

Leitlinienprogramm

Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



Österreichische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)



Schweizerische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)



Früher Schwangerschaftsverlust im 1. Trimenon

AWMF-Registernummer

015/076

Leitlinienklasse

S2k

Stand

August 2024

Version

1.0

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



Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------|---|----|
| I. | VORWORT | 8 |
| II. | LEITLINIENINFORMATIONEN..... | 9 |
| | TEMPLATE-VERSION..... | 9 |
| | HERAUSGEBER..... | 9 |
| | LEITLINIENKOORDINATOR / ANSPRECHPARTNER | 11 |
| | LEITLINIENGRUPPE | 12 |
| | LEITLINIENKOMMISSION | 16 |
| | FINANZIERUNG | 20 |
| | PUBLIKATION | 20 |
| | ZITIERWEISE..... | 20 |
| | LEITLINIENDOKUMENTE..... | 20 |
| | URHEBERRECHT | 21 |
| | BESONDERER HINWEIS..... | 22 |
| III. | LEITLINIENVERWENDUNG..... | 23 |
| | BEGRÜNDUNG FÜR DIE AUSWAHL DES LEITLINIENTHEMAS..... | 23 |
| | FRAGESTELLUNG UND ZIELE..... | 23 |
| | VERSORGUNGSBEREICH | 23 |
| | PATIENTENINNENZIELGRUPPE | 23 |
| | ANWENDERZIELGRUPPE / ADRESSATEN..... | 24 |
| | EXTERNE BEGUTACHTUNG..... | 25 |
| | VERABSCHIEDUNG UND GÜLTIGKEITSDAUER | 25 |
| | ÜBERARBEITUNG UND AKTUALISIERUNG..... | 25 |
| | LEITLINIENIMPLEMENTIERUNG | 27 |
| IV. | METHODIK | 27 |
| | GRUNDLAGEN..... | 27 |
| | EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG..... | 28 |
| | STATEMENTS..... | 29 |
| | KONSENSFINDUNG –UND KONSENSSTÄRKE..... | 30 |
| | EXPERTENKONSENS..... | 30 |
| | LEITLINIENREPORT | 31 |
| | DARLEGUNG VON INTERESSEN UND UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN..... | 33 |
| 1 | EINLEITUNG..... | 63 |
| 1.1 | DEFINITION GESTÖRTE FRÜHSCHWANGERSCHAFT..... | 63 |
| 1.2 | ABORTFORMEN..... | 64 |
| 1.3 | DEFINITION EKTOPE SCHWANGERSCHAFT | 65 |
| 1.4 | INZIDENZ DER GESTÖRTEN FRÜHSCHWANGERSCHAFT UND EPIDEMIOLOGIE..... | 65 |

| | | |
|----------|--|-----|
| 1.5 | ÄTIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN | 65 |
| 2 | SCHWANGERSCHAFT UNKLARER LOKALISATION..... | 67 |
| 2.1 | DEFINITION | 67 |
| 2.2 | SCHWANGERSCHAFT UNKLARER LOKALISATION | 67 |
| 2.2.1 | Klinische Diagnostik | 67 |
| 2.2.2 | Labordiagnostik..... | 68 |
| 2.2.3 | Entscheidungsalgorithmen | 69 |
| 3 | FEHLGEBURT/ABORTGESCHEHEN | 73 |
| 3.1 | MAßNAHMEN VOR BEHANDLUNGSBEGINN..... | 73 |
| 3.1.1 | Ärztliche Maßnahmen | 73 |
| 3.1.1.1 | Ultraschalluntersuchung..... | 75 |
| 3.1.1.2 | Individuelle Beratung über relevante Risiken und Entscheidungsfindung..... | 76 |
| 3.1.1.3 | Folgen für Fertilität und nachfolgende Schwangerschaften | 76 |
| 3.2 | THERAPIEOPTIONEN | 77 |
| 3.2.1 | Abwartendes Vorgehen..... | 77 |
| 3.2.2 | Risikoaufklärung gegenüber operativem und medikamentösem Vorgehen.... | 78 |
| 3.2.2.1 | Kontraindikationen..... | 79 |
| 3.2.2.2 | Schmerzmanagement | 80 |
| 3.2.2.3 | Aufklärung über Blutung, Notwendigkeit Medikamentengaben, Operationsnotwendigkeit | 81 |
| 3.2.3 | Management von Komplikationen..... | 82 |
| 3.2.4 | Erfolgskontrolle exklusive β -hCG- und andere Laborwerte | 83 |
| 3.2.5 | Anti-D- Immunglobulin-Gabe nach Spontanabort..... | 84 |
| 3.2.6 | Verhaltensempfehlungen für die Patientin | 86 |
| 3.2.7 | Medikamentöse Aborteinleitung | 87 |
| 3.2.7.1 | Ort und Art der Durchführung | 87 |
| 3.2.7.2 | Dosierung, Intervall, Applikationsform der Medikamente | 88 |
| 3.2.7.3 | Anwendung von Misoprostol u.a. Prostaglandinpräparaten bei Patientinnen nach vorausgegangener Uterusoperation | 89 |
| 3.2.7.4 | Risikoaufklärung gegenüber abwartendem und operativem Vorgehen | 90 |
| 3.2.7.5 | Nebenwirkungsmanagement..... | 91 |
| 3.2.7.6 | Antibiotikaphylaxe | 92 |
| 3.2.7.7 | Kontraindikationen..... | 93 |
| 3.2.7.8 | Schmerzmanagement | 94 |
| 3.2.7.9 | Management von Komplikationen | 95 |
| 3.2.7.10 | Nachuntersuchung nach erfolgter Fehlgeburt | 97 |
| 3.2.7.11 | Verhaltensempfehlungen..... | 97 |
| 3.2.7.12 | Anti-D-Immunglobulin-Gabe..... | 98 |
| 3.2.8 | Operatives Vorgehen - Abortkürettage | 100 |
| 3.2.8.1 | Risikoaufklärung gegenüber abwartendem und operativem Vorgehen | 100 |
| 3.2.8.2 | Präoperatives Zervixpriming | 100 |
| 3.2.8.3 | Antibiotikaphylaxe | 102 |
| 3.2.8.4 | Operationsaufklärung | 102 |
| 3.2.8.5 | Methodenauswahl und Technik | 103 |
| 3.2.8.6 | Intraoperative Ultraschallkontrolle | 103 |
| 3.2.8.7 | Anästhesieverfahren und -aufklärung | 104 |
| 3.2.8.8 | Stationär/ambulant | 104 |
| 3.2.8.9 | Anti- RhD- Prophylaxe | 106 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 3.2.8.10 | Maßnahmen zur Vermeidung und zum Management von Komplikationen | 107 |
| 3.2.8.11 | Histopathologische Untersuchung des Abradatgewebes | 109 |
| 3.2.8.12 | Verhaltensempfehlungen für die Patientin | 123 |
| 4 | SONDERSITUATIONEN | 126 |
| 4.1 | ABORTUS IMMINENS | 126 |
| 4.2 | VORGEHEN BEI PRIMÄR INKOMPLETTEN SPONTANABORT | 127 |
| 4.3 | VORGEHEN BEIM SEPTISCHEN ABORT | 130 |
| 4.4 | VORGEHEN BEI HETEROTOPER GRAVIDITÄT | 132 |
| 5 | FOLGESCHWANGERSCHAFT NACH EINEM ABORT IM ERSTEN TRIMENON | 133 |
| 6 | EKTOPE SCHWANGERSCHAFT | 134 |
| 6.1 | KLINISCHE SYMPTOMATIK | 134 |
| 6.1.1 | Labordiagnostik/ biochemische Diagnostik | 136 |
| 6.1.2 | Ultraschalldiagnostik | 140 |
| 6.2 | KLINISCHE SITUATIONEN, DIE EIN SOFORTIGES HANDELN ERFORDERN | 141 |
| 6.3 | ABWARTENDES VORGEHEN BEI VERDACHT AUF EKTOPE SCHWANGERSCHAFT | 142 |
| 6.3.1 | Risikoaufklärung abwartendes Vorgehen vs. MTX vs. Operation | 142 |
| 6.3.2 | Auswirkungen auf die zukünftige Fertilität | 143 |
| 6.3.3 | Voraussetzungen und Kontraindikationen für ein abwartendes Vorgehen bei ektoper Schwangerschaft | 144 |
| 6.3.4 | Kontrollintervall für β -hCG-Bestimmungen und Ultraschalluntersuchungen | 145 |
| 6.3.5 | Operationsindikationen beim abwartenden Vorgehen | 146 |
| 6.3.6 | Anti-D-Prophylaxe | 147 |
| 6.4 | MEDIKAMENTÖSE THERAPIE | 149 |
| 6.4.1 | Kontraindikationen | 149 |
| 6.4.2 | Kontrollintervall für β -hCG-Bestimmung und Ultraschalluntersuchungen | 149 |
| 6.4.3 | Methotrexat und off label use-Aufklärung | 150 |
| 6.4.4 | Stationäre bzw. ambulante Betreuung | 155 |
| 6.4.4.1 | Indikation zum operativen Management bei Verdacht auf eine ektope Gravidität | 156 |
| 6.4.4.2 | Indikation zur Anti-D-Prophylaxe bei Rhesus-negativen Frauen | 156 |
| 7 | OPERATIVE BEHANDLUNG | 157 |
| 7.1 | OPERATIVES VORGEHEN BEI TUBARGRAVIDITÄT | 157 |
| 7.1.1 | Technische Aspekte der Operation | 157 |
| 7.1.2 | Peri- und postoperatives Management | 158 |
| 7.2 | VORGEHEN BEI SELTENEN FORMEN DER EKTOPEN SCHWANGERSCHAFT | 159 |
| 7.2.1 | Zervikalgravidität | 159 |
| 7.2.1.1 | Definition | 159 |
| 7.2.1.2 | Epidemiologie | 160 |
| 7.2.1.3 | Spezifische Risiken | 160 |
| 7.2.1.4 | Symptome | 160 |
| 7.2.1.5 | Diagnostik | 160 |
| 7.2.1.6 | Therapeutisches Vorgehen | 161 |
| 7.2.2 | Schwangerschaft in der Sectionarbe | 162 |
| 7.2.2.1 | Definition | 162 |
| 7.2.2.2 | Epidemiologie | 162 |

| | | |
|--------------|--|------------|
| 7.2.2.3 | Spezifische Risiken..... | 163 |
| 7.2.2.4 | Diagnostik..... | 163 |
| 7.2.2.5 | Therapie..... | 163 |
| 7.2.3 | Cornuale Schwangerschaft | 165 |
| 7.2.3.1 | Definition | 165 |
| 7.2.3.2 | Sonographische Diagnostik..... | 165 |
| 7.2.3.3 | Häufigkeit und Schwangerschaftsausgang | 165 |
| 7.2.3.4 | Operative Therapie..... | 166 |
| 7.2.3.5 | Medikamentöse Therapie | 166 |
| 7.2.4 | Interstitielle ektope Schwangerschaften | 167 |
| 7.2.4.1 | Häufigkeit | 167 |
| 7.2.4.2 | Sonographische Diagnostik..... | 167 |
| 7.2.4.3 | Therapeutisches Vorgehen..... | 167 |
| 7.2.4.4 | Medikamentöse Therapie | 167 |
| 7.2.5 | Ovargravidität..... | 168 |
| 7.2.5.1 | Definition | 168 |
| 7.2.5.2 | Epidemiologie | 169 |
| 7.2.5.3 | Risiken..... | 169 |
| 7.2.5.4 | Diagnostik..... | 169 |
| 7.2.5.5 | Therapie | 169 |
| 7.2.6 | Abdominalgravidität..... | 170 |
| 7.2.6.1 | Definition und Häufigkeit | 170 |
| 7.2.6.2 | Pathogenese | 170 |
| 7.2.6.3 | Symptomatik..... | 171 |
| 7.2.6.4 | Diagnostik..... | 171 |
| 7.2.6.5 | Therapieoptionen inkl. „Plazentamanagement“ | 171 |
| 7.2.6.6 | Austragen einer Abdominalgravidität..... | 172 |
| 8 | PSYCHISCHE ASPEKTE BEI FRÜHEM SCHWANGERSCHAFTSVERLUST | 173 |
| 8.1 | EINLEITUNG | 173 |
| 8.2 | PROFESSIONELLER UMGANG MIT TRAUERREAKTIONEN NACH FRÜHEM SCHWANGERSCHAFTSVERLUST..... | 174 |
| 8.3 | VULNERABLE GRUPPEN MIT SPEZIFISCHEN BEDÜRFNISSEN UND BETREUUNGSANFORDERUNGEN | 175 |
| 8.3.1 | Sprach- und Verständigungsprobleme | 176 |
| 8.3.2 | Kognitive Einschränkungen oder Behinderungen | 176 |
| 8.3.3 | Physische Erkrankungen..... | 176 |
| 8.3.4 | Psychische Erkrankungen..... | 176 |
| 8.3.5 | Minderjährige..... | 177 |
| 8.3.6 | Verdacht auf Gewalt in der Partnerschaft und/oder eine entsprechende Anamnese | 177 |
| 8.3.7 | Habituelle Abortneigung/ wiederholte Spontanaborte | 177 |
| 8.4 | RISIKOGRUPPEN MIT BESONDEREM BETREUUNGSBEDARF | 178 |
| 8.4.1 | Frauen mit bzw. nach einer Fehlgeburt..... | 178 |
| 8.4.1.1 | Risikofaktoren | 178 |
| 8.4.1.2 | Schutzfaktoren | 179 |
| 8.4.2 | Frauen mit bzw. nach einer ektope Schwangerschaft | 179 |
| 8.5 | EINFLUSS EINES FRÜHEN SCHWANGERSCHAFTSVERLUSTES AUF PARTNERSCHAFT UND SEXUALITÄT..... | 182 |

| | | |
|-------|-----------------------------|-----|
| 8.5.1 | Abschiedsrituale..... | 183 |
| 8.6 | UNTERSTÜTZUNGSANGEBOTE..... | 183 |
| V. | ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 185 |
| VI. | TABELLENVERZEICHNIS..... | 186 |
| VII. | LITERATURVERZEICHNIS..... | 187 |

I. Vorwort

Bei der Betreuung und Behandlung von Patientinnen mit einem frühen Schwangerschaftsverlust (Abortgeschehen, ektoper Schwangerschaft) wird vom ärztlichen und vom pflegerischen Personal, wie bei anderen Krankheitsbildern auch, ein einfühlsames Eingehen auf die individuelle psychische Situation der Patientin erwartet. In der gleichen klinischen Situation können Patientinnen unterschiedliche Vorstellungen über das für sie richtige Vorgehen haben. Das Eingehen auf diese Wünsche setzt voraus, dass es sich nicht um eine lebensbedrohliche Situation handelt, worauf die Betroffene ggf. ausdrücklich hinzuweisen ist. Die Behandlungsempfehlungen haben sich an den medizinischen Notwendigkeiten zu orientieren. Dabei ist zu beachten, dass die Patientin mit dem Erleben der Verlustsituation noch lange umgehen muss.

Betroffene Frauen haben vor, während und nach einer Fehlgeburt Anspruch auf die Begleitung durch eine Hebamme (Hebammen-Vergütungsvereinbarung (Anlage 1.3 Vergütungsverzeichnis zum Vertrag nach § 134a SGB V; 1.5.2 (gkv-spitzenverband.de))).

II. Leitlinieninformationen

Template-Version

Version 2024-07-01

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaften

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

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften

Jägerstr. 58-60

D-10117 Berlin

Telefon: +49 (0) 30-5148 83340

Telefax: +49 (0) 30-5148 83344

info@dggg.de

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

Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

c/o S12! studio12 gmbh

Kaiser Josef Straße 9

6020 Innsbruck

oeggg@oeggg.at

<http://www.oeggg.at>

Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

Gynécologie Suisse SGGG

Altenbergstraße 29

Postfach 6

CH-3000 Bern 8

sekretariat@sggg.ch

<http://www.sggg.ch/>

In Repräsentanz durch die Präsidentin der DGGG

Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Gynäkologie

Martinistraße 52

D-20251 Hamburg

In Repräsentanz durch den Präsidenten der SGGG

Prof. Dr. med. Michael Müller

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Theodor-Kocher-Haus

Friedbühlstrasse 19

CH-3010 Bern

In Repräsentanz durch die Präsidentin der OEGGG

Prof. Dr. Bettina Toth

Univ. Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Department Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck

Anichstraße 35

A-6020 Innsbruck

Leitlinienkoordinator / Ansprechpartner

Der hier genannte Koordinator hat maßgeblich zu der Leitlinienplanung, -organisation, -anmeldung, -entwicklung, -redaktion, -implementierung und -evaluierung und -publikation beigetragen.

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

Prof. Dr. med. Matthias David

Klinik für Gynäkologie, Campus Virchow-Klinikum, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Augustenburger Platz 1

D-13353 Berlin

Telefon: +49 (0) 30 / 450664033

Fax: +49 (0) 30 / 450564904

matthias.david@charite.de

www.frauenklinik.charite.de

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

Leitliniengruppe

Tabelle 1: Federführende und/oder koordinierende Leitlinienautoren:

| Autor | AWMF-Fachgesellschaft |
|-------------------------------|--|
| Prof. Dr. med. Matthias David | Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) |
| Prof. Dr. med. Sven Becker | Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) |

Die folgenden Fachgesellschaften / Arbeitsgemeinschaften / Organisation / Vereine haben Interesse an der Mitwirkung bei der Erstellung des Leitlinientextes und der Teilnahme an der Konsensuskonferenz bekundet und Vertreter für die Konsensuskonferenz benannt:

Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe (alphabetisch geordnet)

| DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein |
|---|
| Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF) |
| Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) |
| DGGG – Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Endoskopie (AGE) |
| DGGG – Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGG) |
| DGGG – Arbeitsgemeinschaft für Ultraschall Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe (ARGUS) |
| DGGG – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V. (DGGEF) |
| DGGG – Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V. (DGPFPG) |
| DGGG – Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin e.V. (DGRM) |
| Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM) |
| Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP) |
| Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL) |
| Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH) |
| Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) |

**DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/
AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/
Organisation/Verein**

Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

Die Moderation des strukturellen Konsensverfahrens wurde dankenswerterweise von Frau Dipl.-Biol. Simone Witzel (AWMF-zertifizierte Leitlinienberaterin/-moderatorin) übernommen.

Tabelle 3: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Patientenzielgruppe

| Organisation |
|-----------------------------|
| Onlineforum fehlgeburt.info |

Tabelle 4: beteiligte Leitlinienautoren/innen (alphabetisch geordnet):

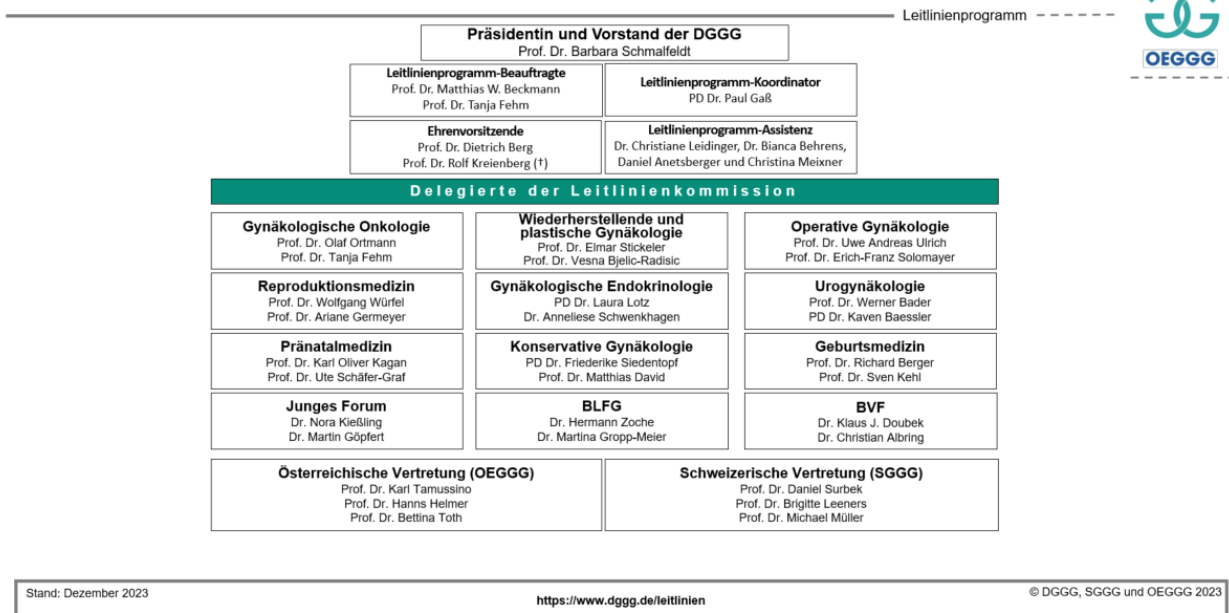
| Autor/in Mandatsträger/in | DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein |
|---|--|
| Prof. Dr. med. Nicolas von Ahsen | DGKL |
| Prof. Dr. Ibrahim Alkatout, M.A., MaHM | AGE |
| Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Franz Bahlmann | ARGUS |
| Prof. Dr. med. Sven Becker | AGE |
| Dr. med. univ. Anne-Sophie Braun | OEGGG |
| Prof. Dr. med. Matthias David | DGGG |
| Dr. med. Filiz Markfeld-Erol | DGGG |
| Dr. med. Peter Martin Fehr | SGGG |
| Prof. Dr. med. Katharina Hancke | DGRM |
| Dr. med. Ruth Hiller | DGP |
| KD Dr. med. Markus Hodel | SGGG |
| Prof. Dr. med. Markus Hoopmann | ARGUS |
| Prof. Dr. med. Matthias Korell | DGGEF |
| Dr. med. Jana Maeffert | DGPFG |
| Prof. Dr. med. Gwendolin Manegold-Brauer | SGGG |
| Prof. Dr. med. Annette M. Müller | DGP |

| Autor/in Mandatsträger/in | DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein |
|---|--|
| Prof. Dr. med. Peter Oppelt | OEGGG |
| Dr. med. Matthias Pässler | BVF |
| Prof. Dr. med. Rudnik-Schöneborn | GfH |
| Prof. Dr. Ralf Schmitz | AGG |
| Prof. Dr. med. Barbara Sonntag | DGRM |
| Susanne Starkmuth | Onlineforum fehlgeburt.info, Patientenvertreterin |
| Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Strowitzki | DGGEF |
| Dr. med. Axel Valet | BVF |
| Prof. Dr. med. Stephanie Wallwiener | DGPFG |
| Prof. Dr. med. Jan Weichert | DEGUM |

Leitlinienkommission

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission

Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG



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

Leitlinienprogramm-Beauftragte der DGGG

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

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

Prof. Dr. med. Tanja N. Fehm

Universitätsklinikum Düsseldorf

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Moorenstr. 5

D-40225 Düsseldorf

<https://www.uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitutezentren/klinik-fuer-frauenheilkunde-und-geburtshilfe>

Leitlinienprogramm-Koordinator der DGGG

PD Dr. med. habil. Paul Gaß, MHBA

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstraße 21-23

D-91054 Erlangen

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

Leitliniensekretariat des Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Dr. Christiane Leidinger, Dr. Bianca Behrens

Universitätsklinikum Düsseldorf

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Daniel Anetsberger, Christina Meixner

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

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

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

leitlinien@dggg.de

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

Leitlinienprogrammbeauftragte der SGGG

Prof. Dr. med. Daniel Surbek

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und feto-maternale Medizin

Inselspital Bern

Effingerstrasse 102

CH-3010 Bern

Prof. Dr. med. Brigitte Leeners

Universitätsspital Zürich

Klinik für Reproduktions-Endokrinologie

Rämistrasse 100

CH-8091 Zürich

Prof. Dr. med. Michael Müller

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Theodor-Kocher-Haus

Friedbühlstrasse 19

CH-3010 Bern

Leitlinienprogrammbeauftragte der OEGGG

Prof. Dr. med. Karl Tamussino

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

Auenbruggerplatz 14

AT-8036 Graz

Prof. Dr. med. Hanns Helmer

Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien

Währinger Gürtel 18–20

AT-1090 Wien

Prof. Dr. med. Bettina Toth

Univ. Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Department Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck

Anichstraße 35

A-6020 Innsbruck

Finanzierung

Das DGGG-Leitlinienprogramm unterstützte finanziell dieses Leitlinienprojekt mit 5.000 Euro. Dazu gehörten die Finanzierung der Moderation für die online- und das Präsenztreffen, die Verpflegung beim Präsenztreffen der Leitliniengruppe und die Korrektur und Formatierung der Endversion der Leitlinie. Die redaktionelle Unabhängigkeit wurde gewahrt.

Publikation

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

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-076>

Zitierweise

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

Early pregnancy loss in the 1st trimester. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No.015/075, August 2024).

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-076.html>

Leitliniendokumente

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

Nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks (Version 2.1) ist für die Erstellung dieser Leitlinie eine **Interessenerklärung** nötig.

Des Weiteren wird für die Erstellung einer Leitlinie ab S2-Niveau (S2e/S2k/S3) ein ausführlicher Leitlinienreport mit ggf. Evidenztabelle(n) (S2e/S3) eingefordert und wird mit der Langversion publiziert. Dazu finden Sie im separaten Kapitel Leitlinienreport mehr.

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

Urheberrecht

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

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

Besonderer Hinweis

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

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

III. Leitlinienverwendung

Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Verbesserung und Vereinheitlichung des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens bei Abortformen, Schwangerschaft unklarer Lokalisation und ektopter Gravidität im 1. Trimenon.

Fragestellung und Ziele

1. Hinweise zur laborchemischen, ultrasonographischen und genetischen Diagnostik
2. Darstellung und Bewertung der verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten bzgl. Erfolgs- bzw. Komplikationsrate und der weiteren Fertilität
3. Aspekte des Trauer- und Verarbeitungsprozesses nach frühem Schwangerschaftsverlust

Versorgungsbereich

- ➔ Stationärer Versorgungssektor
- ➔ Ambulanter Versorgungssektor
- ➔ Teilstationärer Versorgungssektor
- ➔ Primärärztliche Versorgung
- ➔ Spezialisierte Versorgung

Patienteninnenzielgruppe

Die Leitlinie richtet sich an Frauen im fertilen Alter.

Anwenderzielgruppe / Adressaten

Diese Leitlinie richtet sich an folgende Personenkreise:

- ➔ Ärztinnen und Ärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
- ➔ Fachgesellschaften
- ➔ Arbeitsgemeinschaften
- ➔ Organisationen, die an der Erstellung der Leitlinie beteiligt waren
- ➔ Patientinnen

Externe Begutachtung

Nähere Informationen befinden sich im Leitlinienreport.

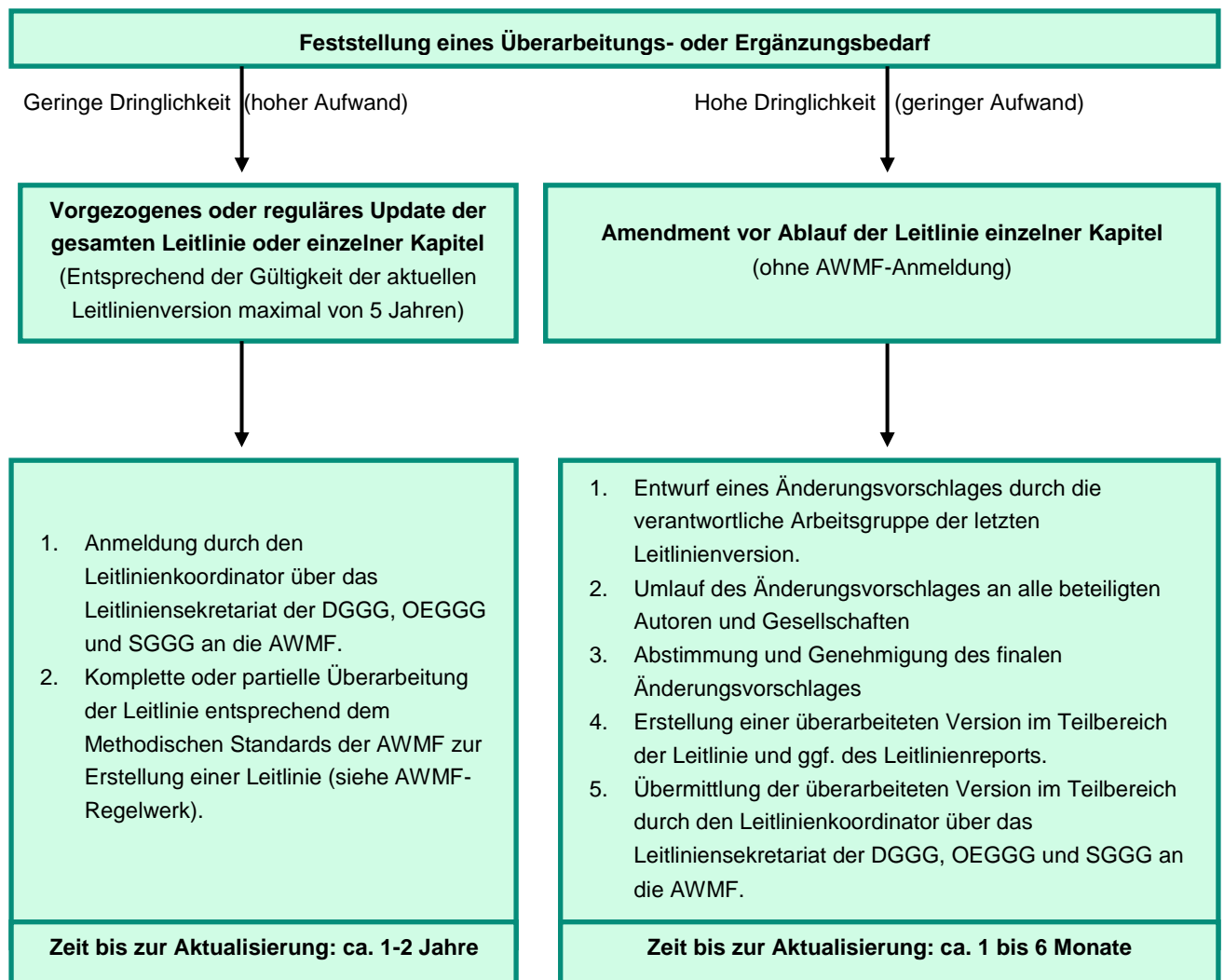
Verabschiedung und Gültigkeitsdauer

Die Gültigkeit dieser Leitlinie wurde durch die Vorstände/Verantwortlichen der beteiligten Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften/Organisationen/Vereine, sowie durch den Vorstand der DGGG und der DGGG-Leitlinienkommission sowie der SGGG und OEGGG im Juli 2024 bestätigt und damit in seinem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer von 01.09.2024 bis 31.08.2029. Diese Dauer ist aufgrund der inhaltlichen Zusammenhänge geschätzt.

Überarbeitung und Aktualisierung

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

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



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

Leitlinienimplementierung

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

Die verschiedenen Dokumentenversionen dieser Leitlinien dienen dem Klinik-nahen Einsatz, welcher Sie in Kapitel Leitliniendokumente finden.

Spezifische Qualitätsindikatoren wurden nicht benannt.

IV. Methodik

Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie wird durch die Vergabe der Stufenklassifikation vorgegeben. Das AWMF-Regelwerk (Version 2.1) gibt entsprechende Regelungen vor. Es wird zwischen der niedrigsten Stufe (S1), der mittleren Stufe (S2) und der höchsten Stufe (S3) unterschieden. Die niedrigste Klasse definiert sich durch eine Zusammenstellung von Handlungsempfehlungen, erstellt durch eine nicht repräsentative Expertengruppe. Im Jahr 2004 wurde die Stufe S2 in die systematische Evidenzrecherche-basierte (S2e) oder strukturelle Konsens-basierte Unterstufe (S2k) gegliedert. In der höchsten Stufe S3 vereinigen sich beide Verfahren.

Diese Leitlinie entspricht der Stufe: **S2k**

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. Version 2.1.

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

Empfehlungsgraduierung

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

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

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

Tabelle 5: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)

| Beschreibung der Verbindlichkeit | Ausdruck |
|---|-----------------------|
| Starke Empfehlung mit hoher Verbindlichkeit | Soll / Soll nicht |
| Einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit | Sollte / Sollte nicht |
| Offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit | Kann / Kann nicht |

Tabelle 6: Graduierung von Empfehlungen

(englischsprachig nach Lomotan et al. Qual Saf Health Care.2010)

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

Statements

Sollten fachliche Aussagen nicht als Handlungsempfehlungen, sondern als einfache Darlegung Bestandteil dieser Leitlinie sein, werden diese als „**Statements**“ bezeichnet.

Konsensfindung –und Konsensstärke

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

Tabelle 7: Einteilung zur Zustimmung der Konsensbildung

| Symbolik | Konsensusstärke | Prozentuale Übereinstimmung |
|----------|--------------------------------|---|
| +++ | Starker Konsens | Zustimmung von > 95% der Stimmberechtigten |
| ++ | Konsens | Zustimmung von > 75-95% der Stimmberechtigten |
| + | Mehrheitliche Zustimmung | Zustimmung von > 50-75% der Stimmberechtigten |
| - | Keine mehrheitliche Zustimmung | Zustimmung von < 51% der Stimmberechtigten |

Expertenkonsens

Wie der Name bereits ausdrückt, sind hier Konsens-Entscheidungen speziell für Empfehlungen/Statements ohne vorige systemische Literaturrecherche (S2k) oder aufgrund von fehlender Evidenzen (S2e/S3) gemeint. Der zu benutzende Expertenkonsens (EK) ist gleichbedeutend mit den Begrifflichkeiten aus anderen Leitlinien wie „Good Clinical Practice“ (GCP) oder „klinischer Konsenspunkt“ (KKP). Die Empfehlungsstärke graduiert sich gleichermaßen wie bereits im Kapitel Graduierung von Empfehlungen beschrieben ohne die Benutzung der aufgezeigten Symbolik, sondern rein semantisch („soll“/„soll nicht“ bzw. „sollte“/„sollte nicht“ oder „kann“/„kann nicht“).

Leitlinienreport

Anfang März 2023 wurde die Anmeldung der Leitlinie durch die DGGG seitens der AWMF bestätigt. Die Vorbereitungen für die Leitlinienerstellung begannen unmittelbar danach. Die beiden Koordinatoren luden die insgesamt 15 Mandatsträgerinnen und Mandatsträger zu einer virtuellen Auftaktsitzung am 30.5.2023 ein.

Während dieser Sitzung wurden die inhaltliche Ausgestaltung der Leitlinie, die Fragestellungen und die personelle Zusammensetzung der Arbeitsgruppen mit den entsprechenden 14, der Leitliniengliederung entsprechenden Arbeitspaketen festgelegt.

Die Entscheidung, eine Leitlinie auf dem Niveau S2k zu erstellen, wurde durch die Mandatsträgerinnen und Mandatsträger nochmals bestätigt.

Vom Juli bis September 2023 tagten die 14 Arbeitsgruppen jeweils mehrfach online. Es wurden graduierte Empfehlungen (soll/sollte/kann bzw. entsprechende Negativempfehlungen) und Hintergrundtexte zu den folgenden Themen entsprechend der vorläufigen Leitliniengliederung erarbeitet: Einführung mit Epidemiologie und Definitionen, Schwangerschaft unklarer Lokalisation, Fehlgeburt/ Abortgeschehen, abwartendes Vorgehen, medikamentöse Aborteinleitung, Abortkürrettage, Sondersituationen, ektope Schwangerschaft, Diagnostik, Therapie, Operation der Tubargravidität, Vorgehen bei seltenen Formen der ektopen Schwangerschaft, Vorgehen bei Patientinnen aus sog. vulnerablen Gruppen und psychische Aspekte bei frühem Schwangerschaftsverlust.

Diese wurden zunächst online in den Arbeitsgruppen eingehend diskutiert und modifiziert.

Im November erfolgte dann eine online-Abstimmung der 179 auf diese Weise erarbeiteten Empfehlungen, von denen 60 von allen Mandatsträgerinnen und Mandatsträgern bestätigt wurden.

Für die Diskussion, Modifikation und Abstimmung der anderen 119 Empfehlungen fand dann am 15.12.2023 ein eintägiges Präsenztreffen in Berlin statt. Diese Konsensuskonferenz wurde mit neutraler Moderation durchgeführt. Für die Verabschiedung war jeweils eine Anwesenheit von mind. 75% der Mandatsträgerinnen und Mandatsträger (oder der Stellvertreter/-innen) erforderlich.

Folgendes Vorgehen wurde bei der Konsensuskonferenz gewählt: Begrüßung durch die Koordinatoren, Information über die Ergebnisse der online-Abstimmung; anschließend unter neutraler Moderation: Themenbezogene Vorstellung der Empfehlungsvorschläge mit Begründung, Inhaltliche Nachfragen und Klärungen, Einbringen von Änderungsvorschlägen, ggf. Zusammenfassen von Änderungsvorschlägen, Abstimmung. Die Ergebnisse wurden protokolliert.

Für die Empfehlungen, die am 15.12.23 nicht mehr besprochen werden konnten, wurden nochmals eine Konsensuskonferenz angesetzt, die am 19.1.2024 online durchgeführt wurde. Das strukturierte Vorgehen entsprach der Konferenz in Präsenz am 15.1.23. Die Abstimmung erfolgte via Zoom- Umfragewerkzeug oder via Chat.

Anschließend zirkulierte der Leitlinienentwurf mehrfach innerhalb der Leitliniengruppe. Korrekturen und Ergänzungen in den Hintergrundtexten wurden von den beiden Koordinatoren zusammengeführt und abschnittsweise besprochen. Eine letzte online-Abstimmung über ausstehende Empfehlungen erfolgte in der zweiten Februarhälfte 2024. Im Ergebnis konnte nunmehr für nahezu alle Empfehlungen ein Konsens (>75% Zustimmung in Empfehlung als ++ gekennzeichnet) oder starker Konsens (>95% in Empfehlung als +++ gekennzeichnet) bei der Zustimmung erreicht werden.

Öffentliche Konsultation

Nach redaktioneller Bearbeitung wird die Leitlinie zunächst von der AWMF auf formale Korrektheit begutachtet und nach Einarbeitung etwaiger formaler Änderungen vom 26.4. – 25.5.2024 der Fachöffentlichkeit zur öffentlichen Konsultation zugänglich gemacht.

Die Leitlinie wird auf den Seiten des AWMF-Registers als Konsultationsfassung mit der Möglichkeit zur Kommentierung veröffentlicht und allen an der Leitlinienerstellung beteiligten Organisationen zugesandt mit der Bitte um elektronische Verbreitung unter den Mitgliedern. Die DGGG veröffentlicht die Konsultationsfassung auf ihrer Webseite.

Nach Abschluss der Kommentierung wurden die anonymisierten Kommentare durch die beiden Koordinatoren in redaktionelle und inhaltliche Kommentare eingeteilt und es wurde geprüft, welche Kommentare übernommen und welche begründet nicht übernommen werden. Es wurde eine Empfehlungsänderung vorgeschlagen, denen die Leitliniengruppe folgen konnte. Die Abstimmung erfolgt online. Sowohl alle im Zuge des Konsensusverfahrens eingegangenen Kommentare und Korrekturen als auch die dazu seitens der beiden Koordinatoren formulierten Antworten bzw. Umsetzungsvorschläge wurden allen Mandatsträgerinnen und Mandatsträgern zur Kenntnis gegeben. Der GesamtAbstimmungsprozess innerhalb der Leitliniengruppe wurde am 07.07.2024 beendet.

Nach der Konsultationsphase erfolgt eine Verabschiedung der finalen Version durch die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften.

Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Allen Teilnehmerinnen und Teilnehmer am Prozess der Leitlinienerstellung und/oder aktive Teilnehmerinnen und Teilnehmer an den Abstimmungen in Präsenz bzw. online wurde über das Portal „AWMF Interessenerklärung Online“ durch die Leitlinienkoordinatoren ein Link zum digitalen „AWMF-Formular zur Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von Leitlinienvorhaben“ (Stand: 17.01.2018) zugeschickt. Die Bewertung erfolgte durch den Leitlinienkoordinator Prof. M. David und seinen Stellvertreter Prof. S. Becker.

Die Interessenerklärungen wurden zur Veröffentlichung zusammengefasst.

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der Leitlinien-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenzen umgesetzt wurden. Die Kategorien „gering/moderat/hoch“ wurden von den Koordinatoren in Rücksprache mit der methodischen AWMF-Beraterin festgelegt.

Als geringer Interessenkonflikt wurden einzelne Vorträge, finanziert von der Industrie bewertet. Als Management wird hier eine Leitungsfunktion limitiert.

Moderate Interessenkonflikte lagen bei Tätigkeit in einem industriefinanzierten Advisory Board, als Wissenschaftlicher Beirat oder als Gutachter sowie bei Managementverantwortung industriefinanzierter Studien oder Aktienbesitz einzelner Firmen vor. Die Konsequenz ist Enthaltung bei Abstimmung zu thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung.

Eigentumsinteresse, Arbeitsverhältnis bei der Industrie und hoher Aktienbesitz einzelner Firmen wurden als hoher Interessenkonflikt gewertet. Daraus resultiert ein Ausschluss aus Beratungen und Abstimmungen.

Es wurden zwei Interessenkonflikte festgestellt:

(1) Ein Mandatsträger mit Aktien, Patent bei der Firma Roche für eine spezielle Labordiagnostik. Nach Diskussion in der Leitliniengruppe wurde dies als moderater Interessenkonflikt eingestuft mit der konsekutiven Festlegung: Enthaltung bei allen Abstimmungen zum Thema β -hCG.

(2) Eine Mandatsträgerin mit Vortragstätigkeit mit thematischem Bezug = geringer Interessenkonflikt; Festlegung: Keine Konsequenz für die Abstimmung.

Institutionelle Interessenkonflikte wurden nicht festgestellt.

Auf eine ausgewogene Zusammensetzung der Leitliniengruppe wurde geachtet. Ein weiterer Schutzfaktor war durch die neutrale Moderation der Konsensuskonferenzen gegeben. (Tabelle zu Interessenkonflikten – siehe Anlage)

Die Finanzierung der Moderation für die online- und das Präsenztreffen, die Verpflegung beim Präsenztreffen der Leitliniengruppe und die Korrektur und Formatierung der Endversion der Leitlinie erfolgte durch die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.

Tabelle 8: Zusammenfassung zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

| | Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|-------------------------------------|---|--|---|---|--|---|---|--|
| Prof. Dr. med. Alkatout, Ibrahim | Intuitive Surgery | Plantec Medical | Kiel School of Gynaecologic al Endoscopy | Nein | Nein | Nein | Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Mitglied: Berufsverband der Gynäkologen, Wissenschaftl iche Tätigkeit: Minimalinvasi ve Therapieverfa hren Minimalinvasiv es Training Roboterassisti erte Chirurgie, Klinische Tätigkeit: Minimalinvasi ve Chirurgie Roboterassisti erte Chirurgie Ultraschalldia gnostik, Beteiligung an Fort- | COL: keine |

| | Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|------------------------------|---|--|---|---|--|---|---|--|
| | | | | | | | /Ausbildung: Kiel School of Gynaecologic al Endoscopy | |
| Prof. Dr. Bahlmann, Franz | Land- und Oberlandesge- richten | keine | Canon | LL-Frühgeburt | Monochoriale Zwillinge | keine | Mitglied: ARGUS, DGGG, BVF, DGPM, DEGUM, Wissenschaftl iche Tätigkeit: Pränataldiagn ostik und- medizin Ultraschalldia gnostik Mehrlingssch wangerschafte n Frühgeburt, Klinische Tätigkeit: Geburtshilfe Pränataldiagn ostik und- medizin Ultraschalldia gnostik Mehrlingssch wangerschafte | COL: keine |

| | Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|----------------------------|---|--|--|---|--|---|--|--|
| | | | | | | | n Frühgeburt, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine | |
| Prof. Dr. Becker, Sven | Nein | Nein | Roche, MSD, Storz, Gedeon- Richter, Olympus, Hologic, GSK, Intuitive Surgical, AstraZeneca | Nein | Nein | Nein | Mitglied: Board of Directors - AAGL | COL: keine |
| Dr. Braun, Anne- Sophie | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Mitglied: OEGGG, Klinische Tätigkeit: Arztin in Ausbildung an der Gynäkologie | COL: keine |

| | Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|-----------------------------------|---|--|---|--|--|---|--|--|
| Prof. Dr. med. David, Matthias | Medexo GmbH Berlin, Medexo GmbH Berlin | DGPFG, GGGB | Nein | Omnimed- Verlag, Hamburg, DoctorFlix, Berlin | DFG | Nein | Mitglied: DGPFG, Schriftführer, Mitglied: Delegierter der DV der Ärztammer Berlin und Beauftragter für Migration und Integration der Ärztammer Berlin, Mitglied: Sprecher der Historischen Kommission der Dt. Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Wissenschaftl iche Tätigkeit: Medizingeschi chte, Migration, | COL: keine |

| | Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--------------------------------|---|---|--|--|---|---|--|--|
| | | | | | | | Myomtherapie , Klinische Tätigkeit: Diagnostik und Therapie gutartiger gynäkologisch er Erkrankungen | |
| Dr. med. Fehr, Peter Martin | Keine in den letzten drei Jahren | Advisory Board on Endometriosis Disease Management Firma Bayer, Swiss Scientific Expert Group Esmys Firma Gedeon Richter | Uterus myomatosus und Adenomyose Forum medizinische Fortbildung, Treatement of severe endometriosis University of Bari, Uterus myomatosus und Adenomyose, Laparoskopisc he Hysterektomie SwissEndos Bern, Myome SwissEndos | Gynäkologie 4_2020 Hysterektomie bei benignen Erkrankungen, Zeitschrift Bündner Woche: Wenn Körper und Seele leiden, Schweizerisch e Arzte Zeitung: Der Gynäkologe wird nicht aussterben, Ann Surg Oncol Impact of a | SAKK23/16: Tailored AXillary Surgery with or without axillary lymph node dissection followed by radiotherapy in patients with high risk node positive breast cancer A multicenter randomized open | keine | Mitglied: Mitglied erweiterter Vorstand Arbeitsgemein schaft für gynäkologisch e Endoskopie AGE Schweiz, Mitglied: Mitglied Vorstand Schweizerisch e Gesellschaft für Senologie SGS, Mitglied: Mitglied Vorstand SGUM Sektion Mamma, Mitglied: | COL: keine |

| Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|--|---|--|---|---|--|--|
| | | Bern, Ostschweizer Symposium für praktische Gynäkologie und Geburtshilfe: Hysterektomie - welche Methode für welche Indikation Up Date Endometriose, Schweizerisch e Gesellschaft für Senologie: prophylactic gynecological surgery, Deutsche Gesellschaft für Senologie: Einfluss der Ökonomie auf die | Surgical Sealing Patch on Lymphatic Drainage After Axillary Dissection for Breast Cancer: TheSAKK23/1 3 Multicenter Randomized Phase II/ Trial, J Reproduktions med Endokrinol Online Myomsprechtst unde : Kinderwunsch Neue diagnostische und therapeutisch e Optionen bei Patientinnen | labeled phase III trial (TAXIS), Kantonsspital Aarau: Laparoskopisc he suprazervikal e Hysterektomie und Sakropexie im Vergleich zur uteruserhalte nden Hysteropexie: Eine randomisierte, klinische Studie, Universität Bern: Untersuchung der Funktion der Eierstöcke nach routinemässig er Entfernung der | | Mitglied Vorstand Sektion Graubünden SAKK (Schweizerisc he Arbeitsgemein schaft für klinische Krebsforschun g), Wissenschaftl iche Tätigkeit: Senologie, Onkologie, Myome, operative Gynäkologie (minimal invasive Chirurgie), Klinische Tätigkeit: Departementsl eiter Frauenklinik und Chefarzt Gynäkologie; Mitglied der Geschäftsleitu | |

| Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft | Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|----------------------------------|---|--|---|--|--|---|--|
| | | chirurgische Therapie, Tutor und Referent der Arbeitsgemein-schaft gynäkologisch Endoskopie Schweiz: Vorträge zum Thema Hysterektomie, Myomektomie und Elektrochirurgie, Europäischer Endometriose kongress Prag Resection of bowel endometriosis do we always need staplers | mit Myomen | Eileiter zur Krebsprophylaxe bei Gebärmutterentfernung, MATAO MAintenance Therapy with Aromatase inhibitor in epithelial Ovarian cancer: a randomized double-blinded placebo-controlled multi-center phase III Trial (ENGOT-ov54/Swiss-GO-2/MATAO) including LOGOS (Low Grade Ovarian cancer Sub-study), VISION I - Vacuum | | ng des Kantonsspitals Graubünden Schweiz Operateur für benigne und maligne Erkrankungen in der Frauenheilkunde, Expertise in Minimal invasiver Chirurgie, Klinische Tätigkeit: Leiter, Teamleader und Operateur Endometriose zentrums des SEF zertifizierten Endometriose zentrums des Kantonsspitals Graubünden, Klinische Tätigkeit: Leiter, Teamleader | |

| Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|--|---|---|---|---|---|--|
| | | | | assisted biopsy Immediately before Surgery as an Intra- or peri- Operative comparison for patients who underwent Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer | | und Operateur zertifiziertes Brustzentrum (DKG) des Kantonsspital s Graubünden , Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Mitorganisator praktischer Kurs in Gynäkologisc her Endoskopie der Arbeitsgemein schaft gynäkologisch e Endoskopie (Schweiz), Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Wissenschaftl icher Leiter: Ostschweizer Kongress für praktische Gynäkologie und | |

| | Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--------------------------------|---|--|---|---|--|---|--|--|
| | | | | | | | Geburtshilfe, Persönliche Beziehung: keine | |
| Prof. Dr. Hancke, Katharina | Nein | Bundesärztekammer | Gedeon Richter, Ärztchamber Westphalen Lippe | Elsevier, Springer | Nein | Nein | Mitglied: DGGG, DGRM, DÄB, DGGEF, Kommission des BMG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Fertilitätserhaltung, Mamma-Ca, Endometriose, Klinische Tätigkeit: unerfüllter Kinderwunsch Fertilitätserhaltung allgemeine Gynäkologie | COL: keine |
| Dr. Hiller, Ruth | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Mitglied: Akademie für Fortbildung in der Morphologie - Kassenprüfer, | COL: keine |

| | Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---------------------------|---|--|---|---|--|---|--|--|
| | | | | | | | Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Akademie für Fortbildung in der Morphologie - Makroskopisc he und mikroskopisch e Anatomie für MTA in der Pathologie | |
| Dr. med. Hodel, Markus | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Mitglied: Vorstandsmitg lied der SGUMGG Kursleiter SGUMGG Mitglied der Akademie für fetomaternale Medizin Schweiz, Wissenschaftl iche Tätigkeit: Präeklampsie, vorzeitiger Blasensprung, Früh- | COL: keine |

| Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|--|---|---|--|---|--|--|
| | | | | | | <p>Schwangerschaft, Klinische Tätigkeit:</p> <p>High Risk pregnancies</p> <p>Mehrlinge</p> <p>Ultraschall in der (Früh) - Schwangerschaft</p> <p>Genetik/NIPT/ invasive Pränataldiagnostik</p> <p>HSK/LSK</p> <p>, Beteiligung an Fort-/Ausbildung:</p> <p>Zahlreiche Vorträge intern und extern bei verschiedensten Veranstaltungen im Bereich Geburtshilfe, Ultraschall, Pränataldiagnostik, Persönliche</p> | |

| | Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|------------------------------------|---|--|---|---|--|---|---|--|
| | | | | | | | Beziehung: keine | |
| Prof. Dr. med. Hoopmann, Markus | Nein | Nein | Weiterbildung sinstitut für Medizinberufe Philips Healthcare GE Healthcare Canon Medical Systems Roche | Nein | Nein | Nein | Mitglied: ARGUS DGGG DEGUM BVF, Klinische Tätigkeit: Pränataldiagn ostik und gynäkologisch e Sonographie, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: siehe oben | COI: keine |
| Prof. Dr. med. Korell, Matthias | Gutachter für verschiedene Gerichte | Beirat der Stiftung Endometriosef orschung (SEF) | Reha-Klinik Bad Schmiedeberg Endometriose Psychotherapi e | entfällt | z.B. GBG bzgl. Brustkrebsthe rapie | entfällt | Mitglied: entfällt, Wissenschaftl iche Tätigkeit: Adhäsionen Kinderwunsch OP-Techniken Psychosomati k, Klinische Tätigkeit: Operative | COI: keine |

| | Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--------------------|---|--|---|---|--|---|--|--|
| | | | | | | | Gynäkologie Brustzentrum, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: entfällt, Persönliche Beziehung: entfällt | |
| Dr. Maeffert, Jana | keine | keine | Nein | Nein | Nein | Nein | Mitglied: Vorstand DGPPF, Wissenschaftl iche Tätigkeit: Artikel zum Thema in verschiedenen Fachzeitschri ften zum Beispiel FRAUENARZT , Klinische Tätigkeit: Therapie von gestörten Frühschwange rschaften in der eigenen Praxis, Beteiligung an | COL: keine |

| | Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|---|--|---|---|--|---|--|--|
| | | | | | | | Fort- /Ausbildung: Online-Kurse für Kolleg*innen selbständig geführt | |
| Priv. Doz. Dr. Manegold-Brauer, Gwendolin | Philips | Nein | Vifor | Nein | Nein | Nein | Mitglied: DEGUM (Gyn/Geb) Mitglied Ultraschall, Mitglied: SGGG (AFMM) Mitglied Ultraschall, Mitglied: DGGG (ARGUS) Vorstandsmi- tglied ARGUS Ultraschall, Mitglied: DGPGM Mitglied Ultraschall, Mitglied: ISUOG Mitglied, Mitglied: | COL: keine |

| Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|--|---|---|--|---|---|--|
| | | | | | | SGUM (SGUMGG Vorstand), Wissenschaftl iche Tätigkeit: Ultraschalldia gnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinische Tätigkeit: Ultraschalldia gnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Organisation von Weiterbildung veranstaltun gen in der Schweiz (Ultraschallkur se, Facharztweite rbildung), Persönliche | |

| | Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|-----------------------------|---|--|---|---|--|---|---|--|
| | | | | | | | Beziehung: nein | |
| Dr. Markfeld-Erol, Filiz | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Mitglied: DGGG DEGUM DGPM AGE, Wissenschaftl iche Tätigkeit: Präeklampsie Abortgescheh en , Klinische Tätigkeit: Geburtshilfe Pränataldiagn ostik Perinatalogie, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Assistenten Fortbildung Studierende Fortbildung und Unterricht Vorträge für Niedergelasse | COI: keine |

| | Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|------------------------------|---|--|---|---|--|---|--|--|
| | | | | | | | nen Kollegen | |
| Dr. med. Mathias, Pässler | GSK | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | COL: keine |
| Prof. Dr. Müller, Annette | keine | keine | keine | keine | keine | keine | Mitglied: Fachgesellsch aft für Kinderpatholo gie, Vorsitzende, Wissenschaftl iche Tätigkeit: Plazentaforc hung, Klinische Tätigkeit: Kinderpatholo gie (inkl Fertilitätsdiag nostik), Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Diagnostik der Plazenta - Diagnostische r Kurs für deutschsprach | COL: keine |

| | Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---------------------------------|---|--|---|---|--|---|---|--|
| | | | | | | | ige Pathologen in der IAP (internat. Akademie f. Pathologie); online Kurs, Persönliche Beziehung: keine | |
| Prof. Dr. med. Oppelt, Peter | PlantTec Medical GmbH | Gedion Richter, Gynesonic, PlantTec Medical GmbH | Nein | Nein | Nein | Nein | Mitglied: Vorstand OEGGG, Mitglied DGGG; WES - Ambassador, Wissenschaftl iche Tätigkeit: Endometriose, Geburtshilfe, Onkologie, genitale Fehlbildungen , Klinische Tätigkeit: Onkologie, Endometriose | COI: keine |

| | Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|--|---|--|---|---|--|---|--|--|
| Prof. Dr. Rudnik- Schöneborn, Sabine | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Humangenetik / Österreichisc he Gesellschaft für Humangenetik , Wissenschaftl iche Tätigkeit: Medizinische Genetik, Neurogenetik, Reproduktions medizin, Klinische Tätigkeit: Genetische Ambulanz, molekulargen etische Diagnostik, Lehre und Forschung, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: | COI: keine |

| | Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---------------------------------|--|--|---|--|--|---|--|--|
| | | | | | | | Nein, Persönliche Beziehung: Nein | |
| Prof. Dr. med. Schmitz, Ralf | Diverse Gutachten für Gerichte / Versicherunge n | -- | WFM (Weiterbildun gsinstitut für Medizinberufe , Akademie der Ärztelkammer Westfalen- Lippe | Andere Kliniken, Labore und Universitäten | Philips | -- | Mitglied: Pränatale Medizin (ISUOG, DEGUM, ARGUS, DGGG, AGMFM, DGPM), Wissenschaftl iche Tätigkeit: - Prädiktion Frühgeburt Elastographie) - Echokardiogra phie (Speckle Tracking) - Fetale Organdiagnos tik (Nebenniere, Thymus, ZNS) - Sondenhgien | COL: keine |

| | Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|------------------------------------|---|--|---|---|--|---|--|---|
| | | | | | | | e - Dopplersonog raphie, Klinische Tätigkeit: Spezielle Geburtshilfe und Pränatalmediz in, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Leitung und Organisation von perinatologisc hen Fortbildungsv eranstaltunge n Persönliche Beziehung: -- | |
| Prof. Dr. med. Sonntag, Barbara | Wellster Healthtech Group GmbH | Nein | amedes Medizinische Dienstleistung en, ferring Arzneimittel GmbH, MerckSero | Springer Medizin, Editorial Board Gynäkologe und Gynäkologisc | Nein | Nein | Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Reproduktions medizin, Vorstandsmitg | Vortragstätigkeit mit thematischem Bezug = geringer Interessenkonflikt; Festlegung: Keine |

| Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|--|---|---|--|---|---|--|
| | | GmvH, Organon GmbH | he Endokrinologi e | | | lied; einfaches Mitglied in DGGG, DGGEF, ESHRE, DGE, Wissenschaftl iche Tätigkeit: Ovarielle Stimulation und Kinderwunsch therapie, Gesundheit der Nachkommen nach assistierter Reproduktion, Klinische Tätigkeit: Kinderwunsch therapie, Behandlung von Hormonstörun gen, Beratung Kontrazeption und Hormontherap ie | Konsequenz für die Abstimmung. |

| | Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---------------------------------|---|--|---|---|--|---|---|--|
| Starkmuth, Susanne | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | COL: keine |
| Prof. Dr. Strowitzki, Thomas | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Mitglied: DGGEF, Mitglied: ESHRE Vorstandsmitg lied, Mitglied: ESHRE EUAC, Wissenschaftl iche Tätigkeit: in vitro Maturation, Klinische Tätigkeit: Reproduktions medizin, gynäkologisch e Endokrinologi e | COL: keine |
| Dr. Valet, Axel | Nein | Nein | Nein | Klinikeitfaden Gynäkologie Geburtshilfe, 11. Aufl. Urban und Fischer, Gynäkologie | s.u. | Nein | Mitglied: Berufsverband der Frauenärzte, Mitglied: Deutsche Gesellschaft | COL: keine |

| Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|--|---|--|--|---|--|--|
| | | | und Geburtshilfe hoch 2 1. Auflage Urban Fischer, Kurzlehrbuch Gynäkologie Geburtshilfe 7. Auflage Urban Fischer | | | für Gynäkologie Geburtshilfe, Wissenschaftl iche Tätigkeit: Vorträge zu gyn. Infektionen Vorträge zur Krebsfrüherke nnungsunters uchung Vorträge zur Kontrazeption Vorträge zur Kinderwunsch behandlung Vorträge zur Endometriose Vorträge zur Therapie der Harninkontine nz Vorträge zur Epilepsie in Gynäkologie Geburtshilfe Vorträge zur Kooperation Klinik und Praxis | |

| Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---|--|---|---|--|---|---|--|
| | | | | | | <p>Vorträge zu dysfunktionell en Blutungen</p> <p>Vorträge zur HRT</p> <p>Vorträge zu COVID-19 Schwangersch aft</p> <p>Vorträge zu Adipositas und Geburtshilfe , Klinische Tätigkeit: Ambulante und stationäre Diagnostik und Therapie gynäkologisch er und geburtshilflich er Erkrankungen, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Moderation und ärztliche Leitung der gynäkologisch</p> | |

| | Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|-----------------------------------|---|--|---|---|--|---|--|--|
| | | | | | | | en Fortbildungen des BVF und der Univ. Frauenklinik Marburg | |
| Prof. Wallwiener, Stephanie | Dr. Institut für Digitale Frauengesund- heit GmbH | Nein | Eickeler Kongress Organisation | Nein | DLR, Innovationsfo- nds | Nein | Mitglied: DGGG AG Geburtshilfe - Schwerpunkt Psychosomati- k DGPF Vorstandsmitg- lied - Schwerpunkt Wissenschaft , Wissenschaftl iche Tätigkeit: Psychosomati- k, Digitalisierun- g, Interventionen mit psycho- sozialem Schwerpunkt oder psychischer | COI: keine |

| | Berater-bzw. Gutachter- tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs- tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren- schaft | Forschungs- vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach- gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|---------------------------------|---|--|---|---|--|---|--|---|
| | | | | | | | Belastung, Präeklampsie, , Klinische Tätigkeit: Geburtshilfe und Pränataldiagn ostik, Allgemeine Gynäkologie | |
| Prof. Dr. med. Weichert, Jan | Nein | Nein | Samsung HME, Canon, GE Healthcare | Nein | Nein | Nein | Nein | COL: keine |
| Dipl-Biol. Witzel, Simone | Nein | Nein | AWMF | Nein | Nein | Nein | Nein | COL: keine |
| Prof. Dr. von Ahsen, Nicolas | Nein | Nein | Roche Diagnostics Deutschland | Nein | Nein | Roche Holding AG | Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriums medizin e.V. (DGKL), Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasefor | Aktien, Patent bei der Firma Roche für Labordiagnostik – moderater Interessenkonflikt COL: moderat: Enthaltung bei allen Abstimmungen zum Thema β -hCG |

| Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit | Mitarbeit in einem Wissenschaft-lichen Beirat (advisory board) | Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit | Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft | Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien | Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) | Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen) | Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz |
|----------------------------------|--|---|---|---|--|---|--|
| | | | | | | schung e.V., GTH, Verband leitender Krankenhausä rztinnen und - ärzte e.V., Wissenschaftl iche Tätigkeit: therapeutic drug monitoring, Pharmakogen etik, Klinische Tätigkeit: Labormanage ment, Endokrinologi e, Hämaostaseol ogie, , Beteiligung an Fort- /Ausbildung: DGKL Repetitorium, Modul Endokrinologi e | |

1 Einleitung

1.1 Definition gestörte Frühschwangerschaft

Als früher Schwangerschaftsverlust wird eine nicht lebensfähige Schwangerschaft mit einem leeren Fruchtsack oder mit einem Fruchtsack mit einem Embryo oder Fetus ohne Herzaktion in den ersten 12 Schwangerschaftswochen p.c. mit Lokalisation innerhalb oder außerhalb des Uterus definiert (modif. nach (1)).

Diese Leitlinie hat das Ziel, die Versorgung von betroffenen Frauen, die einen sog. frühen Schwangerschaftsverlust erleiden, weiter zu verbessern.

Sie soll praxisorientiert diagnostische Ansätze überprüfen und die aktuellen Optionen für die Behandlung bei frühen Schwangerschaftsverlusten beschreiben.

Ein früher Schwangerschaftsverlust einer intrauterinen oder ektopen Gravidität ist häufig und kommt wahrscheinlich bei mindestens 10 bis 15 % aller klinisch erkannten Schwangerschaften vor, was etwa 23 Millionen Fehlgeburten pro Jahr weltweit entspricht (1–3). Ungefähr 80 % aller Schwangerschaftsverluste treten im ersten Trimenon auf (1). Die Ressourcenbelastung des Gesundheitswesens dadurch ist erheblich und führt beispielsweise in Großbritannien jährlich zu über 50.000 Krankenhauseinweisungen (2).

Die Häufigkeit von frühen Schwangerschaftsverlusten ist den meisten betroffenen Frauen nicht bewusst. Während ärztlicherseits diese Situation Routine ist, kommt der ungünstige Schwangerschaftsausgang für die Patientinnen meist unerwartet und kann psychisch sehr belastend sein. Nach der Behandlung von Fehlgeburten oder ektopen Schwangerschaften kann es zu Depressionssymptomen, Angst- und posttraumatischer Belastungsstörung kommen (4). Es ist daher wichtig, dass die psychischen Auswirkungen eines frühen Schwangerschaftsverlustes für die betroffenen Frauen in der ärztlichen Betreuung ausreichend Beachtung finden. Im Vordergrund steht von ärztlicher Seite zunächst die Diagnosesicherung bzw. die Abwendung einer Gefahr von der Patientin oder die Bewältigung der („somatischen“) Notfallsituation.

Gynäkologinnen und Gynäkologen sind angehalten, den Patientinnen, wenn dies die klinische Situation zulässt, das gesamte Spektrum an Therapieoptionen beim Abortgeschehen bzw. bei Verdacht auf eine ektopre Gravidität zu erläutern und anzubieten, was neben dem abwartenden Vorgehen die medikamentöse Behandlung und die Operation umfasst.

Bei Frauen, die keine Notfallsymptomatik oder medizinische Komplikationen aufweisen, die eine dringende operative Intervention erfordern, können die Behandlungspläne den -präferenzen der Patientin Rechnung tragen, nachdem sie über die Risiken und Vorteile jeder Option ausführlich aufgeklärt worden sind (1). Anzustreben ist eine Entwicklung des individuellen Behandlungspfades nach dem sog. shared decision-Modell. Vor dem Therapiebeginn steht die Diagnosesicherung, um eine intakte Schwangerschaft von

einem Abortgeschehen, einer ektopen Schwangerschaft, einer Trophoblasterkrankung resp. Molenschwangerschaft und einer Gravidität unklarer Lokalisation abzugrenzen.

1.2 Abortformen

Frühstabort: Der Frühstabort ist definiert als ein Abgang einer Schwangerschaft vor, während oder kurze Zeit nach der Implantation in Form einer verstärkten Blutung. Als ursächlich für einen Frühstabort werden Chromosomenaberrationen, Eibettschäden oder Störungen der maternalen Immuntoleranz angenommen. Die Schwangerschaft ist zu diesem Zeitpunkt mittels serologisch erhöhtem hCG nachweisbar. Der Frühstabort wird von der Patientin häufig nicht als eine Fehlgeburt, sondern als eine verzögert einsetzende Regelblutung wahrgenommen (5).

Abortus imminens (drohende Fehlgeburt): Vaginale Blutung im 1. Trimenon, meist ohne Schmerzen bei geschlossenem Muttermund und sonographisch intakter intrauteriner Schwangerschaft. Nicht selten findet sich ein retrochoriales Hämatom.

Abortus incipiens (nicht aufzuhaltender Abort): Erweichung und Verkürzung der Zervix uteri mit Eröffnung des Zervikalkanals, meist begleitet von einer vaginalen Blutung. Sonographisch findet sich eine dislozierte, deszendierte Fruchthöhle im Zervikalkanal.

Abortus incompletus: Inkomplettes Ausstoßen der Fruchthöhle mit Eröffnung des Zervikalkanals. Häufig mit vaginaler Blutung und Schmerzen verbunden. Evtl. finden sich Teile des Schwangerschaftsproduktes im geöffneten Zervikalkanal.

Abortus completus: Vollständiges Ausstoßen des Fruchtsackes bei zuvor gesicherter Schwangerschaft. Das Cavum uteri ist „leer“.

Missed abortion: Es bestehen bei avitalem Embryo bzw. Fetus keine Zeichen eines Abortes.

Septischer/entzündlicher Abort: Abortus incipiens, incompletus, completus oder Missed abortion mit Zeichen einer systemischen Infektion: Fieber > 39 °C, Uterusdruckdolenz evtl. mit Uteruskontraktionen assoziiert.

Windmole: Schwangerschaft mit einem leeren und wachsendem Fruchtsack ohne nachweisbare embryonale Anteile.

1.3 Definition ektope Schwangerschaft

Die ektope Schwangerschaft ist die Implantation einer befruchteten Eizelle außerhalb der Gebärmutterhöhle. Die Tubargravidität stellt nur eine, wenn auch die häufigste Form der ektope Schwangerschaft dar; nichttubare (Ovar, interstitiell, cornual, cervical, Sectionarbe, abdominal, in Bauchorganen, z.B. Leber) und heterotope Graviditäten sind selten.

1.4 Inzidenz der gestörten Frühschwangerschaft und Epidemiologie

Die Angaben zur Prävalenz einer Fehlgeburt schwanken zwischen 10 und bis zu 30 % (1, 6). Das Fehlgeburtsrisiko bei Vorliegen einer diagnostizierten Schwangerschaft wird in einem Review europäischer und nordamerikanischer Kohortenstudien mit 15,3 % beschrieben (9 Studien, n = 4.638.974 Schwangerschaften, 95%-Konfidenzintervall: 12,5-18,7 %; (6)). Eine frühe Fehlgeburt bis zur 12 + 0 Schwangerschaftswoche (SSW) wird in einer norwegischen Studie mit einer Häufigkeit von 11,9 % angegeben (7). Die Angaben zur Prävalenz sind beeinflusst von der angewendeten Definition der Fehlgeburt sowie dem Zeitpunkt der klinischen Feststellung der Schwangerschaft. Eine statistische Erfassung von Fehlgeburten erfolgt in Deutschland (sowie auch in Österreich und der Schweiz) nicht, so dass exaktere Zahlen fehlen. Wesentliche epidemiologische Faktoren sind das mütterliche Alter sowie die Zahl vorausgegangener Fehlgeburten: das niedrigste Risiko liegt für Frauen im Alter von 25-29 Jahren (10%) vor, mit deutlichem altersabhängigem Anstieg ab 30 Jahren bis zu 53% bei Frauen ab 45 Jahren (7). Altersadjustiert steigt das Wiederholungsrisiko durch eine (adjustiertes Risiko 1,54; 95%-KI 1,48-1,60) oder bereits zwei (OR 2.21; 95%-KI 2.03-2.41) oder drei (OR 3.97; 95%-KI 3.29-4.78) vorausgegangene Fehlgeburten (8).

Das Vorliegen einer ektope Schwangerschaft wird weltweit mit 1-2 % aller Schwangerschaften angegeben, von denen die meisten sich in der Tube befinden (90-96 %; (9)). Laut statistischem Bundesamt lässt sich in Ermangelung genauerer Zahlen in Deutschland ein Anteil stationär operierter ektope Graviditäten von 8507 zu 793.611 Einlingsgeburten und damit 1,1 % berechnen (10). Als Risikofaktoren gelten eine vorausgegangene ektope Gravidität sowie bekannte Pathologien der Tuben oder die Anamnese einer Adnexitis, eine Infertilität sowie auch Rauchen und Alter > 35 Jahre (11). Der Anteil ektope Graviditäten liegt mit 814 % nach initialer Diagnose einer Schwangerschaft unklarer Lokalisation über der allgemeinen Prävalenz, so dass dies ebenfalls als ein Risikofaktor zu bewerten ist (5).

1.5 Ätiologie und Risikofaktoren

Gestörte Frühgravidität: Die Ursachen für Störungen in der Frühgravidität können komplex und vielschichtig sein. Obwohl oft keine eindeutige Ursache festgestellt werden

kann, wurden dennoch verschiedene Risikofaktoren identifiziert, die zu solchen Störungen beitragen können. Im Folgenden werden einige der häufigsten ätiologischen Faktoren aufgeführt:

Die häufigste Ursache für den Verlust einer Frühschwangerschaft sind Chromosomenanomalien im Embryo. Diese Anomalien können während der Entstehung von Ei- oder Samenzellen zufällig auftreten und zu einem Embryo bzw. Fetus mit abweichender Chromosomenzahl oder strukturellen Anomalien führen, die eine normale Entwicklung verhindern können (1, 12, 13).

Abweichungen in der Gebärmutterstruktur wie ein Uterusseptum, Myome oder andere anatomische Besonderheiten können das Risiko einer gestörten Frühschwangerschaft durch eine Beeinträchtigung der Einnistung oder der weiteren Entwicklung des Embryos/Fötus (12, 13).

Ein unzureichender Progesteronspiegel kann dazu führen, dass das Endometrium nicht angemessen für die Unterstützung einer Schwangerschaft vorbereitet ist (12).

Bestimmte Erkrankungen wie Diabetes, Schilddrüsenstörungen, das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS), Autoimmunerkrankungen und Blutgerinnungsstörungen können das Risiko einer gestörten Frühgravidität erhöhen (12, 13).

Die bakterielle Vaginose, Harnwegsinfekte und sexuell übertragbare Krankheiten können Entzündungen hervorrufen, die eine gesunde Schwangerschaft beeinträchtigen können.

Umwelt- und Lebensstilfaktoren wie die Exposition gegenüber Umweltgiften, Strahlung sowie bestimmte Medikamente, Rauchen, Alkohol- und Drogenkonsum während der Schwangerschaft können das Risiko für Störungen in der Schwangerschaft erhöhen (14).

Mangelhafte Ernährung und bestimmte Vitaminedefizite können die Embryoentwicklung beeinträchtigen und das Fehlgeburtsrisiko erhöhen (12).

Ektope Schwangerschaft: Frauen, die bereits eine ektope Schwangerschaft erlebt haben, tragen ein erhöhtes Risiko für weitere Eileiterschwangerschaften (15, 16). Infektionen, insbesondere solche, die durch sexuell übertragbare Infektionen wie Chlamydien oder Gonorrhoe verursacht werden, können das Risiko von Eileiterschädigungen und Narbenbildung in der Tube erhöhen, was zu einer Eileiterschwangerschaft führen kann (15, 16). Eingriffe an den Eileitern, wie zum Beispiel eine Tubenrekonstruktion, können das Risiko für eine Tubargravidität steigern (15, 17). Die Anwendung assistierter Reproduktionstechnologien kann das Risiko einer Eileiterschwangerschaft leicht erhöhen (17, 18). Das Risiko einer Tubargravidität ist bei Frauen über 35 Jahren erhöht (15, 17)). Rauchen wird zudem mit einem gesteigerten Risiko für eine Eileiterschwangerschaft in Verbindung gebracht (15).

Frauen, die zur Empfängnisverhütung Intrauterinpessare (Kupfer-IUP und LNG-IUD) verwenden, können selten auch von Eileiterschwangerschaften betroffen sein (15, 19). Ein liegendes IUD ist ein Risikofaktor für eine Tubargravidität (20).

2 Schwangerschaft unklarer Lokalisation

2.1 Definition

Die Diagnose „Schwangerschaft unklarer Lokalisation“ beschreibt eine Situation, bei der ein positiver Schwangerschaftstest (Urintest, β -hCG-Bestimmung im Blut) ohne transvaginalsonographischen Nachweis einer intrauterinen oder ektopen Schwangerschaft vorliegt.

Ab einem quantitativen β -hCG von 1500 IU/l sollte – unabhängig vom Ultraschallgerät oder von der Qualifikation des Untersuchers/der Untersucherin – eine intrauterine Struktur darstellbar sein. Unterhalb von 1500 IU/l sind in der Regel noch keine Strukturen sichtbar (21). Hier muss der β -hCG-Verlauf entscheiden, ob es sich um eine regelrechte oder gestörte Frühgravidität handelt. Der β -hCG-Verlauf bei einer intakten Schwangerschaft innerhalb des ersten Trimenon ist eine Verdoppelung des Wertes alle 48 Stunden.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E1

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Zur Diagnostik und Definition einer Schwangerschaft unklarer Lokalisation sollen die gynäkologische Anamnese (insbes. die Zyklusanamnese), die klinische Untersuchung, der transvaginale Ultraschall und die quantitative Bestimmung des β -hCG im Verlauf gehören.

2.2 Schwangerschaft unklarer Lokalisation

2.2.1 Klinische Diagnostik

Bei der Schwangerschaft unklarer Lokalisation werden, neben der allgemeinen frauenärztlichen Anamnese (vorangegangene Schwangerschaften, Voroperationen, allgemeine Erkrankungen, Medikamenteneinnahme, u.a. Hormonpräparate), vor allem die letzte Menstruationsblutung und die Zyklusverläufe erfragt, um das Schwangerschaftsalter einordnen zu können.

Im Rahmen einer klinischen Untersuchung wird per SpekulumEinstellung auf eine Blutung aus dem Zervikalkanal geachtet und bei der Palpation die Größe der Gebärmutter (passend zur Zyklusanamnese?) ertastet, vor allem aber wird auf eine

Druckschmerzhaftigkeit im Adnexe-bereich hin untersucht. Per (transvaginaler) Sonographie kann eine intakte intrauterine Gravidität nachgewiesen werden (Darstellung des Dottersackes und/oder des Embryos/Fetus mit Herzaktion, Mehrlinge).

Differentialdiagnostisch muss von der intakten intrauterinen Gravidität ein Abortus imminens, Abortus incipiens, Abortus (in-) completus, eine missed abortion und die Extrauterin-gravidität unterschieden werden.

2.2.2 Labordiagnostik

Bis zur Auflösung der meist vorläufigen Diagnose „Schwangerschaft unklarer Lokalisation“ steht die Beurteilung der β -hCG-Konzentration im Blut im Vordergrund. Diese haben prädiktiven, aber nie diagnostischen Wert.

Als historischer Ansatz ist die sog. discriminatory zone zu betrachten. Darunter ist eine β -hCG-Konzentration zu verstehen, bei dessen Überschreitung und weiterhin fehlendem sonographischen Nachweis einer intrauterinen Schwangerschaft von einer ektopen Schwangerschaft ausgegangen werden sollte (22, 23). Neben deutlichen Schwankungen der Normwerte ist dieser Ansatz sehr stark von der korrekten Einschätzung des Gestationsalters abhängig. Ohne Möglichkeit einer sonographischen Kontrolle des Gestationsalters gibt es hierbei jedoch bei spontan entstandenen Schwangerschaften mittlere Abweichungen von 5 bis 9 Tagen (24). β -hCG-Konzentration physiologisch verlaufender Schwangerschaften überschneiden sich in erheblichem Maße und liegen selbst im frühen Gestationsalter im Bereich der traditionellen „discriminatory zone“ (25).

Die serielle Messung der β -hCG-Konzentration ist das Standardinstrument für das Management von Schwangerschaften unklarer Lokalisation. In den meisten internationalen Empfehlungen wird die Verwendung von zwei 48 Stunden auseinanderliegenden Bestimmungen der β -hCG-Konzentration im Blut befürwortet (22, 26–28).

Ein Anstieg der β -hCG-Konzentration um 53 % bzw. 63 % wurde bei 99 % bzw. 85 % der Frauen festgestellt, bei denen schließlich eine lebensfähige intrauterine Schwangerschaft diagnostiziert werden konnte (29). Dennoch können 21 % der serologischen Bestimmungen bei Patientinnen mit ektopen Schwangerschaften im β -hCG-Konzentrationsbereich einer normalen Schwangerschaft liegen (30).

Ein Anstieg der β -hCG-Konzentration von weniger als 53 % hat einen befriedigenden prädiktiven Wert für eine nicht lebensfähige Schwangerschaft (ektope Schwangerschaft oder Abort). Die Aussagekraft des 48-Stunden-Verlaufs der β -hCG-Konzentration ist maßgeblich vom Ausgangswert abhängig (31). Um eine high-risk-Gruppe für eine ektope Schwangerschaft zu definieren, sind mathematische Algorithmen wie das M4 oder M6-Modell hilfreich (32–34). Die Verwendung des Serum-Progesteron-Spiegels wird

ebenfalls propagiert, insbesondere als Prädiktor einer nicht lebensfähigen Schwangerschaft bei niedrigen Werten <20 nmol/l (<6.3 µg/l) (35). Die Wertigkeit der Progesteronbestimmung in der Diagnostik einer ektopen Schwangerschaft erweist sich jedoch in Metaanalysen als limitiert (36).

Vaginalsonographische Verlaufskontrollen zum klärenden Nachweis einer intrauterinen oder ektopen Schwangerschaft sollten begleitend zu den Kontrollen der β -hCG-Konzentration erfolgen. Spontan bis zur Nachweisgrenze fallende β -hCG-Konzentrationen ohne sonographischen Nachweis einer Schwangerschaft bedarf keiner weiteren Maßnahmen. Die kleinste Gruppe (2%) stellen die persistierenden Schwangerschaften unklarer Lokalisation dar mit persistierend positiver β -hCG-Konzentration und fehlendem sonographischen Nachweis einer Schwangerschaft. (37).

Konsensbasierte Empfehlung 2.E2

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die alleinige Kombination eines β -hCG-Einzelwertes mit einem sonographisch leerem Cavum uteri soll noch nicht zur vermeintlichen Diagnose einer ektopen Schwangerschaft führen.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E3

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei einer Schwangerschaft unklarer Lokalisation sollten nach 48 Stunden der β -hCG-Verlauf bestimmt werden und vaginalsonographische Kontrollen erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 2.E4

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Invasive diagnostische oder therapeutische Verfahren sollten nur bei sonst ungeklärter Schmerzsymptomatik oder persistierender Schwangerschaft unklarer Lokalisation angewandt werden.

2.2.3 Entscheidungsalgorithmen

Aus Gründen der Rationalisierung des Managements und der verlässlichen Identifizierung von low- und high-Risk-Schwangeren mit einer Gravidität unklarer Lokalisation sind in der Vergangenheit entsprechende Vorhersage-Modelle für ektope, intrauterine und nicht-intakte Schwangerschaftsanlagen eingeführt worden.

Die ersten multikategorialen logistischen Regressionsmodelle basierten auf der hCG-Ratio allein (M1), auf den logarithmierten mittleren (0/48h) Serum-Progesteronwerten (logProg) allein (M2) bzw. hCG-Ratio, logProg und Alter zusammen (M3) (38).

Alle drei Modelle übertrafen die bislang angewandten Diagnosekriterien für ektope Schwangerschaftsanlagen und waren auch bei der Vorhersage der Lebensfähigkeit vergleichbar gut wie bis dato anerkannte Diagnosekriterien. Ausgehend von der vielversprechenden Test-Performance des M1-Modells, das allein auf der Grundlage der hCG-Ratio in der Lage war, vorherzusagen, welche Schwangerschaften unklarer Lokalisation im weiteren Schwangerschaftsverlauf zu einer fehlgeschlagenen Schwangerschaft unklarer Lokalisation, zu einer intrauterinen und vor allem zu einer ektopen Schwangerschaftsanlage (Detektion EP: Sensitivität 91,7%, Spezifität 84,2%, LR+ 5,8, PPV 27,5% NPV 99,4%) werden, sind weitere Modellansätze entwickelt worden.

M4-Modell: Im Rahmen der Datenanalyse einer prospektiven Beobachtungsstudie an 4.700 Frauen (davon 376 Schwangere mit Schwangerschaften unklarer Lokalisation) ist ein weiteres logistisches Regressionsmodell (M4-Model) generiert und intern evaluiert worden. Durch die Hinzunahme logarithmierter hCG-Mittelwerte und des quadratischen Effekts der hCG-Ratio konnte im Testansatz eine um 6,9 % gegenüber dem M1-Modell verbesserte AUC für die Prädiktion einer ektopen Schwangerschaft erreicht werden (39).

Der Effekt zusätzlicher klinischer Variablen auf die Detektion einer ektopen Schwangerschaft wurde von der gleichen Arbeitsgruppe am identischen Studienkollektiv wie für das M4-Model untersucht (40).

Das daraus berechnete Regressionsmodell (M5) hat aus 30 klinischen Variablen relevante Parameter wie Alter (Jahre), Endometriumdicke (mm), Mittellinie (binär), freie Flüssigkeit (binär), Ausmaß der vaginalen Blutungen (ordinal), Anzahl der ektopen Schwangerschaften, Risikofaktoren (ordinal), Druckdolenz der Gebärmutter (dichotomisiert) und Unterleibsschmerzen (kategorisch: keine, linke Fossa iliaca, Unterleib, rechte Fossa iliaca) untersucht. In das finale Model (M5) ging zu den Parametern des M4-Models allerdings lediglich die vaginale Blutungsstärke ein und schnitt in der internen Validierung besser ab als das M4-Model, allerdings war der Unterschied nicht signifikant (AUC für die Prädiktion einer ektopen Schwangerschaft 0,912 vs. 0,900, was einem relativen Anstieg von 1,3% entspricht). Das M5-Model wurde daher in keiner weiteren klinischen Studie evaluiert.

Das wesentlichste Ergebnis einer externen multizentrischen Validierungsstudie an fast 2.000 Schwangeren war, dass durch die M4-Triagierung der Schwangerschaften

unklarer Lokalisation in ein niedriges oder hohes Risiko für eine ektoppe Schwangerschaft bei einem 5%igen Risiko-Cut-off etwa 70% der Schwangeren für ein vermindertes Follow-up ausgewählt werden konnten (96-98 % bestätigten sich als „fehlgeschlagene Schwangerschaften“ unklarer Lokalisation bzw. intrauterine Schwangerschaft). Auf der anderen Seite wurden immer noch mindestens 85% der ektopen Schwangerschaften einer engmaschigen Überwachung zugeführt (33). Guha et al. hatten in einer retrospektiven Multicenter-Studie das M4-Model gegen ein, auf einer einzelnen Serum-Progesteron-Messung, basierendes Protokoll getestet und keinen Vorteil für die Triage von Schwangerschaften unklarer Lokalisation -Triage konstatieren können. Einer der Hauptkritikpunkte war das mit dem Progesteron-Protokoll nahezu alle tatsächlich intrauterinen Schwangerschaften in die high-risk-Kategorie eingeordnet wurden (41). Die klinische Wertigkeit des M4-Models konnte auch in einer retrospektiven Analyse an > 900 Schwangeren mit einer PUL herausgearbeitet werden. Es wurden mit diesem Ansatz signifikant mehr PUL-Schwangerschaften korrekt als low risk klassifiziert als mit anderen, lediglich auf dem prozentualen hCG-Abfall o. -anstieg basierende, Protokolle (z. B. NICE-Guideline). Die Sensitivität lag bei 88% (95 % KI 83–93%), die Spezifität bei 67% (95% KI 63–70%) (42). Im gleichen Jahr veröffentlichten Bobdiwala et al. die Ergebnisse einer Multizenterstudie zum Risikoprofil des M4-Triage-Protokolls, die zeigten, dass 17/835 (2,0%) unerwünschte Ereignisse und keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Anwendung des M4-Models in der klinischen Praxis auftraten (43). In einer 2019 publizierten Metaanalyse von unterschiedlichen Management-Protokollen konnte gezeigt werden, dass das M4-Model, bei der Prädiktion einer ektopen Schwangerschaft anderen Protokollen überlegen war (AUC 0,87) (44). Nach den Ergebnissen der Studie war das M4-Modell bei der Vorhersage der Vitalität geringfügig schlechter als die hCG-Ratio und einzelne Messungen des Serum-Progesterons. Während Barnhart et al. Schwierigkeiten in der Anwendung des M4-Models in einer retrospektiv analysierten US-amerikanischen Kohorte von Schwangerschaften unklarer Lokalisation (>600 Schwangere) sahen (Sensitivität f. ektoppe Schwangerschaften 49 % US-Daten vs. 81 % UK-Daten) (45), kamen die Autoren einer australischen retrospektiven Validierungsstudie zu mit der Originalkohorte vergleichbaren Ergebnissen (46). An >700 Schwangeren mit einer PUL konnte gezeigt werden, dass das M4-Model 67,2% der Schwangerschaften unklarer Lokalisation als low risk klassifizieren konnte (95,4% bestätigten sich als „failed PUL“ oder nicht intakte intrauterine Anlagen) während 80 % (95% KI 71,1-86,5%) der ektopen Schwangerschaften korrekt als high risk (n=105 Frauen mit ektoper Schwangerschaft) eingestuft wurden.

M6-Modell: Als weiteres Instrument bei der Risikostratifizierung führten van Calster et al. das M6-Model im Rahmen eines 2-Stufen-Triage-Protokolls ein (47). Für die Entwicklung des multinomialen Regressionsmodells wurden die Daten einer multizentrischen Kohorte von > 2.700 Schwangeren (inkl. 301 ektoppe Schwangerschaften) analysiert. Als Schlüsselvariable des M6-Modellansatzes fungierte auch hier die hCG-Ratio ($\log(\text{hCG Ratio})$, $\log(\text{hCG Ratio})^2$). Weitere Prädiktoren waren die initial gemessenen hCG- und Progesteron-Werte ($\log(\text{initial hCG})$, $\log(\text{initial$

Progesteron)) sowie die Interaktion von $\log(\text{hCG Ratio})$ und $\log(\text{initial Progesteron})$. Für Frauen, die mit Progesteron vorbehandelt wurden, sind die logarithmierten initialen Progesteronwerte sowie die Interaktion von $\log(\text{hCG Ratio})$ und $\log(\text{initial Progesteron})$ nicht berücksichtigt worden (M6NP). Im ersten Schritt der Triage sollen die PUL-Schwangeren mit einer wahrscheinlich fehlgeschlagenen Schwangerschaft unklarer Lokalisation bereits bei der Erstvorstellung herausgefiltert werden (low risk; Progesteron Cut-off $<2\text{nmol/l}$), alle anderen werden im zweiten Schritt mit dem M6-Model klassifiziert. Bei der internen Validierung wurden im ersten Schritt 16,1 % der Schwangerschaften unklarer Lokalisation als low risk eingestuft, im zweiten Schritt (M6-Model) wurden weitere 46,0 % aller Schwangerschaften unklarer Lokalisation als risikoarm klassifiziert. Somit triagierte das M6-Model 62,1 % der Schwangerschaften unklarer Lokalisation als low risk, mit einem NPV von 98,6 % und einer Sensitivität für eine ektope Schwangerschaft von 92,0 %. Die Modelle M6 und M6NP zeigten eine bessere Vorhersagefähigkeit (Diskriminierung) und genauere Risikoschätzungen als das M4-Model, das auf einer deutlich geringeren Anzahl von Schwangerschaften unklarer Lokalisation basiert.

In der prospektiven klinischen Validierungsstudie von Bobdiwala et al. an >2.600 Schwangeren mit einer PUL wurden im ersten Schritt 15,5 % als low risk identifiziert (94,8 % hatten tatsächlich eine fehlgeschlagene Schwangerschaft unklarer Lokalisation im zweiten Schritt wurden weitere 727 Schwangere als low risk klassifiziert (94,2 % als fehlgeschlagene Schwangerschaft unklarer Lokalisation bestätigt). Insgesamt waren 48,3 % der inkludierten Schwangeren als low risk triagiert. Von den 320 bestätigten ektopen Schwangerschaften wurden in Schritt zwei 275 als high risk eingeordnet (85,9 %; 95% KI 81,7-89,3 %). Berücksichtigt man lediglich die ektope Schwangerschaft, die tatsächlich dem M6-Model zugeführt worden waren, konnten 275/283 ektopen Schwangerschaften als high risk triagiert werden (97,2 %; 95 % KI 94,5-98,6) (34)). Die Frage, welche der unterschiedlichen Modellansätze in der klinischen Routine Anwendung finden sollten, adressierten Christodoulou et al. in ihrer Studie aus 2020. Sie nutzten hierzu die gleichen prospektiven Patientendaten wie Bobdiwala et al. (2.900 Schwangere wurden eingeschlossen) für eine Sekundäranalyse hinsichtlich der Prädiktion einer EP von fünf Testansätzen - M6/M6NP-Model, 2-Stufen-Triage (2ST inkl. M6), M4-Model, und hCG-Ratio Cut-offs (48). Die Ergebnisse zeigten, dass das M6-Model das beste Prognosemodell für eine Schwangerschaft unklarer Lokalisation ist (AUC für ektope Schwangerschaft 0,89; 95% KI 0,86-0,91) und eine Kombination eines einzelnen Progesteron-Cut-offs mit M6 (2ST; AUC 0,88; 95% KI 0,86-0,90) das Management von Schwangerschaften unklarer Lokalisation mit geringen Leistungseinbußen effizienter machen kann. M6NP scheint auch ohne Progesteron ein besserer Prädiktor als M4 zu sein (AUC 0,82; 95% KI 0,78- 0,85). Die Sensitivitäten für eine ektope Schwangerschaft lagen bei 96% (M6), 94% (2ST), 92% (M6NP), 80% (M4). Letztere Feststellung konnte auch eine weitere externe Validierungsstudie aus Schweden machen, die retrospektive Daten von >1.000 Frauen einer gynäkologischen Notaufnahme analysierten. Auch hier zeigte das M6NP-Model (AUC 0,85; 95% KI 0,82-0,88) eine bessere prädiktive Vorhersage für eine ektope Schwangerschaft als M4 (AUC

0,81; 95% KI 0,78-0,84). Die Sensitivität lag bei 95 % bzw. 85 % (49). Zu vergleichbaren Ergebnissen kam zuvor auch eine australische Studie an 360 Schwangeren mit einer Schwangerschaft unklarer Lokalisation. Die Sensitivität für ektope Schwangerschaften war mit dem M6-Model (91 %) am höchsten im Vergleich zu M4 (72 %) und M6NP (78 %) (50). In einer aktuellen französischen Studie (n= 255 Schwangere mit einer Schwangerschaft unklarer Lokalisation) konstatierten die Autoren, dass das 2-Stufen-Triagemodel M6 ektope Schwangerschaft mit einer Sensitivität von 96,4% korrekt in high risk und 50,3% der Schwangerschaften unklarer Lokalisation in low risk klassifizierte (NPV 98.9%) (51). Kyriacou et al. konnten in einem Kongressbeitrag aus 2022 im Gegensatz zur Studie von Condous et al. aus 2007 anhand von prospektiven, multizentrischen Daten an 2.900 Schwangeren zeigen, dass durch Implementierung klinischer Variablen (Alter der Schwangeren, vaginale Blutungen, vorausgegangene ektope Schwangerschaften) die prädiktive Performance insbesondere des M6NP-Modells verbessert werden konnte (52). Die Validität der Regressionsmodelle in der Prädiktion einer ektopen Schwangerschaft ist in retrospektiven und prospektiven Studien nachgewiesen worden.

Konsensbasiertes Statement 2.S1

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der Einsatz der Modellansätze M6/M6NP (und M4) zur Triagierung von Schwangeren mit einer Schwangerschaft unklarer Lokalisation ist in der Lage, die klinische Entscheidungsfindung wirksam zu unterstützen.

3 Fehlgeburt/Abortgeschehen

3.1 Maßnahmen vor Behandlungsbeginn

3.1.1 Ärztliche Maßnahmen

Die ärztlichen Maßnahmen bestehen in der Feststellung der Schwangerschaft, Bestimmung des Gestationsalters, Anamneseerhebung, gynäkologischen Untersuchung, Ultraschalluntersuchung, β -hCG-Bestimmung, Blutgruppenbestimmung inkl. Rh-Faktor, Hämoglobin-Konzentration im Blut, Indizierung von ggf. notwendigen weiteren Laboruntersuchungen sowie im Erkennen von Frauen mit speziellen Vorerkrankungen und Risiken. Außerdem gehören zur ärztlichen Aufgabe die individuelle Beratung über relevante Risiken und die Entscheidungsfindung: Abwartendes vs. medikamentöses vs. operatives Vorgehen, die Festlegung einer Notfallsituation, bei der immer eine Curettage notwendig ist.

Zur Risikoerfassung soll in der Frühschwangerschaft in der Anamnese vor allem nach vorausgegangenen Schwangerschaften (Aborte, EUG) und Geburten, geburtshilflichen oder gynäkologischen Operationen, vorausgegangenen Fehlgeburten, schwere Allgemeinerkrankungen, Sterilitätsbehandlungen, Adnexitiden, Blutungen, Schwangerschaftshochdruck, Rh-Konstellation, pos. AK-Titer, Diabetes mellitus, Gerinnungsstörungen, genetische Erkrankungen, Uterusfehlbildungen, immunologische Erkrankungen (z.B. Antiphospholipid-Syndrom), Trophoblasterkrankungen gefragt werden. Nach der Anamneseerhebung erfolgt die gynäkologische und die Ultraschall-Untersuchung zur Einschätzung der klinischen Situation sowie zur Bestätigung der Diagnose (53–55).

Konsensbasierte Empfehlung 3.E5

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Verdacht auf eine gestörte Frühschwangerschaft sollte die β -hCG-Konzentration im Verlauf kontrolliert werden, bei Blutungen auch eine Blutgruppenbestimmung- inklusive Rhesus-Faktor - erfolgen.

Konsensbasiertes Statement 3.S2

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine genitale Blutung kann per SpekulumEinstellung als uterine Blutung verifiziert werden. Die palpatorische gynäkologische Untersuchung dient vor allem der Diagnose eines akuten Schmerzgeschehens mit Verdacht auf eine ektopre Schwangerschaft bzw. bei eröffnetem Muttermund der Diagnose eines Abortus incipiens. Die Druckschmerzhaftigkeit einer Adnexe kann der raschen Erfassung einer Akutsituation bei ektoper Schwangerschaft dienen.

3.1.1.1 Ultraschalluntersuchung

Der transvaginale Ultraschall ist das diagnostische Mittel der Wahl für Patientinnen, die sich mit Schmerzen und Blutungen in der Frühschwangerschaft vorstellen und lag in der bisher größten untersuchten Kohorte bei einer Gesamtgenauigkeit von 78 % bei Erstvorstellung der Patientin (56). Wenn eine ektopre Gravidität vorliegt, kann sie in 87 bis 93% vor der Durchführung einer Operation transvaginalsonographisch identifiziert werden. Die Detektion von ektopren Schwangerschaften gehört zur Basisdiagnostik in der gynäkologischen Sonographie und kann verschiedene charakteristische Zeichen aufweisen: Typischerweise ist das Cavum uteri leer. Eine ektopre Gravidität in der Tube kann sich als inhomogene, nicht-zystische Raumforderung (sog. blob sign) oder als breiter hyperechogener Ring mit zentralem zystischem Anteil (sog. bagel sign) neben dem Ovar präsentieren. Diese Raumforderung ist durch sanften Druck mit der Ultraschallsonde gegenüber dem Ovar verschieblich (sog. sliding sign). In manchen Fällen lassen sich embryonale Anteile (Dottersack, Embryo mit und ohne Herzaktion) darstellen (57). Zur diagnostischen Wertigkeit der Ultraschallkriterien einer ektopren Gravidität existieren verschiedene retrospektive und prospektive Kohorten, die in einem Evidence- Review der NICE zusammengefasst wurden (58). Für die inhomogene Raumforderung mit und ohne Dottersack/Embryo ist die Sensitivität niedrig, die Spezifität jedoch hoch. Das Risiko einer ektopren Gravidität erhöht sich, wenn man eine Raumforderung sieht, das Risiko einer ektopren Gravidität reduziert sich jedoch nicht, wenn man keine Raumforderung im Adnex sieht. Die größte Studie hierzu wurde von Barnhart et al. (2011) mit 1880 Patientinnen durchgeführt (56). Für ein β -hCG von > 2000 U/l lag die Detektionsrate einer ektopren Schwangerschaft bei 75.9%, für ein β -hCG < 2000 bei 34.3% bei Spezifitäten von 97.8% bzw. 98.2% (56).

Zu weiteren bildgebenden Verfahren, wie zum Beispiel dem MRI/MRT, gibt es einzelne Fallserien. Sie spielen bei der Diagnostik der ektopren Gravidität im klinischen Alltag bisher keine Rolle (59–61).

Konsensbasierte Empfehlung 3.E6

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die transvaginale Sonographie sollte als Mittel der Wahl für die Diagnostik bei symptomatischen Frauen zur Lokalisierung der Schwangerschaft und Beurteilung der aktuellen Situation des Abortgeschehens verwendet werden.

3.1.1.2 Individuelle Beratung über relevante Risiken und Entscheidungsfindung

Abwartendes vs. Medikamentöses vs. Operatives Vorgehen: Voraussetzung jeglicher Diskussion über therapeutische Maßnahmen ist eine sichere Diagnose eines Abortes (Abortus incompletus, Missed abortion, Abortus incipiens). Liegen keine Notfallsituation und keine Kontraindikationen für das ein oder andere Vorgehen vor, können der Patientin alle drei Optionen vorgeschlagen werden.

Die Aufklärung über Vor- und Nachteile der verschiedenen Optionen ist zu dokumentieren.

Bei nicht lebensbedrohlicher Blutung, sehr früher Schwangerschaftswoche und bereits weitgehend leerem Cavum ist in Absprache mit der Patientin ein abwartendes Vorgehen möglich. Neben den medizinischen Aspekten (s. Tabelle) sind auch die möglichen psychischen Auswirkungen des jeweiligen Verfahrens zu berücksichtigen (62).

Über die Komplikationen unvorhersehbarer Blutungen, selten mit Transfusionspflichtigkeit, Wiedervorstellung unter Not-Dienst-Situationen (verlängerte Wartezeiten, Notaufnahme) und erhöhte Infektionsgefahr muss aufgeklärt werden. Vor dem Hintergrund des demographischen Wandels sollte die logistische Problematik nächtlicher Notfälle bzw. von Notfällen am Wochenende hingewiesen werden, versus eine geplante Intervention im Tagesprogramm.

Bei stärkerer Blutung, schwierigem sozialen Kontext, schwieriger sprachlicher Kommunikation, niedrigem Hb-Wert, Hinweisen auf Infektion ist die Empfehlung zu einem operativen Vorgehen [(Saug-) Kürettage] deutlich auszusprechen.

| Konsensbasierte Empfehlung 3.E7 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Außer in definierten Notfallsituationen sollte die Patientin über die Alternativen „Abwartendes Vorgehen“ und „Interventionelles Vorgehen“ aufgeklärt werden. | |

3.1.1.3 Folgen für Fertilität und nachfolgende Schwangerschaften

Die Therapie eines Aborts zeigt eine sehr niedrige Komplikationsrate von unter 1% und kann möglicherweise Folgen für die Fertilität und nachfolgende Schwangerschaften haben (63).

Abwartendes Vorgehen: Ein abwartendes Verhalten hat wahrscheinlich keine Auswirkungen auf die spätere Fertilität und die nachfolgenden Schwangerschaften. Eine randomisierte Kohortenstudie von 2009 zeigte keinen Unterschied in der Abortrate zwischen einem abwartenden Vorgehen oder einer operativen oder medikamentösen Therapie (64). Bezüglich der Folgen für nachfolgende Schwangerschaften finden sich in der Literatur keine Studien, die explizit ein abwartendes Vorgehen mit einem operativen oder medikamentösen Vorgehen verglichen haben. Es ist jedoch beschrieben, dass die Anzahl der Fehlgeburten unabhängig vom Therapieverfahren mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko assoziiert war (65).

Operative Therapie: Die Saugkürettage hat wahrscheinlich keine Auswirkungen auf die spätere Fertilität, eine Häufigkeit von Spontanaborten sowie ektope Graviditäten. Die Evidenz ist begrenzt auf ältere Studien mit methodischen Schwächen (66, 67). Bei einer Kürettage kann es in 0,1% der Fälle zu einer Gebärmutterverletzung kommen (68). Diese heilt in der Regel folgenlos aus. Verletzungen des Gebärmutterhalses können in bis zu 0,6 Prozent der Fälle auftreten (68).

Über das Risiko einer Plazenta praevia liegen widersprüchliche Daten vor. Zwei Reviews älterer Studien (66, 67) zeigen eine Assoziation und eine Registerstudie von 2001 findet keinen Zusammenhang (69). Eine Studie von 2003 zeigte kein erhöhtes Risiko nach Vakuumaspirationen, aber nach Kürettagen (70). Eine Kohortenstudie von 2018 errechnete die Häufigkeit für ein Asherman-Fritsch-Syndrom nach einer operativen Therapie bei Abort bei 2,1 pro 10.000 Fällen (0,021%) (71).

Medikamentöse Therapie: Die medikamentöse Therapie hat wahrscheinlich keine Auswirkungen auf die spätere Fertilität, eine Häufigkeit von Spontanaborten sowie ektope Graviditäten. Die Evidenz ist begrenzt auf ältere Studien mit methodischen Schwächen (66, 67).

Die Daten für das Risiko einer Frühgeburt nach medikamentöser Therapie sind widersprüchlich. In einzelnen Studien zeigte sich keine Risikoerhöhung (72, 73). Im Gegensatz dazu berichten Metaanalysen von 2015 und 2023 einen Zusammenhang mit einer 1,3 bis 2,5-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit für Frühgeburten (65, 74). Auch in den internationalen Leitlinien wird die Datenlage als unzureichend beschrieben (75).

3.2 Therapieoptionen

3.2.1 Abwartendes Vorgehen

3.2.2 Risikoauflärung gegenüber operativem und medikamentösem Vorgehen

In der britischen NICE-Leitlinie wird das abwartende Vorgehen nach Ausschluss von Kontraindikationen als Behandlungsmethode der ersten Wahl für die ersten zwei Wochen nach Diagnosestellung genannt (76). Im Vergleich zur Operation sind beim exspektativen Ansatz die Risiken einer inkompletten Entleerung, vermehrten Blutung und ungeplanten Kürettage erhöht (77). Randomisierte Studien, die abwartendes und medikamentöses Vorgehen gegenüberstellen, berichten von vergleichbaren Expulsionsraten (78, 79). Das abwartende Vorgehen ist bei etwa acht von zehn Frauen erfolgreich (76, 80).

Je nach Schwangerschaftswoche und Zeitpunkt der Diagnose kann es bis zu 4 Wochen dauern, ehe die Blutung einsetzt. Die Erfolgchancen des kompletten Abgangs der Schwangerschaft variieren beim exspektativen Vorgehen je nach Abortart und Dauer des Abwartens.

Die Chance auf einen kompletten Abgang des Schwangerschaftsgewebes innerhalb der ersten zwei Wochen liegt bei 70 % und nach sechs Wochen bei 81 % (81). Die komplette Uterusentleerung ist am schnellsten operativ, dann medikamentös und schließlich exspektativ zu erzielen.

Trotz der anästhesiologischen Risiken und der relativ seltenen Komplikationen wie uterine Perforation, Entstehung von intrauterinen Adhäsionen, Verletzungen des Gebärmutterhalses und Infektionen gilt die fachgerechte chirurgische Entleerung des Uterus als sicher und effektiv (82).

Eine 2017 publizierte Cochrane-Analyse zum Abortus incompletus zeigte keinen Unterschied zwischen exspektativem und medikamentösem Vorgehen hinsichtlich des kompletten Abgangs der Schwangerschaft (2).

Im Vergleich zum medikamentösen und operativen Vorgehen bringt das exspektative Vorgehen ein erhöhtes Blutungsrisiko mit sich und kann bei sehr langem Abwarten (> 8 Wochen bis in die zweite Schwangerschaftshälfte) in extrem seltenen Fällen zur disseminierten intravasalen Koagulopathie (sog. Dead-Fetus-Syndrom) führen (80, 83, 84).

Das Risiko für eine Infektion weist keinen Unterschied zwischen exspektativem, medikamentösem sowie operativem Vorgehen auf und liegt zwischen 1 und 3% (80).

Konsensbasierte Empfehlung 3.E8

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei jedem (exspektativ/medikamentös/operativ) Vorgehen soll eine Risikoaufklärung erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E9

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Beim exspektativen Vorgehen sollte eine dokumentierte Risikoaufklärung der Patientin gegenüber operativem und medikamentösem Vorgehen erfolgen.

3.2.2.1 Kontraindikationen

Als Option für Patientinnen mit einem Abort kommt in vielen Fällen auch ein abwartendes Vorgehen in Frage. Bei mehr als 90 % der Patientinnen, die sich dafür entscheiden, ist der Fehlgeburtsprozess innerhalb von vier Wochen abgeschlossen (85). Schwerwiegende Komplikationen sind beim abwartenden Vorgehen insgesamt selten.

Patientinnen, die sich für ein abwartendes Vorgehen und gegen die operative Vakuumaspiration entscheiden, brauchen Informationen darüber, dass im Verlauf eine ungeplante Abortkürettage nicht auszuschließen ist, dass sie zeitlich unbeschränkt abwarten können, solange keine Anzeichen einer Infektion oder eine starke vaginale Blutung vorliegen, dass sie jederzeit zur medikamentösen Aborteinleitung wechseln können oder dass eine Abortkürettage durchgeführt werden kann (85).

Frauen mit starken vaginalen Blutungen, hämodynamischer Instabilität oder Anzeichen einer Infektion sind baldmöglichst zu operieren (Entleerung des Uterus mittels Vakuumaspiration/ Saugkürettage).

Das operative Vorgehen ist gegenüber dem abwartenden Vorgehen bei Vorliegen medizinischer Begleiterkrankungen wie schwerer Anämie, Blutungsstörungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen u.ä. vorzuziehen (1).

Ausschlusskriterien für ein abwartendes Vorgehen sind: (Verdacht auf) Septisches Abortgeschehen (Infektion von Uterus, Adnexen, kleinem Becken; Temperatur > 39 °C, deutlich erhöhte Entzündungswerte); Kreislaufinstabilität; starke vaginale Blutung mit konsekutiver Anämie (Hämoglobin < 9 g/dL); Gerinnungsstörungen; Wunsch der Patientin nach operativem Vorgehen; Verdacht auf ektope oder heterotope Schwangerschaft; Verdacht auf Trophoblasterkrankung (Blasenmole); intrauterin befindliches Intrauterinpeppar (4 in Anlehnung an 76).

Im Vergleich zum medikamentösen und zum operativen Vorgehen bringt das exspektative Vorgehen ein erhöhtes Blutungsrisiko mit sich und es kann bei sehr langem Abwarten (> 8 Wochen) sehr selten zur disseminierten intravasalen Koagulopathie (sog. Dead-Fetus-Syndrom) führen (4).

Ein abwartendes Vorgehen wird außerdem nicht empfohlen, wenn die Patientin frühere negative und/oder traumatische Erfahrungen im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft gemacht hat oder wenn sie aus persönlichen Gründen die Übertragung von Erythrozytenkonzentraten und/oder anderen Blutprodukten ablehnt.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E10

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Patientinnen mit einer Fehlgeburt sollte nach Ausschluss von Kontraindikationen auch das abwartende Vorgehen angeboten werden.

3.2.2.2 Schmerzmanagement

Frauen, die sich für ein abwartendes Vorgehen bei einer frühen Fehlgeburt entscheiden, sind darüber zu informieren, was sie während des sich über mehrere Tage bis manchmal Wochen hinziehenden Fehlgeburtsprozesses mit dem Abgang des Schwangerschaftsgewebes zu erwarten haben. Bei der Beratung ist zu betonen, dass die Patientin wahrscheinlich stärkere Blutungen als die Menstruation haben wird, die von starken krampfartigen Unterbauchschmerzen begleitet sein können (1). Nichtsteroidale Antiphlogistika wie Ibuprofen und Metamizol sind bei Frauen, die sich für eine abwartendes Vorgehen entschieden haben, Mittel der ersten Wahl zur Schmerzbehandlung (4). Bei der Behandlung der krampfartigen Schmerzen ist Ibuprofen Paracetamol überlegen (86). Wenn Ibuprofen nach Bedarf und nicht nach Plan eingenommen wird, führt dies zu einer gleichmäßigen Schmerzkontrolle bei weniger Medikamenteneinsatz.

In einer kleinen monozentrischen, prospektiven, placebokontrollierten Studie fanden, dass die intravenöse Gabe von 20 mg *Butylscopolamin* nicht mit einer statistisch signifikanten Verringerung des Schmerzscores verbunden war, aber mit einer höheren Patientinnenzufriedenheit (87).

Die Patientinnen brauchen Information, möglichst in schriftlicher Form, darüber, wann und an wen sie sich bei sehr starken vaginalen Blutungen oder starken Unterbauchschmerzen wenden können sowie Hinweise zu Einnahmezeitpunkt, Art und Dosierung von Schmerzmitteln (1, 76).

Konsensbasierte Empfehlung 3.E11

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Frauen, die sich für ein abwartendes Vorgehen bei einem Abortgeschehen entscheiden, sollen darüber informiert werden, was während des gesamten Fehlgeburtsprozesses zu erwarten ist inkl. auftretender Schmerzen und sie sollen Behandlungsvorschläge zur Schmerzlinderung erhalten.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E12

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Nichtsteroidale Antiphlogistika wie Ibuprofen oder Metamizol sollten bei Frauen, die sich für ein abwartendes Vorgehen bei einer Fehlgeburt im ersten Trimenon entschieden haben, zur Schmerzbehandlung empfohlen werden.

3.2.2.3 Aufklärung über Blutung, Notwendigkeit Medikamentengaben, Operationsnotwendigkeit

Die Frauen, die sich für ein abwartendes Vorgehen entscheiden, sind über das unvorhergesehene Auftreten von Blutungen aufzuklären, die für einige Stunden „über-Perioden-stark“ sein kann (2).

Als Richtwert kann dabei zum Beispiel gelten: Eine Blutung ist stark, wenn mehr als 2 dicke Binden pro Stunde über mehr als 2 Stunden durchgeblutet werden (1). Bei der Blutungsquantifizierung zu berücksichtigen ist jeweils auch die individuelle Menstruationsstärke der Frau.

Diese Blutung kann zudem mit starken Schmerzen verbunden sein. Die Patientinnen sind so zu informieren, dass bei anhaltenden übermäßigen vaginalen Blutungen eine Klinik aufzusuchen ist.

Bei verstärkten vaginalen Blutungen, Infektionszeichen oder fehlendem Abgang des Schwangerschaftsgewebes ist als Folgetherapie ein chirurgisches oder medikamentöses Management durchzuführen, was selten mit Bluttransfusionen oder einem Krankenhausaufenthalt verbunden ist (81, 84).

Der Abgang des Schwangerschaftsgewebes kann mit starken krampfartigen Schmerzen verbunden sein, die eine Schmerzmittelgabe zum Zeitpunkt der Blutung erforderlich machen.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E13

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Beim expektativen Vorgehen sollte die Patientin darüber aufgeklärt werden, dass es bis zur Beendigung des Abortgeschehens länger dauern, dies mit einem erhöhten Blutverlust einhergehen und von starken Schmerzen begleitet sein kann.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E14

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Patientin soll über die Notwendigkeit einer operativen bzw. einer medikamentösen Folgetherapie für den Fall aufgeklärt werden, dass ein kompletter Abort ausbleibt.

3.2.3 Management von Komplikationen

Die Komplikationsraten sind unabhängig vom jeweiligen Vorgehen (chirurgisch, medikamentös, abwartend) vergleichbar gering (1).

Inkompletter Abort/ Schwangerschaftsresiduen: Die Häufigkeit einer notwendig werdenden Folgetherapie mit Misoprostol oder Kürettage bei inkomplettem Abort nach expektativem Vorgehen wird in der Literatur in einer Größenordnung von 10–30 % angegeben (Vgl. primär operativ: 2-3 % Re-Kürettage bzw. medikamentös 5-20 % Kürettage) (80, 82, 88).

Infektionsrisiko: Die Auswertung des MIST-Trials ergab hinsichtlich der Infektionsraten keinen Unterschied zwischen den jeweiligen Therapieansätzen (exspektativ, medikamentös, operativ) und war mit 2-3 % generell niedrig. Allerdings traten signifikant mehr ungeplante Einweisungen und chirurgische Interventionen nach exspektativem und medikamentösem als nach primär operativem Vorgehen auf (89).

Blutungsrisiko: Bei abwartendem Vorgehen ist ein höherer Blutverlust und eine längere Schmerzdauer als bei einem operativen Ansatz beschrieben worden (90). In einer indischen Studie zeigte sich dagegen kein Unterschied zwischen abwartendem und operativem Vorgehen (91).

Das Risiko einer transfusionspflichtigen Blutung bei exspektativem Vorgehen wird mit 1-2 % angegeben (4). Bei Beschwerdepersistenz mit oder ohne anhaltende vaginale Blutungen und nicht adäquat fallender hCG-Konzentration sollte auch bei erfolgreichem, exspektativem Ansatz mit Abbluten der intrauterinen Anlage in jedem Fall die Möglichkeit einer seltenen heterotopen Schwangerschaft in Betracht gezogen werden (92, 93).

Psychische Folgen: In einer australischen Studie waren weder das Risiko einer Infektion noch die Dauer und Intensität von Schmerzen bzw. die psychische Belastung bei einem abwartenden oder medikamentösen Vorgehen gegenüber einem operativen Vorgehen erhöht (79).

Schwerwiegende Komplikationen: Eine Netzwerk-Metaanalyse von 35 Studien (8161 Frauen) zum Risikopotential der unterschiedlichen Behandlungsansätze bei einem Abortgeschehen zeigte keine signifikanten Unterschiede für das zusammengesetzte Outcome bzgl. Mortalität oder schwerwiegenden Komplikationen wie Uterusperforation und bzgl. der Notwendigkeit notfallmäßiger, lebensrettender Maßnahmen wie Hysterektomie, Bluttransfusion bzw. intensivmedizinische Betreuung (94, 95). In Bezug auf das letztgenannte Szenario konnte aus notfallmedizinischer Perspektive eine aktuelle Studie zeigen, dass sich die Wahrscheinlichkeit einer Notfallintervention erhöhte, wenn bereits eine frühere Eileiterschwangerschaft, starke Blutungen in den letzten zwei Stunden sowie eine vorausgegangene notfallmäßige Vorstellung in der aktuellen Schwangerschaft vorlag (96).

3.2.4 Erfolgskontrolle exklusive β -hCG- und andere Laborwerte

Bei exspektativem Vorgehen ist für 25-50 % der Patientinnen innerhalb einer Woche und für > 80 % innerhalb von 2 Wochen ein kompletter Abort zu erwarten (80). Im Ultraschall ist dann keine Fruchthöhle mehr darstellbar und das Endometrium ist abgebaut ($DED < 30\text{mm}$), eine β -hCG Kontrolle ist nicht notwendig. Eine Verlaufskontrolle wird üblicherweise innerhalb von zwei Wochen empfohlen (4, 76). Bei innerhalb dieser Zeitspanne weiter anhaltendem oder noch nicht begonnenem

Abortgeschehen richtet sich das weitere Vorgehen nach der klinischen Situation. Ein inkompletter Abort lässt sich ergänzend zum klinischen Eindruck (anhaltende Blutung, Schmerzen oder Infektionszeichen) durch eine vaginalsonographische Untersuchung mit Fruchthöhlennachweis und weiterhin aufgebautem Endometrium ($DED > 30 \text{ mm}$) bestätigen (88). Eine mögliche Konversion des initial geplanten Vorgehens zur medikamentösen Abortunterstützung oder zur -kürettage ist dann mit der Patientin zu besprechen. Jedoch ist die Endometriumdicke allein nicht als Prädiktor für eine erforderliche Abortkürettage heranzuziehen, wenn die Fruchthöhle bereits nicht mehr darstellbar ist (97). Bei noch fehlendem Blutungseintritt im Falle einer Missed abortion ist ein erneuter Kontrolltermin nach spätestens 2 Wochen als Alternative zu einer Änderung des Vorgehens möglich (4).

Konsensbasierte Empfehlung 3.E15

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine Verlaufskontrolle mittels transvaginaler Ultraschalluntersuchung sollte bei exspektativem Vorgehen innerhalb von 7 bis 14 Tagen erfolgen.

Konsensbasiertes Statement 3.S3

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei anhaltender regelstarker Blutung, Schmerzen oder Infektionszeichen im Verlauf kann eine zusätzliche vaginalsonographische Untersuchung erfolgen und davon abhängig eine Änderung des Vorgehens (medikamentös, operativ) mit der Patientin besprochen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E16

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei noch fehlendem Blutungseintritt im Falle einer Missed abortion sollte ein erneuter Kontrolltermin nach spätestens 14 Tagen alternativ zu einer Änderung des initial besprochenen Vorgehens angeboten werden.

3.2.5 Anti-D- Immunglobulin-Gabe nach Spontanabort

Es gibt nur begrenzte Belege für den medizinischen Nutzen der Verabreichung von Immunglobulinen zur Anti-D-Prophylaxe in der Frühschwangerschaft und es liegen nur wenige Hinweise für eine Rh-Sensibilisierung bei drohendem oder spontanem Abort im ersten Trimenon vor (98). Die aktuellen internationalen Richtlinien für die klinische Praxis basieren auf Expertenmeinungen.

Das Risiko einer Sensibilisierung ist bei Spontanaborten vor der 10. Schwangerschaftswoche höchstwahrscheinlich äußerst gering. Basierend auf der klinischen Expertise des Leitlinienkomitees des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) wird empfohlen, dass die Prophylaxe nur Frauen verabreicht wird, die nach der 10. Schwangerschaftswochen einen Spontanabort haben (99).

| Konsensbasierte Empfehlung 3.E17 | |
|---|-------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke + |
| Nach spontaner Fehlgeburt soll eine Anti-D-Prophylaxe bei Rh-D-negativen Schwangeren erst ab einer Schwangerschaftsalter > 9/0 Schwangerschaftswochen erfolgen. | |

Tabelle 1: Anwendung Anti-D-Prophylaxe bei gestörter Frühschwangerschaft

| Anlass | Voraussetzungen für die Gabe einer Anti-D-Prophylaxe bei RhD-negativen Schwangeren |
|--|---|
| Abwartendes Vorgehen | - Fehlgeburt ab 9/0 Schwangerschaftswochen -Schwangerschaftsalter muss sicher sein |
| Abortkürrettage | -unabhängig vom Schwangerschaftsalter |
| Abort mit medikamentösem Management | -medikamentös eingeleitete Fehlgeburt ab 9/0 Schwangerschaftswochen -Schwangerschaftsalter muss sicher sein -innerhalb von 72 Stunden nach der ersten Misoprostol-Applikation |

| | |
|-------------------------------|--|
| Ektope Schwangerschaft | -unabhängig vom Schwangerschaftsalter -unabhängig vom Behandlungsmanagement |
|-------------------------------|--|

3.2.6 Verhaltensempfehlungen für die Patientin

Im Zuge des Abgangs des Schwangerschaftsgewebes kommt es zu periodenartigen oder auch überregelstarken Blutungen, die bis zu 3 Wochen andauern können (76), in manchen Fällen auch länger. Die Patientin kann in dieser Zeit sowohl Binden, Menstruationstasse als auch Tampons verwenden. Auch der Verzicht auf körperliche Anstrengung, Sport sowie Geschlechtsverkehr ist nicht notwendig. Es gibt keine evidenzbasierten Studien, die belegen, dass das Risiko von Infektionen durch diese Maßnahmen verringert würde. Bei Krämpfen und Schmerzen, deren Intensität und Dauer ebenso wie bei der Blutung sehr individuell sind, kann die Patientin Schmerzmittel wie Ibuprofen oder Metamizol verwenden.

Die Patientin ist darauf aufmerksam zu machen, dass ihr bei sehr starken oder langanhaltenden Blutungen, auffällig riechendem Ausfluss, Unterbauchschmerzen, Fieber über 38°C, Appetitlosigkeit und Unwohlsein das Aufsuchen eines Frauenarztes/ einer Frauenärztin empfohlen wird.

Die Ovulation kann in Einzelfällen schon 8 bis 10 Tage nach dem Abortgeschehen eintreten, bei 90 % der Frauen innerhalb eines Monats (100). Es besteht demnach die Möglichkeit, wieder schwanger zu werden. Wenn das seitens der Patientin (vorerst) nicht gewünscht sein sollte, ist die Patientin über die Anwendung geeigneter Verhütungsmittel zu informieren.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E18

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Frauen sollen über den variablen Verlauf von Blutungen und Schmerzen, die mögliche Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika zur Schmerzlinderung und über die Möglichkeit einer erneuten Konzeption sowie ggfs. erforderliche Verhütungsmaßnahmen informiert werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E19

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Auf Empfehlungen zum Verzicht auf Tampons, Menstruationstassen sowie auf Geschlechtsverkehr und körperliche Anstrengung u.ä. soll mangels Evidenz verzichtet werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E20

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Patientin soll über typische Symptome wie auffällig lange und stark anhaltende oder übelriechende Blutungen und/oder Fieber über 38°C, die auf verbliebenes Restgewebe oder eine Infektion hindeuten, informiert werden.

3.2.7 Medikamentöse Aborteinleitung

3.2.7.1 Ort und Art der Durchführung

In den Leitlinien des ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), des CNGOF (French College of Gynaecologists and Obstetricians), der FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) und des RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (NICE-guideline) wird die ambulante medikamentöse Abortinduktion als Alternative zum operativen Vorgehen empfohlen (1, 76, 101, 102). Auch zwei Cochrane-Analysen bestätigen, dass eine ambulante medikamentöse Therapie effektiv und sicher ist und bei den Anwenderinnen zu einer hohen Zufriedenheit führt (82, 103). Zur medikamentösen Abortinduktion wird ein Prostaglandinpräparat u.a. in Kombination mit einem Progesteronrezeptorantagonisten verwendet. Sind Risikofaktoren wie schwere Anämie, Hinweise auf eine Infektion, Gerinnungsstörungen, kardiovaskuläre Erkrankungen u.ä.m. vorhanden, ist je nach Befundkonstellation auch die Indikation für eine stationäre Therapiedurchführung zu prüfen (1).

Konsensbasierte Empfehlung 3.E21

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine medikamentöse Aborteinleitung sollte ambulant erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E22

| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
|---|---------------------|
| Die Patientinnen sollen nach ausführlicher Aufklärung über die unterschiedlichen Vorgehensweisen eine informierte Entscheidung über das therapeutische Vorgehen treffen können. | |

| Konsensbasierte Empfehlung 3.E23 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Der Patientin sollte eine Befund- und Behandlungsdokumentation mitgegeben sowie eine Notfall-Telefonnummer mitgeteilt werden. | |

| Konsensbasierte Empfehlung 3.E24 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Die Patientin soll über Symptome der Behandlung und Zeichen für mögliche Komplikationen, die eine dringende Behandlung erfordern, informiert und aufgeklärt werden. | |

3.2.7.2 Dosierung, Intervall, Applikationsform der Medikamente

Mifepriston: Die Einnahme von 200 mg Mifepriston vor der Einnahme von Misoprostol bei einem Frühabortion ist erfolgreicher als die alleinige Einnahme von Misoprostol. 2018 wurde eine Studie veröffentlicht, die 300 Frauen mit einem nachgewiesenen intrauterinen Abort in zwei Gruppen randomisiert hat: Eine Gruppe erhielt 200 mg Mifepriston oral und 24h später 800 µg Misoprostol vaginal und die andere Gruppe erhielt nur 800 µg Misoprostol vaginal (104). Die Gruppe mit einer Vorbehandlung mit Mifepriston oral hatte in 83,8% im Vergleich zu 67,1% in der Gruppe mit Misoprostol allein ein leeres Cavum. Das Risiko für eine transfusionsbedürftige Blutung war insgesamt gering, in der Mifepriston-Gruppe mit 2,0 % höher als in der Misoprostol allein-Gruppe mit 0,7%. Das Risiko für eine operative Maßnahme nach medikamentösem Therapieversuch war in der Mifepriston-Gruppe niedriger (8,8% vs. 23,5%). Die nordamerikanische und die englische Leitlinie empfehlen daher den Einsatz von Mifepriston 200mg vor der Misoprostol-Einnahme, wenn das Präparat verfügbar ist (76, 105). Die Einnahme sollte laut ACOG ca. 24h und laut NICE-Guideline ca. 48h vor der Einnahme von Misoprostol erfolgen. Wichtig für die Aufklärung ist, dass die Anwendung von Mifepriston in der Therapie des Frühabortes „off-label use“ ist.

Misoprostol: Die Einnahme von Misoprostol zur medikamentösen Abortinduktion wird in den meisten Leitlinien empfohlen (NICE Guideline 2018; ACOG Practice Bulletin 2018). Eine Meta-Analyse zeigt für die medikamentöse Aborteinleitung mit 800 µg Misoprostol vergleichbare Erfolgsergebnisse zur chirurgischen Intervention (106). Die NICE-Guideline differenziert zwischen einem verhaltenen Abort (missed abortion) und einem inkompletten Abort. Beim missed abortion ist die Einnahme von 800 µg Misoprostol und beim inkompletten Abort von 600 µg Misoprostol empfohlen. Es gibt keine wesentlichen Unterschiede für die Erfolgswahrscheinlichkeit bezüglich einer vaginalen, buccalen, sublingualen oder oralen Einnahme, allerdings wird auf Grund des Nebenwirkungsprofils sowohl im Ergebnis der Cochrane-Analyse, als auch von den NICE- und ACOG-Leitlinien die vaginale Applikation empfohlen (106). Auch hier ist die Anwendung „off-label-use“.

Konsensbasiertes Statement 3.S4

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei nachgewiesenem Frühabort (<12. SSW) ist zur medikamentösen Abortinduktion die Kombination von 200mg Mifepriston oral gefolgt von 600µg - 800µg Misoprostol vaginal nach 24h Mittel der Wahl.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E25

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Die zweite Misoprostolgabe sollte frühestens dann 3 Stunden nach der Erstapplikation erfolgen, wenn die erste zu keinem oder zu keinem ausreichenden Gewebeabgang geführt hat.

3.2.7.3 Anwendung von Misoprostol u.a. Prostaglandinpräparaten bei Patientinnen nach vorausgegangener Uterusoperation

1991 betrug die Sectiorate in Deutschland 15,3 %, 2022 31,9%. Die genaue Anzahl von anderen Uterusoperationen insbesondere Myomenukleationen ist nicht bekannt (107). Die Anwendung von Misoprostol kann in der Spätschwangerschaft, wenn auch selten, mit einer Uterusruptur verbunden sein. Daraus könnte man schließen, dass die Anwendung von Misoprostol im ersten Schwangerschaftstrimester ebenfalls ein Rupturrisiko mit sich bringt (108).

Veröffentlichungen zu diesem Thema sind rar. Eine Möglichkeit ist, von der Situation im zweiten Trimenon bzw. beim Schwangerschaftsabbruch auf das Vorgehen beim Abortgeschehen im ersten Trimenon rückzuschließen. Dickinson und Doherty publizierten 2023 die Analyse einer retrospektiven Fallserie von 304 Frauen, die im zweiten Trimenon einen medikamentösen Schwangerschaftsabbruch erhielten und die in der Vorgeschichte mindestens eine Sectio caesarea hatten. Ein erhöhter Blutverlust und eine Plazentaretention traten häufiger bei Frauen mit einer oder mehreren Sectioentbindungen in der Vorgeschichte auf. Die Uterusrupturnrate betrug in diesem Kollektiv im zweiten Trimenon 1,3% (109). Henkel et al. publizierten 2023 eine Metaanalyse zur Uterusruptur bei der Anwendung von Mifepriston und Misoprostol zum Schwangerschaftsabbruch im zweiten Schwangerschaftsdrittel. Eine Uterusruptur ist demnach selten, wobei das Risiko bei Frauen mit einer Sectio in der Anamnese 100fach höher (bei vorheriger Kaiserschnittgeburt 1,1 %; ohne Sectio in der Anamnese 0,01 %) ist als ohne diese Voroperation (110). Das Fazit von Henkel et al. (2023) lautet: Angesichts der Tatsache, dass eine Uterusruptur eine schwerwiegende Komplikation und für die Behandlung eine Laparotomie erforderlich ist, sind Ärztinnen und Ärzte bei allen Frauen, die sich einem medikamentösen Schwangerschaftsabbruch oder einer medikamentösen Aborteinleitung im zweiten Trimester unterziehen, gehalten, auf Anzeichen einer Uterusruptur zu achten. Es ist wichtig, dass die medizinischen Einrichtungen über die entsprechenden personellen, organisatorischen und materiellen Ressourcen verfügen, um dieses seltene, aber schwerwiegende Ereignis bewältigen zu können (110).

Morirs et al. (2017) kommen im Rahmen eines FIGO-Updates zu dem Schluss, dass Misoprostol bei Frauen mit vorangegangenen Kaiserschnitt oder einer anderen transmuralen Uterusnarbe bei Frauen in der 13. bis 26. Schwangerschaftswoche angewendet werden kann (111).

Konsensbasiertes Statement 3.S5

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Misoprostol kann auch bei Frauen mit vorangegangenen Kaiserschnitt oder einer anderen transmuralen Uterusnarbe angewendet werden.

3.2.7.4 Risikoaufklärung gegenüber abwartendem und operativem Vorgehen

Wie beim abwartenden Vorgehen ist auch beim medikamentösen Management die Erfolgschance der kompletten Ausstoßung beim Abortus incompletus höher als beim Missed abortion (88). In den internationalen Leitlinien des ACOG, NICE und der FIGO

(4) wird das medikamentöse Management im ersten Trimenon als valide Alternative zum operativen Management beschrieben (76, 105, 112). Auch in zwei Cochrane-Analysen wird geschlussfolgert, dass das medikamentöse Management sicher, sowie effektiv ist und mit hoher Zufriedenheit der Patientinnen einhergeht (82). Auch eine retrospektive unizentrische Kohortenstudie von 2023 zeigt, dass die medikamentöse Therapie nach Abortus incompletus bei hämodynamisch stabilen Patientinnen zu 95% zum Erfolg führt (113). Das Medikament der Wahl ist Misoprostol. Je höher die Schwangerschaftswoche, desto sensibler reagiert der Uterus darauf. Prädiktive Faktoren für eine erfolgreiche medikamentöse Therapie mit Misoprostol sind vaginale Blutungen, Unterbauchschmerzen und Nulliparität (114). Beim medikamentösen Vorgehen tritt die Blutung unvorhergesehen auf und kann für einige Stunden überregelstark und mit starken Schmerzen verbunden sein.

Bei der Information über die Alternative (Saug-)Kürettage ist die Patientin darüber zu informieren, dass die Erfolgsrate der operativen Versorgung hoch ist; nur 4% der Patientinnen benötigten eine erneute Operation (80). Bei einer Abortkürettage kann es zu einer Perforation der Uteruswand kommen, dieses Risiko ist bei einer Saugkürettage geringer (115). Mögliche Komplikationen des operativen Vorgehens sind Komplikationen im Rahmen der Narkose (<0,2%), Uterusperforationen und transfusionsbedürftige Blutungen (< 0,1 %), Endomyometritis/ Entzündung im kleinen Becken (<2%) sowie sehr selten das Asherman-Fritsch-Syndrom (116). Insbesondere wiederholte Abortkürettagen gelten hier als Risikofaktor (117).

Konsensbasierte Empfehlung 3.E26

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei Patientinnen mit einer Fehlgeburt soll eine dokumentierte Risikoaufklärung über die drei Therapieoptionen medikamentöse Aborteinleitung, abwartendes und operatives Vorgehen erfolgen.

3.2.7.5 Nebenwirkungsmanagement

Zu den häufigen Nebenwirkungen von Misoprostol zählen Übelkeit, Erbrechen, krampfartige Unterbauchschmerzen, Diarrhoe und Fieber (118). Die vaginale Applikation ist signifikant weniger mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden als die orale Gabe (119).

Im Hinblick auf das Blutungsrisiko muss zwischen den einzelnen Abortarten unterschieden werden. Während es beim Abortivei und bei missed abortion in 1 % der Fälle zu einer transfusionspflichtigen Blutung kommt, ist dieses Risiko beim Abortus

incompletus nicht erhöht (8). In der Regel setzt die Blutung 2–4 Stunden nach Einnahme von Misoprostol ein. Die zeitgleiche Einnahme eines Analgetikums wird empfohlen, zum Beispiel Ibuprofen oder Metamizol.

Beginnt die Blutung, bleibt sie meist für zwei Stunden stark mit Abgang von Koageln und Schwangerschaftsgewebe. Wenn eine starke Blutung jedoch über zwei Stunden anhält (eine Blutung ist stark, wenn mehr als 2 dicke Vorlagen über mehr als 2 Stunden durchgeblutet werden (105).), wird der Patientin angeraten, sich in ein Krankenhaus zu begeben (120).

Eine Verlaufskontrolle wird nach 7 bis 14 Tagen empfohlen. Wenn der Gestationssack nicht abgeht oder sich das Endometrium sonographisch noch mit > 30 mm darstellen lässt, kann die Medikamentengabe wiederholt werden. Bei frustraner medikamentöser Therapie erfolgt die (Saug-) Kürettage.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E27

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Beim medikamentösen Management soll eine dokumentierte Aufklärung über die Nebenwirkungen und Risiken sowie eine dokumentierte Aufklärung über den off-label-use-Status von Misoprostol erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung auf Basis des Rote-Hand-Brief zu Cytotec (Misoprostol) (121). Und die Pressemitteilung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. zum Rote-Hand-Brief zu Cytotec® 2020

https://www.dggg.de/fileadmin/data/Presse/Pressemitteilungen/2020/Rote-Hand-Brief_zu_Cytotec_R_ist_konsequent_und_richtig/20200318-DGGG-Pressemitteilung-Rote-Hand-Brief-Cytotec-und-Off-Label-Use_final.pdf

3.2.7.6 Antibiotikaprophylaxe

Es liegen nur wenige Daten zur Antibiotikaprophylaxe bei der medikamentösen Abortinduktion beim Frühabort vor, so dass weder die NICE- noch die ACOG-Guideline eine Antibiotikaprophylaxe im Rahmen der medikamentösen Therapie des Frühabortes erwähnen (1, 76). Daher kann, auch in Hinblick auf die möglichen Nebenwirkungen und Resistenz-Entwicklungen durch eine Antibiotikatherapie, aktuell eine routinemäßige Antibiotikaprophylaxe bei einer medikamentösen Abortinduktion nicht empfohlen werden. Die aktuelle Leitlinie zum Schwangerschaftsabbruch (AWMF-LL 015-094) empfiehlt keine routinemäßige Antibiotikaprophylaxe beim medikamentösen Schwangerschaftsabbruch (122, 123).

| Konsensbasierte Empfehlung 3.E28 | | | |
|----------------------------------|----------------|---------------------|-------|
| Expertenkonsens | | Konsensusstärke +++ | |
| Bei einer medikamentösen | Abortinduktion | soll | keine |
| Antibiotikaphylaxe erfolgen. | | | |

3.2.7.7 Kontraindikationen

Die medikamentöse Aborteinleitung ist für Frauen geeignet, bei denen weder Infektionszeichen, noch eine überregelstarke Blutung, eine ausgeprägte Anämie (Hb-Wert unter 9 g/dl) oder Gerinnungsstörungen vorliegen und die die Zeit bis zum Spontanabort verkürzen möchten, aber eine Vakuumaspiration des Schwangerschaftsmaterials vermeiden wollen (1).

Kontraindikationen für eine medikamentöse Abortunterstützung sind: Septischer Abort (Infektion von Uterus, Adnexen, kleinem Becken); Temperatur > 39 °C, deutlich erhöhte Entzündungswerte; Kreislaufinstabilität; starke vaginale Blutung mit konsekutiver akuter Blutungsanämie (Hämoglobin < 9 g/dL); Gerinnungsstörungen; Wunsch der Patientin nach operativem Vorgehen; Verdacht auf eine ektope oder heterotope Schwangerschaft; Verdacht auf eine Trophoblasterkrankung (z.B. Blasenmole); intrauterin liegendes Intrauterinpeissar.; Überempfindlichkeit gegen Misoprostol; Kontraindikationen gegen Misoprostol ((4)in Anlehnung an (76)).

Wenn für die medikamentöse Aborteinleitung oder -unterstützung die Kombination aus Mifepriston und Misoprostol angewendet wird, sind auch die Kontraindikationen für die Mifepristonanwendung zu beachten: Nebenniereninsuffizienz oder chronisches Nebennierenversagen; gleichzeitige Anwendung einer Langzeittherapie mit Kortikosteroiden; (Verdacht auf) ektope Schwangerschaft; Gerinnungsstörung oder Anwendung gerinnungshemmender Medikamente; vererbte Porphyrie; Allergie gegen Mifepriston (86).

| Konsensbasierte Empfehlung 3.E29 | | | |
|-------------------------------------|-----------------|---------------------|------|
| Expertenkonsens | | Konsensusstärke +++ | |
| Vor Beginn der medikamentösen | Aborteinleitung | sollen | alle |
| Kontraindikationen beachtet werden. | | | |

3.2.7.8 Schmerzmanagement

Wie beim abwartenden Vorgehen ist es erforderlich, die Frauen, die sich für eine medikamentöse Behandlung entscheiden, darüber zu informieren, was sie während des Fehlgeburtsprozesses mit dem Abgang des Schwangerschaftsgewebes zu erwarten haben. Bei der Beratung ist darüber zu informieren, dass die Patientin wahrscheinlich stärkere Blutungen als die Menstruation haben wird, die möglicherweise von starken Unterbauchkrämpfen begleitet sein werden (1). Bei der Behandlung dieser Krämpfe ist Ibuprofen Paracetamol überlegen (86). Nichtsteroidale Antiphlogistika hemmen die Synthese neuer Prostaglandine, blockieren jedoch nicht die Wirkung an Prostaglandinrezeptoren, so dass nicht mit einer hemmenden Wirkung auf die zur Aborteinleitung verwendeten Prostaglandine zu rechnen ist (124). Nichtsteroidale Antiphlogistika wie Ibuprofen sind daher bei Frauen, die sich einer medikamentösen Aborteinleitung unterziehen, nicht kontraindiziert und eignen sich als Mittel der ersten Wahl zur Schmerzbehandlung (124).

Wenn Ibuprofen nach Bedarf und nicht nach einem festen Schema eingenommen wird, führt dies zu einer gleichmäßigen Schmerzkontrolle bei weniger Medikamenteneinsatz.

Nichtsteroidale Antiphlogistika sind die Erstlinientherapie und in der Regel ausreichend, orale Opioide (wie Tramadol) werden gelegentlich als adjuvante Therapie zur Schmerzbehandlung eingesetzt. Es konnte jedoch nicht gezeigt, dass diese die maximale Schmerzstärke oder die Dauer maximaler Schmerzen reduzieren. Sie führten auch nicht zu einer größeren Zufriedenheit bei den Patientinnen. Daher sollten orale Opioide mit Zurückhaltung angewendet werden (86).

In der Regel setzt die Blutung 2–4 Stunden nach Einnahme von Misoprostol ein. Die Inzidenz der Nebenwirkung hängt vom verwendeten Behandlungsschema (insbesondere dem Prostaglandin-Analogen), der Dosis und dem Verabreichungsweg des Prostaglandin-Analogons sowie dem Gestationsalter ab (124).

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe können bei der Anwendung von Misoprostol auftreten. Sie sind bei vaginaler Verabreichung von Misoprostol seltener als bei oraler, bukkaler oder sublingualer Applikation (124). Neben der zeitgleichen Einnahme eines Analgetikums (zum Beispiel Ibuprofen oder Metamizol) wird auch die Einnahme eines Antiemetikums wie Ondansetron, Metoclopramid oder Dimenhydrinat empfohlen (4, 76, 122).

Die Anwendung von Butylscopolamin führt nicht zu einer relevanten Verringerung der abdominalen Schmerzen (125).

Konsensbasierte Empfehlung 3.E30

| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
|---|---------------------|
| Für ein adäquates Schmerzmanagement sollten nicht-steroidale Antiphlogistika insbesondere Ibuprofen und Metamizol oral angewendet werden. | |

| Konsensbasierte Empfehlung 3.E31 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Aufgrund des möglichen Auftretens von Übelkeit und Erbrechen bei der Anwendung von Misoprostol sollte ein Antiemetikum, z.B. Dimenhydrinat, Metoclopramid oder Ondansetron, angeboten werden. | |

3.2.7.9 Management von Komplikationen

Eine lege artis ambulant durchgeführte medikamentöse Aborteinleitung ist mit einem sehr geringen Risiko für schwerwiegende Komplikationen von unter 1% verbunden (63, 126). Es ist wichtig, dass über mögliche Komplikationen und deren Management aufgeklärt wird. Die Patientin benötigt eine schriftliche Dokumentation der Befunde sowie des Behandlungsablaufs und eine Notfallnummer, die rund um die Uhr („24/7“) ärztlich besetzt ist bzw. mit einer Vertretungsregelung oder in Kooperation mit einem Krankenhaus (76). Die Anwesenheit einer vertrauten Person zur Unterstützung ist sinnvoll.

Starke Blutung/ Nachblutung: Vaginale Blutungen nach der Einnahme von Mifepriston und Misoprostol im Rahmen einer Aborteinleitung sind in der Regel stärker und länger andauernd als Menstruationsblutungen. Das Risiko für stärkere uterine Blutungen nach einer medikamentösen Aborteinleitung wird mit 0,16 bis 1% angegeben (126). Wenn nur leicht verstärkte oder länger anhaltende leichte Blutungen auftreten, kann eine weitere Einnahme von Misoprostol (400µg) erfolgen (127, 128). Von einer verstärkten Blutung bei einer medikamentösen Aborteinleitung ist bei einem Blutverlust und/ oder hämodynamischer Instabilität der Patientin auszugehen und erfordert eine stationäre Aufnahme der Patientin in einer Klinik. Sistieren die starken Blutungen nicht und gibt es sonographisch Hinweise auf intracavitäre Schwangerschaftsreste, ist eine operative Entfernung des Gewebes mittels Kürettage indiziert (127, 128).

Gewebereste ohne Hämoglobin-Wert-relevante Blutung: Symptome verbliebener Schwangerschaftsgewebereste sind eine starke und/ oder langanhaltende vaginale Blutung, Unterbauchschmerzen und Infektionszeichen. Wenn Symptome auf verbliebene

Gewebereste hindeuten und diese mittels transvaginaler Sonographie der Verdacht auf intrauterine Reste bestätigt wird, kann eine erneute Verabreichung von Misoprostol oral, sublingual oder vaginal als Einzel- oder wiederholte Dosis durchgeführt werden. Die Erfolgsrate liegt bei über 98% (129). Falls diese Maßnahmen erfolglos bleiben, kommt eine Vakuumaspiration/Kürettage oder eine hysteroskopische Abtragung der intrauterinen Schwangerschaftsreste in Frage. Die Dringlichkeit der Entfernung von verbliebenen Geweberesten richtet sich auch nach dem klinischen Verlauf (u.a. Blutungsstärke und -dauer, Infektionszeichen, Schmerzen).

Weiterbestehende Schwangerschaft (ektope Gravidität - primär allein vorhanden oder heterotope Gravidität): Eine nicht erkannte ektope oder das Vorliegen einer heterotopen Gravidität können eine Notfallsituation darstellen. Beim Verdacht auf eine ektope oder heterotope Gravidität sind weitere diagnostische Maßnahmen zur Abklärung erforderlich.

Infektion: Infektionen nach einer medikamentösen Aborteinleitung sind mit 0,1 bis 0,9% selten (126, 130, 131). Wenn eine Infektion im Zusammenhang mit intrauterin verbliebenen Schwangerschaftsresten besteht, sind häufige Symptome fortbestehende Blutungen, übelriechender Ausfluss, Fieber, Unterbauchschmerzen, ein druckschmerzhafter Uterus und/oder Druckschmerz im Adnexbereich. Auch bei unklaren Symptomen wie Tachykardie, Schwitzen, Krankheitsgefühl oder Schwäche mit oder ohne Fieber ist an eine mögliche Infektion zu denken. Verbliebene Gewebereste sind eine häufige Ursache von Infektionen und sollten deshalb sonographisch ausgeschlossen werden.

Die Bestimmung von Entzündungsparametern zur Diagnoseerhärtung ist nützlich. Eine antibiotische Behandlung ist einzuleiten, wenn der Verdacht auf eine Infektion besteht.

Konsensbasiertes Statement 3.S6

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Verdacht auf intrauterine Gewebereste ohne relevante Blutung kann abwartend, mit einer medikamentösen Therapie oder mittels Vakuumaspiration vorgegangen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E32

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Treten im Verlauf einer medikamentösen Aborteinleitung anhaltende überregelstarke vaginale bzw. uterine Blutungen auf und gibt es einen sonographischen Hinweis auf Gewebereste, soll eine operative Entfernung verbliebener Schwangerschaftsreste durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E33

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der Verdacht auf eine ektope oder heterotope Gravidität soll durch weitere diagnostische Maßnahmen abgeklärt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E34

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Anzeichen einer Infektion soll unmittelbar eine Antibiotikatherapie begonnen werden.

3.2.7.10 Nachuntersuchung nach erfolgter Fehlgeburt

Die Nachuntersuchung zur Dokumentation des vollständigen Gewebeabgangs nach medikamentöser Aborteinleitung erfolgt mittels vaginaler Ultraschalluntersuchung, typischerweise innerhalb von 7 bis 14 Tagen nach der ersten Medikamentengabe (1). Bei der Kontrolluntersuchung, ob ein vollständiger Abgang des Schwangerschaftsgewebes stattgefunden hat, sind auch die von der Patientin berichteten Symptome zu berücksichtigen. (Serielle) β -hCG-Konzentrationsbestimmungen sind als Alternative nur dann in Betracht zu ziehen, wenn keine Ultraschalluntersuchung möglich ist (1). Neben der Bestimmung des β -hCG-Konzentration im Blut können dafür auch semiquantitative Urintests herangezogen werden.

3.2.7.11 Verhaltensempfehlungen

Teil der Verhaltensempfehlungen nach dem Abortgeschehen ist eine Verhütungsberatung und eine Information über Auswirkungen der Fehlgeburt auf die weitere Fertilität. Frauen, die eine Empfängnisverhütung wünschen, können unmittelbar nach dem bestätigten Abgang der Frühschwangerschaft mit der Anwendung hormoneller Verhütungsmittel beginnen (1).

Um das Infektionsrisiko zu verringern, wird im Allgemeinen empfohlen, für 1 bis 2 Wochen nach dem vollständigen Abgang des Schwangerschaftsgewebes auf Vaginalverkehr zu verzichten. Dabei handelt es sich jedoch nicht um eine evidenzbasierte Empfehlung (1).

3.2.7.12 Anti-D-Immunglobulin-Gabe

Das Sensibilisierungsrisiko ist bei RhD-negativen Frauen nach Spontanabort vor der 11. Schwangerschaftswoche höchstwahrscheinlich sehr gering, wobei die Datenlage dazu dürftig ist (99). In der „FIGO/ICM guidelines for preventing Rhesus disease“ wird mit „mittlerer Priorität“ eine Anti (D)-Immunglobulin-Prophylaxe von 500 IE/100 µg bei einem Spontanabort, der älter als 10 Schwangerschaftswochen ist, empfohlen (99). In der aktuellen NICE-Guideline (2021) heißt es, dass Frauen keine Anti-D-Immunglobulin-Prophylaxe angeboten werden soll, die sich bei einer Fehlgeburt für die medikamentöse Option entschieden, die eine drohende Fehlgeburt oder eine komplette Fehlgeburt haben (76).

In der 2018 publizierte US-amerikanischen ACOG-Leitlinie wird ausgeführt, dass das Risiko für eine Alloimmunisierung bei dieser Konstellation zwar gering, aber die Folgen erheblich sein können. Daher sei die Gabe von Rh-D-Immunglobulin bei einem frühen Schwangerschaftsverlust in Betracht zu ziehen, insbesondere im späteren ersten Trimenon. Es wird seitens der ACOG (2018) empfohlen, der Patientin mindestens eine Dosis von 50 µg Anti-D-Immunglobulin innerhalb von 72 Stunden nach der ersten Misoprostol-Gabe zu verabreichen (1).

Die beiden derzeit in Deutschland zugelassenen und erhältlichen Präparate enthalten 300 µg Anti-D-Immunglobulin (=1500 I.E.) bzw. 150 µg (= 750 I.E.).

Konsensbasierte Empfehlung 3.E35

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Es soll allen Frauen, die sich für eine medikamentöse Aborteinleitung entschieden haben, eine Nachuntersuchung zur Dokumentation des vollständigen Abgangs der Schwangerschaft mittels vaginaler Ultraschalluntersuchung 7 bis 14 Tage nach der ersten Medikamentengabe empfohlen werden.

Konsensbasiertes Statement 3.S7

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Im Zuge der Nachbetreuung nach medikamentöser Aborteinleitung können der Patientin eine Verhütungsberatung, eine Beratung über Auswirkungen der Fehlgeburt auf die weitere Fertilität und über Unterstützungsmöglichkeiten bei psychischen Auswirkungen des Schwangerschaftsverlustes angeboten werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E36

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Frauen, die Rh(D)-negativ sind, sollten innerhalb von 72 Stunden nach der ersten Misoprostol-Applikation im Rahmen der medikamentös eingeleiteten Fehlgeburt >9/0 Schwangerschaftswochen (gesichertes Gestationsalter) eine Rh(D)-Immunglobulin-Gabe erhalten.

3.2.8 Operatives Vorgehen - Abortkürettage

3.2.8.1 Risikoaufklärung gegenüber abwartendem und operativem Vorgehen

Die Erfolgsrate der operativen Versorgung ist hoch; nur 4 % der Patientinnen benötigen eine erneute Operation (132). Bei einer Abortkürettage kann es zu einer Perforation der Uteruswand kommen, dieses Risiko ist bei einer Saugkürettage geringer (133). Die Inzidenz von erneuten Aborten im Zustand nach Abortkürettage ist signifikant höher als nach medikamentösem Abortmanagement, auch postpartale Hämorrhagien sind signifikant häufiger (134). Mögliche Komplikationen im Rahmen des chirurgischen Managements für die Folgeschwangerschaften sind das Asherman-Fritsch-Syndrom (135), das geringfügig erhöhte Risiko für eine Frühgeburt (136) und Plazentationsstörungen (137). Komplikationen im Rahmen der Narkose (<0,2 %), Uterusperforationen, transfusionsbedürftige Blutungen (< 0,1 %) und Endomyometritis/Entzündung im kleinen Becken (<2 %) sind gering (138). Insbesondere wiederholte Abortkürettagen gelten als Risikofaktor (139).

Konsensbasierte Empfehlung 3.E37

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Beim operativen Management soll eine dokumentierte Risikoaufklärung gegenüber dem abwartenden und dem medikamentösen Vorgehen erfolgen.

3.2.8.2 Präoperatives Zervixpriming

Vor einem Abort ermöglicht das Zervixpriming eine Erweichung und Erweiterung des Gebärmutterhalses. Dies kann die Operation erleichtern und das Risiko von Komplikationen verringern. Ziel ist eine erleichterte Dilatation des Zervikalkanals und somit eine Minimierung von Verletzungen der Zervix (132, 133).

Präparat sowie Applikationsform und -zeit: Für das Zervixpriming existieren mechanische (Ballonkatheter oder Dilatoren) oder pharmakologische (Prostaglandine) Optionen. Die Wahl der Methode ist auf der Grundlage der individuellen Patientensituation zu treffen (132, 134, 136, 140).

Misoprostol: Der Prostaglandin-E1-Inhibitor führt am schwangeren Uterus unabhängig von der Schwangerschaftswoche sowohl zu Kontraktionen am Myometrium als auch zur Erweichung und Dilatation der Zervix. Dieses Medikament wird sublingual, oral oder

vaginal verabreicht. Es existieren diverse Dosierungsschemata. Die übliche Dosis ist 200-400 Mikrogramm, die optimalerweise oral 2 Stunden vor oder vaginal 3 Stunden vor dem Eingriff einzunehmen sind. Misoprostol kann als Nebenwirkungen Ausschlag, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall verursachen (137).

Dinoproston: Dieses Medikament wird als Gel oder als Zäpfchen in die Vagina eingeführt. Die übliche Dosis ist 0,5-1,5 Milligramm, die 3 bis 12 Stunden vor dem Eingriff verabreicht wird. Dinoproston kann in seiner Wirkung potenter als Misoprostol sein. Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall können häufiger als bei Misoprostol auftreten (138, 139).

Hydrogel-Stäbchen: Es werden 3 bis 5 der 4 mm starken Hydrogel-Stäbchen in den Zervikalkanal eingebracht. Über 12 bis 24 Stunden quellen die Stäbchen durch Flüssigkeitsaufnahme aus dem Zervixgewebe auf einen Durchmesser von bis zu 15 mm auf und führen zu einer Reifung der Zervix (141).

Vorgehen bei Zustand nach Sectio oder anderen Kontraindikationen für Prostaglandine: Bei Patientinnen mit einer Sectio caesarea in der Anamnese ist das Zervixpriming mit Prostaglandinen mit Vorsicht durchzuführen. Für die Abortinduktion nach Sectio mit Prostaglandinen existieren Daten, die eine erfolgreiche Anwendung von Mifepristone/Misoprostol beschreiben. Für das reine „Zervix-Priming“ konnten keine Daten gefunden werden (109).

Bei Kontraindikationen für Prostaglandine können mechanische Methoden für das Zervixpriming in Betracht gezogen werden. Dazu gehören der Einsatz von Ballonkathetern oder Dilatatoren. Die Wahl der Methode hat auf der Grundlage der individuellen Patientensituation und -entscheidung zu erfolgen (132, 134, 136, 138).

Konsensbasierte Empfehlung 3.E38

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Entscheidung zur Notwendigkeit einer medikamentösen Zervixreifung eines Prostaglandinpräparates oder mechanischer Dilatatoren sollte individuell getroffen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E39

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Einsatz von Misoprostol zur Erweichung der Zervix soll eine dokumentierte Aufklärung über off-label-use erfolgen.

Konsensbasiertes Statement 3.S8**Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

Bei Zustand nach Sectio kann Mifepriston/ Misoprostol für das Zervixpriming in Erwägung gezogen werden.

3.2.8.3 Antibiotikaprophylaxe

Bei einer Abortkürettage gilt laut ACOG die Empfehlung zur Antibiotikaprophylaxe, jedoch ohne eindeutige Studienlage. Als eines der effektivsten Schemata erwies sich die Gabe von 100 mg Doxycyclin oral 1 h vor und 200 mg nach dem Eingriff (142).

Nach ausführlicher Diskussion entschied sich die Leitliniengruppe aufgrund einer good clinical practice gegen die Empfehlung einer routinemäßigen Antibiotikaprophylaxe.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E40**Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

Bei der Abortkürettage soll keine Antibiotikaprophylaxe verabreicht werden.

3.2.8.4 Operationsaufklärung

Die Erfolgsrate der operativen Versorgung ist hoch; nur 4 % der Patientinnen benötigten eine erneute Operation, wie eine Cochrane Analyse aus dem Jahr 2012 zeigt (77).

Die übliche stumpfe Kürettage wurde durch die Saugkürettage abgelöst, was mit einem geringeren Blutverlust, geringeren Schmerzen sowie einer kürzeren Operationsdauer einhergeht. Auch ist das Perforationsrisiko bei einer Saugkürettage geringer (143).

Mögliche Komplikationen im Rahmen des chirurgischen Managements sind Komplikationen im Rahmen der Narkose (<0,2 %), Uterusperforationen und transfusionsbedürftige Blutungen (< 0,1 %), Endomyometritis/pelvic inflammatory disease (<2 %) sowie das Asherman-Fritsch-Syndrom (144).

Insbesondere bei wiederholten Kürettagen steigt das Risiko für ein Asherman-Fritsch-Syndrom (145). Hierzu zählen selbstverständlich auch Kürettagen nach Plazentaretention oder im Rahmen von Sectiones.

Nach einem Frühabort ist das Risiko für ein Asherman-Fritsch-Syndrom geringer (135). Insgesamt liegt das Risiko für ein Asherman-Fritsch-Syndrom nach einer Abortkürettage bei 0,7 % der Frauen (74).

Des Weiteren besteht ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt bei Patientinnen, welche eine Zervixdilatation und Kürettage in der Anamnese haben. Die rezidivierenden Kürettagen stellen auch einen der wichtigsten Risikofaktoren für eine Plazentationsstörung dar (68).

3.2.8.5 Methodenauswahl und Technik

In den letzten Jahren hat sich die Saugcurettage in fast allen Orten medizinischer Versorgung sowie in praktisch allen Ländern mit funktionierenden Gesundheitssystemen als Standard etabliert. Es gibt ausreichend Literatur, die diese technische Neuerung gegenüber der alleinigen Anwendung einer Metallkürettage untersucht hat (76, 146, 147). Obwohl die klassische Metallocurettage gute Endergebnisse zeigt, hat sie eine höhere Komplikationsrate, insbesondere in der Hand unerfahrener Operateurinnen bzw. Operateure. Die Empfehlung für die Technik der Vakuumaspiration, die ursprünglich für sichere Schwangerschaftsabbrüche konzipiert wurde, auch für das operative Management von Fehlgeburten ist heute eindeutig (148).

| Konsensbasierte Empfehlung 3.E41 | |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Die Abortkürettage sollte als Saugkürettage/ Vakuumaspiration durchgeführt werden. | |

3.2.8.6 Intraoperative Ultraschallkontrolle

Der routinemäßige Einsatz einer Ultraschallkontrolle ist in der Literatur nur spärlich untersucht worden. In einer Publikation von 2017 fand sich ein leichter Vorteil, der aber klinisch eher unbedeutend war (149). Als insgesamt komplikationsarmer Routineeingriff angesehen, sollte die praktische Durchführung der Saugcurettage möglichst logistisch und vom Aufwand her einfach erfolgen. Ein routinemäßiger Einsatz einer aufwendigen sonographischen Kontrolle im OP selbst erschien der Expertengruppe nicht indiziert, zumal ein Ultraschallgerät nicht in jedem OP jederzeit zur Verfügung steht. Bei

Problemen, schwierigen Fällen und Verdacht auf Komplikationen ist aber eine Ultraschall-Kontrolle sinnvoll.

| Konsensbasierte Empfehlung 3.E42 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Eine intraoperative Ultraschallkontrolle kann, bei Verdacht auf Komplikationen sollte sie erfolgen. | |

3.2.8.7 Anästhesieverfahren und -aufklärung

Siehe: Präoperative Evaluation erwachsener Patienten vor elektiven, nicht herzthoraxchirurgischen Eingriffen. Gemeinsame Empfehlung der DGAI, DGCH und DGIM. Anästh Intensivmed 2017; 58: 349-364. S1-LL zum Atemwegsmanagement AWMF Nr. 001/028; Arnemann PH, Heßler M, Rheberg S Larynxmaske- Indikationen und Kontraindikationen. Anästh Intensivmed 2015 ;56: 610-625

Die kurze Operationszeit bei einer Abortkürettage, bei gleichzeitiger Notwendigkeit einer ausreichend tiefen Narkose, stellt die anästhesiologische Herausforderung dar. Lagerungsbedingt (Vaginal-/Steinschnittlage) kann es zu gastroösophagealem Reflux und durch die Manipulation am Uterus durch eine vagale Stimulation zu einer Bradykardie kommen.

| Konsensbasierte Empfehlung 3.E43 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Bei der Wahl des Narkoseverfahrens sollte die zumeist kurze Eingriffsdauer beachtet werden. | |

3.2.8.8 Stationär/ambulant

Die elektive Abortkürettage ist, sofern keine gravierenden Begleiterkrankungen bestehen, als ambulanter Eingriff durchzuführen. Die als Notfalleingriff durchgeführte, nicht-elektive Abortkürettage kann je nach Zeitpunkt der Operation ein Verbringen einer Nacht im Krankenhaus notwendig machen.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E44

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Abortkürettage sollte ambulant erfolgen. Bei medizinischen, sozialen oder logistischen Indikationen kann ein Krankenhausaufenthalt sinnvoll sein.

Konsensbasiertes Statement 3.S9

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine niedrig dosierte Kombination aus Ibuprofen und Paracetamol hat eine sehr gute Wirksamkeit bei verminderter Nebenwirkungsrate und kann als Alternative zur Monotherapie (in höheren Dosen) erwogen werden.

Konsensbasiertes Statement 3.S10

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei starken und mittelstarken Schmerzen können (bei Patientinnen ohne Kontraindikationen) leichte Opioide wie Tramadol (50-100 mg) Höchstdosis (400-600mg/Tag) oder Tilidin (50-100mg) Höchstdosis (400-600mg/Tag) oral in Kombination mit Nicht-Opioide-Analgetika verabreicht werden, um Opioide einzusparen.

Siehe auch: S3-Leitlinie Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen 09/2021-08/2026

3.2.8.9 Anti- RhD-Prophylaxe

Die Anti-RhD-Prophylaxe ist sicher und leicht verfügbar. Fetale rote Blutkörperchen exprimieren RhD-Antigen beginnend am 52. Tag der Schwangerschaft. Obwohl das Risiko einer Alloimmunisierung gering ist, können deren negative Folgen für die nächste Schwangerschaft erheblich sein, sodass die Gabe von Anti-D-Immunglobulin von mindestens 50 Mikrogramm bei einem Frühabort, insbesondere im späteren ersten Trimenon, in Betracht zu ziehen ist (1, 76). Die in Deutschland erhältlichen Präparate enthalten 150 µg = 750 I.E. oder 300 µg = 1500 I.E.

Das Risiko einer Sensibilisierung ist bei Spontanaborten vor der 10. Schwangerschaftswoche höchstwahrscheinlich äußerst gering; es liegen jedoch nur wenige Studiendaten dazu vor. Basierend auf seiner klinischen Expertise hat das Leitlinienkomitee des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) empfohlen, dass die Prophylaxe nur solchen Frauen verabreicht werden sollte, die nach der 10. Schwangerschaftswoche einen Spontanabort hatten oder bei denen eine medikamentöse Aborteinleitung durchgeführt wurde. Außerdem kann bei Frauen, die sich einer Abortkürrettage bzw. Vakuumaspiration unterzogen haben, eine Prophylaxe auch vor der 10. Schwangerschaftswoche in Betracht gezogen werden. Aufgrund des geringen fetalen Blutvolumens während der frühen Schwangerschaft kann eine Anti-D-Immunglobulin-Dosis von 500 IE appliziert werden, obwohl keine Daten vorliegen, die diese Empfehlung stützen (76).

Bei einer Molenschwangerschaft findet keine Organogenese statt; daher ist mit keiner Sensibilisierung gegenüber Rh(D) zu rechnen. Anders verhält es sich bei einer Partialmole. Da die Unterscheidung zwischen den verschiedenen Formen der Molenschwangerschaft schwierig sein kann, wird in diesem Fall generell die Gabe von Anti-D-Immunglobulin empfohlen (99).

Die ACOG (2018) empfiehlt aufgrund des höheren Risikos einer Alloimmunisierung für alle Rh-D-negativen Frauen, bei denen eine Abortkürrettage durchgeführt wurde, eine Anti-D-Immunglobulin-Prophylaxe (1).

Konsensbasierte Empfehlung 3.E45**Expertenkonsens****Konsensusstärke ++**

Allen RhD-negativen Frauen, die sich einer Abortkürrettage unterzogen haben, sollte unabhängig vom Schwangerschaftsalter eine Anti-D-Immunglobulin-Prophylaxe angeboten werden.

3.2.8.10 Maßnahmen zur Vermeidung und zum Management von Komplikationen

Starke Blutung/Nachblutung: Oxytocin oder Misoprostol sind bei starken Blutungen oder Nachblutungen zur Uteruskontraktion und damit zur konsekutiven Blutstillung geeignet. Prinzipiell sind Gewebereste als Ursache der Blutung auszuschließen (82, 150). Ist die Blutung durch Kontraktionsmittelgabe nicht zu beherrschen, ist eine Uterustamponade, z.B. mit Hilfe eines mindestens 20 Charrière großen Dauerkatheter zu erwägen.

| Konsensbasierte Empfehlung 3.E46 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Bei starker postoperativer Blutung soll immer Plazentarestmaterial als deren Ursache ausgeschlossen werden. | |

Uterusperforation: Uterusperforationen treten mit ca. 1 % sehr selten auf und sind am häufigsten mit Lageanomalien, Zervixstenosen oder Uterusmalformationen verbunden (68, 151). Zeichen einer nicht unmittelbar intraoperativ erkannten Uterusperforation sind starke Schmerzen, ungewöhnliche vaginale Blutungen oder Ausfluss, Fieber oder allgemeines Unwohlsein (152).

Durch die Verwendung einer Saugkürettage gegenüber einer stumpfen Kürettage kann das Perforationsrisiko gesenkt werden (4). Bei intraoperativem Verdacht auf eine Uterusperforation ist eine laparoskopische Exploration des Uterus inkl. Koagulation oder Naht der Perforationsstelle zu erwägen. Eine Antibiotikatherapie ist zu beginnen (153).

| Konsensbasiertes Statement 3.S11 | |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Bei Verdacht auf Uterusperforation kann eine Laparoskopie und ggf. eine operative Sanierung erfolgen. | |

Zervixverletzungen: Verletzungen der Zervix im Rahmen der Dilatation treten in ca. 0,1 bis 1 % der Fälle auf (68, 154). Das Risiko für eine Verletzung steigt mit zunehmendem Gestationsalter, bei zuvor durchgeführten Operationen an der Zervix (z.B. Konisation) oder zervikalen Malformationen. Es gibt keine Belege, dass Zervixverletzungen durch Zervixpriming verhindert werden können (155).

Konsensbasierte Empfehlung 3.E47

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Zervixverletzungen sollten chirurgisch versorgt werden.

Schwangerschafts-/Gewebereste: Nach einer Saugkürettage/ Vakuumaspiration ist in 0,7 bis 3 % der Fälle mit einem Verbleib von Schwangerschaftsmaterial zu rechnen (68). Neben einer rein sonographischen Diagnostik können persistierende Blutungen, Unterbauchschmerzen und Infektionszeichen nach der Abortkürettage ein Hinweis für intrauterin verbliebenes Schwangerschaftsmaterial sein.

Als Therapieoption stehen die Gabe von Misoprostol (sublingual, oral, vaginal) als auch eine erneute Saugkürettage zur Verfügung (82). Die operative Hysteroskopie als minimal-invasive Option stellt eine weitere Alternative dar. Restmaterial kann auf diese Art gezielt entfernt werden, um einem Asherman-Fritsch- Syndrom vorzubeugen (156).

Infektion: Ca. 15 % der frühen sowie 66 % der späten Fehlgeburten stehen im Zusammenhang mit Infektionen (bakteriell, viral oder eukaryonter Organismen), wodurch es vermehrt zu Aborten kommen kann (157–159). Zu den klinischen Merkmalen, die auf eine Infektion hindeuten, gehören Fieber $>37,5^{\circ}\text{C}$, Bauchschmerzen, Abwehrspannung, fauliger Geruch oder Eiter aus der Scheide sowie Druckempfindlichkeit der Gebärmutter. Hypotonie, Tachykardie und Tachypnoe sind Zeichen für eine dringliche Intervention (160). Im Falle eines vorliegenden septischen Aborts sollte so früh wie möglich mit einer antibiotischen Therapie begonnen werden. Einige Publikationen empfehlen mit der Antibiotikugabe 12 bis 24 Stunden vor dem Eingriff zu beginnen, wenn es die hämodynamische Situation erlaubt (161). Bis zum Vorliegen eines Antibiotogramms können folgende Antibiotika bzw. Antibiotikakombinationen angewandt werden: Childamycin, Penicillin plus Chloramphenicol, Cephalothin plus Kanamycin, Tetracyclin (162).

Konsensbasierte Empfehlung 3.E48

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Vorliegen eines septischen Aborts soll die Kürettage unter Antibiotikaschutz stattfinden.

Asherman-Fritsch-Syndrom (AFS): Als AFS werden intrauterine Adhäsionen unterschiedlicher Ausprägung, deren Ursache in intrauterinen Eingriffen wie Abrasio bzw. intrauterine Operationen vermutet wird, bezeichnet. Klinisch manifestiert sich das

AFS in sekundärer Amenorrhoe, Hypomenorrhoe, Unterbauchschmerzen, Infertilität oder Abortneigung (163).

Um bei einer Abrasio das Risiko einer Verletzung des Endometriums zu minimieren, sollte der Saugkürettage gegenüber einer stumpfen Ausschabung der Vorzug gegeben werden (135, 164).

3.2.8.11 Histopathologische Untersuchung des Abradatgewebes

Notwendigkeit und Nutzen einer histopathologischen Untersuchung

Zur Klärung der zugrundeliegenden Ätiologie ist das abgesaugte Gewebe, bestehend aus embryonalem bzw. frühfetalem Gewebe sowie Plazentagewebe, komplett zur histopathologischen Untersuchung einzusenden.

Ursache für Fehlgeburten sind i.d.R. verschiedene zugrundeliegende Pathologien, in der Hälfte der Fälle chromosomale Aberrationen. Die histologisch-pathologische Untersuchung des Abortgewebes kann wichtige Informationen über die Abortursache liefern und geht somit deutlich über die reine morphologische Dokumentation der Schwangerschaft hinaus.

So kann die pathomorphologische Diagnostik Aussagen über das Wiederholungsrisiko von Fehlgeburten erlauben sowie Hinweise für etwaige (medikamentöse) Therapien der Mutter liefern. Die Diagnostik des Abortgewebes kann Hinweise zu zugrundeliegenden mütterlichen Erkrankungen (z.B. Diabetes, Hypertonie, Anti-Phospholipid-Syndrom, Thrombophilie) liefern und ggf. daraus resultierende Informationen für die weitere Betreuung der Patientin, evtl. auch in der Begleitung von zukünftigen Schwangerschaften. So geben pathomorphologische Veränderungen der mütterlichen Deziduagefäße wie z.B. eine akute Atherose oder hypertrophe Arterio- und Arteriopathie Aufschluss über dem Abort zugrundeliegende maternale Erkrankungen. Ist das Zottenmaterial noch gut erhalten, kann eine Zottenreifungsarretierung (selbst bei sehr junger Schwangerschaft) auf eine (latente) diabetogene Stoffwechselstörung der Mutter hinweisen, während die hiervon abzugrenzende Zottenbildungsstörung auf eine chromosomale Aberration hinweisen kann.

Bereits die makroskopische Untersuchung des Embryos bzw. Feten ermöglicht den Nachweis von etwaigen Fehlbildungen (z.B. einer Dysraphie) oder genetischer Anomalien und liefert damit wesentliche Hinweise für die weitere humangenetische Beratung der Eltern z.B. zum Wiederholungsrisiko bei zukünftigen Schwangerschaften.

Nicht zu vernachlässigen ist die mögliche psychische Bedeutung einer histopathologischen Abortuntersuchung für die Patientin. Eine exakte Diagnose des Abortgewebes, die Hinweisen auf die Ursache des Abortes erbringt, erleichtert der

Patientin die die Aufarbeitung des Verlustes bzw. die Trauerbewältigung und die bei vielen Patientinnen bestehenden Schuldgefühle.

Eine exakte Beurteilung des Embryos bzw. Feten erfordert, dass das gesamte Abortmaterial zur Untersuchung eingesendet wird, zusammen mit Angaben insbes. zur gynäkologischen Anamnese.

Bei der pathomorphologischen Untersuchung erlaubt die Untersuchung mit einer Lupe die Identifikation auch von kleinsten embryonalen Anteilen, wie z.B. einem Herz oder einer Niere aus der 9. oder 10. Schwangerschaftswoche. So können ggf. auch bisher noch nicht bekannte Herzfehler diagnostiziert werden, in seltenen Fällen auch eine bis dahin nicht bekannte Mehrlingsschwangerschaft.

Makroskopische Begutachtung des Abradatgewebes und des Embryos bzw. Feten

Ziel der makroskopischen Untersuchung des Abortmaterials ist die Identifikation von Deziduagewebe, Zotten und embryonalem Gewebe. Dies wird oft dadurch erschwert, dass diese verschiedenen Gewebekomponenten in der Regel laceriert und miteinander vermischt und/oder in Blutkoagel eingebettet vorliegen.

Bei der makroskopischen Untersuchung sollte möglichst jeder Gewebeanteil identifiziert und gesondert untersucht werden.

Alle makroskopischen Befunde sollen schriftlich dokumentiert werden. Jeder Embryo oder Fet soll bei Vorliegen einer Einverständniserklärung der Eltern einer inneren Begutachtung (Obduktion) unterzogen werden. Die makroskopische Begutachtung des Embryos bzw. Feten aber auch der ggf. nur in Teilen vorliegenden embryonalen bzw. fetalen Anteile können bis dahin nicht bekannte Fehlbildungen aufdecken und damit wichtige Hinweise für die Abortursache sowie ein etwaiges Wiederholungsrisiko bei Folgeschwangerschaften liefern und so ggf. den Schmerz der Eltern über den erlittenen Verlust lindern.

Daher sollte die makroskopische Untersuchung unter folgenden Leitfragen durchgeführt werden:

Liegt embryonales oder fetales Gewebe vor? Ist der Embryo bzw. Fet ggf. noch intakt?
Wenn ja: Wie stark ist der Mazerationsgrad (als Hinweise auf den wahrscheinlichen Retentionszeitraum in utero)?

Entspricht die Embryo- bzw. Fetgröße der errechneten Schwangerschaftswoche (erfordert die Messung der Scheitel-Steiß-Länge, des Gewichtes und als wichtigstem, da am wenigsten beeinflussbarem Faktor, die Messung der Fußlänge und Vergleich mit den entsprechenden Standardwerten für die anzunehmende Gestationswoche (165)?

Ist der Embryo oder Fet gemäß der makroskopischen Untersuchung normal ausgebildet oder zeigt er offensichtliche Fehlbildungen oder Anomalien (z.B. Spina bifida, Dysmelie, Phokomelie, Syndaktylie)?

Alle erhobenen Befunde sind schriftlich zu dokumentieren. Darüber hinaus sollten die Befunde, insbesondere aber die Fehlbildungen, fotodokumentiert werden. Diese Bilder können dem Humangenetiker ggf. später eine Einordnung der Fehlbildungen bei einem Syndrom erleichtern.

Für alle Untersuchungen, die über eine äußere Besichtigung des Embryos bzw. Feten hinausgehen, muss eine Obduktionseinwilligung der Eltern vorliegen.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E49

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei einem Auftrag zu einer pathologischen Untersuchung sollen jeder Embryo /Fet bzw. alle embryonalen bzw. fetalen Anteile mindestens einer äußeren Begutachtung unterzogen werden. Bei der makroskopischen Begutachtung des Abradatgewebes soll Deziduagewebe, Zotten und embryonales Gewebe identifiziert werden. Bei der Begutachtung des Embryos sollen, soweit möglich, Größe, Gewicht, Scheitel-Steiß-, Scheitel-Rumpf- und Fußlänge und etwaige Anomalien und Fehlbildungen dokumentiert werden.

Histopathologische Untersuchung des Abortmaterials

Konsensbasierte Empfehlung 3.E50

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Jedes Abortmaterial sollte histopathologisch untersucht werden.

Zu rezidivierendem Abortgeschehen: Siehe *AWMF-Leitlinie „S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten“*; AWMF Registernummer 015 - 050

Zur Bestätigung der intrauterinen Implantation der Fruchtanlage ist der Nachweis von Chorionzotten, Trophoblastzellen und/oder Anteilen der Implantationszone, bestehend aus Dezidua und von Trophoblasten infiltrierten Gefäßen (große, irreguläre Gefäßlichtungen mit dünner Wand aus überwiegend Fibrinoid und eingestreutem extravillösem Trophoblasten) und reichlich Fibrinoid bzw. von sog. Haftzotten notwendig. Der Nachweis von lediglich dezidualisiertem Endometrium reicht für die Bestätigung einer intrauterinen Gravidität nicht aus. Jedoch ist der Nachweis der Implantationszone, d.h. der Nachweis von Dezidua mit Infiltration durch extravillöse Trophoblastzellen und die physiologische Umwandlung der dezidualen Ateriolen für die intrauterine Schwangerschaft beweisend.

Bei Nachweis von nur einzelnen Zotten ohne Implantationszone ist die Diagnose einer intrauterinen Gravidität mit Vorsicht zu stellen. In seltenen Fällen können im Rahmen einer Tubargravidität einzelne Zotten in den Uterus transportiert worden sein. Das gleiche gilt für den Nachweis von verstreuten Trophoblastzellen ohne Zottennachweis bzw. ohne Nachweis der Implantationszone. Bei Nachweis von reichlich Chorionzotten findet sich i.d.R. auch eine Implantationszone, ggf. sollte zu ihrer Auffindung das restliche Abradatmaterial eingebettet werden (s.u.). Bei fehlendem Nachweis der Implantationszone und in Fällen mit nur wenigen Zotten ist die Diagnose entsprechend vorsichtig zu formulieren und Kontakt mit dem ärztlichen Einsender/ der ärztlichen Einsenderin aufzunehmen.

Die Differenzierung zwischen Deziduazellen und extravillösem Trophoblast, die für die Diagnostik der Implantationszone wichtig ist, kann anhand folgender Kriterien erfolgen: Deziduazellen zeigen eine prominente Zellmembran, ein leicht eosinophiles Zytoplasma und einen ovalären Kern mit feinem Chromatin. Extravillöse Trophoblastzellen hingegen sind polygonal, ohne scharfe Zellgrenze, enthalten ein reichliches amphophiles Zytoplasma und einen leicht pleomorphen, hyperchromatischen Kern. Ein weiteres Zeichen für einen extravillösen Trophoblasten und die Implantationszone ist der Nachweis von charakteristischen Fibrinoidablagerungen, die man typischerweise in der Nachbarschaft des extravillösen Trophoblasten findet. Immunhistochemisch kann die Abgrenzung mit einer Zytokeratin- und einer Vimentinfärbung untermauert werden. Der Trophoblast als Zelle epithelialer Abstammung reagiert positiv mit dem Antikörper gegen Keratin, die Deziduazellen immer negativ. Hingegen reagieren die Deziduazellen mit Vimentin immer positiv, der Trophoblast negativ. Bei der Auswertung der Zytokeratinfärbung ist zu berücksichtigen, dass Zytokeratin sehr sensitiv, aber nicht spezifisch für den Trophoblasten ist. Daher sollte diese Färbung vor allem für die Abgrenzung zwischen Trophoblast und Deziduazellen verwendet werden, weniger für die Differentialdiagnose von Trophoblasterkrankungen.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E51

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei der pathomorphologischen Beurteilung des Abortgewebes soll eine Aussage zum Vorliegen einer intra- oder extrauterinen Gravidität gemacht werden und bei Vorliegen nur einzelner Zotten soll nach der Implantationszone gesucht werden. Werden keine Zotten, Implantationszone oder Trophoblastzellen identifiziert, soll das gesamte eingesandte Abortmaterial eingebettet und mikroskopisch untersucht werden.

Bei der Beurteilung des Abortgewebes soll eine Aussage zum Vorliegen einer intra- oder extrauterinen Gravidität gemacht werden. Zum Nachweis einer intrauterinen Gravidität bzw. zum Ausschluss einer extrauterinen Gravidität soll bei Vorliegen nur einzelner Zotten nach der Implantationszone gesucht werden. Im Fall, dass man keine Zotten, Implantationszone oder Trophoblastzellen findet und daher eine extrauterine Schwangerschaft vermutet, ist das gesamte eingesandte Material einzubetten und mikroskopisch zu untersuchen. Bei einer frühen Schwangerschaft kann es sein, dass nicht das gesamte Schwangerschaftsgewebe im Kürettage-Material enthalten ist. Dies ist im Befund ggf. entsprechend zu kommentieren.

Diagnostische Bewertung des Zottengewebes bei Frühaborten

Bei der Beurteilung des Zottengewebes bzgl. pathomorphologischer Veränderungen ist zu berücksichtigen, dass sich in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des intrauterinen Todes von Embryo bzw. Fet pathophysiologisch bedingte morphologische Veränderungen in den Zotten zeigen. Diese sind durch degenerative Veränderungen den Zeitraum zwischen intrauterinem Fruchttod und Austreibung von Plazenta und Embryo bzw. Fet bedingt und weniger durch die Abortätiologie.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E52

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei der diagnostischen Bewertung des Abortmaterials sollen pathophysiologische Veränderungen sowie das Ausmaß etwaiger regressiver postmortalen Veränderungen des Zottengewebes in Abhängigkeit vom errechneten und bildgebend diagnostizierten Gestationsalter berücksichtigt werden.

So zeigen sich die Zotten bei länger zurückliegendem embryonalem Abort infolge der Degeneration oft hydropisch und sklerosiert. Oft weisen sie auch feingranuläre Verkalkungen entlang der trophoblastären Basalmembran auf. Die hydropischen Veränderungen treten insbesondere bei einem sehr frühen embryonalen Abort, d.h. bis zur ca. 6. Lebenswoche, auf, da die Zotten dann noch nicht gut vaskularisiert sind. Ursache für die hydropischen Zotten im Abortmaterial ist gemäß aktueller Meinung, dass es nach dem embryonalen bzw. frühfetalen intrauterinen Abort weiterhin zu einem Einstrom von Flüssigkeit aus dem Intervillousum in die Zotten kommt. Diese kann bei sistierender (embryonaler/fetaler) Zirkulation nicht mehr abtransportiert werden.

Eine Sklerose entsteht bevorzugt, wenn der Embryo bereits älter als 6 Wochen ist.

Im Detail sind folgende histologischen Veränderungen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des intrauterinen Fruchttodes zu finden:

Früher embryonaler Tod (< 7 Wochen post menstruationem): hydropische Zotten, ausgedünnte trophoblastäre Deckschicht.

Zu berücksichtigen ist, dass Zottenkapillaren und damit auch Erythroblasten physiologisch erst ab dem 18. Entwicklungstag, d.h. 5 Schwangerschaftswoche auftreten. Zotten vor diesem Zeitpunkt zeigen jedoch bereits Gefäßanlagen, die aber nicht in Verbindung zum embryonalen Kreislauf stehen und daher keine Erythroblasten enthalten.

Embryonaler Tod zwischen der 7. bis 8. Woche post menstruationem: fokaler Zottenhydrops, fokale Zottensklerose, Zottenkapillaren mit variierendem Ausmaß der Gefäßobliteration, kernhaltige Erythroblasten, die auch einzeln im Stroma liegen können, vermehrt Synzytialknoten, verdickte trophoblastäre Basalmembran.

Embryonaler Tod zwischen der 8. und 12. Woche post menstruationem: vermehrte Zottenfibrose, obliterierte Zottengefäße, feinlineare Verkalkungen der trophoblastären Basalmembran und des Zottenstromas, perivillöse Fibrinablagerungen.

Differentialdiagnostisch ist die bei einem intrauterinen Fruchttod somit immer vorliegende, leichtgradige hydropische Zottenveränderung von der bei der Partialmole, noch stärker aber bei der Blasenmole ausgeprägter hydropischen Zottenveränderung, abzugrenzen.

Auffälligkeiten im Bereich der Implantationszone sollten ätiologisch als Hinweis auf pathogenetisch wichtige mütterliche Faktoren gewertet werden, z.B. eine Präeklampsie oder andere Ursachen für eine reduzierte uteroplazentare Durchblutung. So weisen z.B. kleine Spiralarterien mit einer persistierenden Muskelschicht und kleinem Lumen in Trophoblastarealen auf eine fehlende physiologische Umwandlung der Uterusschleimhaut und der angrenzenden Uteruswand hin. Ausgedehnte ältere Einblutungen bzw. Fibrinoidablagerungen im Intervillousum können auf eine mütterliche Thrombophilie hinweisen.

Eine ausgeprägte Entzündung und Nekrose im Bereich der Implantationszone weisen auf eine infektiöse Ursache des Abortes hin. Hier ist zu berücksichtigen, dass geringe chronische Entzündungen in der Dezidua und der Implantationszone ein Normalbefund sind.

Fetale Auffälligkeiten sind ein Hinweis auf eine genetische oder chromosomale Erkrankung, ebenso eine irreguläre Zottenkontur mit und ohne trophoblastäre Pseudoeinschlüsse oder Trophoblastinvaginationen (s.u.). Bei wiederholtem Abortgeschehen sollte bei histologischem Verdacht auf eine chromosomal bedingte Plazentabildungsstörung eine Abklärung im Hinblick auf eine chromosomale Aberration empfohlen werden.

Bei der Beurteilung der Befunde ist wichtig, dass auch bei fehlenden definitiven Veränderungen zur Abortursache das Abortmaterial Hinweise für ergänzende und weiterführende Untersuchungen bei der Mutter, am Feten (so eine Obduktionserlaubnis vorliegt) oder am später noch eingesendeten weiteren Plazentagewebe erlaubt, so dass

letztlich doch noch die Ursache der zugrundeliegenden Abortursache geklärt werden kann. So kann die histopathologische Untersuchung der Plazenta Hinweise auf eine dem Abort zugrundeliegende chromosomale Störung liefern. Die eindeutige Diagnose einer Chromosomenstörung ist aber erst durch eine zytogenetische oder molekularzytogenetische Analyse der Fruchtanlage möglich.

Plazentabildungsstörungen

Diese Gruppe der embryonalen Aborte umfasst Schwangerschaften mit abnormaler Chorionentwicklung infolge einer Befruchtungs- bzw. Implantationsstörung. Die Fruchtanlagen sind bei generalisierter Ausbildung der jeweiligen Störung in der Regel nicht entwicklungsfähig (5).

Windmole und Embryonalmole

Sowohl bei der Wind- als auch der Embryonalmole handelt es sich um eine Entwicklungsstörung, bei der Windmole mit Untergang der Embryonalanlage vor Etablierung eines embryoplazentaren Gefäßsystems, die keine gesteigerte Trophoblastzellproliferation aufweist, bei der Embryonalmole mit Ausbildung einer sehr rudimentären Embryonalanlage (5). Pathogenetisch liegt diesen beiden Plazentabildungsstörungen mehrheitlich eine chromosomale Aberration zugrunde (insbesondere eine Triploidie von Chromosom 10, 13-15, 16, 18 und 22 bzw. eine Monosomie X) (166).

Windmole

Makroskopisch zeigt sich bei der Windmole ein für das Gestationsalter zu kleiner Fruchtsack mit gallertigem Inhalt. Es fehlt eine Embryonalanlage. Histologisch ist die Windmole charakterisiert durch eine gefäßfreie Chorionplatte (= Fehlen der Allantoisgefäße), fehlende Stammzotten, plumpe Zotten mit hydropischem oder mukoid degeneriertem, seltener auch leicht fibrös alteriertem Stroma mit nur einzelnen Endothelschläuchen und gelegentlichen Hofbauer-Zellen. Überkleidend zeigt sich ein teils einschichtiges, teils zweischichtiges, insgesamt stark abgeflachtes Chorionepithel mit teils kernfreiem Synzytium (167).

Embryonalmole

Makroskopisch zeigt sich bei der Embryonalmole eine noduläre oder zylindrische, desorganisierte Embryonalanlage mit einer globalen Entwicklungsstörung. Histologisch zeigt die Embryonalmole im Vergleich zur Windmole eher ein buntes Bild mit dysplastischer, aber nicht gesteigerter Trophoblastzellproliferation (5). In der Deckplatte finden sich hypoplastische Allantoisgefäßanlagen und in den ungleich großen, teils plumpen Zotten wenige abortiven Gefäße. Das Zottenstroma kann

embryonal-ödematös und retikulär sein, aber auch hydropisch bis molig degeneriert oder teils auch fibrosiert. Überkleidend findet sich ein unterschiedlich breites, teils ein-, teils zweischichtigen Chorionepithel mit teils auch Trophoblastzellproliferaten (167).

Hydatidiforme Molen

Die Gruppe der hydatidiformen Mole besteht aus der Partialmole, der Blasenmole und der invasiven Mole. Diese Gruppe bildet zusammen mit der sog. atypischen Zottenläsion die Gruppe der villösen trophoblastären Gestationserkrankungen (gestational trophoblastic disease, GTD).

Konsensbasierte Empfehlung 3.E53

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei histologischem Nachweis eines Trophoblasttumors soll eine sequenzielle β -HCG-Kontrolle durchgeführt werden.

Partialmole

Die Partialmole ist eine Plazentabildungsstörung, die in bis 3% aller Schwangerschaften und 8-10% aller spontanen Aborte nachweisbar ist. Fast immer beruht sie auf einem triploiden Chromosomensatz (diandrisch- monogyn). In ca. 90% der Fälle wird eine Eizelle von zwei Spermien befruchtet (dispermische, heterozygote Partialmole. In den restlichen Fällen kommt es zu einer Befruchtung einer Eizelle durch ein Spermium, mit anschließender Reduplikation des väterlichen Chromosomensatzes infolge einer fehlerhaften Meiose I oder II (monospermisch, homozygote Partialmole). Selten kann ein digyner Typ der Partialmole vorliegen. Das Verhältnis von väterlicher zu mütterlicher DNA beträgt stets 2:1 (Hinweis: Triploidie ist eine der häufigsten chromosomalen Abnormalitäten beim Menschen. Nicht alle Triploidien manifestieren sich als Partialmole, s.u.).

Makroskopisch ist nach der regelmäßig vorhandenen Embryonalanlage zu suchen, die unterschiedlich schwere Fehlbildungen aufweisen kann. Die Plazenta ist in Relation zum Gestationsalter oft zu groß.

Histologisch ist die Partialmole charakterisiert durch zwei Zottentypen: normal erscheinende (kleine), u.U. auch fibrosierte Zotten mit regelrechten Gefäßen mit Erythroblasten im Gefäßlumen sowie hydropische, durchaus unregelmäßig konturierte Zotten mit typischen Oberflächeneinbuchtungen. Oberflächlich zeigt sich eine zirkumferentielle (nicht polare) trophoblastäre Hyperplasie, vor allem des Synzytiotrophoblasten, mit Ausbildung von Epithelzungen und Epithelgirlanden, aber ohne signifikante epitheliale Atypien. Die Zottenoberfläche imponiert dadurch sehr

irregulär. Infolge von Invagination der Zottenoberfläche können die Zotten charakteristische runde oder ovale trophoblastäre Pseudoinklusionen zeigen. Die hydropischen Veränderungen treten umschrieben auf und sind meist weniger prominent als bei einer Blasenmole. Im fortgeschrittenen Stadium können sich – wie bei der Blasenmole – zentrale, zisternenartige Aufweitungen im Stroma zeigen (5, 166, 167).

Das Risiko eines Übergangs in eine gestationsbedingte trophoblastäre Neoplasie liegt für die Partialmole bei 0,5-5%, für die Blasenmole bei 15-20 % (168). Die Blasenmole birgt darüber hinaus ein Risiko von 2-3 % für ein gestationelles Chorionkarzinom.

Die Abgrenzung der Partialmole von der Blasenmole ist mittels positiver Kernfärbung mit p57 im Zytotrophoblasten und in den villösen Stromazellen möglich. In schwierigen Fällen mit uneindeutiger Ploidie und uneindeutiger p57-Färbung sollte eine DNA-Genotypisierung für die endgültige Bestätigung angestrebt werden.

Für eine ausführlichere Darstellung und Empfehlungen zur Partialmole siehe

AWMF-S2k-Leitlinie „Gestationsbedingte und nicht-gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen“, Registernummer 032 - 049.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E54

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Zwecks eindeutiger Abgrenzung einer Partialmole zu einer Blasenmole soll eine immunhistochemische p57-Färbung durchgeführt werden

Blasenmole

Genetisch liegt bei der Blasenmole ausschließlich väterliche DNA vor. Ursächlich ist die Befruchtung einer kernlosen Oozyte (z.B. durch fehlende oder inaktivierte mütterliche Chromosomen) durch ein Spermium mit doppeltem Chromosomensatz, ein haploides Spermium, dessen Material sich dupliziert oder zwei Spermien mit haploidem Chromosomensatz. Dementsprechend liegen nur paternale Chromosomen vor.

Makroskopisch zeigt sich oft ein blasiger Aspekt des Abortgewebes. Histologisch liegen generalisiert ödematös vergrößerte Zotten mit teils optisch leeren, zisternenartigen Aufweitungen im Stroma vor. Überkleidet werden sie bei der Mehrzahl der Zotten von irregulären, apolaren, multifokalen bis zirkumferentiellen Trophoblastproliferationen mit Zellatypien. Daneben finden sich konfluierende Intermediärtrophoblast-Aggregate, vermischt mit Zytotrophoblasten und Synzytiotrophoblasten, die zytologische Atypien und häufig Mitosen aufweisen. Embryonale Anteile und nicht-villöse Plazentastrukturen wie Amnion, Dottersack, Chorionplatte oder Erythroblasten fehlen. Wegweisend für die Diagnose der Blasenmole ist die immunhistochemisch fehlende Expression von p57

(166, 167). Das Risiko für den Übergang in eine maligne gestationsbedingte Trophoblasterkrankung liegt bei ca. 15 % und es besteht vermutlich ein 10fach erhöhtes Wiederholungsrisiko für Folgeschwangerschaften (167).

Für eine ausführlichere Darstellung und Empfehlungen zur Blasenmole siehe

„AWMF-2k-Leitlinie „Gestationsbedingte und nicht-gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen“, Registernummer 032 - 049.“

Zottenreifungsstörung

Diese Gruppe des embryonalen Aborts umfasst Schwangerschaften mit primär regelrecht angelegter Plazenta und nachfolgender Störung der Zottenentwicklung. Ein Embryo ist vorhanden. Dieser kann regelrecht entwickelt sein oder Fehlbildungen unterschiedlicher Schwere aufweisen (5).

Zottenreifungsarretierung

Die Zottenreifungsarretierung ist eine in der Regel herdförmig ausgeprägte Zottenreifungsstörung. Sie ist charakterisiert durch eine mangelhafte Zottenverzweigung und – bezogen auf das Gestationsalter – übergroße Chorionzotten mit Persistenz embryonalen Stromas. In 40 % der Fälle liegt der Veränderung eine Chromosomenaberration zugrunde. Weitere Ursachen können ein latenter oder manifester maternaler Diabetes mellitus sein, eine Aneuploidie, eine intrauterine Infektion, z. B. Röteln, Zytomegalie, Toxoplasmose oder Lues.

Histomorphologisch zeigen sich gruppiert gelagerte Zotten mit plumpem bis mittelgroßem Zottendurchmesser und embryonalem und häufig ödematösem Stroma mit wenigen Kapillaren. Das überkleidende Chorionepithel ist in der Regel zweischichtig, abgeflacht und atypiefrei. Daher erscheint die Zottenoberfläche in der Regel flach. Die Allantoisgefäße in Stammzotten und Deckplatte sowie die Zottengefäße sind oft hypoplastisch.

Durchblutungsstörungen

Aborte infolge chronischer Durchblutungsstörungen treten erst nach Etablierung des embryoplazentaren Kreislaufs auf und betreffen ca. 10 % aller Spontanaborte. Die Ursache ist oft unbekannt, es zeigt sich jedoch häufiger eine partielle Fruchtsackablösung bei zu oberflächlicher Implantation oder auch eine mangelnde Trophoblastzellinvasion in die Spiralarterien.

Histomorphologisch zeigen sich gitterartige oder massive Fibrinabscheidungen im Zwischenzottenraum mit Ummauerung der Zotten. Dies bedingt ausgeprägte regressive Veränderungen der eingeschlossenen Zotten (eosinophiles Zytoplasma des

Chorionepithels, Trophoblastzellkernanhäufung, Stromaödem/-fibrose, Verödung von Zottenkapillaren, Mikrokalzifikationen) und im Endzustand sog. Geister-Zotten bei Zottennekrose (167).

Implantationsschaden

Diese Gruppe umfasst Aborte infolge einer gestörten oder mangelhaften Implantation mit unterschiedlicher Morphologie. Als ursächlich werden Eibettstörungen angesehen, welche durch exogen bedingte hormonelle Dysregulation, Corpus luteum-Insuffizienz, immunologische Funktionsstörungen oder auch kongenitale oder erworbene Uterusveränderungen wie Narben nach Kürettagen, Kaiserschnitt, aber auch Myome bedingt sein können (169–172).

Bei der Fruchtsackhypoplasie ist der in der Regel intradezidual gelegene Fruchtsack für das Gestationsalter zu klein, dementsprechend oft nur mikroskopisch erkennbar und oft ohne Embryoanlage. Die Implantationstiefe ist gering. Der Fruchtsack besteht aus wenigen verzweigten, großen und mittelgroßen Zotten. Das Endometrium zeigt eine unterwertige Sekretion und mangelnde deziduale Stromatransformation (167).

Spontaner (hydropischer) Abort (= Abort mit fortgeschrittenen Retentionszeichen)

Frühe spontane Aborte zeigen gewöhnlich eine hydropische Degeneration mit großen, runden Zotten mit ausgeprägtem Ödem, ggf. auch mit zisternenartigen Lücken im Zottenstroma. Es fehlt aber die signifikante Zottenvergrößerung, die man bei einer Blasenmole findet. Die durchaus nachweisbaren reaktiven Trophoblastproliferationen zeigen eine polare Verteilung an einem Zottenpol, im Gegensatz zu der zirkumferentiellen oder multifokalen Verteilung bei der frühen Blasenmole. Nichtsdestotrotz können seltene Fälle eines spontanen nicht-molaren Abortes eine zirkumferentielle Proliferation der Trophoblasten zeigen, ähnlich denen einer Blasenmole. Es fehlt aber die trophoblastäre Atypie. Genetisch liegt eine regelrechte, das heißt biparenterale Diploidie vor (166).

Abort infolge chromosomaler Anomalien

Chromosomale Aberrationen sind die häufigste isolierte Ursache für einen Frühabort. Für die pathomorphologische Diagnostik ist wichtig, dass es einige spezifische pathomorphologische Befunde gibt, die z.B. auf eine Trisomie als Abortursache hinweisen (173).

Zum einen ist eine singuläre Nabelschnurarterie hoch suspekt für eine chromosomale Aberration. Weitere Merkmale sind eine mangelhafte Vaskularisierung des Plazentagewebes mit verminderter Zahl an kleinen muskulären Arterien, d.h. ein reduziertes Verhältnis von kleinen muskulären Arterien zu Zotten und eine reduzierte Zahl an Kapillaren in den Zotten. Die Zotten sind häufig unreif und zeigen trophoblastäre

Einschlüsse und Invaginationen. Gelegentlich finden sich vermehrt Trophoblastzellknoten und eine erhöhte Zellularität im Zottenstroma.

Bei Trisomie 16, einer der häufigsten zytogenetischen Anomalien bei Spontanaborten, fehlt in der Regel ein Embryo, d.h. der Fruchtsack ist leer. Histologisch sind Zotten und Trophoblast hypoplastisch und mindervaskularisiert, einige Zotten können auch hydropisch sein. In bis zu 30 % der Zotten zeigen sich vergrößerte zytotrophoblastäre Riesenzellen. Bisher ungeklärt ist, ob es sich dabei um vergrößerte Stromazellen, vergrößerte Hofbauerzellen oder Zellen handelt, die vom abgestoßenen Zytotrophoblasten abstammen.

Bei Trisomie 18 sind die Chorionzotten zystisch, dilatiert und stark hydropisch. Die zystischen Veränderungen können so ausgeprägt sein, dass sie sogar makroskopisch sichtbar sind. Es finden sich außerdem vermehrt Synzytiotrophoblastzellknoten und eine erhöhte Zellularität des Zottenstromas.

Aborte bei Trisomie 6 bis 12 zeigen eine variable Morphologie. Die Plazenta ist unreifer, als man es für das Gestationsalter erwarten würde. Riesenzytotrophoblastzellen finden sich bei bis 40 % der Zotten. Bei Trisomie 13 bis 15 findet sich eine variable Plazentareifung, erniedrigte Zottenvaskularisierung und Riesenzytotrophoblastzellen in ca. 50 % der Zotten. Hin und wieder sind auch hydropische Zotten und trophoblastäre Inklusionen nachweisbar.

Bei Trisomie 21 zeigen sich abgesehen von einem Hydrops des Embryos und gelegentlichen atypischen Trophoblastproliferaten oft keine spezifischen chromosomalen Veränderungen.

Triploide Embryonen können digyner oder diandrischer Genese sein, d.h. das zusätzliche Chromosomenset kann mütterlichen oder väterlichen Ursprungs sein. Bei Digynie, häufiger bei älteren Schwangeren infolge mangelhafter Nondisjunktion der Chromosomen, ist der Fetus in der Regel für das Gestationsalter zu klein und zeigt oft charakteristische Anomalien wie z.B. Fingerfusionen. Der Embryo kann aber auch knotig-degenerativ verändert sein. Sehr häufig findet sich eine singuläre Nabelschnurarterie. Diandrie führt zu einer Partialmole.

Makroskopisch zeigen diandrische Plazenten bei Triploidie hydropische Veränderungen, die aber nicht so kräftig wie bei einer Partialmole sind. Histologisch zeigen die Zotten Lakunen, die aber kleiner als die Zisternen bei einer molaren Schwangerschaft sind. Daneben zeigen sich zergliedert imponierende Zotten neben sehr kompakten Zotten mit erhöhter Zellularität. Der überkleidende Trophoblast ist variabel hypoplastisch und kann auch in das Stroma eingefaltet sein oder angedeutete Girlanden aufweisen. Dadurch entstehen trophoblastäre Nester, die scheinbar isoliert im Zottenstroma liegen.

Bei Aborten infolge Tetraploidie ist die Fruchthöhle in der Regel leer. Die Plazentazotten variieren in ihrer Größe. Sie sind meist voluminös und stark

mindervaskularisiert sowie zystisch vakuolisiert. Sowohl Zotten als auch die Dezidua können schwere Einblutungen aufweisen.

Bei Monosomie X sind die Embryonen bzw. Feten sowie die Plazenta oft relativ normal. Embryo bzw. Fet zeigen manchmal nur ein Nackenödem, ein schwerer, generalisierter Hydrops ist selten. Gelegentlich findet sich in der Fruchthöhle, die für das Gestationsalter zu klein ist, nur ein Nabelschnurrest. Die Plazenta zeigt oft nur eine Zottenfibrose, gelegentlich auch intervillöse Thromben vom sog. Breus-Molen-Typ.

Entzündlicher/septischer Abort

Infektions-assoziierte Aborte, die ca. 10-20 % aller Frühaborte ausmachen (174) sind bei ascendierender vaginaler Infektion sowie maternaler hämatogen-transplazentarer Infektion, ggf. mit Folge der Resorption des Embryos, möglich. Neben den direkten erregerspezifischen Auswirkungen können auch maternales hohes Fieber, zirkulierende Toxine und metabolische Störungen die Schwangerschaft beeinträchtigen und zum Abort führen (175). Während ascendierende Infektionen meist bakterieller Genese sind (Streptokokken, E. coli), werden Listeria monocytogenes (in roher Milch, rohem Fisch und Fleisch) und Viren eher hämatogen auf den Embryo übertragen. Die wohl häufigste virale Infektion ist die mit Parvovirus B12, gefolgt von Zytomegalievirus (CMV).

Morphologisches Korrelat der ascendierenden Infektion des Fruchtwassers ist die Chorioamnionitis, d.h. es finden sich Neutrophileninfiltrate in Eihäuten und Deckplatte. Bei sehr ausgeprägtem Befund kann gerade bei unreifer Plazenta auch eine Deziduitis (Entzündung der Basalplatte) auftreten.

Virale Infektionen (CMV, Parvovirus-B 19) manifestieren sich mit chronischer Villitis und in den Zotten mit Eulenaugenzellen bzw. in Form der sog. Lampionzellen (Einschlusskörperchen in den Kernen der Erythroblasten).

Die Villitis unbekannter Ursache (Villitis of unknown etiology; VUE), die Ursache rezidivierender Aborte sein kann, tritt im ersten Trimenon seltener auf. Es wird diskutiert, dass ursächlich hierfür eine Infektion mit nicht erkannten Viren bzw. eine Immunreaktion im Sinne einer graft-versus-host-Reaktion ist. Diese Hypothese wird durch das Vorherrschen von Histiozyten und T-Zell-Lymphozyten, die zu ca. 60 % maternaler Genese sind, das Auftreten der Entzündung an der maternal-fetalen Grenzfläche und die hohe Wiederholungsrate untermauert. Makroskopisch findet sich eine relativ steife, im Verhältnis zum Gestationsalter kleine Plazenta mit gefleckter Schnittfläche.

Histologisch zeigt sich ein breites Spektrum von einer fokalen bis hin zu einer ausgeprägten Infiltration der Zotten durch Histiozyten und Lymphozyten. Die VUE findet sich insbesondere nahe der Basalfläche. Weitere assoziierte Befunde sind eine Zottenreifungsretardierung und vermehrt fetale Erythroblasten in den fetalen Gefäßen.

Chronische histiozytäre Intervillositis (CHI)

Die CHI ist charakterisiert durch ausgeprägte Histiozyteninfiltrate im Intervillousum. Die Ätiologie der CHI ist bisher noch nicht sicher geklärt. Als Auslöser werden, ähnlich wie bei der VUE, immunologische Faktoren angenommen. Die CHI hat ein Rezidivrisiko von über 60 %, wobei sich der Abortzeitpunkt mit zunehmendem Rezidiv in immer früherer Schwangerschaftswochen verschiebt, so dass es sich meist ab dem zweiten bis dritten Rezidiv um Frühaborte handelt. Histologisches Charakteristikum der CHI ist ein diffuses, weitgehend monomorphes rundzelliges Entzündungszellinfiltrat im Intervillousum, das hauptsächlich aus CD68-positiven Histiozyten (mind. 80 % der Entzündungszellen) besteht. Daneben finden sich eingestreut wenige T- und B-Lymphozyten. Das Infiltrat greift nicht auf das Plazentaparenchym über. Begleitend finden sich im Intervillousum Fibrinablagerungen unterschiedlichen Ausmaßes.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E55

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Verdacht auf eine chronische histiozytäre Intervillositis (CHI) soll eine immunhistochemische CD163- bzw. CD68-Färbung durchgeführt werden.

Umgang mit Abort-, embryonalem und fetalem Gewebe nach Abschluss der pathomorphologischen Untersuchung

Konsensbasierte Empfehlung 3.E56

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Das Abortmaterial sollte gemäß den länderspezifischen Regelungen unter würdigen Bedingungen bestattet und die Eltern sollten in angemessener Form über das Vorgehen informiert werden.

Die Bestattungspflicht für Fehlgeburten variiert zwischen den Bundesländern. Eine Übersicht der jeweiligen gesetzlichen Rahmenbedingungen dazu findet sich in der Regelung zum Umgang mit Fehlgeburten und totgeborenen Kindern: <https://www.bundestag.de/resource/blob/575710/477f34ec9bb69ecf49b847153a207d96/WD-9-074-18-pdf-data.pdf>.

Im Sinne eines würdevollen Umgangs mit dem Abortmaterial haben die Eltern die Möglichkeit, das Untersuchungsmaterial einschließlich der kindlichen Gewebe nach Abschluss aller makro- und mikroskopischen Untersuchungen einer Individualbestattung zuzuführen.

Lehnen sie dies ab, ist das gesamte Untersuchungsmaterial weiter aufzubewahren und einer Sammelbestattung zuzuführen. Die Eltern sind über diese Maßnahme und Möglichkeit zu informieren.

3.2.8.12 Verhaltensempfehlungen für die Patientin

Meist bestehen in den ersten Tagen nach dem Eingriff nur leichte Blutungen und Schmerzen. Die Patientin kann in dieser Zeit sowohl Binden, Menstruationstasse als auch Tampons verwenden. Der Verzicht auf körperliche Anstrengung, Sport, Geschlechtsverkehr usw. ist nicht notwendig, da es dazu keine evidenzbasierten Studien gibt, die belegen, dass das Risiko von Infektionen durch diese Maßnahmen verringert würde. Treten Schmerzen auf, kann die Patientin Schmerzmittel wie Ibuprofen oder Metamizol verwenden.

Die Patientin ist darüber zu informieren, dass bei Auftreten von sehr starken oder langanhaltenden Blutungen, auffällig riechendem Ausfluss, Unterbauchschmerzen, Fieber, Appetitlosigkeit und Unwohlsein die (Wieder-)Vorstellung bei einem Arzt/ einer Ärztin empfohlen wird.

Die Ovulation kann in Einzelfällen schon nach 8 bis 10 Tagen eintreten, bei 90 % der Frauen innerhalb eines Monats (100, 176). Es besteht demnach bereits wenige Tage nach dem Eingriff die Möglichkeit, wieder schwanger zu werden, so dass eine Verhütungsberatung angezeigt ist.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E57

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Frauen sollen über den variablen Verlauf von Blutungen und Schmerzen, über die Anwendung von nicht steroidal Antiphlogistika zur Schmerzlinderung und über die Möglichkeit einer Konzeption informiert werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E58

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Empfehlungen zum Verzicht auf Tampons, Menstruationstassen u. a. sowie auf Geschlechtsverkehr und körperliche Anstrengung sollen mangels Evidenz unterlassen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.E59

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Der Patientin soll über möglicherweise auftretende Symptome, die auf verbliebenes Restgewebe oder eine Infektion hindeuten, informiert werden.

Tabelle 2: Literaturbasierte Gegenüberstellung der drei Therapieoptionen beim Abortgeschehen.

| | operatives Vorgehen | Medikamentöses Vorgehen | Abwartendes Vorgehen |
|---------------------|---|---|---|
| Indikationen | Septischer Abort Starke persistierende Blutung Hämodynamische Instabilität Überempfindlichkeit gegen Misoprostol Bekannte Gerinnungsstörung Patientinnenwunsch nach Aufklärung | Bei Patientinnenwunsch nach Aufklärung ohne Indikation für Operation | Bei Patientinnenwunsch nach Aufklärung ohne Indikation für Operation |
| Erfolgsrate | 97% (88) | Nach 3 Tagen: 71% Nach 8 Tagen und ggf. Nachdosierung: 84% (Abortus incompletus: 93%; Missed abortion: 88%; Windei: 81%) (88) | Abortus incompletus: nach 14 Tagen: 84 % nach 6 Wochen: 91 % Missed abortion: nach 14 Tagen: 59 % nach 6 Wochen: 76 % Windei: nach 14 Tagen: 52 % nach 6 Wochen: 66 % (80) |

| Blutungsdauer | 3 Tage (177) | 10-21 Tage (177) | 10-21 Tage (177) |
|---|--|--|---|
| Medizinische als auch mögliche psychische, individuelle Vorteile | <p>Effektiv</p> <p>Planbar</p> <p>Schnell</p> <p>Geringere Blutungsmenge</p> <p>Weniger Schmerzen</p> <p>Kein bewusstes Erleben des Abgangs</p> | <p>planbar</p> <p>mögliche Vermeidung einer Operation/Narkose und ihrer Risiken</p> <p>Prozess des bewussten Erlebens des Abgangs kann hilfreich bei Abschied sein (62)</p> | <p>keine Medikamente</p> <p>mögliche Vermeidung einer Operation/Narkose und deren Risiken</p> <p>Prozess des Wartens kann hilfreich bei Trauerarbeit sein</p> <p>Zurückgewonnenes Vertrauen in den eigenen Körper aufgrund selbstständiger Bewältigung der Situation (62)</p> |
| Medizinische als auch mögliche psychische, individuelle Nachteile bzw. Risiken | <p>Infektion: < 1 % (82, 178)</p> <p>transfusionsbedürftige Blutung: < 1 % (88)</p> <p>Re-Kürettage bei Restmaterial: 2–3 % (179)</p> <p>Anästhesie: 0,2 % (88)</p> <p>Perforation: < 0,1 % (88)</p> <p>sehr selten: Probleme für Folgeschwangerschaften (144)</p> <p>schnelle Abfolge von Diagnose und OP kann Patientin emotional überfordern (62)</p> <p>fehlender Abschied kann Trauerprozess erschweren (62)</p> | <p>Infektion: 2 % (82, 178)</p> <p>Transfusionsbedürftige Blutung: 1 % (82)</p> <p>Folgetherapie mittels Curettage: 5–20 % (82, 88)</p> <p>Schmerzen</p> <p>Nebenwirkungen von Misoprostol</p> | <p>Infektion: 3 % (82, 178)</p> <p>Transfusionsbedürftige Blutung: 1–2 % (2, 82)</p> <p>Folgetherapie mittels Misoprostol oder Kürettage: 10–30 % (80, 82)</p> <p>Schmerzen</p> <p>sehr selten: Verbrauchskoagulopathie in der zweiten Schwangerschaftshälfte (sog. Dead-Fetus-Syndrom) (180)</p> <p>unter Umständen mehrere Wochen Wartezeit auf den Abgang des Schwangerschaftsgewebes (80)</p> |

| | | | |
|---|--|---------------------------------|---------------------------------|
| Auswirkungen auf eine Folgeschwangerschaft | sehr selten (< 1 %): Asherman-Fritsch-Syndrom nach Vakuumaspiration (68) Zervixinsuffizienz (74) Placenta-accreta-Spektrum (135) Plazentaretention (144) | Keine bekannt, wenn erfolgreich | Keine bekannt, wenn erfolgreich |
|---|--|---------------------------------|---------------------------------|

4 Sondersituationen

4.1 Abortus imminens

Symptome einer drohenden Fehlgeburt (= Abortus imminens) sind leichte vaginale Blutungen mit oder ohne krampfartige Unterbauchschmerzen. Die Zervix ist nicht geöffnet, die Fruchtblase ist intakt, der Fetus im Cavum uteri ist vital.

Eine Arbeit von Petriglia et al. (2015) legt nahe, dass eine drohende Fehlgeburt im ersten Trimenon mit einer erhöhten Inzidenz von Spätschwangerschafts- und perinatalen Komplikationen verbunden ist (181).

Da vermutet wird, dass ein niedriger Progesteronspiegel die Ursache für eine Fehlgeburt sein könnte, wurden eine Reihe von Studien zur Progesteronsupplementierung mit dem Ziel einer Fehlgeburtshinderung durchgeführt. Eine Metaanalyse ergab: Im Vergleich zur Placebo- oder zu keiner Behandlung war die Progesterongabe mit einer signifikanten Verringerung der Fehlgeburtshäufigkeit verbunden, während es keinen signifikanten Unterschied zwischen Progesteron-Supplementierung und Placebo oder keiner Behandlung hinsichtlich der Früh- und Lebendgeburtenrate gab (182). Im Rahmen einer 2024 publizierten Metaanalyse wurde ermittelt, dass eine Progesterongabe bei Frauen mit mindestens einer vorangegangenen Fehlgeburt möglicherweise die Lebendgeburtenrate erhöht (RR 1.06, 95% CI 0.97-1.16), während kein sicherer Effekt bei Frauen ohne Abortanamnese errechnet wurde (RR 1.02 95% CI 0.96-1.10). Ein Einfluss von Progesteron auf die Fehlbildungsrate wurde erwartungsgemäß nicht festgestellt (183). Diese insgesamt sehr geringen Effektstärken sind vereinbar mit früheren Metaanalysen, die inkonsistente Effekte einer Progesterongabe auf die Lebendgeburtenrate bei Frauen mit drohender oder erneuter Fehlgeburt ergeben haben, können aber eine Gabe von Progesteron bei Abortus imminens als schwache Empfehlung rechtfertigen.

Ob körperliche Schonung, Verzicht auf Geschlechtsverkehr oder Bettruhe einen Abort verhindern, ist nicht ausreichend geklärt und daher nicht als evidenzbasiert zu empfehlen (1, 184).

Laut NICE-Guideline (2023) gibt es kaum Belege dafür, dass Frauen nach einer uterinen Blutung in den ersten 12 Schwangerschaftswochen und Weiterbestehen der Schwangerschaft sensibilisiert sind. Vor diesem Hintergrund ist eine routinemäßige Verabreichung von Anti-D-Immunglobulin an RhD-negative Frauen mit Abortus imminens-Symptomen nicht zu empfehlen. Es kann jedoch ratsam sein, Anti-D-Immunglobulin zu verabreichen, wenn die Blutung stark ist, wiederholt auftritt oder wenn diese mit Unterbauchschmerzen verbunden ist, insbesondere dann, wenn sich die Schwangerschaft der 12. Woche nähert (76).

Konsensbasierte Empfehlung 4.E60

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Symptomen eines Abortus imminens soll keine Bettruhe empfohlen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E61

Expertenkonsens

Konsensusstärke +

Bei Symptomen einer drohenden Fehlgeburt im ersten Trimenon sollten keine Progesteronpräparate appliziert werden.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E62

Expertenkonsens

Konsensusstärke +

Die Gabe von Anti-D-Immunglobulin sollte beim Abortus imminens im ersten Trimenon nicht erfolgen.

4.2 Vorgehen bei primär inkompletten Spontanabort

Die internationalen Leitlinien zur Definition eines inkompletten Aborts sind uneinheitlich – als inkomplettes Abortgeschehen wird in utero verbliebenes fetales und/oder plazentares Gewebe bezeichnet (101). Ein Practice Bulletin des ACOG übernimmt eine

sonographisch gemessene doppelte Endometriumdicke von ≥ 30 mm aus dem Early Pregnancy Failure Trials als Diagnosekriterium für einen inkompletten Abort (1, 88). Ein inkompletter Abort bei abwartendem Vorgehen wird in 19-30 % (je nach Beobachtungszeitraum) und nach einer Saugkürettage in 0,15-4 % beobachtet (80).

Der Stellenwert der Transvaginalsonographie (TVS) in der Diagnostik von Schwangerschaftsresiduen ist unstrittig (185, 186). In einer niederländischen Übersichtsarbeit konnte lediglich die transvaginalsonographisch gemessene Endometriumdicke von ≥ 15 mm zwei Wochen nach initialem Behandlungsregime als der von den meisten Studien verwendete und aussagekräftigste Parameter für einen inkompletten Abort festgestellt werden (187). Zur Einschätzung des Erfolgs eines weiter exspektativen Vorgehens wird bei inkomplettem Abort eine Dopplersonographie empfohlen (188, 189). Auch für die Evaluation etwaiger Komplikationen in Zusammenhang mit einem (inkompletten) Abortgeschehen ist eine Ultraschalluntersuchung wichtig, ggf. inkl. Dopplersonographie.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E63

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Verdacht auf einen inkompletten Abort sollte eine Transvaginalsonographie durchgeführt werden. Die Dopplersonographie kann wertvolle Zusatzinformationen bieten.

Medikamentöses Vorgehen: Betrachtet man lediglich die Fälle eines kompletten Abortes nach initial als inkomplett klassifiziertem Abort zeigte eine aktuelle Cochrane-Analyse keine Effizienz-Unterschiede zwischen exspektativem und medikamentösem Vorgehen. Das galt auch für die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention (82). In lediglich 60-70 % kann mit Misoprostol allein ein kompletter Abort erreicht werden (190). Dem gegenüber konnten zwei randomisiert kontrollierte Studien zur Wirksamkeit einer single-dose-Gabe von Misoprostol (400 µg bzw. 600 µg) vs. manuelle Vakuumaspiration bei inkomplettem Abort vollständige Abortraten nach einer Woche von 86,3 % vs. 100 % bzw. 81,3 % vs. 95,7 % belegen (191, 192). Der Vorteil einer Applikation von 200 mg Mifepriston vor der Verabreichung von 800 µg Misoprostol ist in der randomisiert-kontrollierten PreFaiR-Studie untersucht worden. Hier zeigte sich ein kompletter Abort in 83,8 % vs. 67,1 % (1, 104). Einen ähnlichen Ansatz verfolgte die ebenfalls Placebo-kontrollierte MifeMiso-Studie, die als primären Zielparameter die Rate an kompletten Aborten innerhalb von 7 Tagen definiert hatte. In der Placebogruppe hatten 24 % keinen kompletten Abort verglichen mit 17 % in der Mifepristone/Misoprostol-Gruppe, darüber hinaus hatte letztere Gruppe auch eine geringere Rate an notwendigen operativen Interventionen (25 % vs. 17 %) (193). Die Auswertung einer weiteren randomisierten Placebo-kontrollierten Studie (Triple M-Studie) bestätigte diese Ergebnisse auch mit

etwas anderer Dosierung von 600 mg Mifepristone und 400 µg Misoprostol (komplette Abortrate mit Mifepristone 79,1 % vs. 58,7 % Placebo) (187). Die WHO-Leitlinie zum Schwangerschaftsabbruch empfiehlt bei einem inkompletten Abort eine Dosis von 400 µg Misoprostol sublingual bzw. 600 µg oral, ähnlich lauten die FIGO-Empfehlungen (800 µg vaginal), die britischen NICE-Guidelines empfehlen 600 µg vaginal (oder oral), allerdings explizit keine Gabe von Mifepriston (76, 111). Die Effektivität einer 2. Misoprostolgabe mit dem Ziel, einen kompletten Abort zu erreichen, wird mit <40 % angegeben (97).

Konsensbasierte Empfehlung 4.E64

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Verdacht auf einen inkompletten Abort sollten alle therapeutischen Möglichkeiten (exspektativ, medikamentös, chirurgisch) hinsichtlich der Erfolgsraten und Risiken mit der Patientin besprochen werden.

Konsensbasiertes Statement 4.S12

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei einem inkompletten Abort kann abwartend (bis zu 8 Wochen), mit einer medikamentösen oder operativen Therapie vorgegangen werden.

Operatives Vorgehen: Die MisoREST-Studie untersuchte Schwangere mit einem inkompletten Abort nach vorausgegangener Misoprostol-Applikation und konnte zeigen, dass ein exspektatives Vorgehen verglichen mit einer Kürettage ähnlich sicher ist, die Operation war allerdings effizienter (97 % komplettierter Abort nach Kürettage vs. 76 % bei abwartendem Vorgehen) (194). Eine aktuelle randomisierte Studie (HY-PER-Trial) konnte zeigen, dass eine hysteroskopische Resektion des verbliebenen Schwangerschaftsgewebes bei einem inkompletten Abort weder mit mehr nachfolgenden Geburten noch mit einer geringeren (postoperativen) Komplikationsrate verbunden war als die Vakuumaspiration (195). Hierzu passt auch die Feststellung, dass zwar weniger intrauterine Adhäsionen und residuales Trophoblastgewebe nach einer hysteroskopischen Abtragung im Vergleich zu einer Kürettage zu finden war, das reproduktive Outcome allerdings ähnlich war (196).

Wenn keine Kontraindikationen vorliegen, kann bis zu 8 Wochen abgewartet werden (1).

Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass die Fälle eines vollständigen Abblutens sowohl bei rein exspektativem als auch medikamentösem Vorgehen von der initialen sonographischen Präsentation abhängig waren (verminderte Wahrscheinlichkeit bei

missed abortion und Abortivei im Gegensatz zu Fällen mit primär inkomplettem Abort) (4, 80). Prädiktoren für ein erfolgreiches exspektatives Vorgehen waren nach einer multivariaten Analyse ein höheres Gestationsalter, eine größere Scheitelsteißlänge und ein kleinerer Gestationssack (197).

4.3 Vorgehen beim septischen Abort

Der septische Abort wird definiert als nicht intakte intrauterine Schwangerschaft, die durch eine Infektion von Schwangerschaft, Endometrium und Myometrium sowie der Adnexe mit Peritonitis gefolgt von einer Sepsis mit möglichem septischem Schock und Multiorganversagen, welches zum Tod führen kann, kompliziert wird.

Abzugrenzen davon ist eine Endometritis als lediglich lokale Entzündung. Der Übergang zum septischen Abort ist jedoch fließend.

Als weltweit häufigste Ursache des septischen Aborts werden unsachgemäß durchgeführte Schwangerschaftsabbrüche mit verbliebenem Restgewebe angegeben (198). Zu den Häufigkeiten des septischen Abortes in entwickelten Ländern gibt es wenig Daten. Eine Arbeit des amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) beschreibt eine Mortalität von 0,6 bei 100.000 spontanen sowie induzierten Aborten (199, 200). Spätfolgen des septischen Abortes können abdominale Adhäsionen, ektope Schwangerschaften oder Sterilität sein (201).

Da ein septischer Abort potenziell zum Tod führen kann, ist dieser als medizinischer Notfall einzustufen.

Die Symptome des septischen Abortes treten meistens 1 bis 4 Tage nach einer Abortkürrettage auf und bestehen aus vaginalen Blutungen, häufig übelriechend, anhaltendem Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$, Schüttelfrost, Unterbauchschmerzen mit Portioschiebeschmerz, Krankheitsgefühl, Übelkeit und Erbrechen sowie beim unbehandelten bzw. fortgeschrittenen Verlauf Hypotonie, Tachykardie und Gerinnungsstörungen (202).

Neben der klinischen Untersuchung, der Entnahme eines Abstrichs vom Scheidenende und der Zervix für die bakteriologische Untersuchung sind folgende Laborwerte zu bestimmen: Blutbild, CRP, Procalcitonin, Gerinnungsparameter, Leber- und Nierenwerte; ergänzend erfolgt die Abnahme von Blutkulturen insbesondere bei Fieber über $38,5^{\circ}\text{C}$.

Mögliche Erreger sind *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus vulgaris*, hämolytische Streptokokken, Staphylokokken, *Haemophilus*, *Campylobacter*, *Clostridium perfringens* (199).

Nach von Steinburg et al. (2018) besteht die antiinfektiöse Therapie in einer hochdosierten intravenösen Antibiotikagabe (z. B. Clindamycin + Gentamycin +/- Ampicillin oder Ampicillin + Gentamycin + Metronidazol oder Levofloxacin +

Metronidazol oder Imipenem oder Einzelsubstanzen mit ähnlichem Spektrum). Außerdem sollte eine adäquate Volumensubstitution sowie die Kontrolle der Gerinnungsparameter erfolgen, um eine sich anbahnende disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) möglichst frühzeitig erkennen zu können (199, 203).

Nach Erhalt des Erregernachweises erfolgt dann gegebenenfalls eine dem Antibiogramm entsprechende Umstellung. Die Antibiotikatherapie richtet sich nach Erreger und Therapieansprechen und umfasst in der Regel 7 bis 14 Tage (204). Nach Beginn der antibiotischen Therapie ist eine Entfernung von Schwangerschaftsrestgewebe aus dem Uteruscavum durchzuführen (4, 199). Die Gefahr einer weiteren Ausbreitung der Sepsis in Zusammenhang mit der operativen Intervention ist unter bereits laufender Antibiotikatherapie gering (199, 205).

Ein septisches Geschehen erfordert eine interdisziplinäre Betreuung der betroffenen Patientin (204).

Es wird auf die AWMF-S3-Leitlinie „Sepsis - Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge“ (Registernummer 079 – 001) verwiesen.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E65

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Verdacht auf septischen Abort soll die geeignete Labordiagnostik notfallmäßig veranlasst werden.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E66

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Beim septischen Abort soll umgehend eine Therapie mit Breitspektrumantibiotika begonnen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E67

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Beim septischen Abort mit intrauterinem Restgewebe soll dieses nach Beginn der antibiotischen Therapie operativ entfernt werden.

4.4 Vorgehen bei heterotoper Gravidität

Unter einer heterotopen Schwangerschaft versteht man das simultane Auftreten einer intrauterinen und einer ektopen Schwangerschaft. Heterotope Schwangerschaften sind mit einer geschätzten Inzidenz von 1 auf 30.000 Schwangerschaften sehr selten (206). Aufgrund dessen existieren nur Fallberichte und retrospektive Kohortenstudien zu diesem Thema.

Ein besonderer Risikofaktor sind offenbar vorangegangene reproduktionsmedizinische Maßnahmen. So wurden im Kollektiv von Schwangerschaften nach In-vitro-Fertilisation Häufigkeiten heterotoper Graviditäten von bis zu 1 auf 100 Schwangerschaften beschrieben (207). Relevante Risikofaktoren sind, wie bei sonstigen Fällen der ektopen Gravidität, Schädigungen der Tube (z.B. durch vorangegangene Adnexitis oder Endometriose). Ca. 71 % der heterotopen Schwangerschaften weisen mindestens einen, 10 % drei oder mehr Risikofaktoren auf (206).

Das Vorliegen solcher Risikofaktoren sollte zu einer besonderen Sensibilisierung bei der vaginalsonographischen Untersuchung führen, da es nicht selten zu einer Verzögerung der Diagnose der heterotopen Schwangerschaft durch fälschliche Sicherheit bei Nachweis einer intrauterinen Schwangerschaft kommt. Allgemein sind Morbidität, Mortalität, das Risiko eines hypovolämischen Schocks und der Transfusionsbedarf höher als bei einer „einfachen“ ektopen Schwangerschaft (208).

Ein atypischer β -hCG-Verlauf kann diagnostisch hinweisgebend sein, jedoch sind sowohl auffallend hohe wie auch normale β -hCG-Konzentrationen in Fallserien beschrieben worden, so dass das RCOG auch auf die limitierte Aussagekraft von β -hCG-Konzentrationen verweist (207, 209).

Die klinische Symptomatik unterscheidet sich nicht grundsätzlich von der einer ektopen Schwangerschaft, ist also variabel und reicht von asymptomatisch bis zu ausgeprägten abdominalen Beschwerden.

Entscheidend ist der gezielte sonographische Nachweis der simultanen intrauterinen und der ektopen Schwangerschaft. In größer angelegten retrospektiven Kohortenstudien an Patientinnen, die sich einer in vitro-Fertilisation unterzogen hatten, wurden Patientinnen mittels transvaginaler Sonographie untersucht. Diese konnten Sensitivitäten von 92,4 % bis 97,8 %, Spezifitäten von 100 % und einen positiv prädiktiven Wert von bis zu 99,4 % für die transvaginaler Sonographie belegen (210, 211).

Das Management der heterotopen Schwangerschaft stellt eine Herausforderung dar, weil in der Regel der Erhalt der intrauterinen Schwangerschaft im Behandlungsplan

berücksichtigt werden muss. Daher sprechen sich die meisten international publizierten Empfehlungen gegen die Anwendung von Methotrexat aus bzw. ziehen diese nur in Betracht, wenn die intrauterine Schwangerschaft nicht lebensfähig ist oder wenn die Frau die Schwangerschaft insgesamt nicht fortsetzen möchte (28, 209).

Die lokale Injektion von Kaliumchlorid oder hyperosmolarer Glukose mit Aspiration der Chorionhöhle ist eine Option für klinisch stabile Patientinnen. Die chirurgische Entfernung der Eileiterschwangerschaft ist die Methode der Wahl für hämodynamisch instabile Frauen und ist auch eine Option für hämodynamisch stabile Frauen. In einem Review von 2007 wurden 77 % der publizierten heterotopen Schwangerschaften mittels Salpingektomie behandelt (212). Ein abwartendes Management ist eine Option bei heterotopen Schwangerschaften, bei denen der Ultraschallbefund eine avitale Schwangerschaft dokumentiert.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E68

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei sonografischem Nachweis einer intrauterinen Schwangerschaft sollen immer die Adnexregionen zum Ausschluss einer heterotopen Gravidität evaluiert werden.

Konsensbasierte Empfehlung 4.E69

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei der Wahl der Behandlung der heterotopen Schwangerschaft soll die klinische Situation und die vitale intrauterine Schwangerschaft berücksichtigt werden.

5 Folgeschwangerschaft nach einem Abort im ersten Trimenon

Die Weltgesundheitsorganisation empfiehlt, nach Fehlgeburten und Schwangerschaftsabbrüchen mindestens sechs Monate mit einer nächsten Schwangerschaft zu warten, um Schwangerschaftskomplikationen zu vermeiden (213).

Laut ACOG (2018) liegen keine qualitativ hochwertigen Daten dazu vor, dass durch eine Empfängnisverhütung und damit das Hinausschieben der nächsten Schwangerschaft

nach einem frühen Schwangerschaftsverlust dazu beigetragen wird, einen späteren (weiteren) frühen Schwangerschaftsverlust oder andere Schwangerschaftskomplikationen zu verhindern. Kleine Beobachtungsstudien zeigen keinen Nutzen einer verzögerten Empfängnis nach einem frühen Schwangerschaftsverlust (1).

Ergebnisse einer großen norwegischen Kohortenstudie, in die etwas über 49.000 Geburten nach einem Schwangerschaftsverlust einbezogen wurden, deuten darauf hin, dass ein Abstand von unter 3 Monaten zwischen den Schwangerschaften im Vergleich zu einem größeren Schwangerschaftsintervall von 6 bis 11 Monaten mit einem geringeren Risiko für eine intrauterine Wachstumsretardierung (SGA) und Schwangerschaftsdiabetes sowie mit einem ähnlichen Risiko für eine Frühgeburt, einem überdurchschnittlichen Geburtsgewicht (LGA) sowie eine Präeklampsie verbunden ist (214).

Eine von Schliep et al. (2016) durchgeführte Sekundäranalyse von etwas mehr als 1000 Frauen mit 1 oder 2 Aborten in der Anamnese ergab, dass diejenigen, die innerhalb von 3 Monaten nach dem Abort wieder schwanger wurden, mit einer größeren Wahrscheinlichkeit (53% versus 36%) eine Lebendgeburt hatten als die, die länger warteten. Eine erneute Schwangerschaft trat umso schneller ein, je kürzer das Zeitintervall zwischen dem Abort und dem Empfängnisversuch war (215).

Konsensbasiertes Statement 5.S13

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Nach einer Fehlgeburt im ersten Trimenon kann den betroffenen Frauen empfohlen werden, dass sie ohne Zeitverzögerung nach dem Abort wieder schwanger werden können, wenn es keine individuellen Gründe dagegen gibt wie z.B. eine vorher notwendige Diagnostik, die noch fehlende psychische Bereitschaft oder die körperlichen Folgen einer Operation.

6 Ektope Schwangerschaft

6.1 Klinische Symptomatik

Ausgangspunkt der klinischen Diagnostik ist stets der Nachweis einer Schwangerschaft. Bei entsprechender klinischer Symptomatik bei einer sexuell aktiven Frau sollte daher unabhängig von der Ausprägung der Amenorrhoe oder der Verwendung von Antikonzeptiva ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden (23, 216).

Die klassische Symptomtrias einer ektopen Gravidität besteht aus der sekundären Amenorrhoe, der vaginalen Blutung und dem Unterbauchschmerz. Leider ist die diagnostische Genauigkeit bei dieser historischen Triade schlecht und nur bei 50 % der Patienten anzufinden (217).

Lokalisation, Art und Schwere der Schmerzen bei einer Eileiterschwangerschaft können als pelvin und/oder abdominal lokalisiert, ein- oder beidseitig, lokal oder generalisiert, dumpf, scharf, krampfhaft, intermittierend oder kontinuierlich auftreten. Kolikartige Schmerzen sind meist auf kleinere intraperitoneale Blutung zurückzuführen. Lokalisierte Schmerzen werden durch eine akute Dilatation des Eileiters an der Stelle der Trophoblastenimplantation verursacht. Eine Ruptur ist typischerweise mit einem länger anhaltenden, stärker generalisierten Schmerz (aufgrund des Hämoperitoneums) verbunden. Aber eine Ruptur kann auch mit einer Abnahme oder einer vollständigen Auflösung der Schmerzen verbunden sein. Schmerzen in Bezug auf die Schulter sind ein alarmierendes Spätzeichen, das auf intraperitoneales Blut am Zwerchfell aus intraperitonealem Blut hinweist. Vaginale Blutungen können als Schmierblutung oder menstruationsartig auftreten. Der Abgang von Gewebe ist nicht dazu geeignet, einen Abort von einer ektopen Schwangerschaft zu differenzieren und kann makroskopisch auch nicht von dezidualisiertem Endometriumgewebe ausreichend sicher abgegrenzt werden.

Eine Metaanalyse ergab, dass die klinischen Untersuchungsbefunde des Portiohebeschiebeschmerzes eine positiven Likelihood Ratio (LR) von 4,9 [95 % KI, 1,7–14], für das Ertasten einer Raumforderung der Adnexe eine LR von 2,4 [95 % KI, 1,6 – 3,7] und das palpatorische Auslösen eines Druckschmerzes in der Adnexregion eine LR von 1,9 [95 % CI 1,0-3,5] aufweisen, die alle die Wahrscheinlichkeit einer Eileiterschwangerschaft erhöhen. Alle Komponenten der Anamnese hatten jedoch eine positive LR von weniger als 1,5 (218).

Eine prospektive Beobachtungsstudie mit 1320 Frauen beschrieb, dass das Vorliegen von Unterleibsschmerzen mit einer LR von 2,4 und Diarrhoe (>3 in 24 h) mit einer LR von 2,2 einhergingen. Das einzige andere signifikante Symptom war die Dauer der Blutung, wobei jeder Blutungstag das Risiko einer Eileiterschwangerschaft um 20 % erhöhte (219).

Anamnese und Untersuchung sind daher wichtige Faktoren, aber allein noch nicht ausreichend, um die Diagnose einer Eileiterschwangerschaft zu stellen.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E70

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Grundsätzlich sollte bei jeder sexuell aktiven Frau im gebärfähigen Alter beim Auftreten von abdominalen Schmerzen ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E71

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Anamnese und körperliche Untersuchung sollte stets die Symptome der persistierenden vaginalen Blutung nach vorheriger sekundärer Amenorrhoe, pelvine und/oder abdominale Schmerzen und gastrointestinale Beschwerden, insbesondere Diarrhoen berücksichtigen.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E72

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Diagnose einer ektopen Schwangerschaft sollte nicht allein auf der Klinik und der Anamnese beruhen, da die Sensitivität dieser Faktoren deutlich limitiert ist.

6.1.1 Labordiagnostik/ biochemische Diagnostik

Es ist internationaler unstrittiger Konsens, dass die Diagnostik der gestörten Frühschwangerschaft auf der Bestimmung des humanen Choriongonadotropins (β -hCG) beruht (22, 23, 28, 209).

Humanes Choriongonadotropin (hCG) ist ein heterodimeres Glykoprotein mit einer spezifischen β -Untereinheit. hCG steht als Oberbegriff für fünf in ihrem Aufbau und ihrem biologischen Effekt unterschiedliche Varianten (220). Heterodimeres, intaktes hCG wird in der Schwangerschaft vor allem vom Syncytiotrophoblasten produziert.

Das hCG, hCG β und deren Abbauprodukte (vor allem hCG β -core Fragment) werden im Urin ausgeschieden (221). Serum-/Plasma- und Urin-Tests sind nicht austauschbar. Marktübliche Urin-Testsysteme haben eine Nachweisgrenze von etwa 20 bis 50 IU/L hCG. Schwach positive Testergebnisse können bei der Ablesung als falsch negativ interpretiert werden.

Im Serum einer Schwangeren kann hCG daher ab dem 7. Bis 9. postovulatorischen Tag nachgewiesen werden (21. bis 23. Zyklustag bei einem 28-tägigem Zyklus). Als Schwangerschaftstest sollen dafür zugelassene Tests eingesetzt werden, die intaktes hCG im Serum/Plasma quantitativ nachweisen. Gesamt-hCG-Test sind ebenfalls geeignet. Sie weisen intaktes hCG und weitere hCG-Varianten inklusive der freien hCG- β -Untereinheit nach. Die Referenzbereiche sind herstellerabhängig. hCG-Konzentrationen im Serum/Plasma >5 IU/L sprechen für eine Schwangerschaft. Die Verlaufskontrollen sollten im selben Labor mit demselben Testsystem erfolgen, da verschiedene Testsysteme methodenabhängig unterschiedliche Resultate liefern. Die Empfindlichkeit moderner Testsystem reicht bis unter 1 IU/L. Nur quantitative Serum/Plasma-Tests ermöglichen eine Verlaufskontrolle und Bewertung des Anstiegs der hCG-Konzentration. Serum/Plasma- und Urin-hCG-Test können in Einzelfällen durch analytische Störungen falsch positive oder falsch negative Ergebnisse liefern, z.B. durch heterophile Antikörper oder Prozoneneffekte (220). Zum klinischen Eindruck oder dem sonographischen Befund diskrepante hCG-Messungen sollten Anlass zur laborseitigen Abklärung auf analytische Interferenzen geben.

Ein einzelner β -HCG-Wert kann weder das Vorliegen einer intrauterinen oder ektopen Schwangerschaft noch eine Ruptur sicher vorhersagen noch ausschließen, es kann aber als Surrogatparameter für das Gestationsalter dienen (22, 23, 28, 209, 216, 222, 223). Ein „diskriminierender β -HCG-Konzentration“ liegt Berichten zufolge zwischen 1500 und 3500 mIU pro Milliliter (224, 225). Die Verwendung eines Wertes am unteren Ende des Bereichs erhöht die Sensitivität für die Diagnose einer Eileiterschwangerschaft, aber es ist auch mit einer höheren falsch-positiv-Rate belastet. Umgekehrt erhöht ein höherer „diskriminierender Wert“ die Spezifität.

Serielle Messungen von β -hCG-Konzentrationen können helfen, zwischen einer potenziell lebensfähigen intrauterinen Schwangerschaft, einem Spontanabort und einer Eileiterschwangerschaft zu unterscheiden. Die Verdopplungszeit für hCG in der intakten Frühschwangerschaft liegt bei 1-2 Tagen während der ersten Tage nach Implantation. Ungenügend ansteigende hCG-Konzentrationen weisen auf eine ektope Gravidität hin. Der hCG-Anstieg hängt von zahlreichen Faktoren wie z.B. Körpergewicht, Ethnie, assistierte Reproduktion, „vanishing twin“-Syndrom, Mehrlingsschwangerschaft oder heterotoper Schwangerschaft ab. Zur Beurteilung auf die Intaktheit und intrauterine Lage der Gravidität dient orientierend die minimale hCG-Anstiegsgeschwindigkeit (1. Perzentile), siehe Tabelle 3 (226).

Tabelle 3: Minimaler hCG-Anstieg (226)

| HCG initial | 1 Tag | 2 Tage | 7 Tage |
|-------------|-------|--------|--------|
| 100 IU/l | 1.37 | 1.84 | 6.43 |
| 500 IU/l | 1.29 | 1.64 | 4.28 |

| | | | |
|------------------|------|------|------|
| 1000 IU/l | 1.25 | 1.55 | 3.53 |
| 2000 IU/l | 1.22 | 1.46 | 2.86 |
| 3000 IU/l | 1.19 | 1.40 | 2.50 |
| 4000 IU/l | 1.18 | 1.36 | 2.27 |
| 5000 IU/l | 1.16 | 1.33 | 2.09 |

Ungefähr 99 % der lebensfähigen intrauterinen Schwangerschaften sind mit einem Anstieg des hCG-Spiegels von mindestens 53 % in 2 Tagen verbunden (30, 225). Ungefähr 95 % der Frauen mit einem spontanen frühen Abort haben eine Abnahme der HCG-Konzentration von 21–35 % innerhalb von 48h, abhängig von den anfänglichen hCG-Serumwerten (31). Die minimalen Grenzen sind also vom initialen hCG abhängig (Zusammenfassung in Tabelle 4) (227).

Tabelle 4: Minimaler hCG-Abfall (227)

| HCG initial | 2 Tage | 4 Tage | 7 Tage |
|--------------------|---------------|---------------|---------------|
| 250 IU/l | 35% | 52% | 66% |
| 500 IU/l | 38% | 59% | 74% |
| 1000 IU/l | 42% | 64% | 79% |
| 2000 IU/l | 46% | 68% | 83% |
| 3000 IU/l | 48% | 70% | 85% |
| 4000 IU/l | 49% | 72% | 86% |
| 5000 IU/l | 50% | 73% | 87% |

Im Falle einer ektopen Schwangerschaft weisen ungefähr die Hälfte der Fälle steigende oder sinkende HCG-Werte im Verlauf auf (30, 225).

71% der Frauen, bei denen eine Eileiterschwangerschaft diagnostiziert wird, haben jedoch serielle hCG-Serumwerte, die langsamer ansteigen als bei einer lebensfähigen

intrauterinen Schwangerschaft zu erwarten wäre oder langsamer sinken als bei einer Fehlgeburt zu erwarten wäre (30, 225).

Die Bestimmung von Serum/Plasma-Progesteron kann in Einzelfällen zusätzlich zur HCG-Bestimmung hilfreich sein. Progesteron-Konzentrationen $<5 \mu\text{g/L}$ sprechen gegen eine intakte Gravidität. Es gibt jedoch keine klar definierten Entscheidungsgrenzen und keinen Beitrag zur Frage, ob eine gestörte uterine oder ektopische Gravidität besteht. Die meisten vitalen intrauterinen Schwangerschaften, aber auch 52% der ektopen Schwangerschaften, liegen im Bereich intermediärer Progesteron-Konzentrationen von $5\text{--}20 \mu\text{g/L}$ und 2% ektoper Schwangerschaften haben ein Progesteron $>20 \mu\text{g/L}$ (228, 229).

Im Setting einer PUL haben sich komplexere Algorithmen basierend auf logistischen Regressionsmodellen etabliert, um eine bestmögliche Triage zu ermöglichen. Diese haben nicht den Anspruch einer definitiven Diagnose, sondern einer Risikostratifizierung für das Auftreten einer ektopen Gravidität. In einer aktuellen Meta-Analyse konnte sich das sogenannte M4 Modell als bestes Prädiktionsmodell mit einer AUC von 0,87 hervorheben (33, 222).

Konsensbasierte Empfehlung 6.E73

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei symptomatischer Schwangerschaft unklarer Lokalisation, Verdacht auf ektopische Gravidität oder Abortgeschehen soll hCG quantitativ im Serum/Plasma mit einem dafür zugelassenen Labortest gemessen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E74

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die hCG-Konzentration im Serum/Plasma soll im Verlauf bestimmt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E75

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Diagnostik einer ektopen Gravidität soll Bestimmungen des serologischen β -hCG-Wertes beinhalten.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E76

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei klinisch noch unklarer Situation oder abwartendem Vorgehen soll der β -hCG-Wert nach 48 h kontrolliert werden.

6.1.2 Ultraschalldiagnostik

Der transvaginale Ultraschall ist das Mittel der Wahl der Diagnostik für Patientinnen, die sich mit Schmerzen/Blutung in der Frühschwangerschaft vorstellen und lag in der bisher größten untersuchten Kohorte bei einer Gesamtgenauigkeit von 78 % bei Erstvorstellung der Patientin (56). Wenn eine ektope Gravidität vorliegt, kann sie in 87 bis 93% vor der Durchführung einer Operation transvaginalsonographisch identifiziert werden (230). Charakteristische Zeichen für eine ektope Schwangerschaft in der gynäkologischen Sonographie können sein: Das Cavum uteri ist leer. Eine ektope Gravidität in der Tube kann sich als inhomogene, nicht-zystische Raumforderung (sog. blob sign) oder als breiter hyperechogener Ring mit einem zentralen zystischen Anteil (sog. bagel sign) neben dem Ovar präsentieren. Diese Raumforderung ist durch sanften Druck mit der Ultraschallsonde gegenüber dem Ovar verschieblich (sog. sliding sign). In manchen Fällen lassen sich embryonale Anteile (Dottersack, Embryo mit und ohne Herzaktion) darstellen (231).

Zur diagnostischen Wertigkeit der Ultraschallkriterien einer ektopen Gravidität existieren verschiedene retrospektive und prospektive Kohortenstudien, die in einem Review der NICE zusammengefasst wurden (Webster et al., 2019) Für die inhomogene Raumforderung mit und ohne Dottersack/Embryo ist die Sensitivität niedrig, die Spezifität jedoch hoch. Die Chance einer ektopen Gravidität ist erhöht, wenn man eine Raumforderung sieht, das Risiko einer ektopen Gravidität reduziert sich jedoch nicht, wenn man keine Raumforderung im Adnembereich sieht. Die größte Studie hierzu wurde von Barnhart et al. (2011) mit 1880 Patientinnen durchgeführt. Für ein β -hCG von > 2000 U/l lag die Detektionsrate einer ektopen Schwangerschaft bei 75.9%, für ein β -hCG < 2000 bei 34.3% bei Spezifitäten von 97.8% bzw. 98.2% (56).

Zu weiteren bildgebenden Verfahren, wie zum Beispiel dem MRI, gibt es einzelne Fallserien, die die Machbarkeit in der Diagnostik einer EUG belegen. Sie spielen bei der Diagnostik der ektopen Gravidität im klinischen Alltag bisher keine Rolle (59–61).

Konsensbasierte Empfehlung 6.E77

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die transvaginale Sonographie soll als Mittel der Wahl für die Diagnostik bei symptomatischen Frauen zur Lokalisierung der Schwangerschaft verwendet werden.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E78

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Es soll Ziel der Diagnostik sein, eine ektope Schwangerschaft vor einer eventuellen operativen Intervention sonographisch zu identifizieren und zu lokalisieren.

6.2 Klinische Situationen, die ein sofortiges Handeln erfordern

Eine rupturierte und intraabdominal blutende Eileiterschwangerschaft kann ein lebensbedrohlicher Notfall sein. Die größte Gefahr besteht dabei in einem Nicht-Erkennen der diagnostischen Möglichkeit, was besonders in einer nicht-gynäkologischen Notfallambulanz immer passieren kann. Hier ist die Nicht-Durchführung oder Nicht-Beachtung eines Urin-Schwangerschaftstests von besonderer Bedeutung.

Bei jeder hämodynamisch auffälligen Patientin im weitestgefassten fortpflanzungsfähigen Alter sowie bei jeder Patientin mit abdominalen Beschwerden im weitestgefassten fortpflanzungsfähigen Alter ist ein aktueller Schwangerschaftstest, am besten mittels Urinschnelltest, durchzuführen. Allerdings hat die hämodynamisch belastete Patientin möglicherweise eine reduzierte Diurese, die eine spontane Miktions unmöglich macht. Hier ist mit der Patientin die Durchführung einer Einmalkatheterisierung der Harnblase in der Akutsituation zu besprechen, um schnell einen Schwangerschaftstest durchführen zu können.

Der Verdacht auf eine akut und lebensbedrohlich blutende ektope Schwangerschaft ist diagnostisch durch eine Laparoskopie abzuklären, die auch ein sofortiges therapeutisches Eingreifen ermöglicht.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E79

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Mittel der diagnostischen und therapeutischen Wahl bei Verdacht auf akut und lebensbedrohlich blutende ektope Schwangerschaft ist die notfallmäßige Laparoskopie. Diese soll bei positiven Schwangerschaftstest bei Vorliegen der klinischen Trias „Unklare Unterleibschmerzen – hämodynamisch problematische Situation – niedriger Hämoglobin-Wert“ dringend und ohne Abwarten weiterer Diagnostik durchgeführt werden.

6.3 Abwartendes Vorgehen bei Verdacht auf ektope Schwangerschaft

6.3.1 Risikoaufklärung abwartendes Vorgehen vs. MTX vs. Operation

Zu den Risiken einer abwartenden Behandlung zählen die Tubenrupturen, intraabdominale Blutungen und die sich daraus ergebende Notwendigkeit eines (ungeplanten) Notfalleingriffs im weiteren Verlauf. Es liegen keine Studien vor, die dieses Risiko genau beziffern.

Vorteile des abwartenden Vorgehens sind, dass die Risiken und Nebenwirkungen von Methotrexat bzw. einer Operation inkl. Narkose vermieden werden. Auch die mehrmonatige Wartezeit nach MTX-Behandlung bis zum nächsten Versuch, schwanger werden zu können, entfällt bei den Patientinnen mit abwartendem Vorgehen (232).

Abwartendes Vorgehen vs. MTX: Die Patientin ist im Zuge der prätherapeutischen ärztlichen Beratung darüber zu informieren, dass die Erfolgsquote der MTX-Behandlung (Ziel- β -hCG-Konzentration = 0) zwischen 65 und 95 % mit einem Mittelwert von 82 % variieren kann. In einer Reihe von Studien wurde MTX mit dem abwartenden Vorgehen verglichen, wobei keine Studie einen signifikanten Unterschied zugunsten von MTX nachwies (233). Allerdings wurden in diese Studien nur Patientinnen mit niedrigem Risiko (hämodynamisch stabil, relativ niedrige β -hCG-Konzentrationen von <1.500 IU/l oder bereits sinkender β -hCG-Konzentration) einbezogen (234, 235).

Colombo et al. fanden als Ergebnis eines Literaturreviews bei insgesamt niedriger Evidenz keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Auflösung der ektopen Schwangerschaft, der Zeit bis dahin oder einer Operationsvermeidung zwischen abwartendem Vorgehen und MTX-Therapie in einem solchen Patientinnenkollektiv (232).

Es gibt laut NICE-Guideline derzeit keine Hinweise auf signifikante Unterschiede in der Anzahl der Tubargraviditäten, die auf natürlichem Weg endeten, in der Notwendigkeit einer zusätzlichen Behandlung, in der Häufigkeit von Eileiterrupturen oder in den

Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei den betroffenen Patientinnen zwischen abwartendem Vorgehen und MTX-Therapie (22).

6.3.2 Auswirkungen auf die zukünftige Fertilität

In einer retrospektiven monozentrischen Studie ergaben sich Hinweise darauf, dass Frauen mit abwartendem Vorgehen bei Verdacht auf eine ektopie Schwangerschaft im Vergleich zu Patientinnen nach einer Operation bessere Fertilitätsergebnisse hatten und dass die Zeit bis zum Erreichen einer anschließenden intrauterinen Schwangerschaft kürzer war (236). Die 2023 veröffentlichte NICE-Guideline weist darauf hin, dass die Zeit bis zur Auflösung einer Tubargravidität und die zukünftige Fertilität nach abwartendem Vorgehen und nach MTX-Therapie wahrscheinlich vergleichbar ist (76).

Abwartendes Vorgehen vs. Operation

Es liegen keine evidenzbasierten Studienergebnisse zum Vergleich abwartendes vs. operatives Vorgehen bei Verdacht auf eine ektopie Schwangerschaft vor, so dass hier keine Angaben zu einer Risikoabwägung gemacht werden können.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E80

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Patientin soll über die Möglichkeit der Selbstauflösung der ektopen Schwangerschaft und die mit dem abwartenden Vorgehen verbundenen Risiken informiert werden, wobei über die Dauer des Resorptionsprozesses und über die Erfolgsrate keine genauen Angaben gemacht werden können.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E81

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Patientin soll darauf hingewiesen werden, dass durch das abwartende Vorgehen bei Verdacht auf eine Tubargravidität Methotrexat-bedingte sowie mit der Narkose- und der Operation verbundenen Risiken vermieden werden, dass ein Fehlschlagen des abwartenden Vorgehens aber mit einer erhöhten Morbidität verbunden sein kann.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E82

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Patientin sollte darüber informiert werden, dass die Auswirkungen des abwartenden Vorgehens bei ektoper Schwangerschaft auf die zukünftige Fertilität wahrscheinlich denen nach einer Methotrexat-Behandlung ähneln. Die Datenlage dazu ist unsicher.

6.3.3 Voraussetzungen und Kontraindikationen für ein abwartendes Vorgehen bei ektoper Schwangerschaft

Als Einschlusskriterien für ein abwartendes Vorgehen gegenüber der medikamentösen Therapie bei ektoper Schwangerschaft wurden in randomisierten Studien und Metaanalysen folgende Kriterien evaluiert(222, 232, 237, 238):

Die Patientin muss hämodynamisch stabil sein.

Die Größe (größter Durchmesser) der Tubargravidität in der transvaginalen Ultraschalluntersuchung variiert zwischen kleiner 35mm und kleiner 50mm.

Die ektope Schwangerschaft soll keine positive Herzaktion haben.

Die maximalen β -hCG-Konzentrationen variieren bei Tubargravidität in den Publikationen zwischen < 1500 IU/l und maximal 2000 IU/l.

In einer prospektiven Beobachtungsstudie, welche abwartendes und operatives Vorgehen verglich, waren die Einschlusskriterien die klinisch stabile Patientin ohne oder mit wenig Unterbauchschmerzen mit einem Verdacht auf eine Tubargravidität sonographisch < 30 mm ohne Vitalität und ohne Hämoperitoneum im transvaginalen Ultraschall sowie einem β -hCG-Konzentration < 1500 IU/l (239). Die NICE-Guideline empfiehlt ein abwartendes Vorgehen bei Verdacht auf eine ektope Gravidität bei klinisch stabiler, schmerzfreier Patientin mit einer auf eine Tubargravidität verdächtigen Struktur ohne Herzaktion mit einem Durchmesser < 35 mm im transvaginalen Ultraschall und einer β -hCG-Konzentration < 1.000 IU/l. Ein abwartendes Vorgehen ist nach der NICE-Guideline möglich mit den gleichen Kriterien jedoch bei einer höheren β -hCG-Konzentration von 1000 IU/l bis 1500 IU/l (22).

Als Kontraindikationen für ein abwartendes Vorgehen werden in den NICE-Guidelines Unterbauchschmerzen, sonographische Hinweise auf eine Tubargravidität grösser als 35 mm und / oder Vitalitätszeichen und eine β -hCG-Konzentration > 1500 IU/l genannt.

Konsensbasiertes Statement 6.S14

| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
|---|---------------------|
| Bei hämodynamisch stabiler und schmerzfreier Patientin mit sonographischen Hinweisen auf eine avitale Tubargravidität mit einem maximalen Durchmesser von 35 mm ohne Hämoperitoneum mit einem maximalen β -hCG-Konzentration von 1.000 IU/l kann der Patientin ein abwartendes Vorgehen empfohlen werden. | |

| Konsensbasierte Empfehlung 6.E83 | |
|---|--------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke ++ |
| Wenn sich die Patientin nach entsprechender Beratung bei Verdacht auf Tubargravidität für ein abwartendes Vorgehen entscheidet, sollen die Voraussetzungen für eine weitere Betreuung (Compliance, Umsetzung der engmaschigen ambulanten Überwachung) gegeben sein. | |

6.3.4 Kontrollintervall für β -hCG-Bestimmungen und Ultraschalluntersuchungen

Die Empfehlungen für ein abwartendes Vorgehen beruhen auf randomisiert-kontrollierten Studien, die die medikamentöse Therapie und das abwartende Vorgehen bei Verdacht auf eine Tubargravidität vergleichen (232, 237, 238). Dementsprechend werden Laborwertkontrollen analog zur medikamentösen Therapie empfohlen. Für die Überprüfung der fallenden β -hCG-Konzentration wurden in diesen Studien die Tage 2, 4 und 7 nach Erstbefundung festgelegt. Gefordert wurde ein Abfall von >15% zum Vorbefund als Nachweis des Therapieansprechens (23, 76). Ebenso wurden Kontrollen des Blutbildes sowie von Leber – und Nierenwerte angegeben.

Neben der β -hCG-Ausgangskonzentration hat insbesondere der 48 Stunden-Verlauf bzw. die Ratio aus Ausgangswert zum Wert nach 48 Stunden prädiktive Bedeutung für den Therapieerfolg (240).

Während die Laborkontrollen in publizierten Studienprotokollen und Leitlinien klar und recht einheitlich geregelt sind, gibt es wenige verbindliche Angaben zur klinischen und sonographischen Kontrolle. Bei Erfüllung der oben angegebenen Einschlusskriterien und stabilem Verlauf sind sonographische Kontrollen nur in den Leitlinien des Royal College of Physicians of Ireland (RCPI) fest vorgegeben, nämlich einmal pro Woche (241). Bei Erstmanifestation von klinischer Symptomatik, Hämoglobinkonzentrationsabfall und/oder nicht adäquat sinkende β -hCG-Konzentration (weniger als 15%) ist eine Reevaluation erforderlich, wobei es hier vor allem um den sonographischen Ausschluss eines Hämoperitoneums geht.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E84

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Im Rahmen des abwartenden Vorgehens bei Verdacht auf ektope Gravidität sollten β -hCG-Serumwert-Kontrollen an den Tagen 2, 4 und 7 nach der Erstdiagnose erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E85

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Wenn die β -hCG-Werte an den Tagen 2, 4 und 7 jeweils um 15 % oder mehr gegenüber dem Vorwert abfallen, soll die Laborwertkontrolle alle 7 Tage wiederholt werden, bis der β -hCG-Wert im Serum nicht mehr nachweisbar ist.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E86

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Wenn die β -hCG-Konzentration nicht um 15% sinkt, sich nicht verändert oder gegenüber der vorherigen Konzentration ansteigt, soll der Zustand der Patientin klinisch und sonographisch kritisch überprüft und die Entscheidung für das abwartende Vorgehen überdacht werden.

6.3.5 Operationsindikationen beim abwartenden Vorgehen

Ein abwartendes Vorgehen bei Verdacht auf eine ektope Schwangerschaft kann Patientinnen angeboten werden, die klinisch stabil und schmerzfrei sind und eine Tubargravidität von vaginalsonographisch weniger als 35 mm Größe und ohne im transvaginalen Ultraschall sichtbaren kindlichen Herzschlag sowie Serum- β -hCG-Konzentrationen von 1.000 IE/l oder weniger aufweisen und die regelmäßige Kontrolluntersuchungen in der Praxis oder Klinik wahrnehmen können und wollen (Compliance) (22).

Eine kritische Überprüfung des gewählten abwartenden Vorgehens ist geboten, wenn die β -hCG-Konzentrationen bei den Kontrollen an den Tagen 2, 4 und 7 nach der

Erstvorstellung nicht jeweils um mindestens 15 % sinken, sich nicht verändern oder im Vergleich zum Ausgangswert sogar ansteigen.

Die Notwendigkeit einer Operation ist zu prüfen, wenn die Patientin hämodynamisch instabil ist und/oder Anzeichen einer intraabdominalen Blutung (sonographisch: Hämoperitoneum; erheblich Menge freie Flüssigkeit im Unterbauch) aufweist und/oder deutliche abdominale Schmerzen angibt oder wenn die ektope Schwangerschaft sonographisch einen Durchmesser ≥ 35 mm aufweist oder bei der Patientin eine β -hCG-Konzentration >5.000 IU/l im Serum gemessen werden (242).

Außerdem ist eine operative Behandlung der ektopen Schwangerschaft durchzuführen, wenn die Patientin sich umentscheidet oder wenn eine medikamentöse Behandlung fehlgeschlagen ist, und bei Verdacht auf eine heterotopie Gravidität (242).

In die Entscheidungsfindung für oder gegen das abwartende Vorgehen einfließen wird außerdem, ob die Patientin sprachlich und mental die ärztliche Aufklärung versteht, wenn eine Patientin wegen familiärer oder beruflicher Verpflichtungen sich für die operative Sanierung entscheidet oder wenn sie die Übertragung von Erythrozytenkonzentraten und anderen Blutprodukten prinzipiell ablehnt.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E87

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine Operationsindikation bei ursprünglichem Entscheid für ein abwartendes Vorgehen sollte gestellt werden, wenn eines oder mehrere der nachfolgend genannten Kriterien zutreffen: 1. Vorhandensein klinischer Symptome; 2. Anzeichen für eine Tubenruptur und/oder eine intraperitoneale Blutung, 3. Hämoperitoneum (Hb-Konzentration $<10\text{g/dl}$); 4. Anwachsen auf größer (Größenprogredienz) als 35 mm Durchmesser und/oder nachweisbarer fetalen Herzschlag in der transvaginalen Ultraschalluntersuchung; 5. Anstieg auf β -hCG-Konzentration über 1.000 IE/l; 6. nicht ausreichende Patientinnencompliance; 7. fehlende Möglichkeit und Bereitschaft der Patientin zu einer wohnortnahen Betreuung und Verlaufsüberwachung inkl. regelmäßiger Wiedervorstellungen zu klinisch-sonografischen und Blutwertkontrollen.

6.3.6 Anti-D-Prophylaxe

Eine ektope Schwangerschaft zählt zu den potentiellen Auslösern einer Rh-D-Alloimmunisierung. Es gibt jedoch keine ausreichende Evidenz für die Wahrscheinlichkeit der Sensibilisierung. Im Falle einer Tubenruptur sind relevante Mengen fetaler Zell in der maternalen Zirkulation in bis zu 25% beschrieben worden

(243). Auf der Basis dieser unbefriedigenden Datenlage wird das Thema in einigen Leitlinien anderer nationaler Fachgesellschaften gar nicht thematisiert oder es werde moderat divergierende Empfehlungen abgegeben (241). So erwähnt das American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) beispielsweise die Anti-D-Prophylaxe in der Leitlinie zur Tubargravidität nicht, empfiehlt aber die Gabe unter Verweis auf eine mangelhafte Evidenz im Rahmen ihrer Leitlinie zur RhD-Alloimmunisierung (23, 244). Die Leitlinien des British Committee for Standards in Haematology (BCSH) und des Royal College of Obstetrics and Gynecology (RCOG) empfehlen hingegen eine Gabe von mindestens 250 IU Anti-D-Immunglobulin im Falle einer ektopen Schwangerschaft vor 12/0 Schwangerschaftswochen bei einer RhD-negativen, nicht-sensibilisierten Schwangeren (216, 245). Die NICE-Guidelines empfehlen die Anti-D-Immunglobulingabe nur im Falle der Operation der ektopen Schwangerschaft. Hierbei handelt es sich um eine reine Expertenmeinung ohne Angabe zugrunde liegender Studien (76).

Dutch Society of Obstetrics and Gynecology empfiehlt die Gabe von Anti-D-Immunglobulin nicht nur, sondern definiert diese als einen von 12 Qualitätsindikatoren in der Versorgung von Patientinnen mit ektopen Schwangerschaften. In einer Qualitätskontrollstudie wurde festgestellt, dass innerhalb der beteiligten niederländischen Kliniken in 95% der Fälle eine Bestimmung des Rhesusfaktors erfolgte und nur bei 56% der RhD-negativen Patientinnen Anti-D-Immunglobulin gegeben wurde (246). In einem vergleichbaren Audit des NHS wurde die Anti-D-Immunglobulingabe bei 86,7% der RhD-negativen, nicht-sensibilisierten Frauen mit ektopen Schwangerschaften dokumentiert (247). Diese Studien differenzierten jedoch nicht die Gabe in Abhängigkeit vom operativen, medikamentösen oder abwartenden Management. In einigen Studienprotokollen zum abwartenden Vorgehen bei ektoper Schwangerschaft wird die Gabe von Anti-D-Immunglobulin bei RhD-negativen Patientinnen routinemäßig implementiert (238). Allerdings war sie nicht das primäre oder sekundäre Untersuchungsziel.

Eine Zusammenstellung der Indikationen zur Anti-D-Prophylaxe findet sich in Tabelle 1 (Kapitel 3.2.5).

| Konsensbasierte Empfehlung 6.E88 | |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Aufgrund des Risikos der RhD-Alloimmunisierung im Rahmen des abwartenden Managements bei nicht-sensibilisierten RhD-negativen Frauen mit Verdacht auf eine ektope Gravidität sollte diesen Patientinnen eine Anti-D-Prophylaxe angeboten werden. | |

6.4 Medikamentöse Therapie

6.4.1 Kontraindikationen

Kontraindikationen (relative wie absolute) sind: positive Herzaktionen, großer Adnexbefund (3-4 cm), β -hCG-Konzentration > 5000 IU/l, Hinweise auf rupturierte EUG und/oder Hämoperitoneum (starke Bauchschmerzen, > 300 ml freie Flüssigkeit im Abdomen/Douglas, freie Flüssigkeit außerhalb des kleinen Beckens) heterotope Schwangerschaft mit intakter intrauteriner Gravidität und Kinderwunsch, schlechte Compliance der Patientin, alleinlebend, weite Anfahrt zur Klinik, auffälliges Blutbild, Leber- oder Niereninsuffizienz, Immundefekte, Magenerkrankungen und Überempfindlichkeit gegen Methotrexat, Stillzeit, fehlende Compliance der Patientin bzgl. Nachkontrolle und weiter Anfahrtsweg zum nächsten Krankenhaus (4, 248–250).

Eine einzige prospektiv randomisierte Studie hat ein exspektatives Management mit einer Einzeldosis-Gabe Methotrexat bei Frauen mit einer ektope Gravidität oder unklarer Schwangerschaftsanlage verglichen. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des ereignislosen Abfalls der hCG-Konzentration bis unterhalb der Nachweisgrenze gefunden (251).

Konsensbasierte Empfehlung 6.E89

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Vor dem Beginn einer Methotrexat-Therapie einer ektope Schwangerschaft sollen bei der Patientin alle Kontraindikationen ausgeschlossen werden.

6.4.2 Kontrollintervall für β -hCG-Bestimmung und Ultraschalluntersuchungen

Die Empfehlungen zu den erforderlichen Kontrollen beruhen auf randomisiert-kontrollierten Studien, die die medikamentöse Therapie und das abwartende Vorgehen bei Verdacht auf eine Tubargravidität vergleichen (232, 237, 238). Folglich sei auf die Angaben im Kapitel IX verwiesen. Der Verlauf der hCG-Konzentration wird regelmäßig nachkontrolliert, um ein Therapieversagen rechtzeitig zu erkennen. Die Wiederholung der transvaginalen Sonographie ist nicht nötig, außer es wird eine Ruptur der ektope Schwangerschaft klinisch vermutet. Die EUG-Masse persistiert für Wochen und kann kurz nach MTX-Gabe größer werden. Engmaschige Verlaufskontrollen sind indiziert, bis die β -hCG-Konzentration unter der Nachweisgrenze liegt (225). Es wird eine Kontrolle

am Tag 2, 4 und 7 nach der MTX-Applikation empfohlen. Bei entsprechendem Abfall der β -hCG-Konzentration dann wöchentliche Bestimmungen, bis das β -hCG nicht mehr nachweisbar ist.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E90

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Verlauf einer Methotrexat-Therapie bei Verdacht auf eine ektope Schwangerschaft soll die β -hCG-Konzentration im Serum in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden, bis das β -hCG nicht mehr nachweisbar ist.

6.4.3 Methotrexat und off label use-Aufklärung

Methotrexat (MTX) ist ein Folsäureantagonist, der die DNA-Synthese und die Zellvermehrung in aktiv proliferierenden Zellen wie Trophoblasten und embryonalen Zellen hemmt.

Die intramuskuläre Gabe von MTX ist derzeit die einzige relevante medikamentöse Option zur Behandlung von Frauen mit Verdacht auf eine ektope Schwangerschaft. Das Zytostatikum MTX wurde in den 1980iger Jahren zur Therapie der Extrauterin gravidität eingeführt; dieses Vorgehen ist weltweit und seit vielen Jahren üblich.

Das Zytostatikum Methotrexat wird laut „Gelber Liste“ angewendet zur Behandlung von aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patientinnen, bei polyarthritischen Formen von schwerer aktiver juveniler idiopathischer Arthritis und schweren Formen von Psoriasis vulgaris. MTX ist weiterhin angezeigt und zugelassen bei den folgenden onkologischen Erkrankungen: Maligne Trophoblasttumoren, Mammakarzinom, Non-Hodgkin-Lymphome, akute lymphatische Leukämien (ALL), Osteosarkome.

Für die medikamentöse Behandlung einer ektopen Schwangerschaft ist MTX nicht zugelassen, die Anwendung ist demnach immer als Off-label-use einzustufen.

Off-label-use: „Unter Off-Label-Use wird der zulassungsüberschreitende Einsatz eines Arzneimittels außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (Indikationen, Patientengruppen) verstanden. Grundsätzlich ist Ärztinnen und Ärzten eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln erlaubt. Eine umfassende gründliche Aufklärung der Patientinnen und Patienten zum möglichen Nutzen und zu möglichen Risiken des Off-Label-Use, deren Zustimmung zum Einsatz des Medikamentes und eine lückenlose Behandlungsdokumentation durch die Ärztin oder den Arzt sind in jedem Fall unerlässlich“ (252).

„In einem richtungsweisenden Urteil des Bundessozialgerichts vom 19. März 2002 (B 1 KR 37/00 R) wurden ... die Kriterien festgelegt, die erfüllt sein müssen, damit eine Erstattung für die Verordnung von Arzneimitteln im Off-Label Use durch die gesetzlichen Krankenversicherungen in Betracht kommt. Demnach muss es sich 1. um die Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung handeln, für die 2. keine andere Therapie verfügbar ist und 3. auf Grund der Datenlage die begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg besteht“ (253).

Dosierung: Bei Frauen mit Verdacht auf eine ektope Schwangerschaft kann MTX entweder in einer Einzeldosis (d. h. MTX 50 mg/m² Körperoberfläche als intramuskuläre Injektion (i.m.)), in zwei Dosen (d. h. 50 mg/m² an den Tagen 1 und 4 i. m.) oder im Mehrfachdosisregime (d. h. 1 mg/kg Körpergewicht i. m. an den Tagen 1, 3, 5 ± 7, dann in Kombination mit dem Folsäurederivat Leucoverin am 2., 4., 6. und 8 Tag in einer Dosis von 0,1 mg /kg Körpergewicht i.m.) verabreicht werden (233).

Es gibt derzeit keine validen pharmakologischen Studienergebnisse zur zu bevorzugenden Dosierung (1 mg/kg Körpergewicht oder 50 mg/m² Körperoberfläche). Die körperlsgewichtbezogene Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht ist im klinischen Alltag praktikabler (233).

MTX ist in Form von Tabletten sowie als Injektionslösung auf dem deutschen Markt verfügbar. Die orale oder i.v.-Gabe von MTX ist bei der Behandlung von Patientinnen mit Verdacht auf eine ektope Schwangerschaft unüblich.

Mit einer Metaanalyse haben Barnhart et al. Einzel- und Mehrfachdosisprotokolle verglichen: Die Verwendung eines Einzel- war gegenüber einem Mehrfachdosisprotokoll mit einer signifikant größeren Wahrscheinlichkeit eines Fehlschlagens der MTX-Gabe verbunden, allerdings ist das Einzeldosisregime mit weniger Nebenwirkungen verbunden (254).

Xiao et al fanden im Zuge eines Literaturreviews keinen signifikanten Unterschied im Behandlungserfolg beim Vergleich der drei Dosisregime, aber die MTX-Einzeldosis war mit weniger Nebenwirkungen verbunden als das Mehrfachdosis- bzw. Zwei-Dosen-Protokoll (255).

Derzeit ist, sofern keine Kontraindikation vorliegt, eine einzelne intramuskuläre Injektion von MTX in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht oder 50 mg/m² Körperoberfläche das Protokoll mit dem besten Nutzen-Risiko-Verhältnis für die medikamentöse Behandlung einer ektopen Schwangerschaft verbunden. Die Applikation kann mehrere Tage später mit der gleichen Dosis wiederholt werden (233).

Folsäure: Beim Einzeldosis-Protokoll wird eine Folsäure-Supplementierung derzeit nicht empfohlen. Sie ist aber in Betracht zu ziehen, wenn sich einige Tage nach der Erstinjektion herausstellt, dass eine zweite MTX- Dosis erforderlich ist (Marret et al. 2016).

Empfohlene Laborwertbestimmung vor Therapiebeginn:

- komplettes Blutbild inkl. Differenzialblutbild

- Leberenzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT], AP), GGT
- Bilirubin
- Serumalbumin
- Hepatitis-Serologie (A, B, C)
- Nierenretentionsparameter

Die Laborwertkontrollen sind vor jeder erneuten MTX-Injektion durchzuführen.

Kontraindikationen:

Hersteller von MTX-Präparaten geben folgende Kontraindikationen an:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
- schwere und/ oder bestehende aktive Infektionen
- Stomatiden
- Ulzera des Magen-Darm-Trakts
- schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance geringer als 30 ml/min)
- ausgeprägte Leberfunktionseinschränkungen
- vorbestehenden Erkrankungen des blutbildenden Systems wie Knochenmarkhypoplasie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder signifikante Anämie
- Immundefizienz
- erhöhter Alkoholkonsum, alkoholbedingte Lebererkrankung oder andere chronischen Lebererkrankungen
- gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen

Für die spezifische MTX-Therapie bei Verdacht auf eine ektope Schwangerschaft sind zusätzlich als absolute Kontraindikationen neben starken abdominalen Schmerzen Zeichen eines akuten Abdomens, Kreislaufdysregulation und Hinweise auf eine akutes Hämoperitoneums zu beachten.

Relative Kontraindikationen sind neben sonographisch nachweisbaren fetalen Herzaktionen ein mglw. der ektopen Schwangerschaft entsprechender Adnextumor von mehr als 4 cm Durchmesser, β -hCG-Konzentrationen von mehr als 5000 IU/l, ein schneller Anstieg der β -hCG-Konzentration vor der MTX-Gabe (mehr als 50% innerhalb von 48 Stunden) und vermehrte freie Flüssigkeit im Unterbauch (Verdacht auf ein Hämoperitoneum) (256).

Nebenwirkungen: Patientinnen sind ausführlich und schriftlich dokumentiert über den „off label use“-Charakter der MTX-Therapie aufzuklären; dies gilt auch für die

Nebenwirkungen der MTX-Gabe und für die Empfehlung, danach mindestens sechs Monate nicht schwanger zu werden.

Naveed et al berichten, dass meist milde Nebenwirkungen von MTX bei etwa 30% der Patientinnen nach Applikation einer Einzeldosis und bei ca. 40% bei Verabreichung von zwei Dosen auftraten (235). Folgende Arzneimittelnebenwirkungen sind möglich:

- Übelkeit und Erbrechen
- Stomatitis
- Schwindel
- Magenbeschwerden
- schwere Neutropenie (sehr selten)
- reversible Alopexie (sehr selten)
- Pneumonitis (sehr selten)

Davon sind Behandlungseffekte wie vermehrte abdominale Schmerzen, erhöhte β -hCG-Konzentrationen während der ersten drei Therapietage, vaginale Blutung oder „Spotting“ zu unterscheiden.

Risiken einer MTX-Therapie, an die bei entsprechenden Symptomen bei der Patientin zu denken ist:

- Ruptur der ektopen Gravidität während/ trotz der MTX-Therapie
- versehentliche MTX-Gabe bei intrauteriner Gravidität
- MTX-bedingte Embryopathie
- allergische Reaktion auf MTX
- MTX-Gabe an Patientinnen mit nicht erkannten Kontraindikationen bzw. relevanten Nebenerkrankungen

Stillen: Da MTX in die Muttermilch übergeht und toxische Wirkungen bei gestillten Kindern verursachen kann, ist die Therapie während der Stillzeit kontraindiziert. Sollte eine MTX-Anwendung während der Stillzeit notwendig sein, muss vor Behandlungsbeginn abgestillt werden.

Folgeschwangerschaften: Für mindestens 6 Monaten nach Beenden der MTX-Therapie sind zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Frauen sind über das Risiko von Fehlbildungen im Zusammenhang mit MTX zu informieren. Diesbezüglich sei insbesondere verwiesen auf den Beschluss der Europäischen Kommission betreffend der Zulassung für Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Methotrexat“ (257).

Fertilität: Berichten zufolge verursacht Methotrexat beim Menschen während und für einen kurzen Zeitraum nach Absetzen der Behandlung Oligospermie, Menstruationsstörungen und Amenorrhö und beeinträchtigt während des Verabreichungszeitraums die Fertilität, da es die Spermatogenese und Oogenese beeinflusst. Nach Beendigung der Behandlung scheinen diese Auswirkungen reversibel zu sein. [...] Werden Frauen im gebärfähigen Alter behandelt, so ist während der Behandlung und für einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten nach Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anzuwenden.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E91

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Patientinnen sollen ausführlich und schriftlich dokumentiert über den „off label use“-Charakter der Methotrexat-Therapie aufgeklärt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E92

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Patientin sollte über die Verdachtsdiagnose, die möglichen Folgen einer Methotrexat-Therapie und die verschiedenen verfügbaren Behandlungsoptionen aufgeklärt werden. Soweit möglich, sollte der Behandlungsweg im Zuge eines gemeinsamen Entscheidungsprozesses festgelegt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E93

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Sofern keine Kontraindikationen vorliegen, sollte eine einzelne intramuskuläre Injektion von Methotrexat in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht oder 50 mg/m² Körperoberfläche für die medikamentöse Behandlung einer ektopen Schwangerschaft angewendet werden.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E94

| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
|--|---------------------|
| Vor jeder Methotrexat-Gabe sollten spezifische Laborwertbestimmungen (komplettes Blutbild mit Differenzialblutbild, Leberenzyme (ALAT [GPT], ASAT [GOT], AP), GGT, Bilirubin, Serumalbumin, Hepatitis-Serologie, Nierenretentionsparameter) durchgeführt werden. | |

| Konsensbasierte Empfehlung 6.E95 | |
|--|--------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke ++ |
| Frauen sollte empfohlen werden, bis 6 Monate nach Beenden der Methotrexat-Therapie eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. | |

6.4.4 Stationäre bzw. ambulante Betreuung

In Leitlinien anderer nationaler Fachgesellschaften finden sich keine Studien oder Empfehlungen zur stationären Überwachung bei der medikamentösen Therapie ektopen Gravidität. Vor allem in Großbritannien haben sich spezielle Versorgungseinheiten für die Komplikationen (ektope Schwangerschaft, Abortgeschehen) der Frühschwangerschaft etabliert.

Wenn die Indikationen für eine medikamentöse Therapie gegeben sind, erfolgt in der Regel ein ambulantes Management mit klinischen, sonographischen und laborchemischen Kontrollen.

Als Voraussetzung für eine medikamentöse Therapie gilt, dass die Patientin bereit und in der Lage ist, die ambulanten Kontrollen über einen längeren Zeitraum wahrzunehmen (22, 258, 259).

| Konsensbasierte Empfehlung 6.E96 | |
|---|--------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke ++ |
| Die medikamentöse Therapie der ektopen Gravidität sollte ambulant erfolgen. | |

6.4.4.1 Indikation zum operativen Management bei Verdacht auf eine ektope Gravidität

Die Indikation für ein operatives Management bei Verdacht auf eine ektope Gravidität besteht bei Vorliegen von Kontraindikation für die Therapieoption Methotrexat (MTX). Dies gilt außerdem bei Frauen mit Verdacht auf eine ektope Gravidität und gleichzeitigem Vorliegen eines akuten Abdomens, insbesondere bei Verdacht auf ein Hämatoperitoneum, Verdacht auf Ruptur der ektopen Gravidität, sonographisch nachgewiesenen kindlichen Herzaktionen der ektopen Gravidität, akutem relevantem Hämoglobinwert-Abfall um 2g/dl oder starken Schmerzen sowie bei Versagen des medikamentösen bzw. abwartenden Management (23, 76).

Bei klinisch stabilen Patientinnen mit Verdacht auf eine ektope Gravidität und einer hCG-Konzentration >5.000 IU/l ist ein operatives Management dem abwartenden oder medikamentösen Management überlegen (22, 23).

Konsensbasierte Empfehlung 6.E97

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Verdacht auf eine ektope Gravidität und bestehenden absoluten Kontraindikation für eine Methotrexat-Therapie soll eine Operation durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 6.E98

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Verdacht auf eine ektope Gravidität und Versagen der medikamentösen Therapie soll eine Operation erfolgen.

6.4.4.2 Indikation zur Anti-D-Prophylaxe bei Rhesus-negativen Frauen

Bei der extrauterinen Schwangerschaft ist die Anti-D-Prophylaxe unabhängig vom Therapieregime indiziert (siehe entsprechende Abschnitte in den vorigen Kapiteln).

Konsensbasierte Empfehlung 6.E99

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei allen Rhesus-negativen Frauen mit einer medikamentös behandelten extrauterinen Gravidität sollte eine Anti-D-Prophylaxe verabreicht werden.

7 Operative Behandlung

7.1 Operatives Vorgehen bei Tubargravidität

Hauptlokalisation der ektopen Schwangerschaft ist der distale Anteil der die Tuba uterina. Die Patientin wird entweder aufgrund der klinischen Konstellation (positiver Urinschwangerschaftstest, keine intrakavitäre Schwangerschaft im Ultraschall darstellbar) oder durch eine akute klinische Notfallsituation (Blutung intraabdominal bei Ruptur) auffällig (11). Bei der Notfallkonstellation ist eine sofortig operative Abklärung notwendig. Fällt der Entschluss zur Operation, ist ein minimal-invasives Vorgehen (Laparoskopie) die Methode der Wahl (11). Die technischen Voraussetzungen für eine notfallmäßige Laparoskopie sowie das notwendige Instrumentarium gehören zur Grundausrüstung jeder Frauenklinik.

Konsensbasiertes Statement 7.S15

| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
|--|---------------------|
| Fällt die Entscheidung für ein operatives Vorgehen bei (Verdachts-)Diagnose einer Tubargravidität, dann ist der laparoskopische Zugang die Methode der Wahl. | |

Konsensbasierte Empfehlung 7.E100

| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
|---|---------------------|
| Auch bei Verdacht auf Tubargravidität und hämodynamisch instabiler Patientin soll der nächste diagnostisch-therapeutischer Schritt die operative Exploration per Laparoskopie sein. | |

7.1.1 Technische Aspekte der Operation

Bei Patientinnen mit Kinderwunsch ist – wenn möglich – ein Tubenerhalt, d.h. einer Exstirpation der Tubargravidität per Salpingotomie anzustreben (260). Hierbei gilt, dass bei Patientinnen mit Kinderwunsch und gesund aussehender kontralateraler Tube auch eine primäre Salpingektomie legitim ist, weil mit äquivalentem Outcome in Hinblick auf weitere Schwangerschaften zu rechnen ist. Konstellationen, die eine Salpingektomie

erforderlich machen können, sind: Anders nicht zu kontrollierender Blutung, ausgeprägte Destruktion der Tube, ipsilaterale Rezidivsituation (260). Bei abgeschlossener Familienplanung ist aufgrund der einfacheren Technik, der sichereren Entfernung des gesamten Trophoblastgewebes sowie des niedrigeren Komplikationsrisikos mit der Patientin die primäre Salpingektomie zu besprechen. Bei tubenerhaltendem Vorgehen ist die Salpingotomie an der antimesenterialen Seite der Tube über der Tubargravidität durchzuführen. Nach Salpingotomie ist die offene Tube nicht mit Naht zu verschließen (261).

Konsensbasierte Empfehlung 7.E101

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Entscheidung zwischen Salpingektomie und tubenerhaltenden Vorgehen soll von der klinischen Situation, von der Anamnese und den Wünschen der Patientin abhängig gemacht werden.

7.1.2 Peri- und postoperatives Management

Im Fall einer gestörten Frühgravidität (inadäquater Anstieg der β -hCG-Serumkonzentration) und intraoperativ nicht bestätigter Tubargravidität/ektoper Schwangerschaft ist der Patientin eine ergänzende intraoperative (Saug-) Kürettage zu empfehlen. Die intraabdominale Einlage einer Drainage ist grundsätzlich nicht notwendig, die endgültige Entscheidung hierüber obliegt dem Operateur/der Operateurin.

Die Entscheidung über eine ambulante oder stationäre Behandlung der Patientin liegt in der Hand des verantwortlichen behandelnden Arztes/der verantwortlich behandelnden Ärztin. Fester Bestandteil der postoperativen Betreuung ist die Kontrolle der Histologie und die Sicherung einer adäquat abfallenden β -hCG-Serumkonzentration beim tubenerhaltenden Vorgehen (261). Nach Salpingektomie mit histologischer Bestätigung der Diagnose einer Tubargravidität ist eine Verlaufskontrolle der β -hCG-Serumkonzentration nicht notwendig, während nach Salpingotomie mit histologischer Bestätigung der Diagnose Tubargravidität eine β -hCG-Verlaufskontrolle bis unter die Nachweisgrenze obligat ist. Eine routinemäßige perioperative Antibiotika-Prophylaxe ist nicht notwendig. Auch nach operativer Therapie der Tubargravidität ist bei RhD-negativer Mutter eine Anti-D-Prophylaxe zu empfehlen. Die Datenlage ist hierzu gerade bei früher Gravidität nicht sicher. Bei der postoperativen Aufklärung der Patientin nach Salpingotomie ist die Möglichkeit einer Persistenz der Tubargravidität und das erhöhte ipsilaterale Rezidivrisiko anzusprechen (261).

Konsensbasiertes Statement 7.S16

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Verdacht auf ektope Schwangerschaft und nicht-eindeutigem intraabdominalen Nachweis der Schwangerschaft im Zuge der Laparoskopie und inadäquatem β -hCG-Serumwert-Anstieg kann zeitgleich eine Saug-/Kürettage durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 7.E102

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Es sollen bei tubenerhaltendem Vorgehen postoperativ Kontrollen der β -hCG-Konzentration- erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 7.E103

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei RhD-negativen-Frauen mit operativ behandelte Tubargravidität sollte eine Anti-D-Prophylaxe gegeben werden.

Konsensbasierte Empfehlung 7.E104

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Im Zuge der laparoskopischen Therapie einer Tubargravidität soll keine Antibiotikaprophylaxe verabreicht werden.

7.2 Vorgehen bei seltenen Formen der ektopen Schwangerschaft

7.2.1 Zervikalgravidität

7.2.1.1 Definition

Abnormale Implantation der Blastozyste in die Mukosa des Zervikalkanals unterhalb des Os internum der Zervix.

7.2.1.2 Epidemiologie

Die Zervikalgravidität stellt eine sehr seltene lebensbedrohliche Form einer ectopen Schwangerschaft dar und hat einen Anteil von weniger als 1% an allen ectopen Schwangerschaften (262, 263). Die Ätiologie und Pathogenese sind ungeklärt. Als Risikofaktoren für eine Zervikalgravidität werden IVF-/ICSI-Behandlungen, eine intracavitär liegende Intrauterinspirale, endometriale Schädigungen durch Kürettagen und Infektionen, intrauterine Adhäsionen, ein Sectio caesarea in der Vorgeschichte, Uterusmyome und Uterusfehlbildungen beschrieben (241, 263, 264).

7.2.1.3 Spezifische Risiken

Die frühzeitige Entdeckung einer zervikalen ectopen Schwangerschaft erhöht die Chancen für ein erfolgreiches konservatives Management und für die Vermeidung von schweren uterinen Blutungskomplikationen sowie einer konsekutiven Hysterektomie als ultima ratio.

7.2.1.4 Symptome

Nach Ausbleiben der Menstruation sind in der Regel ab der 6. bis 8. SSW schmerzlose leichte und persistierende vaginale Blutungen erste Hinweise für eine ectope zervikale Gravidität (216). Diese können bei Fortschreiten der Schwangerschaft mit krampfartigen Unterbauchschmerzen einhergehen. Schwangerschaftsspezifische Übelkeit und Erbrechen können ebenfalls auftreten.

7.2.1.5 Diagnostik

Die Diagnose einer Zervikalgravidität ist möglichst im frühen ersten Trimenon zu stellen. Bei der Speculumeinstellung kann sich eine livide aufgetriebene Zervix und je nach Schwangerschaftswoche oder -größe eine Eröffnung des Os internum der Zervix mit prolabierendem Trophoblastgewebe zeigen (265). Bei begründetem Verdacht auf eine Zervixschwangerschaft ist auf eine vaginale Tastuntersuchung der Portio wegen der erhöhten Blutungsgefahr zu verzichten. Die transvaginale Sonographie inkl. Farbdopplersonographie stellt das Diagnostikum der ersten Wahl dar. Die Diagnose einer Zervikalgravidität kann in 81,8% bis 87,5% sonographisch gestellt werden (263, 266).

Als sonographische Kriterien der ectopen Zervikalgravidität werden folgende Zeichen beschrieben: Leeres Uteruskavum, ggf. mit verdicktem Endometrium Gestationssack bzw. Trophoblastgewebe unterhalb des Os internum der Zervix vergrößerte tonnenförmig aufgetriebene Zervix (sog. barrel-shaped cervix) fehlende Mobilisierung des Gestationssackes (fehlendes sog. sliding sign) zervikale peritrophoblastäre Vaskularisation im Farbdoppler ggf. sichtbarer Embryo mit oder ohne Nachweis von

Herzaktionen im Zervixbereich (262, 263). Die sonographischen Befunde können je nach Gestationsalter variieren.

Differenzialdiagnostisch muss ein Abortus incompletus in Betracht gezogen werden. In diesem Fall zeigt sich jedoch keine verstärkte zervikale Vaskularisation im Farbdoppler und es kann das Sliding-Phänomen nachgewiesen werden (262, 263).

7.2.1.6 Therapeutisches Vorgehen

Aufgrund des seltenen Vorkommens einer Zervikalgravidität fehlen konsensusbasierte standardisierte Therapieempfehlungen, sodass ein individualisiertes und risikoabwägendes Vorgehen in Abhängigkeit vom Gestationsalter, von der klinischen Situation und unter Berücksichtigung der sonographischen Befunde zu erfolgen hat (265). Entscheidend für ein erfolgreiches konservatives uteruserhaltendes Management sind das frühzeitige Stellen einer Verdachtsdiagnose sowie die Behandlung in erfahrenen Zentren (263, 264).

Als Therapien werden neben einem medikamentösen Vorgehen (intravenöse, intramuskuläre, transvaginale intraamniotische Methotrexat-Applikation oder Applikation von hyperosmolarer Glukose- und Äthanollösungen in die Fruchthöhle) auch mechanische (zervikale Ballonkatheter) und operative Verfahren (zervikale Dilatation und Kürettage, Cerclage, ultraschallkontrollierte Aspiration) beschrieben (216, 241, 267). Auch über die Embolisation der beiden Aa. uterinae in Einzelfällen und bei fehlendem Behandlungserfolg als ultima ratio die Hysterektomie wird berichtet (216, 241, 263, 264).

Die systemisch-medikamentöse Therapie mit Methotrexat scheint der Operation bei fehlendem Nachweis einer embryonalen Herzaktivität hinsichtlich des Behandlungserfolges, des Blutungsrisikos und der Hysterektomierate überlegen zu sein (216, 262). Ungünstige Prognosefaktoren für eine Methotrexat-Therapie sind Serum- β -hCG-Konzentrationen ≥ 10.000 mIU/ml, ein Gestationsalter ≥ 9 SSW, der Nachweis einer Herzaktivität und eine Scheitel-Steiß-Länge >10 mm (241, 263). Bei zu hohem β -hCG-Konzentrationen ist eine nicht ausreichende Wirksamkeit zu erwarten, so dass in diesem Fall u.U. eine lokale MTX-Applikation in die Zervikalgravidität vorgenommen werden kann.

Bei Durchführung einer Zervixdilatation und eine Kürettage beträgt das Risiko für eine starke Blutung ca. 60% und die Hysterektomierate liegt in diesen Fällen bei 40% (262). Der Behandlungserfolg lag nur bei 53%. Im Gegensatz dazu liegen die Behandlungserfolge bei Durchführung einer systemischen Methotrexat-Therapie zwischen 79% und 91% bei einer deutlich niedrigeren Rate an schweren Blutungen (13%) und Hysterektomien (4%) (262, 268). Das Austragen einer Zervikalgravidität ist in Einzelfällen möglich, allerdings besteht neben dem hohen Frühgeburtsrisiko eine hohe maternale und fetale Morbidität und Mortalität (269). Eine Folgeschwangerschaft nach behandelter Zervikalgravidität scheint meist unkompliziert zu verlaufen (263).

Konsensbasierte Empfehlung 7.E105

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Der Nachweis einer Zervikalgravidität sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 7.E106

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine transvaginale Sonographie soll bei klinischem Verdacht auf eine Zervikalgravidität als diagnostisches Verfahren der ersten Wahl durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 7.E107

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei frühzeitiger Diagnose einer Zervikalgravidität sollte eine intramuskuläre Methotrexatgabe die bevorzugte Therapieoption sein.

7.2.2 Schwangerschaft in der Sectionarbe**7.2.2.1 Definition**

Bei der Sectionarbenschwangerschaft implantiert sich der Embryo in einer Myometriumnische im unteren Uterinsegment der Uterusvorderwand, die nach einer vorausgegangenen Sectio caesarea entstanden ist (270–272).

7.2.2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der Sectionarbenschwangerschaft ist unbekannt. Die Angaben variieren, wohl auch aufgrund unterschiedlicher Definitionen, zwischen 1 auf 531 bis 1 auf 10.000 Schwangerschaften (271). Sectionarbenschwangerschaften haben eine hohe Mortalität und Morbidität mit Komplikationen in bis zu 44% der Fälle (273).

7.2.2.3 Spezifische Risiken

Über die Hälfte aller Sectionarbenschwangerschaften entstehen nach nur einer vorausgegangenen Sectio caesarea. Möglicherweise spielt auch die Sectioindikation als Risikofaktor eine Rolle. Die primäre Sectio caesarea bei Beckenendlage ist bei den Frauen, bei denen später eine Sectionarbenschwangerschaft nachweisbar ist, häufiger. Es gibt keine publizierten Daten zur Verschlusstechnik der Hysterotomie und deren Einfluss auf eine Entstehung von Sectionarbenschwangerschaften (270).

7.2.2.4 Diagnostik

40% der Patientin mit Sectionarbenschwangerschaften haben keine Symptome (274). Die transvaginale 2D- und Farbdopplersonographie ist aufgrund ihrer hohen lokalen Bildauflösung die wichtigste Methode für die Diagnosestellung. Der ideale Zeitpunkt für die sonographische Diagnosestellung ist die 6. bis 7. SSW (272). Für die Diagnosesicherung können die folgenden Kriterien verwendet werden (270):

- leeres Cavum uteri und leerer Zervikalkanal
- Plazenta und/oder Gestationssack in der blasennahen myometralen Nische in der Uterusvorderwand
- dreieckiger (≤ 8 Schwangerschaftswochen (SSW)) oder runder Gestationssack (>8 SSW), der die Nische ausfüllt.
- dünnes (1-3 mm) oder fehlendes Restmyometrium zwischen Uterus und Harnblase
- starke Vaskularisation im Bereich der Sectionarbe (Dopplersonographie)
- sichtbarer Embryo, Dottersack oder beides mit oder ohne Herzaktion in der Nische.

Ein MRI/MRT hat im ersten Trimenon nach Expertenmeinung keinen zusätzlichen Wert über die vaginale Ultraschalluntersuchung hinaus und birgt das Risiko der verzögerten Diagnosestellung (272).

7.2.2.5 Therapie

Bezüglich der besten Therapie besteht kein Konsens. Es gibt zum Teil widersprüchliche Daten aus Metaanalysen, und es existieren keine randomisierten Studien. Es werden verschiedene operative, medikamentöse, minimal-invasive und lokale Verfahren (z.B. Balloneinlagen) sowie kombinierte Behandlungen beschrieben. Hauptproblem bei allen Behandlungsoptionen ist das erhöhte Risiko für perioperative schweren Blutungen bis hin zur Notwendigkeit einer Hysterektomie. Die Wahl der Therapie sollte unter Berücksichtigung der sonographischen Befunde, des Gestationsalters, des mütterlichen Gesundheitszustands, eines weiteren Schwangerschaftswunsches der Patientin sowie der Expertise des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung institutioneller

Ressourcen erfolgen. Mit einer Saugkürettage/ Vakuumaspiration (keine scharfe Kürettage), Exzision mittels Laparoskopie oder Laparotomie sowie Einlage eines intrauterinen Ballons können Sectionarbschwangerschaften in über 90% der Fälle effektiv behandelt werden. Die Effektivität der Behandlung nimmt mit Zunahme des Schwangerschaftsalters ab. Das Komplikationsrisiko liegt auf Basis der Daten aus dem internationalen Register für Sectionarbschwangerschaften für die drei obengenannten Therapien zwischen 8 und 14%.

Die alleinige Gabe von systemischen Methotrexat hat eine niedrige Erfolgsrate (60%) und höhere Komplikationsraten (24%) als das operative Vorgehen, weswegen sie als alleinige Therapiemaßnahme nicht empfohlen wird (274).

Es existieren auch Daten zum exspektativen Vorgehen und damit einer Fortführung der Schwangerschaft. Diese Schwangerschaften sind mit einer sehr hohen mütterlichen und neonatalen Morbidität und Mortalität verbunden. Zu den Komplikationen gehören insbesondere höhergradige Plazentationsstörungen mit schweren Blutungen und Uterusrupturen. Die internationale Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) spricht sich in ihrer aktuellen Empfehlung gegen ein exspektatives Vorgehen bei Verdacht auf eine Sectionarbschwangerschaft aus (270).

Konsensbasierte Empfehlung 7.E108

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Frauen mit vorangegangener Sectio soll eine transvaginale Sonographie in der Frühschwangerschaft durchgeführt werden, um den Sitz der Schwangerschaft festzustellen.

Konsensbasierte Empfehlung 7.E109

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Diagnosestellung sollte die Behandlung einer Schwangerschaft in der Sectionarbe frühestmöglich (idealerweise vor 8+0 SSW) erfolgen, da die Erfolgsraten der Therapiemaßnahmen mit fortschreitendem Schwangerschaftsalter ab- und die Komplikationsraten zunehmen.

Konsensbasierte Empfehlung 7.E110

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine alleinige Gabe von systemischem Methotrexat sollte bei einer Schwangerschaft in der Sectionarbe nicht als Therapie verwendet werden.

7.2.3 Cornuale Schwangerschaft

7.2.3.1 Definition

Cornuale ektopen Schwangerschaften weisen eine Implantation in einem der oberen lateralen Anteile des Uterus auf und sind per definitionem lediglich bei Müllerganganomalien zu finden (rudimentäres Horn, Uterushorn bei septiertem oder bicornualem Uterus) (275). Während das Royal College bei (1) Visualisierung eines einzelnen interstitiellen Tubenabschnitts im unicornualen Uterus, (2) Darstellung eines mobilen und vom Uterus getrennten, vollständig von Myometrium umgebenen Gestationssacks sowie (3) eines Gefäßstiels, der die Schwangerschaftsanlage mit dem unicornualen Uterus verbindet, weiterhin von einer cornualen Schwangerschaft spricht, schließt sich ein aktuelles Positionspapier der ESHRE Working Group on Ectopic Pregnancy der Forderung von Baltarowich et al. (2018) an, den Begriff cornuale Schwangerschaft zu verlassen und im Gegenzug den Terminus „Schwangerschaft in einem rudimentären Horn“ zu verwenden (216, 276–278).

Eine interstitielle ektopy Schwangerschaft liegt vor, wenn die Schwangerschaftsanlage im proximalen, intramuralen Anteil der Tube lokalisiert ist.

7.2.3.2 Sonographische Diagnostik

Es ist unstrittig, dass durch eine exakte Bildgebung (2D/3D-Ultraschall) und entsprechende Expertise eine genaue Abgrenzung der cornualen von anderen Schwangerschafts-Lokalisationen möglich ist (279–281). Die 3D-Rekonstruktion der koronalen Schnittebene ermöglicht eine präzise und objektive Beurteilung der uterinen Dimensionen, was als entscheidender Mehrwert bei der Differenzialdiagnose zwischen den verschiedenen Klassen von Müllerganganomalien zu sehen ist.

7.2.3.3 Häufigkeit und Schwangerschaftsausgang

Ein Uterus unicornus (ESHRE U4b) kann bei etwa 1 von 500 Frauen gefunden werden (5 % aller Müllerganganomalien), eine zusätzliche rudimentäre Anlage (ESHRE U4a) wird bei 74 % der Betroffenen gesehen (55 % mit uterinem Cavum von denen $\frac{3}{4}$ keine Kommunikation mit der kontralateralen Uterusanlage zeigten) (282). Bei einer retrospektiven Analyse des Schwangerschaftsausgangs bei unicornualem Uterus fand sich eine Rate an ektopen Schwangerschaften von 2,7 % (283). Frauen mit einem unicornualen Uterus hatten einer aktuellen Fall-Kontrollstudie zufolge signifikant häufiger eine ektopy Schwangerschaftsanlage, von denen fast ein Drittel dem klinischen

Bild einer Schwangerschaft in einem rudimentären Horn entsprachen (284). Die Häufigkeit einer Schwangerschaft in einem rudimentären Horn wird zwischen 1:76.000 und 1:150.000 Schwangerschaften angegeben (285). In 80-90 % der Fälle kommt es zu einer Ruptur des rudimentären Horns zwischen der 10. Und 15. SSW, in seltenen Fällen auch später im 2. Bzw. 3. Trimenon. Signifikante Variablen, die mit einer Ruptur assoziiert waren, umfassten Fälle aus Entwicklungsländern, abdomineller Schmerz, hypovolämischer Schock und Auftreten im 2. Trimenon (286).

7.2.3.4 Operative Therapie

Die operative Exstirpation des rudimentären Horns und der anhängenden Tube (durch Laparotomie oder Laparoskopie) ist der Goldstandard für die Therapie einer Schwangerschaft im rudimentären Horn, unabhängig vom jeweiligen Trimenon. Der Zugang per laparotomiam ist dabei das am häufigsten gewählte Verfahren, allerdings wird zunehmend auch ein laparoskopisches Vorgehen, insbesondere bei frühem Gestationsalter, angewandt (286).

7.2.3.5 Medikamentöse Therapie

Bei der von einigen Autoren propagierten Methotrexat-Therapie bei cornualen Schwangerschaften zeigte sich in den meisten Fällen, dass es sich dabei tatsächlich um interstitielle Anlagen gehandelt hat und hier die Klassifikation nicht definitionsgemäß erfolgte (287, 288). Eine lokale MTX-Injektion im Vorfeld einer späteren laparoskopischen Resektion des rudimentären Uterushorns zur Vermeidung eines erhöhten intraoperativen Blutverlusts scheint dagegen gerechtfertigt zu sein (289–291).

Konsensbasiertes Statement 7.S17

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei der Darstellung der uterinen Anatomie im Allgemeinen und der Befundung einer ektopen Schwangerschaftslokalisierung im Speziellen kann eine 3D-Ultraschalluntersuchung hilfreich sein.

Konsensbasierte Empfehlung 7.E111

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei einer Schwangerschaftsanlage im rudimentären Uterushorn sollte die operative Entfernung des kompletten rudimentären Uterushorns und der anhängenden Tube als die Therapie der Wahl erfolgen.

7.2.4 Interstitielle ektope Schwangerschaften

7.2.4.1 Häufigkeit

Interstitielle Schwangerschaftsanlagen werden mit einer Häufigkeit von 2 bis 4 % aller ektope Schwangerschaftsanlagen angegeben und können nicht selten bis zur 7. Bis 16. SSW asymptomatisch bleiben. Sie sind mit einem Mortalitätsrisiko von 2,5 % vergesellschaftet (7-fach erhöht gegenüber dem allgemeinen Risiko ektope Anlagen) (292, 293). Der interstitielle Anteil der Tube (vom intern Ostium bis zum Abgang des isthmischen Anteils vom uterinen Fundus) zeigt ein deutlich größeres Dehnungsvermögen und spätere Rupturwahrscheinlichkeit als die sich anschließenden Tubensegmente (293). Als Risikofaktoren werden vorausgegangene ektope Schwangerschaften, uni-/ bilaterale Salpingektomie, Z. n. Sterilitätstherapie, anamnestisch sexuell übertragbare Erkrankungen angenommen (294).

7.2.4.2 Sonographische Diagnostik

Timor-Tritsch et al. Definierten drei sonographische Kriterien, die für eine interstitielle Schwangerschaft sprechen: (1) eine leere Gebärmutterhöhle, (2) ein separater und mindestens 1 cm vom seitlichen Rand des Cavums entfernter Gestationssack und (3) eine dünne <5 mm den Gestationssack umgebende Myometriumschicht (Spezifität von 88-93 %, bei einer Sensitivität von nur 40 %) (295). Eine echogene Linie (sog. Interstitial line sign), die sich vom Gestationssack bis zum endometrialen Echo der Gebärmutterhöhle erstreckt, ist in 80 % sensitiv und in 98 % spezifisch für die Diagnose einer interstitiellen Schwangerschaft (296).

7.2.4.3 Therapeutisches Vorgehen

Eine frühzeitige Diagnose ermöglicht ein deutlich konservativeres Behandlungsregime, wie z. B. ein rein exspektatives Vorgehen (297). In der größten Fallserie hierzu (Erfolgsrate von 17 von 19 Frauen) betonten die Autoren, dass dieses Vorgehen lediglich bei avitalen Schwangerschaftsanlagen mit fallenden β -hCG-Werten angewandt werden sollte (298). Eine entsprechend umfassende Aufklärung über die Risiken ist obligat. Interstitielle Schwangerschaften haben eine äußerst geringe Chance, bis zur Lebensfähigkeit des Feten fortgeführt werden zu können mit einer allerdings erheblich erhöhten Morbidität (einschließlich Uterusruptur, Plazentationsstörungen und fetale Wachstumsrestriktion) (299, 300).

7.2.4.4 Medikamentöse Therapie

Die systemische und/ oder lokale Methotrexat-Injektion (selbst bei hoher β -hCG-Konzentration) bei der Behandlung einer interstitiellen Schwangerschaft ist möglich und als sichere Methode bei geeigneter Patientenselektion eingestuft. Aktuelle Studien zeigen eine Wirksamkeit verschiedener MTX-Applikationsformen (intramuskulär/transvaginal/intravenös) von 89,3 bis 100 % (301). Maßgeblichen

Einfluss auf einen erfolgreichen medikamentösen Ansatz scheint die initial gemessene Größe des Gestationssacks (<20 mm) zu haben (302). Etwa 10-20 % der mit Methotrexat behandelten Schwangeren benötigen einen chirurgischen Eingriff (z. B. bei ansteigender β -hCG-Konzentration im Serum, anhaltenden Schmerzen, Blutungen etc.). Jeder Verdacht auf eine Ruptur (Rupturrate bis > 13 %) stellt einen medizinischen Notfall dar und bedarf einer operativen Intervention (292).

Operative Therapie: Eine aktuelle Metaanalyse sieht den laparoskopischen Zugang als die Option der ersten Wahl bei einer interstitiellen Schwangerschaftsanlage an (303). Je nach intraoperativem Befund und ggf. gewünschtem Fertilitätserhalt kann diese eine kornuale (Keil-)Resektion, Kornuostomie/-ektomie (293, 304) unter Verwendung spezieller Nahttechniken, z. B. Tabaksbeutelnaht mit chirurgischem Gleitknoten („purse string suture with slip knot“) (305), oder eine Kombination von hysteroskopischer Entfernung und laparoskopischer Kontrolle (306) umfassen. Eine zusätzliche Behandlung mit Methotrexat bei persistierender interstitieller Schwangerschaft ist in 4,2 bis 17 % der Fälle nach laparoskopischen Eingriffen erforderlich (304).

Konsensbasierte Empfehlung 7.E112

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Ein exspektatives Vorgehen bei interstitieller Schwangerschaft sollte nur bei avitalen Schwangerschaftsanlagen, fallenden β -hCG-Werten und nur nach expliziter Risikoaufklärung diskutiert werden.

Konsensbasierte Empfehlung 7.E113

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Als effektivster Therapieansatz bei interstitieller Schwangerschaftsanlage sollte eine operative Intervention erfolgen. Bei entsprechender Patientinnenselektion kann auch ein medikamentöser Ansatz mit Methotrexat (systemisch/lokal) vertreten werden.

7.2.5 Ovargravidität

7.2.5.1 Definition

Als Ovarialgravidität wird eine seltene Form der ektopen Schwangerschaft bezeichnet. Hierbei sitzt der Gestationssack im ovariellen Parenchym (307, 308).

7.2.5.2 Epidemiologie

Das Auftreten der Ovarialgravidität ist extrem selten (ca. 0,5 – 3 % aller ektopen Schwangerschaften). Die histologische Differenzierung erfolgt in superfiziell und intrafollikulär in Abhängigkeit der Pathogenesetheorien. Hier wird postuliert, dass die unovulierte Oozyte noch im Ovar befruchtet wird oder dass die befruchtete Oozyte sekundär Kontakt zur Ovaroberfläche findet und dort heranreift (309, 310).

7.2.5.3 Risiken

Generelle Risikofaktoren sind: Ein im Uteruskavum liegendes IUD, reproduktionsmedizinische Maßnahmen.

Spezifische Risikofaktoren sind: (ovarielle) Endometriose, vorausgegangene Operationen am Ovar, vorausgegangene Adnexitis, PCO-Syndrom. Ihr pathognomonischer Einfluss bleibt aber unklar (281).

7.2.5.4 Diagnostik

Unspezifische Symptome wie: Amenorrhoe, abdominelle Schmerzen, vaginale Blutung und blutungsbedingte Kreislaufsymptomatik.

Spezifische Zeichen bei der Vaginalsonografie fehlen; die Ovargravidität ist nicht eindeutig von einer Tubargravidität abgrenzbar (311). Auch die MRT-Untersuchung zur Diagnostik besitzt nur eine geringe Sensitivität (312). Ein fehlender bildgebender Nachweis kann damit das Vorliegen einer Ovarialgravidität nicht ausschließen. Meist erst intraoperative oder histologische Bestätigung der Verdachts-, Ausschluss- oder Zufallsdiagnose (Spiegelberg-Kriterien) (307, 313).

7.2.5.5 Therapie

Die chirurgische Therapie (per laparoskopiam) ist das Mittel der ersten Wahl. Heute ist im Zuge der Operation der Ovarerhalt das Ziel (Zystenenukleation oder Keil-Resektion).

Die thermische oder mechanische Destruktion einer Corpus luteum-Zyste, die als vermeintliche Ovargravidität angesehen wird, ist zu vermeiden. Als Alternative oder Second-line-Therapie wird die MTX-Applikation angegeben (312, 314–316).

Konsensbasierte Empfehlung 7.E114

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Als Mittel der ersten Wahl zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose und zur definitiven Therapie soll bei Verdacht auf eine Ovargravidität eine Laparoskopie durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 7.E115

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Ovarialgravidität sollte eine frühe operative Intervention aufgrund des hohen Blutungsrisikos erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 7.E116

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei der Operation einer Ovarialgravidität sollte ein Ovarerhalt (Zystenenuklation oder Keil-Resektion) angestrebt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 7.E117

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Bei Verdacht auf eine Ovarialgravidität kann MTX als Alternative in der Primärsituation erwogen und sollte als Alternative in der Second-Line-Situation in Betracht gezogen werden.

7.2.6 Abdominalgravidität

7.2.6.1 Definition und Häufigkeit

Eine sog. Abdominalgravidität ist eine sehr seltene und potentiell lebensgefährliche Form einer ektopen Gravidität. Die intraperitonealen Implantationsorte umfassen sämtliche mit Serosa überzogenen Anteile des Uterus, den uterinen Bandapparat, Leber, Milz, Darm inklusive der Mesenterien und das Peritoneums an der Rumpfwand, am Diaphragma und im Inguinalkanal (317). Die geschätzte Inzidenz von Abdominalgraviditäten beträgt 1:10.000 bis 1:30.000 aller Schwangerschaften; sie sollen ca. 1 % aller ektopen Schwangerschaften ausmachen (318).

7.2.6.2 Pathogenese

Die Einnistung des Embryos in die Bauchhöhle kann primär oder – wahrscheinlich häufiger - sekundär erfolgen. Bei der sog. primären Abdominalgravidität wird die

Befruchtung und Einnistung der Eizelle im Peritonealraum angenommen (317). Die sekundäre Implantation erfolgt offenbar nach einer rupturierten Eileiterschwangerschaft, einem Tubarabort oder einer Uterusruptur bzw. -perforation (319).

7.2.6.3 Symptomatik

Das klinische Erscheinungsbild einer Abdominalgravidität ist sehr unterschiedlich. Am häufigsten werden abdominale Schmerzen angegeben, von vaginalen Blutungen wird hingegen seltener berichtet. Ein Fünftel der Patientinnen mit abdominalen Schwangerschaften ist asymptomatisch (317). Die meisten Abdominalgraviditäten werden daher erst erkannt, nachdem Komplikationen aufgetreten sind. Die Diagnosestellung kann sich bis in ein fortgeschrittenes Gestationsalter verzögern und schließlich erst im Zuge einer operativen Intervention erfolgen (318, 319).

7.2.6.4 Diagnostik

Zur Diagnose einer frühen Abdominalgravidität können die von Gerli et al. (2004) vorgeschlagenen Ultraschallkriterien herangezogen werden: (1) Fehlen eines intrauterinen Fruchtsacks; (2) Fehlen sowohl einer deutlich erweiterten Tube als auch eines anderen größeren „komplexen Adnextumors“; (3) Darstellung eines Fruchtsackes, der von Darmschlingen umgeben und durch Peritoneum von diesen getrennt ist; (4) große Beweglichkeit („Fluktuation“) des Fruchtsackes, die besonders deutlich wird beim Druck der transvaginalen Sonde in Richtung Douglas (320). Ein MRT kann eine nützliche diagnostische Ergänzung bei fortgeschrittener Abdominalgravidität sein und bei der Planung des chirurgischen Vorgehens helfen (216).

7.2.6.5 Therapieoptionen inkl. „Plazentamanagement“

Eine fortgeschrittene Abdominalschwangerschaft ist durch eine Laparotomie, am besten durch eine Längslaparotomie, zu behandeln, um das mit der Plazentaentfernung verbundene Blutungsrisiko besser kontrollieren zu können. Das chirurgische Vorgehen ist so zu planen, dass eine Verletzung der Plazenta vermieden wird.

Das „Plazentamanagement“ ist in der Literatur umstritten; es ist individuell in Abhängigkeit von der Implantationsstelle, dem (vermuteten) Blutungsrisiko, dem klinischen Zustand der Patientin, den chirurgischen Fertigkeiten und medizinisch-strukturellen Ressourcen der Klinik festzulegen (317). Eine vollständige Plazentaentfernung ist nur dann gerechtfertigt, wenn sie leicht durchführbar ist und mit einem geringen mütterlichen Blutungsrisiko verbunden ist. Andernfalls wird die an Ort und Stelle verbleibende Plazenta im postoperativen Verlauf allmählich und spontan resorbiert (319). Der Erhalt der Plazenta bzw. ihre konsekutive Retention ist allerdings

mit einer erheblichen Morbidität (Sub-/ Ileus, Fistelbildung, Blutung, Peritonitis) verbunden, die Mortalität ist jedoch geringer als bei der Entfernung. Eine adjuvante Behandlung mit Methotrexat (MTX) und mit selektiver arterieller Embolisation wurden beschrieben (216). Der Einsatz von MTX zur Beschleunigung der Plazentaresorption ist umstritten, da dies offenbar ein erhöhtes Infektionsrisiko aufgrund einer beschleunigten Plazenta-Nekrose mit sich bringen kann (319).

Die laparoskopische Entfernung ist eine Option zur Behandlung einer frühen Abdominalgravidität. Mögliche alternative Behandlungsmethoden ist die systemische MTX-Gabe in Kombination mit einem ultraschallgesteuertem Fetozyd (216).

7.2.6.6 Austragen einer Abdominalgravidität

Eine fortgeschrittene Abdominalgravidität ist mit einer erheblichen mütterlichen und fetalen Morbidität und Mortalität verbunden. Über Abdominalschwangerschaften, die bis zur Geburt eines lebensfähigen Kindes fortgeführt wurden, gibt es nur wenige kasuistische Berichte. Ab der 20. SSW sprechen manche Autoren von einer fortgeschrittenen Abdominalgravidität, bei der man unter Umständen ein konservatives Management unter Abwägung des maternalen Blutungsrisikos in Betracht ziehen könne (318). Ein konservativer Ansatz scheint bei ausgewählten Patientinnen also eine praktikable Möglichkeit zu sein. Die Patientinnen, die sich für dieses risikoreiche Vorgehen entscheiden, sind, nach umfassender Aufklärung über die Risiken des Austragens, für eine engmaschige mütterliche und fetale Überwachung stationär bis zur Geburt aufzunehmen. Es liegen bisher keine standardisierten Behandlungsprinzipien vor, die das mütterliche und neonatale Outcome verbessern könnten (318).

Konsensbasiertes Statement 7.S18

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Behandlung einer frühen Abdominalgravidität kann laparoskopisch erfolgen.

Konsensbasierte Empfehlung 7.E118

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine fortgeschrittene Abdominalgravidität sollte durch eine Laparotomie, am besten durch eine Längslaparotomie, behandelt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 7.E119**Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

Eine vollständige Plazentaextraktion soll bei einer Abdominalgravidität nach individueller Einschätzung des mütterlichen Morbiditätsrisikos nur dann erfolgen, wenn sie leicht durchführbar und mit einem geringen Blutungsrisiko verbunden ist.

8 Psychische Aspekte bei frühem Schwangerschaftsverlust

8.1 Einleitung

Ein früher Schwangerschaftsverlust stellt für viele betroffene Frauen eine Belastung dar. Zu den psychischen Reaktionen gehören Trauer, Depressivität bis hin zur manifesten Depression, Angstsymptome und posttraumatische Belastungsreaktionen (321, 322). Die Prävalenzen der einzelnen Symptome zeigen in den verschiedenen Untersuchungen unterschiedliche Ausprägungen, allerdings stellten die meisten Studien ein Symptommiveau fest, welches über dem der Allgemeinbevölkerung oder der jeweiligen Vergleichspopulation liegt (322, 323). Zwei aktuelle Reviews bestätigen die starke Korrelation einer Fehlgeburt mit Angst, Depressivität und sogar Suizidalität (7, 324). In einem der beiden Reviews wurden 27 Studien ausgewertet, welche einheitlich eine klinisch signifikante Assoziation zu Angst und Depressivität aufwiesen (324). Auch die Partner waren davon betroffen, wenn auch in einem geringeren Ausmaß (324). Eine multizentrische, prospektive Kohortenstudie mit 537 Frauen nach einer Fehlgeburt zeigte 9 Monate nach dem Ereignis eine Prävalenz von 18% für eine post-traumatische Belastungsstörung, 17% für moderate bis schwere Angst und 6% litten unter einer mittleren bis schweren Depression (325). Dies war zwar bereits im Vergleich zur Erhebung einen Monat nach dem Ereignis eine sinkende Symptombelastung, allerdings verblieben klinisch bedeutsame Level an psychischer Belastung nach 9 Monaten. Dies steht in Einklang mit anderen Untersuchungsergebnissen, die die sinkende Symptombelastung mit zeitlichem Abstand zur Fehlgeburt bestätigen (7). Dabei scheint sich die Lokalisation der Schwangerschaft unterschiedlich auszuwirken, mit zum Teil sogar höheren Prävalenzen bei einer Eileiterschwangerschaft. Es wurden in diesem Kontext protektive Faktoren identifiziert, die den Verarbeitungsprozess modifizieren können. So stellen eine stabile und positiv empfundene Partnerschaftsbeziehung sowie die Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung positiv begünstigende Faktoren für den psychischen Verarbeitungsprozess dar, während ein geringer sozio-ökonomischer Status, Kinderlosigkeit und Kinderwunsch sowie ein Migrationshintergrund als Risikofaktoren für einen schweren Verlauf beschrieben wurden (326). Auch wenn

Auswirkungen auf die Psyche der betroffenen Frauen in vielen Studien sehr gut beschrieben sind, ist die Forschungslage zur Wirkung einzelner Unterstützungsmaßnahmen unzureichend. Ein Review von 2017 konnte keine prospektiv randomisiert-kontrollierte Studie identifizieren, die die Einschlusskriterien erfüllte, und betont den großen Studienbedarf (327). Generell ergaben sich jedoch Hinweise, dass der psychische Verarbeitungsprozess nach einem Abortgeschehen positiv durch direkte Ansprache, Selbstfürsorge und psychologische Unterstützung beeinflusst werden kann (328).

| Konsensbasierte Empfehlung 8.E120 | |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Frauen sollten auf den psychischen Verarbeitungsprozess des Schwangerschaftsverlustes angesprochen und Unterstützung aktiv angeboten werden. | |

8.2 Professioneller Umgang mit Trauerreaktionen nach frühem Schwangerschaftsverlust

Die Diagnose eines Aborts oder einer ektopen Schwangerschaft erleben viele Frauen als ein traumatisches Ereignis, das zu einer akuten Belastungsreaktion mit Überforderung, Hilflosigkeit, Gefühlen der Ohnmacht und des „Betäubtseins“ führen und mit einer eingeschränkten Aufmerksamkeit einhergehen kann (324, 329). Nach einer Phase des Schocks folgt das langsame Realisieren des Geschehenen und ambivalente Gefühle wie Trauer, Wut, Schuld, Scham, Leere, Sehnsucht und Verzweiflung treten zutage (330). Wenn die Patientin emotional stark auf die Diagnose reagiert und wenn aus ärztlicher Sicht keine akute Gefährdungssituation vorliegt, ist es nicht sinnvoll, die betroffene Frau unmittelbar zu einer Entscheidung über medizinische Interventionen bzw. das weitere Vorgehen zu drängen. Die Informationen können in diesem Zustand häufig nicht verarbeitet werden (329, 331). Der Patientin kann die Zeit gegeben werden, die sie benötigt, um wieder selbstbestimmt agieren zu können (62, 331–334). Sinnvoll ist es daher, der Patientin einen erneuten Gesprächstermin situationsangepasst nach der Diagnosestellung vorzuschlagen, um den weiteren Verlauf zu besprechen (332, 335). Die Beratung hat hinsichtlich der für sie und ihre konkrete Situation infrage kommenden Optionen verständlich, klar und vollständig zu sein, damit die Patientin zusammen mit dem medizinischen Personal eine fundierte, für sie stimmige Entscheidung über das weitere Vorgehen treffen kann und dadurch das Gefühl bekommt, Kontrolle über die Situation zu erlangen (330–333). Die Emotionen der Patientin sind hierbei stets anzuerkennen, die ärztliche Wortwahl hat situationsangepasst und sensibel zu sein, bagatellisierende Floskeln sind zu vermeiden

(331, 332, 335). Die genannten Maßnahmen sind für einen gelingenden Trauerprozess förderlich und beugen Traumafolgestörungen vor (331).

Nach dieser ersten Phase folgt die Trauerbewältigung, bei der der Partner, das soziale Umfeld, Unterstützungsangebote und die persönlichen Ressourcen als Schutzfaktoren vor einem pathologischen Verlauf wirken können. Es ist zu beachten, dass es während des Trauerverarbeitungsprozesses immer wieder zu einer Intensivierung der Trauer (z.B. an Feiertagen oder am errechneten Geburtstermin) kommen kann, so dass der Verlauf nicht linear ist und keinem Schema folgt, sondern ein individueller, dynamischer, heterogener Prozess mit unterschiedlicher Dauer ist (336). Laut Farren et al. (2018) wiesen vier bis sechs Wochen nach dem Kindsverlust 8 bis 20 % der Frauen Werte auf, die über dem Schwellenwert für eine mittelschwere Depression lagen, die Prävalenz von Angstzuständen lag offenbar zwischen 18 bis 32 %. 25 bis 39 % der Frauen erreichten nach einem Monat den Schwellenwert für die Diagnose einer posttraumatischen Belastungsstörung (324).

Am Ende dieses Trauerprozesses kommt es dann gewöhnlich dazu, dass die Frau den Verlust in ihre Biografie integriert (337, 338). In der bereits genannten Studie von Farren et al. (2018) wurde festgestellt, dass die anfänglichen Prävalenzen für Ängste und Depressionen nach einem Jahr auf die Ausgangswerte zurückgingen. Die Dauer und der Grad der Auflösung der PTBS sind unklar (324).

Der skizzierte Ablauf beschreibt einen herkömmlichen Trauerprozess bei Frauen nach einem Abort oder einer ektopen Schwangerschaft. Allerdings können verschiedene Risikofaktoren dazu führen, dass die Trauer persistiert und pathologisch wird. Mit einem „Screening“ z.B. sechs Wochen nach dem Kindsverlust würden Patientinnen mit klinisch bedeutsamen Symptomen frühzeitig entdeckt werden, so dass ihnen früh professionelle Hilfe angeboten werden kann (329).

Konsensbasierte Empfehlung 8.E121

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Um den Trauerprozess positiv zu unterstützen, sollte die Patientin empathisch, situationsangepasst und ergebnisoffen so beraten werden, dass sie im Anschluss zusammen mit betreuenden Ärztinnen und Ärzten eine Entscheidung über die weitere Behandlung treffen kann.

8.3 Vulnerable Gruppen mit spezifischen Bedürfnissen und Betreuungsanforderungen

(in Anlehnung an Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.: S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten. AWMF Registernummer 015 - 050 (5.1). Online verfügbar unter <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-050>.) (122)

Von einem frühen Schwangerschaftsverlust betroffene Frauen mit besonderer körperlicher und/oder psychischer Konstitution und/oder sozialen Situation (sog. vulnerable Gruppen) benötigen unter Umständen besondere Unterstützung und Hilfe, unabhängig davon, ob die medizinische Betreuung und Behandlung unter stationären oder ambulanten Bedingungen erfolgt. Frauen mit niedriger Gesundheits- oder Sprachkompetenz (sog. Sprachbarriere) können Schwierigkeiten damit haben, Untersuchungsergebnisse, medizinische Informationen, Versorgungsstrukturen und Behandlungsabläufe zu verstehen.

8.3.1 Sprach- und Verständigungsprobleme

Patientinnen, deren deutsche Sprachkenntnisse nicht für eine informierte Entscheidungsfindung für die Durchführung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen ausreichen, benötigen professionelle Sprachmittlung. Das Heranziehen von Laiendolmetschern hat Nachteile. Angehörige können z.B. eigene Interessen verfolgen, die von denen der betroffenen Frauen abweichen. Kinder sind als Übersetzer nicht geeignet, insbesondere wenn es um gynäkologische Aspekte geht. Sie sind in familiäre Interessenskonflikte eingebunden und verstehen medizinische Informationen nur zum Teil.

Gehörlose Menschen brauchen professionelle Dolmetscher/-innen für die Gebärdensprache.

8.3.2 Kognitive Einschränkungen oder Behinderungen

Menschen mit kognitiven Einschränkungen können durch Personen ihres Vertrauens unabhängig von der Tatsache, dass eine gesetzliche Betreuung vorhanden ist, unterstützt werden. Hilfreich können schriftliche Informationen in sog. Leichter Sprache sein.

8.3.3 Physische Erkrankungen

Liegen körperliche Vorerkrankungen vor, sollte eine entsprechende Abklärung vor der Durchführung medizinischer Maßnahmen erfolgen und andere medizinische Fachdisziplinen involviert werden. So kann eine individuelle Risikoabschätzung vorgenommen und die passende Therapiemethode gefunden sowie das optimale Management erarbeitet werden. U.U. ist auch bei abwartendem Vorgehen oder medikamentöser Therapie eine stationäre Aufnahme sinnvoll.

8.3.4 Psychische Erkrankungen

Bei bekannten psychischen Vorerkrankungen gibt es meist eine psychiatrische oder psychotherapeutische Anbindung. Ist mit den betreuenden bzw. behandelnden Ärztinnen und Ärzten keine Kontaktaufnahme möglich, ist anzuraten, vor der Therapieinformation und – aufklärung der Patientin ein psychiatrisches Konsil durchzuführen.

8.3.5 Minderjährige

Schwangere Minderjährige können erschwert Zugang zur medizinischen Versorgung haben. In einigen Fällen ist eine Hinzuziehung der Sorgeberechtigten nicht möglich. Sind sehr junge Mädchen von einem frühen Schwangerschaftsverlust betroffen, ist an die Möglichkeit zu denken, dass die Schwangerschaft Resultat sexueller Gewalt ist. Sexuelle Handlungen mit einer Person unter 14 Jahren sind immer dann strafbar, wenn der Täter über 14 Jahre alt ist. Günstig ist es, wenn die Betroffene dann Gelegenheit erhält, alleine mit der Ärztin oder dem Arzt zu sprechen. Minderjährige können prinzipiell, sofern sie von ihrer Entwicklung her in der Lage sind, auch ohne Zustimmung der Erziehungsberechtigten in eine Behandlungsmaßnahme einwilligen. Die Einschätzung der Reife ist eine ärztliche Aufgabe.

8.3.6 Verdacht auf Gewalt in der Partnerschaft und/oder eine entsprechende Anamnese

Als Hinweis gilt z.B., wenn Eltern, Angehörige oder Partner einen Einzelkontakt der Betroffenen ohne deren Anwesenheit zu verhindern suchen. Wenn die Schwangerschaft das Ergebnis sexueller Gewalt ist oder sexuelle Traumatisierungen in der Anamnese vorliegen, muss besonders vor- und umsichtig vorgegangen werden. An eine sekundäre Traumatisierung oder das Auslösen von sog. Flashbacks insbesondere bei vaginalen Untersuchungen und Operationen ist zu denken.

8.3.7 Habituelle Abortneigung/ wiederholte Spontanaborte

Von mehreren Fehlgeburten betroffen Frauen resp. Paare stellen eine Gruppe mit besonderem Unterstützungs- und Betreuungsbedarf dar. Die einer aktuellen AWMF-Leitlinie „zugrundeliegende Definition für wiederholte Spontanaborte entspricht der Definition der WHO mit drei oder mehr konsekutiven Fehlgeburten. [...] Die Begleitung von Paaren mit wiederholten Spontanaborten ist eine diagnostische und therapeutische Herausforderung, da nur wenige Ursachen für das Auftreten von wiederholten Spontanaborten bekannt sind und bei einem Großteil der Betroffenen kein Risikofaktor identifiziert werden kann. Der Leidensdruck der Paare ist hoch...“ (339).

Hinsichtlich der psychischen Auswirkungen eines wiederholten Spontanabortes, einer möglichen Mitverursachung durch psychische Faktoren und deren Diagnostik wird auf die o.g. Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten“ (Abschnitt 3.6. „Psychische Faktoren“, S. 72-75) verwiesen.

Konsensbasierte Empfehlung 8.E122**Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

Patientinnen aus vulnerablen Gruppen sollten mit besonderer Sensibilität und Professionalität, und ggf. in Kooperation mit anderen spezialisierten medizinischen Fachdisziplinen, informiert, aufgeklärt, betreut, medizinisch versorgt und nachbetreut sowie über nicht-medizinische Hilfsangebote informiert werden.

8.4 Risikogruppen mit besonderem Betreuungsbedarf**8.4.1 Frauen mit bzw. nach einer Fehlgeburt**

Die psychischen Folgen einer Fehlgeburt sind signifikant mit einem erhöhten Risiko einer erneuten Fehlgeburt verbunden (101). Eine Fehlgeburt in der Anamnese kann sich bei einer nachfolgenden Schwangerschaft insbesondere im ersten Trimester in einer vorübergehenden Zunahme von Angstzuständen, Depressionen und posttraumatischem Stress äußern (101).

Ob die psychischen Auswirkungen einer Fehlgeburt durch die Art der Behandlung beeinflusst wird (abwartendes Vorgehen vs. medikamentöse Aborteinleitung bzw. -unterstützung vs. Saugkürrettage/ Vakuumaspiration), ist unklar, die Studienergebnisse dazu sind widersprüchlich (101, 329, 340).

8.4.1.1 Risikofaktoren

Nicht jede Frau, die eine Fehlgeburt erlebt hat, entwickelt klinisch bedeutsame Angstzustände oder Depressionen. Es gibt jedoch einige Faktoren, die mit einer möglicherweise stärkeren emotionalen Belastung bei den Betroffenen verbunden sind. Solche Faktoren mit einem statistisch signifikanten Zusammenhang mit höheren Messwerten für Angstzustände, Depressionen oder traumatische Auswirkungen bei Frauen nach einer Fehlgeburt sind (Zusammenstellung modif. nach (324, 329, 330, 341)):

- 1.) Demografische Faktoren: Jüngeres Alter,
- 2.) Psychiatrisch-psychotherapeutische Anamnese: Frühere psychiatrische Betreuung, nach eigener Aussage schlechter früherer psychiatrischer Gesundheitszustand, frühere Diagnose von Angstzuständen, frühere Diagnose von Depressionen, aktuelles Gefühl

mangelnder Kontrolle über das Leben, emotionale Vorgeschichte in der Kindheit/ körperliche Misshandlung, Neurotizismus; geringe Stressbewältigungsfähigkeit,

3.) Beziehung zum Partner: Geringere wahrgenommene Unterstützung durch den Ehepartner zum Zeitpunkt des frühen Schwangerschaftsverlustes, geringere Zufriedenheit in der Ehe, schlechtere eheliche Beziehung/mehr eheliche Auseinandersetzungen, ledig (nicht verheiratet oder nicht in einer Lebensgemeinschaft lebend) zum Zeitpunkt des frühen Schwangerschaftsverlustes,

4.) Soziale Beziehungen: Soziale Isolation, alleinstehend, Frauen ohne soziale Unterstützung,

5.) Geburtshilfliche Anamnese: frühere Fehlgeburten, Verlust einer geplanten Schwangerschaft, Unfruchtbarkeit in der Vorgeschichte oder lange Zeiträume, in denen versucht wurde, schwanger zu werden, keine Warnzeichen für den Schwangerschaftsverlust, frühere Fehlgeburten, Verlust in einem späten Schwangerschaftsalter, bisher keine lebenden Kinder

6.) Schwangerschaftsbedingte Faktoren: Längere Schwangerschaft, IVF-Schwangerschaft, vorheriger Ultraschallnachweis des Fetus,

7.) Einstellung zur Schwangerschaft: Ungeplante Schwangerschaft, Gefühl der persönlichen Verantwortung für den Verlust,

8.) Soziökonomischer Status: niedrigerer sozioökonomischer Status.

Die o.g. Faktoren wurden meist bei einer ersten Beurteilung kurz nach dem Schwangerschaftsverlust identifiziert. Noch wichtiger sind jedoch Risikofaktoren für eine längerfristige Morbidität, wobei nicht davon ausgegangen werden kann, dass dies die gleichen sind (324).

Farren et al. (2018) weisen außerdem darauf hin, dass nur wenige Untersuchungen zu Risikofaktoren für eine Posttraumatische Belastungsstörung vorliegen. Dies sei aber wichtig, um geeignete Behandlungsoptionen zu finden (324).

8.4.1.2 Schutzfaktoren

Zu den Schutzfaktoren gegen psychiatrische Erkrankungen nach einer Fehlgeburt gehören Multiparität, Unterstützung durch den Partner und das soziale Umfeld, ein höheres Bildungsniveau und ein höherer sozioökonomischer Status sowie das Fehlen von psychischen Erkrankungen in der Anamnese (330).

8.4.2 Frauen mit bzw. nach einer ektopen Schwangerschaft

Es gibt nur wenige Publikationen, die sich mit der psychischen Morbidität nach einer ektopen Schwangerschaft befassen (342). Eine ektopye Gravidität ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zu

einer Notaufnahme ins Krankenhaus und einer Operation führt, wobei der Schwangerschaftsverlust oft als sekundär angesehen wird. Außerdem ist z.B. eine Eileiterschwangerschaft häufig mit einer (bleibenden) Einschränkung der künftigen Fertilität verbunden. Angesichts dieser Risiken sind psychische Auswirkungen bei den betroffenen Frauen zu erwarten (341).

Farren et al. (2016) stellten fest, dass Frauen mit einer Eileiterschwangerschaft unter einem erheblichen Maß an emotionalem Stress leiden, wobei im Vergleich zu Frauen nach einer Fehlgeburt ein etwas höheres Maß an Symptomen einer Posttraumatischen Belastungsstörung auftritt, das Ausmaß an Angstzuständen und Depressionen jedoch geringer ist.

Bei Frauen, bei denen vor der Schwangerschaft eine Depression diagnostiziert wurde, ist das Risiko für eine Eileiterschwangerschaft etwas erhöht (342). Jacob et al. (2017) haben Hinweise darauf gefunden, dass psychiatrische Störungen (d. h. Depressionen, Angstzustände, Anpassungsstörungen und somatoforme Störungen) das Auftreten von Eileiterschwangerschaften begünstigen (343).

Konsensbasierte Empfehlung 8.E123

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Frauen mit einem frühen Schwangerschaftsverlust sowie ggf. deren Partner oder Partnerinnen sollten darüber informiert werden, dass sie, wie bei anderen schwerwiegenden Lebensereignissen, eine große Bandbreite von Trauerreaktionen, Verlust- und Schuldgefühlen erleben können, die zunächst kein Anzeichen einer psychischen Störung sind.

Konsensbasierte Empfehlung 8.E124

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Das in die Betreuung und Behandlung von Frauen mit frühem Schwangerschaftsverlust involvierte medizinische Personal sollte unterstützend und empathisch auf die emotionalen Reaktionen von Frauen eingehen, die einen frühen Schwangerschaftsverlust erlebt haben.

Konsensbasierte Empfehlung 8.E125

| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
|---|---------------------|
| Frauen und ggf. deren Partner oder Partnerinnen sollten ermutigt werden, sich nach dem frühen Schwangerschaftsverlust Unterstützung durch geeignete Personen im privaten Umfeld zu holen. | |

Konsensbasierte Empfehlung 8.E126

| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
|---|---------------------|
| Frauen mit den o.g. Risikofaktoren bzw. erkennbaren psychischen Belastungen sollten nach dem frühen Schwangerschaftsverlust über Angebote der Nachbetreuung und psychologischen Beratung informiert werden. | |

Konsensbasierte Empfehlung 8.E127

| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
|---|---------------------|
| Frauen mit bekannten psychischen Problemen sollten nach einem frühen Schwangerschaftsverlust gefragt werden, ob sie eine psychotherapeutische oder psychiatrische Unterstützung haben und ob sie dort mögliche Probleme im Zusammenhang mit dem Schwangerschaftsverlust ansprechen können. Sie sollten ggf. über (ergänzende) spezifische Betreuungsangebote informiert werden. | |

Konsensbasiertes Statement 8.S19

| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
|---|---------------------|
| Ärztinnen und Ärzte können Frauen ab ca. sechs Wochen nach einem frühen Schwangerschaftsverlust z.B. mit Hilfe des aus zwei Fragen bestehenden „Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-2)“ auf depressive Symptome untersuchen. | |

Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-2)

| Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der <u>letzten 2 Wochen</u> durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt? | Überhaupt nicht | An einzelnen Tagen | An mehr als der Hälfte der Tage | Beinahe jeden Tag |
|---|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |

Quelle: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:PHQ-2.TIF>

Konsensbasierte Empfehlung 8.E128**Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

Frauen, die mehr als zwei Monate nach dem Schwangerschaftsverlust entsprechende Symptome angeben, sollte eine psychiatrische Untersuchung und ggf. Behandlung empfohlen werden.

8.5 Einfluss eines frühen Schwangerschaftsverlustes auf Partnerschaft und Sexualität

Bei unerfülltem Kinderwunsch korreliert der von den Partnern empfundene Stress direkt mit der sexuellen Unzufriedenheit in der Partnerschaft (344). Nach frühem Schwangerschaftsverlust zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen Frau und Partner: Während bei 34%, 26% bzw. 21% der betroffenen Frauen die Kriterien für posttraumatischem Stress nach 1, 3 und 9 Monaten erfüllt waren, ist dies für deren Partner nur in 7%, 8% bzw. 4% der Fall (115).

Die allermeisten publizierten Studien beziehen sich auf heterosexuelle Partnerschaften. Es gibt aber deutliche Hinweise, dass der posttraumatische Stress nach frühem Schwangerschaftsverlust bei anderen Lebensgemeinschaften ebenfalls häufig ist (345). Hierbei kann sich eine empfundene soziale Ausgrenzung noch zusätzlich negativ auswirken (346).

Wichtig ist das Verständnis der Partnerschaft als Dyade, in der sich das psychische Wohlbefinden gegenseitig signifikant beeinflusst (347). Einerseits sind die Bewältigungsstrategien unterschiedlich, sodass im Gegensatz zu den Partnern bei den

Frauen z.B. die Anzahl der Schwangerschaftsverluste mit dem Ausmaß des posttraumatischen Stresses korreliert (348). Andererseits führen das Ausmaß der Angst und Depression bei den Frauen zu signifikant höherem posttraumatischem Stress bei den Partnern, während wiederum männliche Strategien wie „Trivialisierung und Wunschdenken oder Vermeidung“ die Belastung für die Frauen signifikant erhöhen (348).

Allgemein ist – neben der sozialen Unterstützung – die erhaltene Selbstkontrolle beider Partner wichtig für die ungestörte Zufriedenheit mit der Partnerschaft (347).

Bisher fehlen Studien, inwieweit Screeningverfahren wie z.B. das in der Psychoonkologie etablierte Stress-Thermometer geeignet sind, das individuelle Risiko zu bestimmen, um entsprechende zusätzliche unterstützende Maßnahmen einzuleiten (349).

8.5.1 Abschiedsrituale

Für von Totgeburten betroffene Eltern sind entsprechende Rituale wie „Memory-Box“ oder Beerdigungszeremonie weitgehend etabliert, obwohl Studien zur Effektivität hinsichtlich Trauerbewältigung fehlen (350). Dabei führen auch Schulungsprogramme zum „Überbringen schlechter Nachrichten“ nicht automatisch zu einer signifikant besseren Betreuung der Betroffenen. Für den frühen Schwangerschaftsverlust existieren kaum Studien, obwohl die psychische Belastung sich qualitativ nicht entscheidend von der nach Totgeburt unterscheidet (351, 352). Es erscheint empfehlenswert, die betroffenen Eltern auf ihre Wünsche bzw. Bedürfnisse anzusprechen und dabei auch den kulturellen Hintergrund zu berücksichtigen.

| Konsensbasierte Empfehlung 8.E129 | |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens | Konsensusstärke +++ |
| Bei einem frühen Schwangerschaftsverlust sollten psychische Belastungen bei beiden Partnern angesprochen werden, um mögliche negative Auswirkungen auf Partnerschaft und Sexualität zu reduzieren. | |

8.6 Unterstützungsangebote

Neben der Unterstützung durch den Partner/die Partnerin und das soziale Umfeld kann die Hilfe für die Patientin auch von außen kommen, so dass diese sich aktiv-konfrontativ mit der Fehlgeburt auseinandersetzt, was sich wiederum prognostisch günstig auf den

Trauerprozess auswirkt (335). Versicherte Patientinnen haben Anspruch auf die Betreuung durch eine Hebamme rund um die Fehlgeburt. Auch regionale Selbsthilfegruppen, spezielle Internetforen (z.B. www.fehlgeburt.info), Beratungsstellen (z.B. pro familia, die Diakonie, die Caritas, der Sozialdienst katholischer Frauen (SkF) oder Donum Vitae), professionelle Trauerbegleiterinnen und Trauerbegleiter als auch privat gegründete Vereine, die sich diesem Thema angenommen haben, bieten niedrigschwellig und vor allem kurzfristig Hilfsangebote für Betroffene an.

Obwohl verschiedene psychotherapeutische Ansätze bei Fehlgeburten beschrieben werden, ist die Effektivität der psychologischen Interventionen nach Fehlgeburt in Bezug auf die Verbesserung des psychischen Wohlbefindens bei systematischer Evaluierung umstritten. Nach den NICE- und den ESHRE-Guidelines überwiegen allerdings die Vorteile psychologischer Unterstützungsangebote die möglichen Risiken, da von einer Selbstselektion der Frau bezüglich der Nutzung solcher Angebote ausgegangen werden kann (339).

V. Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission..... | 16 |
|--|----|

VI. Tabellenverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| <i>Tabelle 1: Federführende und/oder koordinierende Leitlinienautoren:</i> | <i>12</i> |
| <i>Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe (alphabetisch geordnet) ...</i> | <i>12</i> |
| <i>Tabelle 3: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Patientenzielgruppe</i> | <i>14</i> |
| <i>Tabelle 4: beteiligte Leitlinienautoren/innen (alphabetisch geordnet):.....</i> | <i>14</i> |
| <i>Tabelle 5: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)</i> | <i>28</i> |
| <i>Tabelle 6: Graduierung von Empfehlungen (englischsprachig nach Lomotan et al. Qual Saf Health Care.2010).....</i> | <i>29</i> |
| <i>Tabelle 7: Einteilung zur Zustimmung der Konsensbildung.....</i> | <i>30</i> |
| <i>Tabelle 8: Zusammenfassung zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten</i> | <i>34</i> |

VII. Literaturverzeichnis

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol* 2018; 132(5):e197-e207. doi: 10.1097/AOG.0000000000002899.
2. H Al Wattar B, Murugesu N, Tobias A, Zamora J, Khan KS. Management of first-trimester miscarriage: a systematic review and network meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019; 25(3):362–74. doi: 10.1093/humupd/dmz002.
3. Dhillon-Smith RK, Melo P, Devall AJ, Smith PP, Al-Memar M, Barnhart K et al. A core outcome set for trials in miscarriage management and prevention: An international consensus development study. *BJOG* 2023; 130(11):1346–54. doi: 10.1111/1471-0528.17484.
4. Musik T, Grimm J, Juhasz-Böss I, Bäs E. Treatment Options After a Diagnosis of Early Miscarriage: Expectant, Medical, and Surgical. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118(46):789–94. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0346.
5. Vogel M. Atlas der morphologischen Plazentadiagnostik: Springer Berlin Heidelberg; 1996. ISBN 978-3-642-80084-9.
6. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319(4):189–94. doi: 10.1056/NEJM198807283190401.
7. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podeseck M, Stephenson MD, Fisher J et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet* 2021; 397(10285):1658–67. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
8. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken N-H, Weinberg CR, Håberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ* 2019; 364:l869. doi: 10.1136/bmj.l869.
9. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod* 2002; 17(12):3224–30. doi: 10.1093/humrep/17.12.3224.
10. David M. Ektope Schwangerschaften: Aktuelle Diagnostik und Therapie. *Gynäkologie* 2023; 56(7):462–70. doi: 10.1007/s00129-023-05105-w.
11. Hendriks E, Rosenberg R, Prine L. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2020; 101(10):599–606.
12. Alijotas-Reig J, Garrido-Gimenez C. Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol Surv* 2013; 68(6):445–66. doi: 10.1097/OGX.0b013e31828aca19.

13. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 98(5):1103–11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048.
14. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Risk factors for early pregnancy loss. *Epidemiology* 1990; 1(5):382–5. doi: 10.1097/00001648-199009000-00008.
15. Condous G. Ectopic pregnancy--risk factors and diagnosis. *Aust Fam Physician* 2006; 35(11):854–7.
16. Doyle MB, DeCherney AH, Diamond MP. Epidemiology and etiology of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991; 18(1):1–17.
17. Li C, Zhao W-H, Zhu Q, Cao S-J, Ping H, Xi X et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15:187. doi: 10.1186/s12884-015-0613-1.
18. Fedorcsák P, Storeng R, Dale PO, Tanbo T, Abyholm T. Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(1):43–8.
19. Xiong X, Buekens P, Wollast E. IUD use and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis of case-control studies. *Contraception* 1995; 52(1):23–34. doi: 10.1016/0010-7824(95)00120-Y.
20. Jenabi E, Ayubi E, Khazaei S, Soltanian AR, Salehi AM. The environmental risk factors associated with ectopic pregnancy: An umbrella review. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2023; 52(2):102532. doi: 10.1016/j.jogoh.2022.102532.
21. Mol BW, Hajenius PJ, Engelsbel S, Ankum WM, van der Veen F, Hemrika DJ et al. Serum human chorionic gonadotropin measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy when transvaginal sonography is inconclusive. *Fertil Steril* 1998; 70(5):972–81. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00278-7.
22. Webster K, Eadon H, Fishburn S, Kumar G. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2019; 367:l6283. doi: 10.1136/bmj.l6283.
23. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 131(3):e91–e103. doi: 10.1097/AOG.0000000000002560.
24. Constant D, Harries J, Moodley J, Myer L. Accuracy of gestational age estimation from last menstrual period among women seeking abortion in South Africa, with a view to task sharing: a mixed methods study. *Reprod Health* 2017; 14. doi: 10.1186/s12978-017-0365-7.
25. Larsen J, Buchanan P, Johnson S, Godbert S, Zinaman M. Human chorionic gonadotropin as a measure of pregnancy duration. *Int J Gynaecol Obstet* 2013; 123(3):189–95. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.05.028.

26. Kirk E, Bottomley C, Bourne T. Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location. *Hum Reprod Update* 2014; 20(2):250–61. doi: 10.1093/humupd/dmt047.
27. Condous G, Timmerman D, Goldstein S, Valentin L, Jurkovic D, Bourne T. Pregnancies of unknown location: consensus statement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(2):121–2. doi: 10.1002/uog.2838.
28. Po L, Thomas J, Mills K, Zakhari A, Tulandi T, Shuman M et al. Guideline No. 414: Management of Pregnancy of Unknown Location and Tubal and Nontubal Ectopic Pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2021; 43(5):614-630.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2021.01.002.
29. Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. *Obstet Gynecol* 2004; 104(1):50–5. doi: 10.1097/01.AOG.0000128174.48843.12.
30. Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 361(4):379–87. doi: 10.1056/NEJMc0810384.
31. Barnhart K, Sammel MD, Chung K, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Decline of serum human chorionic gonadotropin and spontaneous complete abortion: defining the normal curve. *Obstet Gynecol* 2004; 104(5 Pt 1):975–81. doi: 10.1097/01.AOG.0000142712.80407.fd.
32. Nadim B, Leonardi M, Infante F, Lattouf I, Reid S, Condous G. Rationalizing the management of pregnancies of unknown location: Diagnostic accuracy of human chorionic gonadotropin ratio-based decision tree compared with the risk prediction model M4. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99(3):381–90. doi: 10.1111/aogs.13752.
33. van Calster B, Abdallah Y, Guha S, Kirk E, van Hoorde K, Condous G et al. Rationalizing the management of pregnancies of unknown location: temporal and external validation of a risk prediction model on 1962 pregnancies. *Hum Reprod* 2013; 28(3):609–16. doi: 10.1093/humrep/des440.
34. Bobdiwala S, Christodoulou E, Farren J, Mitchell-Jones N, Kyriacou C, Al-Memar M et al. Triaging women with pregnancy of unknown location using two-step protocol including M6 model: clinical implementation study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55(1):105–14. doi: 10.1002/uog.20420.
35. Banerjee S, Aslam N, Zosmer N, Woelfer B, Jurkovic D. The expectant management of women with early pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14(4):231–6. doi: 10.1046/j.1469-0705.1999.14040231.x.
36. Mol BW, Lijmer JG, Ankum WM, van der Veen F, Bossuyt PM. The accuracy of single serum progesterone measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1998; 13(11):3220–7. doi: 10.1093/humrep/13.11.3220.

37. Barnhart KT, Sammel MD, Stephenson M, Robins J, Hansen KR, Youssef WA et al. Optimal treatment for women with a persisting pregnancy of unknown location, a randomized controlled trial: The ACT-or-NOT trial. *Contemporary Clinical Trials* 2018; 73:145–51. doi: 10.1016/j.cct.2018.09.009.
38. Condous G, Okaro E, Khalid A, Timmerman D, Lu C, Zhou Y et al. The use of a new logistic regression model for predicting the outcome of pregnancies of unknown location. *Hum Reprod* 2004; 19(8):1900–10. doi: 10.1093/humrep/deh341.
39. Condous G, van Calster B, Kirk E, Haider Z, Timmerman D, van Huffel S et al. Prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29(6):680–7. doi: 10.1002/uog.4015.
40. Condous G, van Calster B, Kirk E, Haider Z, Timmerman D, van Huffel S et al. Clinical information does not improve the performance of mathematical models in predicting the outcome of pregnancies of unknown location. *Fertil Steril* 2007; 88(3):572–80. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.12.015.
41. Guha S, Ayim F, Ludlow J, Sayasneh A, Condous G, Kirk E et al. Triaging pregnancies of unknown location: the performance of protocols based on single serum progesterone or repeated serum hCG levels. *Hum Reprod* 2014; 29(5):938–45. doi: 10.1093/humrep/deu045.
42. Fistouris J, Bergh C, Strandell A. Classification of pregnancies of unknown location according to four different hCG-based protocols. *Hum Reprod* 2016; 31(10):2203–11. doi: 10.1093/humrep/dew202.
43. Bobdiwala S, Guha S, van Calster B, Ayim F, Mitchell-Jones N, Al-Memar M et al. The clinical performance of the M4 decision support model to triage women with a pregnancy of unknown location as at low or high risk of complications. *Hum Reprod* 2016; 31(7):1425–35. doi: 10.1093/humrep/dew105.
44. Bobdiwala S, Saso S, Verbakel JY, Al-Memar M, van Calster B, Timmerman D et al. Diagnostic protocols for the management of pregnancy of unknown location: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2019; 126(2):190–8. doi: 10.1111/1471-0528.15442.
45. Barnhart KT, Sammel MD, Appleby D, Rausch M, Molinaro T, van Calster B et al. Does a prediction model for pregnancy of unknown location developed in the UK validate on a US population? *Hum Reprod* 2010; 25(10):2434–40. doi: 10.1093/humrep/deq217.
46. Nadim B, Leonardi M, Stamatopoulos N, Reid S, Condous G. External validation of risk prediction model M4 in an Australian population: Rationalising the management of pregnancies of unknown location. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2020; 60(6):928–34. doi: 10.1111/ajo.13201.

47. van Calster B, Bobdiwala S, Guha S, van Hoorde K, Al-Memar M, Harvey R et al. Managing pregnancy of unknown location based on initial serum progesterone and serial serum hCG levels: development and validation of a two-step triage protocol. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48(5):642–9. doi: 10.1002/uog.15864.
48. Christodoulou E, Bobdiwala S, Kyriacou C, Farren J, Mitchell-Jones N, Ayim F et al. External validation of models to predict the outcome of pregnancies of unknown location: a multicentre cohort study. *BJOG* 2021; 128(3):552–62. doi: 10.1111/1471-0528.16497.
49. Fistouris J, Bergh C, Strandell A. Pregnancy of unknown location: external validation of the hCG-based M6NP and M4 prediction models in an emergency gynaecology unit. *BMJ Open* 2022; 12(11):e058454. doi: 10.1136/bmjopen-2021-058454.
50. Ooi S, Vries B de, Ludlow J. How do the M4 and M6 models perform in an Australian pregnancy of unknown location population? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2021; 61(1):100–5. doi: 10.1111/ajo.13252.
51. Dap M, Chaillot M, Rouche J, Mezan de Malartic C, Morel O. Évaluation rétrospective d'un algorithme d'aide à la décision concernant les grossesses de localisation indéterminée. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2022; 50(5):390–4. doi: 10.1016/j.gofs.2021.11.004.
52. C. Kyriacou, A. Ledger, S. Bobdiwala, M. Pikovsky, N. Parker, J. Farren et al. OC08.06: *Updating and improving the M6 pregnancy of unknown location risk prediction model with clinical variables. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022; (60):25–6.
53. Carusi D. Pregnancy of unknown location: Evaluation and management. *Semin Perinatol* 2019; 43(2):95–100. doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.006.
54. Rana P, Kazmi I, Singh R, Afzal M, Al-Abbasi FA, Aseeri A et al. Ectopic pregnancy: a review. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288(4):747–57. doi: 10.1007/s00404-013-2929-2.
55. Weckstein LN. Clinical diagnosis of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1987; 30(1):236–44. doi: 10.1097/00003081-198703000-00032.
56. Barnhart KT, Fay CA, Suescum M, Sammel MD, Appleby D, Shaunik A et al. Clinical factors affecting the accuracy of ultrasonography in symptomatic first-trimester pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 117(2 Pt 1):299–306. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182050ed0.
57. Lima D, Revels JW, Mattinson T, Wang SS. "The bagel and blob signs in tubal ectopic pregnancy". *Radiol Case Rep* 2021; 16(7):1851–3. doi: 10.1016/j.radcr.2021.04.022.

58. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Medical management of miscarriage: Ectopic pregnancy and miscarriage: Evidence review D. London; 2023. ISBN 9781473153592.
59. Si M-J, Gui S, Fan Q, Han H-X, Zhao Q-Q, Li Z-X et al. Role of MRI in the early diagnosis of tubal ectopic pregnancy. *Eur Radiol* 2016; 26(7):1971–80. doi: 10.1007/s00330-015-3987-6.
60. Yoshigi J, Yashiro N, Kinoshita T, O'uchi T, Kitagaki H. Diagnosis of ectopic pregnancy with MRI: efficacy of T2*-weighted imaging. *Magn Reson Med Sci* 2006; 5(1):25–32. doi: 10.2463/mrms.5.25.
61. Takahashi A, Takahama J, Marugami N, Takewa M, Itoh T, Kitano S et al. Ectopic pregnancy: MRI findings and clinical utility. *Abdom Imaging* 2013; 38(4):844–50. doi: 10.1007/s00261-012-9969-0.
62. Popovici R. Therapeutisches Vorgehen bei verhaltenem Abort – Plädoyer für ein risikoarmes Vorgehen. *Gynäkologische Endokrinologie* 2018; 16(3):169–73. doi: 10.1007/s10304-018-0199-6.
63. Lui M-W, Ho P-C. First trimester termination of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020; 63:13–23. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.06.004.
64. Smith LFP, Ewings PD, Quinlan C. Incidence of pregnancy after expectant, medical, or surgical management of spontaneous first trimester miscarriage: long term follow-up of miscarriage treatment (MIST) randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 339:b3827. doi: 10.1136/bmj.b3827.
65. Brittain JJ, Wahl SE, Strauss JF, Romero R, Wolf HM, Murphy K et al. Prior Spontaneous or Induced Abortion Is a Risk Factor for Cervical Dysfunction in Pregnant Women: a Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci* 2023; 30(7):2025–39. doi: 10.1007/s43032-023-01170-7.
66. Atrash HK, Hogue CJ. The effect of pregnancy termination on future reproduction. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1990; 4(2):391–405. doi: 10.1016/s0950-3552(05)80234-2.
67. Thorp JM, Hartmann KE, Shadigian E. Long-term physical and psychological health consequences of induced abortion: review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58(1):67–79. doi: 10.1097/00006254-200301000-00023.
68. White K, Carroll E, Grossman D. Complications from first-trimester aspiration abortion: a systematic review of the literature. *Contraception* 2015; 92(5):422–38. doi: 10.1016/j.contraception.2015.07.013.
69. Zhou W, Sørensen HT, Olsen J. Induced abortion and subsequent pregnancy duration. *Obstet Gynecol* 1999; 94(6):948–53. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00440-8.

70. Johnson LG, Mueller BA, Daling JR. The relationship of placenta previa and history of induced abortion. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 81(2):191–8. doi: 10.1016/s0020-7292(03)00004-3.
71. Mentula M, Männistö J, Gissler M, Heikinheimo O, Niinimäki M. Intrauterine adhesions following an induced termination of pregnancy: a nationwide cohort study. *BJOG* 2018; 125(11):1424–31. doi: 10.1111/1471-0528.15216.
72. KC S, Hemminki E, Gissler M, Virtanen SM, Klemetti R. Perinatal outcomes after induced termination of pregnancy by methods: A nationwide register-based study of first births in Finland 1996–2013. *PLoS One* 2017; 12(9). doi: 10.1371/journal.pone.0184078.
73. Bhattacharya S, Lowit A, Bhattacharya S, Raja EA, Lee AJ, Mahmood T et al. Reproductive outcomes following induced abortion: a national register-based cohort study in Scotland. *BMJ Open* 2012; 2(4). doi: 10.1136/bmjopen-2012-000911.
74. Lemmers M, Verschoor MAC, Hooker AB, Opmeer BC, Limpens J, Huirne JAF et al. Dilatation and curettage increases the risk of subsequent preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016; 31(1):34–45. doi: 10.1093/humrep/dev274.
75. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (RCOG). The Care of Women Requesting Induced Abortion (Evidence-based Clinical Guideline No. 7); 2018 [Stand: 11.08.2023]. Verfügbar unter: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/other-guidelines-and-reports/the-care-of-women-requesting-induced-abortion-evidence-based-clinical-guideline-no-7/>.
76. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management: NICE guideline [NG126] 2019. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng126>.
77. Nanda K, Lopez LM, Grimes DA, Pelligia A, Nanda G. Expectant care versus surgical treatment for miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2012(3):CD003518. doi: 10.1002/14651858.CD003518.pub3.
78. Nielsen S, Hahlin M, Platz-Christensen J. Randomised trial comparing expectant with medical management for first trimester miscarriages. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(8):804–7. doi: 10.1111/j.1471-0528.1999.tb08401.x.
79. Shelley JM, Healy D, Grover S. A randomised trial of surgical, medical and expectant management of first trimester spontaneous miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005; 45(2):122–7. doi: 10.1111/j.1479-828X.2005.00357.x.
80. Luise C, Jermy K, May C, Costello G, Collins WP, Bourne TH. Outcome of expectant management of spontaneous first trimester miscarriage: observational study. *BMJ* 2002; 324(7342):873–5. doi: 10.1136/bmj.324.7342.873.

81. Tulandi T et al. Spontaneous abortion: Management:1–15. Verfügbar unter: www.uptodate.com.
82. Kim C, Barnard S, Neilson JP, Hickey M, Vazquez JC, Dou L. Medical treatments for incomplete miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1(1):CD007223. doi: 10.1002/14651858.CD007223.pub4.
83. Erez O, Mastrolia SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(4):452–63. doi: 10.1016/j.ajog.2015.03.054.
84. Lurie S, Feinstein M, Mamet Y. Disseminated intravascular coagulopathy in pregnancy: thorough comprehension of etiology and management reduces obstetricians' stress. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 263(3):126–30. doi: 10.1007/s004040050010.
85. Hendriks E, MacNaughton H, MacKenzie MC. First Trimester Bleeding: Evaluation and Management. *Am Fam Physician* 2019; 99(3):166–74.
86. Beaman J, Prifti C, Schwarz EB, Sobota M. Medication to Manage Abortion and Miscarriage. *J Gen Intern Med* 2020; 35(8):2398–405. doi: 10.1007/s11606-020-05836-9.
87. Chung JPW, Law T, Sahota D, Mak J, Li TC. P–745 The efficacy of Buscopan® in reducing pain during ultrasound-guided manual vacuum aspiration (USG-MVA): A double-blind randomised placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2021; 36(Supplement_1). doi: 10.1093/humrep/deab130.744.
88. Zhang J, Gilles JM, Barnhart K, Creinin MD, Westhoff C, Frederick MM. A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. *N Engl J Med* 2005; 353(8):761–9. doi: 10.1056/NEJMoa044064.
89. Trinder J, Brocklehurst P, Porter R, Read M, Vyas S, Smith L. Management of miscarriage: expectant, medical, or surgical? Results of randomised controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial). *BMJ* 2006; 332(7552):1235–40. doi: 10.1136/bmj.38828.593125.55.
90. Al-Ma'ani W, Solomayer E-F, Hammadeh M. Expectant versus surgical management of first-trimester miscarriage: a randomised controlled study. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289(5):1011–5. doi: 10.1007/s00404-013-3088-1.
91. Sajan R, Pulikkathodi M, Vahab A, Kunjitty VM, Imrana HS. Expectant Versus Surgical Management of Early Pregnancy Miscarriages- A Prospective Study. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(10):QC06-9. doi: 10.7860/JCDR/2015/14803.6613.
92. Thakur U, Atmuri K, Borozdina A. Acute pelvic pain following miscarriage heterotopic pregnancy must be excluded: case report. *BMC Emerg Med* 2019; 19. doi: 10.1186/s12873-019-0268-8.

93. Maree G, Mohammad S, Moualla Z, Alshoumary L, Makhos R, Alfarrar A. Spontaneous ovarian and intrauterine non-viable heterotopic pregnancy at 12 weeks of gestation: A case report. *Case Rep Womens Health* 2022; 35:e00423. doi: 10.1016/j.crwh.2022.e00423.
94. Ghosh J, Papadopoulou A, Devall AJ, Jeffery HC, Beeson LE, Do V et al. Methods for managing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 6(6):CD012602. doi: 10.1002/14651858.CD012602.pub2.
95. Coomarasamy A, Gallos ID, Papadopoulou A, Dhillon-Smith RK, Al-Memar M, Brewin J et al. Sporadic miscarriage: evidence to provide effective care. *Lancet* 2021; 397(10285):1668–74. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00683-8.
96. McAllister A, Lang B, Flynn A, Meisel ZF, Abernathy A, Sammel MD et al. Pregnant and bleeding: A model to assess factors associated with the need for emergency care in early pregnancy. *Am J Emerg Med* 2022; 53:94–8. doi: 10.1016/j.ajem.2021.12.052.
97. Reeves MF, Lohr PA, Harwood BJ, Creinin MD. Ultrasonographic endometrial thickness after medical and surgical management of early pregnancy failure. *Obstet Gynecol* 2008; 111(1):106–12. doi: 10.1097/01.AOG.0000296655.26362.6d.
98. Chan MC, Gill RK, Kim CR. Rhesus isoimmunisation in unsensitised RhD-negative individuals seeking abortion at less than 12 weeks' gestation: a systematic review. *BMJ Sex Reprod Health* 2022; 48(3):163–8. doi: 10.1136/bmj.srh-2021-201225.
99. Visser GHA, Thommesen T, Di Renzo GC, Nassar AH, Spitalnik SL. FIGO/ICM guidelines for preventing Rhesus disease: A call to action. *Int J Gynaecol Obstet* 2021; 152(2):144–7. doi: 10.1002/ijgo.13459.
100. Kaunitz AM, Rovira EZ, Grimes DA, Schulz KF. Abortions that fail. *Obstet Gynecol* 1985; 66(4):533–7.
101. Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Capmas P, Carcopino X, Costedoat-Chalumeau N et al. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 201:18–26. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.02.015.
102. International Federation of Gynecology and Obstetrics. New FIGO Guidelines for Misoprostol Use 2017 [Stand: 11.08.2023]. Verfügbar unter: <https://www.mhtf.org/2017/06/29/new-figo-guidelines-for-misoprostol-use/>.
103. Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 2011(11):CD002855. doi: 10.1002/14651858.CD002855.pub4.
104. Schreiber CA, Creinin MD, Atrio J, Sonalkar S, Ratcliffe SJ, Barnhart KT. Mifepristone Pretreatment for the Medical Management of Early Pregnancy Loss. *N Engl J Med* 2018; 378(23):2161–70. doi: 10.1056/NEJMoa1715726.
105. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces

- Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78(2):179–90. doi: 10.1016/s0020-7292(02)00197-2.
106. Lemmers M, Verschoor MA, Kim BV, Hickey M, Vazquez JC, Mol BWJ et al. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks). *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 6(6):CD002253. doi: 10.1002/14651858.CD002253.pub4.
107. Statistisches Bundesamt. Krankenhausentbindungen in Deutschland. Kaiserschnittentbindungen 1991 bis 2022: Stand 31. Oktober 2023 [Stand: 04.02.2024]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/krankenhausentbindungen-kaiserschnitt.html>.
108. Chen BA, Reeves MF, Creinin MD, Gilles JM, Barnhart K, Westhoff C et al. Misoprostol for treatment of early pregnancy failure in women with previous uterine surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(6):626.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2007.11.045.
109. Dickinson JE, Doherty DA. Mifepristone priming and subsequent misoprostol for second trimester medical abortion in women with previous caesarean delivery. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2023; 63(3):301–7. doi: 10.1111/ajo.13653.
110. Henkel A, Miller HE, Zhang J, Lyell DJ, Shaw KA. Prior Cesarean Birth and Risk of Uterine Rupture in Second-Trimester Medication Abortions Using Mifepristone and Misoprostol: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2023; 142(6):1357–64. doi: 10.1097/AOG.0000000000005259.
111. Morris JL, Winikoff B, Dabash R, Weeks A, Faundes A, Gemzell-Danielsson K et al. FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet* 2017; 138(3):363–6. doi: 10.1002/ijgo.12181.
112. International Federation of Gynecology and Obstetrics. MISOPROSTOL-ONLY: RECOMMENDED REGIMENS 2017 [Stand: 19.09.2021]. Verfügbar unter: https://www.figo.org/sites/default/files/2020-03/Misoprostol_Card_2017_EN_1.pdf.
113. Sharvit M, Yagur Y, Shams R, Daykan Y, Klein Z, Schonman R. Outcomes of incomplete abortion related to treatment modality. *Arch Gynecol Obstet* 2023; 308(5):1543–8. doi: 10.1007/s00404-023-07182-7.
114. Creinin MD, Harwood B, Guido RS, Fox MC, Zhang J. Endometrial thickness after misoprostol use for early pregnancy failure. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 86(1):22–6. doi: 10.1016/j.ijgo.2004.02.004.
115. Farren J, Jalmbant M, Falconieri N, Mitchell-Jones N, Bobdiwala S, Al-Memar M et al. Differences in post-traumatic stress, anxiety and depression following miscarriage or ectopic pregnancy between women and their partners: multicenter

- prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 57(1):141–8. doi: 10.1002/uog.23147.
116. van den Berg MMJ, van Maarle MC, van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822(12):1951–9. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.07.001.
 117. Harris LH, Dalton VK, Johnson TRB. Surgical management of early pregnancy failure: history, politics, and safe, cost-effective care. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(5):445.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2007.01.013.
 118. Blanchard K, Shochet T, Coyaji K, Thi Nhu Ngoc N, Winikoff B. Misoprostol alone for early abortion: an evaluation of seven potential regimens. *Contraception* 2005; 72(2):91–7. doi: 10.1016/j.contraception.2005.02.008.
 119. Pang MW, Lee TS, Chung TK. Incomplete miscarriage: a randomized controlled trial comparing oral with vaginal misoprostol for medical evacuation. *Hum Reprod* 2001; 16(11):2283–7. doi: 10.1093/humrep/16.11.2283.
 120. Jana Maeffert. Die konservative Therapie der verhaltenen Fehlgeburt. *Frauenarzt* 11/2020; 61:776–9.
 121. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Rote-Hand-Brief zu Cytotec® (Misoprostol): Risiken im Zusammenhang mit einer Anwendung zur Geburtseinleitung außerhalb der Zulassung („off-label-use“); 2020 [Stand: 21.09.2021].
 122. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. S2k-Leitlinie Schwangerschaftsabbruch im 1. Trimenon: AWMF Registernummer 015 - 094 2023; 1.0. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-094>.
 123. Fjerstad M, Trussell J, Sivin I, Lichtenberg ES, Cullins V. Rates of serious infection after changes in regimens for medical abortion. *N Engl J Med* 2009; 361(2):145–51. doi: 10.1056/NEJMoa0809146.
 124. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 143: medical management of first-trimester abortion. *Obstet Gynecol* 2014; 123(3):676–92. doi: 10.1097/01.AOG.0000444454.67279.7d.
 125. Chung JPW, Law TSM, Mak JSM, Liu RCY, Sahota DS, Li TC. Hyoscine butylbromide in pain reduction associated with ultrasound-guided manual vacuum aspiration: a randomized placebo-controlled trial. *Reprod Biomed Online* 2022; 44(2):295–303. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.10.011.
 126. Upadhyay UD, Desai S, Zlidar V, Weitz TA, Grossman D, Anderson P et al. Incidence of emergency department visits and complications after abortion. *Obstet Gynecol* 2015; 125(1):175–83. doi: 10.1097/AOG.0000000000000603.
 127. Vayssière C, Gaudineau A, Attali L, Bettahar K, Eyraud S, Faucher P et al. Elective abortion: Clinical practice guidelines from the French College of

- Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2018; 222:95–101. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.01.017.
128. American College of Obstetricians and Gynecologists. Medication Abortion Up to 70 Days of Gestation: ACOG Practice Bulletin, Number 225. Obstet Gynecol 2020; 136(4):e31-e47. doi: 10.1097/AOG.0000000000004082.
129. Zhang J, Zhou K, Shan D, Luo X. Medical methods for first trimester abortion. Cochrane Database Syst Rev 2022; 5(5):CD002855. doi: 10.1002/14651858.CD002855.pub5.
130. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Abortion care: Antibiotic prophylaxis for medical and surgical abortion: NICE guideline NG140 Evidence reviews 2019 [Stand: 11.08.2023]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng140/evidence/d-antibiotic-prophylaxis-for-medical-and-surgical-abortion-pdf-6905052976>.
131. Shannon C, Brothers LP, Philip NM, Winikoff B. Infection after medical abortion: a review of the literature. Contraception 2004; 70(3):183–90. doi: 10.1016/j.contraception.2004.04.009.
132. O'Shea LE, Lord J, Fletcher J, Hasler E, Cameron S. Cervical priming before surgical abortion up to 13+6 weeks' gestation: a systematic review and metaanalyses for the National Institute for Health and Care Excellence-new clinical guidelines for England. Am J Obstet Gynecol MFM 2020; 2(4):100220. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100220.
133. Meckstroth K, Paul M. First-Trimester Aspiration Abortion. In: Paul M, Lichtenberg ES, Borgatta L, Grimes DA, Stubblefield PG, Creinin MD, Hrsg. Management of Unintended and Abnormal Pregnancy: Wiley; 2009. S. 135–56.
134. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cervical priming before surgical abortion: Abortion care: Evidence review M. London; 2019. ISBN 9781473135390.
135. Gilman Barber AR, Rhone SA, Fluker MR. Curettage and Asherman's syndrome-lessons to (re-) learn? J Obstet Gynaecol Can 2014; 36(11):997–1001. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30413-8.
136. ESHRE Capri Workshop Group. Induced abortion. Hum Reprod 2017; 32(6):1160–9. doi: 10.1093/humrep/dex071.
137. Kapp N, Lohr PA, Ngo TD, Hayes JL. Cervical preparation for first trimester surgical abortion. Cochrane Database Syst Rev 2010; (2):CD007207. doi: 10.1002/14651858.CD007207.pub2.
138. Stubblefield PG, Carr-Ellis S, Borgatta L. Methods for induced abortion. Obstet Gynecol 2004; 104(1):174–85. doi: 10.1097/01.AOG.0000130842.21897.53.

139. Bukvić I, Idrizbegović S, Mehmedbasić S, Perva S. Preoperativni priming Prepidil gelom i laminarijama kod gravida u prvom trimestru trudnoće. *Med Arh* 1994; 48(3):127–8.
140. Webber K, Grivell RM. Cervical ripening before first trimester surgical evacuation for non-viable pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015(11):CD009954. doi: 10.1002/14651858.CD009954.pub2.
141. Wilson LC, Meyn LA, Creinin MD. Cervical preparation for surgical abortion between 12 and 18 weeks of gestation using vaginal misoprostol and Dilapan-S. *Contraception* 2011; 83(6):511–6. doi: 10.1016/j.contraception.2010.10.004.
142. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 195: Prevention of Infection After Gynecologic Procedures. *Obstet Gynecol* 2018; 131(6):e172-e189. doi: 10.1097/AOG.0000000000002670.
143. Tunçalp O, Gülmezoglu AM, Souza JP. Surgical procedures for evacuating incomplete miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2010(9):CD001993. doi: 10.1002/14651858.CD001993.pub2.
144. Gan C, Zou Y, Wu S, Li Y, Liu Q. The influence of medical abortion compared with surgical abortion on subsequent pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101(3):231–8. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.12.009.
145. Piñas Carrillo A, Chandrachan E. Placenta accreta spectrum: Risk factors, diagnosis and management with special reference to the Triple P procedure. *Womens Health (Lond)* 2019; 15:1745506519878081. doi: 10.1177/1745506519878081.
146. Yonke N, Leeman LM. First-trimester surgical abortion technique. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013; 40(4):647–70. doi: 10.1016/j.ogc.2013.08.006.
147. Choobun T, Khanuengkitkong S, Pinjaroen S. A comparative study of cost of care and duration of management for first-trimester abortion with manual vacuum aspiration (MVA) and sharp curettage. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286(5):1161–4. doi: 10.1007/s00404-012-2405-4.
148. World Health Organization. Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems. 2nd. Geneva; 2012. ISBN 978-9241548434.
149. Chaikof M, Lazer T, Gat I, Quach K, Alkudmani B, Zohni K et al. Lower complication rates with office-based D&C under ultrasound guidance for missed abortion. *Minerva Ginecol* 2017; 69(1):23–8. doi: 10.23736/S0026-4784.16.03935-6.
150. Whitehouse K, Fontanilla T, Kim L, Tschann M, Soon R, Salcedo J et al. Use of medications to decrease bleeding during surgical abortion: a survey of abortion providers' practices in the United States. *Contraception* 2018; 97(6):500–3. doi: 10.1016/j.contraception.2018.02.015.

151. Costescu D, Guilbert É. No. 360-Induced Abortion: Surgical Abortion and Second Trimester Medical Methods. *J Obstet Gynaecol Can* 2018; 40(6):750–83. doi: 10.1016/j.jogc.2017.12.010.
152. Pridmore BR, Chambers DG. Uterine perforation during surgical abortion: a review of diagnosis, management and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999; 39(3):349–53. doi: 10.1111/j.1479-828x.1999.tb03413.x.
153. Say L, Kulier R, Gülmezoglu M, Campana A. Medical versus surgical methods for first trimester termination of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4):CD003037. doi: 10.1002/14651858.CD003037.
154. Allen RH, Goldberg AB. Cervical dilation before first-trimester surgical abortion (<14 weeks' gestation). *SFP Guideline 20071. Contraception* 2007; 76(2):139–56. doi: 10.1016/j.contraception.2007.05.001.
155. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Abortion care: NICE guideline [NG140] 2019. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng140>.
156. Foreste V, Gallo A, Manzi A, Riccardi C, Carugno J, Di Sardo AS. Hysteroscopy and Retained Products of Conception: An Update. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2021; 10(4):203–9. doi: 10.4103/GMIT.GMIT_125_20.
157. Srinivas SK, Ma Y, Sammel MD, Chou D, McGrath C, Parry S et al. Placental inflammation and viral infection are implicated in second trimester pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(3):797–802. doi: 10.1016/j.ajog.2006.05.049.
158. Baud D, Regan L, Greub G. Emerging role of Chlamydia and Chlamydia-like organisms in adverse pregnancy outcomes. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21(1):70–6. doi: 10.1097/QCO.0b013e3282f3e6a5.
159. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SEM, Horne AW. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update* 2016; 22(1):116–33. doi: 10.1093/humupd/dmv041.
160. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Best practice in post-abortion care: (Best Practice Paper) 2015. Verfügbar unter: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/best-practice-papers/best-practice-in-abortion-care-best-practice-paper/>.
161. Sajadi-Ernazarova KR, Martinez CL. StatPearls: Abortion Complications. Treasure Island (FL); 2024.
162. Udoh A, Effa EE, Oduwale O, Okusanya BO, Okafo O. Antibiotics for treating septic abortion. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7(7):CD011528. doi: 10.1002/14651858.CD011528.pub2.
163. Dreisler E, Kjer JJ. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Int J Womens Health* 2019; 11:191–8. doi: 10.2147/IJWH.S165474.

164. Salazar CA, Isaacson K, Morris S. A comprehensive review of Asherman's syndrome: causes, symptoms and treatment options. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017; 29(4):249–56. doi: 10.1097/GCO.0000000000000378.
165. Sarioglu N, Turowski G. Obduktion von Kindern, Neonaten, Feten und Embryonen : Vorbereitung, Präparation und Berichterstellung. *Pathologe* 2015; 36(4):343–54. doi: 10.1007/s00292-015-0046-7.
166. Boral S, Müller A, Turowski G. Lehrserie Nr. 365 Plazentapathologie. Berlin: Internationale Akademie für Pathologie; 2022.
167. Vogel M, Horn L-C. Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen. Villöse Trophoblasterkrankungen. *Pathologe* 2004; 25(4):269–79. doi: 10.1007/s00292-004-0700-y.
168. Hancock BW, Nazir K, Everard JE. Persistent gestational trophoblastic neoplasia after partial hydatidiform mole incidence and outcome. *J Reprod Med* 2006; 51(10):764–6.
169. Romero R, Whitten A, Korzeniewski SJ, Than NG, Chaemsathong P, Miranda J et al. Maternal Floor Infarction/Massive Perivillous Fibrin Deposition: A Manifestation of Maternal Antifetal Rejection. *Am J Reprod Immunol* 2013; 70(4):285–98. doi: 10.1111/aji.12143.
170. Dallenbach-Hellweg G. Häufigkeit von Spontanaborten mit und ohne vorherige Einnahme von Ovulationshemmern anhand morphologischer Untersuchungen. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 1978; 18(3-4):213–9. doi: 10.1159/000268762.
171. Dallenbach-Hellweg G. Endometrial factors in pregnancy failure: Abstract Nro. 197. XVII Internal Congr: Internal AC Pathol Dublin; 1988. (Abstract Nro. 197).
172. Campo RL, Schlösser HW. Kongenitale und erworbene Organveränderungen des Uterus und habituelle Aborte. *Gynäkologe* 1988; 21:237–44.
173. Baergen RN. Manual of Pathology of the human placenta: Second Edition: Springer; 2011. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7494-5>. ISBN 978-1-4419-7494-5.
174. Cohen MC, Scheimberg I. The Pediatric and Perinatal Autopsy Manual: Cambridge University Press; 2014. ISBN 9781107641488.
175. Enders G, Gärtner L. Infektionen als Störfaktor in der Frühgravidität. *Gynäkologe* 1988; 21(3):220–31.
176. Roe AH, Bartz D. Society of Family Planning clinical recommendations: contraception after surgical abortion. *Contraception* 2019; 99(1):2–9. doi: 10.1016/j.contraception.2018.08.016.
177. Victoria Timlin, Olivia Barney. Miscarriage- Management of Miscarriage and Threatened Miscarriage: Trust ref: C30/2013; (4).

178. Wu H-L, Marwah S, Wang P, Wang Q-M, Chen X-W. Misoprostol for medical treatment of missed abortion: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7(1):1664. doi: 10.1038/s41598-017-01892-0.
179. Rogo K. Improving technologies to reduce abortion-related morbidity and mortality. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85 Suppl 1:S73-82. doi: 10.1016/j.ijgo.2004.02.010.
180. Parasnis H, Raje B, Hinduja IN. Relevance of plasma fibrinogen estimation in obstetric complications. *J Postgrad Med* 1992; 38(4):183–5.
181. Petriglia G, Palaia I, Musella A, Marchetti C, Antonilli M, Brunelli R et al. Threatened abortion and late-pregnancy complications: a case-control study and review of literature. *Minerva Ginecol* 2015; 67(6):491–7.
182. Yan Y, Chen Z, Yang Y, Zheng X, Zou M, Cheng G et al. Efficacy of progesterone on threatened miscarriage: an updated meta-analysis of randomized trials. *Arch Gynecol Obstet* 2021; 303(1):27–36. doi: 10.1007/s00404-020-05808-8.
183. Zhao Y, D'Souza R, Gao Y, Hao Q, Kallas-Silva L, Steen JP et al. Progestogens in women with threatened miscarriage or recurrent miscarriage: A meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2024. doi: 10.1111/aogs.14829.
184. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Threatened miscarriage: evaluation and management. *BMJ* 2004; 329:152–5. doi: 10.1136/bmj.329.7458.152.
185. Debby A, Malinger G, Harow E, Golan A, Glezerman M. Transvaginal ultrasound after first-trimester uterine evacuation reduces the incidence of retained products of conception. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27(1):61–4. doi: 10.1002/uog.2654.
186. Reid S, Casikar I, Condous G. The use of interventional ultrasound in early pregnancy complications. *Australas J Ultrasound Med* 2013; 16(1):22–5. doi: 10.1002/j.2205-0140.2013.tb00093.x.
187. Hamel CC, Vart P, Vandenbussche FPHA, Braat DDM, Snijders MPLM, Coppus SFPJ. Predicting the likelihood of successful medical treatment of early pregnancy loss: development and internal validation of a clinical prediction model. *Hum Reprod* 2022; 37(5):936–46. doi: 10.1093/humrep/deac048.
188. Casikar I, Bignardi T, Riemke J, Alhamdan D, Condous G. Expectant management of spontaneous first-trimester miscarriage: prospective validation of the '2-week rule'. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35(2):223–7. doi: 10.1002/uog.7486.
189. Kamaya A, Petrovitch I, Chen B, Frederick CE, Jeffrey RB. Retained products of conception: spectrum of color Doppler findings. *J Ultrasound Med* 2009; 28(8):1031–41. doi: 10.7863/jum.2009.28.8.1031.

190. Fernlund A, Jokubkiene L, Sladkevicius P, Valentin L. Misoprostol treatment vs expectant management in women with early non-viable pregnancy and vaginal bleeding: a pragmatic randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51(1):24–32. doi: 10.1002/uog.18940.
191. Ani VC, Enebe JT, Dim CC, Dim NR, Ozumba BC. Sublingual misoprostol versus manual vacuum aspiration for treatment of incomplete abortion in Nigeria: a randomized control study. *Pan Afr Med J* 2022; 41:90. doi: 10.11604/pamj.2022.41.90.29364.
192. Nwafor JI, Agwu UM, Egbuji CC, Ekwedigwe KC. Misoprostol versus manual vacuum aspiration for treatment of first-trimester incomplete miscarriage in a low-resource setting: A randomized controlled trial. *Niger J Clin Pract* 2020; 23(5):638–46. doi: 10.4103/njcp.njcp_379_19.
193. Chu JJ, Devall AJ, Beeson LE, Hardy P, Cheed V, Sun Y et al. Mifepristone and misoprostol versus misoprostol alone for the management of missed miscarriage (MifeMiso): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020; 396(10253):770–8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31788-8.
194. Lemmers M, Verschoor MAC, Oude Rengerink K, Naaktgeboren C, Opmeer BC, Bossuyt PM et al. MisoREST: surgical versus expectant management in women with an incomplete evacuation of the uterus after misoprostol treatment for miscarriage: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2016; 31(11):2421–7. doi: 10.1093/humrep/dew221.
195. Huchon C, Drioueche H, Koskas M, Agostini A, Bauville E, Bourdel N et al. Operative Hysteroscopy vs Vacuum Aspiration for Incomplete Spontaneous Abortion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 329(14):1197–205. doi: 10.1001/jama.2023.3415.
196. Hooker AB, Aydin H, Brölmann HAM, Huirne JAF. Long-term complications and reproductive outcome after the management of retained products of conception: a systematic review. *Fertil Steril* 2016; 105(1):156–64.e1–2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.021.
197. Fernlund A, Jokubkiene L, Sladkevicius P, Valentin L. Predictors of complete miscarriage after expectant management or misoprostol treatment of non-viable early pregnancy in women with vaginal bleeding. *Arch Gynecol Obstet* 2020; 302(5):1279–96. doi: 10.1007/s00404-020-05672-6.
198. Melese T, Habte D, Tsima BM, Mogobe KD, Chabaesele K, Rankgoane G et al. High Levels of Post-Abortion Complication in a Setting Where Abortion Service Is Not Legalized. *PLoS One* 2017; 12(1):e0166287. doi: 10.1371/journal.pone.0166287.
199. Eschenbach DA. Treating spontaneous and induced septic abortions. *Obstet Gynecol* 2015; 125(5):1042–8. doi: 10.1097/AOG.0000000000000795.

200. Pazol K, Creanga AA, Zane SB, Burley KD, Jamieson DJ. Abortion surveillance - United States, 2009. *MMWR Surveill Summ* 2012; 61(8):1–44.
201. Lissauer D, Wilson A, Hewitt CA, Middleton L, Bishop JRB, Daniels J et al. A Randomized Trial of Prophylactic Antibiotics for Miscarriage Surgery. *N Engl J Med* 2019; 380(11):1012–21. doi: 10.1056/NEJMoa1808817.
202. Ziraba AK, Izugbara C, Levandowski BA, Gebreselassie H, Mutua M, Mohamed SF et al. Unsafe abortion in Kenya: a cross-sectional study of abortion complication severity and associated factors. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15:34. doi: 10.1186/s12884-015-0459-6.
203. Steinburg SP von, Schleußner E, Kuon R, Vomstein K, Toth B. Störung der Frühschwangerschaft und Aborte. In: Huppertz B, Schleußner E, Hrsg. *Die Plazenta*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. S. 221–45.
204. Deutsche Sepsis Gesellschaft e. V. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge: AWMF Registernummer 079 – 001 [Langversion 3.1 – 2018] 2018. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/079-001>.
205. Rüegg L, Bossung V, Krähenmann F, Ochsenbein-Kölble N. Lebensbedrohliche Infektionen in der Schwangerschaft. *Gynäkologie* 2024; 57(8):511–8. doi: 10.1007/s00129-024-05253-7.
206. Talbot K, Simpson R, Price N, Jackson SR. Heterotopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2011; 31(1):7–12. doi: 10.3109/01443615.2010.522749.
207. Maleki A, Khalid N, Rajesh Patel C, El-Mahdi E. The rising incidence of heterotopic pregnancy: Current perspectives and associations with in-vitro fertilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021; 266:138–44. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.09.031.
208. Soriano D, Shrim A, Seidman DS, Goldenberg M, Mashiach S, Oelsner G. Diagnosis and treatment of heterotopic pregnancy compared with ectopic pregnancy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; 9(3):352–8. doi: 10.1016/s1074-3804(05)60416-1.
209. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Directorate of Clinical Strategy and Programmes. Clinical practice guidelines: The diagnosis and management of ectopic pregnancy [Guideline No: 33] 2017. Verfügbar unter: <https://www.hse.ie/eng/services/publications/clinical-strategy-and-programmes/final-ectopic-pregnancy-guidelines.pdf>.
210. Li X, Cai P, Ouyang Y, Gong F. Heterotopic Interstitial Pregnancy: Early Ultrasound Diagnosis of 179 Cases After In Vitro Fertilization-Embryo Transfer. *J Ultrasound Med* 2023; 42(4):915–22. doi: 10.1002/jum.16103.
211. Li XH, Ouyang Y, Lu GX. Value of transvaginal sonography in diagnosing heterotopic pregnancy after in-vitro fertilization with embryo transfer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41(5):563–9. doi: 10.1002/uog.12341.

212. Barrenetxea G, Barinaga-Rementeria L, Lopez de Larruzea A, Agirregoikoa JA, Mandiola M, Carbonero K. Heterotopic pregnancy: two cases and a comparative review. *Fertil Steril* 2007; 87(2):417.e9-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.05.085.
213. World Health Organization. Report of a WHO technical consultation on birth spacing: Geneva, Switzerland 13–15 June 2005 2005. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-RHR-07.1>.
214. Tessema GA, Håberg SE, Pereira G, Regan AK, Dunne J, Magnus MC. Interpregnancy interval and adverse pregnancy outcomes among pregnancies following miscarriages or induced abortions in Norway (2008-2016): A cohort study. *PLoS Med* 2022; 19(11):e1004129. doi: 10.1371/journal.pmed.1004129.
215. Schliep KC, Mitchell EM, Mumford SL, Radin RG, Zarek SM, Sjaarda L et al. Trying to Conceive After an Early Pregnancy Loss: An Assessment on How Long Couples Should Wait. *Obstet Gynecol* 2016; 127(2):204–12. doi: 10.1097/AOG.0000000000001159.
216. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy: Green-top Guideline No. 21. *BJOG* 2016; 123(13):e15-e55. doi: 10.1111/1471-0528.14189.
217. Odejinmi F, Huff KO, Oliver R. Individualisation of intervention for tubal ectopic pregnancy: historical perspectives and the modern evidence based management of ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 210:69–75. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.10.037.
218. Crochet JR, Bastian LA, Chireau MV. Does this woman have an ectopic pregnancy?: the rational clinical examination systematic review. *JAMA* 2013; 309(16):1722–9. doi: 10.1001/jama.2013.3914.
219. Ayim F, Tapp S, Guha S, Ameye L, Al-Memar M, Sayasneh A et al. Can risk factors, clinical history and symptoms be used to predict risk of ectopic pregnancy in women attending an early pregnancy assessment unit? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48(5):656–62. doi: 10.1002/uog.16007.
220. Cole LA. The hCG assay or pregnancy test. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50(4):617–30. doi: 10.1515/cclm.2011.808.
221. Gnoth C, Johnson S. Strips of Hope: Accuracy of Home Pregnancy Tests and New Developments. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014; 74(7):661–9. doi: 10.1055/s-0034-1368589.
222. van Mello NM, Mol F, Opmeer BC, Ankum WM, Barnhart K, Coomarasamy A et al. Diagnostic value of serum hCG on the outcome of pregnancy of unknown location: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012; 18(6):603–17. doi: 10.1093/humupd/dms035.

223. Robertson JJ, Long B, Koyfman A. Emergency Medicine Myths: Ectopic Pregnancy Evaluation, Risk Factors, and Presentation. *J Emerg Med* 2017; 53(6):819–28. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.08.074.
224. Seeber BE, Sammel MD, Guo W, Zhou L, Hummel A, Barnhart KT. Application of redefined human chorionic gonadotropin curves for the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2006; 86(2):454–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.12.056.
225. Silva C, Sammel MD, Zhou L, Gracia C, Hummel AC, Barnhart K. Human chorionic gonadotropin profile for women with ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107(3):605–10. doi: 10.1097/01.aog.0000198635.25135.e7.
226. Barnhart KT, Guo W, Cary MS, Morse CB, Chung K, Takacs P et al. Differences in Serum Human Chorionic Gonadotropin Rise in Early Pregnancy by Race and Value at Presentation. *Obstet Gynecol* 2016; 128(3):504–11. doi: 10.1097/aog.0000000000001568.
227. Butts SF, Guo W, Cary MS, Chung K, Takacs P, Sammel MD et al. Predicting the decline in human chorionic gonadotropin in a resolving pregnancy of unknown location. *Obstet Gynecol* 2013; 122(2 Pt 1):337–43. doi: 10.1097/aog.0b013e31829c6ed6.
228. Gelder MS, Boots LR, Younger JB. Use of a single random serum progesterone value as a diagnostic aid for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1991; 55(3):497–500. doi: 10.1016/s0015-0282(16)54174-0.
229. Stovall TG, Ling FW, Carson SA, Buster JE. Serum progesterone and uterine curettage in differential diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1992; 57(2):456–7. doi: 10.1016/s0015-0282(16)54866-3.
230. Bignardi T, Alhamdan D, Condous G. Is ultrasound the new gold standard for the diagnosis of ectopic pregnancy? *Semin Ultrasound CT MR* 2008; 29(2):114–20. doi: 10.1053/j.sult.2008.01.001.
231. Grab D, Merz E, Eichhorn K-H, Tutschek B, Kagan KO, Heling K-S et al. Qualitätsanforderungen an gynäkologische Ultraschall-Untersuchungen der DEGUM-Stufe I: Empfehlungen der DEGUM, ÖGUM und SGUM. *Ultraschall Med* 2023; 44(2):151–61. doi: 10.1055/a-1851-5157.
232. Colombo GE, Leonardi M, Armour M, Di Somma H, Dinh T, Da Silva Costa F et al. Efficacy and safety of expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open* 2020; 2020(4):hoaa044. doi: 10.1093/hropen/hoaa044.
233. Marret H, Fauconnier A, Dubernard G, Misme H, Lagarce L, Lesavre M et al. Overview and guidelines of off-label use of methotrexate in ectopic pregnancy: report by CNGOF. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 205:105–9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.489.

234. Mullany K, Minneci M, Monjazebe R, C Coiado O. Overview of ectopic pregnancy diagnosis, management, and innovation. *Womens Health (Lond)* 2023; 19:17455057231160349. doi: 10.1177/17455057231160349.
235. Naveed AK, Anjum MU, Hassan A, Mahmood SN. Methotrexate versus expectant management in ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2022; 305(3):547–53. doi: 10.1007/s00404-021-06236-y.
236. Baggio S, Garzon S, Russo A, Ianniciello CQ, Santi L, Laganà AS et al. Fertility and reproductive outcome after tubal ectopic pregnancy: comparison among methotrexate, surgery and expectant management. *Arch Gynecol Obstet* 2021; 303(1):259–68. doi: 10.1007/s00404-020-05749-2.
237. Jurkovic D, Memtsa M, Sawyer E, Donaldson ANA, Jamil A, Schramm K et al. Single-dose systemic methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: a placebo-controlled randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49(2):171–6. doi: 10.1002/uog.17329.
238. Silva PM, Araujo Júnior E, Cecchino GN, Elito Júnior J, Camano L. Effectiveness of expectant management versus methotrexate in tubal ectopic pregnancy: a double-blind randomized trial. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291(4):939–43. doi: 10.1007/s00404-014-3513-0.
239. Mavrellos D, Nicks H, Jamil A, Hoo W, Jauniaux E, Jurkovic D. Efficacy and safety of a clinical protocol for expectant management of selected women diagnosed with a tubal ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42(1):102–7. doi: 10.1002/uog.12401.
240. Kirk E, van Calster B, Condous G, Papageorghiou AT, Gevaert O, van Huffel S et al. Ectopic pregnancy: using the hCG ratio to select women for expectant or medical management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90(3):264–72. doi: 10.1111/j.1600-0412.2010.01053.x.
241. Tsakiridis I, Giouleka S, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy: A Comparative Review of Major National Guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2020; 75(10):611–23. doi: 10.1097/ogx.0000000000000832.
242. N. Archer, O Barney. Investigation and Management of Pregnancy of Unknown Location and Tubal Ectopic Pregnancy: Guideline Register No: C17/2009 2004 [Stand: März 2021]. Verfügbar unter: <https://secure.library.leicestershospitals.nhs.uk/PAGL/Shared%20Documents/Ectopic%20Pregnancy%20UHL%20Gynaecology%20Guideline.pdf>.
243. Hartwell EA. Use of Rh immune globulin: ASCP practice parameter. *American Society of Clinical Pathologists. Am J Clin Pathol* 1998; 110(3):281–92. doi: 10.1093/ajcp/110.3.281.

244. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 181: Prevention of Rh D Alloimmunization. *Obstet Gynecol* 2017; 130(2):e57-e70. doi: 10.1097/AOG.0000000000002232.
245. Haas M de, Finning K, Massey E, Roberts DJ. Anti-D prophylaxis: past, present and future. *Transfus Med* 2014; 24(1):1–7. doi: 10.1111/tme.12099.
246. Mol F, van den Boogaard E, van Mello NM, van der Veen F, Mol BW, Ankum WM et al. Guideline adherence in ectopic pregnancy management. *Hum Reprod* 2011; 26(2):307–15. doi: 10.1093/humrep/deq329.
247. Laiyemo R, Etokowo G. Management of suspected ectopic pregnancy: An audit from East Kent NHS Hospital Trust. *J Obstet Gynaecol* 2008; 28(2):209–12. doi: 10.1080/01443610801912485.
248. Panelli DM, Phillips CH, Brady PC. Incidence, diagnosis and management of tubal and nontubal ectopic pregnancies: a review. *Fertil Res Pract* 2015; 1:15. doi: 10.1186/s40738-015-0008-z.
249. Capmas P, Bouyer J, Fernandez H. Treatment of ectopic pregnancies in 2014: new answers to some old questions. *Fertil Steril* 2014; 101(3):615–20. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.029.
250. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet* 2005; 366(9485):583–91. doi: 10.1016/s0140-6736(05)67103-6.
251. van Mello NM, Mol F, Verhoeve HR, van Wely M, Adriaanse AH, Boss EA et al. Methotrexate or expectant management in women with an ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location and low serum hCG concentrations? A randomized comparison. *Hum Reprod* 2013; 28(1):60–7. doi: 10.1093/humrep/des373.
252. Gemeinsamer Bundesausschuss. Off-Label-Use – Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten; 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/off-label-use/>.
253. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Expertengruppe Off-Label: Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs [Stand: 13.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsrelevante-Themen/Expertengruppe-Off-Label/_node.html.
254. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol* 2003; 101(4):778–84. doi: 10.1016/s0029-7844(02)03158-7.
255. Xiao C, Shi Q, Cheng Q, Xu J. Non-surgical management of tubal ectopic pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(50):e27851. doi: 10.1097/md.00000000000027851.

256. Cecchino GN, Araujo Júnior E, Elito Júnior J. Methotrexate for ectopic pregnancy: when and how. Arch Gynecol Obstet 2014; 290(3):417–23. doi: 10.1007/s00404-014-3266-9.
257. Europäische Kommission Brüssel. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 16.5.2018 betreffend die Zulassungen für Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „methotrexat“ gemäß Artikel 107e der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates.: Anlage 2a. Anhang II. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/P/SUSAS/m-r/methotrexat_beschluss_kommission_2a.pdf?__blob=publicationFile.
258. Blavier F, Cosyns S, Dony N, Faron G, Parra J, Gucciardo L. Perception and knowledge of early pregnancy assessment units among perinatal practitioners in Europe. Int J Gynaecol Obstet 2018; 143(3):289–99. doi: 10.1002/ijgo.12661.
259. Jones K, Pearce C. Organizing an acute gynaecology service: equipment, setup and a brief review of the likely conditions that are managed in the unit. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009; 23(4):427–38. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.12.008.
260. Quinto L, Ross ME, VanArendonk SH. Overview and Management of Tubal Ectopic Pregnancy. Journal of Gynecologic Surgery 2022; 38(3):180–4. doi: 10.1089/gyn.2022.0015.
261. Stock L, Milad M. Surgical management of ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2012; 55(2):448–54. doi: 10.1097/GRF.0b013e3182510a19.
262. Jurkovic D, Hackett E, Campbell S. Diagnosis and treatment of early cervical pregnancy: a review and a report of two cases treated conservatively. Ultrasound Obstet Gynecol 1996; 8(6):373–80. doi: 10.1046/j.1469-0705.1997.08060373.x.
263. Hosni MM, Herath RP, Mumtaz R. Diagnostic and therapeutic dilemmas of cervical ectopic pregnancy. Obstet Gynecol Surv 2014; 69(5):261–76. doi: 10.1097/OGX.0000000000000062.
264. Mori KH, Tavares BV, Yela DA, Baccaro LFC, Juliato CRT. Experiência de um serviço terciário no tratamento de mulheres com gravidez ectópica cervical. Rev Bras Ginecol Obstet 2022; 44(11):1014–20. doi: 10.1055/s-0042-1757954.
265. Benson CB, Doubilet PM. Strategies for conservative treatment of cervical ectopic pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 1996; 8(6):371–2. doi: 10.1046/j.1469-0705.1997.08060371.x.
266. Ushakov FB, Elchalal U, Aceman PJ, Schenker JG. Cervical pregnancy: past and future. Obstet Gynecol Surv 1997; 52(1):45–59. doi: 10.1097/00006254-199701000-00023.
267. Leziak M, Żak K, Frankowska K, Ziółkiewicz A, Perczyńska W, Abramiuk M et al. Future Perspectives of Ectopic Pregnancy Treatment-Review of Possible

- Pharmacological Methods. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(21). doi: 10.3390/ijerph192114230.
268. Kung FT, Chang SY. Efficacy of methotrexate treatment in viable and nonviable cervical pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(6):1438–44. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70389-3.
269. Ha J, Bae J-G. New paradigm for cervico-isthmic pregnancy: conservative management of cervico-isthmic pregnancy leading to successful deliveries. *Obstet Gynecol Sci* 2023; 66(2):94–9. doi: 10.5468/ogs.22252.
270. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Miller, R., Gyamfi-Bannerman, C., & Publications Committee. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #63: Cesarean scar ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 227(3):B9-B20. doi: 10.1016/j.ajog.2022.06.024.
271. Nijjar S, Jauniaux E, Jurkovic D. Definition and diagnosis of cesarean scar ectopic pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2023; 89:102360. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102360.
272. Jordans IPM, Verberkt C, Leeuw RA de, Bilardo CM, van den Bosch T, Bourne T et al. Definition and sonographic reporting system for Cesarean scar pregnancy in early gestation: modified Delphi method. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022; 59(4):437–49. doi: 10.1002/uog.24815.
273. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. Unforeseen consequences of the increasing rate of cesarean deliveries: early placenta accreta and cesarean scar pregnancy. A review. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(1):14–29. doi: 10.1016/j.ajog.2012.03.007.
274. Kaelin Agten A, Jurkovic D, Timor-Tritsch I, Jones N, Johnson S, Monteagudo A et al. First-trimester cesarean scar pregnancy: a comparative analysis of treatment options from the international registry. *Am J Obstet Gynecol* 2024; 230(6):669.e1-669.e19. doi: 10.1016/j.ajog.2023.10.028.
275. Malinowski A, Bates SK. Semantics and pitfalls in the diagnosis of cornual/interstitial pregnancy. *Fertil Steril* 2006; 86(6):1764.e11-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.03.073.
276. Baltarowich OH. The Term "Cornual Pregnancy" Should Be Abandoned. *J Ultrasound Med* 2017; 36(6):1081–7. doi: 10.1002/jum.14207.
277. Grant A, Murji A, Atri M. Can the Presence of a Surrounding Endometrium Differentiate Eccentrically Located Intrauterine Pregnancy from Interstitial Ectopic Pregnancy? *J Obstet Gynaecol Can* 2017; 39(8):627–34. doi: 10.1016/j.jogc.2017.03.087.
278. ESHRE working group on Ectopic Pregnancy, Kirk E, Ankum P, Jakab A, Le Clef N, Ludwin A et al. Terminology for describing normally sited and ectopic

- pregnancies on ultrasound: ESHRE recommendations for good practice. *Hum Reprod Open* 2020; 2020(4):hoaa055. doi: 10.1093/hropen/hoaa055.
279. Blancafort C, Graupera B, Pascual MÀ, Hereter L, Browne JL, Cusidó MT. Diagnosis and laparoscopic management of a rudimentary horn pregnancy: Role of three-dimensional ultrasound. *J Clin Ultrasound* 2017; 45(2):112–5. doi: 10.1002/jcu.22393.
280. Walker C, Collins L, Pham A, George J, Johnson S. Avoiding the fatal misdiagnosis of pregnancy in a noncommunicating rudimentary horn using 3D transvaginal ultrasound. *J Clin Ultrasound* 2020; 48(9):553–6. doi: 10.1002/jcu.22836.
281. Dhanawat J, Pape J, Stuhlmann-Laeisz C, Maass N, Freytag D, Gitas G et al. Ectopic pregnancy in noncommunicating horn of unicornuate uterus: 3D-ultrasound and primary laparoscopic management. *Clin Case Rep* 2021; 9(5). doi: 10.1002/ccr3.4261.
282. Nahum GG. Rudimentary uterine horn pregnancy. The 20th-century worldwide experience of 588 cases. *J Reprod Med* 2002; 47(2):151–63.
283. Reichman D, Laufer MR, Robinson BK. Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review. *Fertil Steril* 2009; 91(5):1886–94. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.163.
284. Tellum T, Bracco B, Braud LV de, Knez J, Ashton-Barnett R, Amin T et al. Reproductive outcome in 326 women with unicornuate uterus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023; 61(1):99–108. doi: 10.1002/uog.26073.
285. Nahum GG. Uterine anomalies. How common are they, and what is their distribution among subtypes? *J Reprod Med* 1998; 43(10):877–87.
286. Isono W, Tsuchiya A, Honda M, Saito A, Tsuchiya H, Matsuyama R et al. Successful Management of a Noncommunicating Rudimentary Uterine Horn Pregnancy by Laparoscopic Surgery: A Case Report and Literature Review. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2022; 11(1):7–16. doi: 10.4103/GMIT.GMIT_157_20.
287. Parker BM, Gupta AK, Lympieropoulos A, Parker J. Methotrexate for Cornual Ectopic Pregnancy. *Cureus* 2020; 12(8):e9642. doi: 10.7759/cureus.9642.
288. Loukopoulos T, Zikopoulos A, Mastora E, Galani A, Stavros S, Kolibianakis E. Multidose methotrexate treatment of cornual pregnancy after in vitro fertilization: Two case reports. *Case Rep Womens Health* 2021; 33. doi: 10.1016/j.crwh.2021.e00376.
289. Edelman AB, Jensen JT, Lee DM, Nichols MD. Successful medical abortion of a pregnancy within a noncommunicating rudimentary uterine horn. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(3):886–7. doi: 10.1067/s0002-9378(03)00121-2.

290. Rodrigues Â, Neves AR, Castro MG, Branco M, Geraldles F, Águas F. Successful management of a rudimentary uterine horn ectopic pregnancy by combining methotrexate and surgery: A case report. *Case Rep Womens Health* 2019; 24:e00158. doi: 10.1016/j.crwh.2019.e00158.
291. Ueda M, Ota K, Takahashi T, Suzuki S, Suzuki D, Kyojuka H et al. Successful pregnancy and term delivery after treatment of unicornuate uterus with non-communicating rudimentary horn pregnancy with local methotrexate injection followed by laparoscopic resection: a case report and literature review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021; 21(1):715. doi: 10.1186/s12884-021-04195-5.
292. Finlinson AR, Bollig KJ, Schust DJ. Differentiating pregnancies near the uterotubal junction (angular, cornual, and interstitial): a review and recommendations. *Fertil Res Pract* 2020; 6. doi: 10.1186/s40738-020-00077-0.
293. Moawad NS, Mahajan ST, Moniz MH, Taylor SE, Hurd WW. Current diagnosis and treatment of interstitial pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(1):15–29. doi: 10.1016/j.ajog.2009.07.054.
294. Brincat M, Bryant-Smith A, Holland TK. The diagnosis and management of interstitial ectopic pregnancies: a review. *Gynecol Surg* 2019; 16(1). doi: 10.1186/s10397-018-1054-4.
295. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Matera C, Veit CR. Sonographic evolution of cornual pregnancies treated without surgery. *Obstet Gynecol* 1992; 79(6):1044–9.
296. Ackerman TE, Levi CS, Dashefsky SM, Holt SC, Lindsay DJ. Interstitial line: sonographic finding in interstitial (cornual) ectopic pregnancy. *Radiology* 1993; 189(1):83–7. doi: 10.1148/radiology.189.1.8372223.
297. Cassik P, Ofili-Yebovi D, Yazbek J, Lee C, Elson J, Jurkovic D. Factors influencing the success of conservative treatment of interstitial pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26(3):279–82. doi: 10.1002/uog.1961.
298. Poon LCY, Emmanuel E, Ross JA, Johns J. How feasible is expectant management of interstitial ectopic pregnancy? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43(3):317–21. doi: 10.1002/uog.12565.
299. Nagayama S, Takahashi H, Tozawa S, Narumi R, Usui R, Ohkuchi A et al. Interstitial Pregnancy in the Third Trimester with Severe Preeclampsia: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Obstet Gynecol* 2020; 2020. doi: 10.1155/2020/9408501.
300. Tanaka Y, Mimura K, Kanagawa T, Nakayama M, Matsuzaki S, Kinugasa-Taniguchi Y et al. Interstitial pregnancy resulting in a viable infant coexistent with massive perivillous fibrin deposition: a case report and literature review. *AJP Rep* 2014; 4(1):29–32. doi: 10.1055/s-0034-1370354.

301. Tanaka K, Baartz D, Khoo SK. Management of interstitial ectopic pregnancy with intravenous methotrexate: An extended study of a standardised regimen. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015; 55(2):176–80. doi: 10.1111/ajo.12315.
302. Ben-David A, Meyer R, Mohr-Sasson A, Mashiach R. Nonsurgical Management of Interstitial Pregnancies: Feasibility and Predictors of Treatment Failure. *J Minim Invasive Gynecol* 2020; 27(3):625–32. doi: 10.1016/j.jmig.2019.06.008.
303. Marchand G, Taher Masoud A, Sainz K, Azadi A, Ware K, Vallejo J et al. A systematic review and meta-analysis of laparotomy compared with laparoscopic management of interstitial pregnancy. *Facts Views Vis Obgyn* 2020; 12(4):299–308.
304. Lee M-H, Im S-Y, Kim M-K, Shin S-Y, Park WI. Comparison of Laparoscopic Cornual Resection and Cornuotomy for Interstitial Pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol* 2017; 24(3):397–401. doi: 10.1016/j.jmig.2016.11.016.
305. Cucinella G, Calagna G, Rotolo S, Granese R, Saitta S, Tonni G et al. Interstitial pregnancy: a 'road map' of surgical treatment based on a systematic review of the literature. *Gynecol Obstet Invest* 2014; 78(3):141–9. doi: 10.1159/000364869.
306. Fritz RB, Rosenblum N, Gaither K, Sherman A, McCalla A. Successful Laparoscopically Assisted Transcervical Suction Evacuation of Interstitial Pregnancy following Failed Methotrexate Injection in a Community Hospital Setting. *Case Rep Obstet Gynecol* 2014; 2014:695293. doi: 10.1155/2014/695293.
307. Alkatout I, Stuhlmann-Laeisz C, Mettler L, Jonat W, Schollmeyer T. Organ-preserving management of ovarian pregnancies by laparoscopic approach. *Fertil Steril* 2011; 95(8):2467–70.e1-2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.060.
308. Sommer J, Marzotko F, Wagner F, Hecker J. Besondere Formen ektopischer Schwangerschaften. *Zentralbl Gynakol* 1985; 107(7):393–402.
309. Huang Y, Huang Q, Liu J, Guo M, Liu Y, Lai D. Concurrent Ovarian and Tubal Ectopic Pregnancy After IVF-ET: Case Report and Literature Review. *Front Physiol* 2022; 13:850180. doi: 10.3389/fphys.2022.850180.
310. Shao M, Wang X, Zhou X. Case Report: Ovarian pregnancy, a rare but lethal condition: An analysis of 112 cases. *Front Surg* 2023; 10:1062228. doi: 10.3389/fsurg.2023.1062228.
311. Alkatout I, Honemeyer U, Strauss A, Tinelli A, Malvasi A, Jonat W et al. Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2013; 68(8):571–81. doi: 10.1097/OGX.0b013e31829cdeb.
312. Almahloul Z, Amro B, Nagshabandi Z, Alkiumi I, Hakim Z, Wattiez A et al. Ovarian Pregnancy: 2 Case Reports and a Systematic Review. *J Clin Med* 2023; 12(3). doi: 10.3390/jcm12031138.

313. Sergent F, Mauger-Tinlot F, Gravier A, Verspyck E, Marpeau L. Grossesses ovariennes: réévaluation des critères diagnostiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (Paris) 2002; 31(8):741–6.
314. Alkatout I, Mettler L. *Practical Manual for Laparoscopic and Hysteroscopic Gynecological Surgery*. 3. Aufl.: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2019. ISBN 9789352701940.
315. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *CMAJ* 2005; 173(8):905–12. doi: 10.1503/cmaj.050222.
316. van Coevering RJ, Fisher JE. Laparoscopic management of ovarian pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 1988; 33(9):774–6.
317. Eisner SM, Ebert AD, David M. Rare Ectopic Pregnancies - A Literature Review for the Period 2007 - 2019 on Locations Outside the Uterus and Fallopian Tubes. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2020; 80(7):686–701. doi: 10.1055/a-1181-8641.
318. Rohilla M, Joshi B, Jain V, Neetimala, Gainer S. Advanced abdominal pregnancy: a search for consensus. Review of literature along with case report. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 298(1):1–8. doi: 10.1007/s00404-018-4743-3.
319. Sib SR, Ouédraogo I, Sanogo M, Kiemtoré S, Sawadogo YA, Zamané H et al. A full term abdominal pregnancy with an isthmic tubal implantation of the placenta. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18(1):448. doi: 10.1186/s12884-018-2071-z.
320. Gerli S, Rossetti D, Baiocchi G, Clerici G, Unfer V, Di Renzo GC. Early ultrasonographic diagnosis and laparoscopic treatment of abdominal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113(1):103–5. doi: 10.1016/S0301-2115(03)00366-X.
321. Berth H, Puschmann A-K, Dinkel A, Balck F. Trauma Fehlgeburt-- Einflussfaktoren auf das Angsterleben nach dem frühen Verlust eines Kindes. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2009; 59(8):314–20. doi: 10.1055/s-2008-1067540.
322. Mendes DCG, Fonseca A, Cameirão MS. The psychological impact of Early Pregnancy Loss in Portugal: incidence and the effect on psychological morbidity. *Front Public Health* 2023; 11. doi: 10.3389/fpubh.2023.1188060.
323. Robinson GE. Pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28(1):169–78. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2013.08.012.
324. Farren J, Mitchell-Jones N, Verbakel JY, Timmerman D, Jalmbant M, Bourne T. The psychological impact of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update* 2018; 24(6):731–49. doi: 10.1093/humupd/dmy025.
325. Farren J, Jalmbant M, Falconieri N, Mitchell-Jones N, Bobdiwala S, Al-Memar M et al. Posttraumatic stress, anxiety and depression following miscarriage and ectopic pregnancy: a multicenter, prospective, cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222(4):367.e1-367.e22. doi: 10.1016/j.ajog.2019.10.102.

326. deMontigny F, Verdon C, Meunier S, Gervais C, Côté I. Protective and risk factors for women's mental health after a spontaneous abortion. *Rev Lat Am Enfermagem* 2020; 28:e3350. doi: 10.1590/1518-8345.3382.3350.
327. San Lazaro Campillo I, Meaney S, McNamara K, O'Donoghue K. Psychological and support interventions to reduce levels of stress, anxiety or depression on women's subsequent pregnancy with a history of miscarriage: an empty systematic review. *BMJ Open* 2017; 7(9). doi: 10.1136/bmjopen-2017-017802.
328. Boryri T, Navidian A, Zehi FH. Assessing the effect of self-care education on anxiety and depression among pregnant women with a history of spontaneous abortion. *J Educ Health Promot* 2020; 9:347. doi: 10.4103/jehp.jehp_465_20.
329. Nynas J, Narang P, Kolikonda MK, Lippmann S. Depression and Anxiety Following Early Pregnancy Loss: Recommendations for Primary Care Providers. *Prim Care Companion CNS Disord* 2015; 17(1). doi: 10.4088/PCC.14r01721.
330. Ho AL, Hernandez A, Robb JM, Zeszutek S, Luong S, Okada E et al. Spontaneous Miscarriage Management Experience: A Systematic Review. *Cureus* 2022; 14(4):e24269. doi: 10.7759/cureus.24269.
331. Deutschsprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie e.V. S2k-Leitlinie Diagnostik und Behandlung von akuten Folgen psychischer Traumatisierung: Registernummer 051 - 027 2019; (2.0):Abschnitt 1. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/051-027>.
332. Galeotti M, Mitchell G, Tomlinson M, Aventin Á. Factors affecting the emotional wellbeing of women and men who experience miscarriage in hospital settings: a scoping review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022; 22(1):270. doi: 10.1186/s12884-022-04585-3.
333. Iwanowicz-Palus G, Mróz M, Bień A, Jurek K. Social support and subjective assessment of psychophysical condition, health, and satisfaction with quality of life among women after pregnancy loss. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021; 21(1):750. doi: 10.1186/s12884-021-04093-w.
334. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. S2k-Leitlinie "Notfallpsychiatrie": AWMF Registernummer 038-023 2019:Abschnitte 3.1.1; 5.11. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-023>.
335. Wischmann T. Psychologische Aspekte bei Frühabort. *Gynäkologe* 2018; 51(4):319–25. doi: 10.1007/s00129-017-4180-6.
336. Mergl R, Quatz SM, Edeler L-M, Allgaier A-K. Grief in women with previous miscarriage or stillbirth: a systematic review of cross-sectional and longitudinal prospective studies. *Eur J Psychotraumatol* 2022; 13(2):2108578. doi: 10.1080/2008066.2022.2108578.

337. Steinig J, Kersting A. Anhaltende komplexe Trauerreaktion – ein neues Krankheitsbild? *PSYCH* up2date 2015; 9(05):281–95. doi: 10.1055/s-0041-102927.
338. Kersting A, Wagner B. Complicated grief after perinatal loss. *Dialogues Clin Neurosci* 2012; 14(2):187–94. doi: 10.31887/DCNS.2012.14.2/akersting.
339. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten: AWMF Registernummer 015 - 050; (5.1). Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-050>.
340. Kong GWS, Lok IH, Yiu AKW, Hui ASY, Lai BPY, Chung TKH. Clinical and psychological impact after surgical, medical or expectant management of first-trimester miscarriage--a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013; 53(2):170–7. doi: 10.1111/ajo.12064.
341. Farren J, Jalbrant M, Ameye L, Joash K, Mitchell-Jones N, Tapp S et al. Post-traumatic stress, anxiety and depression following miscarriage or ectopic pregnancy: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2016; 6(11):e011864. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011864.
342. Jia L, Li W, Liu Y, Wang L. Psychologic Sequelae in Early Pregnancy Complications. *Int J Womens Health* 2023; 15:51–7. doi: 10.2147/IJWH.S382677.
343. Jacob L, Kalder M, Kostev K. Risk factors for ectopic pregnancy in Germany: a retrospective study of 100,197 patients. *Ger Med Sci* 2017; 15:Doc19. doi: 10.3205/000260.
344. Nakić Radoš S, Soljačić Vraneš H, Tomić J, Kuna K. Infertility-related stress and sexual satisfaction: a dyadic approach. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2022; 43(1):18–25. doi: 10.1080/0167482X.2020.1752658.
345. Lacombe-Duncan A, Andalibi N, Roosevelt L, Weinstein-Levey E. Minority stress theory applied to conception, pregnancy, and pregnancy loss: A qualitative study examining LGBTQ+ people's experiences. *PLoS One* 2022; 17(7). doi: 10.1371/journal.pone.0271945.
346. Peel E. Pregnancy loss in lesbian and bisexual women: an online survey of experiences. *Hum Reprod* 2009; 25(3):721–7. doi: 10.1093/humrep/dep441.
347. Wendołowska A, Kiełek-Rataj E, Kalus A, Czyżowska D. Perceived Partner's Self-Control and Social Support Effects on Relationship Satisfaction in Couples Experiencing Infertility or Miscarriage: Dyadic Analyses. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(4). doi: 10.3390/ijerph19041970.
348. Kuhlmann E, Scharli P, Schick M, Ditzen B, Langer L, Strowitzki T et al. The Posttraumatic Impact of Recurrent Pregnancy Loss in Both Women and Men. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2023; 83(1):88–96. doi: 10.1055/a-1916-9180.

349. Donovan KA, Grassi L, McGinty HL, Jacobsen PB. Validation of the distress thermometer worldwide: state of the science. *Psychooncology* 2014; 23(3):241–50. doi: 10.1002/pon.3430.
350. Jørgensen ML, Prinds C, Mørk S, Hvidtjørn D. Stillbirth - transitions and rituals when birth brings death: Data from a danish national cohort seen through an anthropological lens. *Scand J Caring Sci* 2022; 36(1):100–8. doi: 10.1111/scs.12967.
351. Setubal MSV, Antonio MÂRGM, Amaral EM, Boulet J. Aprimoramento das habilidades de residentes em perinatologia para comunicar más notícias: um estudo de intervenção randomizado. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2018; 40(3):137–46. doi: 10.1055/s-0037-1621741.
352. Tseng Y-F, Hsu M-T, Hsieh Y-T, Cheng H-R. The meaning of rituals after a stillbirth: A qualitative study of mothers with a stillborn baby. *J Clin Nurs* 2018; 27(5-6):1134–42. doi: 10.1111/jocn.14142.