

# **Diplomarbeit**

## **Therapiemöglichkeiten bei idiopathischen rezidivierenden Fehlgeburten**

### **Eine Literaturübersicht**

eingereicht von

**Sophia Reiter**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe**

unter der Anleitung von

**Univ. FÄ Priv.- Doz. Dr.med.univ. Karoline Mayer- Pickel**

Graz, am 27.09.2022

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 27.09.2022

Sophia Reiter eh.

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau Univ. FÄ Priv.- Doz. Dr.med.univ. Karoline Mayer- Pickel für die nette und geduldige Betreuung sowie für die Beantwortung all meiner Fragen bedanken.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, insbesondere meiner Mutter. Ihr habt mir das Studium ermöglicht und mich immer unterstützt, sei es finanziell oder durch liebevolle Worte. Danke an meine Geschwister, die immer an mich geglaubt haben. Ich bedanke mich bei allen Menschen, die ich im Zuge des Studiums kennenlernen durfte und die mir eine tolle Studienzeit ermöglicht haben. Unendlich dankbar bin ich meinem Freund, der mir immer zur Seite steht und mit dem ich jedes Hindernis gemeinsam meistere.

## Inhaltsverzeichnis

Danksagung .....	II
Inhaltsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis .....	VI
Abbildungsverzeichnis.....	IX
Tabellenverzeichnis.....	X
Zusammenfassung.....	XI
Abstract.....	XII
1 Abort.....	1
1.1 Definition .....	1
1.2 Formen.....	1
1.3 Epidemiologie.....	1
1.4 Ätiologie .....	2
1.5 Klinik .....	6
1.6 Diagnostik .....	6
2 Habituelter Abort.....	7
2.1 Definition .....	7
2.2 Epidemiologie.....	7
2.3 Untersuchungen.....	7
2.4 Ätiologie .....	9
2.5 Therapie.....	10
3 Präimplantation-Implantation.....	11
4 Der Fetus ist ein allogenes Transplantat, welches das Immunsystem (fast) immer toleriert. ....	13
5 Idiopathische WSA.....	15
5.1 Definition .....	15
5.2 Pathogenese .....	15
5.3 Th1, Th2, DZ und Th17 .....	17
5.4 Tregs.....	18
5.5 pNK und uNK .....	19
6 WSA und Autoimmunerkrankungen .....	21
7 Glukokortikoide.....	21
7.1 Wirkmechanismus.....	22

7.2 Nebenwirkungen .....	24
7.3 Kontraindikationen .....	25
7.4 Teratogenes Potenzial .....	25
7.5 Glukokortikoide bei WSA .....	26
8 Cyclooxygenase und Acetylsalicylsäure.....	29
8.1 Wirkmechanismus.....	30
8.2 Nebenwirkungen .....	31
8.3 Kontraindikationen .....	31
8.4 Teratogenes Potenzial .....	32
8.5 ASS bei idiopathischen WSA .....	32
9 Heparine.....	34
9.1 Wirkmechanismus.....	34
9.2 Nebenwirkungen .....	35
9.3 Kontraindikationen .....	35
9.4 Teratogenes Potenzial .....	35
9.5 Heparin bei WSA.....	36
10 Gestagene.....	38
10.1 Wirkmechanismus.....	38
10.2 Nebenwirkungen .....	40
10.3 Kontraindikationen .....	41
10.4 Teratogenes Potenzial .....	41
10.5 Gestagene bei WSA.....	41
11 Chloroquin und Hydroxychloroquin .....	45
11.1 Wirkmechanismus.....	45
11.2 Nebenwirkungen .....	45
11.3 Kontraindikationen .....	45
11.4 Teratogenes Potenzial .....	45
11.5 Immunmodulierende Wirkungen von HCQ.....	46
12 Intravenöse Immunglobuline bei WSA .....	48
12.1 Wirkmechanismus.....	48
12.2 Nebenwirkungen .....	48
12.3 Teratogenes Potenzial .....	48
12.4 IvIg bei idiopathischen WSA.....	48

13 Kombination von Medikamenten .....	49
14 Vitamin D.....	52
15 Diskussion.....	53
Literaturverzeichnis .....	56

## Abkürzungsverzeichnis

APA	Antikörper gegen Phospholipide
APC-Resistenz	Aktivierte-Protein-C-Resistenz
APS	Antiphospholipidsyndrom
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
APZ	Antigenpräsentierende Zelle
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Antithrombin
CD	Cluster of differentiation
COX	Cyclooxygenase
DZ	Dendritische Zellen
EGF	Epidermal growth factor
EPF	Early pregnancy factor
EVT	Extravillous trophoblast
FoxP3	Forkhead-Box-Protein-P3
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GK	Glukokortikoide
GKR	Glukokortikoidrezeptor
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HCQ	Hydroxychloroquin
HDL	High density lipoprotein
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HLA	Human leukocyte antigen
ICU	Intensive care unit
IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase
IFN	Interferon
IgA	Immunglobulin A
IGF	Insulin-like growth factor
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
iNOS	Induzierbare NO-Synthase
IS	Immunsystem

IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IUGR	Intrauterine Wachstumsrestriktion
IvIg	Intravenöse Immunglobuline
IκB	Inhibitor von NF-κB
LDL	Low density lipoprotein
LGR	Lebendgeburt rate
LH	Luteinisierendes Hormon
LIF	Leukemia inhibitory factor
LMWH	Low molecular weight heparin
MHC	Major histocompatibility complex
NF-κB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
NK	Natürliche Killerzellen
NMH	Niedermolekulares Heparin
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
PAF	Plättchen-aktivierender Faktor
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandin E <sub>2</sub>
PGI <sub>2</sub>	Prostaglandin I <sub>2</sub>
PIBF	Progesterone-induced blocking factor
pNK	Periphere natürliche Killerzellen
PR	Progesteronrezeptor
RA	Rheumatoide Arthritis
RIF	Repeated implantation failure
RRF	Recurrent reproductive failure
sFlt-1	Soluble fsm-like-Tyrosinkinase-1
SGA	Small for gestational age
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
t-PA	Tissue plasminogen activator
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
TGF	Transforming growth factor
Th1	Typ-1-T-Helferzelle
Th2	Typ-2-T-Helferzelle
TLR	Toll-like Rezeptoren

TNF	Tumornekrosefaktor
TPO-Antikörper	Thyreoperoxidase-Antikörper
Tregs	Regulatorische T-Zelle
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
TXA <sub>2</sub>	Thromboxan A <sub>2</sub>
UFH	Unfraktioniertes Heparin
uNK	Uterine natürliche Killerzellen
VTE	Venöse Thromboembolie
WSA	Wiederholter Spontanabort

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: fetomaternaler Immuncrosstalk (Arck et al., 2013). .....	15
Abbildung 2: Entstehungskaskade eines Abortes bei idiopathischen WSA (Nakashima et al., 2012). .....	17
Abbildung 3: Wirkungen und Nebenwirkungen von Glukokortikoiden ( <a href="https://erj.ersjournals.com/content/27/2/413">https://erj.ersjournals.com/content/27/2/413</a> ). .....	24
Abbildung 4: immunmodulatorische Effekte von Glukokortikoiden im Endometrium (Robertson et al., 2016). .....	27
Abbildung 5: Angriffspunkte für NSARs und Glukokortikoide. ( <a href="http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/introduction_to_eicosanoids">http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/introduction_to_eicosanoids</a> )....	30

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: International Consensus Klassifikation, Diagnosekriterien für das APS (Miyakis et al., 2006) .....	5
Tabelle 2: Hauptursachen für habituelle Aborte (Schneider et al., 2016). .....	9
Tabelle 3: Wiederholungsrisiko von Aborten in Abhängigkeit vom Alter der Mutter und der Anzahl der vorangegangenen Aborte (Nybo Andersen et al., 2000). .....	11

## Zusammenfassung

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die Ätiologie und Pathogenese von idiopathischen wiederholten Spontanaborten zu verstehen und den Einfluss der verschiedenen Therapieoptionen auf die Lebendgeburtrate zu eruieren. Da man davon ausgeht, dass idiopathische WSA einer Störung der Immunbalance zwischen Mutter und Fetus unterliegen, gibt es Überlegungen, mit immunmodulatorischen Medikamenten in diese pathophysiologischen Vorgänge einzugreifen. Seit vielen Jahren werden bei Frauen mit habituellen Aborten Acetylsalicylsäure, Heparin, Glukokortikoide, Progesteron, intravenöse Immunglobuline und Hydroxychloroquin eingesetzt, teilweise jedoch ohne Evidenz.

Leider gibt es bis jetzt keine Empfehlung für eine konkrete Therapie für Frauen mit idiopathischen wiederholten Spontanaborten, mit Ausnahme von Progesteron, wenn bereits zum Zeitpunkt der Ovulation mit der Therapie begonnen wird. Jegliche Therapiemaßnahmen sollten lediglich im Rahmen einer randomisiert kontrollierten Studie eingeleitet werden.

## Abstract

The aim of this thesis is to understand the etiology and pathogenesis of unexplained recurrent miscarriages and to determine the impact of different therapeutic options on the live birth rate. Because URM is thought to underlie a disturbance in the immune balance between mother and fetus, there is consideration of intervening in these pathophysiological processes with immunomodulatory drugs. For many years, acetylsalicylic acid, heparin, glucocorticoids, progesterone, intravenous immunoglobulins and hydroxychloroquine have been used in women with habitual abortions, but often without evidence.

Unfortunately, so far there is no recommendation for specific therapy for women with unexplained recurrent spontaneous abortions, with the exception of progesterone if therapy is started at the time of ovulation. Any therapeutic measures should only be started in the controlled setting of a RCT.

# 1 Abort

## 1.1 Definition

Eine Fehlgeburt ist die vorzeitige Beendigung einer Schwangerschaft mit oder ohne Ausstoßung der toten Frucht mit einem Geburtsgewicht unter 500 g. Nach der 24. SSW bzw. ab 500 g wird nicht mehr von einem Abort, sondern von einer Früh- oder Totgeburt gesprochen (Stauber et al., 2007).

## 1.2 Formen

Man unterscheidet zwischen Spontanaborten natürlicher Ursache und artifiziellen Aborten durch medikamentöse, chemische oder sonstige Maßnahmen. Weiters wird zwischen Frühaborten, je nach Definition bis zur 12. SSW (Stauber et al., 2007) oder bis zur 12.-14. SSW (Buchmayer et al., 2004) und Spätaborten in der 13.-24. SSW (Stauber et al., 2007) oder ab der 14. SSW unterschieden (Buchmayer et al., 2004).

Abhängig vom Stadium bzw. von der Verlaufsform des Abortes unterscheidet man:

- Abortus imminens (drohender Abort)
- Abortus incipiens (beginnender Abort)
- Abortus incompletus (unvollständiger Abort)
- Abortus completus (vollständiger Abort)
- Missed Abortion (verhaltener Abort)
- Abortus febrilis (fieberhafter Verlauf, septischer Abort, welcher die schwerste Verlaufsform darstellt)
- Abortus habitualis (habitueeller Abort)

## 1.3 Epidemiologie

Die genaue Häufigkeit von Aborten ist nicht bekannt. Man nimmt jedoch an, dass in der Gruppe der 20- bis 29-jährigen Frauen 40-70% der befruchteten Eizellen spontan zugrunde gehen. Klinisch als Abort erkennbar sind davon nur ca. 20%

(Stauber et al., 2007). Ca. 60% der Embryonen dürften in der Zeit zwischen Implantation und Regelblutung unbemerkt abgehen, weitere 15% gehen noch vor der Implantation ab (Buchmayer et al., 2004). Der Hälfte der Spontanaborte liegt ein nicht entwicklungsfähiges Schwangerschaftsprodukt zugrunde (Dudenhausen et al., 2008).

#### 1.4 Ätiologie

Die Fehlgeburt ist ein multifaktorielles Geschehen - man unterscheidet maternale, fetoplazentare, immunologische, andrologische und viele andere Gründe, auf welche hier nicht näher eingegangen werden soll (Stauber et al., 2007).

##### 1) Genitale Anomalien

- Beispielsweise intrauterine Adhäsionen wie Synechien beim Asherman-Syndrom (Dudenhausen et al., 2008), wobei die Häufigkeit und das Ausmaß der intrauterinen Synechien mit der Zahl der vorangegangenen Aborte und intrauterinen Eingriffe steigt (Friedler et al., 1993).
- Eine Zervixinsuffizienz kommt als Ursache für Spätaborte in Frage (Buchmayer et al., 2004).
- Multiple Myome, v.a. wenn submukös gelegen, kommen ebenfalls als Ursache für Aborte in Betracht (Stray-Pedersen et al., 1984).
- 10-30% aller Frauen mit habituellen Aborten weisen uterine Fehlbildungen auf, wobei das Abortrisiko von Typ und Ausprägung der Anomalie abhängt. In der Literatur finden sich zum Teil sehr unterschiedliche Angaben hinsichtlich der Rate an Aborten bei diversen uterinen Fehlbildungen. Das Abortrisiko beträgt laut Literatur 44% beim Uterus septus und subseptus, 36% beim Uterus unicornis, 36% beim Uterus bicornis, 32,2% beim Uterus didelphys und 25% beim Uterus arcuatus (Grimbizis et al., 2001). Alle Hemmungsmisbildungen der Müller-Gänge führen zu einem erhöhten Risiko von geburtshilflichen Komplikationen wie Frühgeburtlichkeit, fetale Wachstumsrestriktion, Anomalien der Lage und Poleinstellungen sowie Uterusrupturen nach operativer Korrektur (Poujade et al., 2011).

##### 2) Maternale (präexistente) Erkrankungen:

- Diabetes mellitus

- Hyperthyreose
- Gelbkörperinsuffizienz
- Infektiöse bzw. toxische Fruchtschädigung
- Anämie
- Mechanisches oder psychisches Trauma
- Konsumierende Erkrankungen
- Rhesusinkompatibilität

### 3) Fetoplazentare Ursachen:

- Eine häufige Ursache für Aborte sind Chromosomenaberrationen (Stauber et al., 2007). Hiervon stellen 50% autosomale Trisomien dar (Dudenhausen et al., 2008), welche 50-70% aller Spontanaborte verursachen (Stauber et al., 2007).
- Trophoblastenanomalien, Nidationsstörungen wie Plazenta praevia, funktionelle Trophoblastenstörung und gestörte Immuntoleranz (immunologische Abwehr, Chorionaggressivität) sind weitere mögliche Ursachen.

4) Andrologische Ursachen: spermatogener Abort (Spermienzahl oder -morphologie verändert) oder genetische Anomalien (Stauber et al., 2007).

5) Genetische Ursachen bei den Eltern: Genetische Störungen eines Elternteils, wie chromosomale Anomalien, molekulare Defekte und multifaktorielle Syndrome können zu habituellen Aborten führen. Durch Karyotypisierung der Mutter und des Vaters lässt sich bei 3-5% der Paare mit habituellen Aborten eine Chromosomenanomalie eines Partners nachweisen. Dies bedeutet im Vergleich zur Normalbevölkerung eine Erhöhung um das 6- bis 9-fache. Hierbei handelt es sich meist um balancierte Robertson- oder reziproke Translokationen, die zusammen 74% ausmachen. In 12% der Anomalien handelt es sich um Mosaik einer Trisomie X oder Monosomie des X-Chromosoms der Frau. Eine unbalancierte Vererbung der autosomalen Translokationen wird mit einem nicht lebensfähigen Kind assoziiert und führt deshalb zum Abortgeschehen (Warren et al., 2009). Das Abortrisiko wird bei diesen Paaren durch die altersbedingt

zunehmenden numerischen Chromosomenanomalien zusätzlich erhöht, die zu Früh- und Spätaborten führen können (Schneider et al., 2016).

6) Immunologische Ursachen: Es stellt für das mütterliche Immunsystem eine Herausforderung dar, dass der nur teilweise genetisch identische Fetus nicht abgestoßen werden darf. Autoimmunerkrankungen spielen eine große Rolle. Frauen, die unter SLE leiden und erhöhte Serumspiegel von Antiphospholipid-Antikörpern haben, erleiden signifikant häufiger Komplikationen wie Aborte, IUFT und fetale Asphyxien.

APA sind eine heterogene Gruppe von Antikörpern, die sich gegen die Phospholipide Cardiolipin, Phosphatidylserin, Phosphatidylglycerol, Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylinositol oder Phosphatidsäure bzw. die phospholipidbindenden Proteine wie  $\beta$ 2-Glykoprotein I, Annexin A5 sowie einige Gerinnungsfaktoren richten und den Hauptklassen IgG, IgM und IgA angehören können. Der funktionelle Test für das Lupusantikoagulans gehört auch in diese Gruppe. Die aPTT, ein phospholipidabhängiger Test, ist oft verlängert.

Die Definition des APS erfolgt wegen seiner klinischen Assoziation nicht nur durch Thrombosen, sondern auch durch geburtshilfliche Komplikationen und verschiedene Krankheitsbilder. Etwa 2-15% der Frauen mit WSA weisen ein APS auf (Miyakis et al., 2006).

APS liegt vor, wenn eines der folgenden klinischen Kriterien und eines der Laborkriterien zutrifft.
---

Klinische Kriterien:
----------------------

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Mind. eine Thrombose (venös oder arteriell)</li><li>2. Schwangerschaftskomplikation:<ol style="list-style-type: none"><li>a) Mind. ein Abort eines morphologisch unauffälligen Fetus nach der 10. SSW</li><li>b) Mind. eine Frühgeburt eines morphologisch unauffälligen Neugeborenen vor der 34. SSW aufgrund einer Eklampsie, schweren Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz</li><li>c) Mind. drei aufeinanderfolgende unerklärte Aborte vor der 10. SSW, bei denen maternale anatomische oder hormonelle bzw.</li></ol></li></ol> |
|--|

Chromosomenanomalien von Mutter und Vater ausgeschlossen wurden
Laborkriterien: zweimaliger Nachweis im Abstand von 12 Wochen
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lupusantikoagulans</li> <li>2. Anticardiolipin-AK IgG oder IgM</li> <li>3. Anti-<math>\beta</math>2-Glykoprotein I-AK IgG oder IgM</li> </ol>

Tabelle 1: International Consensus Klassifikation, Diagnosekriterien für das APS (Miyakis et al., 2006)

Die therapeutischen Strategien bei APS zur Verhinderung von Aborten und von geburtshilflichen Komplikationen bestehen in einer Gabe von 150 mg ASS täglich, kombiniert mit niedermolekularem Heparin in prophylaktischer bzw. therapeutischer Dosierung, was laut Studien der alleinigen ASS-Gabe überlegen war (Empson et al., 2012).

7) Thrombophile Disposition: Metaanalysen konnten bisher nur für die Faktor-V-Leiden-Mutation, die Resistenz gegen aktiviertes Protein C und die G20210A-Prothrombinmutation eine Verdoppelung des Risikos für habituelle Aborte aufzeigen. Jedoch scheint ein erhöhtes Risiko für habituelle Aborte auch für Frauen mit Protein-S-Mangel zu bestehen (Rey et al., 2003, Kovalevsky et al., 2004, Middeldorp et al., 2007, Sotiriadis et al., 2007). Prospektive Studien konnten den Zusammenhang von habituellen Aborten mit der Faktor-V-Leiden-Mutation und der Prothrombinmutation nicht mehr nachweisen (Dizon-Townson et al., 2005). Spekulationen zufolge ist die Hyperhomozysteinämie die einzige Thrombophilie, welche mit habituellen Aborten assoziiert werden kann (Check et al., 2012). In einer kleineren Kohortenstudie konnte an Patientinnen mit hereditären Thrombophilien und habituellen Aborten ein günstiger Schwangerschaftsverlauf unter NMH beobachtet werden (Carp et al., 2003). Eine Monotherapie mit ASS hingegen scheint keinen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf von Frauen mit hereditären Thrombophilien zu haben (Gris et al., 2004).

8) Psychosoziale Faktoren: Das psychologische Trauma nach einem oder mehreren Aborten wird weiterhin unterschätzt. Das Bewusstsein, ein Kind verloren zu haben, wird durch die Möglichkeit der frühen sonographischen Diagnostik

verstärkt. Nach wiederholten Aborten ist die Befürchtung, dass weiterhin Aborte auftreten, nur allzu verständlich, weshalb sich bei Paaren mit habituellen Aborten oftmals reaktive Depressionen und Angst finden. Auch wenn psychologische Faktoren nicht als Ursache von habituellen Aborten gesehen werden, ist die Vernachlässigung dieser Aspekte potenziell von Nachteil.

Mehrere Studien haben bei Patientinnen mit habituellen Aborten eine Rate von 75% an ausgetragenen Schwangerschaften ausschließlich durch „tender loving care“ im Zusammenhang mit engmaschigen klinischen und sonographischen Kontrollen belegen können (Stray-Pedersen et al., 1984), wobei aber auch die hohe Spontanerfolgsrate berücksichtigt werden muss (Schneider et al., 2016).

9) Andere Ursachen: iatrogene und artifizielle Aborte, ionisierende Strahlung, Kurzwellen, Impfungen, Adipositas (Stauber et al., 2007, Boots et al., 2011).

### 1.5 Klinik

Der Abort macht sich durch unterschiedlich starke vaginale Blutungen bemerkbar. Manche Patientinnen verspüren wehenartige Schmerzen im Unterbauch oder Kreuzschmerzen. Bei Spätaborten sind Wehen oder Fruchtwasserabgang oft die ersten Symptome. Beim verhaltenen Abort fehlen diese Symptome. In den ersten Schwangerschaftswochen verläuft ein Abort nicht selten subklinisch, was bedeutet, dass die Frau oft gar nicht wusste, dass sie schwanger war und die Blutung als verspätete und eventuell leicht verstärkte Menstruation wahrnimmt.

### 1.6 Diagnostik

Die gynäkologische Untersuchung ergibt, abhängig von der Verlaufsform und dem Stadium des Abortgeschehens, unterschiedliche Befunde. Der Zervikalkanal kann geöffnet oder geschlossen sein. Neben Blut ist eventuell Abortgewebe im Zervikalkanal nachweisbar. Der Uterus kann einen erhöhten Kontraktionstonus aufweisen. Wichtig ist die Sonographie zum Nachweis kindlicher Vitalitätszeichen und zur Verlaufskontrolle. Ergibt die Sonographie keinen eindeutigen Befund, z. B. in der Frühschwangerschaft, können serielle  $\beta$ -HCG-Bestimmungen zur Verlaufskontrolle herangezogen werden (Stauber et al., 2007).

Die Therapie ist davon abhängig, wie weit das Abortgeschehen fortgeschritten ist und ob die Erhaltung der Schwangerschaft noch möglich und sinnvoll ist (Stauber

et al., 2007). Ca. 50% aller Spontanaborte sind therapeutisch nicht beeinflussbar (Dudenhausen et al., 2008).

## 2 Habituelle Aborte

### 2.1 Definition

- $\geq 3$  aufeinanderfolgende Aborte vor der 22. SSW (nach Leitlinien der European Society for Human Reproduction and Embryology, ESHRE und DGGG- Leitlinie)
- $\geq 2$  Aborte (Amerikanische Gesellschaft für Reproduktive Medizin, ASRM)
  - Habituelle Frühaborte bis zur 14. SSW
  - Habituelle Spätaborte nach der 14. SSW
  - Primäre habituelle Aborte: bisher keine SS ausgetragen
  - Sekundäre habituelle Aborte: mehrere Aborte in Folge nach mind. einer Lebendgeburt (Uhl, 2017)

### 2.2 Epidemiologie

Die Häufigkeit von WSA wird mit 0,8-1% aller Frauen im reproduktiven Alter angegeben (Schneider et al., 2016).

### 2.3 Untersuchungen

Aufgrund der zahlreichen Ursachen sind eine ausführliche Anamnese und eine umfassende Diagnostik nach drei oder mehr aufeinanderfolgenden Aborten notwendig (Stauber et al., 2007). Bei Frauen >35 Jahren oder bei psychisch belasteten Patientinnen können entsprechende Untersuchungen bereits nach zwei Aborten sinnvoll sein (Schneider et al., 2016).

- Ausführliche Anamnese inkl. Abortneigung in Familie und Lifestyle
- Transvaginaler Ultraschall
- Hysteroskopie mit Endometriumbiopsie
- Labor mit Prolaktin, Testosteron, SHBG, LH/FSH- Quotient
- Bestimmung der wichtigsten Antiphospholipidantikörper
  - Anticardiolipin- Antikörper
  - Lupus- Antikoagulans

- Anti-β2-Glycoprotein 1
- Ausschluss von Faktor-V-Leiden-Mutation, APC-Resistenz, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, heterozygote Prothrombin-Gen-Mutation, homozygote MTHFR-Gen-Mutation, Hyperhomozysteinämie
- Humangenetische Untersuchung der Eltern
  - Kein generelles Screening bei ≤2 Aborten
  - 2. Frühabort bei niedrigem Alter der Mutter
  - ≥3 Aborte in der Anamnese
  - ≥3 Aborte bei Geschwistern des Paares
  - ≥3 Aborte bei Eltern des Paares
  - Stellungnahme der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
    - Paare mit nachgewiesenen chromosomalen Störungen sollten auf die Möglichkeiten der Präimplantationsdiagnostik hingewiesen werden, was zur Reduktion von Schwangerschaftsverlusten führen kann
  - Ergebnismitteilung im Rahmen einer genetischen Beratung mit Facharzt oder Fachärztin für Humangenetik oder Arzt oder Ärztin mit Qualifikation nach Gendiagnostikgesetz
- TSH, TPO- AK, TRAK
- Ausschluss einer Corpus-luteum-Insuffizienz
  - Basaltemperaturkurve
  - Andrologie
  - Progesteronbestimmung in der Lutealphase, 2 von 3 in der hyperthermen Phase in 3- bis 4-täglichen Abständen entnommenen Serumproben sollten >10ng/ml enthalten
- Oraler Glukosetoleranztest
- Zervixabstrich (Chlamydien, Mykoplasmen und Ureaplasmen)
- Serologie
  - Toxoplasmose
  - Lues, Listeriose, Parvovirus B19
  - Röteln
  - Zyotmegalie

- Herpesviren (Herpes simplex, EBV, Varizellen)
- Hepatitis A, B, C
- HIV
- HLA- Typisierung und Bestimmung der NK- Zellen außerhalb von Studien ist nicht zu empfehlen
- Zytogenetische Untersuchung des Abortmaterials
- Chromosomenanalyse bei Spätabort (Plazenta, Nabelschnurgewebe, Haut- oder Achillessehnenpräparat)
- Evaluation des Entwicklungspotenzials des Embryos bei der assistierten Reproduktion
  - Polkörperdiagnostik
  - Präimplantationsdiagnostik (Uhl, 2017)

## 2.4 Ätiologie

Ursache	Häufigkeit
Angeborene oder erworbene Uterusanomalien	15- 30%
Weitere maternale Faktoren (Diabetes mellitus u. a.)	25%
Genetische Anomalien eines Partners	3- 5%
Ohne fassbares Korrelat (idiopathisch)	40- 60%

Tabelle 2: Hauptursachen für habituelle Aborte (Schneider et al., 2016).

Die Ursachen sind meist multifaktoriell und schwer nachzuweisen. Frühaborten liegen zum Großteil chromosomale Veränderungen (strukturell oder numerisch) oder Störungen des Trophoblasten (z. B. Blasenmole) bzw. der Nidation zugrunde. Spätaborten liegen meist funktionelle Gründe wie z.B. die Zervixinsuffizienz (Stauber et al., 2007) oder anatomische Gegebenheiten wie z.B. der Uterus arcuatus oder der Uterus bicornis zugrunde (Dudenhausen et al., 2008). Submuköse Myome können die Trophoblastinvasion behindern. Endokrinologische Erkrankungen wie Corpus-luteum-Insuffizienz, Diabetes mellitus, Schilddrüsenfunktionsstörungen (Stauber et al., 2007) und Hyperprolaktinämie können zu gehäuften Aborten führen (Dudenhausen et al., 2008). Infektionen wie Lues, Toxoplasmose und ascendierende Genitalinfektionen der Mutter können ebenfalls zu rezidivierenden Aborten führen (Stauber et al., 2007). Anomalien im embryonalen Karyotyp zählen nicht zu den gängigen Ursachen von habituellen Aborten, weshalb sich im Abortgewebe von Paaren mit

habituellen Aborten häufig ein unauffälliger Chromosomensatz findet (Sullivan et al., 2004).

Weiterhin muss man immunologische Ursachen bedenken, wobei derzeit laut Lehrmeinung nicht ausreichend beantwortet werden kann, inwiefern immunologische Faktoren als eindeutige Auslöser von habituellen Aborten in Frage kommen (Schneider et al., 2016).

Für die ungestörte Entwicklung des Fetus, welcher für das Immunsystem der Mutter ein Fremdtransplantat darstellt, ist die Bildung blockierender Antikörper mit partnerbezogener Spezifität wichtig. Diese Immunglobuline besetzen Antigene auf der Trophoblastenoberfläche. Die mangelnde Ausbildung dieser Antikörper wird als Ursache von habituellen Aborten angesehen (Stauber et al., 2007).

Untersuchungen zeigen, dass bei Paaren, die eine hohe Übereinstimmung im HLA- System besitzen, vermehrt Aborte auftreten. Diese Übereinstimmung verhindert die Synthese von Antikörpern, die die Frucht schützen. Ebenfalls werden Abwehrreaktionen der Mutter auf das genetisch differente embryonale Gewebe beobachtet (Dudenhausen et al., 2008).

## 2.5 Therapie

Falls ein Grundleiden als Auslöser für die Aborte gefunden wird, sollte dieses nach Möglichkeit behandelt werden. Uterusmissbildungen lassen sich mit relativ guten Erfolgsaussichten operativ behandeln (Stauber et al., 2007). Intrauterine Adhäsionen beim Asherman-Syndrom lassen sich durch eine Adhäsioolyse beseitigen. Myome können operativ entfernt werden, jedoch wird der Nutzen dieser Intervention kontrovers diskutiert. Falls genitale Infektionen vorliegen, werden diese mit Antiinfektiva behandelt. Endokrine Erkrankungen wie Diabetes und Hypo- bzw. Hyperthyreose kann man mit Hormonen behandeln. Bei APS wird eine NMH-ASS-Kombinationstherapie empfohlen. Bei angeborenen Thrombophilien unterstützen einige Studien die Prophylaxe mit NMH. Falls eine balancierte Translokation eines Partners vorliegt, kann eine Gametenspende oder Präimplantations-/ Polkörperchendiagnostik versucht werden (Cave: Gesetzeslage) (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, AWMF 015/ 031, 2008). In allen Fällen empfiehlt sich zusätzlich tender loving care durch den behandelnden Arzt oder die behandelnde Ärztin (Schneider et al., 2016).

Jede therapeutische Intervention ist durch das sporadische Abortrisiko von 11-15% limitiert, dem jede SS unterliegt, weshalb jede prophylaktische Maßnahme das Risiko eines erneuten Abortes um höchstens 20-25% senken kann (Schneider et al., 2016).

#### Vorausgegangene Aborte Wiederholungsrisiko

Alter in Jahren	25-29	30-34	35-39	40-44
1 Abort	15%	16-18%	21-23%	40%
2 Aborte	22-24%	23-26%	25-30%	40-44%
3 und mehr Aborte	40-42%	38-40%	40-45%	60-65%

Tabelle 3: Wiederholungsrisiko von Aborten in Abhängigkeit vom Alter der Mutter und der Anzahl der vorangegangenen Aborte (Nybo Andersen et al., 2000).

### 3 Präimplantation-Implantation

Während der rezeptiven Phase im Uterus, also im Implantationsfenster vom 20.-24. Tag des weiblichen Zyklus, kommt es zum strukturellen und funktionellen Umbau der Epithel- und Stromazellen des Endometriums, was essenziell für die Adhäsion und Nidation der Blastozyste ist. Die Dezidualisierung, welche in der Präimplantationsperiode abläuft und durch Wachstum und Matrixproduktion von Stromazellen gekennzeichnet ist, wird im Wesentlichen durch Östrogen, Progesteron und durch die von den Drüsen des Endometriums sezernierten Wachstumsfaktoren und dem folgenden cAMP-Anstieg bewerkstelligt:

- EGF, TGF- $\alpha$  und TGF- $\beta$  und IGF stimulieren das Wachstum der uterinen Stromazellen.
- Das Trophoblastenepithel der Blastozyste produziert vor der Nidation Faktoren wie HCG oder EPF, welche die Steroidsynthese im Ovar erhöhen.
- Zeichen der Dezidualisierung sind die Verdickung der Uteruswand und die Anreicherung NK-zellähnlicher Immunzellen.

Die Anheftung/ Einnistung der Blastozyste an der Uteruswand, die nach dem „hatching“ (=Schlüpfen des Embryos aus der umgebenden Zona pellucida)

folgt, wird durch komplexe Wechselwirkungen zwischen Trophoblastenepithel und Dezidua abgewickelt (Kaufmann et al., 1999). Hier spielen Interaktionen zwischen Matrixproteinen und deren Rezeptoren (Integrine) und die Änderung der Zelladhäsivität durch Abnahme bestimmter Glykoproteine eine Rolle. Der eigentliche physische Prozess der Nidation besteht aus der Invasion des Trophoblasten und dem Einnisten sowie Verschließen der Blastozyste im rezeptiven Endometrium. Die Einnistung wird durch eine Vielzahl von löslichen Proteinen gesteuert, die vom Trophoblastenepithel und von dezidualen Stroma- und Immunzellen produziert werden. In Tiermodellen wurde festgestellt, dass insbesondere die Produktion von IL-11 und maternalen LIF für die Implantation essenziell ist (Robb et al., 1998).

Neuere Studien zeigen, dass vom Embryo ausgehende positive und negative Signale für den Selektionsvorgang bei der Implantation wichtig sind. Embryonen mit komplexen chromosomalen Störungen können endoplasmatischen Stress in Deziduazellen auslösen, wodurch die Implantation gestört wird (Bronsens et al., 2014).

In der Dezidua reichern sich unterschiedliche Immunzelltypen wie uNK, Makrophagen, dendritische Zellen und regulatorische und pro- sowie antiinflammatorische T-Zellen an oder werden dort zur Reife gebracht. Das glykanbindende Protein Galektin-1, welches in großen Mengen von uNK produziert wird, bewirkt die Ansammlung von dendritischen Zellen in der Dezidua (Blois et al., 2007).

Für die Plazentation sind diese komplexen Wechselwirkungen zwischen maternalen Immunzellen und den invasiven Trophoblasten von großer Bedeutung. UNK-Zellen kontrollieren die Trophoblasteninvasion und spielen für die uterine Angiogenese und die schwangerschaftsspezifische Adaptierung der Spiralarteriolen eine wichtige Rolle. Die Expression von HLA-G an der Trophoblastenoberfläche verhindert mögliche lytische Effekte der dezidualen NK-Zellen auf den invasiven Trophoblasten (McIntire et al., 2005, Moffet-King et al., 2002).

Die lange geglaubte Bedeutung der Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen proinflammatorischen Th1-Zytokinen und antiinflammatorischen Th2-Zytokinen

kommt der Entwicklung der fetomaternalen Toleranz nicht zu. Es sind vielmehr die CD4+CD25+Foxp3+ oder die Tregs, die an der maternofetalen Grenzschicht eine Abstoßung des semiallogenetischen Fetus verhindern (Alijotas- Reig et al., 2014). Die immunsuppressive Wirkung der Tregs basiert v.a. auf der Expression von IL-10, TGF- $\beta$  und Haem-Oxygenase 1 und weniger auf der Hemmung von Th1-Zytokinen. Für die Entwicklung der fetomaternalen Immuntoleranz ist auch die Sensibilisierung der Tregs gegenüber paternalen Antigenen bedeutsam (Redman et al., 2010).

#### 4 Der Fetus ist ein allogenes Transplantat, welches das Immunsystem (fast) immer toleriert.

Fast immer unterscheiden sich Mutter und Vater im HLA-Klasse-I und II-Typ. Ab dem Zeitpunkt der Befruchtung trägt die Frau neun Monate lang einen Fetus in sich, der einen HLA-Haplotyp von mütterlichem Ursprung und einen HLA-Haplotyp von väterlichem Ursprung exprimiert. Obwohl die väterlichen HLA-Klasse-I und II-Moleküle, die vom Fetus exprimiert werden, Alloantigene sind, gegen die das mütterliche Immunsystem reagieren könnte, löst der Fetus während der SS keine dieser Reaktionen aus und wird sogar vor bereits vorhandenen alloreaktiven Antikörpern oder T-Zellen geschützt. Für das Ausbleiben der Abwehrreaktion gegen den Fetus gibt es bis heute keine schlüssige Erklärung.

Die Mechanismen, die zur fetomaternalen Toleranz beitragen, sind wahrscheinlich multifaktoriell und zahlreich. Man hat zwar festgestellt, dass der Fetus einfach nicht als fremd erkannt wird, aber auch, dass Mütter häufig Antikörper gegen väterliche MHC-Proteine und Antigene der Erythrozyten bilden. Die Plazenta schirmt den Fetus sehr effektiv von den maternalen T-Zellen ab. Der Trophoblast ist die Kontaktzone zwischen mütterlichem und fetalem Gewebe. Dort werden keine MHC-Klasse-II-Proteine und kaum MHC-Klasse-I-Proteine exprimiert, so dass der Trophoblast gegen die direkte Alloantigenerkennung durch maternale T-Zellen resistent ist. Jedoch sind Gewebe mit fehlender MHC-Klasse-I-Expression meist empfindlicher für einen Angriff durch NK-Zellen. Möglicherweise wird der Trophoblast durch die Expression von HLA-G vor einem Angriff von NK-Zellen geschützt.

Wahrscheinlich hemmt die Plazenta die maternalen T-Zellen durch einen aktiven Mechanismus der Nährstoffverarmung. Das Enzym IDO wird in großer Menge von der Plazenta produziert. IDO beseitigt die essenzielle Aminosäure Tryptophan in dieser Region und mit Tryptophan unterversorgte T-Zellen zeigen eine geringere Reaktivität. Die Hemmung der IDO bei trächtigen Mäusen führt zur schnellen Abstoßung von allogenen, aber nicht von syngenen Feten (Murphy et al., 2018). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Expression und Aktivität von IDO bei WSA im Vergleich zu normalen SS erniedrigt war. IDO ist in der SS für die Trophoblastenzellproliferation und -migration wichtig. Aus diesem Grund könnte ein Mangel an IDO eine Ursache für idiopathische WSA sein (Zong et al., 2016). Ebenfalls trägt der Zytokingehalt an der Kontaktzone zwischen mütterlichem und fetalem Gewebe zur Fetustoleranz bei. Sowohl das Endometrium, als auch der Trophoblast sezernieren TGF- $\beta$  und IL-10. Diese Zytokinkombination unterdrückt in der Plazenta die Entwicklung von T-Effektorzellen zugunsten der induzierbaren Tregs. Diese Zellen unterdrücken bei Mäusen die Reaktion gegen den Fetus, wodurch sich die gehäufte Abortrate bei einem Mangel von induzierbaren Tregs erklären lässt. Bis jetzt wurde ausschließlich bei Säugern mit Plazentaentwicklung ein regulatorisches Element entdeckt, das in induzierten Treg-Zellen die FoxP3-Expression kontrolliert, aber für die FoxP3-Expression in natürlichen regulatorischen T-Zellen nicht erforderlich ist. Das zeigt, dass sich die induzierbaren regulatorischen T-Zellen im Laufe der Evolution so entwickelt haben, dass sie nun bei der Mutter-Fetus-Toleranz eine wichtige Rolle spielen. Weiters unterdrücken Stromazellen des Uterusgewebes, welches direkt an die Plazenta grenzt, die lokale Expression zentraler Chemokine für das Anlocken von T-Zellen. Insgesamt tragen mütterliche und fetale Faktoren zur Ausbildung einer immunologisch privilegierten Region bei (Murphy et al., 2018).

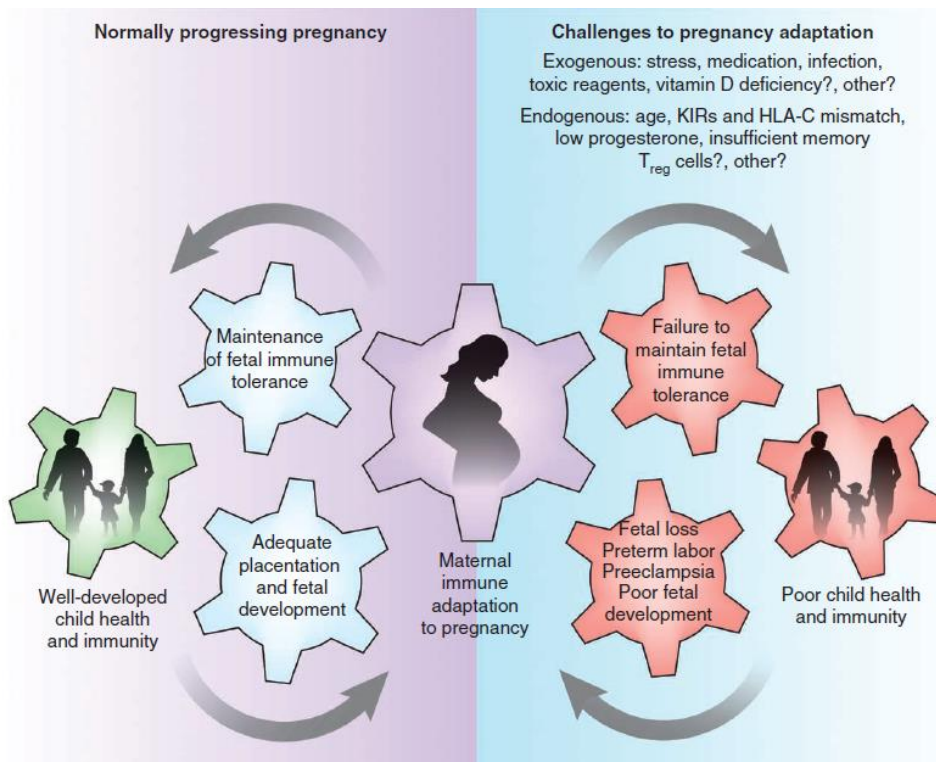


Abbildung 1: fetomaternaler Immuncrosstalk (Arck et al., 2013).

## 5 Idiopathische WSA

### 5.1 Definition

Idiopathische WSA liegen dann vor, wenn die Kriterien für WSA erfüllt sind und genetische, anatomische, endokrine, etablierte immunologische sowie hämostaseologische Faktoren ausgeschlossen wurden (ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss, 2001). Man spricht also von idiopathischen WSA, wenn man trotz ausführlicher Diagnostik keine Ursache für das Abortgeschehen findet. Idiopathische WSA machen etwa die Hälfte aller WSA aus (Rai et al., 2006). Die LGR von Frauen mit idiopathischen WSA beträgt ohne Therapie je nach Literatur zwischen 35 und 85% (Kaandorp et al., 2010, Bohlmann et al., 2011).

### 5.2 Pathogenese

Das Milieu im Endometrium spielt eine entscheidende Rolle für die Nidation des Embryos. In einer normalen SS hängt das Überleben des semi- allogenen Fetus von der Induktion der mütterlichen Immuntoleranz mittels Tregs und Th2 ab

(Alijotas-Reig et al., 2014). Während der SS kommt es zur Adaptation des IS und des endokrinen Systems der Mutter. Ziel ist es, den Fetus vor Angriffen des maternalen IS zu schützen. Diese Adaptation erfolgt in Form einer Immunmodulation, also einer komplexen Veränderung der Zusammensetzung und Funktion der Immunzellen. Zusätzlich bewirkt ein feto-maternaler Crosstalk, dass der Fetus für die Implantation, das Wachstum und die Plazentation optimale Bedingungen vorfindet. Um eine mütterliche Toleranz gegen das väterliche Antigen aufzubauen, kommt es zur Migration fetaler DNA in den maternalen Kreislauf (Bonney et al., 2016). Das Versagen der Adaptation des IS führt zur alloimmunen Abstoßung des Fetus (El-Zibdeh et al., 2005).

Zahlreiche Berichte deuten auf ein Ungleichgewicht von Immunzellen und Zytokin-Expression bei Frauen mit WSA hin (Lim et al., 2000). Die meisten Untersuchungen messen die Immunzellspiegel und das Zytokin-Profil im peripheren Blut. Bisher gibt es nur wenige Daten über Zellen und Zytokin-Profile im Endometrium in der Periimplantationsperiode (Mekinian et al., 2016). Der Review Artikel von Nakashima et al. behauptet, dass ein Mangel an Tregs die fetale Toleranz bei Feten mit normalen Karyotyp aufgrund der Aktivierung von maternalen Immunzellen stört. Granulysin-positive CD56<sup>bright</sup> NK attackieren direkt fetale EVT-Zellen, was zur exzessiven Entzündungsreaktion in der feto-maternalen Schnittstelle führt. Folglich könnte die Reduzierung der pNK-Zellaktivität die Abortrate bei Frauen mit WSA verringern (Nakashima et al., 2012).

Das mütterliche Blut steht mit dem Synzytiotrophoblasten im intervillösen Raum in direktem Kontakt. Der extravillöse Trophoblast, welcher die Plazenta mit der Dezidua verankert, steht auch in direktem Kontakt mit dem mütterlichen Blut (Norwitz et al., 2001, Bischof et al., 1996, Red-Horse et al., 2004). Sowohl das angeborene als auch das erworbene IS tragen zum feto-maternalen Crosstalk bei, welcher anti- und proinflammatorische Prozesse in der feto-maternalen Schnittstelle steuert (Norwitz et al., 2001, Moffett-King et al., 2002). Dazu zählen MHC-Klasse-I-Moleküle, Hormone, Komplement-regulierende Proteine, immunregulatorische Moleküle wieIDO, Fas/Fas-Ligand, IL-10, regulatorische T-Zellen wie CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup>, regulierende Makrophagen und Wachstumsfaktoren, welche in der Plazenta-Dezidualen-Schnittfläche exprimiert werden (Wegmann et al., 1993). All diese Mechanismen tragen zur maternalen

Toleranz in Bezug auf die semi-allogene Plazenta und den Fetus bei (Kalkunte et al., 2009).

Durch neue Erkenntnisse des Pathomechanismus von idiopathischen WSA öffnen sich neue Türen für eine zielgerichtete Therapie, wodurch die LGR hoffentlich erhöht werden kann.

### The cascade of miscarriage with immune etiology

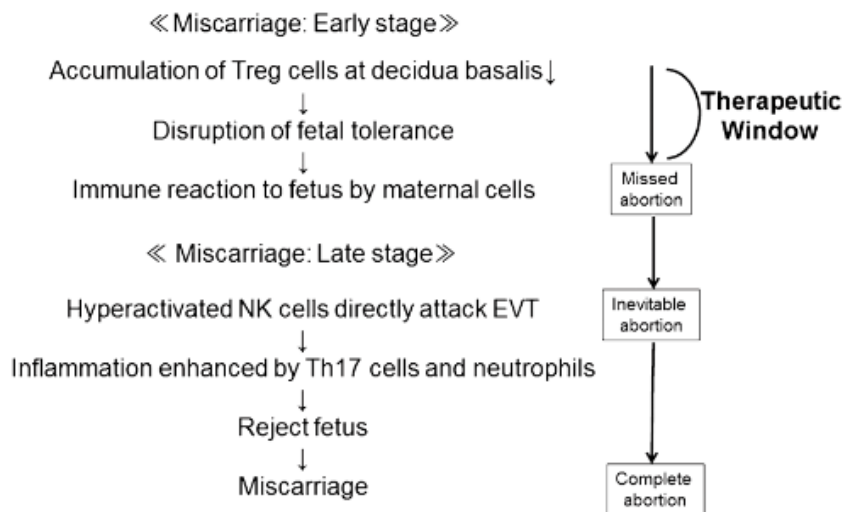


Abbildung 2: Entstehungskaskade eines Abortes bei idiopathischen WSA (Nakashima et al., 2012).

### 5.3 Th1, Th2, DZ und Th17

Th1 und Th2 Lymphozyten gehören zu den T-Zellen und haben unterschiedliche Zytokinprofile. Th1 Lymphozyten vermitteln proinflammatorische Immunantworten und sezernieren Zytokine wie TNF- $\alpha$ , IL-2 und IFN- $\gamma$ . Th2 Lymphozyten sezernieren die antiinflammatorisch wirkenden Zytokine IL-4, IL-5 und IL-10 (Clark et al., 1998). TNF- $\alpha$  dürfte für die Empfänglichkeit des Endometriums notwendig sein, da die Level proinflammatorischer Zytokine bei gesunden schwangeren Frauen signifikant höher als bei nicht schwangeren Frauen sind. Zu hohe Level können toxisch wirken. Die höchsten Werte wurden bei Frauen mit WSA nachgewiesen (Calleja- Agius et al., 2012). Mäuse, welche unfähig waren, Th2 Zytokine zu sezernieren, hatten nicht zwingend eine Fehlgeburt, was darauf

hindeuten könnte, dass Th2 Zytokine nicht immer essenziell für eine normale SS sind (Sakaguchi et al., 2010).

IL-1  $\beta$  erreicht in der Frühschwangerschaft höhere Level als außerhalb einer SS (Dimitriadis et al., 2005). IL-15, welches in- vitro uNK anzieht, wird von IL-1  $\beta$  gehemmt. Die Gabe von IL-1- Rezeptorantagonisten vor der Einnistung senkt die Zahl der implantierten Embryonen (Guzeloglu- Kayisli et al., 2009). Daraus lässt sich ableiten, dass obwohl eine moderate proinflammatorische Reaktion in der SS notwendig ist, ein Zytokin-Ungleichgewicht zu WSA führen kann.

10-20% der dezidualen Leukozyten sind dendritische Zellen, welche eine Rolle für die Induktion der Immuntoleranz spielen, indem sie das adaptive IS kontrollieren und Immuntoleranz in Bezug auf fetale Antigene mediieren. Die Depletion von DZ führt zu einer abnormalen dezidualen Gefäßbildung, gestörter Implantation und abnormer plazentarer Entwicklung. Im Mausmodell führt die Depletion von uDZ zum Abortgeschehen (Plaks et al., 2008, Blois et al., 2007). Die Zahl der DZ im Endometrium korreliert positiv mit dem SS-Erfolg (Gnainsky et al, 2010).

Th17 Zellen sind T CD4+ Lymphozyten und sind durch IL-17 Produktion charakterisiert. IL-17 wirkt proinflammatorisch und begünstigt die Expression von zahlreichen Entzündungsmediatoren. Erhöhte Th17 Zell-Level konnten in der Dezidua und im peripheren Blut von Frauen mit WSA im Vergleich zur fruchtbaren Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Nakashima et al., 2010).

#### 5.4 Tregs

Tregs sind Suppressorzellen und hemmen die durch Th1 und Th17 medierte Aktivierung des IS. Bei Mäusen kommt es in der SS zu einer CD4+CD25+ Tregs Expansion und deren Depletion führt zum Abort (Aluvihare et al., 2004). Auch bei gesunden Frauen kommt es bei Schwangerschaftseintritt innerhalb von zwei Tagen zu einer Tregs Expansion, da diese Zellen essentiell für eine erfolgreiche Implantation und SS sind (Schumacher et al., 2014, Guerin et al., 2011). Tregs interagieren mit NK und DZ, um die Blutgefäßadaptation und die Plazentaentwicklung zu beeinflussen (Blois et al., 2011). Die Zahl der dezidualen Tregs und deren suppressive Potenz wird bei einem HLA-C Mismatch erhöht (Tilburgs et al., 2009). Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass sich in der Dezidua und im peripheren Blut von Frauen mit WSA zu wenig Tregs sowie IL-10

und TGF- $\beta$  befinden (Wang et al., 2010, Lee et al., 2011, Sasaki et al., 2004, Bao et al., 2011).

### 5.5 pNK und uNK

NK gehören zum angeborenen IS. Sie kommen im peripheren Blut und in der uterinen Mukosa vor (Yovel et al., 2001, Emmer et al., 2000). Man muss pNK und uNK als separate Marker ansehen, weil funktionelle Unterschiede bestehen. pNK sind stark zytotoxisch, während uNK wenig zytotoxisch und stark Zytokin-bildend sind und wichtige regulatorische Funktionen erfüllen (Lash et al., 2006, Koopman et al., 2003). NK sind mit einem Anteil von 70% die dominierende Lymphozyten-Untergruppe in der feto- maternalen Schnittstelle. Diese Zellen sind für die Erhaltung der feto- maternalen Immuntoleranz wichtig und spielen in der Regulierung der Trophoblasteninvasion eine Rolle (Moffett-King et al., 2002, Moffett-King et al., 2004).

Ein Übermaß an uNK könnte zur vorzeitigen Angiogenese bereits vor der Implantation führen, was zum verfrühten kindlichen Kontakt mit der mütterlichen Zirkulation und somit zu oxidativem Stress führt (Tuckerman et al., 2010, Quenby et al., 2009). Folglich wird eine Erhöhung der uNK und der pNK mit rezidivierenden Aborten, Hypertonie, Präeklampsie und IUGR assoziiert (Plaisier et al., 2009, Koo et al., 2015, Lyall et al., 2013).

Es wurde gezeigt, dass Frauen mit WSA in 37% der Fälle eine milde bis moderate Erhöhung von 12-18% und in 15% der Fälle eine ausgeprägte Erhöhung von >18% an peripheren CD56+ Zellen aufweisen. Ein Prozentsatz von <12% an NK wird mit einer erfolgreichen SS assoziiert (Thum et al., 2005). Die meisten Studien bestätigen, dass Frauen mit WSA im Vergleich zur fruchtbaren Kontrollgruppe eine erhöhte Dichte von uNK vor der Implantation aufweisen (Quenby et al., 1999, Tuckerman et al., 2007). Auch eine 2015 veröffentlichte Arbeit weist auf eine signifikante Erhöhung der uNK bei Frauen mit idiopathischen WSA im Vergleich zu gesunden Frauen hin (Gao et al., 2015). Jedoch gibt es auch Studien die zeigen, dass sich die Zahl der uNK bei Frauen mit zwei konsekutiven Spontanaborten von den gesunden Kontrollen nicht unterschied (Shimada et al., 2004). Wahrscheinlich kommt es aufgrund der verschiedenen Definitionen, ab wann man von erhöhten uNK spricht, zu unterschiedlichen Ergebnissen. Einige Autoren und Autorinnen

sprechen ab >5% (Quenby et al., 2005) und andere ab >13% von erhöhten uNK (Tuckerman et al., 2010). Außerdem kommen unterschiedliche Ergebnisse aufgrund von verschiedenen Zählmethoden zustande. Für zukünftige Studien wäre es sehr wichtig, eine standardisierte Zählmethode für uNK zu verwenden, um die verschiedenen Studien besser miteinander vergleichen zu können (Lash et al., 2016).

Nicht die absolute Zahl an NK, sondern erhöhte Level an zirkulierenden zytotoxischen NK erhöhen laut einer Arbeit das Risiko für einen Abort (Meinardi et al., 1999). Neben der quantitativen Analyse der NK-Zellen besteht mit dem NK-Toxizitätstest die Möglichkeit, die zytotoxische Funktion der pNK zu untersuchen. Studien zeigen auch hier einen Zusammenhang mit einem gestörten SS-Verlauf (Kwak-Kim et al., 2009). Bei Frauen mit Implantationsversagen korrelierte die Zahl der uNK mit den Leveln von IL-12, IL-15 und IL-18 im Endometrium, da diese Zytokine wichtig für die Rekrutierung sowie Reifung der uNK sind. Außerdem spielen diese Zytokine bei der Kontrolle der Angiogenese im Endometrium eine wichtige Rolle (Ledee et al., 2011, Guzeloglu-Kayisli et al., 2009, Dimitriadis et al., 2005).

In der menschlichen Dezidua kann man uNK in CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> Zellen (10% der uNK mit CD56<sup>dim</sup> Phänotyp) und CD56<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> (90% der uNK mit CD56<sup>bright</sup> Phänotyp) unterteilen. Viele Studien zeigten erhöhte uNK CD56<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> Level bei Frauen mit WSA und Implantationsversagen, während andere Studien erhöhte CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> Zellen zeigten (Lachapelle et al., 1996). Die CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>-</sup> Population im Endometrium zeigt eine erhöhte Zytokinproduktion und eine niedrige Zytotoxizität im Vergleich zu den CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>+</sup> peripheren Blutzellen (Koopman et al., 2003).

All dies zusammen deutet darauf hin, dass Frauen mit WSA und Implantationsversagen eine gestörte Immunbalance mit erhöhter Aktivität proinflammatorischer T- und NK-Zellen und beeinträchtigter Funktion der Tregs haben. Dieses Ungleichgewicht wurde meist im peripheren Blut der Frauen nachgewiesen, jedoch fehlen noch aussagekräftige Studien, welche ein lokales Immunungleichgewicht nachweisen können. Es stellt sich die Frage, ob Implantationsversagen sekundär nach der Präsenz des allogenen Fetus auftritt

oder eine Konsequenz der allo-immunen mütterlichen Reaktion ist (Mekinian et al., 2016).

## 6 WSA und Autoimmunerkrankungen

Zahlreiche Autoimmunerkrankungen und Autoantikörper konnten bei Frauen mit WSA und Implantationsversagen nachgewiesen werden. Die Auswirkungen auf das Abortgeschehen sind meist nicht ganz klar, jedoch könnte bei Vorhandensein von Antikörpern der Einsatz von immunmodulierenden Medikamenten die LGR erhöhen (Mekinian et al., 2016).

Zahlreiche Studien und Metaanalysen fanden ein vierfach erhöhtes Risiko für geburtshilfliche Komplikationen bei Frauen mit Anti-Thyroid-Antikörpern, sogar wenn sie im euthyreoten Status waren (Vissenberg et al., 2012).

ANA geben einen unspezifischen Hinweis auf eine autologe Aktivierung des IS. Erhöhte Titer können sowohl bei Autoimmunerkrankungen wie SLE als auch bei gesunden Frauen nachgewiesen werden (Kurien et al., 2006). Trotz uneinheitlicher Datenlage weist die Mehrzahl der Studien auf erhöhte ANA-Titer bei Frauen mit WSA hin (Kaider et al., 1999). Die Grenzwerte für erhöhte ANA Titer schwanken zwischen 1:80 und 1:160 oder höher (Leitlinienprogramm: Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten, 2018).

Das Risiko für AV-Blöcke und Cardiomyopathien für Kinder von Frauen mit anti-SSA-Antikörpern ist erhöht (Mekinian et al., 2016). Eine Studie konnte zeigen, dass Frauen, die unter Sjögren-Syndrom leiden, häufiger WSA hatten als eine Kontrollgruppe (De Carolis et al., 2013). Zwei andere Fall-Kontroll-Studien kamen zu dem Schluss, dass das Sjögren-Syndrom bis auf das Risiko eines AV-Blockes, keinen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf hat (Haga et al., 2005, Priori et al., 2015).

## 7 Glukokortikoide

Alle GK leiten sich strukturell vom Nebenrindenhormon Cortisol ab. Durch chemische Modifizierung können die pharmakologischen Eigenschaften wie Resorption, Metabolisierung oder Ausscheidung verändert werden. Die Potenz

kann durch Modifizierung erheblich erhöht werden (Aktories et al., 2017). Prednisolon und 6 $\alpha$ -Methylprednisolon sind in Bezug auf die immunsuppressive Wirkung der Glukokortikoide die wichtigsten Vertreter (Graefe et al., 2016).

### 7.1 Wirkmechanismus

GK binden an den zytosolischen GKR. Der dabei entstandene GK-GKR-Komplex kann auf drei verschiedenen Wegen Wirkung auf das Immunsystem entfalten:

1. Weg: Eine Protein-DNA-Interaktion im Zellkern führt zur Steigerung der Genexpression des entzündungshemmenden Proteins Annexin 1 (=Lipocortin-1), welches die Phospholipase A2 (Graefe et al., 2016) und somit die Freisetzung von Arachidonsäure hemmt (Lüllmann et al., 2016). Außerdem steigert es die Expressierung des inhibitorischen Proteins I $\kappa$ B, welches die Apoptose in aktivierten T-Zellen induziert.
2. Weg: Eine Protein-DNA-Interaktion im Zellkern führt zur Gensuppression entzündungsfördernder Stoffe wie Interleukine, iNOS und COX-2.
3. Weg: Eine Protein-Protein-Interaktion im Zytoplasma hemmt über eine Transrepression die Transkription wichtiger Gene für Immun- und Entzündungsreaktionen.

Diese genomischen GK-Effekte stellen die Basis für die immunsuppressive und antiphlogistische Wirkung dar, welche mit einer Latenz von Stunden bis Tagen einsetzt.

Beispiele für GK-Wirkungen:

- Hemmung der Funktion der APZ, was zu einer Verminderung der Expression von MHC-Molekülen führt.
- Hemmung der Synthese von Zytokinen in T-Zellen (IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) und Makrophagen (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$ ).
- Hemmung der zellulären Immunantwort durch Inhibition der Antigenerkennung und der Antigen-induzierten Reifung und Proliferation von T-Zellen. Die Proliferation von Fibroblasten, die Bildung sowie Ablagerung von Kollagen und somit die Wundheilung werden gehemmt.

- Hemmung vieler Funktionen der Makrophagen wie Phagozytose, Migration, Chemotaxis, NO- und O<sub>2</sub>-Produktion. Ebenfalls werden die neutrophilen Granulozyten in ihrer Funktion (Zytotoxizität, Phagozytose, Adhäsion an vaskuläre Endothelzellen und Migration zu Entzündungsherden) gehemmt. Die zytotoxische Aktivität der NK-Zellen und der zytotoxischen T-Zellen wird gehemmt.
- Hemmung der Prostaglandinsynthese, der Leukotriensynthese und der NO-Synthese.

Daraus lässt sich schließen, dass GK fast ausschließlich die zelluläre Immunität unterdrücken, während die humorale Immunantwort kaum beeinträchtigt wird. Neben genomischen GK-Wirkungen gibt es nicht genomische antiphlogistische GK-Wirkungen, die rasch wirken, aber unzureichend erforscht sind (Graefe et al., 2016).

An der antiphlogistischen Wirkung der GK ist die Hemmung der Zytokinproduktion (Interleukine 1, 3, 4, 5, 6, 8; TNF- $\alpha$ , Granulozyten/Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor) beteiligt. Ebenfalls wird die Synthese bestimmter Zytokinrezeptoren gedrosselt. GK hemmen die Aktivität der Enzyme Phospholipase A<sub>2</sub> und COX-2, weshalb weniger Prostaglandine, Leukotriene und PAF gebildet werden. Über Interaktion mit dem Aktivierungsprotein-1 und dem Protein NF- $\kappa$ B vermindern GK die Expression zahlreicher proinflammatorischer Gene (Lüllmann et al., 2016).

Der Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B befindet sich, gebunden an ein inhibitorisches Protein, im Zytosol von Lymphozyten und anderer Zellen. Eine Stimulation beispielsweise durch ein Zytokin führt zum Abbau des inhibitorischen Proteins, woraufhin NF- $\kappa$ B in den Zellkern gelangen kann und die Transkription proinflammatorischer Proteine stimuliert. Dazu zählen Phospholipase A<sub>2</sub>, COX-2, 5-Lipoxygenase, IL-2 und dessen Rezeptorprotein und Adhäsionsmoleküle, welche den Austritt von Entzündungszellen aus der Gefäßbahn vermitteln. Die GKR-Komplexe können freies, aktives NF- $\kappa$ B abfangen, indem sie sich an dieses Protein anlagern und somit die Expression proinflammatorischer Proteine vermindern. Gleichzeitig fördern GK die Transkription antiinflammatorischer Proteine wie von Lipcortin 1 und I $\kappa$ B (Lüllmann et al., 2016).

GK hemmen die Synthese von IL-2, was die Aktivierung von T-Zellen blockiert. Hierzu trägt auch die verminderte Expression von MHC-codierten Molekülen bei, wodurch die Antigenpräsentation für T-Zellen verschlechtert wird. In vivo erzielen GK eine starke immunsuppressive Wirkung auf zelluläre Immunreaktion (Aktories et al., 2017).

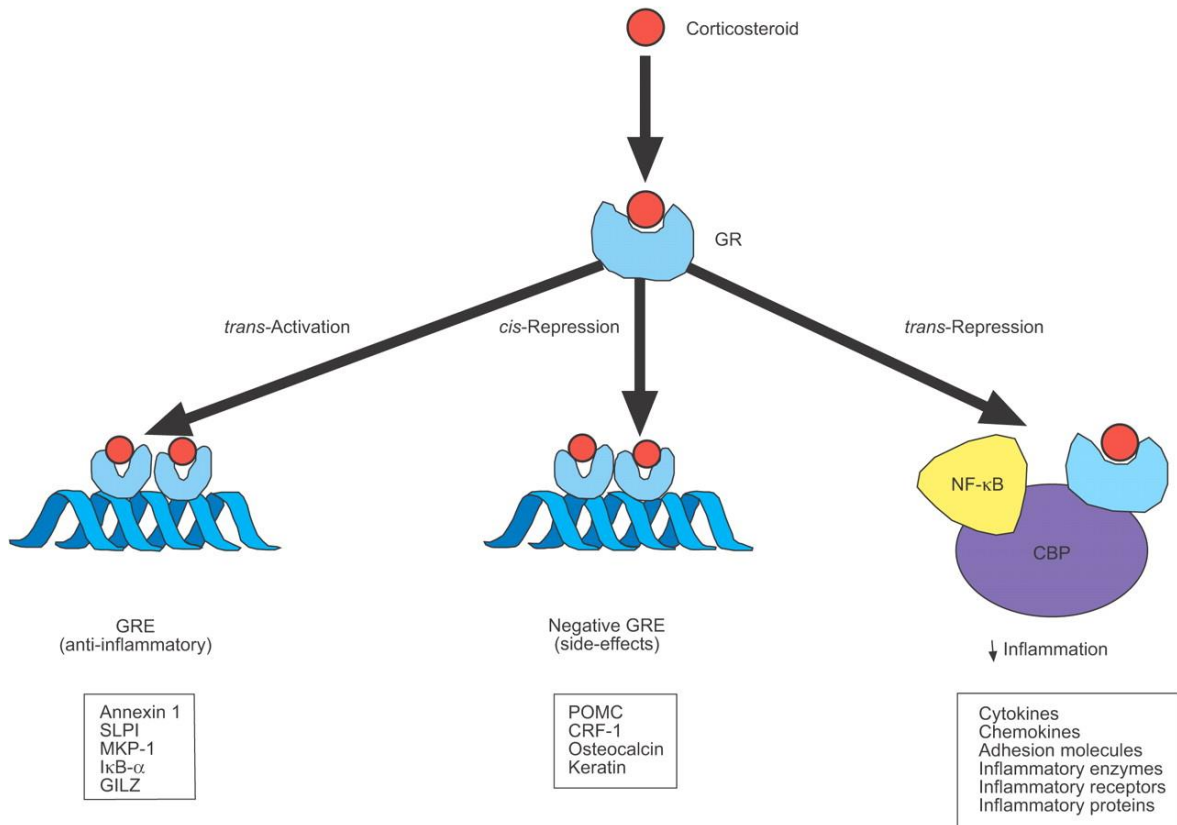


Abbildung 3: Wirkungen und Nebenwirkungen von Glukokortikoiden (<https://erj.ersjournals.com/content/27/2/413>).

## 7.2 Nebenwirkungen

Alle Zellen eines Körpers besitzen den gleichen GKR, weshalb ein GK mit hoher pharmakologisch erwünschter Wirkung auch im gleichen Maße zu unerwünschten Nebenwirkungen führen kann (Aktories et al., 2017). Die einmalige Gabe, auch großer Dosen, ruft geringe oder keine Nebenwirkungen hervor. Umso länger der Zeitraum ist, in dem GK verabreicht werden, desto stärker machen sich Nebenwirkungen bemerkbar. Hier spricht man von einem iatrogenen Cushing-Syndrom. Durch Unterdrückung der Entzündungsreaktion kommt es zur Infektionsgefahr und zu Wundheilungsstörungen. Gastrointestinale Ulzera können aktiviert werden, wobei GK nicht direkt ulzerogen sind. GK fördern die

Gluconeogenese, welche Aminosäuren benötigt, weshalb es zu einer Eiweißkatabolie kommt. Muskelschwund, Osteoporose, Wachstumshemmung bei Kindern, Striae und Hautatrophie sind die Folgen. Glukose wird in die Triglyceridsynthese eingeschleust, wodurch es zur Hypertriglyceridämie, Vollmondgesicht, Büffelnacken und Stammfettsucht kommt. Bei unzureichender Insulinsekretion oder Insulinresistenz kommt es zum Steroiddiabetes, ein latenter Diabetes wird unter Steroiden demaskiert und ein manifester entgleist. Es kommt zur Retention von Natrium und Wasser mit konsekutivem Blutdruckanstieg und Ödemen. Es kann zu einer Nebennierenrindenatrophie kommen (Lüllmann et al., 2016).

### 7.3 Kontraindikationen

Eine längere Glukokortikoidbehandlung kann bei bestimmten Erkrankungen wie Hypertonie, Herzinsuffizienz, chronischer Niereninsuffizienz, Diabetes, Myasthenia gravis, Ulzerationen im Magen und Darm, Osteoporose und Glaukom zu einer Verschlechterung der Beschwerden führen (Lüllmann et al., 2016).

### 7.4 Teratogenes Potenzial

Die meisten Erfahrungen zu systemisch verabreichten GK, insbesondere im 1. Trimenon, gibt es für Prednison und Prednisolon (Carmichael et al., 2007). Prednisolon und Prednison sind wegen eines geringeren diaplazentaren Transfers den halogenierten GK vorzuziehen (Schneider et al., 2016). Prednisolon zeigt nur minimale Nebenwirkungen beim Fetus, da 90% des Wirkstoffes in der Plazenta inaktiviert werden und nur sehr wenig vom aktiven Wirkstoff zum Fetus gelangt (Addison et al., 1993).

Untersuchungen an Nagetieren, welche mit GK behandelt wurden, zeigten eine Häufung von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spaltbildungen. Metaanalysen postulieren einen 3-fachen Anstieg von oralen Spaltbildungen unter systemischer Glukokortikoidtherapie beim Menschen. Bei längerfristiger systemischer Glukokortikoidgabe im 1. Trimester wäre eine sonographische Feindiagnostik um die 20. SSW zum Ausschluss einer oralen Spaltbildung anzuraten (Oren et al., 2004). Eine prospektiv kontrollierte Studie mit 311 Müttern, welche im 1. Trimenon Glukokortikoiden exponiert waren, fand weder ein erhöhtes Gesamtfehlbildungsrisiko, noch einen einzigen Fall einer Lippen-Gaumen-Spalte

(Gur et al., 2004). Zusammenfassend lässt sich ein geringes Risiko für Gaumenspalten mit oder ohne Lippenbeteiligung nicht ausschließen, wenn während der 8.-11. SSW eine Glukokortikoidbehandlung stattfindet (Schaefer et al., 2012).

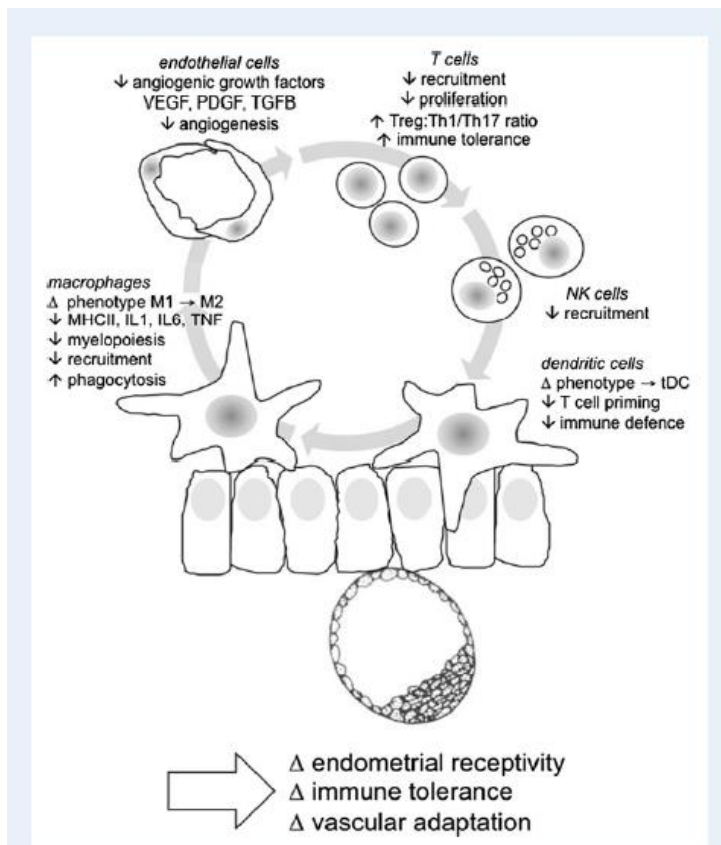
In Abhängigkeit von Therapiedauer, Dosis und Indikation kann es bei der Behandlung mit GK zu IUGR, Frühgeburt, vorübergehender Hypoglykämie, Hypotonie und Elektrolytstörungen beim Neugeborenen kommen (Homar et al., 2008). Da einige GK gut plazentagängig sind, kann durch Suppression postpartum eine kindliche Nebennierenrindeninsuffizienz auftreten, weshalb Kontrollen des Elektrolythaushalts beim Neugeborenen notwendig sind (Oren et al., 2004).

Aufgrund des teratogenen Potenzials sollten Glukokortikoide Frauen mit präexistenten Autoimmunerkrankungen, welche eine Cortisonbehandlung in der SS erfordern, vorbehalten sein (Leitlinienprogramm: Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten. 2018).

#### 7.5 Glukokortikoide bei WSA

Durch Kortikosteroide kommt es zur Verschiebung des M1 Phänotypen (proinflammatorisch) zum M2 Phänotyp (antiinflammatorisch) der Makrophagen. (Franchimont et al., 2004). Makrophagen mit M2 Phänotyp werden für die Implantation, die ovarielle Progesteronsynthese und die fetale Entwicklung benötigt (Pollard et al., 2009). Die Zahl der Makrophagen im Endometrium korreliert demnach positiv mit dem SS-Erfolg (Gnainsky et al., 2010).

Da Glukokortikoide das antiinflammatorische Potenzial von IL-4 und IL-10 in Monozyten/Makrophagen- medierten Erkrankungen stimulieren, könnte Prednisolon die Balance von Th1 und Th2 im Endometrium regulieren (Joyce et al., 1996, Silver et al., 1993). Kortikosteroide hemmen die zelluläre (Th1) und fördern die humorale (Th2) Immunität (Franchimont et al., 2004).



**Figure 1** Potential effects of glucocorticoids on immune cells in the peri-implantation endometrium. Immune cells including T cells, NK cells, dendritic cells and macrophages are all required for embryo implantation and robust placental development. Glucocorticoids affect the generation, recruitment, activation phenotypes and function of different immune cells in various ways, as shown. NK, natural killer; VEGF, vascular endothelial growth factor; PDGF, platelet-derived growth factor; TGFβ, transforming growth factor β; MHC, major histocompatibility; IL, interleukin; TH, T helper; Treg, regulatory T cells; tDC, tolerogenic dendritic cells.

Abbildung 4: immunmodulatorische Effekte von Glukokortikoiden im Endometrium (Robertson et al., 2016).

Das Steroid konnte in einer Studie effektiv periphere CD16 bei schwangeren Frauen (<20. SSW) supprimieren. Dieser suppressive Effekt konnte laut einer Arbeit für CD56 Zellen nicht gezeigt werden (Gomaa et al., 2014, Lash et al., 2011).

Eine in vitro Studie liefert mehr Daten über die Downregulation der materno-fetalen Immunantwort durch Kortikosteroide. Veränderte HLA-G- Expression am extravillösen Zytotrophoblasten werden mit WSA assoziiert. Akther et al. zeigte, dass Glukokortikoide die HLA-G Expression in Trophoblastenzellen in vitro upregulieren können (Akther et al., 2012). Die Expression von HLA-G an der

Trophoblastenoberfläche verhindert nämlich mögliche lytische Effekte der uNK auf den invasiven Trophoblasten (McIntire et al., 2005, Moffet- King et al., 2002). Ob Glukokortikoide auch in vivo HLA-G modulieren können, muss durch andere Studien erst gezeigt werden (Mekinian et al., 2016).

Da uNK GR exprimieren, können exogen zugeführte Kortikosteroide direkt an dieser Zellpopulation ansetzen und sie in ihrer Funktion hemmen. UNK fördern eine frühzeitige deziduale Gefäßreifung. (Tang et al., 2013, Tuckerman et al., 2010, Quenby et al., 2009). Prednisolon verhindert die Gefäßreifung im nicht-schwangeren Endometrium. Frauen mit WSA, welche mit Prednisolon behandelt wurden, zeigten somit eine geringere Expression angiogenetischer Faktoren (Lash et al., 2011).

Untersuchungen zeigen, dass Glukokortikoide die Aktivität der Tregs und B-Zellen erhöhen, während sie die Zytotoxizität von NK-Zellen vermindern. Bei 75 Frauen mit idiopathischen WSA, welche präkonzeptionell einen uNK-Zellanteil (CD56+CD16-Zellen) von >5% aufwiesen, konnte durch die Gabe von Prednisolon (20 mg 1x1 per os vom 1.- 21. Zyklustag) eine signifikante Reduktion der uNK-Zellen von 14% auf 9% erreicht werden (Quenby et al., 2005).

Laut einer Studie von Tang et al. nahm die Zahl von uNK nach Prednisolongabe bei Frauen mit WSA ab und folglich war die LGR höher (Tang et al., 2009). Die Metaanalyse von Dan et al., welche auf den Studien von Tang et al. basiert, bestätigt den Nutzen der Prednisolongabe bei Frauen mit idiopathischen WSA, um das SS-Outcome zu verbessern (Dan et al., 2015). Eine randomisierte Studie von Tang et al. mit Frauen mit idiopathischen WSA und präkonzeptionell  $\geq 5\%$  uNK zeigte eine LGR von 60% nach Prednisolongabe vs. 40% in der Placebogruppe (Tang et al., 2013).

Der Fallbericht einer Frau, welche 19 idiopathische WSA hatte, unterstützt ebenfalls den Einsatz von Prednisolon. Die Patientin hatte signifikant erhöhte uNK und bereits 17 WSA in der Anamnese. Schließlich erhielt sie 5 mg Prednisolon vor der Konzeption. Danach hatte sie erneut zwei Aborte. Unter 20 mg Prednisolon (1x1) sechs Monate präkonzeptionell bis zur 5. SSW hatte sie letztendlich nach insgesamt 19 Aborten eine Lebendgeburt. In der 33. SSW wurde aufgrund von IUGR und Oligohydramnion eine Sectio durchgeführt (Quenby et al., 2003).

Eine retrospektive Kohortenstudie von Cooper et al. untersuchte den Effekt von Prednisolon auf die uNK-Konzentration sowie auf das SS-Outcome bei Frauen mit RRF. Bei 136 Frauen mit RRF wurde in der Mitte der Sekretionsphase eine Endometriumbiopsie durchgeführt. 33.1% der Frauen hatten erhöhte uNK und wurden für einen Monat mit 10 mg Prednisolon (1x1). Die Definition von erhöhten uNK änderte sich im Laufe der Studie aufgrund einer neuen Zählmethode von >13.9% auf >5%. Es wurde erneut eine Endometriumbiopsie durchgeführt. Die Frauen, deren uNK unter Prednisolon gesunken waren, nahmen Prednisolon bis zur 12. SSW weiter. Prednisolon konnte signifikant die uNK-Konzentration senken, jedoch wurden nur bei 48.3% der Patientinnen normale Spiegel erreicht. Unter Prednisolontherapie trat ein Fall von SGA auf. Weder die uNK-Konzentration vor und nach der Behandlung, noch der Abfall der uNK durch Prednisolongabe konnten eine Lebendgeburt vorhersagen. Zusammenfassend zeigt diese Studie eine hohe Prävalenz von erhöhten uNK-Zellen bei Frauen mit RRF. Außerdem wurde gezeigt, dass Prednisolon in der Lage ist, uNK-Konzentrationen zu senken. Trotzdem wurde in dieser Studie kein Nutzen für das SS-Outcome mit Prednisolon-Therapie bei erhöhten uNK erreicht (Cooper et al., 2018).

Obwohl noch nicht zur Gänze geklärt ist, welche Rolle uNK für das SS-Outcome spielen, wollen immer mehr Frauen mit RRF ihre uNK-Zahl bestimmen lassen. Trotz divergierender Meinungen in Bezug auf eine adäquate Therapie für Frauen mit hohen uNK, verabreichen viele Kliniken Prednisolon (Laird et al., 2016).

## 8 Cyclooxygenase und Acetylsalicylsäure

Man unterscheidet zwei Isoenzyme der COX, die konstitutive COX-1 und die durch Zytokine induzierbare COX-2. Letztere wird jedoch im Gehirn, im Rückenmark und in den Nieren konstitutiv exprimiert. Antipyretische Analgetika hemmen die COX durch verschiedene Mechanismen. Die COX-Produkte Prostaglandine und Thromboxane haben als Gewebshormone unterschiedliche Funktionen im menschlichen Körper. PGE<sub>2</sub> wirkt über eine vermehrte Schleim- und Bikarbonatbildung der gastralen Mukosazellen zytoprotektiv und fördert die Durchblutung der Nieren. TXA<sub>2</sub>, welches von den Thrombozyten gebildet wird, wirkt plättchenaggregierend (Aktories et al., 2017). Durch COX-Inhibition werden

weniger Prostaglandine gebildet, wodurch es zur Verminderung der Schmerzempfindung kommt, da Prostaglandine die Nozizeptoren in der Peripherie sensibilisieren und die spinale Reizweiterleitung im nozizeptiven Neuronensystem erleichtern. Nichtselektive COX-Hemmstoffe und selektive COX-Hemmer sind vergleichbar analgetisch wirksam (Graefe et al., 2016).

## Eicosanoids

*signaling molecules*

*made by oxidation of fatty acids*

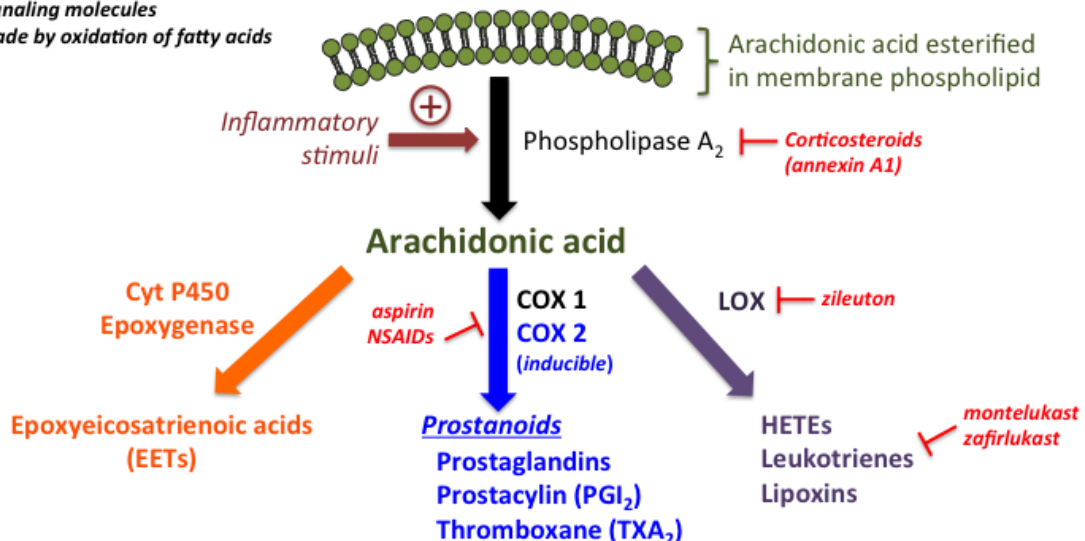


Abbildung 5: Angriffspunkte für NSARs und Glukokortikoide.  
([http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/introduction\\_to\\_eicosanoids](http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/introduction_to_eicosanoids))

### 8.1 Wirkmechanismus

ASS hemmt die COX durch Acetylierung eines Serinrestes als einziges NSAR irreversibel (Aktories et al., 2017). ASS kann neben der COX-1 auch die COX-2 hemmen, jedoch mit geringerer Effektivität, da der Zugangsweg zum aktiven Zentrum im COX-2 Molekül sehr viel geräumiger ist (Lüllmann et al., 2016). Dieses Medikament wirkt nach einer Einzeldosis von 500 mg analgetisch und antipyretisch, in höheren Dosierungen von bis zu 5 g auch antiphlogistisch-antirheumatisch. Bereits durch einmalige Gabe einer subanalgetischen Dosis von 50 bis 100 mg wird infolge der COX-Hemmung die Synthese von TXA<sub>2</sub> in den Thrombozyten vermindert und somit die Thrombozytenaggregation gehemmt (Aktories et al., 2017). Bis heute gibt es keine umfassende und stimmige Erklärung für die antiphlogistische Wirkung der NSAR. Ein Erklärungsansatz besagt, dass sich saure Analgetika im entzündeten Gewebe anreichern, weil sie

im dort vorherrschenden ebenfalls sauren Milieu in ungeladener Form vorliegen und deshalb Membranen penetrieren können. Dadurch erreichen sie dort Konzentrationen, die für die Hemmung der durch Entzündungsreaktionen induzierten COX-2 ausreichen.

PGI<sub>2</sub> wird COX-2 vermittelt im Gefäßendothel gebildet und hemmt die Thrombozytenaggregation, während TXA<sub>2</sub> COX-1 vermittelt in den Thrombozyten gebildet wird und die Thrombozytenaggregation fördert. Durch nachhaltige COX-Hemmung verschiebt sich das natürliche Gleichgewicht zwischen TXA<sub>2</sub> und PGI<sub>2</sub> zugunsten von PGI<sub>2</sub>, aus der eine Hemmung der Thrombozytenaggregation resultiert (Graefe et al., 2016).

Drei Mechanismen fördern die ASS-bedingte Verschiebung des Gleichgewichts zwischen TXA<sub>2</sub> und PGI<sub>2</sub>:

- Endothelzellen, welche kernhaltig sind, können die irreversibel blockierte COX-2 resynthetisieren, die kernlosen Thrombozyten die COX-1 hingegen nicht. Deshalb hält der thrombozytenaggregationshemmende Effekt so lange an, bis neue Thrombozyten gebildet werden, also ca. 8-10 Tage.
- Nach oraler ASS-Aufnahme sind die Thrombozyten im Blut der Pfortader höheren ASS-Konzentrationen ausgesetzt als die Gefäßendothelzellen im systemischen Kreislauf. Aus diesem Grund blockieren relativ niedrige ASS-Dosierungen (50-100 mg) die TXA<sub>2</sub>-Synthese, ohne die PGI<sub>2</sub>-Synthese drastisch zu vermindern.
- ASS hemmt die COX-1 in niedrigeren Konzentrationen als die COX-2 (Graefe et al., 2016).

## 8.2 Nebenwirkungen

Es kann zu dyspeptischen Beschwerden, gastrointestinalen Ulzera, Nephrotoxizität, Wehenschwäche, Hypertonie, Blutungen und ASS-Asthma kommen (Graefe et al., 2016).

## 8.3 Kontraindikationen

Hämorrhagische Diathesen und fieberhafte virale Infekte bei Kindern unter 16 Jahren wegen der Gefahr des Reye-Syndroms sind wichtige Kontraindikationen (Graefe et al., 2016).

#### 8.4 Teratogenes Potenzial

Salicylate können in hoher Dosis bei einigen Tierspezies Fehlbildungen erzeugen. Studien deuten auf ein erhöhtes Gastroschisis Risiko hin, wobei das Gesamtfehlbildungsrisiko nicht erhöht ist. Es wird ein fraglich leicht erhöhtes Risiko für Nierenfehlbildungen beschrieben. Eine Studie beschreibt ein erhöhtes Abortrisiko bei der Einnahme von ASS zum Zeitpunkt der Konzeption, jedoch ist diese Studie aufgrund der geringen Inzidenz und fehlender Dosisangabe zurückhaltend zu bewerten. Zusammenfassend erscheint das teratogene Potenzial dieses bewährten Arzneimittels minimal (Schaefer et al., 2012).

Bei Frühgeborenen wurden vermehrt intrakranielle Blutungen beschrieben, wenn die Mutter in der letzten Schwangerschaftswoche ASS in analgetischer oder antiphlogistischer Dosis eingenommen hat (Rumack et al., 1981). Eine Besonderheit bei Anwendung von ASS in der Schwangerschaft ist der vorzeitige Verschluss des Ductus arteriosus Botalli. Diese fetale Gefäßverbindung zwischen der Aorta und dem Truncus pulmonalis wird normalerweise durch Prostaglandine offengehalten. Aus diesem Grund sollte ASS im letzten Trimester der SS nicht mehr eingenommen werden (Aktories et al., 2017).

#### 8.5 ASS bei idiopathischen WSA

Ein erfolgreicher SS-Verlauf hängt von einer adäquaten uteroplazentaren Zirkulation ab (Elmhashi et al., 2014). Die Überlegung, Frauen mit WSA mit ASS und/oder NMH zu behandeln, beruht auf folgenden Mechanismen, welche bei WSA vermutet werden:

- gestörte Plazentazirkulation.
- prothrombotischer weiblicher Phänotyp (Greer et al., 2010).
- erhöhter Spiegel prothrombotischer Faktoren.
- erniedrigter Spiegel natürlicher Gerinnungshemmer während der SS (Dolitzky et al., 2006).
- zirkulierende prokoagulatorische Mikropartikel (Carp et al., 2004).
- defekte mütterliche Hämostase, welche zur Plättchenaggregation und somit zu Thrombosen in uteroplazentaren Gefäßen und konsekutiven Aborten führt (Rai et al., 2003, Flood et al., 2010).

In Plazentagefäßen werden häufig Mikrothromben und Thrombosen gefunden (Rushton et al., 1988), was den Einsatz von antikoagulatorischen Therapiemaßnahmen gefördert hat. Es wurde argumentiert, dass ASS Plazentathrombosen verhindert (Jahaninejad et al., 2014).

Die randomisierte, Placebo- kontrollierte Doppelblindstudie von Blomqvist et al. evaluiert, ob ASS weitere Aborte bei Frauen mit idiopathischen WSA (3 Aborte von der 12. SSW) verhindern kann. Ab der Bestätigung einer intakten SS erhielten 200 Frauen 75 mg ASS, während weitere 200 Frauen Placebotabletten erhielten. Die LGR betrug 83.0% in der ASS-Gruppe und 85.5% in der Placebogruppe. Die Ergebnisse dieser Studie bekräftigen, dass eine durch ASS- Behandlung verbesserte Uterus- und Endometriumzirkulation in der Früh-SS wohl nicht der Schlüssel für ein positives SS-Outcome bei Frauen mit idiopathischen WSA ist (Blomqvist et al., 2018). Untersuchungen zeigen, dass in einer normalen SS eine physiologische Hypoxie aufgrund eines limitierten Blutflusses im intervillösen Raum im 1. Trimester notwendig ist (Jaffe et al., 1997, Jauniaux et al., 2003). Die Plazenta scheint bei frühen SS-Komplikationen im Doppler-Ultraschall hypervaskularisiert zu sein (Kurjak et al., 1998), was dazu führt, dass der Synzytiotrophoblast zu viel Kontakt mit dem mütterlichen Blut hat. Es kommt zu hohen O<sub>2</sub>-Spiegel, was mit frühen Aborten und Präeklampsie assoziiert wird (Jaffe et al., 1991, Jauniaux et al., 2006).

Drei weitere Studien, welche WSA gleich wie Blomqvist et al. definierten, kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass durch ASS- Einnahme die LGR nicht erhöht werden kann (Dolitzky et al., 2006, Tulppala et al., 1997, Rai et al., 2000). Auch in einer systematischen Cochrane Metaanalyse konnte durch eine präkonzeptionell begonnene ASS Prophylaxe kein Nutzen für Frauen mit idiopathischen WSA nachgewiesen werden (de Jong et al., 2014).

Im Review-Artikel von Kaandorp et al. wurden zwei randomisierte Studien mit 189 Teilnehmerinnen inkludiert. In der ersten Studie wurde WSA als drei oder mehr konsekutive Aborte vor der 22. SSW definiert. Hier betrug die LGR sowohl in der Aspiringruppe als auch in der Placebogruppe 81%. In der anderen Studie wurde WSA als drei oder mehr konsekutive Aborte im 1. Trimester oder zwei oder mehr konsekutive Aborte im 2. Trimester definiert. Die LGR betrug 82% unter Enoxaparin und 84% unter Aspirin. Da weder Aspirin noch Heparin eine

Verbesserung der LGR erzielen konnte, wird laut diesem Review die Gabe von Antikoagulantien bei Frauen mit WSA nicht empfohlen (Kaandorp et al., 2009).

Auch in einer Studie, welche 805 Frauen mit drei idiopathischen WSA vor der 13. SSW inkludiert, unterschied sich die LGR der Aspirin-Gruppe mit 68.4% von der Placebo-Gruppe mit 63.5% kaum (Rai et al., 2000). Trotz verschiedenster Einschlusskriterien zahlreicher Studien hat sich weder Aspirin oder Heparin, noch die Kombination aus Aspirin mit Heparin als effektiv erwiesen, um eine Lebendgeburt bei Frauen mit WSA zu erzielen (Mekinian et al., 2016).

## 9 Heparine

NMH, engl. LMWH, wie Certoparin, Dalteparin, Nadroparin, Reviparin, Tinzaparin und Enoxaparin werden durch bestimmte Verfahren aus UFH gewonnen. NMH weisen im Vergleich zu UFH eine höhere und konstantere Bioverfügbarkeit nach s.c. Applikation sowie längere Eliminationshalbwertszeiten auf. Ein Teil der antikoagulatorischen Wirkung von NMH wird durch AT-unabhängige Wirkungen erzielt, was die lange Wirkdauer von NMH erklären könnte. Die antikoagulatorische Wirkung von NMH ist im Vergleich zu UFH meist vorhersehbar, außer bei Kindern, hohem oder niedrigem Körpergewicht, Niereninsuffizienz, SS, Langzeittherapie, Blutungen, Thrombose, weshalb eine Therapieüberwachung durch die Bestimmung von Anti-FXa-Aktivität meist nicht notwendig ist (Aktories et al., 2017). Thrombozytopenien kommen unter NMH seltener vor als unter UFH (Lüllmann et al., 2016).

### 9.1 Wirkmechanismus

Heparin kommen in Mastzellen und basophilen Granulozyten vor, wobei die biologische Funktion wahrscheinlich in der Erhöhung der Gefäßpermeabilität bei allergischen und entzündlichen Erkrankungen liegt (Aktories et al., 2017).

Außerdem dürfte Heparin eine wichtige Rolle in der Abwehr von Eindringlingen spielen (Nader et al., 1999). Die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin beruht auf der Aktivierung von AT, einem wichtigen endogenen Inhibitor der Blutgerinnung, und der konsekutiven Hemmung von FIIa und/oder FXa. Für die Hemmung von FIIa muss das Heparinmolekül eine spezifische

Pentasaccharidsequenz von mindestens 18 Zuckereinheiten aufweisen. Da die meisten Moleküle im UFH diese Mindestgröße aufweisen, hemmt UFH FIIa und FXa gleichermaßen. Für die Hemmung von FXa allein ist eine Aktivierung von AT durch eine Pentasaccharidsequenz ausreichend. Daher entfalten kleinere Heparinmoleküle wie NMH ihre Wirkung über eine selektive Hemmung von FXa. Heparine wirken auch AT-unabhängig gerinnungshemmend. Zur antikoagulatorischen Wirkung tragen bei, dass Heparine die Freisetzung von TFPI und t-PA aus Endothelzellen stimulieren. Größere Heparinmoleküle unterliegen einer stärkeren Plasmaeiweißbindung als kleinere. Die hohe Plasmaeiweißbindung erklärt zum Teil die hohe Variabilität der antikoagulatorischen Wirkung, da zahlreiche Plasmaproteine, welche die Heparinwirkung aufheben, erheblichen Konzentrationsschwankungen unterliegen. Aufgrund der hohen Variabilität wird die Wirkung von UFH durch die Bestimmung der aPTT überwacht (Aktories et al., 2017), welche unter UFH verlängert wird (Graefe et al., 2016).

## 9.2 Nebenwirkungen

Blutungen, HIT, reversibler Anstieg der Serum-Transaminasen, Hautausschläge, Übelkeit, Erbrechen können unter Heparintherapie auftreten.

## 9.3 Kontraindikationen

Heparinallergie, Blutungsneigung, drohender Abort, i.m. Injektionen, Lumbalpunktion, Peridural- und Spinalanästhesie sind wichtige Kontraindikationen (Graefe et al., 2016).

## 9.4 Teratogenes Potenzial

Da sämtliche Heparine nicht plazentagängig sind, gelten sie, insbesondere NMH, als vergleichsweise sicher (Bauersachs et al., 2007). Eine unmittelbare Beeinträchtigung der embryonalen und fetalen Entwicklung aufgrund einer Heparintherapie ist nicht denkbar. Bei hoher Dosis kann es zu Blutungen im mütterlichen Kompartiment kommen, die zu einem retroplazentaren Hämatom oder zu einer vorzeitigen Plazentalösung führen können. Daher können durch Heparine Aborte und IUFT nur indirekt ausgelöst werden (Schneider et al., 2016). Obwohl Heparine in vitro an isolierten Rattenembryonen toxische und teratogene Effekte aufweisen, haben sie sich beim Menschen weder als direkt teratogen noch

als entwicklungstoxisch erwiesen (Dimitrakakis et al., 2000). Auswirkungen auf die fetale Blutgerinnung sind beim Menschen bislang nicht beschrieben (Lepercq et al., 2002). Bei einer Untersuchung mit fast 2800 Schwangeren konnte die Wirksamkeit und Sicherheit von NMH für die Prophylaxe und Therapie von VTE gezeigt werden (Greer et al., 2005). Aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils sowie der Anwendungsfreundlichkeit sollen in der SS bevorzugt NMH eingesetzt werden (Bates et al., 2012).

### 9.5 Heparin bei WSA

Heparine weisen neben ihrer antikoagulatorischen Wirkung eine Vielzahl an Effekten auf molekularer Ebene der embryonal-maternalen Grenzfläche auf, die nur unvollständig verstanden sind (Bohlmann et al., 2011). Sie beeinflussen alle Stadien der Implantation, indem sie mit Gerinnungsfaktoren und antikoagulatorischen Proteinen interagieren. Heparine beeinflussen die Expression von Adhäsionsmolekülen, die Wirkung matrixabbauender Enzyme und die Apoptose des Trophoblasten. Das alles sind wichtige Komponenten für die Implantation und Plazentation in der Früh-SS (Quaranta et al., 2015).

Die bekannteste Wirkung von Heparin auf das Immunsystem ist die Migration und Adhäsion von Leukozyten während einer Entzündungsreaktion (Stevenson et al., 2005). Die Molekularstruktur von Heparin erhält beim Binden an Endothelzellen eine negative Ladung, welche ins Lumen des Gefäßes gerichtet ist. Diese negativ geladenen Moleküle wehren negativ geladene Leukozyten ab und verhindern somit deren Adhäsion ans Endothel. Außerdem ist Heparin ein großes Molekül, welches eine erhebliche Anzahl an Proteinen binden kann (Koenig et al., 1998, Skinner et al., 1991). Der entzündungshemmende Mechanismus von UFH scheint mit der Inhibition der Produktion von IL-1  $\beta$  und IL-6 via Inaktivierung vom NF- $\kappa$ -Weg zu korrelieren (Quaranta et al., 2015). Mäuse, welche mit NMH behandelt wurden, zeigten niedrigere Level von IL-1  $\beta$  und IL-10 mRNA, was zur Downregulation der Produktion von inflammatorischen Zytokinen führte (Mekinian et al., 2016). Heparin kann Selektine und Integrine binden und interferiert mit der Komplementaktivierung (Quaranta et al., 2015).

Der Enthusiasmus zur Jahrtausendwende hinsichtlich abortpräventiver Effekte einer prophylaktischen Heparinisierung von Frauen mit WSA ohne APS konnte

weder in großen prospektiven randomisierten Studien noch in aktuellen Metaanalysen fundiert werden (Clark et al., 2010, Kaandorp et al., 2010, Schleussner et al., 2015, Rodger et al., 2016).

Eine große randomisierte Studie mit 449 Frauen mit idiopathischen Früh- und Spätaborten zeigte eine LGR von 86% unter Dalteparin-Therapie und 86.7% in der Kontrollgruppe (Schleussner et al., 2015). Die hohe LGR in der Kontrollgruppe macht es schwer, den tatsächlichen Nutzen von NMH in dieser Studie zu ermitteln (Mekinian et al., 2016).

Eine randomisierte Placebo- kontrollierte Doppelblindstudie wurde mit 258 schwangeren Frauen mit idiopathischen WSA ( $\geq 2$  konsekutive Aborte vor der 15. SSW) und negativem Thrombophilie-Screening durchgeführt. Die Frauen erhielten entweder 40 mg Enoxaparin (1x1 s.c.) bis zur 35. SSW oder Placebo. In der Enoxaparin-Gruppe betrug die LGR 66.6%, während 72.9% der Frauen in der Placebogruppe eine Lebendgeburt hatten (Pasquier et al., 2015).

An der prospektiven Beobachtungsstudie von Yuksel et al. nahmen 150 Frauen mit idiopathischen WSA teil ( $\geq 2$  Aborte im 1. Trimester). 50 Frauen erhielten Enoxaparin (4000 IU/Tag), 50 erhielten Tinzaparin (3500 IU/Tag) und die restlichen Frauen stellen die Kontrollgruppe dar. Die LGR betrug 84% in der Enoxaparingruppe, 86% in der Tinzaparingruppe und 66% in der Kontrollgruppe. In dieser Studie konnte ein Nutzen von NMH in Bezug auf die LGR bei idiopathischen WSA gezeigt werden. Jedoch kam es in der NMH- Gruppe zu einer Häufung von Präeklampsiefällen mit einer Inzidenz von 13% vs. 4% in der Kontrollgruppe. Außerdem kamen die Kinder in der NMH-Gruppe durchschnittlich in einer früheren SSW auf die Welt, jedoch unterschied sich das mittlere Geburtsgewicht zwischen den beiden Gruppen kaum. Vier Neugeborene der NMH-Gruppe mussten auf einer ICU behandelt werden, während in der Kontrollgruppe nur ein Kind intensivpflichtig war. Mütterliche Nebenwirkungen traten, bis auf einen Fall eines subkutanen Hämatoms und einen Fall einer allergischen Hautreaktion, keine auf (Yuksel et al., 2014).

An der randomisiert kontrollierten Studie von Shaaban et al. nahmen 300 Frauen mit idiopathischen WSA ( $\geq 3$  Aborte) und negativen APA teil. 150 Frauen erhielten Tinzaparin-Natrium (1400 IU s.c. 1x1) und 500 µg Folsäure (1x1 per os) vom

Beginn der Schwangerschaft bis zur 20. SSW. Die Kontrollgruppe erhielt eine Folsäure-Monotherapie. 73.3% der Frauen der Tinzaparingruppe und 48% der Frauen der Kontrollgruppe erreichten die 20. SSW. Auch die Baby-take-home-Rate war im aktiven Studienarm deutlich höher (Shaaban et al., 2016).

Eine Metaanalyse zeigt, dass NMH die LGR von Frauen mit RIF auf 79% steigern kann. Dieser Nutzen wird der verbesserten Empfänglichkeit des Endometriums und der Verbesserung der Trophoblasteninvasion durch die Regulation von heparinbindenden Faktoren, Adhäsionsmolekülen und Inhibition des Komplementsystems durch Heparin zugeschrieben (Quaranta et al., 2015).

Laut einer aktuellen Leitlinie liegt für vorteilhafte Effekte einer prä- oder perikonzeptionellen Heparinisierung zur Prävention weiterer Aborte keine Evidenz vor (Leitlinienprogramm: Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten, 2018).

## 10 Gestagene

Zu den natürlichen Gestagenen zählen das Progesteron und das  $17\alpha$ -Hydroxyprogesteron. Progesteron wird in der Nebennierenrinde, im Ovar (v. a. im Corpus luteum), in der Plazenta und im Hoden gebildet (Graefe et al., 2016). Die täglichen Sekretionsraten schwanken von einigen Milligramm in der Follikelphase bis zu 20 mg in der Lutealphase und noch höheren Werten in der SS. Die ovarielle Progesteronsynthese wird primär durch LH stimuliert. Die Regulation der Progesteronsynthese in der Plazenta ist nicht sicher geklärt (Aktories et al., 2017).

### 10.1 Wirkmechanismus

Die unterschiedlichen therapeutisch genutzten Gestagene lassen sich nach ihrer chemischen Struktur einteilen:

- Progesteron-Analoga: Hierzu zählen Derivate der beiden natürlichen Gestagene. Durch Veresterung der  $17\alpha$ -OH-Gruppe entstehen Substanzen, die langsamer abgebaut werden und somit länger wirken.
- 19-Nortestosteron-Analoga: Die Ausgangssubstanz ist ein Androgen und somit wirkt es kaum gestagen.

- Levonorgestrel-Analoga: Vertreter dieser Gruppe zählen zu den potentesten Gestagenen.

Die Progesteronwirkung wird über seinen Rezeptor, PR, vermittelt, der in den beiden Isoformen PR-A und PR-B vorkommt. Wenn Progesteron an seinem Rezeptor bindet, entstehen Dimere, welche an die DNA binden und die Transkription verschiedener Gene fördern oder hemmen. PR-A führt zur transkriptionellen Hemmung der Expression anderer Steroidrezeptoren, wie z. B. von Östrogenrezeptoren. Außerdem ist PR-A für die antiproliferative Wirkung des Progesterons auf das Endometrium verantwortlich. PR-B vermittelt stimulatorische Wirkungen des Progesterons, wie die Hormon-Wirkungen auf die weibliche Brustdrüse.

Gestagene haben ein breites Wirkspektrum (Graefe et al., 2016), wobei nahezu alle biologischen Gestageneffekte nicht durch Gestagene allein, sondern im Zusammenwirken mit Östrogenen ausgelöst werden. Die Reaktion hängt dabei von einer ausreichenden Östrogenwirkung ab, da Östrogene Progesteronrezeptoren induzieren. Außerdem hängt die Wirkung vom Östrogen-Gestagen-Verhältnis und von der zeitlichen Sequenz des Zusammenwirkens beider Hormone ab (Aktories et al., 2017).

- Antiöstrogene Wirkung: Durch Hemmung der Expression der Östrogenrezeptoren werden östrogene Wirkungen unterdrückt.
- Wirkungen auf Hypothalamus und Adenohypophyse: Progesteron senkt die Frequenz des hypothalamischen Pulsgenerators für die stoßweise GnRH-Freisetzung. Außerdem unterdrückt es den östradiolinduzierten LH-Gipfel in der Mitte des Zyklus, welcher für die Ovulation verantwortlich ist.
- Wirkungen auf die weiblichen Fortpflanzungsorgane: Progesteron hemmt die östradiolinduzierte Proliferation des Endometriums und führt zur sekretorischen Umwandlung des Endometriums (Graefe et al., 2016). Im Zusammenwirken mit Östrogenen reguliert Progesteron den Eitransport, die Zusammensetzung und Beschaffenheit des Tuben-, Uterus- und Zervikalsekrets und bewirkt Veränderungen am Vaginalepithel. Das Zusammenspiel beider Hormone bereitet das Endometrium auf die Nidation

vor. Außerdem sind sie für den Erhalt einer SS verantwortlich (Aktories et al., 2017). Progesteron führt zur Tonusminderung der glatten Muskulatur, einschließlich des Uterus (Stauber et al., 2007). Ein abrupter Abfall des Progesteronspiegels am Ende des Zyklus führt zum Einsetzen der Menstruationsblutung und in der Schwangerschaft zum Abort. Progesteron erhöht die Viskosität des Zervikalschleims und verhindert somit die Aszension der Spermien in den Uterus. Hohe Gestagendosen stören die Funktion des Endometriums und hemmen die regelrechte Nidation des befruchteten Eies (Graefe et al., 2016). Progesteron führt zum postovulatorischen Verschluss des Muttermundes (Stauber et al., 2007).

- Wirkung auf die Brustdrüse: In Zusammenwirken mit Östradiol führt Progesteron zur Proliferation der Brustdrüse.
- Wirkungen auf das ZNS: Progesteron führt zur Thermogenese und sorgt somit in der zweiten Zyklushälfte für einen Anstieg der Körpertemperatur um ca. 0,6 °C. Außerdem hat es sedative und hypnotische Effekte.
- Andere Wirkungen: Synthetische Gestagene wirken außerdem androgen, antiandrogen, antimineralokortikoid und östrogen. Androgene Wirkungen führen zu anabolen Effekten, Akne, Hirsutismus, Virilisierungserscheinungen und Erhöhung des LDL-Spiegels und Senkung des HDL-Spiegels (Graefe et al., 2016).

## 10.2 Nebenwirkungen

Zu den Nebenwirkungen zählen irreguläre Blutungen, Durchblutungsstörungen, Gewichtszunahme, Akne, Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Hitzewallungen, Scheidentrockenheit, Libidoverlust, Haarverlust, Abnahme der Knochendichte, Hirsutismus, Mastopathie, Galaktorrhö, Flüssigkeitsretention mit Ödemen und Blutfetterhöhung (Graefe et al., 2016). In hohen Konzentrationen wirkt Progesteron katabol, was zu einer verminderten Glukosetoleranz führen kann (Aktories et al., 2017). Obwohl manche schwangere Frauen unter Gestagentherapie über Übelkeit und Erbrechen klagen, dürfte das wohl eher mit der Früh-SS als mit der Progesterongabe zusammenhängen (El-Zibdeh et al., 2005, Carp et al., 2015).

### 10.3 Kontraindikationen

Lebererkrankungen, cholestatischer Ikterus, Lebertumoren, verhaltener Abort, Blasenmole, ungeklärte vaginale Blutungen, Brustkrebs und SS sind wichtige Kontraindikationen (Graefe et al., 2016).

### 10.4 Teratogenes Potenzial

Eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie mit 502 Teilnehmern mit zweit- oder drittgradiger Hypospadie und 1286 gesunden Kontrollen zeigte, dass eine Hypospadie viermal häufiger vorkam, wenn die Mutter in der SS mit Gestagenen behandelt wurde (Carmichael et al., 2005). Jedoch zeigen andere Fall-Kontroll-Studien, dass dieses Medikament in der SS gut verträglich ist und es zu keiner signifikanten Erhöhung von kongenitalen Fehlbildungen kommt (Critchley et al., 1999, Carp et al., 2015).

### 10.5 Gestagene bei WSA

Die physiologische Relevanz von Progesteron in der Früh-SS hat Forscher und Forscherinnen dazu veranlasst, den Effekt von Progesteron im 1. Trimester bei Frauen mit WSA zu untersuchen (Coomarasamy et al., 2019). Wenn es zur Implantation kommt, produziert der Gelbkörper Progesteron. Ab der 8-12. SSW übernimmt die Plazenta die Progesteronproduktion (Malassiné et al., 2003). In der Schwangerschaft stellt Progesteron das Myometrium ruhig (Zakar et al., 2007). Progesteronlevel wurden früher verwendet, um die Wahrscheinlichkeit eines Abortes vorherzusagen (Stovall et al., 1992, Al- Sebai et al., 1995). Während bei verschiedenen Säugetieren der Entzug von Progesteron zwingend zum Geburtsbeginn führt, konnte dies beim Menschen nicht gezeigt werden (Zakar et al., 2007). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass bei Primaten neben Progesteron andere Peptide wie Prostazyklin, Relaxin, parathyroidhormonähnliches Peptid sowie auch Nitritoxid hemmend auf die Kontraktibilität des Myometriums wirken (Karalis et al., 1996). Progesteron reduziert die Synthese von Prostaglandinen auf direkten Weg, wodurch der Uterus relaxiert wird und Aborte verhindert werden (Hidalgo et al., 1996, Critchley et al., 1999). Laut einer Arbeit wird dennoch angenommen, dass ein kausaler Faktor für viele Aborte eine inadäquate Sekretion von Progesteron in der Sekretionsphase und am Beginn der SS ist (Rai et al., 2006).

Theoretisch gibt es genug Evidenz, dass Progesteron das Risiko eines weiteren Abortes bei WSA senken kann. Progesteron wirkt als Immunmodulator und in einer normalen SS werden vermehrt Progesteronrezeptoren an der Oberfläche von Lymphozyten und NK- Zellen exprimiert. Das Hormon hemmt die Aktivität von NK in der feto-maternalen Schnittstelle und verhindert die Freisetzung von Arachidonsäure. Progesteron und Dydrogesteron beeinflussen die Implantation sowie die Th1- und Th2-Zytokinbalance (Szekeres-Bartho et al., 1999, Raghupathy et al., 2009). Außerdem führt ein Mangel an Progesteron zur vermehrten Prostaglandinfreisetzung, Leukozytenzell- Infiltration und Erhöhung der Blutgefäßpermeabilität (Lea et al., 1991). Die Defizienz von Progesteron führt zur Erhöhung von IL-8, COX-2 und monocyte chemoattractant protein-1 und somit zur Destabilisierung vom Endometrium (Critchley et al., 1999). Das Gestagen fördert die Produktion von asymmetrischen, SS-protectiven Antikörpern und verhindert die Dilatation der Zervix (Szekeres-Bartho et al., 1999).

PIBF ist ein Protein, welches in Anwesenheit von Progesteron von aktivierten Lymphozyten und dezidualen CD56+ Zellen produziert wird und entzündliche und thrombotische Reaktionen gegen den Fetus verhindert. Dieses Protein fördert den Shift zu Th2 Zytokinen (Raghupathy et al., 1999, Szekeres-Bartho et al., 1996), erhöht asymmetrische nicht-zytotoxische blockierende Antikörper und hemmt die Degranulation von NK (Eblen et al., 2000, Faust et al., 1999). Es wurde beobachtet, dass die PIBF Level in Schwangerschaften, welche mit einem Abort endeten, nicht steigen konnten. Im Maus-Modell wurde ein stress- induzierter Abort mit niedrigen Progesteron- und PIBF-Spiegeln assoziiert. Dydrogesteron-Gabe stellt PIBF Level wieder her und reduziert die Rate von Aborten (Blois et al., 2004). Der protektive Effekt von Dydrogesteron beim drohenden Abort kommt eher durch eine Normalisierung des PIBF Level als durch die Kontrolle der Zytokinproduktion zustande (Kalinka et al., 2006). Der immunologische SS-erhaltende Effekt von Progesteron könnte jedoch laut einer Arbeit zum Teil trotzdem über die Kontrolle der Zytokinproduktion zustande kommen (Szekeres-Bartho et al., 1997). Auch Kumar et al. sind der Meinung, dass ein Mangel an Progesteron mit insuffizienter Reifung des Endometriums und inadäquater Regulation inflammatorischer Zytokine assoziiert wird. Aus diesem Grund könnte

Progesteron helfen, eine ausreichende Immunantwort in der Früh-SS zu entwickeln und Aborten vorzubeugen (Kumar et al., 2014).

Der Einsatz von Progesteron als Prophylaxe gegenüber Frühgeburtlichkeit ist seit Jahren weit verbreitet (Keirse et al., 1990). Studien belegen signifikant weniger Frühgeburten bei wöchentlichen Injektionen von 17  $\alpha$ -Hydroxyprogesteron-Caproat, sowie bei täglicher vaginaler Applikation von 100 mg Progesteron (da Fonseca et al., 2003). Allerdings konnte keine dieser Studien eine signifikante Reduktion der peripartalen Mortalität und Morbidität zeigen (Schneider et al., 2016).

Laut einer Cochrane-Metaanalyse hatten Frauen mit WSA bei präventiver Gabe von Progesteron, unabhängig von der Verabreichungsform, signifikant weniger Aborte als die Placebogruppe (Haas et al., 2009).

Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie von Coomarasamy et al. beschäftigt sich mit der Frage, ob Progesteron die LGR und das Überleben von Neugeborenen von Frauen mit idiopathischen WSA verbessern kann. 404 Frauen erhielten vom Zeitpunkt des Nachweises einer intakten SS bis zur 12. SSW zweimal täglich Vaginalzäpfchen mit 400 mg mikronisiertem Progesteron. 432 Frauen erhielten Placebo. Die LGR in der Progesterongruppe betrug 65.8% und 63.3% in der Placebogruppe (Coomarasamy et al., 2019).

Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie von Kumar et al. beinhaltet Frauen von 18-35 Jahren mit  $\geq 3$  Aborten im 1. Trimester. 180 Frauen nahmen 10 mg Dydrogesteron (2x1 per os) bis zur 20. SSW ein, während 180 Frauen Placebotabletten bekamen. Weitere 180 gesunde schwangere Frauen stellten die Kontrollgruppe dar. Die Abortrate betrug 6.9% in der Dydrogesterongruppe vs. 16.8% in der Placebogruppe vs. 3.45% in der gesunden Kontrollgruppe. Das mittlere Gestationsalter bei der Geburt war in der Dydrogesterongruppe signifikant höher. In der 4-8. SSW waren bei den Frauen, die unter WSA litten, die IL-4, IL-10 und TNF- $\alpha$  Spiegel niedriger als in der Kontrollgruppe. Das IFN- $\gamma$  Serumlevel war in der WSA Gruppe höher als in der Kontrollgruppe. TNF- $\alpha$  war bei Frauen, die unter Dydrogesterontherapie einen Abort hatten, erniedrigt. Das positive Outcome dieser Studie wurde nicht etwa

durch die Modulation der Zytokine von Th1 und Th2, sondern eher durch PIBF-Induktion erreicht. Diese Studie unterstützt die Gabe von Progesteron bei Frauen mit WSA, um das SS-Outcome zu verbessern (Kumar et al., 2014).

Die Metaanalyse von Saccone et al., welche Studien von 1586 Frauen beinhaltet, zeigt, dass die Gabe von Progesteron die Inzidenz von WSA reduziert. Die Sicherheit von Progesteron ist laut dieser Metaanalyse sehr hoch und der Einsatz sei für den Feten unbedenklich. Synthetische Progesterone wie 17-Hydroxyprogesteroncaproat i.m. wöchentlich, nicht aber natürliches Progesteron, wurden mit einem niedrigeren Risiko von Aborten assoziiert (Saccone et al., 2017).

In der Studie von El-Zibdeh et al. wurden 180 Frauen mit idiopathischen WSA ( $\geq 3$  Aborte mit demselben Partner) randomisiert. 82 Frauen erhielten 10 mg Dydrogesteron (2x1 per os), 50 erhielten HCG (5000 IU i.m. jeden vierten Tag) und 48 erhielten keine Behandlung. Die Behandlung startete sofort nach der Bestätigung der SS durch das erhöhte Serum HCG und wurde bis zur 8. SSW fortgeführt. Alle Frauen erhielten eine supportive Behandlung mit Vitaminen und Bettruhe. Die LGR in der Dydrogesterongruppe betrug 87%, 82% in der HCG-Gruppe und 71% in der Kontrollgruppe. Es wurden keine Nebenwirkungen in der Dydrogesterongruppe und in der HCG Gruppe beschrieben (El-Zibdeh et al., 2005).

Ein systematischer Review, welcher zwei randomisierte Studien und eine nicht randomisierte Studie mit 509 Frauen inkludiert, zeigt eine Abortrate von 23.5% in der Placebogruppe vs. 10.5% unter Dydrogesterontherapie bei Frauen mit WSA (Carp et al., 2015).

Die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie von Ismail et al. mit 700 Frauen mit idiopathischen WSA begann mit der Progesterongabe (400 mg Progesteronpessar 2x1) bereits in der Lutealphase und wurde bis zur 28. SSW fortgesetzt. Die LGR war in der Interventionsgruppe höher, wobei der frühzeitige Beginn der Gestagentherapie für den Erfolg verantwortlich gemacht wird. Die Abortrate betrug 12.4% in der Progesterongruppe vs. 23.3% in der Placebogruppe (Ismail et al., 2018).

## 11 Chloroquin und Hydroxychloroquin

### 11.1 Wirkmechanismus

Chloroquin und Hydroxychloroquin sind lipophile Basen, die sich in Entzündungszellen und im sauren Inhalt lysosomaler Vesikel anreichern. Wahrscheinlich bewirken sie deshalb eine Hemmung lysosomaler Enzyme in APZ, wodurch die proteolytische Prozessierung von Antigenen gestört wird. Die antiphlogistische Wirkung kommt wahrscheinlich durch die Hemmung der Funktion der Makrophagen und der neutrophilen sowie eosinophilen Granulozyten zustande. Beide Wirkstoffe werden in der Malariaprophylaxe und -therapie sowie in der Behandlung der RA und des SLE eingesetzt.

### 11.2 Nebenwirkungen

Kardiovaskuläre Störungen, gastrointestinale Beschwerden, zentralnervöse Störungen, Hauterkrankungen und Augenerkrankungen wie reversible Hornhauttrübungen und Retinopathie können unter HCQ auftreten (Graefe et al., 2016). Weiters wurden allergische Reaktionen und potenzielle Herztoxizität beschrieben. Schäden am Auge treten laut einem Review nur bei Anwendungen über 5 Jahre auf und sind selbst dann sehr selten, die Patientinnen regelmäßig fachärztlich kontrolliert werden. Von 2043 Frauen, die regelmäßig HCQ einnahmen, bekamen 0.1% eine Retinopathie, wobei die durchschnittliche Einnahmedauer mehr als 10 Jahre betrug (Ruiz-Irastorza et al., 2010).

### 11.3 Kontraindikationen

Zu den Kontraindikationen zählen Retinopathie, Gesichtsfeldeinschränkung, Erkrankungen des blutbildenden Systems, Myasthenia gravis, Favismus, Kinder unter 6 Jahren, SS, Stillzeit (Graefe et al., 2016).

### 11.4 Teratogenes Potenzial

Die für die Malariaprophylaxe nötige Dosierung von 500 mg Chloroquinphosphat pro Woche über einen Zeitraum von einer Woche vor der Einreise bis vier Wochen nach Verlassen des Endemiegebietes zeigt nach langjähriger Erfahrung keine embryotoxischen Effekte. Auch die höhere Dosis, welche beim akuten Malariaanfall erforderlich ist, scheint keinen negativen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf zu haben (Schneider et al., 2016). Laut aktueller Literatur wird HCQ-Einnahme in der SS weder mit einem erhöhten Risiko für

Fehlbildungen noch mit SS-Komplikationen wie Frühgeburtlichkeit, IUGR oder Totgeburt assoziiert (Meroni et al., 2016, Kaplan et al., 2016). In Dosierungen, wie sie zur Therapie von chronisch-entzündlichen Prozessen wie RA und SLE erforderlich sind, können Hydroxychloroquin und Chloroquin möglicherweise abortiv wirken. Im Tierversuch reichert sich Chloroquin in der fetalen Retina und im ZNS an (Schaefer et al., 2012). Bei 21 Kindern von Müttern, welche in der SS wegen SLE oder RA durchschnittlich sieben Monate hoch dosiert mit HCQ oder Chloroquin behandelt wurden, waren im Kleinkindesalter keine ophthalmologischen Auffälligkeiten nachweisbar (Klinger et al., 2001). Dies konnte durch eine andere Studie bestätigt werden (Motta et al., 2005). Eine prospektive Studie mit 133 Schwangeren konnte bei den 117 Lebendgeborenen im Alter von 2 Jahren ebenfalls keine Wachstumsstörungen oder visuell-akustische Störungen feststellen (Costedoat-Chalumeau et al., 2003).

#### 11.5 Immunmodulierende Wirkungen von HCQ

HCQ wirkt antiinfektiv, antithrombotisch, gefäßprotektiv und immunmodulatorisch, weshalb es bei idiopathischen WSA wirksam sein könnte. Weiters verbessert es die Glukosetoleranz und senkt die Blutfette. HCQ wirkt antiinfektiv, weil es zur Alkalisierung von intrazellulären Säurevesikeln führt und somit das Wachstum von intrazellulären Mikroorganismen hemmt. Dies könnte bei chronischer Endometritis wirksam sein, eine Pathologie, die bei WSA vermutet wird (Pasquier et al., 2019). Viele Frauen mit chronischer Intervillositis hatten nach Einnahme von HCQ ein erfolgreiches SS-Outcome (Mekinian, Costedoat-Chalumeau et al., 2015).

HCQ wirkt antithrombotisch, indem es die Viskosität des Blutes vermindert und die Plättchenaggregation hemmt (Petri et al., 2011). Bei Patienten und Patientinnen mit SLE zeigten Studien, dass HCQ venöse und arterielle Thrombosen verhindern kann (Wallace et al., 1987). Aus diesem Grund wurde HCQ in den 1970er Jahren nach orthopädischen Operationen anstatt von NMH zur VTE-Prophylaxe erfolgreich eingesetzt (Johnson et al., 1979).

HCQ wirkt u.a. über Inhibition der Antigenpräsentation in DZ und Hemmung der TLR Signaltransduktion in Immunzellen (Lafyatis et al., 2006, Al-Bari et al., 2015). HCQ senkt die Spiegel von IL-1, 2, 6, 17, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  und IFN- $\alpha$ . Weiters fördert HCQ die Th2-Prozessierung und führt zur Tregs Expansion (Bygbjerg et al., 1987,

Liang et al., 2015, Mekinian et al., 2016). Außerdem wirkt HCQ antioxidativ (Virdis et al., 2015) und via ERK5 Protein-Kinase Aktivierung direkt endothelprotektiv (Le et al., 2014).

In einer Studie wurden 17 Frauen mit RIF und erhöhter TNF- $\alpha$ /IL-10 Ratio mit 400 mg HCQ (1x1 per os) behandelt. HCQ konnte TNF- $\alpha$  signifikant senken und IL-10 signifikant erhöhen. Die Expression von T-bet, einem Transkriptionsfaktor von Th1, wurde downreguliert, wohingegen GATA-3, ein Transkriptionsfaktor von Th2, nach HCQ-Gabe vermehrt gebildet wurde. Die Fluoreszenz-Immunoreaktivität von IL-10 und IL-4 stieg deutlich an, während die Fluoreszenz-Immunoreaktivität von TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$  im Endometrium der Frauen nach der Behandlung deutlich sank. Damit lag bei den Frauen die Immunantwort auf der Seite von Th2, was laut dieser Arbeit wichtig für ein erfolgreiches SS-Outcome ist. Daraus lässt sich schließen, dass HCQ ein geeignetes Medikament sein könnte, um fehlgeleitete Immunreaktionen im Endometrium im Implantationsfenster zu verhindern (Ghasemnejad-berenji et al., 2018).

In einer Studie von Scott et al. wurden Plazentazottenexplantate für sieben Tage mit HCQ und/oder TLR7/9 Agonisten in vitro kultiviert. HCQ, welches als ein TLR 7 und 9 Antagonist wirkt, hat die Zellmauserung, den Nährstofftransport und die Zytokinfreisetzung nicht beeinflusst, jedoch hat es die IL-10 Sekretion erhöht und die Regeneration vom Synzytiotrophoblasten gefördert. Weiters wirkte es durch seine antiinflammatorische Komponente protektiv auf die Plazenta. HCQ konnte die proinflammatorische Wirkung von TLR7/9 Agonisten jedoch nicht signifikant verringern (Scott et al., 2019). HCQ konnte in einer Studie die sFlt-1/PlGF-Ratio (Präeklampsiemarker) nicht beeinflussen (Kaplan et al., 2016).

Einige in vitro Studien zeigen einen potenziellen Nutzen von HCQ in der frühen Trophoblastenmigration und Implantation bei APS. HCQ stellt die Trophoblastenfusion und Differenzierung wieder her, welche durch APA und TLR4 Expression gestört werden (Marchetti et al., 2014). HCQ reduziert die Bindung von APA am Synzytiotrophoblast und stellt die annexin A5 Expression wieder her (Wu et al., 2011). HCQ senkt APL-Plasma-Level und interferiert mit der Endothelzell-Aktivierung und TNF- $\alpha$ -Produktion, was eine große Rolle im APS spielt (Broder et al., 2013). Eine kleine retrospektive Studie von refraktärem APS zeigte eine LGR von 78% nach der Gabe von HCQ (Mekinian et al., 2015).

Aussagekräftige Studien fehlen, um den Effekt von HCQ bei idiopathischen WSA zu zeigen, da es im Moment noch keine klinischen Daten dazu gibt (Mekinian et al., 2016). Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie von Pasquier et al., welche den Nutzen von HCQ bei WSA erforscht, ist geplant und die Ergebnisse liegen zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vor.

## 12 Intravenöse Immunglobuline bei WSA

### 12.1 Wirkmechanismus

Ivlg sind Inhibitoren des Immunsystems. Sie wirken über Suppression und Neutralisation von Autoantikörpern, Hemmung der Antikörperproduktion, Dämpfung von NK, Hemmung der Komplementbildung, Modifikation der Zytokinproduktion und Expansion von Tregs (Egerup et al., 2015, Coulam et al., 2012).

### 12.2 Nebenwirkungen

Es wurden Kopfschmerzen und Hautausschläge als mögliche Nebenwirkung beschrieben (Christiansen et al., 2015).

### 12.3 Teratogenes Potenzial

Für den Fetus besteht laut einer Arbeit kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen, wenn die Mutter in der SS mit Ivlg behandelt wird (Christiansen et al., 2015).

### 12.4 Ivlg bei idiopathischen WSA

In der Studie von Graphou et al. wurden 21 Frauen mit alloimmunologischen WSA mit Ivlg behandelt. Eine Verringerung der Th1-Anzahl konnte in 66.6% und eine gleichzeitige Erhöhung der Th2 in 47.61% der Fälle erreicht werden. Das führte in 76.1% der Fälle zu einer Verringerung der Th1/Th2-Ratio (Graphou et al., 2003).

In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie von Jablonowska et al. wurde bei 41 Frauen mit idiopathischen WSA die Wirksamkeit einer Ivlg- Behandlung in der SS erforscht. Die LGR der Frauen mit primären WSA betrug 82% in der Ivlg-Gruppe und 89% in der Placebogruppe. Bei sekundären WSA betrug die LGR unter Ivlg 73% vs. 70% unter Placebo (Jablonowska et al., 1999).

Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie von Stephenson et al. hatte das Ziel, den Nutzen von Ivlg bei Frauen mit idiopathischen WSA (drei oder mehr konsekutive Aborte) zu eruieren. Die Frauen erhielten entweder 500 mg/kg KG Ivlg oder NaCl-Infusionen. Die präkonzeptionelle Infusion wurde 14-21 Tage vor der erwarteten Menstruation verabreicht. Nach Bestätigung der SS erhielten die Frauen des aktiven Studienarmes jede vierte Woche bis zur 18-20. SSW erneut 500 mg/kg KG Ivlg. Die LGR betrug 70% in der Ivlg-Gruppe und 63% in der Kontrollgruppe (Stephenson et al., 2010).

In einer Studie mit 40 Frauen mit WSA und RIF und erhöhten pNK (>12%) wurden alle 3-4 Wochen vom Beginn der SS bis zur 13. SSW 400 mg/kg KG Ivlg verabreicht. Eine LGR von 95% konnte bei WSA und eine LGR von 75% konnte bei RIF erreicht werden. Die LGR von weiteren 20 Frauen mit RIF und erhöhten pNK ohne Ivlg lag bei 5%. Die Level der NK sanken bei 97% der Frauen durch Ivlg signifikant auf Level wie außerhalb der SS, wobei dieser Effekt die ganze SS über anhielt. Das zeigt, dass Ivlg einen Nutzen haben könnte, um die LGR bei diesen Frauen zu verbessern (Moraru et al., 2012).

Laut einem systematischen Review kam es bei Frauen mit sekundären WSA nach Ivlg-Gabe zu einer signifikanten Verbesserung der LGR (Hutton et al., 2007).

Die Studie von Yamanda et al. beinhaltet 60 Frauen mit vier bis acht konsekutiven Aborten und erforscht den Nutzen von hochdosierten intravenösen Immunglobulinen (HIVIg). Die Frauen bekamen in der Früh-SS fünf Tage lang täglich 20 g intakte Immunglobuline infundiert. Die LGR betrug 73.3% (Yamanda et al., 2012).

### 13 Kombination von Medikamenten

In einer Studie schnitt bei Frauen mit WSA die Kombination von Prednison und niedrig-dosiertem ASS im Vergleich zu ASS alleine besser ab. Wahrscheinlich weil in der Kombinationsgruppe die reduzierte Aktivität der Tregs und die gesteigerte Thrombosebereitschaft korrigiert wurden, während in der ASS-Gruppe bloß die prothrombotischen Mechanismen behandelt wurden (Reznikoff-Etievant et al.,

1999). Ein Cochrane-Review zeigt, dass Prednisolon mit ASS bei WSA mit APA-Assoziation zu einer erhöhten Frühgeburtlichkeit und zu Gestationsdiabetes führt, ohne Verbesserung des Outcomes (Empson et al., 2012).

Die klinische Studie von Nazari et al. verglich Wirksamkeit von ASS (80 mg/d bis zur 37. SSW) und Enoxaparin (40 mg/d bis zur 24. SSW) mit und ohne Ivlg (200 mg/kg KG monatlich bis zur 24. SSW) bei Frauen mit idiopathischen WSA. Die LGR betrug 90% mit Ivlg und 87% ohne Ivlg (Nazari et al., 2015).

In einer dreiarmligen, randomisierten Studie mit 170 Frauen mit idiopathischen WSA bekam eine Gruppe Enoxaparin, die zweite Gruppe eine Kombination bestehend aus Prednison, ASS und Progesteron und die dritte Gruppe Placebotabletten (Fawzy et al., 2008). Beide aktiven Arme wiesen eine signifikant höhere LGR als die Placebogruppe auf (80% und 84% vs. 40.6%). Jedoch ist die Qualität der Studie eingeschränkt. Es besteht ein Widerspruch zu den Ergebnissen der qualitativ hochwertigen Studie von Kaandorp et al. (Kaandorp et al., 2010). Eine Fall-Kontroll-Studie kombinierte 20 mg Prednison, Progesteron und ASS und zeigte eine LGR von 77% in der Kombinationsgruppe vs. 35% in der Kontrollgruppe (Tempfer et al., 2006).

Eine krankenhausbasierte Studie mit 300 Teilnehmerinnen von Zahran et al. hatte das Ziel, den Nutzen der Kombinationstherapie bestehend aus Folsäure, Doxycyclin, niedrig-dosiertem ASS und natürlichem mikronisiertem Progesteron bei Frauen mit WSA ( $\geq 3$  Aborte vor der 10. SSW) zu erforschen. Die LGR betrug 76% in der Studiengruppe vs. 59% in der Kontrollgruppe (Zahran et al., 2016).

Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit 160 Frauen mit idiopathischen WSA erforschte den Nutzen von der Kombination bestehend aus niedrigdosiertem UFH, ASS und Prednisolon vs. niedrigdosierten UFH, ASS und Placebo. In der Prednisolon-Gruppe hatten 70% der Frauen ein erfolgreiches Outcome, was als eine SS-Dauer  $>20$  Wochen definiert war. In der Gruppe mit UFH, ASS und Placebo hatten nur 9.2% ein erfolgreiches SS-Outcome (über 90% hatten einen Abort vor der 20. SSW). In der Prednisolon-Gruppe war die Differenz des initialen CD16 Serumlevels im Vergleich zur 20. SSW signifikant größer als in

der Placebo-Gruppe, während die Differenz vom initialen CD56 Serumlevel im Vergleich zur 20. SSW in beiden Gruppen nicht signifikant war. Die zusätzliche Gabe von Prednisolon zur Kombination aus ASS und UFH könnte einen Nutzen für Frauen mit idiopathischen WSA haben, wobei der Effekt möglicherweise auf der hemmenden Wirkung der Steroide auf peripherere CD16 und NK Konzentration beruht (Gomaa et al., 2014).

In einer großen randomisierten Studie wurde die Wirksamkeit von 100 mg ASS vs. 40 mg Enoxaparin bei WSA verglichen, wobei die LGR 84% und 82% betragen (Dolitzky et al., 2006). In einer Cochrane-Metaanalyse, welche neun randomisierte Studien mit über 1200 Frauen mit idiopathischen WSA (hier definiert als zumindest zwei Spontanaborte) inkludiert, wurde kein statistisch signifikanter Effekt von ASS mit oder ohne Heparin vs. Placebo auf die LGR nachgewiesen. Außerdem traten in den aktiven Studienarmen häufiger Komplikationen auf (de Jong et al., 2014). In der Studie von Kaandorp et al. nahmen 364 Frauen im Alter von 18 bis 42 Jahren mit idiopathischem WSA teil. Die Frauen erhielten entweder 80 mg Aspirin plus Nadroparin, 80 mg Aspirin alleine oder Placebo. Unter den 299 Frauen die schwanger wurden betrug die LGR 69% in der Kombinationsgruppe, 61% in der Aspirin-Gruppe und 67% in der Placebo-Gruppe (Kaandorp et al., 2010). Eine Metaanalyse, welche 16 Studien inkludiert, zeigt, dass ASS in Kombination mit NMH die LGR im Vergleich zur ASS-Monotherapie verbesserte (Jingzhi et al., 2016). Die Metaanalyse von Tong et al. kam zum Schluss, dass die Kombinationstherapie von ASS und Heparin die LGR von Frauen mit idiopathischen WSA nicht verbessert (Tong et al., 2016).

TNF- $\alpha$  wird von uNK und Trophoblastenzellen produziert und verhindert die Trophoblasteninvasion durch eine gesteigerte Trophoblastenapoptose und verminderte Trophoblastenproliferation, was die Nährstoffzufuhr für den Embryo beeinträchtigt. TNF- $\alpha$  Inhibitoren werden verwendet, um die proinflammatorische Wirkung von TNF- $\alpha$  einzudämmen. In Kombination mit Ivlg konnten TNF- $\alpha$  Inhibitoren wie Etanercept oder Adalimumab die LGR bei Frauen mit WSA im Vergleich zur einer Antikoagulationstherapie signifikant verbessern (Winger et al., 2008).

## 14 Vitamin D

Aktuelle Studien zeigen einen möglichen Zusammenhang zwischen einem Vitamin D-Mangel und immunologischen Störungen. In einer Studie wiesen 47% aller Frauen mit WSA einen Vitamin-D Mangel auf (<30 ng/ml). Diese Patientinnen hatten eine signifikant höhere Rate an APL-, ANA- und TPO-Antikörpern und erhöhte CD19+ B-Lymphozyten und NK-Zellen. Die Zytotoxizität der NK-Zellen konnte durch Vitamin-D Gabe in vitro reduziert werden (Ota et al., 2014, Ota et al., 2015).

Untersuchungen zeigen, dass ein Mangel an Vitamin D in der SS und in der Stillzeit mit Komplikationen wie Präeklampsie, niedrigem Geburtsgewicht, Hypokalzämie des Neugeborenen, vermindertem Wachstum des Kindes, erhöhter Fragilität der Knochen und einer Häufung von Autoimmunerkrankungen einhergeht. Aus diesem Grund sollten Serumspiegel für 25-OH-Vitamin-D3 von mindestens 32 ng/ml angestrebt werden. Dafür sind meist Tagesdosen von über 1000 IE Vitamin nötig (Mulligan et al., 2010).

## 15 Diskussion

Studien zum Therapieerfolg bei idiopathischen WSA sind aufgrund der unterschiedlichen Definitionen von WSA schwer zu vergleichen (Christiansen et al., 2007, Hatasaka et al., 1994). Mehrere Arbeiten deuten darauf hin, dass die Immunologie von Frühaborten und Spätaborten verschieden ist, weshalb eine einheitliche Definition bei Studien von großer Relevanz ist (Nakashima et al., 2012). Die hohe Heterogenität der Studienergebnisse dürfte auf unterschiedlichen Dosierungen, Applikationsformen, Dauer der Behandlungen sowie dem Risiko von Bias beruhen (Rasmak et al., 2018).

Cortison kann bei der Mutter zu Nebenwirkungen wie beispielsweise Cushing Syndrom, Gestationsdiabetes und Infektionen führen. Beim Fetus kann ein leicht erhöhtes Risiko für orale Spaltbildungen nicht ausgeschlossen werden. Außerdem können das intrauterine Wachstum und die Nebenrienenrindenfunktion des Fetus negativ beeinflusst werden. Cortison ist in der Lage, uNK zu senken, was aber in vielen Studien zu keiner verbesserten LGR führte.

Acetylsalicylsäure ist sowohl für Mutter als auch für den Fetus ein sehr sicheres Medikament. Wenn es am Ende der Schwangerschaft verabreicht wird, kann sich der Ductus arteriosus Botalli vorzeitig verschließen. Unterschiedliche Studien zeigen, dass ASS die LGR nicht erhöhen kann und es bei den Müttern u.a. zu Blutungen des Zahnfleisches und zur Hämatombildung kommen kann. Die Arbeiten deuten darauf hin, dass eine verbesserte Uterus- und Endometriumzirkulation wohl nicht der Schlüssel zu einem verbesserten SS-Outcome bei idiopathischen WSA ist.

Heparin überwindet die Plazentaschranke nicht, daher ist der Einsatz in der Schwangerschaft bedenkenlos. Obwohl Heparine die Durchblutung und sogar das IS in vielerlei Hinsicht beeinflussen, wird in den meisten Studien deutlich, dass unter Heparintherapie die LGR nicht verbessert wird. Nur wenige Studien zeigen einen deutlichen Nutzen. Beim Implantationsversagen konnte durch Heparin eine deutlich bessere LGR erzielt werden.

Gestagen führt bei der Mutter kaum zu Nebenwirkungen. Bei männlichen Feten wird das Risiko für eine Hypospadie eventuell leicht erhöht. Es gibt

unterschiedliche Applikationsformen wie i.m., p.o. und vaginal und alle drei haben sich in den meisten Studien als wirksam erwiesen.

HCQ kann bei der Mutter theoretisch zu Augentrübungen und vielen anderen Schäden an unterschiedlichsten Organen führen, jedoch sind selbst bei jahrelanger Einnahme schwerwiegende Nebenwirkungen sehr selten. Für den Fetus ist das Medikament sehr sicher. In Bezug auf idiopathische WSA fehlen momentan noch die Daten, jedoch konnten beim APS, Implantationsversagen und bei in vitro Versuchen gute Ergebnisse erzielt werden.

Ivlg können bei der Mutter Kopfschmerzen und Exantheme triggern. Teratogene Effekte werden keine beschrieben. Es konnten höhere LGR mit Ivlg erzielt werden. Beim Implantationsversagen erweisen sich Ivlg sich als besonders wirksam.

Was die Risiko Nutzen Abwägung betrifft, können Cortison, ASS und Heparin anhand der Datenlage nicht empfohlen werden. Gestagene sind laut Metaanalysen sowohl sicher als auch wirksam, weshalb eine Empfehlung abgegeben werden kann. Da sich HCQ als sicher für Mutter und Kind erweist und die LGR bei anderen Erkrankungen erhöhen kann, könnte es auch bei idiopathischen WSA effektiv sein. Auch Ivlg scheint sehr sicher für Mutter und Kind zu sein und ist daher empfehlenswert. Leider kann dieses Medikament aufgrund der hohen Kosten nur in Sonderfällen verwendet werden. Die Kombination von Cortison, ASS und Heparin konnte in einer Studie gute Ergebnisse in Bezug auf die LGR erzielen. Für die Kombination von Cortison, ASS und Progesteron gilt dasselbe. Die Kombination von ASS und Heparin führte zu widersprüchlichen Studienergebnissen, bei manchen Studien konnte eine sehr hohe LGR erzielt werden, bei anderen Studien war die LGR in der Interventionsgruppe viel niedriger als in der Kontrollgruppe. Bei der Kombination von Medikamenten muss man beachten, dass auch die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen und Komplikationen für Mutter und Kind steigen kann. Aus diesem Grund kann keine Kombination von Medikamenten empfohlen werden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der Einsatz von Gestagenen bei Frauen mit WSA aufgrund der Einfachheit der Verabreichung (keine parenterale Gabe, kein chefarztpflichtiges Medikament), der sicheren Anwendung

(kein teratogenes Potential) sowie der guten Verträglichkeit allen anderen Medikamenten überlegen ist. Generell sollen supportiv normale Vitamin D Spiegel angestrebt werden und eine warmherzige, fürsorgliche Betreuung durch den behandelnden Gynäkologen oder durch die behandelnde Gynäkologin im Sinne eines „tender loving care“ erfolgen.

In meiner Arbeit wird deutlich, dass idiopathische WSA eine sehr komplexe Störung ist, welche große Schwierigkeiten in der Behandlung mit sich bringt. Solange die Pathogenese nicht hinreichend geklärt ist, muss die Therapie außerhalb von großen Studien supportiv erfolgen. Der Forschungsansatz des feto-maternalen Immuncrosstalk, wie ich ihn überblicksmäßig in der Arbeit beschrieben habe, klärt nach und nach die komplexe Pathogenese. Es benötigt sicherlich noch viel Zeit und umfangreiche Studien, bis betroffene Frauen eine optimale Therapie erhalten können, um hohe LGR zu erzielen.

## Literaturverzeichnis

Addison RS, Maguire DJ, Mortimer RH, Roberts MS, Cannell GR: Pathway and kinetics of prednisolone metabolism in the human placenta. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 44:315–320.

Akhter A, Faridi RM, Das V, Pandey A, Naik S, Agrawal S: In vitro up-regulation of HLA-G using dexamethasone and hydrocortisone in first-trimester trophoblast cells of women experiencing recurrent miscarriage. *Tissue Antigens* 2012; 80:126–135.

Aktories K., Förstermann U., Hofmann F., Starke K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Breisgau/ Mainz/ München: Urban & Fischer Verlag; 2017.

Al-Sebai MA, Kingsland Cr, Diver M, et al. The role of a single progesterone measurement in the diagnosis of early pregnancy failure and the prognosis of fetal viability. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:364-9.

Al-Bari MA. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(6):1608-21.

Alijotas-Reig J., Garrido-Gimenez C.: Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol Surv* 2013; 68: 445-446.

Alijotas-Reig J, Llubra E, Gris JM: Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging role for regulatory T cells. *Placenta* 2014; 35:241–248.

Alijotas-Reig J: Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management. *Lupus* 2012; 22:6–17.

Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. 2004. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nature Immunology* 5:266–271 DOI 10.1038/ni1037.

American College of Obstetricians and Gynecologists (2002) Management of recurrent early pregnancy loss. ACOG practice bulletin. *Int J Gynaecol Obstet* 78:179–190

Arck P.C., Hecher K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. *Nat. Med.* 2013;19(5):548–556.

Bao SH, Wang XP, De Lin Q, Wang WJ, Yin GJ, Qiu LH: Decidual CD4+CD25+CD127dim/-regulatory T cells in patients with unexplained recurrent spontaneous miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155:94–98

Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, American College of Chest P. 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-736S

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.

Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. *Thromb Haemost* 2007; 98: 1237-1245

Bischof P, Campana A. 1996. A model for implantation of the human blastocyst and early placentation. *Human Reproduction Update* 2:262–270 DOI 10.1093/humupd/2.3.262.

Blois SM, Joachim R, Kandil J, Margni R, Tometten M, Klapp BF, et al. Depletion of CD8 $\beta$  cells abolishes the pregnancy protective effect of progesterone substitution with dydrogesterone in mice by altering the Th1/Th2 cytokine profile. *J Immunol* 2004;172:5893–9.

Blois SM, Kammerer U, Alba Soto C, Tometten MC, Shaikly V, Barrientos G, Jurd R, Rukavina D, Thomson AW, Klapp BF et al. Dendritic cells: key to fetal tolerance? *Biol Reprod* 2007;77:590–598.

Blois SM, Klapp BF, Barrientos G. Decidualization and angiogenesis in early pregnancy: unravelling the functions of DC and NK cells. *J Reprod Immunol* 2011;88:86–92.

Blois SM., Ilarregui JM., Tometten M., Garcia M. et al (2007) A pivotal role for galectin-1 in fetomaternal tolerance. *Nat Med* 13 (12): 1450- 1457

Blomqvist L, Hellgren M, Strandell A. Acetylsalicylic acid does not prevent first-trimester unexplained recurrent pregnancy loss: A randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97:1365– 1372.

Bohlmann MK. Effects and effectiveness of heparin in assisted reproduction. *J Reprod Immunol* 2011; 90: 82-90

Boots C., Stephenson MD. (2011) Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med* 29: 507- 513

Bonney EA. Immune regulation in pregnancy: a matter of perspective? *Obstetrics and gynecology clinic of North America.* 2016;43(4):679-698.  
doi:10.1016/j.ogc.2016.07.004.

Broder A, Putterman C. Hydroxychloroquine use is associated with lower odds of persistently positive antiphospholipid antibodies and/or lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2013;40:30–3.

Bronsens JJ., Salker MS., Teklenburg G. et al (2014) Uterine selection of embryos at implantation. *Sci Rep* 4: 3894- 3902

Buchmayer SM., Sparen P., Cnattingius S. (2004) Previous pregnancy loss: risks related to severity of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 191 (4): 1225- 1231

Bygbjerg IC, Svenson M, Theander TG, et al. Effect of antimalarial drugs on stimulation and interleukin 2 production of human lymphocytes. *Int J Immunopharmacol* 1987;9:513–9.

Calleja-Agius J, Jauniaux E, Pizzey AR, Muttukrishna S: Investigation of systemic inflammatory response in first trimester pregnancy failure. *Hum Reprod* 2012; 27:349–357.

Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, Croughan MS, Olney RS, Lammer EJ: Maternal progestin intake and risk of hypospadias. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:957–962.

Carmichael SL., Shaw GM., Ma C., et al.; National Birth Defects Prevention Study. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197 (6): 585. E1-7; discussion 683- 4, e1- 7.

Carp H, Dardik R, Lubetsky A, et al. Prevalence of circulating procoagulant microparticles in women with recurrent miscarriage: a casecontrolled study. *Hum Reprod.* 2004;19:191-195.

Carp H., Dolitzky M., Inbal A. (2003) Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriage and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost* 1 (3): 433- 438

Carp H: A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage. *Gynecol Endocrinol* 2015; 1:1–9.

Check JH. The use of heparin for preventing miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2012; 67: 326- 333

Christiansen OB, Larsen EC, Egerup P, Lunoe L, Egestad L, Nielsen HS: Intravenous immunoglobulin treatment for secondary recurrent miscarriage: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG* 2015; 122:500–508.

Christiansen OB. Epidemiology of recurrent pregnancy loss. In: Carp HJA (ed). *Recurrent Pregnancy Loss: Causes, Controversies and Treatment*. London: Informa Healthcare, 2007. pp. 1–13.

Clark DA, Chaouat G, Arck PC, Mittruecker HW, Levy GA: Cytokine-dependent abortion in CBA x DBA/2 mice is mediated by the procoagulant fgl2 prothrombinase [correction of prothombinase]. *J Immunol* 1998; 160:545–549.

Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, Whyte S, Greer IA, collaborators SPISS. 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

Coomarasamy Arri et al., (2019) A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. *N Engl J Med* 380:19, 1815-1824.

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.* 2018 Oct 25;131:1-6

Costedoat- Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P et al. Safety of hydroxchloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 48: 3207-11.

Coulam CB, Acacio B: Does immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births? *Am J Reprod Immunol* 2012; 67:296–304.

Da Fonseca EB., Bittar RE., Carvalho MH., Zugaib M. (2003) Prophylatic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double- blind study. *Am J Obstet Gynecol* 188: 419

Dan S, Wei W, Yichao S, Hongbo C, Shenmin Y, Jiexiong W, Hong L. Effect of prednisolone administration on patients with unexplained recurrent miscarriage and

in routine intracytoplasmic sperm injection: a metaanalysis. *Am J Reprod Immunol* 2015; 74: 89– 97.

De Carolis S, Salvi S, Botta A, Garofalo S, Garufi C, Ferrazzani S, De Carolis MP: The impact of primary Sjogren's syndrome on pregnancy outcome: our series and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2013; 13:103–107.

de Jong PG, Goddijn M, Middeldorp S. Antithrombotic therapy for pregnancy loss. *Hum Reprod Update* 2013, DOI: 10.1093/humupd/dmt019

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

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2008) Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen. Anwendung von Prostaglandinen in der Geburtshilfe. AWMF 015/ 031

Dimitrakakis C., Papageorgiou P., Papageorgiou I., et al.: absence of transplacental passage of low molecular weight heparin enoxapirin. *Haemostasis* 2000; 30: 243-8.

Dimitriadis E, White CA, Jones RL, Salamonsen LA: Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation. *Hum Reprod Update* 2005; 11:613–630.

Dizon-Townson D., Miller C., Sibai B., Spong CY., Thom E., Wendel G. Jr, Wenstrom K., Samuels P., Cotroneo MA., Moawad A., Sorokin Y., Meis P., Miodovnik M., O' Sullivan MJ., Conway D., Wapner RJ., Gabbe SG. (2005) The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol* 106: 517- 524

Dolitzky M, Inbal A, Segal Y, Weiss A, Brenner B, Carp H. A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2006;86:362-366.

Dudenhausen J. W. *Praktische Geburtshilfe mit geburtshilflichen Operationen*. Berlin: de Gruyter Verlag; 2008.

Eblen AC, Gercel-Taylor C, Shields LB, Sanfilippo JS, Nakajima ST, Taylor DD. Alterations in humoral immune responses associated with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2000;73:305–13.

Egerup P, Lindschou J, Gluud C, Christiansen OB. The effects of intravenous immunoglobulins in women with recurrent miscarriages: a systematic review of randomized trials with meta-analyses and trial sequential analyses including individual patient data. *PLoS ONE*. 2015;10: e0141588.

Elmahashi M, Elbareg A, Essadi F, Ashur B, 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.

El-Zibdeh MY: Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2005 Dec;97(5):431-4. Epub 2005 Oct 25.

Empson MB., Lassere M., Craig JC., Scott JR. (2012) Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev*

Eskes TK, Hein PR, Stolte LA, Kars-Villanueva EB, Crone A, Braaksma JT. Influence of dydrogesterone on the activity of the nonpregnant human uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1970;106:1235–44.

Faust Z, Laskarin G, Rukavina D, Szekeres-Bartho J. Progesterone-induced blocking factor inhibits degranulation of natural killer cells. *Am J Reprod Immunol* 1999;42:71–5.

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

Fleischmann RM, Iqbal I, Stern RL. Considerations with the use of biological therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2004;3:391–403.

Flood K, Peace A, Kent E, et al. Platelet reactivity and pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:281.e1-281.e5.

Franchimont D. Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: a good model to characterize new pathways of immuno-suppression for new treatment strategies. *Ann NY Acad Sci* 2004;1024: 124–137.

Friedler S., Margalioth EJ., Kafka I., Yaffe H. (1993) Incidence of postabortion intra-uterine adhesions evaluated by hysteroscopy - a prospective study. *Hum Reprod* 8: 442- 444

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

Garrido-Gimenez C., Alijotas-Reig J.: Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. *Postgrad Med J* 2015; 91: 151- 162.

Gnainsky Y, Granot I, Aldo PB, Barash A, Or Y, Schechtman E, Mor G, Dekel N. Local injury of the endometrium induces an inflammatory response that promotes successful implantation. *Fertil Steril* 2010;94: 2030–2036.

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: 757–62.

Graefe K. H., Lutz W., Bönisch H. *Duale Reihe-Pharmakologie & Toxikologie.* Würzburg/Bonn: Georg Thieme Verlag; 2016.

Graphou O, Chioti A, Pantazi A, Tsukoura C, Kontopoulou V, Guorgiadou E, Balafoutas C, Koussoulakos S, Margaritis LH, Varla-Leftherioti M: Effect of intravenous immunoglobulin treatment on the Th1/Th2 balance in women with recurrent spontaneous abortions. *Am J Reprod Immunol* 2003; 49:21–29.

Greer IA., Nelson-Piercy C.: Low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106: 401-7.

Greer JA. Antithrombotic therapy for recurrent miscarriage? *N Engl J Med.* 2010;362:17.

Grimbizis GF., Camus M., Tarlatzis BC., Bontis JN., Devroey P. (2001) Clinical implication of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 7: 161- 174

Gris JC, Mercier E., Quere I., Lavigne-Lissalde G., Cochery-Nouvellon E., Hoffet M., Ripart-Neveu S., Tailland ML., Dauzat M., Mares P. (2004) Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 103: 3695- 3699

Guerin LR, Moldenhauer LM, Prins JR, Bromfield JJ, Hayball JD, Robertson SA. Seminal fluid regulates accumulation of FOXP3+ regulatory T cells in the preimplantation mouse uterus through expanding the FOXP3+ cell pool and CCL19-mediated recruitment. *Biol Reprod* 2011; 85:397–408.

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

Guzeloglu-Kayisli O, Kayisli UA, Taylor HS: The role of growth factors and cytokines during implantation: endocrine and paracrine interactions. *Semin Reprod Med* 2009; 27:62–79

H. Ghasemnejad-berenji, M. Ghaffari Novin, M. Hajshafiha, H. Nazarian, S.M. Hashemi, B. Ilkhanizadeh, T. Ghasemnejad, S. Sadeghpour and M. Ghasemnejad-berenji, Immunomodulatory effects of hydroxychloroquine on Th1/Th2 balance in women with repeated implantation failure, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 10.1016/j.biopha.2018.08.027, 107, (1277-1285), (2018).

H.O. Critchley, R.L. Jones, R.G. Lea, T.A. Drudy, R.W. Kelly, A.R. Williams, D.T. Baird, Role of inflammatory mediators in human endometrium during progesterone withdrawal and early pregnancy, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84 (1999) 240–248.

Haas DM., Ramsey PS. (2009) Progesterone for preventing miscarriage.

Haga HJ, Gjesdal CG, Koksvik HS, Skomsvoll JF, Irgens LM, Ostensen M: Pregnancy outcome in patients with primary Sjogren's syndrome. a case-control study. *J Rheumatol* 2005; 32:1734–1736.

Hatasaka HH. Recurrent miscarriage: epidemiologic factors, definitions, and incidence. *Clin Obstet Gynecol.* 1994;37:625–34.

Hidalgo A, Suzano RC, Revuelta MP, Sanchez-Diaz C, Baamonde A, Cantabrana B. Calcium and depolarization-dependent effect of pregnenolone derivatives on uterine smooth muscle. *Gen Pharmacol* 1996;27:879–85.

Homar V., Grosek S., Battelino T.: High-dose Methylprednisolone in a pregnant woman with Crohn's disease and adrenal suppression in her newborn. *Neonatology* 2008; 94 (4): 306-9.

Hutton B, Sharma R, Fergusson D, Tinmouth A, Hebert P, Jamieson J, et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: a systematic review. *BJOG.* 2007;114:134–42.

- Ismail AM, Abbas AM, Ali MK, Amin AF. Periconceptional progesterone treatment in women with unexplained recurrent miscarriage: a randomized doubleblind placebo-controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31:388–94.
- J. Szekeres-Bartho, A. Barakonyi, B. Polgar, The role of  $\delta/\gamma$  T cells in progesterone-mediated immunomodulation during pregnancy a review, *Am. J. Reprod. Immunol.* 42 (1999) 44–48.
- J. Szekeres-Barto, T.G. Wegmann, A progesterone-dependant immunomodulatory protein alerts the Th1/Th2 balance, *J. Reprod. Immunol.* 31 (1996) 81–95.
- Jablonowska B, Selbing A, Palfi M, Ernerudh J, Kjellberg S, Lindton B. Prevention of recurrent spontaneous abortion by intravenous immunoglobulin: a double-blind placebo-controlled study. *Hum Reprod.* 1999;14:838–41.
- Jaffe R, Jauniaux E, Hustin J. Maternal circulation in the first trimester human placenta – myth or reality? *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:695-705.
- Jaffe R, Warsof SL. Transvaginal color Doppler imaging in the assessment of uteroplacental blood flow in the normal first-trimester pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:781-785.
- Jahaninejad T. Effectiveness of aspirin compared with heparin plus aspirin in recurrent pregnancy loss treatment: a quasi experimental study. *Iran J Reprod Med.* 2014;12:73-76.
- Jauniaux E, Farquharson R, Christiansen OB, Exalto N. Evidencebased guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2006;21:2216-2222.
- Jauniaux E, Gulbis B, Burton GJ. Physiological implications of the materno-fetal oxygen gradient in human early pregnancy. *Reprod Biomed Online.* 2003;7(2):250-253.
- Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod Update.* 2006;12:747-755.
- Jingzhi Guan QD, Qingsheng L, Xiaohu L, Shaofei Y. Comparison of aspirin combined with low-molecularweight heparin versus aspirin alone for habitual abortion: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9:17904–11.
- Johnson R, Charnley J. Hydroxychloroquine in prophylaxis of pulmonary embolism following hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1979;144:174–7.
- Joyce DA, Steer JH, Kloda A: Dexamethasone antagonizes IL-4 and IL-10 induced release of IL-1RA by monocytes but augments IL-4-, IL-10- and TG17- $\beta$ - induced suppression of TNF- $\alpha$  release. *J Interf Cytok Res* 1996; 16: 511-517.
- Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1:CD004734.
- Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, Mol BW, Folkeringa N, Nahuis M, Papatsonis DN, Büller HR, van der Veen F, Middeldorp S. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *The New England journal of medicine* 2010; 362:1586-1596

- Kaider AS, Kaider BD, Janowicz PB, Roussev RG. Immunodiagnostic evaluation in women with reproductive failure. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42: 335-346
- Kalinka J, Radwan M. The impact of dydrogesterone supplementation on serum cytokine profile in women with threatened abortion. *Am J Reprod Immunol* 2006;55:115–21.
- Kalkunte SS, Mselle TF, Norris WE, Wira CR, Sentman CL, Sharma S. 2009. Vascular endothelial growth factor C facilitates immune tolerance and endovascular activity of human uterine NK cells at the maternal-fetal interface. *Journal of Immunology* 182:4085–4092 DOI 10.4049/immunol.0803769.
- Kaplan YC, Ozsarfati J, Nickel C, Koren G. Reproductive outcomes following hydroxychloroquine use for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81:835-48
- Karalis K., Goodwin G., Majzoub JA. (1996) Cortisol blockade of progesterone: a possible molecular mechanism involved in the initiation of labour. *Nat Med* 2: 556-560
- Kaufmann P., Kingdom J. (1999) Development of the placenta and its circulation. In *Fetal medicine* (Hrsg) Rodeck CH., Whittle MJ. –London: Churchill Livingstone
- Keirse MJNC. (1990) Progesterone administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 97: 149
- Klinger G, Morad Y, Westall CA et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet* 2001; 258: 813-4.
- Koenig A, Norgard-Sumnicht K, Linhardt R, Varki A. 1998. Differential interactions of heparin and heparan sulfate glycosaminoglycans with the selectins. Implications for the use of unfractionated and low molecular weight heparins as therapeutic agents. *Journal of Clinical Investigation* 101:877–889 DOI 10.1172/JCI11509.
- 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
- Kovalevsky G., Gracia CR., Berlin JA., Sammel MD., Barnhart KT. (2004) Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta- analysis. *Arch Intern Med* 164 (5): 558- 563
- Kumar A, Begum N, Prasad S, Aggarwal S (2014) Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fert. Steril.* 102:1357-1363.
- Kurien BT, Scofield RH. Autoantibody determination in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Scandinavian journal of immunology* 2006; 64: 227-235
- Kurjak A, Kupesic S. Parallel Doppler assessment of yolk sac and intervillous circulation in normal pregnancy and missed abortion. *Placenta.* 1998;19:619-623.
- 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

- 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
- Lafyatis R, York M, Marshak-Rothstein A. Antimalarial agents: closing the gate on Toll-like receptors? *Arthritis Rheum.* 2006 Oct;54(10):3068-70.
- Laird, S., et al., 2016. Uterine natural killer cells and human fertility. Rcoq scientific impact paper number 53.
- Lash GE, Bulmer JN, Innes BA, Drury JA, Robson SC, Quenby S. Prednisolone treatment reduces endometrial spiral artery development in women with recurrent miscarriage. *Angiogenesis* 2011;14:523–532.
- Lash GE, Robson SC, Bulmer JN (2011) Functional role of uterine natural killer (uNK) cells in human early pregnancy deciduas. *Placenta* 31:S87–S92
- 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
- Lash, G.E., et al., 2016. Standardisation of uterine natural killer (unk) cell measurements in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. *J. Reprod. Immunol.* 116, 50–59.
- Le NT, Takei Y, Izawa-Ishizawa Y, et al. Identification of activators of ERK5 transcriptional activity by high-throughput screening and the role of endothelial ERK5 in vasoprotective effects induced by statins and antimalarial agents. *J Immunol* 2014;193:3803–15.
- Ledee N, Petitbarat M, Rahmati M, Dubanchet S, Chaouat G, Sandra O, Perrier-d'Hauterive S, Munaut C, Foidart JM: New pre-conception immune biomarkers for clinical practice: interleukin-18, interleukin-15 and TWEAK on the endometrial side, G-CSF on the follicular side. *J Reprod Immunol* 2011; 88:118–123.
- 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.
- Leitlinienprogramm: Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten. 2018
- Lepercq J., Conard J., Borel- Derlon A., et al.: Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaprin safety in 624 pregnancies. *BJOG* 2002; 108: 1134- 40.
- Lim KJ, Odukoya OA, Ajjan RA, Li TC, Weetman AP, Cooke ID: The role of T-helper cytokines in human reproduction. *Fertil Steril* 2000; 73:136–142
- Lüllmann H., Mohr K., Wehling M., Hein L. *Pharmakologie und Toxikologie.* Kiel/ Bonn/ Freiburg/ Mannheim: Georg Thieme Verlag; 2016.
- Lyll 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

Malassiné A, Frenco JL, Evain-Brion D. A comparison of placental development and endocrine functions between the human and mouse model. *Hum Reprod Update* 2003;9:531-9.

Marchetti T, Ruffatti A, Wuillemin C, de Moerloose P, Cohen M: Hydroxychloroquine restores trophoblast fusion affected by antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost* 2014; 12:910–920.

McIntire RH., Hunt SS. (2005) Antigen presenting cells HLA-G - a review. *Placenta* 26 (Suppl A): S104- S109

Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, Koopman MMW, van Pampus ECM, Hamulyak K, et al. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden. *Annals of Internal Medicine* 1999;130: 736–9.

Mekinian A, Costedoat-Chalumeau N, Masseau A, Botta A, Chudzinski A, Theulin A, Emmanuelli V, Hachulla E, De Carolis S, Revaux A, Nicaise P, Cornelis F, Subtil D, Montestruc F, Bucourt M, Chollet-Martin S, Carbillon L, Fain O: Chronic histiocytic intervillitis: outcome, associated diseases and treatment in a multicenter prospective study. *Autoimmunity* 2015; 48:40–45.

Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, Alijotas-Reig J, Ruffatti A, Levy P, Canti V, Bremme K, Bezanahary H, Bertero T, Dhote R, Maurier F, Andreoli L, Benbara A, Tigazin A, Carbillon L, Nicaise-Roland P, Tincani A, Fain O. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: Data from a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev.* 2015 ;14:498-502.

Mekinian A., Cohen J., Alijotas- Reig J., et al.: Unexplained recurrent miscarriage and recurrent implantation failure: is there a place for immunomodulation? *Am J Reprod Immunol* 2016; 76: 8-28

Meroni PL. Prevention & treatment of obstetrical complications in APS: Is hydroxychloroquine the Holy Grail we are looking for? *J Autoimmunity* 2016

Middeldorp S. (2007) Thrombophilia and pregnancy complications: cause or association? *J Thromb Haemost* 5 (Suppl 1): 276- 282

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Moffet-King A. (2002) Natural killer cells and pregnancy. *Natl Rev Immunol* 2: 656- 663

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.

Motta M, Tincani A, Faden D et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol* 2005; 25: 86-9.

Mulligan ML., Felton SK., Riek AE., Bernal-Mizrachi C. (2010) Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol* 202: 429.e1-429.e9

Murphy K., Weaver C. Janeway Immunologie. St. Louis/ Birmingham: Springer Verlag; 2018.

Nader HB, Chavante SF, dos-Santos EA, Oliveira TW, de-Paiva JF, Jeronimo SM, Medeiros GF, de-Abreu LR, Leite EL, de-Sousa-Filho JF, Castro RA, Toma L, Tersariol IL, Porcionatto MA, Dietrich CP. 1999. Heparan sulfates and heparins: similar compounds performing the same functions in vertebrates and invertebrates? *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 32:529–538 DOI 10.1590/S0100-879X1999000500005.

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.

Nakashima A, Shima T, Inada K, Ito M, Saito S. The balance of the immune system between T cells and NK Cells in miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2012; 67: 304–310

Nazari Z, Ghaffari J, Ebadi A. Comparison of the effect of aspirin and heparin with or without intravenous immunoglobulin in treatment of recurrent abortion with unknown etiology: A clinical study. *J Nat Sci Biol Med.* 2015;6(Suppl 1): S17–21.

Norwitz ER, Schust DJ, Fisher SJ. 2001. Implantation and the survival of early pregnancy. *New England Journal of Medicine* 345:1400–1408 DOI 10.1056/NEJMra000763.

Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Bmj* 2000; 320: 1708-1712

Oren D., Nulman I., Makhija M., Ito S., Koren G. (2004) Using corticosteroids during pregnancy. Are topical, inhaled, or systemic agents associated with risk? *Can Fam Physician* 50: 1083- 1085

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

Ota K, Dambaeva S, Kim MW, Han AR, Fukui A, Gilman-Sachs A, Beaman K, Kwak-Kim J. 1,25-Dihydroxy-vitamin D3 regulates NK-cell cytotoxicity, cytokine secretion, and degranulation in women with recurrent pregnancy losses. *Eur J Immunol* 2015; 45: 3188-3199

P.Y. Liang, B. Yin, J. Cai, X.D. Hu, C. Song, T.H. Wu, J. Zhao, G.G. Li, Y. Zeng, Increased circulating Th1/Th2 ratios but not other lymphocyte subsets during controlled ovarian stimulation are linked to subsequent implantation failure after transfer of in vitro fertilized embryos, *Am. J. Reprod. Immunol.* 73 (1) (2015) 12–21.

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.

Pasquier E, de Saint-Martin L, Marhic G, et al. Hydroxychloroquine for prevention of recurrent miscarriage: study protocol for a multicentre randomised placebo-controlled trial BBQ study. *BMJ Open* 2019;9:e025649. doi:10.1136/bmjopen-2018-025649

Petri M. Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematoses and in antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13:77-80

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.

Plaks V, Birnberg T, Berkutzi T, Sela S, BenYashar A, Kalchenko V, Mor G, Keshet E, Dekel N, Neeman M, Jung S: Uterine DCs are crucial for decidua formation during embryo implantation in mice. *J Clin Invest* 2008; 118:3954–3965.

Pollard JW. Trophic macrophages in development and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9:259–270.

Poujade O., Grossetti A., Mougél L., Ceccaldi PF., Ducarme G., Luton D. (2011) Risk of synechiae following uterine compression sutures in the management of major postpartum haemorrhage. *BJOG* 118: 433- 439

Priori R, Gattamelata A, Modesti M, Colafrancesco S, Frisenda S, Minniti A, Framarino-dei-Malatesta M, Maset M, Quartuccio L, De Vita S, Bartoloni E, Alunno A, Gerli R, Strigini F, Baldini C, Tani C, Mosca M, Bombardieri S, Valesini G: Outcome of pregnancy in Italian patients with primary Sjogren syndrome. *J Rheumatol* 2015; 40:1143–1147

Quaranta M, Erez O, Mastrolia SA, Koifman A, Leron E, Eshkoli T, Mazor M, Holcberg G: The physiologic and therapeutic role of heparin in implantation and placentation. *PeerJ* 2015; 3:e691.

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

Quenby S, Farquharson R, Young M, Vince G: Successful pregnancy outcome following 19 consecutive miscarriages: case report. *Hum Reprod* 2003; 18:2562–2564.

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

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

R.G. Lea, D.A. Clark, Macrophages and migratory cells in endometrium relevant to implantation *Bailliere's, Clin. Obstet. Gynaecol.* 5 (1991) 25–59.

Raghupathy R, Al Mutawa E, Makhseed M, Azizieh F, Szekeres-Bartho J. Modulation of cytokine production by dydrogesterone in lymphocytes from women with recurrent miscarriage. *Brit J Obst Gynecol* 2005;112: 1096–101.

Raghupathy R, Al-Mutawa E, Al-Azemi M, Makhseed M, Azizieh F, Szekeres-Bartho J: Progesterone-induced blocking factor (PIBF) modulates cytokine production by lymphocytes from women with recurrent miscarriage or preterm delivery. *J Reprod Immunol* 2009; 80:91–99.

- Raghupathy R, Kalinka J. Cytokine imbalance in pregnancy complications and its modulation. *Front Biosci* 2008;13:985–94.
- Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F, Hassan N, Al-Azemi M, Al-Shamali E. Maternal Th1- and Th2-type reactivity to placental antigens in normal human pregnancy and unexplained recurrent spontaneous abortions. *Cell Immunol* 1999;196:122–30.
- Rai R, Beckos M, Baxter N, Chilcott I, Regan L. Recurrent miscarriage – an aspirin a day? *Hum Reprod.* 2000; 15: 2220-2223.
- Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006; 368: 601–11.
- Rai R. Is miscarriage a coagulopathy? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003; 15: 265-268.
- Rasmak Roepke E, Hellgren M, Hjertberg R, Blomqvist L, Matthiesen L, Henic E, et al. Treatment efficacy for idiopathic recurrent pregnancy loss – a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018; 97:921–941.
- Red-Horse K, Zhou Y, Genbacev O, Prakobphol A, Foulk R, McMaster M, Fisher SJ. 2004. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *Journal of Clinical Investigation* 114:744–754 DOI 10.1172/JCI200422991.
- Redman CW., Sargent (2010) Immunology of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 63: 534- 543
- Rey E., Kahn SR., David M., Shrier I. (2003) Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta- analysis. *Lancet* 361: 901- 908
- Reznikoff-Etievant MF, Cayol V, Zou GM, et al. Habitual abortions in 678 healthy patients: investigation and prevention. *Hum Reprod.* 1999;14(8):2106–9.
- Robb L., Li R., Hartley L., Nandurkar HH., Koentgen F., Begley CG. (1998) Infertility in female mice lacking the receptor for interleukin 11 is due to a defective uterine response to implantation. *Nat Me* 4: 303- 308
- Robertson SA, Jin M, Yu D, Moldenhauer LM, Davies MJ, Hull ML, et al. Corticosteroid therapy in assisted reproduction - immune suppression is a faulty premise. *Hum Reprod.* (2016) 31:2164–73. 10.1093/humrep/dew186
- Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP, Martinelli I, Rey É, 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, Group L-M-WHfP-MPCS. 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
- Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA: Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:20–28.
- Rumack CM, Guggenheim MA, Rumack BH et al. Neonatal intracranial hemorrhage and maternal use of aspirin. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 52-6.
- Rushton D. Placental pathology in spontaneous miscarriage. In: Sharp F, Beard RW, eds. *Early Pregnancy Loss*. London, UK: Springer; 1988:149-57.

- Saccone G, Schoen C, Franasiak JM, Scott RT, Berghellea 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 Feb;107(2):430-438
- Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA: FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nat Rev Immunol* 2010; 10:490–500.
- Sasaki Y, Sakai M, Miyazaki S, Higuma S, Shiozaki A, Saito S. Decidual and peripheral blood CD4+ CD25+ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases. *Mol Hum Reprod* 2004; 10:347–353.
- Schaefer C., Spielmann H., Vetter K., Weber-Schöndorfer C. *Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit*. München: Elsevier Verlag; 2012.
- Schleussner E, Kamin G, Seliger G, Rogenhofer N, Ebner S, Toth B, Schenk M, Henes M, Bohlmann MK, Fischer T, Brosteanu O, Bauersachs R, Petroff D: Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme. *Ann Intern Med* 2015; 162:601–609.
- Schmidt-Tanguy A, Voswinkel J, Henrion D, et al. Antithrombotic effects of hydroxychloroquine in primary antiphospholipid syndrome patients. *J Thromb Haemost* 2013;11:n/a–9.
- Schneider H., Husslein P., Schneider K. T. M. *Die Geburtshilfe*. Berlin/Heidelberg: Springer Verlag; 2016.
- Schumacher A, Zenclussen AC: Regulatory T cells: regulators of life. *Am J Reprod Immunol* 2014; 72:158–170.
- Scott RE, Greenwood SL, Hayes DJL, Baker BC, Jones RL, Heazell AEP, Effects of hydroxychloroquine on the human placenta-findings from in vitro experimental data and a systemic review. 2019
- Shaaban, Abbas, Zahran, Fathalla, Anana, Salman. (2016). Low-molecular-weight Heparin for the treatment of unexplained recurrent miscarriage with negative antiphospholipid antibodies: a randomized controlled trial. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2017, Vol. 23(6) 567-572
- Shimada S, Kato EH, Morikawa M, Iwabuchi K, Nishida R, Kishi R, Onoé 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
- Silver RKY, MacGregor SN, Sholl JS, Hobart JM, Neerhof MG, Ragain A: Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in treatment of anticardiolipin antibody- positive obstetric patients. *Am J Obset Gynecol* 1993; 169: 1411- 1417.
- Skinner MP, Lucas CM, Burns GF, Chesterman CN, Berndt MC. 1991. GMP-140 binding to neutrophils is inhibited by sulfated glycans. *Journal of Biological Chemistry* 266:5371–5374.
- Sotiriadis A., Makrigrannakis A., Stefos T., Paraskevaidis E., Kalantaridou SN. (2007) Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 109: 1146- 1155

- Stauber M., Weyerstahl T. Duale Reihe - Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007.
- Stephenson MD, Kutteh WH, Purkiss S, Librach C, Schultz P, Houlihan E, et al. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod.* 2010;25:2203–9.
- Stevenson JL, Choi SH, Varki A. 2005. Differential metastasis inhibition by clinically relevant levels of heparins-correlation with selectin inhibition, not antithrombotic activity. *Clinical Cancer Research* 11:7003–7111 DOI 10.1158/1078-0432.CCR-05-1131.
- Stovall TG, Ling FW, Carson SA, Buster JE. Serum progesterone and uterine curettage in differential diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1992;57:456-7.
- Stray-Pedersen B., Stray-Pedersen S. (1984) Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 148: 140- 146
- Sullivan AE., Silver RM., LaCoursiere DY., Porter TF., Branch DW. (2004) Recurrent fetal aneuploidy and recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol* 104 (4): 784-788
- Szekeres-Bartho J, Brakonyi A, Polgar B, et al. The role of gamma/delta T cells in progesterone-mediated immunomodulation during pregnancy: a review. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42:44-8.
- Szekeres-Bartho J, Par G, Dombay GY, Smart YC, Volgyi Z. The anti-abortion effect of PIBF in mice is manifested by modulating NK activity. *Cell Immunol* 1997;177:194–9.
- T.-T. Tang, L.-L. Lv, M.-M. Pan, Y. Wen, B. Wang, Z.-L. Li, M. Wu, F.-M. Wang, S.D. Crowley, B.-C. Liu, Hydroxychloroquine attenuates renal ischemia/reperfusion injury by inhibiting cathepsin mediated NLRP3 inflammasome activation, *Cell Death Dis.* 9 (3) (2018) 351.
- Tang AW, Alfirevic Z, Turner MA, Drury J, Quenby S: Prednisolone Trial: study protocol for a randomised controlled trial of prednisolone for women with idiopathic recurrent miscarriage and raised levels of uterine natural killer (uNK) cells in the endometrium. *Trials* 2009; 10:102.
- 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
- 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
- Thum MY, Haskaran SB, Bansal AS, Shehata H, Ford B, Sumar N, Abdallah HI (2005) Simple enumerations of peripheral blood natural killer (CD56+ NK) cells, B cells and T cells have no predictive value in IVF treatment outcome. *Hum Reprod* 20:1272–1276
- Tilburgs T, Scherjon SA, van der Mast BJ, Haasnoot GW, Versteeg VD, Voort-Maarschalk M, Roelen DL, van Rood JJ, Claas FH. Fetal-maternal HLA-C mismatch

is associated with decidual T cell activation and induction of functional T regulatory cells. *J Reprod Immunol* 2009; 82: 148–157.

Tong L, Wei X. Meta-analysis of aspirin-heparin therapy for unexplained recurrent miscarriage. *Chin Med Sci J*. 2016; 31: 239–46.

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

Tuckerman E, Mariee N, Prakash A, Li TC, Laird S: Uterine natural killer cells in peri-implantation endometrium from women with repeated implantation failure after IVF. *J Reprod Immunol* 2010; 87:60–66.

Tulppala M, Marttunen M, Söderström-Anttila V, et al. Low-dose aspirin in prevention of miscarriage on women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: effect of prostacyclin and thromboxane A2 production. *Hum Reprod*. 1997;12:1567-1572.

Uhl B. *Gynäkologie und Geburtshilfe compact*. Dinslaken: Thieme Verlag; 2017.

Virdis A, Tani C, Duranti E, et al. Early treatment with hydroxychloroquine prevents the development of endothelial dysfunction in a murine model of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2015;17:277.

Vissenberg R, van den Boogaard E, van Wely M, van der Post JA, Fliers E, Bisschop PH, Goddijn M: Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2012; 18:360–373

Wallace DJ. Does hydroxychloroquine sulfate prevent clot formation in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 1987;30:1435–6.

Wang WJ, Hao CF, Yi L, Yin GJ, Bao SH, Qiu LH, Lin QD: Increased prevalence of T helper 17 (Th17) cells in peripheral blood and decidua in unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *J Reprod Immunol* 2010; 84:164–170.

Warren JE., Silver RM. (2009) Genetic of pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 51: 84- 95

Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. 1993. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunology Today* 14:353–356 DOI 10.1016/0167-5699(93)90235-D.

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(1):8–16.

Wu XX, Guller S, Rand JH: Hydroxychloroquine reduces binding of antiphospholipid antibodies to syncytiotrophoblasts and restores annexin A5 expression. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(576): e577– 514.

Yovel G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S (2001) The effects of sex, menstrual cycle, and oral contraceptives on the number and activity of natural killer cells. *Gynecol Oncol* 81:254–262

Yuksel H, Kayatas S, Boza AT, Api M, Ertekin AA, Cam C. Low molecular weight heparin in unexplained recurrent miscarriage. *Pak J Med Sci* 2014;30(6):1232-1237.

Zahran, Kamal & Abd El Aal, Diaa Eldeen & S. Kamel, Hassan & I. Samy, Enas & Ismail, Alaa & Abbas, Ahmed. (2016). A combination treatment of folic acid, aspirin, doxycycline and progesterone for women with recurrent early pregnancy loss; Hospital based study. Middle East Fertility Society Journal. 21. 22-26. 10.1016/j.mefs.2015.07.001.

Zakar T., Hertelendy F. (2007) Progesterone withdrawal: key to parturition. Am J Obstet Gynecol 196: 289- 296

Zong, S. et al. Dysregulated expression of IDO may cause unexplained recurrent spontaneous abortion through suppression of trophoblast cell proliferation and migration. Sci. Rep. 6, 19916; doi: 10.1038/srep19916 (2016).