



AWMF-Register Nr.	015/050	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

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

Diagnostik und Therapie beim wiederholten Spontanabort

Inhalt

1. Ziel und Methode der Leitlinie
 - 1.1 Ziel
 - 1.2 Methode
2. Einleitung
3. Inzidenz und Definition
4. Ursachen und Abklärung
 - 4.1 Genetische Faktoren
 - 4.1.1 Chromosomenstörungen
 - 4.1.2. Monogene Erkrankungen
 - 4.2 Anatomische Faktoren
 - 4.2.1 Uterusfehlbildungen
 - 4.2.2 Myome
 - 4.2.3 Polypen
 - 4.2.4 Cervixinsuffizienz
 - 4.3 Mikrobiologische Faktoren
 - 4.4 Endokrine Faktoren
 - 4.5 Psychologische Faktoren
 - 4.6 Immunologische Faktoren
 - 4.6.1 Alloimmunologische Faktoren
 - 4.6.2 Autoimmunologische Faktoren
 - 4.7 Angeborene thrombophile Faktoren
 - 4.8 idiopathisch bedingte wiederholte Spontanaborte

5. Therapie

5.1 Genetische Faktoren

5.2 Anatomische Faktoren

5.2.1 Uterusfehlbildungen

5.2.2 Myome

5.2.3 Polypen

5.2.4 Cervixinsuffizienz

5.3 Mikrobiologische Faktoren

5.4 Endokrine Faktoren

5.5 Psychologische Faktoren

5.6 Therapie immunologischer Faktoren

5.6.1 Alloimmunologische Faktoren

5.6.2 Autoimmunologische Faktoren

5.7 Behandlungen der Thrombophilie

5.7.1 Heparin

5.7.2 Acetyl-Salicyl-Säure (ASS)

5.7.3 Monitoring in der Schwangerschaft – D-Dimere

5.8 Therapie des idiopathischen wiederholten Spontanaborts

6. Zusammenfassung

7. Literatur

KURZVERSION

1. Ziel und Methode der Leitlinie

1.1 Ziel

Ziel der Leitlinie ist es, die Diagnostik und Therapie des wiederholten Spontanabortes (WSA) anhand der aktuellen (inter-)nationalen Literatur sowie der Erfahrung der beteiligten Kolleginnen und Kollegen evidenzbasiert zu standardisieren.

1.2 Methode

Die Erstellung dieser Leitlinie erfolgte unter besonderer Berücksichtigung der bisherigen Empfehlungen (erste Erstellung der Leitlinie 2006, Überarbeitung 2008), der ESHRE Leitlinie von 2006 [1], den Richtlinien des Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG 2011) [2], des American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG 2002) [3] sowie der American Society of Reproductive Medicine (2008) [4]. Zudem wurden mithilfe von Pubmed und der Cochrane Library aktuelle evidenzbasierte Studien zusammengefasst.

2. Einleitung

Die Begleitung von Paaren mit WSA ist eine Herausforderung für den/die betreuende(n) Arzt/Ärztin, da einige mögliche Ursachen bekannt sind, aber bei einem Großteil der Patientinnen keine Ursache gefunden wird. Der Leidensdruck der Paare ist hoch, was dazu führt, dass oftmals schon nach einem Abort eine ausführliche Diagnostik bzw. Behandlungsstrategie gefordert wird. Zudem divergieren therapeutische Ansätze aufgrund von mangelnder Studienlage und damit fehlenden evidenz-basierten Therapieempfehlungen.

3. Inzidenz und Definition

Etwa 1-3% 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 ein Verlust einer Schwangerschaft von Beginn der Zeugung bis zur 24. Schwangerschaftswoche (SSW) (WHO Guidelines) [2]. Die WHO-Definition des wiederholten Spontanabortes lautet: "drei und mehr konsekutive Fehlgeburten vor der 20. SSW" [2]. Die amerikanische Fachgesellschaft definiert bereits das Vorkommen von zwei konsekutiven Aborten als WSA [6]. Dies erhöht die Inzidenz des habituellen Abortgeschehens auf bis zu 5% [7]. In der vorliegenden Leitlinie dient die WHO-

Definition (≥ 3 konsekutive Aborte) als Grundlage für die Empfehlung von diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen.

Wenn noch keine Lebendgeburt stattgefunden hat, spricht man von primären WSA, nach einer stattgehabten Lebendgeburt von sekundären WSA [8].

Das Wiederholungsrisiko von Fehlgeburten schwankt in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren erheblich. Dabei nimmt neben dem Alter der Patientin auch die Anzahl der vorausgegangenen Aborte Einfluss. Tabelle 1 zeigt die Daten einer großen retrospektiven Registerstudie von Nybo-Andersen et al. [9].

Vorausgegangene Aborte	25-29 Jahre	30-34 Jahre	35-39 Jahre	40-44 Jahre
1	~15%	~16-18	~21-23	~40
2	~22-24	~23-26	~25-30	~40-44
≥ 3	~40-42	~38-40	~40-45	~60-65

Tabelle 1: Wiederholungswahrscheinlichkeit von Fehlgeburten in Abhängigkeit vom maternalen Alter und der Anzahl vorausgegangener Aborte nach Nybo-Andersen et al. [9]

4. Ursachen und Abklärung

4.1 Genetische Faktoren

4.1.1 Chromosomenstörungen

Die häufigste Ursache für rezidivierende Aborte stellen embryonale/fetale Chromosomenaberrationen dar [10, 11]. Allerdings sinkt der Anteil an chromosomal abnormen Feten mit steigender Zahl der Aborte. Von 63% embryonalen/fetalen Karyotypanomalien bei Frauen mit 2 Aborten fiel in einer Serie von 1309 Frauen mit 2-20 Aborten im ersten Trimester dieser Anteil kontinuierlich bis auf 11% bei Frauen mit 10 oder mehr Aborten [12].

Beim Auftreten von mehr als 3 Aborten lassen sich in etwa 3 % der Fälle parentale Chromosomenstörungen nachweisen [13]. Die Wahrscheinlichkeit einer strukturellen Chromosomenaberration bei einem Elternteil erhöht sich auf ca. 5% wenn anamnestisch eine Totgeburt vorlag oder bereits ein Kind mit Fehlbildungen geboren wurde.

Es finden sich sowohl Robertson'sche (die akrozentrischen Chromosomen 13,14,15,21 und 22 betreffend) als auch reziproke Translokationen [13]. In 2/3 der

Fälle ist die Frau Trägerin der Translokation, nur in 1/3 der Mann. Viel seltener ursächlich sind strukturelle Aberrationen wie para- oder perizentrische Inversionen [10].

Mit zunehmendem mütterlichem Alter steigt das Risiko für embryonale/fetale Trisomien aufgrund von Chromosomenfehlverteilungen. Am häufigsten zeigt sich die Trisomie 16 (ca. 30%), gefolgt von der Trisomie 22 (ca. 14%). Triploidien finden sich bei etwa 15 % der zytogenetisch auffälligen Aborte. Eine Monosomie X ist für etwa 20% der Fehlgeburten im ersten Trimester verantwortlich. Für die Monosomie X, Polyploidien oder strukturelle Chromosomenstörungen ist kein Zusammenhang mit dem mütterlichen Alter erkennbar [14].

Je früher eine Fehlgeburt 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 20% liegt [15, 16].

Bei drei und mehr Aborten sollte eine Chromosomenanalyse bei beiden Eltern erfolgen, ebenso wenn ein oder mehrere Aborte in Kombination mit einer Totgeburt oder einem Kind mit Intelligenzminderung oder Fehlbildungen aufgetreten sind. Vor jeder genetischen Diagnostik muss entsprechend dem Gendiagnostikgesetz eine Aufklärung über die geplante Untersuchung durch einen entsprechend qualifizierten Arzt oder Ärztin erfolgen. Zusätzlich muss ein schriftliches Einverständnis des Patienten vorliegen.

4.2 Anatomische Faktoren

4.2.1 Uterusfehlbildungen

Die Angaben über die Inzidenz uteriner Anomalien bei WSA liegen in der Literatur bei 10-25% (im Vergleich zu 5% bei Kontrollen) [17] bzw. 3,2 – 6,9% [18]. Anerkannt ist die erhöhte Wahrscheinlichkeit von Aborten beim Uterus (sub)septus. Das septale Endometrium zeigt unter anderem eine veränderte Expression von VEGF-Rezeptoren. Man vermutet, dass dies zu einer veränderten Vaskularisation bei der Plazentation führen und das erhöhte Abortrisiko bei Implantation im Septum erklären könnte [19].

Möglicherweise sind die unterschiedlichen Studienergebnisse durch die nachgewiesene erhebliche Untersuchervarianz bei der hysteroskopischen Diagnostik eines Uterusseptums erklärbar [20].

Zur Diagnostik einer Uterusfehlbildung muss individuell entschieden werden, ob eine Hysteroskopie (alternativ Hysterosalpingographie) ggf. in Kombination mit einer Laparoskopie bzw. 3D-Sonographie erforderlich ist [17].

4.2.2 Myome

In einer Auswertung retro- und prospektiver Daten von Patientinnen mit WSA lag die Inzidenz submuköser Myome bei 2,6% (25/966) [21]. Der Vorteil einer Myomenukleation bei WSA-Patientinnen ist aus methodischen Gründen aber nicht prospektiv randomisiert verblindet bewiesen. Für andere Myomlokalisationen ohne submukösen Anteil ist ein Zusammenhang unwahrscheinlich. Die Standarddiagnostik zur Beurteilung eines möglichen submukösen Myomanteils ist die Hysteroskopie.

4.2.3 Polypen

Inwieweit auch Polypen als intracavitäre Pathologie in Analogie zu den submukösen Myomen das Abortrisiko beeinflussen, ist unklar. Häufig kommen sie – insbesondere als diffuse Mikropolypen – assoziiert mit einer chronischen Endometritis vor [22]. Zu ihrer Diagnostik und Lokalisation wird eine Hysteroskopie empfohlen.

4.2.4 Cervixinsuffizienz

Insbesondere Aborte im 2. und 3. Trimenon werden häufig in Zusammenhang mit einer sogenannten Cervixinsuffizienz gebracht. Dennoch bleiben die Pathophysiologie sowie mögliche präkonzeptionelle diagnostische Marker bislang unklar.

4.3 Mikrobiologische Faktoren

Die Bedeutung mikrobiologischer Einflussfaktoren auf das rezidivierende Abortgeschehen wird kontrovers diskutiert, daher wird ein generelles Screening außerhalb der im Rahmen der Schwangerenvorsorge üblichen Abklärungen zum heutigen Zeitpunkt nicht empfohlen.

Die bakterielle Vaginose im 1. Trimester einer Schwangerschaft wurde als Risikofaktor für Aborte im 2. Trimester und Frühgeburten beschrieben [23, 24]. Eine Evidenz bezüglich einer Assoziation mit Aborten im 1. Trimenon liegt nicht vor [25].

4.4 Endokrine Faktoren

Als endokrine Ursachen kommen eine Lutealphaseninsuffizienz, Schilddrüsendysfunktionen sowie der Komplex metabolischer Störungen, die mit einer Adipositas, einem PCO-Syndrom, einer Hyperandrogenämie und einer Insulinresistenz assoziiert sind, in Frage.

Eine Lutealphaseninsuffizienz konnte als Ursache für WSA nie bewiesen werden, insbesondere, da sich keine klar definierten Normwerte für die Progesteronkonzentration in der Lutealphase definieren ließen. Lediglich bei deutlich verkürzten Lutealphasen und mehrtägigen prämenstruellen Schmierblutungen kann ggf. von einer relevanten Lutealphaseninsuffizienz ausgegangen werden.

Bei der Schilddrüsenfunktion ist zwischen manifesten und latenten Dysfunktionen sowie erhöhten Schilddrüsenautoantikörper-Konzentrationen zu unterscheiden. Die Datenlage hinsichtlich einer manifesten Hypo- und Hyperthyreose ist aufgrund der geringen Prävalenz begrenzt. Eine Assoziation wird zwar im Allgemeinen angenommen, konnte aber nie sicher bewiesen werden [26].

Zu den häufigsten Schilddrüsendysfunktionen bei WSA gehört die latente Hypothyreose. Als oberer Grenzwert wird bei einer Infertilität von der Endocrine Society mit einem Evidenzlevel von 1 ein TSH-Wert von 2,5 mU/L angesehen [27]. In der Annahme, dass bei einem TSH-Wert ab 2,5 mU/L bereits eine latente Hypothyreose vorliegt, haben mehrere Studien ein erhöhtes Abortrisiko auch bei einer latenten Hypothyreose festgestellt [28, 29]. Liegen zusätzlich erhöhte Schilddrüsenautoantikörper vor, so gilt ein Zusammenhang mit habituellen Aborten jedoch weitgehend als gesichert [30].

Die Adipositas, das PCO-Syndrom, die Hyperandrogenämie und die Insulinresistenz sind als Ursachen habituellem Aborte aufgrund der Überlappung der Pathophysiologien nur bedingt zu trennen.

Eine Assoziation einer Adipositas mit habituellen Aborten wurde in mehreren Studien beschrieben [31, 32].

4.5 Psychologische Faktoren

Aus Sicht der evidenzbasierten Medizin ist eine direkte Kausalität zwischen WSA und alleinigen psychologischen Faktoren wie z. B. (Alltags-) Stress ebenso wie bei Fertilitätsstörungen im Allgemeinen auch nicht gegeben [33]. Monokausale und lineare Ursache-Wirkungs-Zusammenhänge werden dem komplexen reproduktiven System des Menschen nicht gerecht [34, 35]. Nach jetzigem Erkenntnisstand ist höchstens eine mittelbare Beeinflussung über Verhaltensänderungen der Schwangeren (wie z. B. Einnahme von Genussgiften oder Mangelernährung) zu vermuten [36]. Die in der (älteren) psychosomatischen Literatur genannten Erklärungsmodelle für Spontanaborte bzw. WSA (wie z. B. [37]) sind entweder aufgrund ihrer theoretischen Vorannahmen einer empirischen Überprüfung nicht zugänglich oder sie sind bisher nicht repliziert worden.

4.6 Immunologische Faktoren

4.6.1 Alloimmunologische Faktoren

Eine Aktivierung des Immunsystems (TH1-Anwort) führt gemäß der vorhandenen Studienlage zu einer eher ungünstigen Implantationssituation und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für WSA [38-40]. Nicht eindeutig belegt ist, dass eine Erhöhung des TH1/TH2-Quotienten bzw. des T4/T8-Indexes zu einem erhöhten Risiko für Aborte führt, wenngleich viele Autoren davon ausgehen. Dasselbe gilt für eine erhöhte TNF- α -Sekretion im Lymphozytenstimulationstest bzw. eine Erhöhung des TNF α -Wertes im Blut [41]. Generell können diese Bestimmungen für ein Routinescreening bislang nicht empfohlen werden.

Bei WSA-Patientinnen sollte die Analyse der natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) im peripheren Blut bzw. der uterinen NK-Zellen oder der paternalen HLA-C-Gruppen und der KIR-Rezeptoren auf Seiten der Frau (z.B. HLA-C-Gruppen G2 des Partners und Fehlen der drei aktivierenden KIR-Rezeptoren bei der Frau) ebenso wie die Durchführung eines NK-Toxizitätstests bzw. die Bestimmung der HLA-Identität beider Ehepartner nur unter Studienbedingungen erfolgen [42, 43].

4.6.2 Autoimmunologische Faktoren

Zahlreiche Studien konnten einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Thyreoglobulin-Antikörpern (TG-AK) und insbesondere von Thyreoperoxidase (TPO)-AK und dem Auftreten von (frühen) WSA mit einer bis zu 54% höheren Fehlgeburtenrate bei Frauen mit nachweisbaren AK zeigen [44].

Auch wenn die Prävalenz des Morbus Basedow mit TSH-Rezeptorantikörpern (TRAK) nur 0,01-0,02 % bei schwangeren Frauen beträgt, ist das Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen bei unbehandelten Müttern erhöht [45, 46].

Die Datenlage bezüglich eines möglichen Einflusses von antinukleären Antikörpern (ANA) auf das Abortgeschehen ist uneinheitlich, so dass die Bestimmung von ANAs derzeit nicht als Routinediagnostik empfohlen wird [47].

Die Zöliakie ist durch eine Glutensensitivität charakterisiert, deren Assoziation mit WSA kontrovers diskutiert wird. Dennoch können im Rahmen der Diagnostik WSA Immunglobulin(Ig)-A-Antikörper gegen Gewebstransglutaminase unter Studienbedingungen bestimmt und bei positivem Befund ggf. eine Dünndarmbiopsie durchgeführt werden [48].

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. Ein sogenanntes Anti-Phospholipid-Syndrom (APL-Syndrom) liegt allerdings nur dann vor, wenn gemäß der Definition in Abbildung 1 sowohl die klinischen als auch die Laborkriterien erfüllt sind. Etwa 2-15% der Frauen mit WSA weisen ein APL-Syndrom auf [15]. Insbesondere sollte darauf geachtet werden, dass die APL-Antikörper-Titer auch bei der Kontrolle nach 12 Wochen im mittleren bis hohen Bereich liegen.

Abbildung 1 : Diagnosekriterien für das Anti-Phospholipid-Syndrom [49]

Klinische Kriterien

≥ 1 venöse oder arterielle Thrombose(n)
1 oder 2 unerklärte Fehlgeburten bei morphologisch unauffälligen Feten >10 SSW,
 ≥ 3 Aborte < 10 . SSW
 ≥ 1 später Abort bzw. Frühgeburt < 34 . SSW aufgrund einer Plazentainsuffizienz oder Präeklampsie

Laborkriterien (zweimaliger Nachweis im Abstand von 12 Wochen)

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

Legende Abbildung 1: Für die einzelnen klinischen und laborchemischen Kriterien gilt, dass sie jeweils gemeinsam, aber auch einzeln auftreten können. Es muss per definitionem aber mindestens ein klinisches und ein laborchemisches Kriterium erfüllt sein, um die Diagnose Anti-Phospholipid-Syndrom zu stellen.

4.7 Angeborene thrombophile Faktoren

In den letzten Jahrzehnten wurden in zahlreichen Studien mögliche Zusammenhänge zwischen WSA und einer maternalen (sowie auch paternalen) Thrombophilie diskutiert. Dabei wurden zahlreiche prokoagulatorische Faktoren untersucht: Faktor V Leiden-Mutation (FVL), Prothrombin G20210A-Mutation (PT), Antithrombin-, Protein C-, Protein S-, Protein Z- oder Faktor XII-Mangel, Erhöhung von Faktor VIII oder Lipoprotein A [50]. Der Pathomechanismus besteht möglicherweise in einer Thrombophilie-bedingten uteroplazentaren Thrombosierung, welche das plazentare und embryonale/fetale Wachstum beeinflusst [51]. Bis zu 15% der kaukasischen Bevölkerung weist jedoch einen der genannten Thrombophilie-Parameter auf [52]. Hinzu kommen Polymorphismen in den Genen der Methylen-Tetrahydrofolat Reduktase (MTHFR C677T), des Angiotensin-Converting Enzymes (ACE) sowie des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI), deren Prävalenz >10% liegt [52]. Die Häufigkeiten dieser Veränderungen in der Allgemeinbevölkerung sprechen gegen eine Monokausalität hereditärer Thrombophilien für WSA.

Die internationale Datenlage bzgl. hereditärer Thrombophilien bei Frauen mit WSA muss vor dem Hintergrund der ethnischen Zugehörigkeit und der damit differierenden Thrombophilie-Prävalenz der Untersuchten insgesamt kritisch gesehen werden, da in einer Studie mit ausschließlich Kaukasierinnen keine Zusammenhänge zwischen hereditären Gerinnungsstörungen und WSA hergestellt wurden [53].

Ein Zusammenhang zwischen Fehlgeburten und einer maternalen Thrombophilie konnte in prospektiven Kohorten-Studien ebenfalls nicht nachgewiesen werden [54, 55]. Somit gilt nicht automatisch jede Schwangere mit hereditärer Thrombophilie für (habituelle) Aborte als risikobehaftet. Diese Konstellation ist jedoch von Frauen mit bereits stattgehabten habituellen Aborten und nachgewiesener, spezifischer Thrombophilie abzugrenzen, da für Trägerinnen eines FVL signifikant niedrigere Lebendgeburtenraten als für Frauen mit einem entsprechenden Wildtyp des Gerinnungsfaktors in einer unbehandelten Folgeschwangerschaft vorzuliegen scheinen [56, 57].

Eine generelle Untersuchung auf hereditäre Thrombophilien wird bei Frauen mit WSA aufgrund der uneinheitlichen Datenlage in den internationalen Leitlinien (ASRM, Bates, RCOG) nicht (mehr) empfohlen [1, 4, 58]. Die britische Leitlinie sieht eine Abklärung auf maternale Thrombophilien (FVL, PT-Mutation, Protein S-Mangel) nur bei unklaren Fehlgeburten im 2. Trimester als indiziert an [1]. Die ASRM-

Empfehlungen schlagen eine Thrombophilie-Abklärung bei Frauen mit WSA ausschließlich bei positiver Eigen- oder Familienanamnese für thromboembolische Ereignisse vor [4].

Im Sinne einer abgestuften Diagnostik raten wir zur Untersuchung folgender Faktoren bei Frauen mit WSA: Antithrombin-Aktivität, APC-Resistenz, Molekulargenetischer Ausschluss einer PT-Mutation. Bei auffälliger APC-Resistenz sollte im zweiten Schritt eine FVL-Mutation ausgeschlossen werden.

Bei Frauen mit thromboembolischen Ereignissen in der Familien- oder Eigenanamnese sollten zusätzlich die Aktivitäten von Protein S und C bestimmt werden, wobei insbesondere für Protein S-Bestimmungen eine zumindest achtwöchige Karenz zu einer Schwangerschaft oder der Einnahme von Sexualsteroiden vorliegen sollte. Gemäß der aktuellen Datenlage ist die Bestimmung eines MTHFR-Polymorphismus nicht notwendig.

4.8 Idiopathische WSA

Idiopathische WSA liegen vor, wenn die Kriterien für die Diagnose WSA erfüllt sind und genetische, anatomische, endokrine, etablierte immunologische sowie hämostaseologische Faktoren ausgeschlossen wurden.

Der Anteil idiopathischer WSA am Gesamtkollektiv von Frauen mit WSA beträgt 50-75% [3].

5. Therapie

5.1 Genetische Faktoren

Eine ursächliche Therapie von Chromosomenstörungen ist nicht möglich. Die Vermeidung von Fehlgeburten kann im Falle des Nachweises von maternalen oder paternalen Chromosomenstörungen nur über eine Auswahl von zytogenetisch unauffälligen Gameten oder Embryonen erfolgen. Hierzu ist allerdings die Anwendung einer Kombination von assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlungen (ART-Therapie) und einer Präimplantationsdiagnostik (PID) notwendig. Im Falle von maternalen Chromosomenstörungen kann eine Polkörperdiagnostik (PKD) an hierfür spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Diese ermöglicht aber nur eine Abklärung chromosomaler Fehlverteilungen der Oozyte, der männliche Chromosomensatz bleibt unberücksichtigt. Die PKD ist in Deutschland rechtlich

zulässig. Die Präimplantationsdiagnostik, welche auch paternale chromosomale Fehlverteilungen anzeigt, wird in Deutschland ab dem 1.2.2014 nach individueller Entscheidung einer Ethikkommission durchgeführt. Der Einsatz von Fremdsperma ist in Deutschland erlaubt, wohingegen die Eizellspende in Deutschland rechtlich nicht zulässig ist.

5.2 Anatomische Faktoren

5.2.1 Uterusfehlbildungen

Eine Cochrane-Meta-Analyse [59] zeigt, dass bislang keine prospektiven randomisierten Studien zum Therapieeffekt einer Septumdissektion durchgeführt wurden und lediglich retrospektive unkontrollierte Studien einen Vorteil erhoffen lassen. Aufgrund der aktuellen Daten halten wir eine Septumdissektion bei WSA trotzdem für sinnvoll.

Die postoperative Heilungsphase scheint bei etwa 2 Monaten zu liegen [60], so dass danach ein erneute Schwangerschaft vertretbar erscheint.

5.2.2 Myome

Prospektiv randomisierte und kontrollierte Studien zum Nutzen einer Myomresektion existieren momentan nicht. Die Indikation für eine Myomenukleation bei WSA Patientinnen ist auch in Abhängigkeit von der Klinik (Hypermenorrhoe, Größe und Lage der Myome usw.) zu stellen.

5.2.3 Polypen

Ob Polypen das Abortrisiko beeinflussen bzw. ihre Resektion dieses senkt, ist momentan unklar.

5.2.4 Cervixinsuffizienz

Eine aktuelle multizentrische randomisierte Studie konnte keinen Benefit einer Cerclage im Vergleich zu einem konservativen Vorgehen zur Vermeidung einer Frühgeburt nachweisen [61]. Ebenso gibt es keine eindeutigen Daten für den Nutzen einer Pessareinlage oder eines frühen totalen Muttermundverschlusses.

5.3 Mikrobiologische Faktoren

Ein generelles Screening wird zum heutigen Zeitpunkt aufgrund der kontroversen Datenlage nicht empfohlen. Im Rahmen einer erneuten Schwangerschaft sollte bei Verdacht auf eine vaginale Infektion eine adäquate Abklärung und Therapie erfolgen [40, 62].

5.4 Endokrine Faktoren

Die Datenlage zum Effekt einer Lutealphasensupplementation bei WSA ist nicht gesichert. Grundsätzlich sollte deswegen eine Lutealphasensupplementation, z.B. mit vaginal appliziertem mikronisiertem Progesteron, nur bei einer klinisch sehr wahrscheinlichen Lutealphaseninsuffizienz, d.h. bei deutlich verkürzten Lutealphasen und WSA erwogen werden. Eine manifeste Schilddrüsenüber- oder -unterfunktion muss, auch vor dem Hintergrund der angestrebten Schwangerschaft, immer abgeklärt und therapiert werden. Bei einer latenten Hypothyreose sollte - insbesondere bei Vorliegen von erhöhten Schilddrüsen-Autoantikörpern und einer Hashimoto-Thyreoiditis - eine Schilddrüsensubstitution mit dem Ziel durchgeführt werden, den TSH-Wert in den unteren Normbereich zu senken [30]. Die Endocrine Society empfiehlt bei Sterilitätspatientinnen eine Senkung unter 2,5 mU/L [27]. In der Schwangerschaft sollte die Thyroxindosierung um ca. 50% der Ausgangsdosierung angehoben werden. Bei einer latenten Hypothyreose kann postpartal die Schilddrüsensubstitution wieder abgesetzt werden.

Eine grundsätzliche Empfehlung zur Gabe von Metformin kann nicht gegeben werden. Die Behandlung muss eine Einzelfallentscheidung bei einer definitiv nachgewiesenen Insulinresistenz im sog. off-label Einsatz sein. Metformin ist in der Schwangerschaft nicht zugelassen, eine erhöhte Fehlbildungsrate wurde bei einer Einnahme in der Schwangerschaft aber bisher nicht festgestellt. Die aktuelle S3-Leitlinie zum Vorgehen bei Diabetes Typ II und Schwangerschaft empfiehlt die Umstellung von Metformin auf Insulin.

5.5 Psychologische Faktoren

Das im Zusammenhang mit WSA oft genannte Konzept des „Tender loving care (TLC)“ geht auf zwei Veröffentlichungen von Stray-Pedersen und Stray-Pedersen [63, 64] zurück. Das ASRM Practice Committee weist allerdings 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 [65]. Im Sinne der evidenzbasierten Medizin fehlt dem Konzept der TLC also noch eine wissenschaftliche Validierung mittels randomisierter kontrollierter Studien. Auch zwei andere Studien, die im Zusammenhang mit „supportive care (SC)“ aufgeführt werden, wurden bisher nicht unter kontrollierten Studienbedingungen repliziert.

5.6 Therapie immunologischer Faktoren

5.6.1 Alloimmunologische Faktoren

Glukokortikoide

Es gibt derzeit keine Studien, die eine Verbesserung der LGR von WSA-Patientinnen mit auffälligen B- und T-Zell-Konzentrationen bzw. NK-Toxizität unter Glukokortikoid Behandlung nachweisen [66, 67]. Daher sollte diese Form der Behandlung (präexistenten) Autoimmunerkrankungen, die eine Therapie mit Glukokortikoiden auch in der Schwangerschaft erfordern, vorbehalten sein.

Intravenöse Immunglobuline und Lipidinfusionen

Es gibt Hinweise, dass durch intravenöse Immunglobuline (ivIgG) die Konzentration natürlicher Killerzellen im peripheren Blut herabgesetzt werden kann [68] bzw. Lipidinfusionen die NK-Zellaktivität sowie die Bildung proinflammatorischer Zytokine senken [69, 70]. Dennoch ist die Datenlage bei WSA uneinheitlich [68, 71-73]. Klare Indikationen für den Einsatz von Immunglobulinen bzw. Lipidinfusionen sind derzeit nicht definiert, weshalb eine Gabe nur unter Studienbedingungen erfolgen sollte. Nebenwirkungen von ivIgG bis hin zum anaphylaktischen Schock bzw. Übertragung von Infektionserregern sind selten, aber müssen die Patienten im Vorfeld darüber aufgeklärt werden.

Allogene Lymphozyten-Übertragung ("Lymphozyten Immunisierung")

Bislang konnte in Meta-Analysen kein Benefit für WSA-Patientinnen aufgezeigt werden [74]. Zudem ist zu berücksichtigen, dass es bei der Übertragung von

Blutprodukten zu Komplikationen kommen kann (z.B. Infektionsübertragung, Bildung irregulärer Autoantikörper, Induktion von Autoimmunerkrankungen).

G-CSF/GM-CSF

Bislang wurde in zwei Studien gezeigt, dass WSA-Patientinnen von einer G-CSF Gabe im ersten Trimenon profitieren [75, 76]. Hinweise auf eine fetale Beeinträchtigung existieren bislang nicht. Derzeit ist jedoch unklar, welche Subgruppe von WSA-Patientinnen von einer G-CSF Gabe profitiert, so dass weitere (randomisierte) Studien notwendig sind, bevor eine Empfehlung ausgesprochen werden kann.

TNF α -Rezeptorblocker

Derzeit liegt nur eine randomisierte Studie vor, in der neben TNF α -Rezeptorblockern auch niedermolekulare Heparine (NMH) sowie Immunglobuline bei WSA angewandt wurden [73]. Die allgemein bekannten Nebenwirkungen reichen von Hautreaktionen über Infektionen bis hin zu seltenen Ereignissen wie z.B. einem arzneimittelbedingten Lupus [77]. Zudem bestehen Bedenken in Hinblick auf einer mögliche Induktion maligner Erkrankungen durch TNF α -Blocker [78] .

Daher sollte der Einsatz von TNF α -Rezeptorblocker derzeit kontrollierten klinischen Studien sowie spezifischen Fragestellungen (wie z.B. Autoimmunerkrankungen: M. Crohn, Chronische Polyarthritis) vorbehalten bleiben.

5.6.2 Autoimmunologische Faktoren

Während Frauen bei Vorliegen einer Autoimmunthyreoiditis und Hypothyreose von einer TSH-Einstellung auf <2,5 mU/ml profitieren, gibt es aktuell keine Hinweise, dass dies ebenso bei alleiniger Hypothyreose gilt [28, 79]. Im Falle einer Hashimoto-Thyreoiditis gibt es derzeit keine validen Daten, dass eine zusätzliche Gabe von Selen (200 μ g) bzw. Aspirin (100 mg) die Lebendgeburtenrate erhöht. Bei bekanntem Morbus Basedow sollte eine Kontrolle der Antikörper vor der 22. SSW und ggf. eine Behandlung mit Propylthiouracil, z.B. 100–150 mg/8 h im 1. bzw. Methimazol im 2. und 3. Trimester erfolgen [45, 46].

Aufgrund der uneinheitlichen Datenlage zum Vorkommen von ANA bei WSA sind die derzeitigen Therapiestrategien (Aspirin, Glukokortikoide, niedermolekulares Heparin) inkongruent, und es kann keine Empfehlung abgegeben werden.

Bei Nachweis von ANAs sollte jedoch eine weitere Differenzierung der Antikörper erfolgen, um sogenannte SS-A/Ro- und SS-B/La-Antikörper, wie sie z.B. beim Sjögren-Syndrom oder Lupus erythematoses nachweisbar sind, auszuschließen. Neben einem neonatalen Lupussyndrom können die Antikörper bereits in der Fetalzeit zu einem AV-Block führen.

In diesem Fall muss eine sonographische Überwachung des Fetus zum Ausschluss einer fetalen Bradyarrhythmie und ggf. die Anwendung von Kortikosteroiden eingeleitet werden. Die Betreuung der Schwangeren sollte gemeinsam mit erfahrenen Kollegen und Kolleginnen der Rheumatologie erfolgen.

Aktuell liegt lediglich eine retrospektive Studie zur Behandlung von Frauen mit einer Zöliakie und WSA vor (n=13) [80]. Die Frauen profitierten hier von einer Gluten-freien Diät. Allerdings fehlen weitere (randomisierte) Studien, um eine grundsätzliche Therapieempfehlung z.B. bei Frauen mit positiven Gewebstransglutaminase Antikörpern ohne klinische Beschwerden zu geben. Unabhängig davon sind mögliche Therapieempfehlungen den Gastroenterologen vorzustellen.

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass WSA-Patientinnen bei Vorliegen eines APS von der Gabe von Aspirin (100 mg/d) und niedermolekularem Heparin (LMWH) profitieren [81]. Dabei sollte die Therapie ab positivem Schwangerschaftstest begonnen werden und die Aspirin-Gabe bis zur 32+0. SSW bzw. die LMWH-Gabe mindestens bis 6 Wochen post partum erfolgen. Andere Therapieansätze wie Corticoide, Immunglobuline oder Aspirin alleine haben im Gegensatz zu NMH und Aspirin keine signifikante Verbesserung der LGR von WSA-Patientinnen mit APS gezeigt [81].

5.7 Behandlungen der Thrombophilie

5.7.1 Heparin

Wenn eine Indikation zur Heparinisierung in der Schwangerschaft gesehen wird, so sollten niedermolekulare Heparine aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils sowie der höheren Anwenderfreundlichkeit Anwendung finden [58].

Der Enthusiasmus zu Beginn des Jahrtausends in Hinblick auf abortpräventive Effekte einer prophylaktischen Heparinisierung bei Frauen mit WSA nach Ausschluss eines APS konnte durch neuere Studien nicht fundiert werden [82] (Tabelle 2).

Studie	Anzahl Patientinnen	Einschlusskriterien	Intervention	Ergebnis	Kommentar
Brenner et al., 2000 [83]	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 APS; 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 [84]	85	≥ 3 Fehlgeburten und mat. 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 [85]	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
Brenner et al., 2005 (Live-Enox-Studie) [86]	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 [87]	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 [88]	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 Abortraten (5,3 vs. 11,2%)

Studie	Anzahl Patientinnen	Einschlusskriterien	Intervention	Ergebnis	Kommentar
Fawzy et al., 2008 [89]	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 ("single blinded")
Laskin et al. 2009 (HepASASTudie) [90]	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 Placebogruppe APL (47,7% in jedem Arm) & ANA inkludiert
Visser et al. 2011 (HABENOX-Studie) [91]	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 Placebogruppe für NMH
Monien et al. 2009 [92]	82	"ungeklärte Früh- und Spätaborte" 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
Clark et al., 2010 (Spin-Studie) [93]	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 Placebogruppe Unklarer Thrombophilie-Status
Kaandorp et al., 2010 (ALIFE Studie) [94]	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 to treat - 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 Placebogruppe für NMH
Schenk et al., 2013 (ETHIG2-Studie)	434	≥ 2 Frühaborte oder ≥ 1 Spätabort Studienstart: < 8. SSW und pos. Herzaktionen	Multivitamin-Präparat vs. Multivitamin-Präparat & Dalteparin (5.000 U) bis zumindest 24. SSW	Austragungsrate (bis 24+0. SSW): 86,6% (191/220) vs. 87,9% (188/214) (n.s.)	Keine Placebogruppe Daten bis dato nur als Abstract veröffentlicht

Tabelle 2: Interventionsstudien mit Heparin(en) bei Frauen mit habituellen Aborten mit und ohne Nachweis einer hereditären Thrombophilie

Legende: ANA = antinukleäre Antikörper; APS = Anti-Phospholipid-Syndrom; APL = Anti-Phospholipid-Antikörper; ASS = Acetyl-Salicyl-Säure; IUFT = intrauteriner Fruchttod; NMH = niedermolekulares Heparin; SSW = Schwangerschaftswoche

Während ältere Kohorten-Studien durchaus Hinweise auf positive Effekte einer Heparinisierung auf die Austragungsraten in Folgegraviditäten ergaben, ließen sich diese Effekte in prospektiv-randomisierten Studien nicht bestätigen (Tabelle 1). Eine generelle Heparinisierung in Folgegraviditäten von Frauen mit idiopathischen WSA ist bei bis dato fehlendem Wirkungsnachweis nicht indiziert [95-97]. Für vorteilhafte Effekte einer prä- oder perikonzeptionellen Heparinisierung zur Prävention weiterer Aborte liegt ebenfalls keine Evidenz vor.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist somit eine generelle Heparinisierung auch bei thrombophilen Frauen mit WSA (bei fehlendem Nachweis eines APS) alleine aus der Indikation „Abortprävention“ außerhalb klinischer Studien nicht indiziert [58, 82].

Hiervon unabhängig ist das erhöhte Thromboembolie-Risiko (VTE) von thrombophilen Schwangeren zu sehen, das in speziellen Konstellationen (Antithrombin-Mangel; homozygoten FVL-Mutation, compound 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.).

Bei positiver Eigenanamnese für thromboembolische Ereignisse sollte eine Heparinisierung in Schwangerschaft und Wochenbett erfolgen. Bei auffälliger Familien- aber unauffälliger Eigenanamnese für thromboembolische Ereignisse und fehlendem Thrombophilie-Nachweis erscheint eine durchgängige maternale Heparinisierung nicht angebracht.

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.

5.7.2 Acetyl-Salicyl-Säure (ASS)

Es liegen Hinweise aus einer nicht randomisierten Studie vor, dass bei Frauen mit habituellen Frühaborten und hereditärem Faktor XII-Mangel eine ASS-Monotherapie (40 mg/d) das erneute Auftreten eines Abortes in einer Folgegravidität verhindern

kann [98]. Die Anwendung von ASS in der Gravidität zur Abortprävention stellt jedoch einen off-label-use dar.

5.8 Therapie des idiopathischen WSA

Die Lebendgeburtenrate von Frauen mit idiopathischen WSA beträgt ohne Therapie 35-85% [94, 99]. In einer Meta-Analyse randomisierter Therapiestudien betrug die LGR von Frauen in den Kontroll- bzw. Plazebogruppen zwischen 60 und 70% [100]. Gerade bei Frauen mit idiopathischem 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.

6. Zusammenfassung

Folgende diagnostische Maßnahmen sind bei Patientinnen mit WSA sinnvoll:

1. **Genetische Faktoren:** Chromosomenanalyse bei beiden Eltern, humangenetische Beratung bei auffälligem Karyotyp eines Elternteiles; die Chromosomenanalyse aus Abortmaterial kann den betroffenen Eltern bei der Bewältigung des Abortgeschehens helfen
2. **Anatomische Faktoren:** diagnostische Hysteroskopie zum Ausschluss eines Uterus (sub)septus, intracavitären Polypen und Myomen
3. **Mikrobiologische Faktoren:** Ein generelles mikrobiologisches Screening wird zum heutigen Zeitpunkt aufgrund der kontroversen Datenlage nicht empfohlen. Im Rahmen einer erneuten Schwangerschaft sollten bei WSA-Patientinnen bei geringstem Verdacht auf eine vaginale Infektion eine adäquate Abklärung und Therapie in die Wege geleitet werden.
4. **Endokrine Faktoren:** Zyklusanamnese zum Ausschluss deutlich verkürzter Lutealphasen; Ausschluss einer Hyper- oder Hypothyreose sowie einer Autoimmunthyreoiditis.
5. **Psychologische Faktoren:** Routinemäßig sollte eine gezielte Exploration des emotionalen Erlebens der WSA durch die Patientin (speziell bezüglich Vorliegen von Schuldgefühlen) und Abklärung der sozialen Ressourcen (Partnerschaft, Freunde und Familie) durchgeführt werden. Gegebenenfalls kann eine Informationsgabe über psychosoziale Beratungsmöglichkeiten, Selbsthilfegruppen und Internetforen erfolgen [101].
6. **Immunologische Faktoren:** Ausschluss eines Anti-Phospholipid-Syndroms (gemäß Definition in Abbildung 1).
7. **Thrombophile Faktoren:** bei Risiken in der Familien- und Eigenanamnese: komplettes Thrombophilie-Screening (FVL-, PT-Mutation, Protein C-, Protein S-, AT-Mangel, Homocysteinspiegel, Faktor VIII), ohne Vorliegen von thrombophilen Risikofaktoren: Bestimmung von Antithrombin, APC-Resistenz und Prothrombin-(G20210A) Mutation

Folgende therapeutische Maßnahmen sind sinnvoll:

1. **Genetische Faktoren:** Polkörperdiagnostik oder Präimplantationsdiagnostik bei bekannten genetischen Auffälligkeiten des betroffenen Paares. Heterologe Insemination im Gegensatz zur Eizellspende in Deutschland gesetzlich erlaubt
2. **Anatomische Faktoren:** Resektion eines uterinen Septums, Entfernung von Polypen
3. **Mikrobiologische Faktoren:** keine
4. **Endokrine Faktoren:**
Eine generelle Lutealphasensupplementation mit Progesteron bei Frauen mit WSA kann derzeit aufgrund der begrenzten Datenlage nur bedingt empfohlen werden. Die Ergebnisse der PROMISE-Studie sind deswegen abzuwarten. Bei Vorliegen einer Hypothyreose sollte – insbesondere bei erhöhten SD-Autoantikörpern und einer Hashimoto-Thyreoiditis der TSH-Wert im niedrig normalen Bereich (ca. $\leq 2,5$ mU/L) liegen. Eine Hyperthyreose sollte behandelt werden. Eine Empfehlung zur Gabe von Metformin kann nicht gegeben werden
5. **Psychologische Faktoren:** Empathischer und entlastender Umgang mit der Patientin (und ihrem Partner) im Sinne des „Patient-centered care“ (individuell abgestimmte Informationen und Angebot emotionaler Unterstützung) sowohl in der Arzt-Patientin-Beziehung als auch durch weiteres medizinisches Personal. Während einer laufenden Schwangerschaft sollte auch eine hochfrequente Kontaktaufnahme durch die Patientin mit WSA möglich sein. Eine prophylaktische stationäre Aufnahme der Patientin ist aus psychologischer Sicht weder notwendig noch von den Patientinnen erwünscht [102]. Bei Bedarf ist an eine Vermittlung in eine psychosoziale professionelle Trauerbegleitung zu denken, z. B. zur Unterstützung der Patientin (des Paares) mit Trauerritualen („Moses Körbchen“, „Schmetterlingsbriefe“). Bei Verdachtsdiagnose einer depressiven Entwicklung ist die Hinzuziehung eines (ärztlichen oder psychologischen) Psychotherapeuten zur Abklärung der Behandlungsbedürftigkeit notwendig.
6. **Immunologische Faktoren:** Gabe von niedermolekularem Heparin und Aspirin bei Anti-Phospholipid-Syndrom;
7. **Thrombophile Faktoren:** niedermolekulares Heparin bei Protein C-, Protein-S-Mangel, FVL-Mutation, PT-Mutation aus maternaler Indikation erwägen; Vorstellung Hämostaseologe bei qualitativem oder quantitativem Antithrombin-Mangel

Folgende diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sollten derzeit nur unter Studienbedingungen erfolgen:

- 1. Anatomische Faktoren:** antibiotische Behandlung bei Nachweis einer chronischen Endometritis.
- 2. Immunologische Faktoren:** Bestimmung der Antikörper gegen Gewebstransglutaminase zum Ausschluss einer Zöliakie und Gluten-freie Diät bei Zöliakie, Bestimmung einer Th1/Th2-Ratio (Zytokinprofiling), regulatorische B- und T-Zellen, TNF α , periphere und uterine NK-Zellen, NK-Toxizitätstest, KIR-Rezeptor Profiling, KIR-Expressionsanalysen, PIBF- oder HLA-Bestimmung, v.a. HLA-C; Gabe von TNF α -Blockern, G-CSF, Immunglobulinen, Glukokortikoiden, Lipidinfusionen, allogene Lymphozytenübertragung, Gabe von Aspirin bei Nachweis von antinukleären Antikörpern
- 3. Thrombophile Faktoren:** niedermolekulares Heparin aus embryo-fetaler Indikation, ASS 100 bei Faktor XII-Mangel
- 4. Mikrobiologische Faktoren:** Großzügige antibiotische Behandlung einer nachgewiesenen bakteriellen Vaginose zwischen der 12.-22. SSW

Verfahren zur Konsensbildung:

Leitlinienreport

Die Leitlinie, die bereits in einer Vorversion aus dem Jahr 2006 vorlag, wurde der aktuellen Literatur und bestehenden internationalen Leitlinien angepasst. Die Abstimmungen zwischen den Autoren erfolgten nach kontroverser Diskussion im schriftlichen Umlaufverfahren. Verabschiedet wurde eine Fassung, der alle Autoren nach mehreren Umläufen zustimmten. Leitlinienkommission und Vorstand der DGGG stimmten der Leitlinie im Januar 2014 zu.

Autoren:

Toth, B. und Würfel W. (federführend,1+2), Bohlmann M. K. (3), Gillesen-Kaesbach (4) Nawroth F. (5), Rogenhofer N. (6), Tempfer, C. (7), Wischmann T. (8), von Wolff, M. (9)

1. Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Universitätsfrauenklinik Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 440, 69120 Heidelberg. E-Mail: bettina.toth@med.uni-heidelberg.de
2. Kinderwunsch Centrum München-Pasing, Lortzingstr.26, 81241 München, E-Mail: verwaltung@ivfmuenchen.de
3. Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein- Campus Lübeck, Lübeck
E-Mail: michael.bohlmann@uksh.de
4. Institut für Humangenetik, Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23568 Lübeck.
E-Mail: g.gillesen@uksh.de
5. Facharzt-Zentrum für Kinderwunsch, Pränatale Medizin, Endokrinologie und Osteologie, Mönckebergstraße 10 (Barkhofpassage), 20095 Hamburg;
E-Mail: Frank.Nawroth@amedes-group.com
6. Hormon- und Kinderwunschzentrum der LMU, München-Großhadern, 81377 München. E-Mail: nina.rogenhofer@med.uni-muenchen.de
7. Universitätsfrauenklinik der Ruhr Universität Bochum, Marienhospital Herne, Hölkeskampring 40, 44625 Herne
E-Mail: clemens.tempfer@meduniwien.ac.at
8. Institut für Medizinische Psychologie im Zentrum für Psychosoziale Medizin des Universitätsklinikums Heidelberg, Bergheimer Strasse 20, 69115 Heidelberg
E-Mail: Tewes.Wischmann@med.uni-heidelberg.de
9. Inselspital, Universitäts-Frauenklinik, Abteilung Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Effingerstrasse 102, 3010 Bern, Schweiz,
E-Mail: Michael.vonWolff@insel.ch

Erstellungsdatum:
12/2013

04.04.2017: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung verlängert bis 31.01.2018

Ersterstellung: 9/2004
Letzte Überarbeitung:05/2008

Literatur

1. Jauniaux, E., et al., *Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage*. Hum Reprod, 2006. **21**(9): p. 2216-22.
2. 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**(3): p. 247-53.
3. American College of, O. 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**(2): p. 179-90.
4. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril, 2008. **89**(6): p. 1603.
5. Carrington, B., G. Sacks, and L. Regan, *Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2005. **17**(6): p. 591-7.
6. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril, 2008. **90**(5 Suppl): p. S60.
7. Rai, R. and L. Regan, *Recurrent miscarriage*. Lancet, 2006. **368**(9535): p. 601-11.
8. Li, T.C., et al., *Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis*. Hum Reprod Update, 2002. **8**(5): p. 463-81.
9. Nybo Andersen, A.M., et al., *Maternal age and fetal loss: population based register linkage study*. BMJ, 2000. **320**(7251): p. 1708-12.
10. Laurino, M.Y., et al., *Genetic evaluation and counseling of couples with recurrent miscarriage: recommendations of the National Society of Genetic Counselors*. J Genet Couns, 2005. **14**(3): p. 165-81.
11. Robberecht, C., et al., *Cytogenetic and morphological analysis of early products of conception following hystero-embryoscopy from couples with recurrent pregnancy loss*. Prenat Diagn, 2012. **32**(10): p. 933-42.
12. Ogasawara, M., et al., *Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages*. Fertil Steril, 2000. **73**(2): p. 300-4.
13. Franssen, M.T., et al., *Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study*. BMJ, 2005. **331**(7509): p. 137-41.
14. Philipp, T., et al., *Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies*. Hum Reprod, 2003. **18**(8): p. 1724-32.
15. Branch, D.W., M. Gibson, and R.M. Silver, *Clinical practice. Recurrent miscarriage*. N Engl J Med, 2010. **363**(18): p. 1740-7.
16. Meza-Espinoza, J.P., L.O. Anguiano, and H. Rivera, *Chromosomal abnormalities in couples with reproductive disorders*. Gynecol Obstet Invest, 2008. **66**(4): p. 237-40.
17. Salim, R., et al., *A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage*. Hum Reprod, 2003. **18**(1): p. 162-6.
18. Sugiura-Ogasawara, M., et al., *Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss*. Semin Reprod Med, 2011. **29**(6): p. 514-21.

19. Raga, F., E.M. Casan, and F. Bonilla-Musoles, *Expression of vascular endothelial growth factor receptors in the endometrium of septate uterus*. Fertil Steril, 2009. **92**(3): p. 1085-90.
20. Smit, J.G., et al., *The international agreement study on the diagnosis of the septate uterus at office hysteroscopy in infertile patients*. Fertil Steril, 2013. **99**(7): p. 2108-13 e2.
21. Saravelos, S.H., et al., *The prevalence and impact of fibroids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage*. Hum Reprod, 2011. **26**(12): p. 3274-9.
22. Cicinelli, E., et al., *Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis*. Hum Reprod, 2005. **20**(5): p. 1386-9.
23. Hay, P.E., et al., *Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage*. BMJ, 1994. **308**(6924): p. 295-8.
24. Leitich, H. and H. Kiss, *Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2007. **21**(3): p. 375-90.
25. Ralph, S.G., A.J. Rutherford, and J.D. Wilson, *Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study*. BMJ, 1999. **319**(7204): p. 220-3.
26. Hirsch, D., et al., *Pregnancy outcomes in women with severe hypothyroidism*. Eur J Endocrinol, 2013. **169**(3): p. 313-20.
27. Abalovich, M., et al., *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(8 Suppl): p. S1-47.
28. Negro, R., et al., *Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(9): p. E44-8.
29. Benhadi, N., et al., *Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death*. Eur J Endocrinol, 2009. **160**(6): p. 985-91.
30. Thangaratinam, S., et al., *Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence*. BMJ, 2011. **342**: p. d2616.
31. Metwally, M., et al., *Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage*. Fertil Steril, 2010. **94**(1): p. 290-5.
32. Boots, C. and M.D. Stephenson, *Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review*. Semin Reprod Med, 2011. **29**(6): p. 507-13.
33. Kentenich, H., T. Wischmann, and Y. Stöbel-Richter, eds. *Fertilitätsstörungen – psychosomatisch orientierte Diagnostik und Therapie. Leitlinie und Quellentext (Revision)*. 2013, Psychosozial-Verlag: Gießen.
34. Catherino, W.H., *Stress relief to augment fertility: the pressure mounts*. Fertil Steril, 2011. **95**(8): p. 2462-3.
35. Li, W., et al., *Relationship between psychological stress and recurrent miscarriage*. Reprod Biomed Online, 2012. **25**(2): p. 180-9.
36. Schilling, K., et al., *Prevalence of behaviour-related fertility disorders in a clinical sample: results of a pilot study*. Arch Gynecol Obstet, 2012. **286**(5): p. 1307-14.

37. Lappler, M., *Stre als Erklrungsmodell fr Spontanaborte (SA) und rezidivierende Spontanaborte (RSA)*. Zentralblatt fr Gynkologie, 1988. **110**: p. 325-335.
38. Kwak-Kim, J., S.K. Lee, and A. Gilman-Sachs, *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**(4): p. 325-9.
39. Kwak-Kim, J.Y., et al., *Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF*. Hum Reprod, 2003. **18**(4): p. 767-73.
40. Ng, S.C., et al., *Expression of intracellular Th1 and Th2 cytokines in women with recurrent spontaneous abortion, implantation failures after IVF/ET or normal pregnancy*. Am J Reprod Immunol, 2002. **48**(2): p. 77-86.
41. Kwak-Kim, J., et al., *Immunological modes of pregnancy loss*. Am J Reprod Immunol, 2010. **63**(6): p. 611-23.
42. Lash, G.E. and J.N. Bulmer, *Do uterine natural killer (uNK) cells contribute to female reproductive disorders?* J Reprod Immunol, 2011. **88**(2): p. 156-64.
43. Hiby, S.E., et al., *Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage*. Hum Reprod, 2008. **23**(4): p. 972-6.
44. Stagnaro-Green, A., et al., *Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies*. JAMA, 1990. **264**(11): p. 1422-5.
45. Muller, A.F., et al., *Thyroid function disorders--Guidelines of the Netherlands Association of Internal Medicine*. Neth J Med, 2008. **66**(3): p. 134-42.
46. De Groot, L., et al., *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(8): p. 2543-65.
47. Kurien, B.T. and R.H. Scofield, *Autoantibody determination in the diagnosis of systemic lupus erythematosus*. Scand J Immunol, 2006. **64**(3): p. 227-35.
48. Kumar, A., et al., *Latent celiac disease in reproductive performance of women*. Fertil Steril, 2011. **95**(3): p. 922-7.
49. Miyakis, S., et al., *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)*. J Thromb Haemost, 2006. **4**(2): p. 295-306.
50. Toth, B., et al., *Paternal thrombophilic gene mutations are not associated with recurrent miscarriage*. Am J Reprod Immunol, 2008. **60**(4): p. 325-32.
51. Toth, B., et al., *Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment*. J Reprod Immunol, 2010. **85**(1): p. 25-32.
52. Roberts, L.N., R.K. Patel, and R. Arya, *Venous thromboembolism and ethnicity*. Br J Haematol, 2009. **146**(4): p. 369-83.
53. Baumann, K., et al., *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.
54. Dizon-Townson, D., et al., *The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus*. Obstet Gynecol, 2005. **106**(3): p. 517-24.
55. Silver, R.M., et al., *Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications*. Obstet Gynecol, 2010. **115**(1): p. 14-20.

56. Rai, R., et al., *Factor V Leiden and recurrent miscarriage-prospective outcome of untreated pregnancies*. Hum Reprod, 2002. **17**(2): p. 442-5.
57. Jivraj, S., et al., *Pregnancy outcome in women with factor V Leiden and recurrent miscarriage*. BJOG, 2009. **116**(7): p. 995-8.
58. Bates, S.M., et al., *VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest, 2012. **141**(2 Suppl): p. e691S-736S.
59. Kowalik, C.R., et al., *Metroplasty versus expectant management for women with recurrent miscarriage and a septate uterus*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(6): p. CD008576.
60. Yang, J.H., et al., *Optimal waiting period for subsequent fertility treatment after various hysteroscopic surgeries*. Fertil Steril, 2013. **99**(7): p. 2092-6 e3.
61. Brix, N., et al., *Randomised trial of cervical cerclage, with and without occlusion, for the prevention of preterm birth in women suspected for cervical insufficiency*. BJOG, 2013. **120**(5): p. 613-20.
62. Nigro, G., et al., *Role of the infections in recurrent spontaneous abortion*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2011. **24**(8): p. 983-9.
63. Stray-Pedersen, B. and S. Stray-Pedersen, *Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion*. Am J Obstet Gynecol, 1984. **148**(2): p. 140-6.
64. Stray-Pedersen, B. and S. Stray-Pedersen, *Recurrent abortion: The role of psychotherapy*, in *Early pregnancy loss. Mechanisms and treatment*, R. Beard and F. Sharp, Editors. 1988, Springer-Verlag: London Berlin Heidelberg. p. 433-440.
65. ASRM Practice Committee, *Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion*. Fertility and Sterility, 2012. **98**(5): p. 1103-1111.
66. Hasbargen, U., et al., *Growth and development of children to 4 years of age after repeated antenatal steroid administration*. Eur J Pediatr, 2001. **160**(9): p. 552-5.
67. Laskin, C.A., et al., *Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss*. N Engl J Med, 1997. **337**(3): p. 148-53.
68. Stephenson, M.D., et al., *Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial*. Hum Reprod, 2010. **25**(9): p. 2203-9.
69. Coulam, C.B. and B. Acacio, *Does immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births?* Am J Reprod Immunol, 2012. **67**(4): p. 296-304.
70. Moraru, M., et al., *Intravenous immunoglobulin treatment increased live birth rate in a Spanish cohort of women with recurrent reproductive failure and expanded CD56(+) cells*. Am J Reprod Immunol, 2012. **68**(1): p. 75-84.
71. Ata, B., et al., *A systematic review of intravenous immunoglobulin for treatment of unexplained recurrent miscarriage*. Fertil Steril, 2011. **95**(3): p. 1080-5 e1-2.
72. Ensom, M.H. and M.D. Stephenson, *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**(9): p. 2283-8.
73. Winger, E.E. and J.L. Reed, *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**(1): p. 8-16.

74. Porter, T.F., Y. LaCoursiere, and J.R. Scott, *Immunotherapy for recurrent miscarriage*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(2): p. CD000112.
75. Scarpellini, F. and M. Sbracia, *Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial*. Hum Reprod, 2009. **24**(11): p. 2703-8.
76. Santjohanser, C., et al., *Granulocyte-colony stimulating factor as treatment option in patients with recurrent miscarriage*. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2013. **61**(2): p. 159-64.
77. Rychly, D.J. and J.T. DiPiro, *Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists*. Pharmacotherapy, 2005. **25**(9): p. 1181-92.
78. Fellermann, K., *Adverse events of tumor necrosis factor inhibitors*. Dig Dis, 2013. **31**(3-4): p. 374-8.
79. Bernardi, L.A., R.N. Cohen, and M.D. Stephenson, *Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss*. Fertil Steril, 2013. **100**(5): p. 1326-1331 e1.
80. Tursi, A., et al., *Effect of gluten-free diet on pregnancy outcome in celiac disease patients with recurrent miscarriages*. Dig Dis Sci, 2008. **53**(11): p. 2925-8.
81. Empson, M., et al., *Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(2): p. CD002859.
82. Tan, W.K., et al., *Does low-molecular-weight heparin improve live birth rates in pregnant women with thrombophilic disorders? A systematic review*. Singapore Med J, 2012. **53**(10): p. 659-63.
83. Brenner, B., et al., *Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin*. Thromb Haemost, 2000. **83**(5): p. 693-7.
84. Carp, H., M. Dolitzky, and A. Inbal, *Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia*. J Thromb Haemost, 2003. **1**(3): p. 433-8.
85. Gris, J.C., et al., *Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder*. Blood, 2004. **103**(10): p. 3695-9.
86. Brenner, B., et al., *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**(2): p. 227-9.
87. Dolitzky, M., et al., *A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages*. Fertil Steril, 2006. **86**(2): p. 362-6.
88. Badawy, A.M., et al., *Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology*. J Obstet Gynaecol, 2008. **28**(3): p. 280-4.
89. Fawzy, M., et al., *Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study*. Arch Gynecol Obstet, 2008. **278**(1): p. 33-8.
90. Laskin, C.A., et al., *Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial*. J Rheumatol, 2009. **36**(2): p. 279-87.
91. Visser, J., et al., *Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial*. Thromb Haemost, 2011. **105**(2): p. 295-301.

92. Monien, S., et al., *Use of heparin in women with early and late miscarriages with and without thrombophilia*. Clin Appl Thromb Hemost, 2009. **15**(6): p. 636-44.
93. Clark, P., et al., *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**(21): p. 4162-7.
94. Kaandorp, S.P., et al., *Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage*. N Engl J Med, 2010. **362**(17): p. 1586-96.
95. de Jong, P.G., M. Goddijn, and S. Middeldorp, *Antithrombotic therapy for pregnancy loss*. Hum Reprod Update, 2013.
96. Check, J.H., *The use of heparin for preventing miscarriage*. Am J Reprod Immunol, 2012. **67**(4): p. 326-33.
97. Gris, J.C., *LMWH have no place in recurrent pregnancy loss: debate-against the motion*. Thromb Res, 2011. **127 Suppl 3**: p. S110-2.
98. Ogasawara, M.S., et al., *Low-dose aspirin is effective for treatment of recurrent miscarriage in patients with decreased coagulation factor XII*. Fertil Steril, 2001. **76**(1): p. 203-4.
99. Liddell, H.S., N.S. Pattison, and A. Zanderigo, *Recurrent miscarriage--outcome after supportive care in early pregnancy*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1991. **31**(4): p. 320-2.
100. Jeng, G.T., J.R. Scott, and L.F. Burmeister, *A comparison of meta-analytic results using literature vs individual patient data. Paternal cell immunization for recurrent miscarriage*. JAMA, 1995. **274**(10): p. 830-6.
101. *Ectopic Pregnancy and Miscarriage: Diagnosis and Initial Management in Early Pregnancy of Ectopic Pregnancy and Miscarriage*. 2012, London: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.
102. Musters, A.M., et al., *Supportive care for women with recurrent miscarriage: a survey to quantify women's preferences*. Hum Reprod, 2013. **28**(2): p. 398-405.

Erstellungsdatum: 09/2004

Überarbeitung von: 12/2013

Nächste Überprüfung geplant: 01/2017

04.04.2017: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung verlängert bis 31.01.2018

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**