



**HTA Austria**  
Austrian Institute for  
Health Technology Assessment  
GmbH

# iv Immunglobuline (IgVena)

---

bei wiederholtem IVF-Implantationsversagen  
und/oder bei wiederholten Spontanaborten

## Projektteam

Projektleitung: Dr. Reinhard Jeindl  
Projektbearbeitung: Dr. Reinhard Jeindl  
Mag. Sabine Ettinger, MSc

## Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, MA  
Visualisierungen: DI Smiljana Blagojevic  
Interne Begutachtung: PD Dr. Claudia Wild

**Korrespondenz:** [reinhard.jeindl@aihta.at](mailto:reinhard.jeindl@aihta.at)

## Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Jeindl R, Ettinger S. iv Immunglobuline (IgVena) bei wiederholtem In-vitro-Fertilisation-Implantationsversagen und/oder bei wiederholten Spontanaborten. HTA-Informationdienst Rapid Review Nr.: 001, 2023. Wien: HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH.

## Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) bestehen.

© 2023 AIHTA – Alle Rechte vorbehalten

## IMPRESSUM

### Medieninhaber und Herausgeber:

HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH  
Garnisongasse 7/Top20 | 1090 Wien – Österreich  
<https://www.aihta.at/>

### Für den Inhalt verantwortlich:

Priv.-Doz. Dr. phil. Claudia Wild, Geschäftsführung

Die **HTA-Informationdienst Rapid Reviews** dienen der Veröffentlichung der Ergebnisse zu Anfragen von österreichischen Sozialversicherungen.

Die **HTA-Informationdienst Rapid Reviews** werden über den Dokumentenserver „<https://eprints.aihta.at/view/types/his.html>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt.

HTA-Informationdienst Rapid Review Nr.: 001;

© 2023 AIHTA – Alle Rechte vorbehalten

# Inhalt

Inhalt.....	3
1 Visualisierung der Ergebnisse .....	5
2 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	7
Hintergrund und Fragestellung.....	7
Ergebnisse .....	8
Laufende Studien.....	14
Diskussion .....	14
Schlussfolgerung.....	15
3 Anhang.....	17
Literatúrauswahl.....	17
Risk of Bias Bewertung der eingeschlossenen systematischen Reviews.....	18
Suchstrategie.....	22
Suchstrategie Studienregister.....	26
4 Literatur.....	27

## Abbildungsverzeichnis

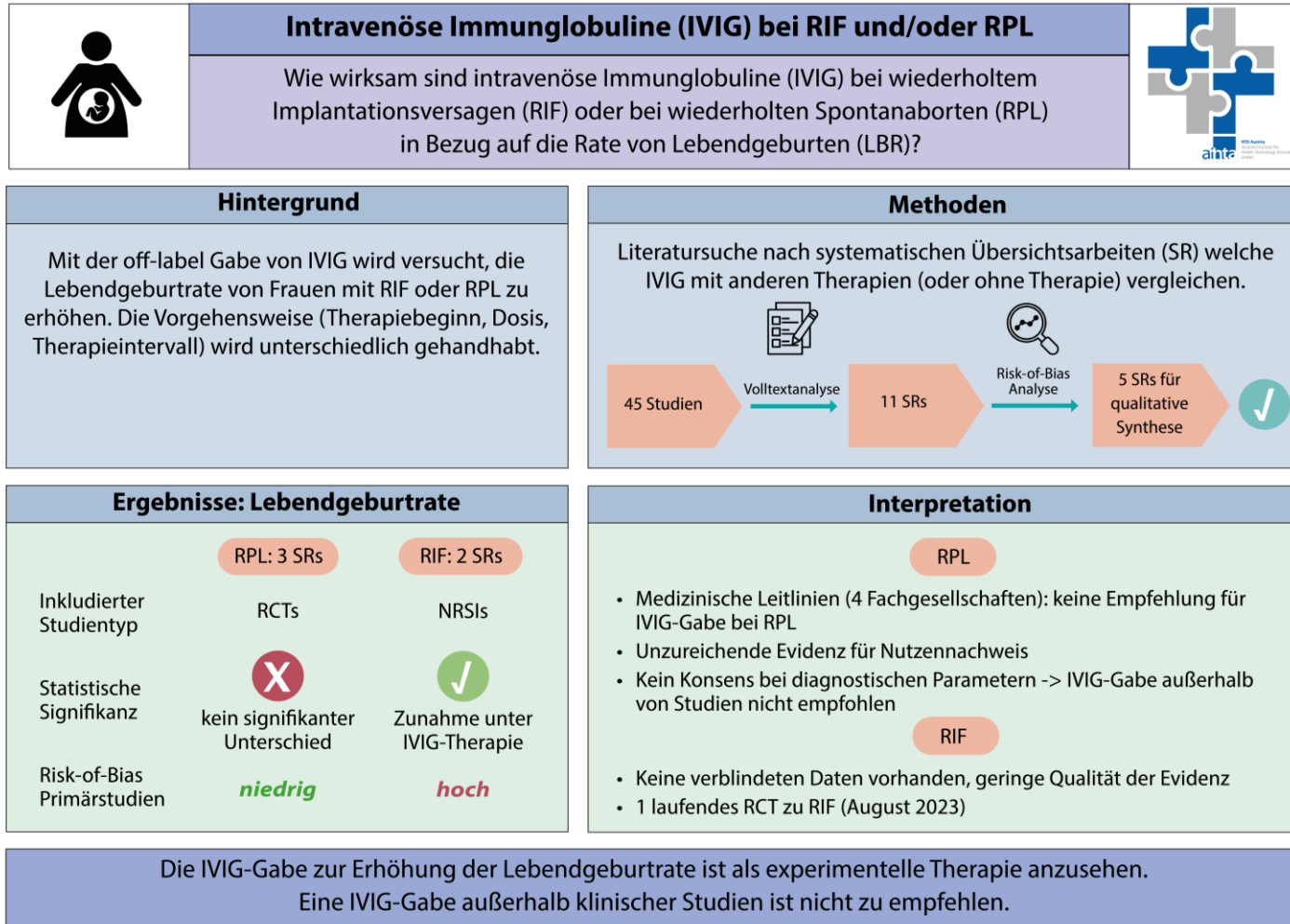
Abbildung 1-1: Intravenöse Immunglobuline bei wiederholtes Implantationsversagen und/oder wiederholtes Spontanaborte.....	5
Abbildung 3-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagramm).....	17
Abbildung 3-2: IVIG Studie in EUDraCT.....	26

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1: Systematische Reviews und Metaanalysen zu IVIG bei wiederholtem Schwangerschaftsverlust.....	10
Tabelle 2-2: Systematische Reviews und Metaanalysen zu IVIG bei wiederholtem IVF/ICSI Versagen...11	
Tabelle 2-3: Medizinische Leitlinien zu IVIG bei wiederholtem Schwangerschaftsverlust .....	12
Tabelle 3-1: Risk of Bias Assessment of Systematic Reviews with AMSTAR-2 .....	18



# 1 Visualisierung der Ergebnisse



IVIg – intravenöse Immunglobuline; LBR – Lebendgeburt rate (engl. live birth rate); NRSI – nicht randomisierte Studien zu Interventionen; RCT – randomisiert kontrollierte Studie (engl. randomised controlled trial); RIF – wiederholtes Implantationsversagen (engl. recurrent implantation failure); RPL – wiederholte Spontanaborte (engl. recurrent pregnancy loss); SR – systematische Übersichtsarbeit (engl. systematic review)

Abbildung 1-1: Intravenöse Immunglobuline bei wiederholtes Implantationsversagen und/oder wiederholtes Spontanaborte



## 2 Zusammenfassung der Ergebnisse

### Hintergrund und Fragestellung

Wiederholtes In-Vitro-Fertilisation (IVF) - Implantationsversagen (*engl. recurrent implantation failure, RIF*) durch Einnistungsversagen oder wiederholte Spontanaborte/ Schwangerschaftsverlust (*engl. recurrent pregnancy loss, recurrent spontaneous abortion, RPL*) können unterschiedliche Ursachen haben. Dazu zählen genetische, organische, funktionelle oder immunologische Ursachen. Wiederholte Schwangerschaftsverluste lassen sich in eine primäre und in eine sekundäre Form einteilen: die primäre RPL bezeichnet Schwangerschaftsverlust bei Frauen, die nie eine Lebendgeburt hatten. Im Gegensatz dazu ist eine sekundäre RPL definiert als Schwangerschaftsverlust bei Frauen, die zuvor bereits eine Lebendgeburt hatten [1].

Nach einer immunologischen Differentialdiagnostik [2, 3] kommen bei diagnostizierter Immundefizienz verschiedene Arzneimittel zur aktiven oder passiven Immunmodulation zum Einsatz. Laut S2 Leitlinie der Deutschen/Österreichischen/Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe zur „Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten“ [2] weisen aktuelle Publikationen darauf hin, dass viele Therapiestudien bei Patientinnen mit idiopathischem RPL ohne vorausgegangene spezifische immunologische Diagnostik erfolgen. Die intravenöse Applikation von Immunglobulinen (IVIG, IgVena) kommt – als off-label Anwendung – in der passiven Immuntherapie zum Einsatz. Die Vorgehensweise (Therapiebeginn, Dosis, Therapieintervall) wird unterschiedlich gehandhabt. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie anaphylaktische Reaktionen oder Infektionstransmission sind möglich.

Der Rapid Review soll folgende Fragen beantworten:

- Wie wirksam sind IVIG bei wiederholtem Implantationsversagen (RIF) oder bei wiederholten Spontanaborten/ Schwangerschaftsverlust (RPL) in Bezug auf die Rate von Lebendgeburten (LBR)?

**IVIG werden zur passiven Immunmodulation bei RIF und RPL off-label eingesetzt**

**off-label Anwendung mit unterschiedlich gehandhabter Vorgehensweise**

**Frage: Evidenz zur Wirksamkeit bezgl. LBR?**

<b>P</b>	Frauen mit <ul style="list-style-type: none"> <li>■ wiederholtem Implantationsversagen (RIF),</li> <li>■ wiederholten Spontanaborten/ Schwangerschaftsverlust (RPL)</li> </ul>
<b>I</b>	Intravenöse Immunglobuline (IVIG)
<b>C</b>	Keine Andere Therapie-Regime
<b>O</b>	Rate der Lebendgeburten (LBR)
<b>S</b>	Systematische Übersichtsarbeiten (absteigende Priorität) basierend auf <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs),</li> <li>■ prospektiven Kohortenstudien mit/ohne Kontrollgruppen,</li> <li>■ jeglichem Studiendesign</li> </ul> Ausschluss: Primärstudien

**systematische Suche  
in 4 Datenbanken und  
3 Studienregistern**

**iteratives Vorgehen bei  
Literaturauswahl:**

**rezente systematische  
Übersichtsarbeiten  
von hoher Qualität:**

**AMSTAR-2 RoB-  
Bewertung**

**Auswahl von 5  
systematischen  
Übersichtsarbeiten für  
Evidenzsynthese**

Um relevante Studien zu finden, wurde am 31. August 2022 eine systematische Suche in folgenden vier Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE via Ovid
- Cochrane Library
- Epistemonikos
- INAHTA Database

Zusätzliche wurde am 01. September 2022 nach derzeit laufenden klinischen Studien in folgenden drei Studienregistern gesucht:

- ClinicalTrials.gov
- WHO ICTRP
- EU Clinical Trials (EUdraCT)

Die Literaturauswahl erfolgte in Rayyan durch zwei Wissenschaftler (CW, RJ) und orientierte sich an der best-verfügbaren und rezentesten Literatur. In einem iterativen Prozess wurden zunächst alle systematischen Übersichtsarbeiten zu den 2 Fragestellungen (RIF, RPL und RIF+ RPL) gesucht und mit AMSTAR-2 [4] von zwei Wissenschaftlern (CW, RJ) auf Biasrisiken bewertet, um letztendlich fünf systematische Arbeiten für die Ergebnisdarstellung auszuwerten.

## Ergebnisse

**von 11 identifizierten  
Übersichtsarbeiten  
wurden die  
5 rezentesten und  
die best-verfügbare  
Evidenz ausgewählt**

**wiederholter  
Schwangerschafts-  
verlust: keine sign.  
Effekte bez.**

**Lebendgeburten  
(RCTs)**

**Einnistungsversagen  
nach IVF:  
Zunahme der  
Lebendgeburten  
unter IVIG**

**Beobachtungsstudien  
mit hohem  
Verzerrungsrisiko**

**keine der 5  
Übersichtsarbeiten  
empfiehlt IVIG  
außerhalb von Studien**

Es konnten zahlreiche systematische Übersichtsarbeiten (n=11 [5-16]) mit sehr unterschiedlichen Einschlusskriterien (nur RCTs, jegliche klinische Studie mit retrospektiven wie prospektiven Studiendesigns) zu den beiden Fragestellungen einzeln oder gemeinsam (RIF, RPL, RIF+RPL= RRF, *recurrent reproductive failure*) identifiziert werden, von denen – nach einer Bewertung des Verzerrungsrisikos – sechs systematische Übersichtsarbeiten aufgrund kritisch niedrig eingestufte Qualität von der Analyse ausgeschlossen wurden [5-7, 11, 15, 16]. Die folgenden fünf systematischen Übersichtsarbeiten wurden als rezenteste und best-verfügbare Evidenz mit niedrig eingestufte Qualität (n=3)[12-14] und hoch eingestufte Qualität (n=2)[8, 9] ausgewählt.

- Zu wiederholten Spontanaborten/ Schwangerschaftsverlust: Drei Übersichtsarbeiten mit Metaanalysen [9, 12, 14], basierend auf RCTs mit niedrigem Verzerrungsrisiko, kommen zu dem Schluss, dass es mit der IVIG-Behandlung *keine* signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe gibt, d.h. keine Wirksamkeit bezüglich Lebendgeburten nachgewiesen werden konnte (vgl. Tabelle 2-1).
- Zu Einnistungsversagen nach IVF-Implantation: Zwei Übersichtsarbeiten mit Metaanalysen [8, 13], ausschließlich basierend auf retrospektiven wie prospektiven Beobachtungsstudien mit [historischen] Kontrollgruppen (wobei zweite Übersichtsarbeit auch Studien zu wiederholten Spontanaborten einschloss), die mit hohem Verzerrungsrisiko eingeschätzt wurden, fand eine Zunahme der Lebendgeburten unter IVIG-Therapie. Aufgrund der niedrigen Qualität der Evidenz für diese Indikation wird in beiden Übersichtsarbeiten der Bedarf an RCTs mit ausreichender Studienpopulation hervorgehoben (vgl. Tabelle 2-2).



- IVIG wird von keiner der fünf Autorengruppen außerhalb von klinischen Studien in den beiden Indikationen empfohlen.

Darüber hinaus wurden medizinische Leitlinien von vier Fachgesellschaften identifiziert (vgl. Tabelle 2-3):

- Deutsche/Österreichische/Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG/OEGGG/SGGG),
- European Society of Human Reproduction and Embryology,
- American Society for Reproductive Medicine,
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.

Laut der Leitlinie der DGGG/OEGGG/SGGG versuchen neuere Studien, das Patientinnenkollektiv, welches von Immunglobulinen profitieren könnte, anhand von Untersuchungen zur Konzentration oder Funktion der peripheren natürlichen Killerzellen (pNK) und uterinen natürlichen Killerzellen (uNK), und ggf. weiterer Immunparameter einzugrenzen. Allerdings besteht derzeit kein Konsens, welche Immunparameter eine klare Indikationsstellung zulassen, sodass keine Empfehlung für die Anwendung von Immunglobulinen bei wiederholtem Schwangerschaftsverlust gegeben werden kann. Die Leitlinien der drei weiteren Fachgesellschaften sprechen sich ebenso gegen die Gabe von IVIG bei wiederholtem Schwangerschaftsverlust aus [2, 3, 17-19].

**medizinische Leitlinien von 4**

**Fachgesellschaften:**

**keine Empfehlung für IVIG-Gabe**

**kein Konsens bei Immunparametern für Indikationsstellung**

Tabelle 2-1: Systematische Reviews und Metaanalysen zu IVIG bei wiederholtem Schwangerschaftsverlust

Autor/ Jahr	Wong 2014 [9]	Wang 2016 [12]	Christiansen 2019 [14] Update von Egerup 2015 [10]
Indikation	RPL	RPL	RPL
Eingeschlossene Studien N Pts. (I vs. C)	8 RCTs (1991-2002) 159 vs. 144  ITT: 4 RCTs (1994-2002) ITT: 141 vs. 138	11 RCTs (1994-2015)  297 vs. 285	13 RCTs (1994-2015)  325 vs. 312
Auflistung der eingeschlossenen Primärstudien	Cauchi 1991 German RSA/IVIG 1994 Christiansen 1995 Coulam 1995 Perino 1997 Stephenson 1998 Jablonowska 1999 Christiansen 2002  ITT: German RSA/IVIG 1994 Coulam 1995 Stephenson 1998 Christiansen 2002	German RSA/IVIG 1994 Christiansen 1995 Coulam 1995 Perino 1997 Stephenson 1998 Jablonowska 1999 Christiansen 2002 Stephenson 2010 Christiansen 2014 Liu and Chen 2010 Lin and Li 2015	German RSA/IVIG 1994 Christiansen 1995 Coulam 1995 Perino 1997 Stephenson 1998 Jablonowska 1999 Christiansen 2002 Mahmoud 2002 Triolo 2003 Stephenson 2010 Christiansen 2014 Liu and Chen 2010 Lin and Li 2015
Ergebnisse der Metaanalyse	LBR: OR 0.98 (0.61 – 1.58), 95% CI ITT LBR: OR 1.18 (0.72-1.93), 95% CI	LBR: RR 1.25 (1.0 – 1.56), p = 0.05 FEM	LBR: RR 1.20 (1.0-1.37), p= 0.004 FEM LBR: RR 1.17 (0.95 -1.44), p=0.14 REM
Schlussfolgerung der Autoren	<b>Neither immunization with paternal leukocytes nor treatment with intravenous immunoglobulin (IVIG) improve the live birth rate in women with unexplained recurrent miscarriage.</b> Both are expensive and have potential serious side effects. Moreover, women should be spared the pain and grief associated with false expectations that an ineffective treatment might work. <b>These therapies should no longer be offered as treatment for unexplained recurrent pregnancy loss.</b> Furthermore, immunological laboratory tests, which have been previously advocated as justification for immunotherapies, have no predictive value for pregnancy success and should be abandoned.	Subgroup analysis showed that the live birth rate in primary (RR = 0.88, 95% CI 0.71 to 1.07) and secondary (RR = 1.26, 95% CI 0.99 to 1.61) RSA patients was <b>not significantly different between the IVIG and placebo groups.</b> Live birth rate was significantly different when IVIG was administered before conception (RR = 1.67, 95% CI 1.30 to 2.14, P < 0.0001) but not after implantation (RR = 1.10, 95% CI 0.93 to 1.29). <b>Evidence is insufficient to support the beneficial effects of IVIG on an unexplained RSA.</b> Further high quality studies are needed to elucidate the effectiveness of IVIG.	In the meta-analyses of all RCTs performing no sensitivity analyses, the therapeutic benefit of IVIG in the prevention of RPL is <b>non-significant.</b> Our subgroup analyses suggested that women with secondary RPL may potentially be more responsive to IVIG when compared to women with primary RPL. Furthermore, initiating IVIG before conception seems to increase the live birth rate whereas no or only weak effects can be found.

Legende: FEM – Fixed effects method, ITT – Intention-To-Treat Analyse, LBR – Live birth rate, RCT – randomized controlled trial, REM – Random effects method, RPL – recurrent pregnancy loss, RR – relative risk, RSA – recurrent spontaneous abortion

Tabelle 2-2: Systematische Reviews und Metaanalysen zu IVIG bei wiederholtem IVF/ICSI Versagen

Autor/ Jahr	Polanski 2014 [8]	Abdolmohammadi-Vahid 2019 [13]
Indikation	RIF+RPL	RIF
Eingeschlossene Studien N Pts. (I vs. C)	2 nRCTs (Beobachtungsstudien mit Kontrollgruppen) (2011-2012) 82 vs. 47	5 nRCTs (Beobachtungsstudien mit Kontrollgruppen) (2009-2016) 403 vs. 310
Auflistung der eingeschlossenen Primärstudien	Winger 2011 Moraru 2012	Heilmann 2009 Moraru 2012 Ramos-Medina 2014 Chernyshov 2016 Ahmadi 2017
Ergebnisse der Metaanalyse	LBR: RR 3.94 (2.01-7.69), p<0.0001, 2 Fall-Kontroll-Studien	4 von 5 Studien für die Metaanalyse eingeschlossen: LBR: OR 2.17 (1.30-3.61), p=0.003, 2 Kohortenstudien LBR: OR 7.57 (4.53-12.64), p<0.00001, 2 Querschnittstudien
Schlussfolgerung der Autoren	<p>This review identified some data showing that adjuvant therapies (mainly IVIg) in this selected population seem to confer some benefit on ART outcome. However, overall, the review <b>does not support the use of prednisolone, IVIg or any other adjuvant treatment</b> in women undergoing ART who are found to have elevated absolute numbers or activity of NK cells, purely due to the paucity of, or <b>poor quality of, the evidence.</b></p> <p>Agreement as to the most reliable NK cell testing method must be made by the scientific community as well as 'normal' NK cell levels unequivocally defined. <b>Well designed, sufficiently powered RCTs</b> with an appropriate population selection and using the same NKcell testing methodology are required to ascertain the actual benefit of using adjuvant therapy treatment for elevated NK cell levels or activity in the context of pregnancy outcome following IVF.</p>	<p>The meta-analysis results demonstrated that there was a <b>significant difference in the LBR</b> of cohorts and cross-sectional studies in the IVIG group when compared to the control group...., IVIG may be a beneficial therapeutic strategy in RIF patients selected according to relevant immunological disturbances.</p> <p>However, <b>final conclusions on the efficiency of the treatment must await prospective, randomized controlled trials of sufficient size.</b></p>

Legende: LBR – Live birth rate, nRCT – non randomized clinical trial, OR – odd ratio, RIF – recurrent implantation failure, RPL – recurrent pregnancy loss, RR – relative risk

Tabelle 2-3: Medizinische Leitlinien zu IVIG bei wiederholtem Schwangerschaftsverlust

Autor/ Jahr	DGGG/OEGGG/SGGG (2022) [2]	DGGG/OEGGG/SGGG (2018) [20]	ESHRE (2017) [17]	ASRM (2012) [18]	RCOG (2011) [19]
Aussage zu immunmodulierender Therapie	<p>Recent studies have attempted to narrow down the patient population that could benefit from immunoglobulins by examining the concentration or function of pNK and uNK cells and possibly other immune parameters. However, there is no consensus as to which immune parameters allow a clear indication, so that at present no recommendation can be made for the use of immunoglobulins in recurrent spontaneous abortions.</p> <p>In women with RPL, therapy with intravenous immunoglobulins for abortion prophylaxis <b>should not be carried out outside of studies.</b></p> <p>Side effects which can even include anaphylactic shock and the transmission of infectious pathogens are rare, but the incidence of occurrence is significantly higher in the verum group compared to controls.</p>	<p>A few studies have pointed out that intravenous administration of immunoglobulins (IVIG) reduces the concentrations and activities of natural killer cells in peripheral blood and affects Th1-mediated immune response. The studies were very heterogeneous and the majority were done in patients with idiopathic recurrent miscarriage but without a specific immunological diagnostic workup prior to starting therapy. The data is inconsistent.</p> <p>A recent meta-analysis which included 11 randomized studies of the type described above found no significantly higher LBR for the group of patients who received IVIG (RR 0.92; 95% CI: 0.75–1.12) compared to placebo or standard care. A subgroup analysis showed a trend towards a benefit from IVIG in the cohort of patients with secondary RM compared to placebo (RR for no live births 0.77; 95% CI: 0.58–1.02; p = 0.06).</p> <p><b>There are currently no clearly defined indications for the administration of immunoglobulins, and they should therefore not be administered outside clinical studies.</b></p> <p>Side effects which can even include anaphylactic shock and the transmission of infectious pathogens are rare, but the incidence of occurrence is significantly higher in the verum group compared to controls.</p>	<p><b>Intravenous immunoglobulin (IVIG) is not recommended as a treatment of RPL.</b></p>	<p>Treatment with intravenous immunoglobulin (IVIG) has also been proposed for unexplained pregnancy loss. However, several trials and meta-analyses concluded that IVIG is ineffective for primary recurrent pregnancy loss; thus, this treatment is not recommended.</p> <p><b>IVIG are not recommended for pRPL.</b></p>	<p><b>Intravenous immunoglobulin</b> in women with previous unexplained recurrent miscarriage <b>does not improve the live birth rate.</b></p> <p>A Cochrane systematic review has shown that the use of various forms of immunotherapy, including paternal cell immunisation, third-party donor leucocytes, trophoblast membranes and <b>intravenous immunoglobulin</b>, in women with unexplained recurrent miscarriage <b>provides no significant beneficial effect over placebo in preventing further miscarriage.</b> A 2010 meta-analysis confirmed this conclusion with respect to intravenous immunoglobulin. Moreover, immunotherapy is expensive and has potentially <b>serious adverse effects</b> including transfusion reaction, anaphylactic shock and hepatitis. <b>The use of immunotherapy should no longer be offered to women with unexplained recurrent miscarriage.</b></p> <p>Immune treatments should not be offered routinely to women with recurrent miscarriage outside formal research studies.</p>

## Zusammenfassung der Ergebnisse

*Legende: ASRM – American Society for Reproductive Medicine, DGGG – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology, IVIG – intravenöse Immunglobuline, OEGGG – Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, RCOG – Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RPL – recurrent pregnancy loss (wiederholter Schwangerschaftsverlust), SGGG – Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe*

## Laufende Studien

### 1 RCT zu RIF bis August 2023

Es konnten einige (wenige) laufende Studien identifiziert werden, von denen nur eine (vgl. die Fragestellungen) von Relevanz erscheint (ClinicalTrials Identifier: NCT04701034). Dieses aktuell laufende RCT untersucht intravenöse Immunglobuline und Prenisolon im Vergleich zu Placebo bei Frauen mit wiederholtem Implantationsversagen. Dieses RCT soll im August 2023 abgeschlossen sein. Derzeit sind keine Hersteller-Studien registriert.

## Diskussion

### IVIG: seit 25 Jahren in der Indikation wiederholter Schwangerschaftsverlust befohrt

Immunglobuline werden seit ca. 25 Jahren (seit den 90er Jahren) bei wiederholten Spontanaborten befohrt, IVIG bei wiederholtem Einnistungsversagen nach IVF seit den frühen 2000er Jahren. Für die vorliegende Einschätzung wurde die best-verfügbare Evidenz aus Übersichtsarbeiten herangezogen: die vorliegende Evidenz zu wiederholten Spontanaborten/ Schwangerschaftsverlust basiert zum Teil auf älteren RCTs und einigen retrospektiven und prospektiven Beobachtungsstudien mit (historischen) Kontrollgruppen. Die vorliegende Evidenz zu Einnistungsversagen nach IVF umfasst ausschließlich Beobachtungsstudien. Beobachtungsstudien (Kohorten-, Fall-Kontroll- und Querschnittstudien) überschätzen in der Regel die Wirksamkeit, da Daten unverblindet erhoben werden und keine Confounder-(Störfaktoren) Kontrolle stattfindet. Sie sind daher wenig zuverlässig in ihrer Aussagesicherheit. Generell ist die klinische Evidenz überschaubar, Herstellerstudien sind nicht registriert.

### Beobachtungsstudien: von geringer Aussagesicherheit

### S2 Leitlinie der DGGG, ÖGGG, SGGG spricht sich

Die S2 Leitlinie der Deutschen/Österreichischen/Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe zur „Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten“ [2] (Konsensstärke +) spricht sich gegen eine IVIG-Therapie bei wiederholten Spontanaborten (WSA) aus: „Bei Frauen mit WSA soll eine Therapie mit intravenösen Immunglobulinen zur Abortprophylaxe außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden“. Die weitere Erläuterung lautet: „Klare Indikationen für den Einsatz von Immunglobulinen sind derzeit nicht definiert, weshalb eine Gabe ohne vorangegangene spezifische immunologische Diagnostik und außerhalb von klinischen Studien nicht erfolgen sollte. Nebenwirkungen bis hin zum anaphylaktischen Schock bzw. Übertragung von Infektionserregern sind selten und treten in der Verumgruppe mit einer signifikant höheren Inzidenz auf als in der Kontrollgruppe. Neuere Studien versuchen, das Patientinnenkollektiv, welches von Immunglobulinen profitieren könnte, anhand von Untersuchungen zur Konzentration oder Funktion der pNK- und uNK-Zellen und ggf. weiterer Immunparameter einzugrenzen. Allerdings besteht bislang keine Einigkeit, welche Immunparameter eine klare Indikationsstellung zulassen, so dass derzeit keine Empfehlung für die Anwendung von Immunglobulinen bei wiederholten Spontanaborten gegeben werden kann“ [2].

### GEGEN

### IVIG bei RPL aus

Als weitere mögliche immunologische Parameter zur Eingrenzung der Patientinnenkollektivs für Studienzwecke wurden IgA, IgG, IgG1-4, Komplement 3, Komplement 4, zirkulierende Immunkomplexe, antinukleäre Antikörper, NK-Zell-Funktionstest, sowie - bei manifesten klinischen Symptomen - jegliche leitlinienkonformen Autoantikörper genannt.

In der S2 Leitlinie der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Gesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG, ÖGGG, SGGG) (Version 1.0, Februar 2019) zur „Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung“ [3] findet eine IVIG Therapie eine kurze Erwähnung, ohne aber in einer Empfehlung für/gegen IVIG zu münden.

Die Limitationen der vorliegenden Arbeit sind, dass nur Übersichtsarbeiten verwendet wurden und dadurch eventuell wichtige Detailinformationen verloren gingen. Außerdem wurde keine Extraktion von Sicherheitsendpunkten durchgeführt. Es wurde zudem kein Risk of Bias (RoB) Assessment der in den Übersichtsarbeiten inkludierten Primärstudien durchgeführt. Darüber hinaus wurden die Definitionen für RIF und RPL in den eingeschlossenen Studien nicht überprüft und verglichen, und es fand kein systematischer Vergleich unterschiedlicher Therapieschemata statt.

**immunologische Parameter zur Eingrenzung des Patientinnenkollektivs: bisher kein Konsens**

**in S2 Leitlinie der DGGG, ÖGGG, SGGG zu Therapien bei ART: IVIG Erwähnung, ohne Empfehlung für/ gegen Verwendung**

**Limitationen**

## Schlussfolgerung

Obwohl als sicher gilt, dass immunologische Faktoren beeinflussend für den Verlauf einer Schwangerschaft sind, gibt es zahlreiche offene Fragen zur IVIG, etwa zu den relevanten immunologischen Biomarkern und zu Therapieschemata (Zeitpunkt und Dauer). Die Anwendung der IVIG außerhalb von klinischen Studien erfolgt off-label. Laut Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) ist „Off-Label-Use“ in Österreich grundsätzlich nicht verboten, bedarf jedoch erhöhter Sorgfalts- und besonderer Aufklärungspflichten. Die Verantwortung dafür trägt aus Sicht des BASG der/die behandelnde Arzt/Ärztin. Die möglichen rechtlichen Konsequenzen einer off-label Verwendung insbesondere bei Nebenwirkungen sollten berücksichtigt werden. Laut der systematischen Übersichtsarbeit von Cochrane [9] sollte von einer IVIG-Anwendung Abstand genommen werden, da dies bei Frauen zu einer falschen Erwartungshaltung an eine (unwirksame) Behandlung führen kann, bei gleichzeitigen möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Jedenfalls bedarf es – vor einer Verwendung von IVIG außerhalb von klinischen Studien – klinischer Daten aus guten randomisierten, verblindeten Studien (bevorzugt als Zulassungsstudien durch den Hersteller) und einer besseren Evidenz, um IVIG für die Routine zu empfehlen. Die IVIG-Anwendung ist weiterhin als experimentelle Therapie anzusehen.

**off-label Verwendung bedingt Sorgfalts-Aufklärungspflichten**

**rechtliche Konsequenzen ?**

**Bedarf nach guter RCTs (durch Hersteller?) vor Verwendung von IVIG außerhalb klinischer Studien**

**IVIG-Anwendung weiterhin als experimentelle Therapie anzusehen**





# 3 Anhang

## Literatúrauswahl

Insgesamt standen 80 Quellen für die Literatúrauswahl zur Verfügung. Der Auswahlprozess ist in Abbildung 3-1 dargestellt:

**Aus 80 Referenzen:  
fünf für die qualitative  
Evidenzsynthese  
ausgewählt**

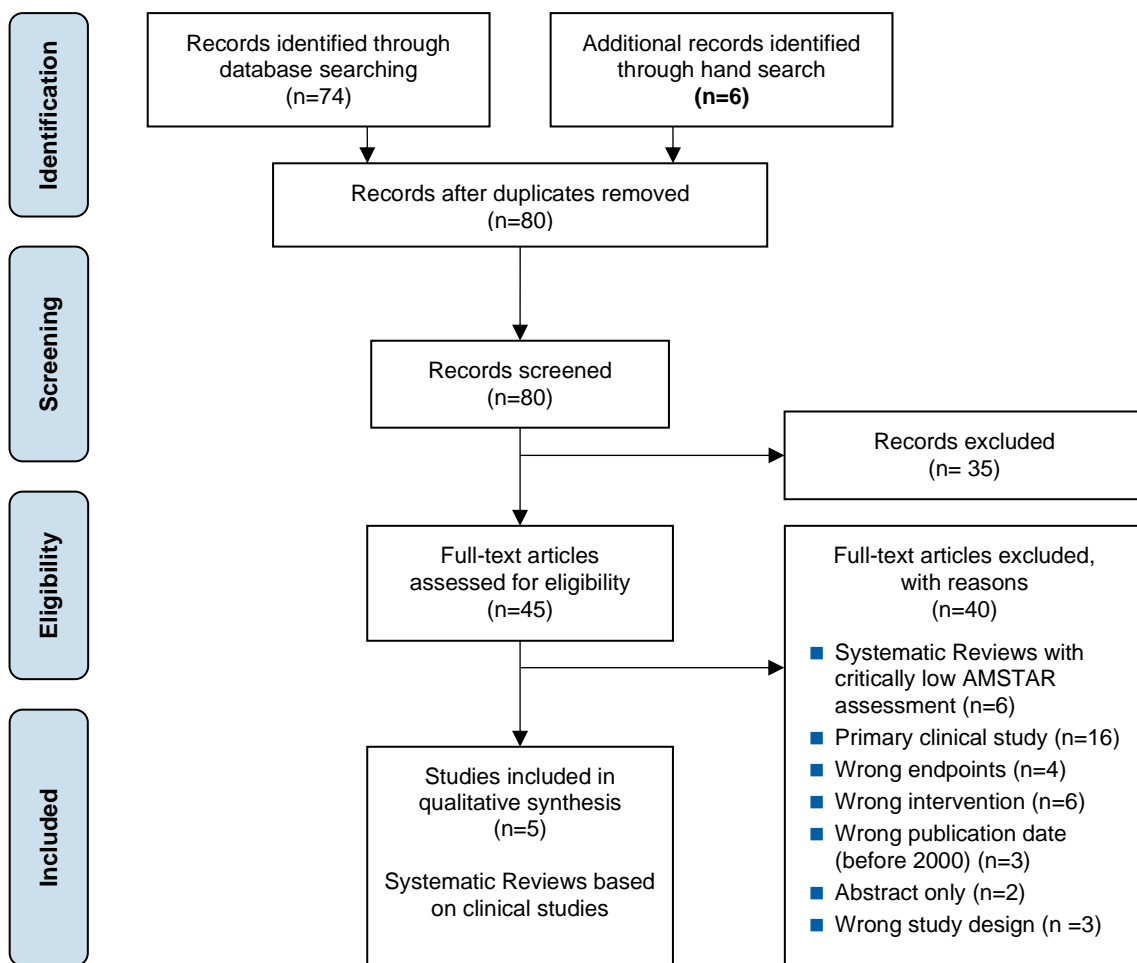


Abbildung 3-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagramm)

## Risk of Bias Bewertung der eingeschlossenen systematischen Reviews

Tabelle 3-1: Risk of Bias Assessment of Systematic Reviews with AMSTAR-2

Author, year, (indication)	Clark 2006 (RIF) [5]	Leong 2008 (RIF+RPL) [6]	Li 2013 (RIF) [7]	Wong 2014 (RPL) [9]	Polanski 2014 (RIF+RPL) [8]	Mekinian 2016 (RIF+RPL) [11]	Wang 2016 (RPL) [12]	Abdol-mohammadi-Vahid 2019 (RIF)[13]	Christiansen 2019[14] Update von Egerup 2015 (RPL) [10]	Woon 2020 (RIF+RPL) [15]	Habets 2022 (RPL) [16]
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	No	No	Partial	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	No	Partial Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Partial	No	Yes	Yes	Partial	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	No	No	No	Yes	Yes	No	Yes	Partial Yes	Yes	Yes	Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No	No	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results? RCTs	Yes	NA	Yes	Yes	Yes	NA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	No	NA	No	Yes	Yes	NA	Yes	No	Yes	No	Yes
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	No	No	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	No	NA	No	Yes	Yes	NA	Yes	Yes	Yes	No	No
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest,	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

including any funding they received for conducting the review?											
Overall confidence	Critically Low	Critically Low	Critically Low	<b>High</b>	<b>High</b>	Critically Low	Low	Low	Low	Critically Low	Critically Low

*Legende: RIF – wiederholtes Implantationsversagen (engl. recurrent implantation failure, RPL – wiederholter Schwangerschaftsverlust (engl. recurrent pregnancy loss)*

# Suchstrategie

## MEDLINE via Ovid

Database: Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to August 30, 2022>, Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <2018 to August 30, 2022>

Search Strategy:

1	exp Fertilization in Vitro/ (46432)
2	in vitro fertili#ation*.mp. (35005)
3	IVF*.ti,ab. (34651)
4	exp Sperm Injections, Intracytoplasmic/ (9403)
5	intracytoplasmic sperm injection*.mp. (11059)
6	intra-cytoplasmic sperm injection*.mp. (516)
7	ICSI.ti,ab. (12862)
8	exp Infertility/ (81937)
9	infertil*.mp. (129787)
10	exp Embryo Implantation/ (15378)
11	exp Embryo Transfer/ (21027)
12	(embryo* adj2 (implant* or transfer*)).mp. (49384)
13	repeated implant* failure*.mp. (595)
14	RIF\$1.ti,ab. (19359)
15	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 (220211)
16	exp Immunoglobulins, Intravenous/ (17971)
17	intravenous immunoglobulin*.mp. (21267)
18	intra-venous immunoglobulin*.mp. (15)
19	igvena.mp. (5)
20	ig vena.mp. (5)
21	IVig.ti,ab. (11821)
22	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 (31188)
23	15 and 22 (141)
24	limit 23 to clinical trial, all (9)
25	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomized.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab.) not (exp animals/ not humans.sh.) (6083691)
26	23 and 25 (61)
27	24 or 26 (63)
28	limit 23 to (meta analysis or "systematic review") (15)

29	((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*))).ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not "psycinfo database") or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or ("cochrane database of systematic reviews" or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis.pt. (938215)
30	23 and 29 (25)
31	28 or 30 (25)
32	27 or 31 (75)
33	limit 32 to (english or german) (72)
34	remove duplicates from 33 (58)

\*\*\*\*\*

Date of search: 31.08.2022

## The Cochrane Library

Search Name: Immunoglobulin for repeated IVF/ICSI failure

Last Saved: 31/08/2022 13:30:40

Comment: ÖGK/CW 310822

ID Search

#1	MeSH descriptor: [Fertilization in Vitro] explode all trees
#2	(in vitro fertili?ation*) (Word variations have been searched)
#3	(IVF*):ti,ab,kw
#4	MeSH descriptor: [Sperm Injections, Intracytoplasmic] explode all trees
#5	("intracytoplasmic sperm injection*") (Word variations have been searched)
#6	("intra-cytoplasmic sperm injection*") (Word variations have been searched)
#7	(ICSI):ti,ab,kw
#8	MeSH descriptor: [Infertility] explode all trees
#9	(infertil*) (Word variations have been searched)
#10	MeSH descriptor: [Embryo Implantation] explode all trees
#11	MeSH descriptor: [Embryo Transfer] explode all trees
#12	(embryo* NEAR (implant* OR transfer*)) (Word variations have been searched)
#13	("repeated implant* failure*") (Word variations have been searched)
#14	(RIF?):ti,ab,kw
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
#16	MeSH descriptor: [Immunoglobulins, Intravenous] explode all trees
#17	("intravenous immunoglobulin*") (Word variations have been searched)
#18	("intra-venous immunoglobulin*") (Word variations have been searched)
#19	(igvena) (Word variations have been searched)
#20	("ig vena") (Word variations have been searched)
#21	(IVig):ti,ab,kw
#22	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21
#23	#15 AND #22
#24	(conference abstract):pt
#25	(abstract):so
#26	(clinicaltrials OR trialsearch OR ANZCTR OR ensaiosclinicos OR Actrn OR chicttr OR cris OR ctri OR registroclinico OR clinicaltrialsregister OR DRKS OR IRCT OR Isrctn OR rctportal OR JapicCTI OR JMACCT OR jRCT OR JPRN OR Nct OR UMIN OR trialregister OR PACTR OR R.B.R. OR REPEC OR SLCTR OR Tcr):so
#27	#24 OR #25 OR #26
#28	#23 NOT #27

17 Hits (5 Reviews, 12 Trials)



## Epistemonikos

Full query: (title:(("in vitro fertilization" OR "in vitro fertilizations" OR "in vitro fertilisation" OR "in vitro fertilisations" OR IVF\* OR "intracytoplasmic sperm injection" OR "intracytoplasmic sperm injections" OR "intra-cytoplasmic sperm injection" OR "intra-cytoplasmic sperm injections" OR ICSI OR infertil\* OR "embryo implantation" OR "embryo implantations" OR "embryo transfer" OR "embryo transfers" OR "repeated implantation failure" OR "repeated implantation failures" OR "repeated implant failure" OR "repeated implant failures" RIF OR RIFs) AND ("intravenous immunoglobulin" OR "intravenous immunoglobulins" OR "intra-venous immunoglobulin" OR "intra-venous immunoglobulins" OR igvena OR "ig vena" OR IVig)) OR abstract:(("in vitro fertilization" OR "in vitro fertilizations" OR "in vitro fertilisation" OR "in vitro fertilisations" OR IVF\* OR "intracytoplasmic sperm injection" OR "intracytoplasmic sperm injections" OR "intra-cytoplasmic sperm injection" OR "intra-cytoplasmic sperm injections" OR ICSI OR infertil\* OR "embryo implantation" OR "embryo implantations" OR "embryo transfer" OR "embryo transfers" OR "repeated implantation failure" OR "repeated implantation failures" OR "repeated implant failure" OR "repeated implant failures" RIF OR RIFs) AND ("intravenous immunoglobulin" OR "intravenous immunoglobulins" OR "intra-venous immunoglobulin" OR "intra-venous immunoglobulins" OR igvena OR "ig vena" OR IVig)))

Total Hits: 25

Limited to Filter 'Systematic Review': 24 Hits

Limited to Filter 'Primary Study': 7 Hits

Date of search: 31.08.2022

## HTA (INAHTA)

((IVig) OR ("ig vena") OR (igvena) OR ("intra-venous immunoglobulin\*") OR ("intravenous immunoglobulin\*") OR ("Immunoglobulins Intravenous"[mhe])) AND ((RIFs) OR (RIF) OR (repeated implant\* failure\*) OR (embryo\* transfer\*) OR (embryo\* implant\*) OR ("Embryo Transfer"[mhe]) OR ("Embryo Implantation"[mhe]) OR (infertil\*) OR ("Infertility"[mhe]) OR (ICSI) OR ("intra-cytoplasmic sperm injection\*") OR ("intracytoplasmic sperm injection\*") OR ("Sperm Injections Intracytoplasmic"[mhe]) OR (IVF\*) OR ((in vitro fertilisation\*)[Title] OR (in vitro fertilisation\*)[abs]) OR ((in vitro fertilization\*)[Title] OR (in vitro fertilization\*)[abs]) OR ("Fertilization in Vitro"[mhe])),

0 Hits

Date of search: 01.09.2022

# Suchstrategie Studienregister

Immunglobulin (IVIG) for repeated IVF/ICSI failure Studienregistersuche (Suchdatum 01.09.2022)

Suchstrategien:

## ClinicalTrials.gov (Advanced Search mode)

AREA[ConditionSearch] ( Repeated Implantation Failure OR RIF ) AND AREA[InterventionSearch] ( Immunoglobulins, Intravenous OR igvena OR ig vena OR IVIG )

1 study identified

## WHO ICTRP (Basic Search mode)

(Repeated Implantation Failure\* OR RIF OR infertil\* OR IVF OR In Vitro Fertil\* OR ICSI OR Intracytoplasmic Sperm Injection\* OR Intra-cytoplasmic Sperm Injection\* OR Embryo Implant\* OR Embryo Transfer\*) AND (Immunglobulin\* OR Immuno-globulin\* OR Igvena OR Ig vena OR IVIG)

6 (5 additional) studies identified

## EU Clinical Trials (EUdraCT) (Advanced Search mode)

("Repeated Implantation Failure" OR RIF OR infertility OR IVF OR "In Vitro Fertilization" OR "In Vitro Fertilisation" OR ICSI OR "Intracytoplasmic Sperm Injection" OR "Intracytoplasmic Sperm Injections" OR "Intra-cytoplasmic Sperm Injection" OR "Intra-cytoplasmic Sperm Injections" OR "Embryo Implantation" OR "Embryo Implantations" OR "Embryo Implant" OR "Embryo Implants" OR "Embryo Transfer" OR "Embryo Transfers") AND ("Intravenous Immunoglobulin" OR "Intravenous Immunoglobulins" OR "Intravenous Immuno-globulin" OR "Intravenous Immuno-globulins" OR Igvena OR "Ig vena" OR IVIG)

1 study identified

<b>EudraCT Number:</b> 2020-000256-35		<b>Sponsor Protocol Number:</b> CNPOBC2020		<b>Start Date</b> * : 2020-12-16	
<b>Sponsor Name:</b> Aalborg University Hospital					
<b>Full Title:</b> Intravenous immunoglobulin and prednisolone to women with unexplained recurrent pregnancy loss after assisted reproductive technology treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial					
<b>Medical condition:</b> Recurrent pregnancy loss after assisted reproductive technology treatment					
<b>Disease:</b>	<b>Version</b>	<b>SOC Term</b>	<b>Classification Code</b>	<b>Term</b>	<b>Level</b>
	20.0	100000004868	10078356	Recurrent pregnancy loss	LLT
<b>Population Age:</b> Adults			<b>Gender:</b> Female		
<b>Trial protocol:</b> DK (Ongoing)					
<b>Trial results:</b> (No results available)					

Abbildung 3-2: IVIG Studie in EUdraCT

## 4 Literatur

- [1] Pillarisetty L. S. and Mahdy H. Recurrent Pregnancy Loss. 2022 [cited 09.02.2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554460/>.
- [2] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). DGGG, OEGGG, SGGG - Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten.: 2022 [cited 02.02.2023]. Available from: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-050I\\_S2k\\_Diagnostik-Therapie-wiederholte-Spontanaborte\\_2022-08.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-050I_S2k_Diagnostik-Therapie-wiederholte-Spontanaborte_2022-08.pdf).
- [3] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). DGGG, OEGGG, SGGG - Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung. 2019 [cited 02.02.2023]. Available from: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-085I\\_S2k\\_Diagnostik-Therapie-vor-ART\\_2019-04.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-085I_S2k_Diagnostik-Therapie-vor-ART_2019-04.pdf).
- [4] Shea B. J., Reeves B. C., Wells G., Thuku M., Hamel C., Moran J., et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008. Epub 2017/09/25. DOI: 10.1136/bmj.j4008.
- [5] Clark D. A., Coulam C. B. and Stricker R. B. Is intravenous immunoglobulins (IVIG) efficacious in early pregnancy failure? A critical review and meta-analysis for patients who fail in vitro fertilization and embryo transfer (IVF). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2006;23(1):1-13. DOI: 10.1007/s10815-005-9013-1.
- [6] Leong H., Stachnik J., Bonk M. E. and Matuszewski K. A. Unlabeled uses of intravenous immune globulin. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(19):1815-1824. Epub 2008/09/18. DOI: 10.2146/ajhp070582.
- [7] Li J., Chen Y., Liu C., Hu Y. and Li L. Intravenous Immunoglobulin Treatment for Repeated IVF/ICSI Failure and Unexplained Infertility: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2013;70(6):434-447. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.12170>.
- [8] Polanski L. T., Barbosa M. A. P., Martins W. P., Baumgarten M. N., Campbell B., Brosens J., et al. Interventions to improve reproductive outcomes in women with elevated natural killer cells undergoing assisted reproduction techniques: a systematic review of literature. *Human Reproduction*. 2014;29(1):65-75. DOI: 10.1093/humrep/det414.
- [9] Wong L. F., Porter T. F. and Scott J. R. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(10). DOI: 10.1002/14651858.CD000112.pub3.
- [10] Egerup P., Lindschou J., Gluud C. and Christiansen O. B. The Effects of Intravenous Immunoglobulins in Women with Recurrent Miscarriages: A Systematic Review of Randomised Trials with Meta-Analyses and Trial Sequential Analyses Including Individual Patient Data. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141588. Epub 2015/10/31. DOI: 10.1371/journal.pone.0141588.
- [11] Mekinian A., Cohen J., Alijotas-Reig J., Carbillon L., Nicaise-Roland P., Kayem G., et al. Unexplained Recurrent Miscarriage and Recurrent Implantation Failure: Is There a Place for Immunomodulation? *American Journal of Reproductive Immunology*. 2016;76(1):8-28. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.12493>.
- [12] Wang S.-W., Zhong S.-Y., Lou L.-J., Hu Z.-F., Sun H.-Y. and Zhu H.-Y. The effect of intravenous immunoglobulin passive immunotherapy on unexplained recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2016;33(6):720-736. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.08.025.
- [13] Abdolmohammadi-Vahid S., Pashazadeh F., Pourmoghaddam Z., Aghebati-Maleki L., Abdollahi-Fard S. and Yousefi M. The effectiveness of IVIG therapy in pregnancy and live birth rate of women with recurrent implantation failure (RIF): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Reproductive Immunology*. 2019;134-135:28-33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2019.07.006>.
- [14] Christiansen O. B., Kolte A. M., Krog M. C., Nielsen H. S. and Egerup P. Treatment with intravenous immunoglobulin in patients with recurrent pregnancy loss: An update. *Journal of Reproductive Immunology*. 2019;133:37-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2019.06.001>.

- [15] Woon E. V., Day A., Bracewell-Milnes T., Male V. and Johnson M. Immunotherapy to improve pregnancy outcome in women with abnormal natural killer cell levels/activity and recurrent miscarriage or implantation failure: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Reproductive Immunology*. 2020;142:103189. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103189>.
- [16] Habets D. H. J., Pelzner K., Wieten L., Spaanderman M. E. A., Villamor E. and Al-Nasiry S. Intravenous immunoglobulins improve live birth rate among women with underlying immune conditions and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2022;18(1):23. DOI: 10.1186/s13223-022-00660-8.
- [17] Bender Atik R., Christiansen O. B., Elson J., Kolte A. M., Lewis S., Middeldorp S., et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2):hoy004. Epub 2018/04/06. DOI: 10.1093/hropen/hoy004.
- [18] The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2012;98(5):1103-1111. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048.
- [19] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. 2011 [cited 09.02.2023]. Available from: [https://www.rcog.org.uk/media/3cbgonl0/gtg\\_17.pdf](https://www.rcog.org.uk/media/3cbgonl0/gtg_17.pdf).
- [20] Toth B., Würfel W., Bohlmann M., Zschocke J., Rudnik-Schöneborn S., Nawroth F., et al. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78(04):364-381. DOI: 10.1055/a-0586-4568.





**HTA Austria**  
Austrian Institute for  
Health Technology Assessment  
GmbH