M, Korevaar JC. Reproductive outcome after PGD in couples with recurrent miscarriage carrying a structural chromosome abnormality: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 467-475
 54. Ikuma S, Sato T, Sugiura-Ogasawara M, Nagayoshi M, Tanaka A, Takeda S. 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
 55. Seckin B, Sarikaya E, Oruc AS, Celen S, Cicek N. Office hysteroscopic findings in patients with two, three, and four or more, consecutive miscarriages. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012; 17: 393-398
 56. Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D. 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
 57. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Mizutani E. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2011; 29: 514-521
 58. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online* 2014; 29: 665-683
 59. Raga F, Casan EM, Bonilla-Musoles F. Expression of vascular endothelial growth factor receptors in the endometrium of septate uterus. *Fertil Steril* 2009; 92: 1085-1090
 60. DGGG SaO. Female genital malformations . Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG, S2k-Level, AWMF Registry No. 015/052, March 2020. <http://www.awmforg/leitlinien/detail/II/015-052.html> 2020, DOI:
 61. Turocy JM, Rackow BW. Uterine factor in recurrent pregnancy loss. *Semin Perinatol* 2019; 43: 74-79
 62. Bohlmann MK, von Wolff M, Luedders DW, Beuter-Winkler P, Diedrich K, Hornemann A, Strowitzki T. Hysteroscopic findings in women with two and with more than two first-trimester miscarriages are not significantly different. *Reprod Biomed Online* 2010; 21: 230-236
 63. Ozgur K, Bulut H, Berkkanoglu M, Coetzee K. Reproductive outcomes of IVF patients with unicornuate uteri. *Reprod Biomed Online* 2017; 34: 312-318

64. Grimbizis GF, Di Spiezio Sardo A, Saravelos SH, Gordts S, Exacoustos C, Van Schoubroeck D, Bermejo C, Amso NN, Nargund G, Timmerman D, Athanasiadis A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, Li TC, Tanos V, Tarlatzis B, Farquharson R, Gianaroli L, Campo R. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Hum Reprod* 2016; 31: 2-7
65. Saravelos SH, Li TC. Intra- and inter-observer variability of uterine measurements with three-dimensional ultrasound and implications for clinical practice. *Reprod Biomed Online* 2015; 31: 557-564
66. Thellier E, Levallant JM, Pourcelot AG, Houllier M, Fernandez H, Capmas P. Are 3D ultrasound and office hysteroscopy useful for the assessment of uterine cavity after late foetal loss? *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2018; 47: 183-186
67. Ludwin A, Ludwin I, Kudla M, Kottner J. Reliability of the European Society of Human Reproduction and Embryology/European Society for Gynaecological Endoscopy and American Society for Reproductive Medicine classification systems for congenital uterine anomalies detected using three-dimensional ultrasonography. *Fertil Steril* 2015; 104: 688-697 e688
68. Bermejo C, Martinez Ten P, Cantarero R, Diaz D, Perez Pedregosa J, Barron E, Labrador E, Ruiz Lopez L. Three-dimensional ultrasound in the diagnosis of Mullerian duct anomalies and concordance with magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 593-601
69. Cao M, Pan Y, Zhang Q, You D, Feng S, Liu Z. Predictive value of live birth rate based on different intrauterine adhesion evaluation systems following TCRA. *Reprod Biol Endocrinol* 2021; 19: 13
70. Hooker AB, Lemmers M, Thurkow AL, Heymans MW, Opmeer BC, Brolmann HA, Mol BW, Huirne JA. 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
71. Hooker AB, Aydin H, Brolmann HA, Huirne JA. Long-term complications and reproductive outcome after the management of retained products of conception: a systematic review. *Fertil Steril* 2016; 105: 156-164 e151-152
72. Guo EJ, Chung JPW, Poon LCY, Li TC. Reproductive outcomes after surgical treatment of Asherman syndrome: A systematic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019; 59: 98-114
73. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, Disorders FWGoM. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113: 3-13
74. Saravelos SH, Yan J, Rehmani H, Li TC. 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
75. Parry JP, Isaacson KB. Hysteroscopy and why macroscopic uterine factors matter for fertility. *Fertil Steril* 2019; 112: 203-210
76. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Zappimulso V, Tartagni M, Saliani N. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod* 2005; 20: 1386-1389
77. Suhag A, Berghella V. Cervical cerclage. *Clin Obstet Gynecol* 2014; 57: 557-567
78. Sneider K, Christiansen OB, Sundtoft IB, Langhoff-Roos J. Recurrence of second trimester miscarriage and extreme preterm delivery at 16-27 weeks of gestation with a focus on cervical insufficiency and prophylactic cerclage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95: 1383-1390
79. Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Capmas P, Carcopino X, Costedoat-Chalumeau N, Delabaere A, Gallot V, Iraola E, Lavoue V, Legendre G,

- Lejeune-Saada V, Leveque J, Nedellec S, Nizard J, Quibel T, Subtil D, Vialard F, Lemery D, College National des Gynecologues Obstetriciens F. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 201: 18-26
80. Jaslow CR. Uterine factors. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014; 41: 57-86
81. 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
82. Hücke J. Untersuchungen zur diagnostischen Hysteroskopie und zum Stellenwert der transzervikalen intrauterinen Elektrochirurgie. Habilitationsschrift, Düsseldorf 1002, DOI:
83. Rikken JFW, Verhorstert KWJ, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, Kuchenbecker WKH, Jansen FW, van der Steeg JW, Janssen CAH, Kapiteijn K, Schols WA, Torrengea B, Torrance HL, Verhoeve HR, Huirne JAF, Hoek A, Nieboer TE, van Rooij IAJ, Clark TJ, Robinson L, Stephenson MD, Mol BWJ, van der Veen F, van Wely M, Goddijn M. Septum resection in women with a septate uterus: a cohort study. *Hum Reprod* 2020; 35: 1578-1588
84. Rikken JFW, Kowalik CR, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, Jansen FW, Mulders A, Padmehr R, Clark TJ, van Vliet HA, Stephenson MD, van der Veen F, Mol BWJ, van Wely M, Goddijn M. 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
85. Conforti A, Alviggi C, Mollo A, De Placido G, Magos A. The management of Asherman syndrome: a review of literature. *Reprod Biol Endocrinol* 2013; 11: 118
86. Roy KK, Baruah J, Sharma JB, Kumar S, Kachawa G, Singh N. Reproductive outcome following hysteroscopic adhesiolysis in patients with infertility due to Asherman's syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281: 355-361
87. Chen L, Zhang H, Wang Q, Xie F, Gao S, Song Y, Dong J, Feng H, Xie K, Sui L. 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
88. Healy MW, Schexnayder B, Connell MT, Terry N, DeCherney AH, Csokmay JM, Yauger BJ, Hill MJ. Intrauterine adhesion prevention after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 267-275 e267
89. Metwally M, Raybould G, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 1: CD003857
90. Kim HS, Oh SY, Choi SJ, Park HS, Cho GJ, Chung JH, Seo YS, Jung SY, Kim JE, Chae SH, Hwang HS. Uterine rupture in pregnancies following myomectomy: A multicenter case series. *Obstetrics & gynecology science* 2016; 59: 454-462
91. Bernardi TS, Radosa MP, Weisheit A, Diebolder H, Schneider U, Schleussner E, Runnebaum IB. Laparoscopic myomectomy: a 6-year follow-up single-center cohort analysis of fertility and obstetric outcome measures. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290: 87-91
92. Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, Broekmans FJ, D'Hooghe TM, Bongers MY, Mol BWJ. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12: CD009461
93. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address Aao, Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril* 2017; 108: 416-425

94. Homer H, Saridogan E. Uterine artery embolization for fibroids is associated with an increased risk of miscarriage. *Fertil Steril* 2010; 94: 324-330
95. Rabinovici J, David M, Fukunishi H, Morita Y, Gostout BS, Stewart EA, Group MRS. Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2010; 93: 199-209
96. Zou M, Chen L, Wu C, Hu C, Xiong Y. Pregnancy outcomes in patients with uterine fibroids treated with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound. *BJOG* 2017; 124 Suppl 3: 30-35
97. Bosteels J, Weyers S. Outpatient treatment for uterine polyps. *BMJ* 2015; 350: h1469
98. Lieng M, Istre O, Sandvik L, Qvigstad E. Prevalence, 1-year regression rate, and clinical significance of asymptomatic endometrial polyps: cross-sectional study. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16: 465-471
99. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SE, Horne AW. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update* 2016; 22: 116-133
100. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 93: 437-441
101. Zolghadri J, Momtahan M, Aminian K, Ghaffarpasand F, Tavana Z. 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
102. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U, De Ziegler D, Resta L. 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
103. 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
104. Yang R, Du X, Wang Y, Song X, Yang Y, Qiao J. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 1363-1369
105. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, Yasuo T, Yamada H. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications. *Am J Reprod Immunol* 2016; 75: 13-22
106. Bayer-Garner IB, Korourian S. Plasma cells in chronic endometritis are easily identified when stained with syndecan-1. *Mod Pathol* 2001; 14: 877-879
107. Liu Y, Chen X, Huang J, Wang CC, Yu MY, Laird S, Li TC. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril* 2018; 109: 832-839
108. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, de Ziegler D, Ayoubi JM. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril* 2021; 115: 546-560
109. von Schönfeldt V, Jeschke U. Das veränderte Mikrobiom in Uterus und Plazenta. *Der Gynäkologe* 2018; 52: 25-29

110. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, Li F, Yu X, Feng Q, Wang Z, Xie H, Chen X, Zeng C, Wen B, Zeng L, Du H, Tang H, Xu C, Xia Y, Xia H, Yang H, Wang J, Wang J, Madsen L, Brix S, Kristiansen K, Xu X, Li J, Wu R, Jia H. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun* 2017; 8: 875
111. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO, Brotman RM, Davis CC, Ault K, Peralta L, Forney LJ. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; 108 Suppl 1: 4680-4687
112. Petricevic L. Das vaginale Mikrobiom. *Der Gynäkologe* 2019; 52: 10-15
113. Mendling W. Vaginal Microbiota. In, *Microbiota of the Human Body*: Springer International Publishing; 2016:83-93
114. Graspeuntner S, Bohlmann MK, Gillmann K, Speer R, Kuenzel S, Mark H, Hoellen F, Lettau R, Griesinger G, König IR, Baines JF, Rupp J. Microbiota-based analysis reveals specific bacterial traits and a novel strategy for the diagnosis of infectious infertility. *PLoS One* 2018; 13: e0191047
115. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, Reybrouck R, Van den Bosch T, Riphagen I, Van Lierde S. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG* 2009; 116: 1315-1324
116. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, Sun CL, Goltsman DS, Wong RJ, Shaw G, Stevenson DK, Holmes SP, Relman DA. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2015; 112: 11060-11065
117. Tabatabaei N, Eren AM, Barreiro LB, Yotova V, Dumaine A, Allard C, Fraser WD. Vaginal microbiome in early pregnancy and subsequent risk of spontaneous preterm birth: a case-control study. *BJOG* 2019; 126: 349-358
118. Haahr T, Jensen JS, Thomsen L, Duus L, Rygaard K, Humaidan P. Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: a prospective study in IVF patients. *Hum Reprod* 2016; 31: 795-803
119. Moreno I, Codoner FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazan J, Alonso R, Alama P, Remohi J, Pellicer A, Ramon D, Simon C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 684-703
120. Fu M, Zhang X, Liang Y, Lin S, Qian W, Fan S. Alterations in Vaginal Microbiota and Associated Metabolome in Women with Recurrent Implantation Failure. *mBio* 2020; 11: e03242-03219
121. Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, Gonzalez-Monfort M, Bahçeci M, Barrionuevo MJ, Taguchi S, Puente E, Dimattina M, Lim MW, Meneghini G, Aubuchon M, Leondires M, Izquierdo A, Perez-Olgiati M, Chavez A, Seetharam K, Bau D, Gomez C, Valbuena D, Vilella F, Simon C. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *medRxiv* 2021, DOI: 10.1101/2021.02.05.21251207: 2021.2002.2005.21251207
122. Kyono K, Hashimoto T, Kikuchi S, Nagai Y, Sakuraba Y. 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. *Reproductive medicine and biology* 2019; 18: 72-82
123. Al-Memar M, Bobdiwala S, Fourie H, Mannino R, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Timmerman D, Bourne T, Bennett PR, MacIntyre DA. The association between vaginal bacterial composition and miscarriage: a nested case-control study. *BJOG* 2020; 127: 264-274

124. Fan T, Zhong XM, Wei XC, Miao ZL, Luo SY, Cheng H, Xiao Q. The alteration and potential relationship of vaginal microbiota and chemokines for unexplained recurrent spontaneous abortion. *Medicine* 2020; 99: e23558
125. Vaughn SJ, Moreno I, Simon C, Lathi RB. Comparing the uterine microbiome in recurrent pregnancy loss to parous fertile controls. *Fertility and Sterility* 2019; 111: e17-e18
126. Tsypurdeeva ND, Shipitsyna EV, Savicheva AM, Gzgzyan AM, Kogan IY. Composition of endometrial microbiota and chronic endometritis severity in patients with in vitro fertilization failures. Is there any connection? *Journal of obstetrics and women's diseases* 2018; 67: 5-15
127. Nigro G, Mazzocco M, Mattia E, Di Renzo GC, Carta G, Anceschi MM. Role of the infections in recurrent spontaneous abortion. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 983-989
128. Ng SC, Gilman-Sachs A, Thaker P, Beaman KD, Beer AE, Kwak-Kim J. Expression of intracellular Th1 and Th2 cytokines in women with recurrent spontaneous abortion, implantation failures after IVF/ET or normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2002; 48: 77-86
129. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 983-988
130. Cicinelli E, Resta L, Loizzi V, Pinto V, Santarsiero C, Cicinelli R, Greco P, Vitagliano A. Antibiotic therapy versus no treatment for chronic endometritis: a case-control study. *Fertil Steril* 2021; 115: 1541-1548
131. Song D, He Y, Wang Y, Liu Z, Xia E, Huang X, Xiao Y, Li TC. 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
132. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2015; 104: 927-931
133. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103: e27-32
134. 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
135. Chinta P, Rebekah G, A TK, M SK. 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
136. Rotterdam Eshre Asrm-Sponsored Pcos Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25
137. Metcalf MG, Skidmore DS, Lowry GF, Mackenzie JA. Incidence of ovulation in the years after the menarche. *J Endocrinol* 1983; 97: 213-219
138. Aswini R, Jayapalan S. Modified Ferriman-Gallwey Score in Hirsutism and its Association with Metabolic Syndrome. *Int J Trichology* 2017; 9: 7-13
139. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ, International PN. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2018; 33: 1602-1618
140. Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, Fitzgerald G, Bahri Khomami M, Joham AE, Cooray SD, Misso ML, Norman RJ, Harrison CL, Ranasinha S, Teede HJ, Moran LJ. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes Rev* 2019; 20: 339-352

141. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN, Group PCTS. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 48-53
142. Sha T, Wang X, Cheng W, Yan Y. A meta-analysis of pregnancy-related outcomes and complications in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF. *Reprod Biomed Online* 2019; 39: 281-293
143. Mayrhofer D, Hager M, Walch K, Ghobrial S, Rogenhofer N, Marculescu R, Seemann R, Ott J. The Prevalence and Impact of Polycystic Ovary Syndrome in Recurrent Miscarriage: A Retrospective Cohort Study and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine* 2020; 9: 2700
144. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Spontaneous abortion, stillbirth and hyperthyroidism: a danish population-based study. *European thyroid journal* 2014; 3: 164-172
145. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017; 27: 315-389
146. Xie J, Jiang L, Sadhukhan A, Yang S, Yao Q, Zhou P, Rao J, Jin M. Effect of antithyroid antibodies on women with recurrent miscarriage: A meta-analysis. *Am J Reprod Immunol* 2020; 83: e13238
147. Dong AC, Morgan J, Kane M, Stagnaro-Green A, Stephenson MD. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2020; 113: 587-600 e581
148. Wang X, Zhang Y, Tan H, Bai Y, Zhou L, Fang F, Faramand A, Chong W, Hai Y. Effect of levothyroxine on pregnancy outcomes in women with thyroid autoimmunity: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2020; 114: 1306-1314
149. Akhtar MA, Agrawal R, Brown J, Sajjad Y, Craciunas L. Thyroxine replacement for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease or subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 6: CD011009
150. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S, Bender-Atik R, Agrawal R, Bhatia K, Edi-Osagie E, Ghobara T, Gupta P, Jurkovic D, Khalaf Y, MacLean M, McCabe C, Mulbagal K, Nunes N, Overton C, Quenby S, Rai R, Raine-Fenning N, Robinson L, Ross J, Sizer A, Small R, Tan A, Underwood M, Kilby MD, Boelaert K, Daniels J, Thangaratinam S, Chan SY, Coomarasamy A. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Engl J Med* 2019; 380: 1316-1325
151. Sarne DH. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *New Engl J Med* 2019; 381: 190-191
152. Schafer-Graf UM, Gembruch U, Kainer F, Groten T, Hummel S, Hosli I, Grieshop M, Kaltheuner M, Buhner C, Kautzky-Willer A, Laubner K, Bancher-Todesca D. Gestational Diabetes Mellitus (GDM) - Diagnosis, Treatment and Follow-Up. Guideline of the DDG and DGGG (S3 Level, AWMF Registry Number 057/008, February 2018). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2018; 78: 1219-1231
153. Palomba S, Falbo A, Orio F, Jr., Zullo F. Effect of preconceptional metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2009; 92: 1646-1658
154. Jakubowicz DJ, Luorno 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

155. Pan ML, Chen LR, Chen KH. The Risk of Subsequent Miscarriage in Pregnant Women with Prior Polycystic Ovarian Syndrome: A Nationwide Population-Based Study. *International journal of environmental research and public health* 2021; 18: 8253
156. Kentenich H, Wischmann T, Stöbel-Richter Y, Hrsg. Fertilitätsstörungen – psychosomatisch orientierte Diagnostik und Therapie. Leitlinie und Quellentext (Revision). Aufl. Gießen: Psychosozial-Verlag; 2013
157. Catherino WH. Stress relief to augment fertility: the pressure mounts. *Fertil Steril* 2011; 95: 2462-2463
158. Li W, Newell-Price J, Jones GL, Ledger WL, Li TC. Relationship between psychological stress and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2012; 25: 180-189
159. Schilling K, Toth B, Rosner S, Strowitzki T, Wischmann T. Prevalence of behaviour-related fertility disorders in a clinical sample: results of a pilot study. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286: 1307-1314
160. Läßle M. Streß als Erklärungsmodell für Spontanaborte (SA) und rezidivierende Spontanaborte (RSA). *Zentralblatt für Gynäkologie* 1988; 110: 325-335
161. Rohde A, Dorn A. *Gynäkologische Psychosomatik und Gynäkopsychiatrie*. Stuttgart: Schattauer; 2007
162. El Hachem H, Crepaux V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet PE. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *International journal of women's health* 2017; 9: 331-345
163. Farren J, Mitchell-Jones N, Verbakel JY, Timmerman D, Jalmbraant M, Bourne T. The psychological impact of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update* 2018; 24: 731-749
164. Kersting A. Trauern Frauen anders als Männer? *Psychotherapeut* 2005; 50: 129-132
165. Craig M, Tata P, Regan L. Psychiatric morbidity among patients with recurrent miscarriage. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2002; 23: 157-164
166. Tavoli Z, Mohammadi M, Tavoli A, Moini A, Effatpanah M, Khedmat L, Montazeri A. Quality of life and psychological distress in women with recurrent miscarriage: a comparative study. *Health and quality of life outcomes* 2018; 16: 150
167. Adib-Rad H, Basirat Z, Faramarzi M, Mostafazadeh A, Bijani A. Psychological distress in women with recurrent spontaneous abortion: A case-control study. *Turkish journal of obstetrics and gynecology* 2019; 16: 151-157
168. He L, Wang T, Xu H, Chen C, Liu Z, Kang X, Zhao A. Prevalence of depression and anxiety in women with recurrent pregnancy loss and the associated risk factors. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 300: 1061-1066
169. Gao L, Qu J, Wang AY. Anxiety, depression and social support in pregnant women with a history of recurrent miscarriage: a cross-sectional study. *J Reprod Infant Psychol* 2020; 38: 497-508
170. Li G, Jiang Z, Han X, Shang X, Tian W, Kang X, Fang M. A moderated mediation model of perceived stress, negative emotions and mindfulness on fertility quality of life in women with recurrent pregnancy loss. *Qual Life Res* 2020; 29: 1775-1787
171. Janssen HJ, Cuisinier MC, Hoogduin KA, de Graauw KP. Controlled prospective study on the mental health of women following pregnancy loss. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 226-230
172. Lok IH, Yip AS, Lee DT, Sahota D, Chung TK. A 1-year longitudinal study of psychological morbidity after miscarriage. *Fertil Steril* 2010; 93: 1966-1975
173. Rohde A. [Importance of hormonal and psychosocial factors of depression in women]. *MMW Fortschr Med* 2007; 149: 25-28

174. Voss P, Schick M, Langer L, Ainsworth A, Ditzen B, Strowitzki T, Wischmann T, Kuon RJ. Recurrent pregnancy loss: a shared stressor---couple-orientated psychological research findings. *Fertil Steril* 2020; 114: 1288-1296
175. Bergner A, Beyer R, Klapp BF, Rauchfuß M. Trauer, Bewältigung und subjektive Ursachenzuschreibungen nach Frühaborten: Adaptivität von Verarbeitungsmustern untersucht in einer Längsschnittstudie. *Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie* 2009; 59: 57-67
176. Bhat A, Byatt N. Infertility and Perinatal Loss: When the Bough Breaks. *Curr Psychiatry Rep* 2016; 18: 31
177. Aksoy D, Egelioglu Cetisli N. Recurrent pregnancy loss: Depression, hopelessness, and marital adjustment. *Perspect Psychiatr Care* 2021; 57: 821-826
178. Toffol E, Koponen P, Partonen T. Miscarriage and mental health: results of two population-based studies. *Psychiatry Res* 2013; 205: 151-158
179. Geller PA, Kerns D, Klier CM. Anxiety following miscarriage and the subsequent pregnancy: a review of the literature and future directions. *J Psychosom Res* 2004; 56: 35-45
180. Zhang YX, Zhang XQ, Wang QR, Yuan YQ, Yang JG, Zhang XW, Li Q. Psychological burden, sexual satisfaction and erectile function in men whose partners experience recurrent pregnancy loss in China: a cross-sectional study. *Reprod Health* 2016; 13: 73
181. Kagami M, Maruyama T, Koizumi T, Miyazaki K, Nishikawa-Uchida S, Oda H, Uchida H, Fujisawa D, Ozawa N, Schmidt L, Yoshimura Y. Psychological adjustment and psychosocial stress among Japanese couples with a history of recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2012; 27: 787-794
182. Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen 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
183. Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Recurrent abortion: The role of psychotherapy. In: Beard R, Sharp F, Hrsg. *Early pregnancy loss Mechanisms and treatment*. London Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1988:433-440
184. San Lazaro Campillo I, Meaney S, McNamara K, O'Donoghue K. Psychological and support interventions to reduce levels of stress, anxiety or depression on women's subsequent pregnancy with a history of miscarriage: an empty systematic review. *BMJ Open* 2017; 7: e017802
185. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12: 387-389
186. 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
187. Saravelos SH, Li TC. Unexplained recurrent miscarriage: how can we explain it? *Hum Reprod* 2012; 27: 1882-1886
188. van den Boogaard E, Hermens RP, Franssen AM, Doornbos JP, Kremer JA, van der Veen F, Goddijn M. Recurrent miscarriage: do professionals adhere to their guidelines. *Hum Reprod* 2013; 28: 2898-2904
189. Nakano Y, Akechi T, Furukawa TA, Sugiura-Ogasawara M. Cognitive behavior therapy for psychological distress in patients with recurrent miscarriage. *Psychol Res Behav Manag* 2013; 6: 37-43
190. Bailey S, Bailey C, Boivin J, Cheong Y, Reading I, Macklon N. A feasibility study for a randomised controlled trial of the Positive Reappraisal Coping Intervention, a novel supportive technique for recurrent miscarriage. *BMJ Open* 2015; 5: e007322

191. Murphy FA, Lipp A, Powles DL. Follow-up for improving psychological well being for women after a miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, DOI: 10.1002/14651858.CD008679.pub2: CD008679
192. Newbatt E, Beckles Z, Ullman R, Lumsden MA, Guideline Development G. Ectopic pregnancy and miscarriage: summary of NICE guidance. *BMJ* 2012; 345: e8136
193. Koert E, Malling GMH, Sylvest R, Krog MC, Kolte AM, Schmidt L, Nielsen HS. Recurrent pregnancy loss: couples' perspectives on their need for treatment, support and follow up. *Hum Reprod* 2019; 34: 291-296
194. Musters AM, Koot YE, van den Boogaard NM, Kaaijk E, Macklon NS, van der Veen F, Nieuwkerk PT, Goddijn M. Supportive care for women with recurrent miscarriage: a survey to quantify women's preferences. *Hum Reprod* 2013; 28: 398-405
195. Homer HA. Modern management of recurrent miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2019; 59: 36-44
196. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, Kutteh WH, Brosens JJ. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 98
197. Aust D, Dahl K, Ammerbacher K, Wagner K, Ziegenfuss M. Fehlgeburt: Wie Bestattungsrituale bei der Trauerarbeit helfen. In: *Der Gynäkologe*; 2010:805-812
198. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD000112
199. Odendaal J, Quenby S, Sammaritano L, Macklon N, Branch DW, Rosenwaks Z. Immunologic and rheumatologic causes and treatment of recurrent pregnancy loss: what is the evidence? *Fertil Steril* 2019; 112: 1002-1012
200. Carp H. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019; 60: 77-86
201. Achilli C, Duran-Retamal M, Saab W, Serhal P, Seshadri S. The role of immunotherapy in in vitro fertilization and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2018; 110: 1089-1100
202. Kwak-Kim J, Lee SK, Gilman-Sachs A. Elevated Th1/Th2 cell ratios in a pregnant woman with a history of RSA, secondary Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis complicated with one fetal demise of twin pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58: 325-329
203. Kwak-Kim JY, Chung-Bang HS, Ng SC, Ntrivalas EI, Mangubat CP, Beaman KD, Beer AE, Gilman-Sachs A. Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF. *Hum Reprod* 2003; 18: 767-773
204. Romagnani P, Annunziato F, Piccinni MP, Maggi E, Romagnani S. Th1/Th2 cells, their associated molecules and role in pathophysiology. *Eur Cytokine Netw* 2000; 11: 510-511
205. Piccinni MP, Scaletti C, Vultaggio A, Maggi E, Romagnani S. Defective production of LIF, M-CSF and Th2-type cytokines by T cells at fetomaternal interface is associated with pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2001; 52: 35-43
206. Yuan J, Li J, Huang SY, Sun X. Characterization of the subsets of human NKT-like cells and the expression of Th1/Th2 cytokines in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *J Reprod Immunol* 2015; 110: 81-88
207. Michimata T, Ogasawara MS, Tsuda H, Suzumori K, Aoki K, Sakai M, Fujimura M, Nagata K, Nakamura M, Saito S. Distributions of endometrial NK cells, B cells, T cells, and Th2/Tc2 cells fail to predict pregnancy outcome following recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol* 2002; 47: 196-202

208. Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F, Omu A, Gupta M, Farhat R. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2000; 15: 713-718
209. Lee SK, Na BJ, Kim JY, Hur SE, Lee M, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Determination of clinical cellular immune markers in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2013; 70: 398-411
210. Makhseed M, Raghupathy R, Azizieh F, Omu A, Al-Shamali E, Ashkanani L. Th1 and Th2 cytokine profiles in recurrent aborters with successful pregnancy and with subsequent abortions. *Hum Reprod* 2001; 16: 2219-2226
211. Shimada S, Iwabuchi K, Kato EH, Morikawa M, Sakuragi N, Onoe K, Minakami H, Yamada H. No difference in natural-killer-T cell population, but Th2/Tc2 predominance in peripheral blood of recurrent aborters. *Am J Reprod Immunol* 2003; 50: 334-339
212. Lee SK, Kim JY, Hur SE, Kim CJ, Na BJ, Lee M, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. An imbalance in interleukin-17-producing T and Foxp3(+) regulatory T cells in women with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2011; 26: 2964-2971
213. Bansal AS, Bajardeen B, Thum MY. The basis and value of currently used immunomodulatory therapies in recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol* 2012; 93: 41-51
214. Yougbare I, Lang S, Yang H, Chen P, Zhao X, Tai WS, Zdravic D, Vadasz B, Li C, Piran S, Marshall A, Zhu G, Tiller H, Killie MK, Boyd S, Leong-Poi H, Wen XY, Skogen B, Adamson SL, Freedman J, Ni H. Maternal anti-platelet beta3 integrins impair angiogenesis and cause intracranial hemorrhage. *J Clin Invest* 2015; 125: 1545-1556
215. Wang WJ, Liu FJ, Qu HM, Hao CF, Qu QL, Xiong W, Bao HC, Wang XR. Regulation of the expression of Th17 cells and regulatory T cells by IL-27 in patients with unexplained early recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol* 2013; 99: 39-45
216. La Rocca C, Carbone F, Longobardi S, Matarese G. The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. *Immunol Lett* 2014; 162: 41-48
217. Keller CC, Eikmans M, van der Hoorn MP, Lashley L. Recurrent miscarriages and the association with regulatory T cells; A systematic review. *J Reprod Immunol* 2020; 139: 103105
218. Liu S, Wei H, Li Y, Huang C, Lian R, Xu J, Chen L, Zeng Y. Downregulation of ILT4(+) dendritic cells in recurrent miscarriage and recurrent implantation failure. *Am J Reprod Immunol* 2018; 80: e12998
219. Messaoudi S, Dandana M, Magdoud K, Meddeb S, Ben Slama N, Hizem S, Mahjoub T. Interleukin-18 promoter polymorphisms and risk of idiopathic recurrent pregnancy loss in a Tunisian population. *J Reprod Immunol* 2012; 93: 109-113
220. Kumar A, Devi SG, Kar P, Agarwal S, Husain SA, Gupta RK, Sharma S. Association of cytokines in hepatitis E with pregnancy outcome. *Cytokine* 2014; 65: 95-104
221. Kwak-Kim J, Park JC, Ahn HK, Kim JW, Gilman-Sachs A. Immunological modes of pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 611-623
222. Piosik ZM, Goegebeur Y, Klitkou L, Steffensen R, Christiansen OB. Plasma TNF-alpha levels are higher in early pregnancy in patients with secondary compared with primary recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2013; 70: 347-358

223. Nakashima A, Ito M, Yoneda S, Shiozaki A, Hidaka T, Saito S. Circulating and decidual Th17 cell levels in healthy pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 104-109
224. Wang WJ, Hao CF, Qu QL, Wang X, Qiu LH, Lin QD. The deregulation of regulatory T cells on interleukin-17-producing T helper cells in patients with unexplained early recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2010; 25: 2591-2596
225. Winger EE, Reed JL, Ji X. First-trimester maternal cell microRNA is a superior pregnancy marker to immunological testing for predicting adverse pregnancy outcome. *J Reprod Immunol* 2015; 110: 22-35
226. Kuon RJ, Schaumann J, Goeggl T, Strowitzki T, Sadeghi M, Opelz G, Daniel V, Toth B. Patients with idiopathic recurrent miscarriage show higher levels of DR+ activated T-cells that are less responsive to mitogens. *J Reprod Immunol* 2015; 112: 82-87
227. Carbone J, Sarmiento E, Gallego A, Lanio N, Navarro J, Garcia S, Fernandez-Cruz E. Peripheral blood T- and B-cell immunophenotypic abnormalities in selected women with unexplained recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol* 2016; 113: 50-53
228. Woon EV, Day A, Bracewell-Milnes T, Male V, Johnson M. Immunotherapy to improve pregnancy outcome in women with abnormal natural killer cell levels/activity and recurrent miscarriage or implantation failure: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol* 2020; 142: 103189
229. Ahmadi M, Ghaebi M, Abdolmohammadi-Vahid S, Abbaspour-Aghdam S, Hamdi K, Abdollahi-Fard S, Danaii S, Mosapour P, Koushaei L, Dolati S, Rikhtegar R, Oskouei FD, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Yousefi M. NK cell frequency and cytotoxicity in correlation to pregnancy outcome and response to IVIG therapy among women with recurrent pregnancy loss. *J Cell Physiol* 2019; 234: 9428-9437
230. Lash GE, Schiessl B, Kirkley M, Innes BA, Cooper A, Searle RF, Robson SC, Bulmer JN. Expression of angiogenic growth factors by uterine natural killer cells during early pregnancy. *J Leukoc Biol* 2006; 80: 572-580
231. Koopman LA, Kopcow HD, Rybalov B, Boyson JE, Orange JS, Schatz F, Masch R, Lockwood CJ, Schachter AD, Park PJ, Strominger JL. Human decidual natural killer cells are a unique NK cell subset with immunomodulatory potential. *J Exp Med* 2003; 198: 1201-1212
232. Croy BA, van den Heuvel MJ, Borzychowski AM, Tayade C. Uterine natural killer cells: a specialized differentiation regulated by ovarian hormones. *Immunol Rev* 2006; 214: 161-185
233. Kitaya K, Yamaguchi T, Honjo H. Central role of interleukin-15 in postovulatory recruitment of peripheral blood CD16(-) natural killer cells into human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2932-2940
234. Kitaya K, Yamaguchi T, Yasuo T, Okubo T, Honjo H. Post-ovulatory rise of endometrial CD16(-) natural killer cells: in situ proliferation of residual cells or selective recruitment from circulating peripheral blood? *J Reprod Immunol* 2007; 76: 45-53
235. Park DW, Lee HJ, Park CW, Hong SR, Kwak-Kim J, Yang KM. Peripheral blood NK cells reflect changes in decidual NK cells in women with recurrent miscarriages. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 173-180
236. Seshadri S, Sunkara SK. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 429-438
237. Laird SM, Mariee N, Wei L, Li TC. Measurements of CD56+ cells in peripheral blood and endometrium by flow cytometry and immunohistochemical staining in situ. *Hum Reprod* 2011; 26: 1331-1337

238. Kuon RJ, Muller F, Vomstein K, Weber M, Hudalla H, Rosner S, Strowitzki T, Markert U, Daniel V, Toth B. Pre-Pregnancy Levels of Peripheral Natural Killer Cells as Markers for Immunomodulatory Treatment in Patients with Recurrent Miscarriage. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2017; 65: 339-346
239. Quenby S, Nik H, Innes B, Lash G, Turner M, Drury J, Bulmer J. Uterine natural killer cells and angiogenesis in recurrent reproductive failure. *Hum Reprod* 2009; 24: 45-54
240. Plaisier M, Dennert I, Rost E, Koolwijk P, van Hinsbergh VW, Helmerhorst FM. Decidual vascularization and the expression of angiogenic growth factors and proteases in first trimester spontaneous abortions. *Hum Reprod* 2009; 24: 185-197
241. Koo HS, Kwak-Kim J, Yi HJ, Ahn HK, Park CW, Cha SH, Kang IS, Yang KM. Resistance of uterine radial artery blood flow was correlated with peripheral blood NK cell fraction and improved with low molecular weight heparin therapy in women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2015; 73: 175-184
242. Lyall F, Robson SC, Bulmer JN. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome. *Hypertension* 2013; 62: 1046-1054
243. Kwak JY, Beaman KD, Gilman-Sachs A, Ruiz JE, Schewitz D, Beer AE. Up-regulated expression of CD56+, CD56+/CD16+, and CD19+ cells in peripheral blood lymphocytes in pregnant women with recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol* 1995; 34: 93-99
244. King K, Smith S, Chapman M, Sacks G. Detailed analysis of peripheral blood natural killer (NK) cells in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2010; 25: 52-58
245. Karami N, Boroujerdnia MG, Nikbakht R, Khodadadi A. Enhancement of peripheral blood CD56(dim) cell and NK cell cytotoxicity in women with recurrent spontaneous abortion or in vitro fertilization failure. *J Reprod Immunol* 2012; 95: 87-92
246. Toth B, Vomstein K, Togawa R, Bottcher B, Hudalla H, Strowitzki T, Daniel V, Kuon RJ. The impact of previous live births on peripheral and uterine natural killer cells in patients with recurrent miscarriage. *Reprod Biol Endocrinol* 2019; 17: 72
247. Strobel L, Vomstein K, Kyvelidou C, Hofer-Tollinger S, Feil K, Kuon RJ, Ebner S, Troppmair J, Toth B. Different Background: Natural Killer Cell Profiles in Secondary versus Primary Recurrent Pregnancy Loss. *Journal of clinical medicine* 2021; 10: 194
248. Shakhar K, Ben-Eliyahu S, Loewenthal R, Rosenne E, Carp H. Differences in number and activity of peripheral natural killer cells in primary versus secondary recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2003; 80: 368-375
249. Kuon RJ, Vomstein K, Weber M, Muller F, Seitz C, Wallwiener S, Strowitzki T, Schleussner E, Markert UR, Daniel V, Toth B. The "killer cell story" in recurrent miscarriage: Association between activated peripheral lymphocytes and uterine natural killer cells. *J Reprod Immunol* 2017; 119: 9-14
250. Lachapelle MH, Miron P, Hemmings R, Roy DC. Endometrial T, B, and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortion. Altered profile and pregnancy outcome. *J Immunol* 1996; 156: 4027-4034
251. Quenby S, Bates M, Doig T, Brewster J, Lewis-Jones DI, Johnson PM, Vince G. Pre-implantation endometrial leukocytes in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999; 14: 2386-2391
252. Shimada S, Kato EH, Morikawa M, Iwabuchi K, Nishida R, Kishi R, Onoe K, Minakami H, Yamada H. No difference in natural killer or natural killer T-

- cell population, but aberrant T-helper cell population in the endometrium of women with repeated miscarriage. *Hum Reprod* 2004; 19: 1018-1024
253. Tuckerman E, Laird SM, Prakash A, Li TC. Prognostic value of the measurement of uterine natural killer cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2007; 22: 2208-2213
254. Gao Y, Wang PL. Increased CD56(+) NK cells and enhanced Th1 responses in human unexplained recurrent spontaneous abortion. *Genet Mol Res* 2015; 14: 18103-18109
255. Clifford K, Flanagan AM, Regan L. Endometrial CD56+ natural killer cells in women with recurrent miscarriage: a histomorphometric study. *Hum Reprod* 1999; 14: 2727-2730
256. Kamoi M, Fukui A, Kwak-Kim J, Fuchinoue K, Funamizu A, Chiba H, Yokota M, Fukuhara R, Mizunuma H. NK22 Cells in the Uterine Mid-Secretory Endometrium and Peripheral Blood of Women with Recurrent Pregnancy Loss and Unexplained Infertility. *Am J Reprod Immunol* 2015; 73: 557-567
257. Kuon RJ, Weber M, Heger J, Santillan I, Vomstein K, Bar C, Strowitzki T, Markert UR, Toth B. Uterine natural killer cells in patients with idiopathic recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2017; 78
258. El-Azzamy H, Dambaeva SV, Katukurundage D, Salazar Garcia MD, Skariah A, Hussein Y, Germain A, Fernandez E, Gilman-Sachs A, Beaman KD, Kwak-Kim J. Dysregulated uterine natural killer cells and vascular remodeling in women with recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol* 2018; 80: e13024
259. Kwak-Kim J, Yang KM, Gilman-Sachs A. Recurrent pregnancy loss: a disease of inflammation and coagulation. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35: 609-622
260. Aoki K, Kajiura 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
261. Andalib A, Rezaie A, Oreizy F, Shafiei K, Baluchi S. A study on stress, depression and NK cytotoxic potential in women with recurrent spontaneous abortion. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2006; 5: 9-16
262. Katano K, Suzuki S, Ozaki Y, Suzumori N, Kitaori T, Sugiura-Ogasawara M. Peripheral natural killer cell activity as a predictor of recurrent pregnancy loss: a large cohort study. *Fertil Steril* 2013; 100: 1629-1634
263. Zhu L, Aly M, Kuon RJ, Toth B, Wang H, Karakizlis H, Weimer R, Morath C, Ibrahim E, Ekpoom N, Opelz G, Daniel V. Patients with idiopathic recurrent miscarriage have abnormally high TGF β s+ blood NK, NKT and T cells in the presence of abnormally low TGF β s plasma levels. *BMC immunology* 2019; 20: 10
264. Zhang Y, Huang C, Lian R, Xu J, Fu Y, Zeng Y, Tu W. The low cytotoxic activity of peripheral blood NK cells may relate to unexplained recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2021; 85: e13388
265. Hiby SE, Regan L, Lo W, Farrell L, Carrington M, Moffett A. Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2008; 23: 972-976
266. Lashley EE, Meuleman T, Claas FH. Beneficial or harmful effect of antipaternal human leukocyte antibodies on pregnancy outcome? A systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol* 2013; 70: 87-103
267. Varla-Leftherioti M, Keramitsoglou T, Parapanissiou E, Kurpisz M, Kontopoulou-Antonopoulou V, Tsekoura C, Kamieniczna M, Novokowska B, Papanistidis N, Vrani V, Daniilidis M, Spyropoulou-Vlachou M. HLA-DQA1*0505 sharing and killer immunoglobulin-like receptors in sub fertile couples: report from the 15th International Histocompatibility Workshop. *Tissue Antigens* 2010; 75: 668-672

268. Faridi RM, Agrawal S. Killer immunoglobulin-like receptors (KIRs) and HLA-C allorecognition patterns implicative of dominant activation of natural killer cells contribute to recurrent miscarriages. *Hum Reprod* 2011; 26: 491-497
269. Ozturk OG, Sahin G, Karacor ED, Kucukgoz U. Evaluation of KIR genes in recurrent miscarriage. *J Assist Reprod Genet* 2012; 29: 933-938
270. Alecsandru D, Garrido N, Vicario JL, Barrio A, Aparicio P, Requena A, Garcia-Velasco JA. Maternal KIR haplotype influences live birth rate after double embryo transfer in IVF cycles in patients with recurrent miscarriages and implantation failure. *Hum Reprod* 2014; 29: 2637-2643
271. Moffett A, Chazara O, Colucci F, Johnson MH. Variation of maternal KIR and fetal HLA-C genes in reproductive failure: too early for clinical intervention. *Reprod Biomed Online* 2016; 33: 763-769
272. Chazara O, Moffett A. Association of maternal KIR and fetal HLA-C genes with the risk of preeclampsia in the Chinese Han population, Long et al. *Placenta* 2015; 36: 967
273. Yang X, Yang E, Wang WJ, He Q, Jubiz G, Katukurundage D, Dambaeva S, Beaman K, Kwak-Kim J. Decreased HLA-C1 alleles in couples of KIR2DL2 positive women with recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2020; 142: 103186
274. Diaz-Hernandez I, Alecsandru D, Garcia-Velasco JA, Dominguez F. Uterine natural killer cells: from foe to friend in reproduction. *Hum Reprod Update* 2021, DOI: 10.1093/humupd/dmaa062
275. Dambaeva SV, Lee DH, Sung N, Chen CY, Bao S, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J, Beaman KD. Recurrent Pregnancy Loss in Women with Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor KIR2DS1 is Associated with an Increased HLA-C2 Allelic Frequency. *Am J Reprod Immunol* 2016; 75: 94-103
276. Vargas RG, Bompeixe EP, Franca PP, Marques de Moraes M, da Graca Bicalho M. Activating killer cell immunoglobulin-like receptor genes' association with recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2009; 62: 34-43
277. Faridi RM, Agrawal S. Reply: Influence of activating and inhibiting killer immunoglobulinlike receptors on predisposition to recurrent miscarriages. *Hum Reprod* 2009; 24: 2383-2384
278. Meuleman T, van Beelen E, Kaaja RJ, van Lith JM, Claas FH, Bloemenkamp KW. HLA-C antibodies in women with recurrent miscarriage suggests that antibody mediated rejection is one of the mechanisms leading to recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol* 2016; 116: 28-34
279. Stepanova EO, Nikolaeva MA, Golubeva EL, Vtorushina VV, Van'ko LV, Khodzhaeva ZS, Krechetova LV. Detection of Antileukocytic Antibodies in Blood Serum using Lymphocytes and Latex Microspheres Carrying HLA-Antigens upon Alloimmunization of Women with Recurrent Pregnancy Loss. *Bull Exp Biol Med* 2016; 160: 722-726
280. Bompeixe EP, Carvalho Santos PS, Vargas RG, von Linsingen R, Zeck SC, Wowk PF, Bicalho MG. HLA class II polymorphisms and recurrent spontaneous abortion in a Southern Brazilian cohort. *Int J Immunogenet* 2013; 40: 186-191
281. Steck T, van der Ven K, Kwak J, Beer A, Ober C. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 haplotypes in aborted fetuses and couples with recurrent spontaneous abortion. *J Reprod Immunol* 1995; 29: 95-104
282. Kruse C, Steffensen R, Varming K, Christiansen OB. A study of HLA-DR and -DQ alleles in 588 patients and 562 controls confirms that HLA-DRB1*03 is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2004; 19: 1215-1221
283. Hviid TV. HLA-G in human reproduction: aspects of genetics, function and pregnancy complications. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 209-232

284. Kolte AM, Steffensen R, Nielsen HS, Hviid TV, Christiansen OB. Study of the structure and impact of human leukocyte antigen (HLA)-G-A, HLA-G-B, and HLA-G-DRB1 haplotypes in families with recurrent miscarriage. *Hum Immunol* 2010; 71: 482-488
285. Aruna M, Nagaraja T, Andal Bhaskar S, Tarakeswari S, Reddy AG, Thangaraj K, Singh L, Reddy BM. Novel alleles of HLA-DQ and -DR loci show association with recurrent miscarriages among South Indian women. *Hum Reprod* 2011; 26: 765-774
286. Cai J, Liu X, Wang J, Tian W. Killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) genes in 4 distinct populations and 51 families in mainland China. *Hum Immunol* 2012; 73: 1023-1030
287. Gharesi-Fard B, Zolghadri J, Kamali-Sarvestani E. Alteration in the expression of proteins in unexplained recurrent pregnancy loss compared with in the normal placenta. *J Reprod Dev* 2014; 60: 261-267
288. He M, Kang B, Liao S, Yang K, Ding X, Wu D, Guo Q, Hou Q. [Association of polymorphisms of HLA-DRB1 gene with unexplained recurrent spontaneous abortion in ethnic Hans from Henan]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2014; 31: 504-507
289. Yang K, Zhang B, Liao S, He M, Chu Y, Li Q, Guo Q, Hou Q, Ding X. [Predictive value of HLA-DRB1 gene for the treatment of unexplained recurrent spontaneous abortion with paternal lymphocyte alloimmunization therapy in Henan Hans]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2014; 31: 380-382
290. D'Ippolito S, Gasbarrini A, Castellani R, Rocchetti S, Sisti LG, Scambia G, Di Simone N. Human leukocyte antigen (HLA) DQ2/DQ8 prevalence in recurrent pregnancy loss women. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 638-643
291. Chen X, Liang PY, Li GG, Diao LH, Liu CC, Huang CY, Wu TH, Xu J, Zeng Y. Association of HLA-DQ alleles with the presence of an anti-beta(2)-glycoprotein I antibody in patients with recurrent miscarriage. *HLA* 2016; 87: 19-24
292. Zheng JW, Xie JH, Sun Y, Jiang YQ, Xiang D. A novel HLA-B allele, HLA-B*13:69. *HLA* 2016; 88: 122-123
293. Meuleman T, Lashley LE, Dekkers OM, van Lith JM, Claas FH, Bloemenkamp KW. HLA associations and HLA sharing in recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *Hum Immunol* 2015; 76: 362-373
294. Miklos DB, Kim HT, Miller KH, Guo L, Zorn E, Lee SJ, Hochberg EP, Wu CJ, Alyea EP, Cutler C, Ho V, Soiffer RJ, Antin JH, Ritz J. Antibody responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission. *Blood* 2005; 105: 2973-2978
295. Christiansen OB, Steffensen R, Nielsen HS. The impact of anti-HY responses on outcome in current and subsequent pregnancies of patients with recurrent pregnancy losses. *J Reprod Immunol* 2010; 85: 9-14
296. Christiansen OB. Reproductive immunology. *Mol Immunol* 2013; 55: 8-15
297. Nielsen HS, Steffensen R, Varming K, Van Halteren AG, Spierings E, Ryder LP, Goulmy E, Christiansen OB. Association of HY-restricting HLA class II alleles with pregnancy outcome in patients with recurrent miscarriage subsequent to a firstborn boy. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 1684-1691
298. Christiansen OB, Kolte AM, Dahl M, Larsen EC, Steffensen R, Nielsen HS, Hviid TV. Maternal homozygosity for a 14 base pair insertion in exon 8 of the HLA-G gene and carriage of HLA class II alleles restricting HY immunity predispose to unexplained secondary recurrent miscarriage and low birth weight in children born to these patients. *Hum Immunol* 2012; 73: 699-705

299. Rogenhofer N, Ochsenkuhn R, von Schonfeldt V, Assef RB, Thaler CJ. Antitrophoblast antibodies are associated with recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2012; 97: 361-366
300. von Schonfeldt V, Rogenhofer N, Ruf K, Thaler CJ, Jeschke U. Sera of patients with recurrent miscarriages containing anti-trophoblast antibodies (ATAB) reduce hCG and progesterone production in trophoblast cells in vitro. *J Reprod Immunol* 2016; 117: 52-56
301. Ye Y, Kuhn C, Kusters M, Arnold GJ, Ishikawa-Ankerhold H, Schulz C, Rogenhofer N, Thaler CJ, Mahner S, Frohlich T, Jeschke U, von Schonfeldt V. Anti alpha-enolase antibody is a novel autoimmune biomarker for unexplained recurrent miscarriages. *EBioMedicine* 2019; 41: 610-622
302. Kurien BT, Scofield RH. Autoantibody determination in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol* 2006; 64: 227-235
303. Kaider AS, Kaider BD, Janowicz PB, Roussev RG. Immunodiagnostic evaluation in women with reproductive failure. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42: 335-346
304. Matsubayashi H, Sugi T, Arai T, Kondo A, Suzuki T, Izumi S, McIntyre JA, Makino T. Different antiphospholipid antibody specificities are found in association with early repeated pregnancy loss versus recurrent IVF-failure patients. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46: 323-329
305. Giasuddin AS, Mazhar I, Haq AM. Prevalence of anticardiolipin antibody in Bangladeshi patients with recurrent pregnancy loss. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2010; 36: 10-13
306. Ticconi C, Rotondi F, Veglia M, Pietropolli A, Bernardini S, Ria F, Caruso A, Di Simone N. Antinuclear autoantibodies in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2010; 64: 384-392
307. Molazadeh M, Karimzadeh H, Azizi MR. Prevalence and clinical significance of antinuclear antibodies in Iranian women with unexplained recurrent miscarriage. *Iran J Reprod Med* 2014; 12: 221-226
308. Hefler-Frischmuth K, Walch K, Hefler L, Tempfer C, Grimm C. Serologic markers of autoimmunity in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2017; 77
309. Bustos D, Moret A, Tambutti M, Gogorza S, Testa R, Ascione A, Prigoshin N. Autoantibodies in Argentine women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55: 201-207
310. Cavalcante MB, Cavalcante C, Sarno M, da Silva ACB, Barini R. Antinuclear antibodies and recurrent miscarriage: Systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol* 2020; 83: e13215
311. Kumar A, Meena M, Begum N, Kumar N, Gupta RK, Aggarwal S, Prasad S, Batra S. Latent celiac disease in reproductive performance of women. *Fertil Steril* 2011; 95: 922-927
312. Kutteh MA, Abiad M, Norman GL, Kutteh WH. Comparison of celiac disease markers in women with early recurrent pregnancy loss and normal controls. *Am J Reprod Immunol* 2019; 82: e13127
313. Alecsandru D, Lopez-Palacios N, Castano M, Aparicio P, Garcia-Velasco JA, Nunez C. Exploring undiagnosed celiac disease in women with recurrent reproductive failure: The gluten-free diet could improve reproductive outcomes. *Am J Reprod Immunol* 2020; 83: e13209
314. Zhu H, Wang M, Dong Y, Hu H, Zhang Q, Qiao C, Xie X, Fan F, Zeng J, Jia Y, Chen L, Liu J, Li L, Zhai Y, Zhao Z, Shen M, Cao Z. Detection of non-criteria autoantibodies in women without apparent causes for pregnancy loss. *J Clin Lab Anal* 2019; 33: e22994
315. Vomstein K, Voss P, Molnar K, Ainsworth A, Daniel V, Strowitzki T, Toth B, Kuon RJ. Two of a kind? Immunological and clinical risk factors differ

- between recurrent implantation failure and recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol* 2020; 141: 103166
316. Branch DW. What's new in obstetric antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019; 2019: 421-425
317. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, PG DEG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306
318. Toth B, Baston-Bust DM, Behre HM, Bielfeld A, Bohlmann M, Buhling K, Dittrich R, Goeckenjan M, Hancke K, Kliesch S, Kohn FM, Krussel J, Kuon R, Liebenthron J, Nawroth F, Nordhoff V, Pinggera GM, Rogenhofer N, Rudnik-Schoneborn S, Schuppe HC, Schuring A, Seifert-Klauss V, Strowitzki T, Tuttelmann F, Vomstein K, Wildt L, Wischmann T, Wunder D, Zschocke J. 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 und Frauenheilkunde* 2019; 79: 1278-1292
319. Quenby S, Kalumbi C, Bates M, Farquharson R, Vince G. Prednisolone reduces preconceptual endometrial natural killer cells in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2005; 84: 980-984
320. Gomaa MF, Elkholy AG, El-Said MM, Abdel-Salam NE. Combined oral prednisolone and heparin versus heparin: the effect on peripheral NK cells and clinical outcome in patients with unexplained recurrent miscarriage. A double-blind placebo randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290: 757-762
321. Fawzy M, Shokeir T, El-Tatongy M, Warda O, El-Refaiey AA, Mosbah A. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278: 33-38
322. Tempfer CB, Kurz C, Bentz EK, Unfried G, Walch K, Czizek U, Huber JC. A combination treatment of prednisone, aspirin, folate, and progesterone in women with idiopathic recurrent miscarriage: a matched-pair study. *Fertil Steril* 2006; 86: 145-148
323. Tang AW, Alfirevic Z, Turner MA, Drury JA, Small R, Quenby S. A feasibility trial of screening women with idiopathic recurrent miscarriage for high uterine natural killer cell density and randomizing to prednisolone or placebo when pregnant. *Hum Reprod* 2013; 28: 1743-1752
324. Cooper S, Laird SM, Mariee N, Li TC, Metwally M. The effect of prednisolone on endometrial uterine NK cell concentrations and pregnancy outcome in women with reproductive failure. A retrospective cohort study. *J Reprod Immunol* 2019; 131: 1-6
325. Hasbargen U, Reber D, Versmold H, Schulze A. Growth and development of children to 4 years of age after repeated antenatal steroid administration. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 552-555
326. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, Mandel FP, Ritchie JW, Farewell V, Farine D, Spitzer K, Fielding L, Soloninka CA, Yeung M. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997; 337: 148-153
327. Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 2004; 18: 93-101
328. Palmsten K, Bandoli G, Vazquez-Benitez G, Xi M, Johnson DL, Xu R, Chambers CD. Oral corticosteroid use during pregnancy and risk of preterm birth. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59: 1262-1271

329. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, Friesen MH, Jacobson S, Kasapinovic S, Chang D, Diav-Citrin O, Chitayat D, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62: 385-392
330. Hviid A, Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *Cmaj* 2011; 183: 796-804
331. Kallen B. Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticoids. *Cleft Palate Craniofac J* 2003; 40: 624-628
332. Skuladottir H, Wilcox AJ, Ma C, Lammer EJ, Rasmussen SA, Werler MM, Shaw GM, Carmichael SL. Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014; 100: 499-506
333. Xiao WL, Liu XY, Liu YS, Zhang DZ, Xue LF. The relationship between maternal corticosteroid use and orofacial clefts-a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2017; 69: 99-105
334. Stephenson MD, Kutteh WH, Purkiss S, Librach C, Schultz P, Houlihan E, Liao C. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2010; 25: 2203-2209
335. Ahmadi M, Abdolmohammadi-Vahid S, Ghaebi M, Aghebati-Maleki L, Afkham A, Danaii S, Abdollahi-Fard S, Heidari L, Jadidi-Niaragh F, Younesi V, Nouri M, Yousefi M. Effect of Intravenous immunoglobulin on Th1 and Th2 lymphocytes and improvement of pregnancy outcome in recurrent pregnancy loss (RPL). *Biomed Pharmacother* 2017; 92: 1095-1102
336. Ata B, Tan SL, Shehata F, Holzer H, Buckett W. A systematic review of intravenous immunoglobulin for treatment of unexplained recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2011; 95: 1080-1085 e1081-1082
337. Ensom MH, Stephenson MD. A two-center study on the pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin before and during pregnancy in healthy women with poor obstetrical histories. *Hum Reprod* 2011; 26: 2283-2288
338. Winger EE, Reed JL. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and intravenous immunoglobulin improves live birth rates in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 2008; 60: 8-16
339. Wang SW, Zhong SY, Lou LJ, Hu ZF, Sun HY, Zhu HY. The effect of intravenous immunoglobulin passive immunotherapy on unexplained recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2016; 33: 720-736
340. Egerup P, Lindschou J, Glud C, Christiansen OB, ImmuRe MIPDSG. The Effects of Intravenous Immunoglobulins in Women with Recurrent Miscarriages: A Systematic Review of Randomised Trials with Meta-Analyses and Trial Sequential Analyses Including Individual Patient Data. *PLoS One* 2015; 10: e0141588
341. Christiansen OB, Larsen EC, Egerup P, Lunoe L, Egestad L, Nielsen HS. Intravenous immunoglobulin treatment for secondary recurrent miscarriage: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG* 2015; 122: 500-508
342. Cohen BM, Machupalli S. Use of Gammaglobulin to Lower Elevated Natural Killer Cells in Patients with Recurrent Miscarriage. *J Reprod Med* 2015; 60: 294-300
343. Lee SK, Kim JY, Han AR, Hur SE, Kim CJ, Kim TH, Cho BR, Han JW, Han SG, Na BJ, Kwak-Kim J. Intravenous Immunoglobulin G Improves Pregnancy Outcome in Women with Recurrent Pregnancy Losses with Cellular Immune Abnormalities. *Am J Reprod Immunol* 2016; 75: 59-68
344. Manfredi G, Dell'Aera L, Liguori R. Overcoming recurrent spontaneous abortions in women suffering from IgG subclass deficiency: high efficiency

- of low dose intravenous immunoglobulins treatment. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2015; 47: 91-94
345. Moraru M, Carbone J, Alecsandru D, Castillo-Rama M, Garcia-Segovia A, Gil J, Alonso B, Aguaron A, Ramos-Medina R, Martinez de Maria J, Oliver-Minarro D, Rodriguez-Mahou M, Ortega V, Caballero P, Melia E, Vidal J, Cianchetta-Sivori M, Esteban C, Vargas-Henny L, Dale J, Ortiz-Quintana L, Fernandez-Cruz E, Sanchez-Ramon S. Intravenous immunoglobulin treatment increased live birth rate in a Spanish cohort of women with recurrent reproductive failure and expanded CD56(+) cells. *Am J Reprod Immunol* 2012; 68: 75-84
346. Ramos-Medina R, Garcia-Segovia A, Gil J, Carbone J, Aguaron de la Cruz A, Seyfferth A, Alonso B, Alonso J, Leon JA, Alecsandru D, Melia E, Carrillo de Albornoz E, Ordonez D, Santillan I, Verdu V, Garcia Ruiz de Morales JM, Lopez-Hoyos M, Lopez Larios A, Sampalo A, Caballero P, Ortiz Quintana L, Fernandez-Cruz E, Sanchez-Ramon S. Experience in IVIg therapy for selected women with recurrent reproductive failure and NK cell expansion. *Am J Reprod Immunol* 2014; 71: 458-466
347. Granato D, Blum S, Rossle C, Le Boucher J, Malnoe A, Dutot G. Effects of parenteral lipid emulsions with different fatty acid composition on immune cell functions in vitro. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24: 113-118
348. Roussev RG, Ng SC, Coulam CB. Natural killer cell functional activity suppression by intravenous immunoglobulin, intralipid and soluble human leukocyte antigen-G. *Am J Reprod Immunol* 2007; 57: 262-269
349. Roussev RG, Acacio B, Ng SC, Coulam CB. Duration of intralipid's suppressive effect on NK cell's functional activity. *Am J Reprod Immunol* 2008; 60: 258-263
350. Roussev RG, Dons'koi BV, Stamatkin C, Ramu S, Chernyshov VP, Coulam CB, Barnea ER. Preimplantation factor inhibits circulating natural killer cell cytotoxicity and reduces CD69 expression: implications for recurrent pregnancy loss therapy. *Reprod Biomed Online* 2013; 26: 79-87
351. Mayer K, Meyer S, Reinholz-Muhly M, Maus U, Merfels M, Lohmeyer J, Grimminger F, Seeger W. Short-time infusion of fish oil-based lipid emulsions, approved for parenteral nutrition, reduces monocyte proinflammatory cytokine generation and adhesive interaction with endothelium in humans. *J Immunol* 2003; 171: 4837-4843
352. Ledee N, Vasseur C, Petitbarat M, Chevrier L, Vezmar K, Dray G, Cheniere S, Lobersztajn A, Vitoux D, Cassuto GN, Chaouat G. Intralipid(R) may represent a new hope for patients with reproductive failures and simultaneously an over-immune endometrial activation. *J Reprod Immunol* 2018; 130: 18-22
353. Coulam CB, Acacio B. Does immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births? *Am J Reprod Immunol* 2012; 67: 296-304
354. Meng L, Lin J, Chen L, Wang Z, Liu M, Liu Y, Chen X, Zhu L, Chen H, Zhang J. Effectiveness and potential mechanisms of intralipid in treating unexplained recurrent spontaneous abortion. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 294: 29-39
355. Martini AE, Jasulaitis S, Fogg LF, Uhler ML, Hirshfeld-Cytron JE. Evaluating the Utility of Intralipid Infusion to Improve Live Birth Rates in Patients with Recurrent Pregnancy Loss or Recurrent Implantation Failure. *Journal of human reproductive sciences* 2018; 11: 261-268
356. Placais L, Kolanska K, Kraiem YB, Cohen J, Suner L, Bornes M, Sedille L, Rosefort A, D'Argent EM, Selleret L, Abisror N, Johanet C, Buffet NC, Darai E, Antoine JM, Fain O, Kayem G, Mekinian A. Intralipid therapy for unexplained recurrent miscarriage and implantation failure: Case-series and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 252: 100-104

357. Dakhly DM, Bayoumi YA, Sharkawy M, Gad Allah SH, Hassan MA, Gouda HM, Hashem AT, Hatem DL, Ahmed MF, El-Khayat W. Intralipid supplementation in women with recurrent spontaneous abortion and elevated levels of natural killer cells. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 135: 324-327
358. Coulam CB. Intralipid treatment for women with reproductive failures. *Am J Reprod Immunol* 2021; 85: e13290
359. Vomstein K, Feil K, Strobel L, Aulitzky A, Hofer-Tollinger S, Kuon RJ, Toth B. Immunological Risk Factors in Recurrent Pregnancy Loss: Guidelines Versus Current State of the Art. *Journal of clinical medicine* 2021; 10
360. Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, DOI: 10.1002/14651858.CD000112.pub2: CD000112
361. Cavalcante MB, Sarno M, Araujo Junior E, Da Silva Costa F, Barini R. Lymphocyte immunotherapy in the treatment of recurrent miscarriage: systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295: 511-518
362. Liu Z, Xu H, Kang X, Wang T, He L, Zhao A. Allogenic Lymphocyte Immunotherapy for Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion: A Meta-Analysis. *Am J Reprod Immunol* 2016; 76: 443-453
363. Christiansen OB, Mathiesen O, Husth M, Lauritsen JG, Grunnet N. Placebo-controlled trial of active immunization with third party leukocytes in recurrent miscarriage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 261-268
364. Illeni MT, Marelli G, Parazzini F, Acaia B, Bocciolone L, Bontempelli M, Faden D, Fedele L, Maffei A, Radici E. Immunotherapy and recurrent abortion: a randomized clinical trial. *Hum Reprod* 1994; 9: 1247-1249
365. Cauchi MN, Lim D, Young DE, Kloss M, Pepperell RJ. Treatment of recurrent aborters by immunization with paternal cells--controlled trial. *Am J Reprod Immunol* 1991; 25: 16-17
366. Cavalcante MB, Sarno M, Barini R. Lymphocyte immunotherapy in recurrent miscarriage and recurrent implantation failure. *Am J Reprod Immunol* 2021; 85: e13408
367. Chen J, Liu B, Zhang Y, Ao L, Li Z, Qu B, Li X, Yang J. Effect of immunotherapy on patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Ann Palliat Med* 2020; 9: 2545-2550
368. Lee BE, Jeon YJ, Shin JE, Kim JH, Choi DH, Jung YW, Shim SH, Lee WS, Kim NK. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in Korean patients with recurrent spontaneous abortion. *Reprod Sci* 2013; 20: 408-413
369. Fu J, Li L, Qi L, Zhao L. A randomized controlled trial of etanercept in the treatment of refractory recurrent spontaneous abortion with innate immune disorders. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2019; 58: 621-625
370. Rychly DJ, DiPiro JT. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1181-1192
371. Fellermann K. Adverse events of tumor necrosis factor inhibitors. *Dig Dis* 2013; 31: 374-378
372. Komaki F, Komaki Y, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Outcome of pregnancy and neonatal complications with anti-tumor necrosis factor-alpha use in females with immune mediated diseases; a systematic review and meta-analysis. *J Autoimmun* 2017; 76: 38-52
373. Mirdamadi K, Salinas T, Vali R, Papadimitropoulos M, Piquette-Miller M. Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes after Exposure to TNF-alpha Inhibitors During Pregnancy for the Treatment of Arthritic Diseases. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2018; 25: e53-e56
374. Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G, Elisei W. Effect of gluten-free diet on pregnancy outcome in celiac disease patients with recurrent miscarriages. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2925-2928

375. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, DOI: 10.1002/14651858.CD002859.pub2: CD002859
376. 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
377. Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. 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
378. 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
379. Bulletins-Obstetrics ACoOaGCoP. ACOG Practice Bulletin No. 118: antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 192-199
380. Derksen RH, de Groot PG. Clinical consequences of antiphospholipid antibodies. *Neth J Med* 2004; 62: 273-278
381. Mekinian A, Vicaut E, Cohen J, Bornes M, Kayem G, Fain O. [Hydroxychloroquine to obtain pregnancy without adverse obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome: French phase II multicenter randomized trial, HYDROSAPL]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018; 46: 598-604
382. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Llorba E, Gris JM. Treatment of refractory poor aPL-related obstetric outcomes with TNF-alpha blockers: Maternal-fetal outcomes in a series of 18 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49: 314-318
383. Gardiner C, Hills J, Machin SJ, Cohen H. Diagnosis of antiphospholipid syndrome in routine clinical practice. *Lupus* 2013; 22: 18-25
384. Cohn DM, Goddijn M, Middeldorp S, Korevaar JC, Dawood F, Farquharson RG. Recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies: prognosis of subsequent pregnancy. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2208-2213
385. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Group ES. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): a preliminary first year report. *Lupus* 2012; 21: 766-768
386. Mekinian A, Loire-Berson P, Nicaise-Roland P, Lachassinne E, Stirnemann J, Boffa MC, Chollet-Martin S, Carbillon L, Fain O. Outcomes and treatment of obstetrical antiphospholipid syndrome in women with low antiphospholipid antibody levels. *J Reprod Immunol* 2012; 94: 222-226
387. Arachchillage DR, Machin SJ, Mackie IJ, Cohen H. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2015; 113: 13-19
388. 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
389. Toth B, Vocke F, Rogenhofer N, Friese K, Thaler CJ, Lohse P. Paternal thrombophilic gene mutations are not associated with recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2008; 60: 325-332
390. Rogenhofer N, Engels L, Bogdanova N, Tuttelmann F, Markoff A, Thaler C. 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

391. Ormesher L, Simcox LE, Tower C, Greer IA. 'To test or not to test', the arguments for and against thrombophilia testing in obstetrics. *Obstet Med* 2017; 10: 61-66
392. Joksic I, Mikovic Z, Filimonovic D, Munjas J, Karadzov ON, Egic A, Joksic G. 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. *Journal of medical biochemistry* 2020; 39: 199-207
393. Vomstein K, Herzog A, Voss P, Feil K, Goeggel T, Strowitzki T, Toth B, Kuon RJ. Recurrent miscarriage is not associated with a higher prevalence of inherited and acquired thrombophilia. *Am J Reprod Immunol* 2021; 85: e13327
394. Wang P, Yang H, Wang G, Tian J. 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
395. Toth B, Jeschke U, Rogenhofer N, Scholz C, Wurfel W, Thaler CJ, Makrigiannakis A. Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment. *J Reprod Immunol* 2010; 85: 25-32
396. Roberts LN, Patel RK, Arya R. Venous thromboembolism and ethnicity. *Br J Haematol* 2009; 146: 369-383
397. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA, Thrombosis R, Economic Assessment of Thrombophilia Screening S. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006; 132: 171-196
398. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. 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
399. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, Seligsohn U, Carrier M, Salomon O, Greer IA. 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
400. Rodger MA, Walker MC, Smith GN, Wells PS, Ramsay T, Langlois NJ, Carson N, Carrier M, Rennicks White R, Shachkina S, Wen SW. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 469-478
401. Bogdanova N, Baleva M, Kremensky I, Markoff A. The annexin A5 protective shield model revisited: inherited carriage of the M2/ANXA5 haplotype in placenta as a predisposing factor for the development of obstetric antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2012; 21: 796-798
402. Markoff A, Gerdes S, Feldner S, Bogdanova N, Gerke V, Grandone E. Reduced allele specific annexin A5 mRNA levels in placentas carrying the M2/ANXA5 allele. *Placenta* 2010; 31: 937-940
403. Rogenhofer N, Markoff A, Wagner A, Klein HG, Petroff D, Schleussner E, Group ETI, Thaler CJ. Lessons From the ETHIGII Trial: Proper Putative Benefit Assessment of Low-Molecular-Weight Heparin Treatment in M2/ANXA5 Haplotype Carriers. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017; 23: 27-33
404. Rogenhofer N, Nienaber LRM, Amshoff LC, Bogdanova N, Petroff D, Wieacker P, Thaler CJ, Markoff A. Assessment of M2/ANXA5 haplotype as a risk factor in couples with placenta-mediated pregnancy complications. *J Assist Reprod Genet* 2018; 35: 157-163
405. Rogenhofer N, Markoff A, Ennerst X, Bogdanova N, Thaler C. Maternal and paternal carriage of the annexin A5 M2 haplotype: a possible risk factor

- for recurrent implantation failure (RIF). *J Assist Reprod Genet* 2021; 38: 235-242
406. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901-908
407. Kovalevsky G, Gracia CR, Berlin JA, Sammel MD, Barnhart KT. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004; 164: 558-563
408. Barut MU, Bozkurt M, Kahraman M, Yildirim E, Imirzalioglu N, Kubar A, Sak S, Agacayak E, Aksu T, Coksuer H. Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss: The Enigma Continues. *Med Sci Monit* 2018; 24: 4288-4294
409. Hamed B, Feulefack J, Khan A, Sergi C. Association between factor V Leiden mutation and recurrent pregnancy loss in the middle east countries: a Newcastle-Ottawa meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2020; 302: 345-354
410. Baumann K, Beuter-Winkler P, Hackethal A, Strowitzki T, Toth B, Bohlmann MK. Maternal factor V Leiden and prothrombin mutations do not seem to contribute to the occurrence of two or more than two consecutive miscarriages in Caucasian patients. *Am J Reprod Immunol* 2013; 70: 518-521
411. Bradley LA, Palomaki GE, Bienstock J, Varga E, Scott JA. 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
412. Alecsandru D, Klimczak AM, Garcia Velasco JA, Pirtea P, Franasiak JM. Immunologic causes and thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2021; 115: 561-566
413. Liu X, Chen Y, Ye C, Xing D, Wu R, Li F, Chen L, Wang T. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2021; 36: 1213-1229
414. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006; 21: 2216-2222
415. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008; 89: 1603
416. Wang YX, Minguez-Alarcon L, Gaskins AJ, Missmer SA, Rich-Edwards JW, Manson JE, Pan A, Chavarro JE. Association of spontaneous abortion with all cause and cause specific premature mortality: prospective cohort study. *BMJ* 2021; 372: n530
417. American College of O, Gynecologists Women's Health Care P. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 706-717
418. Bohlmann MK. Effects and effectiveness of heparin in assisted reproduction. *J Reprod Immunol* 2011; 90: 82-90
419. Bauersachs RM, Dudenhausen J, Faridi A, Fischer T, Fung S, Geisen U, Harenberg J, Herchenhan E, Keller F, Kemkes-Matthes B, Schinzel H, Spannagl M, Thaler CJ, Investigators ET. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. *Thromb Haemost* 2007; 98: 1237-1245
420. Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, Whyte S, Greer IA, Scottish Pregnancy Intervention Study c. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010; 115: 4162-4167
421. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyak K, Mol BW, Folkeringa N, Nahuis M, Papatsonis DN, Buller HR,

- van der Veen F, Middeldorp S. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010; 362: 1586-1596
422. Schleussner E, Petroff D. Low-Molecular-Weight Heparin for Women With Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. *Ann Intern Med* 2015; 163: 485
423. Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP, Martinelli I, Rey E, Schleussner E, Middeldorp S, Kaaja R, Langlois NJ, Ramsay T, Mallick R, Bates SM, Abheiden CNH, Perna A, Petroff D, de Jong P, van Hoorn ME, Bezemer PD, Mayhew AD. Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study G. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet* 2016; 388: 2629-2641
424. Lin T, Chen Y, Cheng X, Li N, Sheng X. Enoxaparin (or plus aspirin) for the prevention of recurrent miscarriage: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 234: 53-57
425. Nahas R, Saliba W, Elias A, Elias M. The Prevalence of Thrombophilia in Women With Recurrent Fetal Loss and Outcome of Anticoagulation Therapy for the Prevention of Miscarriages. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018; 24: 122-128
426. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000; 83: 693-697
427. Carp H, Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 433-438
428. 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
429. Brenner B, Hoffman R, Carp H, Dulitsky M, Younis J, Investigators L-E. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 227-229
430. Dolitzky M, Inbal A, Segal Y, Weiss A, Brenner B, Carp H. A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2006; 86: 362-366
431. Badawy AM, Khiary M, Sherif LS, Hassan M, Ragab A, Abdelall I. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology. *J Obstet Gynaecol* 2008; 28: 280-284
432. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, Kingdom JC, Barrett J, Gent M. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* 2009; 36: 279-287
433. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, Lampinen K, Morin-Papunen L, Bloemenkamp KW, Kaaja RJ. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thromb Haemost* 2011; 105: 295-301
434. Monien S, Kadecki O, Baumgarten S, Salama A, Dorner T, Kiesewetter H. Use of heparin in women with early and late miscarriages with and without thrombophilia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15: 636-644
435. Elmahashi MO, Elbareg AM, Essadi FM, Ashur BM, Adam I. Low dose aspirin and low-molecular-weight heparin in the treatment of pregnant Libyan women with recurrent miscarriage. *BMC Res Notes* 2014; 7: 23
436. Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C, Chauleur C, Bretelle F, Marhic G, Le Gal G, Debarge V, Lecomte F, Denoual-Ziad C, Lejeune-Saada V, Douvier S,

- Heisert M, Mottier D. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Blood* 2015; 125: 2200-2205
437. Gris JC. LMWH have no place in recurrent pregnancy loss: debate-against the motion. *Thromb Res* 2011; 127 Suppl 3: S110-112
438. de Jong PG, Goddijn M, Middeldorp S. Antithrombotic therapy for pregnancy loss. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 656-673
439. Check JH. The use of heparin for preventing miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2012; 67: 326-333
440. de Jong PG, Quenby S, Bloemenkamp KW, Braams-Lisman BA, de Bruin JP, Coomarasamy A, David M, DeSancho MT, van der Heijden OW, Hoek A, Hutten BA, Jochmans K, Koks CA, Kuchenbecker WK, Mol BW, Torrance HL, Scheepers HC, Stephenson MD, Verhoeve HR, Visser J, de Vries JI, Goddijn M, Middeldorp S. 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
441. Hamulyak EN, de Jong PG, Scheres LJJ, Ewington LJ, Middeldorp S, Quenby S, Goddijn M. Progress of the ALIFE2 study: A dynamic road towards more evidence. *Thromb Res* 2020; 190: 39-44
442. Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I, Petroff D, Schleussner E, Laskin CA, Rodger MA. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood* 2016; 127: 1650-1655
443. Tan WK, Lim SK, Tan LK, Baupista D. 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
444. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurarson S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377: 613-622
445. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, DOI: 10.1002/14651858.CD004734.pub4: CD004734
446. Schisterman EF, Silver RM, Leshner LL, Faraggi D, Wactawski-Wende J, Townsend JM, Lynch AM, Perkins NJ, Mumford SL, Galai N. Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from the EAGeR randomised trial. *Lancet* 2014; 384: 29-36
447. Naimi AI, Perkins NJ, Sjaarda LA, Mumford SL, Platt RW, Silver RM, Schisterman EF. The Effect of Preconception-Initiated Low-Dose Aspirin on Human Chorionic Gonadotropin-Detected Pregnancy, Pregnancy Loss, and Live Birth : Per Protocol Analysis of a Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2021; 174: 595-601
448. Reger B, Peterfalvi A, Litter I, Poto L, Mozes R, Toth O, Kovacs GL, Losonczy H. Challenges in the evaluation of D-dimer and fibrinogen levels in pregnant women. *Thromb Res* 2013; 131: e183-187
449. Yamada T, Kawaguchi S, Araki N, Takeda M, Nishida R, Yamada T, Morikawa M, Minakami H. Difference in the D-dimer rise between women with singleton and multifetal pregnancies. *Thromb Res* 2013; 131: 493-496
450. Khalafallah AA, Morse M, Al-Barzan AM, Adams M, Dennis A, Bates G, Robertson I, Seaton D, Brain T. D-Dimer levels at different stages of pregnancy in Australian women: a single centre study using two different immunoturbidimetric assays. *Thromb Res* 2012; 130: e171-177

451. Sarig G, Blumenfeld Z, Leiba R, Lanir N, Brenner B. Modulation of systemic hemostatic parameters by enoxaparin during gestation in women with thrombophilia and pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2005; 94: 980-985
452. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, Ni Ainle F, van Bommel T, Bertoletti L, Couturaud F, van Dooren YPA, Elias A, Faber LM, Hofstee HMA, van der Hulle T, Kruip M, Maignan M, Mairuhu ATA, Middeldorp S, Nijkeuter M, Roy PM, Sanchez O, Schmidt J, Ten Wolde M, Klok FA, Huisman MV, Artemis Study I. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2019; 380: 1139-1149
453. Toth B, Zhu L, Karakizlis H, Weimer R, Morath C, Opelz G, Kuon RJ, Daniel V. NK cell subsets in idiopathic recurrent miscarriage and renal transplant patients. *J Reprod Immunol* 2020; 138: 103098
454. 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
455. Tong L, Wei X. Meta-analysis of aspirin-heparin therapy for un-explained recurrent miscarriage. *Chin Med Sci J* 2016; 31: 239-246
456. Saccone G, Schoen C, Fransiak JM, Scott RT, Jr., Berghella V. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril* 2017; 107: 430-438 e433
457. Carmichael SL, Cogswell ME, Ma C, Gonzalez-Feliciano A, Olney RS, Correa A, Shaw GM, National Birth Defects Prevention S. Hypospadias and maternal intake of phytoestrogens. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 434-440
458. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, Gupta P, Dawood F, Koot YE, Bender Atik R, Bloemenkamp KW, Brady R, Briley AL, Cavallaro R, Cheong YC, Chu JJ, Eapen A, Ewies A, Hoek A, Kaaijk EM, Koks CA, Li TC, MacLean M, Mol BW, Moore J, Ross JA, Sharpe L, Stewart J, Vaithilingam N, Farquharson RG, Kilby MD, Khalaf Y, Goddijn M, Regan L, Rai R. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med* 2015; 373: 2141-2148
459. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, Christiansen OB, Small R, Brewin J, Roberts TE, Dhillon-Smith R, Harb H, Noordali H, Papadopoulou A, Eapen A, Prior M, Di Renzo GC, Hinshaw K, Mol BW, Lumsden MA, Khalaf Y, Shennan A, Goddijn M, van Wely M, Al-Memar M, Bennett P, Bourne T, Rai R, Regan L, Gallos ID. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223: 167-176
460. Devall AJ, Papadopoulou A, Podsek M, Haas DM, Price MJ, Coomarasamy A, Gallos ID. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 4: CD013792
461. Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2019
462. Scott JR, Pattison N. Human chorionic gonadotrophin for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, DOI: 10.1002/14651858.CD000101: CD000101
463. Li L, Dou L, Leung PC, Chung TK, Wang CC. Chinese herbal medicines for unexplained recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, DOI: 10.1002/14651858.CD010568.pub2: CD010568
464. Scarpellini F, Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial. *Hum Reprod* 2009; 24: 2703-2708

465. Santjohanser C, Knieper C, Franz C, Hirv K, Meri O, Schleyer M, Wurfel W, Toth B. Granulocyte-colony stimulating factor as treatment option in patients with recurrent miscarriage. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2013; 61: 159-164
466. Wurfel W. Treatment with granulocyte colony-stimulating factor in patients with repetitive implantation failures and/or recurrent spontaneous abortions. J Reprod Immunol 2015; 108: 123-135
467. Davari-Tanha F, Shahrokh Tehraninejad E, Ghazi M, Shahraki Z. The role of G-CSF in recurrent implantation failure: A randomized double blind placebo control trial. Int J Reprod Biomed 2016; 14: 737-742
468. Eapen A, Joing M, Kwon P, Tong J, Maneta E, De Santo C, Mussai F, Lissauer D, Carter D, group Rs. Recombinant human granulocyte- colony stimulating factor in women with unexplained recurrent pregnancy losses: a randomized clinical trial. Hum Reprod 2019; 34: 424-432