

Aktive Immunisierung mit Partnerlymphozyten bei Kinderwunschpatientinnen – der aktuelle Stand

Active Immunisation with Partner Lymphocytes in Female Patients Who Want to Become Pregnant – Current Status



Autoren

Veronika Günther¹, Ibrahim Alkatout¹, Wiebe Junkers², Nicolai Maass¹, Malte Ziemann^{3,4}, Siegfried Görg^{3,4}, Sören von Otte²

Institute

- 1 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, UKSH Campus Kiel, Kiel
- 2 Universitäres Kinderwunschzentrum, MVZ, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel
- 3 Institut für Transfusionsmedizin, UKSH Campus Kiel, Kiel
- 4 Institut für Transfusionsmedizin, UKSH Campus Lübeck, Lübeck

Schlüsselwörter

Abort, Immunologie, Implantation, Immunisierung, Partnerlymphozyten

Key words

miscarriage, immunology, implantation, immunisation, partner lymphocytes

eingereicht 16. 11. 2017

revidiert 30. 12. 2017

akzeptiert 24. 1. 2018

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0044-101609>
 Geburtsh Frauenheilk 2018; 78: 260–273 © Georg Thieme
 Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Dr. med. Veronika Günther
 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, UKSH Campus Kiel
 Arnold-Heller-Straße 3 (Haus 24), 24105 Kiel
 Veronika.Guenther@uksh.de

ZUSAMMENFASSUNG

Etwa 1–3% aller Kinderwunschaare sind von einem habituellen Abortgeschehen betroffen. Dies ist laut WHO definiert als das Auftreten von 3 oder mehr aufeinanderfolgenden Aborten bis zur 20. SSW. Die Ursachen hierfür sind vielfältig, bleiben in einer Vielzahl der Fälle sogar unklar, sodass unter anderem immunologische Faktoren diskutiert werden kön-

nen. Der Embryo stellt für das Immunsystem der Mutter ein semiallogenes Transplantat dar, da die Hälfte der Gene des Embryos paternaler Herkunft sind. Anstelle einer üblichen Immunantwort induziert der Embryo einen sekundären Schutzmechanismus, welcher zur erfolgreichen Implantation beiträgt. Bei der Immunisierung mit Partnerlymphozyten werden der Patientin aufbereitete Lymphozyten ihres Partners in die volare Seite des Unterarms intrakutan injiziert, um so eine Immunmodulation mit konsekutiv erhöhter Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate zu induzieren. Voraussetzung für dieses Verfahren ist, dass zuvor alle anderen infrage kommenden Sterilitätsursachen ausgeschlossen wurden. Aufgrund der äußerst heterogenen Datenlage kann ein signifikanter Nutzen durch die Immunisierung immer noch nicht eindeutig belegt werden. Es gibt jedoch Hinweise, dass die Therapie bei Verwendung möglichst frisch entnommener Lymphozyten wirksam sein könnte. Die Behandlung stellt insgesamt ein sicheres und risikoarmes Verfahren dar. Nach ausführlicher Aufklärung des Paares über die Erfolgsaussichten und genauer Überprüfung von Indikation und Kontraindikationen kann individuell mit dem Paar eine Immunisierung mit Partnerlymphozyten diskutiert werden – vorausgesetzt, zuvor wurden alle anderen infrage kommenden Sterilitätsursachen ausgeschlossen.

ABSTRACT

Around 1–3% of all couples who try to have a child are affected by recurrent miscarriage. According to the WHO, recurrent miscarriage is defined as the occurrence of three or more consecutive miscarriages up to the 20th week of pregnancy. There are various causes of recurrent miscarriage; in many cases, the causes remain unclear, with the result that immunological factors are one of the possible causes discussed. For the mother's immune system, the embryo represents a semi-allogeneic transplant, as half of the embryo's genes are of paternal origin. In place of a conventional immune response, the embryo induces a secondary protection mechanism, which contributes to the successful implantation. When performing immunisation with partner lymphocytes,

the patient receives an intradermal injection of her partner's prepared lymphocytes into the volar side of the forearm in order to induce immunomodulation with a consequently increased rate of pregnancy and live birth. A prerequisite for this procedure is that all other possible causes of sterility have been ruled out in advance. Due to the highly heterogeneous nature of the data, a significant benefit as a result of the immunisation cannot yet be clearly proven. However, there are signs that the therapy may be effective when using lympho-

cytes that have been extracted as short a time beforehand as possible. Overall, the treatment represents a safe, low-risk procedure. Following a detailed informative discussion with the couple regarding the chances of success and following a detailed review of the indication and contraindications, immunisation with partner lymphocytes can be discussed with the couple on a case-by-case basis – provided that all other possible causes of sterility have been ruled out in advance.

Einleitung

Als Zeichen einer geringen reproduktiven Effizienz leiden Kinderwunschpaare einerseits unter dem Ausbleiben eines Schwangerschaftseintritts nach mehrfachen Embryotransfers. Andererseits kann es nach rascher und unproblematischer spontaner Konzeption zum wiederholten Verlust der Schwangerschaft im Rahmen eines Abortgeschehens kommen.

Ein habituelter Abort ist definiert als das Auftreten von 3 oder mehr Aborten in Folge bis zur 20. SSW [1], wobei die Amerikanische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (ASRM) sogar ab 2 Fehlgeburten in Folge von einem habituellen Abort spricht [2]. 1% der Paare ist hiervon betroffen. Die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Aborts steigt mit Zunahme der vorangegangenen Aborte [1]. Die Ursachen hierfür sind vielfältig, wobei auch eine Kombination aus mehreren Faktoren vorliegen kann. Beispielsweise sind zu nennen: chromosomale Ursachen (balancierte Translokation, Inversion, Mosaik), Infektionen (Toxoplasmen, Chlamydien), endokrine Ursachen (PCO, Hyperandrogenämie, Hyperprolaktinämie, Hyper-/Hypothyreose), Gerinnungsstörungen (Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombin-Mutation), Autoimmunerkrankungen (Lupus erythematoses, Antiphospholipidsyndrom), kongenitale oder erworbene Uterusanomalien (Uterusseptum, Uterus myomatosus) [3]. In etwa 40% der Fälle bleibt die Ursache hingegen unklar, sodass unter anderem immunologische Ursachen diskutiert werden können [4].

Von der Entwicklung der Blastozyste bis hin zur Implantation bedarf es einer intensiven immunologischen Interaktion zwischen dem Embryo und dem maternalen Immunsystem. Beim Aufbau der extraembryonalen Membranen wächst der Trophoblast in die Dezidua ein, arrodirt mütterliche Gefäße und hält somit den fetomaternalen Austausch an Blut- und Nährstoffen aufrecht. Durch diesen Prozess wird ein direkter Kontakt zwischen mütterlichem Blut und fetalen Zellen, dem Synzytiotrophoblasten, hergestellt. Die trophoblastäre Invasion in die maternale Dezidua steht unter dem Einfluss von immunologischen Effektorzellen, insbesondere den uterinen natürlichen Killerzellen (uNK) (s.u.) [11]. Sie fördern mithilfe des Vascular endothelial Growth Factor (VEGF) und Interferon-gamma (INF-gamma) den Umbau der Spiralarterien und sind an der Regulation der Invasionstiefe beteiligt. Den graviden Uterus kann man als immunprivilegierte Zone bezeichnen, in der die Balance zwischen Organerhalt und Infektabwehr massiv zugunsten des Organerhalts verschoben ist. Um den Uterus trotzdem effektiv vor Erregern zu schützen, befindet sich in der Dezidua eine hohe Anzahl immunkompetenter Zellen,

welche der angeborenen, also antigenunabhängigen Immunabwehr angehören. Die dendritischen Zellen (DC) nehmen in der Dezidua eine besondere Funktion ein: auf der einen Seite können sie antigenspezifische zytotoxische T-Zell-Immunantworten induzieren, auf der anderen Seite im Steady State für immunologische Toleranz sorgen [5, 6].

Zusätzlich werden von glandulären uterinen Epithelzellen lokale immunaktive Substanzen, wie z.B. Galektine und Glycodelin, sezerniert [7]. ► **Abb. 1** zeigt die fetomaternalen Grenzzone mit den für eine erfolgreiche Implantation verantwortlichen Zellen.

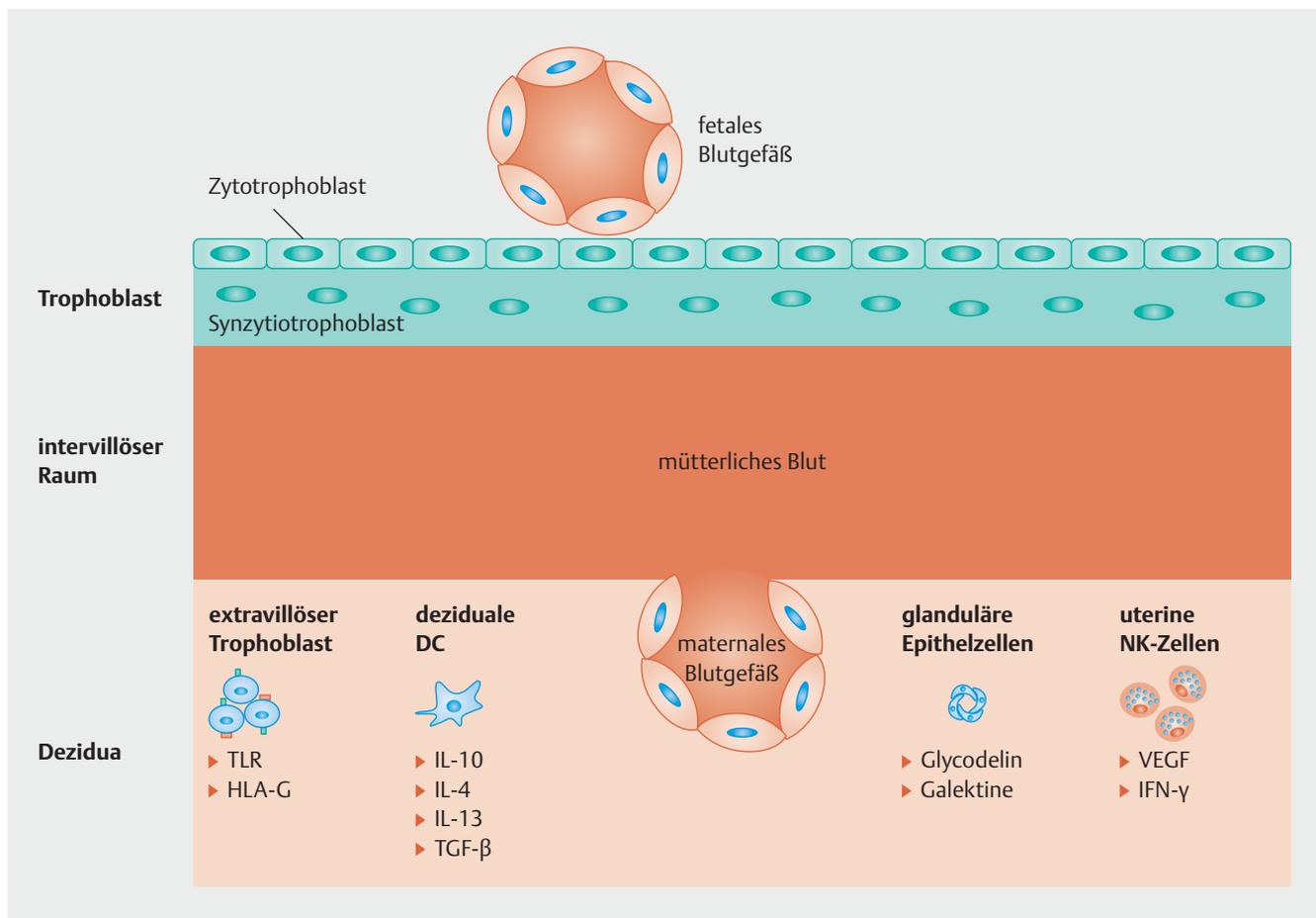
Der Embryo stellt für das Immunsystem der Mutter ein semi-allogenes Transplantat dar, da die Hälfte der Gene des Embryos paternalen Herkunft sind. Anstelle einer üblichen Immunantwort induziert der Embryo einen sekundären Schutzmechanismus [8]. Die ersten Theorien zur Erklärung dieser Form von „Immuntoleranz“ wurden 1953 von Medawar beschrieben:

1. Er ging von einer strikten anatomischen Separation zwischen maternalen und fetalen Kompartimenten durch die Plazenta aus.
2. Eine weitere Hypothese beschrieb den Embryo als nicht immunogen, sodass er entsprechend keine Immunantwort hervorrufen kann.
3. Die dritte Theorie ging von einer durch die Schwangerschaft abgeschwächten maternalen Immunantwort aus [9, 10].

HLA (humane Leukozytenantigene)

Die letzte These wurde durch das Konzept der „schützenden Immunreaktion“ modifiziert. Gestützt wurde dieses durch Untersuchungen der humanen Leukozytenantigene (HLA), Oberflächenproteine von Leukozyten und anderen Geweben (► **Abb. 2**, Haupthistokompatibilitätskomplex [MHC]). Die HL-Antigene bilden die individuelle Signatur der Zellen und spielen die Schlüsselrolle bei der Unterscheidung zwischen körpereigenen und körperfremden Strukturen durch das Immunsystem. Eineiige Zwillinge und 25% der Geschwister weisen ein identisches HLA-Muster auf.

Der in die Dezidua eindringende extravillöse Trophoblast exprimiert nicht die klassischen HLA-Klasse-I- oder -Klasse-II-Proteinkomplexe, sondern nicht klassische humane Leukozytenantigene, insbesondere HLA-G, die für den Erfolg der Schwangerschaft von großer Bedeutung sind. HLA-G hemmt die Aktivität von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und Typ1-T-Helferzellen (T_H1-Zellen) und verhindert somit die Abstoßung des semiallogenen Embryos. Verantwortlich hierfür sind die uterinen natürlichen Killerzellen (uNK-Zellen) mit ihrer Regulation und Sekretion von Zytokinen



► **Abb. 1** Immunkompetente Zellen der fetomaternalen Grenzzone (nach [17]). Der Trophoblast steht im intervillösen Raum in direktem Kontakt mit dem maternalen Blut. In der Dezidua findet sich ein spezielles zelluläres immunologisches Milieu. Die einzelnen zellulären Komponenten mit ihren wichtigsten Molekülen sind hier dargestellt. TLR: Toll-like-Rezeptor; DC: dendritische Zellen; TGF-beta: Transforming Growth Factor; uNK-Zellen: uterine natürliche Killerzellen; VEGF: Vascular endothelial Growth Factor; IFN-gamma: Interferon-gamma.

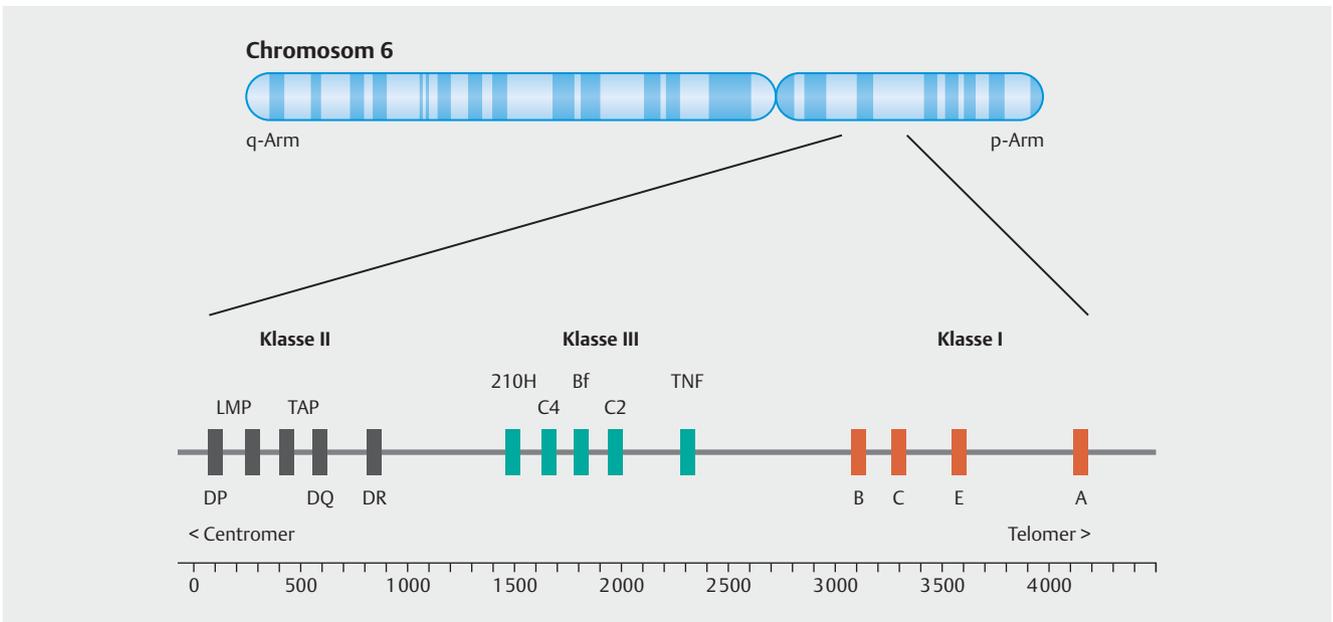
und Chemokinen [11, 13–15]. Zusätzlich exprimiert der Trophoblast Pathogen-Erkennungs-Rezeptoren auf seiner Oberfläche, sog. Toll-like-Rezeptoren (TLR), die nach Aktivierung eine gewebs- und erregerspezifische Immunantwort auslösen [12].

Natürliche Killerzellen (NK)

CD56⁺ Zellen, sog. natürliche Killerzellen (NK-Zellen) stellen eine Hauptkomponente des angeborenen, unspezifischen Immunsystems dar. Sie zerstören ohne vorheriges Erkennen eines spezifischen Antigens jene somatischen Zellen, deren HLA-Moleküle genetisch „fremd“ kodiert oder infektionsbedingt verändert sind, wie z. B. Tumor- oder virusveränderte Zellen. Die schnelle und antigenunabhängige Eliminierung solcher Zellen stellt einen wichtigen Schutz gegen Viruserkrankungen und Tumorzellen dar, birgt allerdings gleichzeitig das Risiko einer Autoimmunität. Aus diesem Grund sind die zytotoxischen Mechanismen der NK-Zellen strikt reguliert und ihre Ausreifung benötigt ein spezifisches, z. B. durch Zytokine und Chemokine geprägtes Milieu.

Ein Faktor des sich verändernden maternalen Immunsystems ist der schwangerschaftsbedingte Abfall der natürlichen Killerzellen (NK) und deren Produktion von Interferon-γ (INF-γ). Ein ausbleibender Abfall von maternalen peripheren Killerzellen ist mit einer erhöhten Abortrate assoziiert [19, 20].

Uterine natürliche Killerzellen (uNK) machen etwa 70% der Immunzellen an der fetomaternalen Grenzzone aus und stellen eine durch das immunologische Milieu geprägte Sonderform dar, welche sich immens von den NK-Zellen des peripheren Blutes unterscheidet [16]. uNK haben deutlich weniger zytotoxische als vielmehr sekretorische Eigenschaften. Durch das HLA-G, welches vom Trophoblasten exprimiert wird, kommt es zu einer Hemmung der uNK-Zellen [17]. Lytische Funktion haben uNK-Zellen im Rahmen des Umbaus der Spiralarterien [18]. Die Sekretion von Interferon-γ sowie weiteren vasoaktiven Substanzen, wie z. B. Vascular endothelial Growth Factor (VEGF), sind für den Aufbau der placentaren Immunarchitektur sowie die Vaskularisation der Plazenta von Bedeutung [19, 20].



► **Abb. 2** Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC). Das HLA-(Humanes-Leukozyten-Antigen-)System ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 lokalisiert und wird auch als Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex, MHC) bezeichnet. Die klassischen MHC-Gene sind in 2 Regionen unterteilt, die 2 Klassen von HLA-Molekülen kodieren: HLA-Klasse I (HLA-A, -B, -C), die sich auf allen kernhaltigen Körperzellen befinden, und HLA-Klasse II (HLA-DR, -DQ, -DP), die sich nur auf antigenpräsentierenden Zellen befinden. Zu den HLA-Klasse-III-Molekülen zählen Komplementfaktoren, die an der unspezifischen Immunabwehr beteiligt sind. Der gesamte HLA-Komplex umfasst ca. 4000 Kilobasen (Kb) und ist sehr polymorph, d. h. für die meisten Genorte existieren mehrere genetische Varianten (Allele). Quelle: Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik (MVZ), Dr. Hirv, Dr. Bangol, Martinsried.

T-Lymphozyten

Die regulatorischen T-Zellen (T_{reg}), früher auch T-Suppressorzellen genannt, sind für die Selbsttoleranz des Immunsystems verantwortlich und verhindern die Entstehung von Autoimmunerkrankungen. Physiologisch sind sie in der Schwangerschaft erhöht. Unterbleibt dieser Mechanismus, sind wiederholt Aborte zu verzeichnen [19].

Die T-Helferzellen sind eine Gruppe der T-Lymphozyten und haben eine unterstützende, „helfende“ Funktion bei der Immunantwort. Entsprechend der von ihnen sezernierten Zytokine kann man 2 Untergruppen von T-Helferzellen beschreiben: Typ-1-T-Helferzellen sind an der zellulären Immunantwort beteiligt und schütten Interferon- γ ($INF-\gamma$), Interleukin-2 ($IL-2$) und Tumornekrosefaktor- α ($TNF-\alpha$) aus. Hierbei werden, z. B. als Antwort auf eine virale Infektion, infizierte Zellen durch zytotoxische T-Zellen zerstört. Typ-2-T-Helferzellen wirken hingegen bei der humoralen Immunantwort mit und sezernieren die Zytokine $IL-4$, $IL-5$, $IL-9$, $IL-10$ und $IL-13$. Diese Zytokine verstärken die Antikörperproduktion sowie Proliferation und Funktion der eosinophilen Granulozyten. T_H1 -Antworten unterdrücken T_H2 -Antworten und umgekehrt.

Die Zytokine der T_H1 - und T_H2 -Zellen nehmen Einfluss auf die Implantation sowie die fetale Entwicklung und Differenzierung.

Wegmann et al. beschrieben 1993 die Theorie einer Balance zwischen den T_H1/T_H2 -Zytokinen und betonten, dass das fetale Überleben nur bei einer Dominanz der T_H2 -Zytokine gegenüber den T_H1 -Zytokinen möglich ist (sog „shift“ zugunsten der Typ-2-

T-Helferzellen gegenüber den Typ-1-T-Helferzellen) [21]. In den darauffolgenden Jahren wurden weitere Arbeiten durchgeführt, die diese Hypothese bestätigten und zu dem Schluss kamen, dass ein erhöhter Spiegel an T_H1 -Zytokinen ($INF-\gamma$, $IL-2$ und $TNF-\alpha$) mit einer erhöhten Abortrate assoziiert ist [22, 23]. $TNF-\alpha$ unterdrückt das Wachstum des Trophoblasten, indem apoptotische Vorgänge in dessen Zellen induziert werden [18, 19].

Obwohl gezeigt werden konnte, dass Zytokine während der Schwangerschaft unabdingbar sind, hat sich das T_H1/T_H2 -Paradigma gewandelt, und zwar dahingehend, dass die $T_H2 > T_H1$ -Dominanz nicht so dogmatisch dargestellt werden sollte. Die Zytokinnetzwerke sind in hohem Maße synergistisch und redundant aufgebaut, sodass einzelne Zytokine nur schwierig im Einzelnen untersucht und bewertet werden können. Neuere Untersuchungen sehen eher ein Epiphänomen eines veränderten Hormon- und Zytokinhaushalts verantwortlich für das erfolgreiche Austragen einer Schwangerschaft als das Vorliegen eines streng dominierenden T_H2 -Zytokinmusters [24].

Die einzelnen Schritte der Immunreaktion in der frühen Phase der Schwangerschaft sind noch nicht im Einzelnen geklärt und bedürfen weiterer Forschung. Kommt es innerhalb der einzelnen diffizilen Schritte der Immunmodulation zu einer Dysregulation, resultiert daraus eine Abortrate von bis zu 50% [25, 26].

Es gibt viele Therapieansätze, um bei Kinderwunschpaaren mit einem habituellen Abortgeschehen modulierend auf das Immunsystem Einfluss zu nehmen, um somit die Schwangerschaftsrate zu erhöhen. Neben der aktiven Immunisierung mit Partnerlymphozyten gibt es noch eine Reihe weiterer Immuntherapien, wel-

che die Implantationsraten günstig beeinflussen sollen, wie z. B. Glukokortikoidgaben, Intralipidinfusionen, intravenöse Immunglobulingabe und die Therapie mit Anti-TNF- α -Agenzien [3, 27, 28]. Von diesen Therapien ist die Immunisierung mit Partnerlymphozyten am besten untersucht [29, 30].

Neben einer direkten Beeinflussung des Immunsystems könnten immunologische Therapieansätze zusätzlich auch im Sinne eines Placeboeffekts auf psychologische Ursachen für ein habituelles Abortgeschehen wirken. Die Bedeutung psychologischer Faktoren wird unter anderem durch das Konzept „Tender loving care“ (TLC) betont [31, 32]. Hierbei wird die Schwangere engmaschig klinisch und psychosomatisch betreut, z. B. durch regelmäßige Sonografien in der Frühschwangerschaft, die weit über das im Rahmen der Schwangerenvorsorge angesetzte Maß hinausgehen. Stray-Pedersen haben Frauen mit habituellem Abortgeschehen, bei denen anatomische Ursachen ausgeschlossen worden waren, in 2 Gruppen eingeteilt: die eine Gruppe erhielt psychologische Unterstützung sowie eine engmaschige gynäkologische Betreuung, die andere Gruppe hingegen nicht. Es konnten signifikant höhere Schwangerschaftsraten bei den Patientinnen der TLC-Gruppe verzeichnet werden (86 vs. 33%; $p < 0,001$) [31]. Trotz guter Ergebnisse fehlt dem Konzept TLC noch eine wissenschaftliche Validierung mittels randomisierter kontrollierter Studien im Sinne der evidenzbasierten Medizin, sodass hier weitere Studien notwendig scheinen.

In Beobachtungsstudien lässt sich eine mögliche immunologische Wirkung nicht vom Placeboeffekt der Therapie trennen, sodass zur Bewertung der immunologischen Wirkung nur placebo-kontrollierte Studien herangezogen werden können.

Immunmodulation durch aktive Immunisierung mit Partnerlymphozyten

Bevor mit den Vorbereitungen für die Immunisierung begonnen werden kann, müssen aufseiten beider Partner bestimmte Voraussetzungen überprüft worden sein: Kontraindikationen aufseiten der Empfängerin sind z. B. das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung (Lupus erythematoses, Antiphospholipidsyndrom, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Multiple Sklerose), chronische Erkrankungen, die eine spätere Transplantation erforderlich machen können (Diabetes mellitus, Mukoviszidose, Zystennieren) oder Transplantationen in der Vorgeschichte. Wenn aufseiten des Partners ein erhöhtes Risiko für die Übertragung von Infektionskrankheiten oder malignen Zellen besteht, wird er nicht zur Lymphozytenspende zugelassen.

Das Ziel der aktiven Immunisierung mit Partnerlymphozyten ist eine Immunstimulation, die zur verbesserten Immunerkennung in der folgenden Schwangerschaft führen soll. Die aktive Immunisierung wurde in der 80er-Jahren entwickelt und auch in dieser Zeit das erste Mal angewandt.

In der Regel wird beim Partner Vollblut entnommen, aus dem die Lymphozyten mittels einer Dichtegradientenzentrifugation isoliert werden. Unter sterilen Bedingungen werden die Lymphozyten mehrfach gewaschen und anschließend in Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Partnerlymphozyten werden in Deutschland gegenwärtig als Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced

Therapy medical Products, ATMP) eingestuft, da die Lymphozyten im Körper der Patientin eine andere Aufgabe erfüllen als im Körper des Spenders. Daher ist eine Herstellungserlaubnis und eine Aufarbeitung im Reinraum erforderlich. Das fertige Präparat wird der Patientin meist intrakutan im Bereich der volaren Seite eines Unterarms injiziert. 4–6 Wochen nach Immunisierung kann eine Kontrolle auf antipaternale HLA-Antikörper erfolgen. Falls eine Antikörperbildung nachweisbar ist, sollte eine Schwangerschaft innerhalb der folgenden 12 Monate angestrebt werden, andernfalls kann die Immunisierung wiederholt werden.

Durch die Immunisierung soll die maternale Immunantwort verstärkt werden, welche sich gegen paternale Antigene auf dem Trophoblasten richtet. Der Nachweis von antipaternalen Antikörpern lässt darauf schließen, dass die Immunisierung eine maternale Immunantwort induziert hat [33]. In der Literatur gibt es mehrere Studien, die eine erhöhte Schwangerschaftsrate nach Immunisierung bei gleichzeitigem Vorliegen von antipaternalen Antikörpern beschreiben [33–35]. Carp et al. stellten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen positivem Antikörpernachweis nach Immunisierung und erfolgreicher Schwangerschaft her: Bei nachgewiesenen Antikörpern wurde in 50% der Fälle eine Schwangerschaft verzeichnet, bei fehlenden Antikörpern hingegen lediglich bei 37% [33]. Ob die antipaternalen HLA-Antikörper einen direkten Effekt ausüben oder nur ein Marker für die erfolgreiche Modulation des maternalen Immunsystems sind, ist allerdings unbekannt.

Mögliche Komplikationen und das Nebenwirkungsprofil nach Immunisierung entsprechen im Wesentlichen dem nach intradermaler Vakzination gegen virale Infektionskrankheiten. Als mögliche Nebenwirkungen sind lokale Reaktionen wie Rötung, Schwellung oder Brennen zu nennen; seltener sind systemische, grippeähnliche Symptome, die in 8% der Fälle auftreten. Ein spezielles Risiko für Anaphylaxie oder Autoimmunerkrankungen existiert nicht [36, 37]. Trotz der vorherigen Testung auf Viruserkrankungen kann eine Transmission von Infektionen nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Die Wirksamkeit der Methode wurde in zahlreichen Studien und Übersichtsanalysen bewertet. ► **Tab. 1** zeigt eine Übersicht der randomisierten Studien, die in die aktuellen Metaanalysen von Wong et al., 2014 [28], Liu et al., 2016 [38] und Cavalcante et al., 2017 [39], eingeschlossen wurden [40–62]. Aufgeführt sind, neben dem Studiendesign, der Anzahl und dem Alter der eingeschlossenen Patientinnen, der Zeitpunkt, die Dosierung und die Applikation der Immuntherapie, die Substanz der Behandlungs- und Placebogruppe, das Outcome bez. Lebendgeburt bzw. fortgeschrittener Schwangerschaft sowie Informationen bez. Erfolgskontrolle, Lagerung oder sonstigen Besonderheiten.

Die erste Metaanalyse zur Immunisierung mit Partnerlymphozyten wurde im Jahr 1993 von Fraser et al. publiziert [63]. Hier wurden 4 randomisierte Studien zur Immuntherapie mit Lymphozyten oder Infusion von Trophoblastmembranen durchgeführt. Es konnte keine Verbesserung bez. der Rate an Lebendgeburten gezeigt werden [63].

1991, während des 11. Jahrestreffens der American Society for Reproductive Immunology, initiierte das Ethikkomitee der Gesellschaft für Immuntherapie eine Multicenterstudie, um das Behandlungsprotokoll zu standardisieren und um die Studiengröße zu

► **Tab. 1** Aktuelle Studienlage zur Immunisierung mit Partnerlymphozyten: Gegenüberstellung dreier Metaanalysen (Wong LF et al., 2014, Liu Z. et al., 2016, Cavalcante MB et al., 2016) mit den jeweils eingeschlossenen Studien.

Studie	Jahr	Design	Anzahl Patienten	Alter, Jahren	Behandlungzeitpunkt	Behandlungsgruppe	Placebo-Gruppe	Lagerung	Dosierung, Applikation	Outcome-Parameter (Lg ± fortgeschr. SS)	erfolgreiches Outcome		p	berücksichtigt in Metaanalyse			Kommentar
											Behandlungsgruppe	Placebo-Gruppe		Wong 2014	Liu 2016	Cavalcante 2016	
1 Mowbray/JF et al. [40]	1985	RCT, do-blind, gepaarte Sequenzanalyse	49	k.A.	vor SS	Ply	Mly aus 20 ml Blut	k.A.	400 ml Citratblut, 3 ml i.v.; 1 ml i.c.; 1 ml s.c.	Lg + SS ≥ 28 SSW innerhalb von 12 Monaten	77% (17/22)	37% (10/27)	0,01	x	x		
2 Cauchi MN et al. [41]	1991	RCT, do-blind, gepaarte Sequenzanalyse	46	k.A.	vor SS	Ply	NaCl	k.A.	100–1000 × 10 ⁶ Ly; 1 ml i.v.; 1 ml i.c. +s.c.	Lg + SS ≥ 20 SSW	62% (13/21)	76% (19/25)	1,0	x	x		
3 Ho HN et al. [42]	1991	RCT, do-blind	99	28,5 ± 2,6	vor SS	Ply/Sly	Mly	k.A.	100–200 × 10 ⁶ Ly; 2 ml i.c.	Lg + SS ≥ 20 SSW	78% (39/50)	65% (32/49)	> 0,1	x	x		2. Immunisierung, wenn innerhalb von 6 Monaten weder SS noch AK nachweisbar
4 Gatenby PA et al. [43]	1993	RCT, do-blind, gepaarte Sequenzanalyse	38	33 ± 4,6	vor SS	Ply	Mly	k.A.	400 × 10 ⁶ Ly; 3 ml i.v.; 1 ml i.c.; 1 ml s.c.	Lg	68% (13/19)	47% (9/19)	0,1	x	x		
5 Carp HP et al. [44]	1997	RCT, do-blind	42	31 ± 4,26 (24–45)	vor SS	Ply	k.A.	k.A.	diverse	Lg	45% (5/11)	19% (6/31)	n.s.	x	x		
6 Kilpatrick DC et al. [45]	1994	RCT, do-blind	22	k.A.	vor SS + 1 × WDH bis zur 6. SSW	Ply	Mly	k.A.	50–200 × 10 ⁶ Ly aus 100 ml Blut 4 ml, i.c., s.c., i.v.	k.A.	67% (8/12)	60% (6/10)	k.A.	x	x		unveröffentlichte Daten, nach Wong LF et al., 2014
7 Clark DA, Daya S [46]	1991	RCT, do-blind	18	k.A.	vor SS	Ply	NaCl	k.A.	40 × 10 ⁶ Ly i.c.	Lg	63% (7/11)	28% (2/7)	k.A.	x	x		
8 Pandey MK [47]	2003	RCT, do-blind	19	k.A.	vor SS	Ply	Mly/NaCl	k.A.	5 × 10 ⁶ L, i.c.	k.A.	86% (12/14)	20% (1/5)	k.A.	x	x		
9 Yanping C et al. [48]	2011	RCT, do-blind	94	k.A.	vor und 3 × bis zur 12. SSW	Ply	k.A.	k.A.	20–40 × 10 ⁶ Ly; 2 ml i.c. (6–8×)	k.A.	84% (41/49)	53% (24/45)	k.A.	x	x		Artikel auf chinesisches, Angaben nach Liu Z et al., 2016
10 Lin S et al. [49]	2012	RCT, do-blind	84	k.A.	vor und alle 2 Wo bis zur 16. SSW	Ply	k.A.	k.A.	10 ml Citratblut s.c.	k.A.	79% (33/42)	40% (17/42)	k.A.	x	x		Artikel auf chinesisches, Angaben nach Liu Z et al., 2016

Fortsetzung nächste Seite

► **Tab. 1** Aktuelle Studienlage zur Immunisierung mit Partnerlymphozyten: Gegenüberstellung dreier Metaanalysen (Wong LF et al., 2014, Liu Z. et al., 2016, Cavalcante MB et al., 2016) mit den jeweils eingeschlossenen Studien. (Fortsetzung)

Studie	Jahr	Design	Anzahl Patienten	Alter, Jahren	Behandlungspunkt	Behandlungsgruppe	Placebo-Gruppe	Lagerung	Dosierung, Applikation	Outcome-Parameter (Lg ± fortgeschr. SS)	erfolgreiches Outcome		berücksichtigt in Metaanalyse			Kommentar
											Behandlungsgruppe	Placebo-Gruppe	P	Wong 2014	Liu 2016	
11 Aiwu W et al. [50]	2013	RCT, si-blind	78	k.A.	alle 3 Wo bis zur 12. SSW	Ply/Sly	TCM	k.A.	20–30 × 10 ⁶ Ly; 1 ml s.c.	k.A.	82% (32/39)	46% (18/39)	k.A.	x	x	Artikel auf chinesischesch, Angaben nach Liu Z et al., 2016
12 Bin T et al. [51]	2013	RCT, do-blind	888	k.A.	vor und 2 x in der SS	Ply/Sly	k.A.	k.A.	25 ml Citratblut; 0,2 ml 4–6 x i.c.	k.A.	84% (250/297)	43% (254/591)	k.A.	x	x	Artikel auf chinesischesch, Angaben nach Liu Z et al., 2016
13 Hong L et al. [52]	2003	RCT, do-blind	29	k.A.	vor und in der Früh-SS	Ply	k.A.	k.A.	20–30 × 10 ⁶ Ly; 0,3 ml i.c. (3x)	k.A.	86% (18/21)	25% (2/8)	k.A.	x	x	Artikel auf chinesischesch, Angaben nach Liu Z et al., 2016
14 Stray-Pederson S [53]	1994	RCT, do-blind	64	k.A.	k.A.	Ply	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	73% (24/33)	71% (22/31)	k.A.	x		unveröffentlichte Daten, nach Wong LF et al. 2014
15 Coulam CB et al. [54]	Lon-don	RCT	67	k.A.	k.A.	Ply	Ply, aus 40 ml Blut, 2/3 i.v., 1/6 i.c., 1/6 i.c., 1/6 s.c.	k.A.	ly aus 400 ml Blut, 2/3 i.v., 1/6 i.c., 1/6 s.c.	Lg	68% (25/37)	47% (14/30)	k.A.		x	
	Taipei	RCT, do-blind	102	k.A.	vor SS, Boost mit Ly aus 50 ml Blut i.c. nach 6 Mo oder in der SS	Ply	Mly	k.A.	100–200 × 10 ⁶ Ly, i.c.	Lg	77% (41/53)	65% (32/49)	k.A.		x	
	Mel-bourne	RCT, do-blind	42	k.A.	vor SS	Ply	NaCl	k.A.	ly aus 100–150 ml Blut, 1/2 i.v., 1/2 i.c. und s.c.	Lg	65% (13/20)	73% (16/22)	k.A.		x	

Fortsetzung nächste Seite

► **Tab. 1** Aktuelle Studienlage zur Immunisierung mit Partnerlymphozyten: Gegenüberstellung dreier Metaanalysen (Wong LF et al., 2014, Liu Z. et al., 2016, Cavalcante MB et al., 2016) mit den jeweils eingeschlossenen Studien. (Fortsetzung)

Studie	Jahr	Design	Anzahl Patienten	Alter, Jahren	Behandlungzeitpunkt	Behandlungsgruppe	Placebo-Gruppe	Lagerung	Dosierung, Applikation	Outcome-Parameter (Lg ± fortgeschr. SS)	erfolgreiches Outcome		P	berücksichtigt in Metaanalyse			Kommentar
											Behandlungsgruppe	Placebo-Gruppe		Wong 2014	Liu 2016	Cavalcante 2016	
Aalborg		RCT, do-blind	76	k.A.	vor SS, Boost bis zur 6. SSW	Ply/Sly	Mly	k.A.	ly aus 400 ml Blut, i. v.	Lg	65% (31/48)	57% (16/28)	k.A.			x	
Sydney		RCT, do-blind	39	k.A.	vor SS	Ply	Mly	k.A.	ly aus 400 ml Blut, 2/3 i. v., 1/3 i. c., s. c.	Lg	68% (13/19)	60% (12/20)	k.A.			x	
Paris		RCT, do-blind	52	k.A.	vor SS	Ply	Mly	k.A.	ly aus 400 ml Blut, 4/5 i. v., 1/5 i. c.	Lg	65% (17/26)	54% (14/26)	k.A.			x	
Milan		RCT	30	k.A.	vor SS	Ply	keine	k.A.	ly aus 400 ml Blut, i. v., i. c., s. c.	Lg	63% (10/16)	79% (11/14)	k.A.			x	
Edinburgh		RCT, do-blind	22	k.A.	vor SS + Boost bis zur 6. SSW	Ply	Mly 40–60 ml Blut	k.A.	100 ml Blut, 50–200 × 10 ⁶ ly, i. v., i. c., s. c.	Lg	67% (8/12)	60% (6/10)	k.A.			x	
Hamilton		RCT	k.A.	k.A.	vor SS	Ply	NaCl	k.A.	50 × 10 ⁶ ly	Lg	k.A.	k.A.	k.A.			x	von Coulam et al. nicht ausgewertet, weil ein Bias befürchtet wurde, da die Analyse in Hamilton selbst stattfand
Summe			430							Lg	68% (158/231)	61% (121/199)	< 0,01			x	kein Effekt: Konzentration (>300 × 10 ⁶ Ly), Zeitpunkt der Immunisierung, HLA-Sharing Effekt: Alter, Anzahl vorheriger Aborte (primäre Aborte p = 0,025, sekundäre Aborte n. 5.

Fortsetzung nächste Seite

► **Tab. 1** Aktuelle Studienlage zur Immunisierung mit Partnerlymphozyten: Gegenüberstellung dreier Metaanalysen (Wong LF et al., 2014, Liu Z. et al., 2016, Cavalcante MB et al., 2016) mit den jeweils eingeschlossenen Studien. (Fortsetzung)

Studie	Jahr	Design	Anzahl Patienten	Alter, Jahren	Behandlungspunkt	Behandlungsgruppe	Placebo-Gruppe	Lagerung	Dosierung, Applikation	Outcome-Parameter (Lg ± fortgeschr. SS)	erfolgreiches Outcome		P	berücksichtigt in Metaanalyse			Kommentar
											Behandlungsgruppe	Placebo-Gruppe		Wong 2014	Liu 2016	Cavalcante 2016	
16 Illeni MT et al. [55]	1994	RCT, do-blind	44	k.A.	vor SS	Ply	Keine	k.A.	400 ml Blut, 200 × 10 ⁶ Ly; 1 ml i.v.; 1 ml i.c.; 1 ml s.c.	Lg + SS	73% (16/22)	64% (14/22)	n.s.	x	x	x	3 Jahre (1988–1991), Follow-up nach 24/25 Monaten im Median
17 Collins J et al. [56]	1994	RCT, 10 Zentren	456	bis 45	k.A.	Ply	k.A.	k.A.	k.A.	Lg	62% (153/245)	52% (109/211)	0,026			x	
18 OberC et al. [57]	1999	RCT, do-blind, 6 Zentren	171	33 ± 4,3 (23–41)	vor SS, WDH nach 6 Monaten, wenn keine SS eingetreten	Ply	NaCl	über Nacht bei 1–6°C	200 × 10 ⁶ Ly 3 ml i.v., 1 ml s.c.; 1 ml i.c.	Lg + SS ≥ 28. SSW, innerhalb von 12 Monaten	36% (31/86)	48% (41/85)	0,11	x		x	in Metaanalyse Liu et al. ausgeschlossen, weil Abbruch der Studie, da mehr Aborte in der Treatment- als in Kontrollgruppe
19 Daya S et al. [58]	1994															x	
	London	RCT	39	k.A.	k.A.	Ply	Mly aus 40 ml Blut, 2/3 i.v., 1/6 i.c., 1/6 s.c.	k.A.	ly aus 400 ml Blut, 2/3 i.v., 1/6 i.c., 1/6 s.c.	k.A.	65% (13/20)	37% (7/19)	0,08			x	
	Taipei	RCT, do-blind	53	k.A.	vor SS, Boost mit 50 ml Blut nach 6 Monaten wenn keine SS	Ply/Sly	Mly	k.A.	100–200 × 10 ⁶ Ly, i.c.	k.A.	70% (19/27)	58% (15/26)	0,34			x	
	Melbourne	RCT	31	k.A.	vor SS	Ply	NaCl	k.A.	ly aus 100–150 ml Blut, 1/2 i.v., 1/2 i.c. und s.c.	k.A.	56% (9/16)	73% (11/15)	0,46			x	

Fortsetzung nächste Seite

► **Tab. 1** Aktuelle Studienlage zur Immunisierung mit Partnerlymphozyten: Gegenüberstellung dreier Metaanalysen (Wong LF et al., 2014, Liu Z. et al., 2016, Cavalcante MB et al., 2016) mit den jeweils eingeschlossenen Studien. (Fortsetzung)

Studie	Jahr	Design	Anzahl Patienten	Alter, Jahren	Behandlungzeitpunkt	Behandlungsgruppe	Placebo-Gruppe	Lagerung	Dosierung, Applikation	Outcome-Parameter (Lg ± fortgeschr. SS)	erfolgreiches Outcome		P	berücksichtigt in Metaanalyse			Kommentar
											Behandlungsgruppe	Placebo-Gruppe		Wong 2014	Liu 2016	Cavalcante 2016	
	Aalborg	RCT, do-blind	40	k.A.	vor SS, Boost bis zur 6. SSW	Ply/Sly	Mly	k.A.	ly aus 400 ml Blut, i. v.	k.A.	68% (17/25)	40% (6/15)	0,08			x	
	Sydney	RCT	28	k.A.	vor SS	Ply	Mly	k.A.	ly aus 400 ml Blut, 2/3 i. v., 1/3 i. c., s. c.	k.A.	42% (5/12)	38% (6/16)	1,0			x	
	Paris	RCT, do-blind	52	k.A.	vor SS	Ply	Mly	k.A.	ly aus 400 ml Blut, 4/5 i. v., 1/5 i. c.	k.A.	63% (17/27)	40% (10/25)	0,17			x	
	Edinburgh	RCT, do-blind	31	k.A.	vor SS + Boost bis zur 6. SSW	Ply	Mly 40–60 ml Blut	k.A.	100 ml Blut, 50–200 × 10 ⁶ ly, i. v., i. c., s. c.	k.A.	50% (8/16)	27% (4/15)	0,27			x	
	Hamilton	RCT, si-blind	11	k.A.	vor SS	Ply	NaCl	k.A.	50 × 10 ⁶ ly, s. c.	k.A.	43% (3/7)	25% (1/4)	1,0			x	
	Metaanalyse aller 8 RCT		285	k.A.	vor SS, teils Boost	Ply/Sly	NaCl/Mly	diverse (siehe oben)			61% (91/150)	44% (60/135)				x	kein Effekt: Konzentration (>1300 × 10 ⁶ ly), Zeitpunkt der Immunisierung, HLA-Sharing, Alter Effekt: Anzahl vorheriger Aborte
20 Scott JR et al. [59]	1994	RCT, do-blind	22	k.A.	vor SS	Ply o. Sly	NaCl	k.A.	400–900 × 10 ⁷ ly, i. v.	k.A.	60% (6/10)	42% (5/12)	k.A.	x	x		

Fortsetzung nächste Seite

► **Tab. 1** Aktuelle Studienlage zur Immunisierung mit Partnerlymphozyten: Gegenüberstellung dreier Metaanalysen (Wong LF et al., 2014, Liu Z. et al., 2016, Cavalcante MB et al., 2016) mit den jeweils eingeschlossenen Studien. (Fortsetzung)

Studie	Jahr	Design	Anzahl Patienten	Alter, Jahren	Behandlungspunkt	Behandlungsgruppe	Placebo-Gruppe	Lagerung	Dosierung, Applikation	Outcome-Parameter (Lg ± fortgeschr. SS)	erfolgreiches Outcome		berücksichtigt in Metaanalyse			Kommentar
											Behandlungsgruppe	Placebo-Gruppe	Wong 2014	Liu 2016	Cavalcante 2016	
21 Christiansen OB et al. [60]	1994	RCT, do-blind	66	30 (21–44)	vor SS2 × Immunisierung (WDH nach 1 Monat), dann WDH alle 5 Monate bis SS	2 Sly kompatibel für ABO und Rhesus	Mly	k.A.	150 ml Blut, 150–460 × 10 ⁶ Ly i.v.	Lg	71 % (31/43)	48 % (11/23)	x	x	x	
22 Reznikoff-E MF [61]	1994	RCT, do-blind	52	k.A.	vor SS, z. T. während der SS	Ply	Mly	k.A.	400 × 10 ⁷ Ly, 5 ml; 4 ml i. v., 1 ml i. c. + s. c.	k.A.	65 % (17/26)	54 % (14/26)	x	x	x	unveröffentlichte Daten, nach Wong LF et al., 2014
23 Pandey MK et al. [62]	2004	RCT, do-blind	124	k.A.	bis zu 6 × alle 4 Wo, bis MLR-Bf-Titer ≥ 30	Ply	Mly/Sly/NaCl	über Nacht (37 °C / 5% CO ₂)	5 × 10 ⁶ Ly, i. m., i. c., s. c., i. v., je 0,25 ml	Lg	78 % (25/32)	17 % (16/92)	x	x	x	keine Behandlung, wenn MLR-Bf bereits positiv

AK: Antikörper, do-blind: doppelblind, i. m.: intramuskulär, i. c.: intravenös, k. A.: keine Angabe, LCT-XM: Kreuztest mit paternalen Lymphozyten im Lymphzytotoxizitätstest, Lg: Lebendgeburt, Ly: Lymphozyten, MLR-Bf: Mixed Lymphocyte Reaction blocking Antibody, Mly: maternale Lymphozyten, n. s.: nicht signifikant, Ply: paternale Lymphozyten, RCT: Randomized controlled Trial, s. c.: subkutan, si-blind: single-blind, Sly: Sponderlymphozyten, SS: Schwangerschaft, SSW: Schwangerschaftswoche, TCM: traditionelle chinesische Medizin, WDH: Wiederholung

steigern. Hierzu wurden Daten von 15 Zentren zusammengetragen. Neun randomisierte Studien wurden von 2 unabhängig voneinander arbeitenden Analyseteams ausgewertet. Es konnte gezeigt werden, dass die Rate an Lebendgeburten nach Immuntherapie bei Patientinnen mit habituellem Abortgeschehen erhöht war (Odds Ratio [OR] 1,16, 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 1,04–1,34). Eine signifikante Steigerung der Rate an Lebendgeburten wurde beschrieben, wenn auf maternaler Seite antipaternale HLA-Antikörper vor der Schwangerschaft nachgewiesen werden konnten (RR 1,17, 95%-KI 1,06–1,27) [54].

Die Cochrane-Library publizierte 2001 eine Metaanalyse über immunologische Behandlungsoptionen bei wiederholtem Abortgeschehen, Lymphozytenimmunisierung eingeschlossen. Das letzte Update dieser Metaanalyse im Jahr 2014 umfasste 12 Studien zur Immuntherapie mit Partnerlymphozyten mit einer Gesamtzahl von 641 Patienten, wobei 316 Frauen in der Fallgruppe und 325 Frauen in der Kontroll-/Placebogruppe waren. Es konnte kein signifikanter Effekt auf die Lebendgeburtenrate nach Immunisierung gezeigt werden (OR 1,22, 95%-KI 0,89–1,69) [28]. Ebenfalls eine Immunisierung mit Spenderlymphozyten blieb ohne Nachweis einer erhöhten Lebendgeburtenrate (OR 1,39, 95%-KI 0,68–2,82) [28].

Eine Reihe von Wissenschaftlern kritisieren die Ergebnisse dieser Cochrane-Analyse [29, 62, 64]. Hauptkritikpunkt war, dass die Ergebnisse der Studie von Ober et al. [57] integriert wurden, welche bis dato die ersten und einzigen Daten publizierten, die einen negativen Effekt, also sogar eine Zunahme an Aborten, nach Immuntherapie zeigten.

Ober et al. lagerten das Blut des Partners, aus welchem die Lymphozyten aufbereitet werden sollten, bei einer Temperatur von 1–6 °C, um so die Zeitspanne zwischen Blutentnahme und Immunisierung verlängern zu können. Clark et al. konnten zeigen, dass eine ausreichende Anzahl von CD200+ Zellen notwendig ist, um einen immunmodulatorischen Effekt in der Immuntherapie mit Lymphozyten zu erreichen. CD200 wird unter anderem auf dendritischen Zellen exprimiert und kann im Rahmen einer Immunisierung eine Immunmodulation beim Empfänger hervorrufen. Hierbei wird mithilfe des Transforming Growth Factor beta (TGF- β) die immunsuppressive Komponente des Immunsystems durch die T_{reg}-Zellen unterstützt [65]. Eine Lagerung bei niedrigen Temperaturen reduziert die CD200+ Zellzahl [65]. Clark et al. argumentierten, dass wiederholte Aborte nach Immuntherapie mit Lymphozyten entweder genetischen Ursachen seitens des Embryos, einer bis dato unerkannten Autoimmunerkrankung der Patientin oder einer durchgeführten Immuntherapie mit einer unzureichenden Anzahl an CD200+ Zellen zuzuschreiben ist [64].

Des Weiteren schlossen Ober et al. Patientinnen mit Autoimmunerkrankungen (positive ANA-Titer) in die Studie ein, was die Ergebnisse nach Immuntherapie mit Lymphozyten negativ beeinflusst [57]. Weitere Kritikpunkte waren das Fehlen einer Erfolgskontrolle (Nachweis von antipaternalen HLA-Antikörpern) nach Immunisierung, unterschiedliche Applikationsweisen der Lymphozyten (intradermal, subkutan, intravenös) sowie unterschiedliche Dosierungen und Lymphozytenkonzentrationen [29, 62, 64].

Eine erneute Analyse der Daten aus der Cochrane Library, exklusive der Ergebnisse von Ober et al. [57], konnte eine signifikante Steigerung der Lebendgeburtenrate nach Immunisierung mit

Partnerlymphozyten verzeichnen (OR 1,63, 95%-KI 1,13–2,35; $p = 0,009$) [28].

Um die Fehler bzw. Schwächen der Cochrane-Analyse zu dieser Thematik zu korrigieren, publizierten Liu et al. 2014 eine neue Metaanalyse im American Journal of Reproductive Immunology [38]. Hier wurden 18 randomisierte klinische Studien aus dem Zeitraum 1985–2013 eingeschlossen; mit einer Gesamtzahl von 1738 Patientinnen: 739 in der Fallgruppe mit Immunisierung mit Partner- oder Spenderlymphozyten und 999 Patientinnen in der Kontrollgruppe. Liu et al. zeigten einen signifikanten Effekt auf die Rate an Lebendgeburten nach Immunisierung: 77,8% Lebendgeburten waren in der Gruppe nach Immunisierung, verglichen mit 46,1% in der Kontrollgruppe zu verzeichnen (OR 4,02, 95%-KI 3,23–5,00) [38]. Eine Subgruppenanalyse bez. unterschiedlicher Immunisierungsprotokolle ergab zudem eine signifikante Erhöhung der Lebendgeburtenrate, wenn die Immunisierung vor und während der Schwangerschaft durchgeführt wurde (OR 4,67, 95%-KI 3,70–5,90 vs. OR 2,00, 95%-KI 1,39–2,88) [38]. Eine weitere Subgruppenanalyse deutete auf ein besseres Outcome bei Verwendung von maximal 100×10^6 Lymphozyten pro Applikation hin (OR 1,52, 95%-KI 1,04–2,22) [38].

Yu et al. untersuchten die verschiedenen Applikationsformen und konnten die besten Ergebnisse bei der intradermalen Immunisierung zeigen [66].

2002 wurde von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) festgelegt, die aktive Immunisierung mit Partnerlymphozyten ausschließlich unter Studienbedingungen durchzuführen. Grund hierfür waren die oben beschriebenen Daten von Ober et al. [57] aus dem Jahr 1999. Auch die aktuelle AWMF-Leitlinie 015/050 von 2013 ist zurückhaltend bez. dieser Therapie. Grund dafür ist die fehlende Evidenz der aktiven Partnerimmunisierung für die Behandlung des wiederholten Spontanaborts. Als einzige Literaturquelle wird eine Cochrane-Analyse [67] aus dem Jahr 2006 angegeben, die auch die Arbeit von Ober et al. mit einschließt.

Eine aktuelle Übersichtsarbeit von Cavalcante et al. [39] aus dem Jahr 2017 schloss 6 Metaanalysen ein. Zwei davon – die bereits zuvor beschriebenen Arbeiten von Fraser et al. und Wong et al. – konnten keine Erhöhung der Rate an Lebendgeburten zeigen [28, 63], während die anderen 4 einen signifikanten Effekt bez. der Rate an Lebendgeburten nach Immunisierung mit Partnerlymphozyten herausarbeiteten [38, 39, 54, 56, 68].

Fazit

Die Immunisierung mit Partnerlymphozyten ist bei rezidivierendem Implantationsversagen oder habituellem Abortgeschehen eine Behandlungsoption, wenn zuvor alle anderen Möglichkeiten als Ursache ausgeschlossen wurden. Aufgrund der äußerst heterogenen Datenlage kann ein signifikanter Nutzen durch die Immunisierung immer noch nicht eindeutig belegt werden. Es gibt jedoch Hinweise, dass die Therapie bei Verwendung möglichst frisch entnommener Lymphozyten wirksam sein könnte. Die Behandlung stellt insgesamt ein sicheres und risikoarmes Verfahren dar. Nach ausführlicher Aufklärung des Paares über die Erfolgsaussichten und genauer Überprüfung von Indikation und Kontraindikationen kann individuell mit dem Paar eine Immunisierung mit

Partnerlymphozyten diskutiert werden, vorausgesetzt, zuvor wurden alle anderen infrage kommenden Sterilitätsursachen ausgeschlossen.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006; 368: 601–611
- [2] Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 99: 63
- [3] Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. *Postgrad Med J* 2015; 91: 151–162
- [4] Steck T. Immuntherapie zur Abortprophylaxe und zur Verbesserung der Implantation bei der extrakorporalen Befruchtung. *Zentralbl Gynäkol* 2001; 123: 357–360
- [5] Banchereau J, Briere F, Caux C et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 767–811
- [6] Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 685–711
- [7] Hempstock J, Cindrova-Davies T, Jauniaux E et al. Endometrial glands as a source of nutrients, growth factors and cytokines during the first trimester of human pregnancy: a morphological and immunohistochemical study. *Reprod Biol Endocrinol* 2004; 2: 58
- [8] Bischof P, Aplin JD, Bentin-Ley U et al. Implantation of the human embryo: research lines and models. From the implantation research network 'Fruitful'. *Gynecol Obstet Invest* 2006; 62: 206–216
- [9] Billington WD. The immunological problem of pregnancy: 50 years with the hope of progress. A tribute to Peter Medawar. *J Reprod Immunol* 2003; 60: 1–11
- [10] Medawar P. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symposium of the Society for Experimental Biology* 1953; 320
- [11] Maejima M, Fujii T, Kozuma S et al. Presence of HLA-G-expressing cells modulates the ability of peripheral blood mononuclear cells to release cytokines. *Am J Reprod Immunol* 1997; 38: 79–82
- [12] Krikun G, Lockwood CJ, Abrahams VM et al. Expression of Toll-like receptors in the human decidua. *Histol Histopathol* 2007; 22: 847–854
- [13] Christiansen OB, Nielsen HS, Kolte AM. Future directions of failed implantation and recurrent miscarriage research. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 71–83
- [14] Clark DA. Immunological factors in pregnancy wastage: fact or fiction. *Am J Reprod Immunol* 2008; 59: 277–300
- [15] Li TC, Makris M, Tomsu M et al. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 463–481
- [16] Santoni A, Carlino C, Gismondi A. Uterine NK cell development, migration and function. *Reprod Biomed Online* 2008; 16: 202–210
- [17] Moffett A, Loke C. Immunology of placentation in eutherian mammals. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 584–594
- [18] Pijnenborg R, Vercruyse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta* 2006; 27: 939–958
- [19] Bulmer JN, Lash GE. Human uterine natural killer cells: a reappraisal. *Mol Immunol* 2005; 42: 511–521
- [20] Quenby S, Nik H, Innes B et al. Uterine natural killer cells and angiogenesis in recurrent reproductive failure. *Hum Reprod* 2009; 24: 45–54
- [21] Wegmann TG, Lin H, Guilbert L et al. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14: 353–356
- [22] Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F et al. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2000; 15: 713–718
- [23] Lim KJ, Odukoya OA, Ajjan RA et al. The role of T-helper cytokines in human reproduction. *Fertil Steril* 2000; 73: 136–142
- [24] Whitcomb BW, Schisterman EF, Klebanoff MA et al. Circulating levels of cytokines during pregnancy: thrombopoietin is elevated in miscarriage. *Fertil Steril* 2008; 89: 1795–1802
- [25] Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF et al. Early embryonic mortality in women. *Fertil Steril* 1982; 38: 447–453
- [26] Rogenhofer N, Mittenzwei S, Thaler CJ et al. Stellenwert der aktiven Immuntherapie bei Kinderwunschpatientinnen. *Gyn Endokrinologie* 2011; 9: 215–218
- [27] Kwak JY, Kwak FM, Gilman-Sachs A et al. Immunoglobulin G infusion treatment for women with recurrent spontaneous abortions and elevated CD56+ natural killer cells. *Early Pregnancy* 2000; 4: 154–164
- [28] Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (10): CD000112
- [29] Takeshita T. Diagnosis and treatment of recurrent miscarriage associated with immunologic disorders: Is paternal lymphocyte immunization a relic of the past? *J Nippon Med Sch* 2004; 71: 308–313
- [30] Wu L, Luo LH, Zhang YX et al. Alteration of Th17 and Treg cells in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion before and after lymphocyte immunization therapy. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12: 74
- [31] Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 140–146
- [32] Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Recurrent Abortion: the Role of Psychotherapy. In: Beard RW, Sharp F, eds. *Early Pregnancy Loss, Mechanisms and Treatment*. London, Berlin, Heidelberg: Springer; 1988: 433–440
- [33] Carp HJ, Toder V, Gazit E et al. Immunization by paternal leukocytes for prevention of primary habitual abortion: results of a matched controlled trial. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 29: 16–21
- [34] Mowbray JF. Autoantibodies, alloantibodies and reproductive success. *Curr Opin Immunol* 1989; 2: 761–764
- [35] Beer AE. Pregnancy Outcome in Couples with recurrent Abortion following immunological Evaluation and Therapy. In: Beard RW, Sharp F, eds. *Early Pregnancy Loss, Mechanisms and Treatment*. Ashton-under-Lyne: Peacock Press; 1988: 337–349
- [36] Kling C, Steinmann J, Westphal E et al. Adverse effects of intradermal allogeneic lymphocyte immunotherapy: acute reactions and role of autoimmunity. *Hum Reprod* 2006; 21: 429–435
- [37] Kling C, Schmutzler A, Wilke G et al. Two-year outcome after recurrent implantation failure: prognostic factors and additional interventions. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278: 135–142
- [38] Liu Z, Xu H, Kang X et al. Allogenic lymphocyte immunotherapy for unexplained recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. *Am J Reprod Immunol* 2016; 76: 443–453
- [39] Cavalcante MB, Sarno M, Araujo Júnior E et al. Lymphocyte immunotherapy in the treatment of recurrent miscarriage: systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295: 511–518
- [40] Mowbray JF, Gibbings C, Liddell H et al. Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion by immunisation with paternal cells. *Lancet* 1985; 1: 941–943
- [41] Cauchi MN, Lim D, Young DE et al. Treatment of recurrent aborters by immunization with paternal cells—controlled trial. *Am J Reprod Immunol* 1991; 25: 16–17

- [42] Ho HN, Gill TJ 3rd, Hsieh HJ et al. Immunotherapy for recurrent spontaneous abortions in a Chinese population. *Am J Reprod Immunol* 1991; 25: 10–15
- [43] Gatenby PA, Cameron K, Simes RJ et al. Treatment of recurrent spontaneous abortion by immunization with paternal lymphocytes: results of a controlled trial. *Am J Reprod Immunol* 1993; 29: 88–94
- [44] Carp HJ, Toder V, Torchinsky A et al. Allogenic leukocyte immunization after five or more miscarriages. Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group. *Hum Reprod* 1997; 12: 250–255
- [45] Kilpatrick DCL, Liston W. Abstracts of contributors' individual data submitted to the worldwide prospective observation study on immunotherapy for treatment of recurrent spontaneous abortion. *American Journal of Reproductive Immunology* 1994; 32: 264
- [46] Clark DA, Daya S. Trials and tribulation in the treatment of recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1991; 25: 18–24
- [47] Pandey M, Halder A, Agarwal S. Immuno therapy in recurrent spontaneous abortion: randomized and non-randomized trials. *Internet J Gynecol Obstet* 2003; 2: 13
- [48] Yanping C, Xiaoye Z, Qingmei B. Study of immunotherapy with lymphocytes in women with recurrent spontaneous abortion. *Mod Prev Med* 2011; 38: 1626–1627
- [49] Lin S, Yan S, Shan E. Analysis the efficacy of immunotherapy with lymphocytes for recurrent spontaneous abortion. *Jilin Med* 2012; 33: 1822–1823
- [50] Aiwu W, Mingzhu L, Runzhi W. Preventive treatment of unexplained recurrent spontaneous abortion and effect on pregnancy outcome by lymphocytes immunotherapy. *China J Chin Med* 2013; 28: 876–878
- [51] Bin T, Kaishu H, Wenquan Z. Analysis of lymphocytes immunotherapy for recurrent spontaneous abortion. *Chin Med Treat Works* 2013; 21: 171–172
- [52] Hong L, Huaixiu W, Jing W. The lymphocyte injects and treats the habitual abortion that the immune factor causes. *Med Mag Shanxi* 2003; 32: 308–309
- [53] Stray-Pederson S. unpublished data, nach Wong LF et al. 2014. 1994
- [54] [No authors listed]. Worldwide collaborative observational study and meta-analysis on allogenic leukocyte immunotherapy for recurrent spontaneous abortion. Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group. *Am J Reprod Immunol* 1994; 32: 55–72
- [55] Illeni MT, Marelli G, Parazzini F et al. Immunotherapy and recurrent abortion: a randomized clinical trial. *Hum Reprod* 1994; 9: 1247–1249
- [56] Collins J, Roberts R. Immunotherapy for recurrent spontaneous abortion: analysis 1. *Am J Reprod Immunol* 1994; 32: 275–280
- [57] Ober C, Karrison T, Odem RR et al. Mononuclear-cell immunisation in prevention of recurrent miscarriages: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 365–369
- [58] Daya S, Gunby J. The effectiveness of allogeneic leukocyte immunization in unexplained primary recurrent spontaneous abortion. Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group. *Am J Reprod Immunol* 1994; 32: 294–302
- [59] Scott JR, Branch WD, Dudley DJ, Hatasaka HH. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss: the University of Utah perspective. *Reproductive Immunology*. Sero Symposium Publications, Raven Press; 1997: 255–257
- [60] Christiansen OB, Mathiesen O, Husth M et al. Placebo-controlled trial of active immunization with third party leukocytes in recurrent miscarriage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 261–268
- [61] Reznikoff-Etievant MF. Abstracts of contributors' individual data submitted to the worldwide prospective observation study on immunotherapy for treatment of recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1994; unpublished data, nach Wong LF et al. 2014; 32: 266–267
- [62] Pandey MK, Agrawal S. Induction of MLR-Bf and protection of fetal loss: a current double blind randomized trial of paternal lymphocyte immunization for women with recurrent spontaneous abortion. *Int Immunopharmacol* 2004; 4: 289–298
- [63] Fraser EJ, Grimes DA, Schulz KF. Immunization as therapy for recurrent spontaneous abortion: a review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 854–859
- [64] Clark DA. The end of evidence-based medicine? *Inflammopharmacology* 2012; 20: 187–193
- [65] Clark DA. Cell-surface CD200 may predict efficacy of paternal mononuclear leukocyte immunotherapy in treatment of human recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2009; 61: 75–84
- [66] Yu HL, Deng XH, Chao L et al. [Study on positive rate of blocking antibody in women with recurrent spontaneous abortion administered by route and frequency of paternal lymphocyte immunotherapy]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2013; 48: 903–906
- [67] Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD000112
- [68] Pandey MK, Thakur S, Agrawal S. Lymphocyte immunotherapy and its probable mechanism in the maintenance of pregnancy in women with recurrent spontaneous abortion. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 269: 161–172