

Gjentatt tap av graviditet (tidligere kalt habituell abort, i engelsk litteratur benyttes «recurrent pregnancy loss» (RPL))

Nan B. Oldereid, Livio Oslo, nan.oldereid@livio.no/nan.b.oldereid@gmail.com

Nina Therese Berg, Avtalespesialist i Skien, Berg Gynekologi

ICD 10

N96: Habituell abort (i engelsk litteratur er N96: Recurrent pregnancy loss)

Anbefaler

- å basere prognose utfra kvinnens alder og tidligere graviditetshistorikk (IIb)
- informasjon om betydning av livsstilsfaktorer hos kvinnen/mannen (IIa-IV, avhengig av type livsstilsfaktor)
- utredning for antifosfolipid syndrom (AFS) ved 2 eller flere spontanaborter (Ib), og foreslår behandling for antifosfolipid syndrom (AFS) ved 3 eller flere spontanaborter (Ib)
- thyroideautredning med analyse av TSH, fT4 og anti-TPO.

Anbefaler ikke

- antitrombotisk profylakse hvis det ikke samtidig er indisert for å forebygge venøs tromboemboli (Ia).

Foreslår

- følgende definisjon (som er i tråd med konklusjonene retningslinjer ifølge ESHRE og ASRM og en endring i forhold til tidligere NGF-veiledere): to eller flere tap av graviditet. Av kapasitetshensyn vil det ofte være hensiktsmessig med samtale etter tre eller flere spontane graviditetstap. Det presiseres at klinikere oppfordres til klinisk skjønn for å anbefale utredning etter to spontane graviditetstap dersom det er mistanke om at årsaken er patologisk og ikke av sporadisk karakter (4). Vi har i dette kapitlet inkludert påfølgende graviditetstap i definisjonen, selv om påfølgende graviditetstap vanligvis ikke er et krav i internasjonale veiledere. Dette pga ønske fra Metodemøtet januar-24.
- at helsepersonell tar hensyn til den emosjonelle betydning det har for kvinnen og paret å oppleve gjentatte tap av graviditeter fordi dette er definert som en alvorlig livshendelse (major life event) med økt risiko for depresjon.
- informasjon til kvinnen/paret er viktig og bør inkludere informasjon om at det ikke alltid er nødvendig med tiltak som utredning eller behandling.
- foreslår å ikke utrede for arvelig trombofili med unntak av hos de som har en tilleggsrisiko for trombose (Ib)
- kromosomanalyse av kvinnen og mannen kan vurderes i forhold til en individuell risiko (III).

Søkestrategi

Vi har bygget våre råd på tidligere NGF-veiledere om samme tema samt gjennomgått og endret råd etter anbefalinger fra den nyeste veilederen utarbeidet av ESHRE Recurrent Pregnancy Loss Guideline Development Group (1, 2) (ESHRE er European Society for Human Reproduction and Embryology). Dette er en grundig og oppdatert faglig veileder utarbeidet av et bredt sammensatt fagteam som har arbeidet ifølge Manual for ESHRE guideline development (3).

Videre søk i databaser som PubMed og Cochrane Library I tillegg til veiledere fra RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)(4), The Practice Committee of the ASRM (American Society for Reproductive Medicine)(5).

Definisjoner

Begrepet «habituell abort» er benyttet i tidligere veiledere fra NGF og forekommer vesentlig i eldre litteratur. Vi foreslår derfor å erstatte begrepet habituell abort med «gjentatt tap av graviditet». Definisjon av gjentatte spontanaborter og gjentatte tap av graviditet har vært diskutert og varierer i ulike land. De nyeste veiledere fra American Association of Reproductive Medicine (ASRM)(5) og European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)(1) fra både 2017 og 2022 har valgt å beskrive «recurrent pregnancy loss» når det foreligger 2 eller flere gjentatte tap av graviditeter mens RCOG definerer tilstanden som 3 eller flere, men det presiseres at klinikere oppfordres til klinisk skjønn for å anbefale utredning etter to spontane graviditetstap dersom det er mistanke om at årsaken er patologisk og ikke av sporadisk karakter (4). Fordi forekomst av noen årsaker ikke ser ut til å være forskjellig mellom kvinner som opplever påfølgende versus ikke-påfølgende tap, er internasjonale retningslinjer ikke begrenset til påfølgende spontane graviditetstap/-aborter eller med samme partner, da ulike maternelle årsaker vil være upåvirket av partneren (1, 4). Vi har likevel valgt å kun inkludere påfølgende graviditetstap etter ønske fra NGF-møtet i januar-24.

Vi har valgt å definere graviditetstap som tap av alle graviditeter som er bekreftet med minimum to hCG målinger i blod eller urin, eller observert ved ultralyd. Det bemerkes at også biokemiske graviditetstap eller graviditeter uten kjent lokalisasjon omfattes av definisjonen da de har samme prognostiske betydning som bekreftede intrauterine graviditetstap (6). For å harmonisere med NGF-kapitlet om spontanabort der spontanabort defineres som spontant tap av en intrauterin graviditet før fullgåtte 22. svangerskapsuke, dvs $\leq 21+6$, har vi valgt samme definisjon (7 **LENKE**). Dette i motsetning til i ESHRE-veilederen der definisjon er frem til uke 24. Ektopiske graviditeter og graviditeter med mola er ikke inkludert i definisjonene.

Det synes ikke å være forskjellige patofysiologiske funn om spontanaborter er påfølgende eller ikke, eller om det foreligger 2 eller 3 spontanaborter (8). Vi har likevel valgt foreløpig å bare inkludere påfølgende graviditetstap selv om andre veiledere ikke skiller mellom påfølgende eller ikke i sine definisjoner (1, 4).

Definisjon: Tap av 2(evt 3) eller flere påfølgende graviditeter før uke 21+6 bekreftet med minimum to hCG målinger i blod, urin eller observert ved ultralyd.

Forekomst

Prevalensen er usikker, men er antatt å forekomme hos 0,8-1,4% av gravide ved en definisjon som omfatter to eller flere aborter (1).

Etiologi/patogenese/risikofaktorer

Selv om både epidemiologiske, kliniske og biokjemiske risikofaktorer foreligger, er etiologien oftest ukjent. Ved de fleste graviditetstap i første trimester, foreligger morfologiske avvik som årsak. Ved gjentatte graviditetstap er årsaken hos nærmere 90% genetiske avvik og/eller andre konsepsjonelle feil (9). Kan bare delvis forklares av endokrine, uterine faktorer, immunologiske faktorer og av kromosomfeil hos foreldre.

Følgende faktorer kan være assosiert med gjentatte graviditetstap, men ingen oppfattes som absolutte:

- **Genetiske:** Økende maternell alder utgjør en risikofaktor for aneuploiditet (dvs avvikende kromosomantall i cellene) hos fosteret.

- **Kromosomavvik** hos kvinnen og/eller mannen forekommer i 2-3,5% (10, 11). Type avvik synes å ha sammenheng med risikoen for fremtidig spontanabort. Økt forekomst av spontanabort hos bærere av reciproke translokasjoner og inversjoner enn hos bærere av Robertsonske translokasjoner eller andre genetiske avvik er beskrevet (Franssen et al 2006, som over). Den kumulative sannsynligheten for vellykket svangerskap er god tross funn av genetisk avvik.
- **Anatomiske:** Det synes å være en sammenheng mellom medfødte og ervervede uterine misdannelser og spontanaborter (1, 12, 13 - **LENKE**). En varierende prevalens mellom ulike studier kan forklares av forskjeller i diagnostiske kriterier. Medfødte misdannelser inkluderer septat, bicorn uterus og hemi-uterus, mens erhvervede årsaker er synekier, submukøse myomer og polypper. Det foreligger økende evidens som taler for at adenomyose er assosiert med spontanabort (14 - **LENKE**)
- Cervixinsuffisiens:** usikker insidens, kan være årsak til 2. trimesteraborter
- **Metabolske/endokrine:** Ubehandlet hypo-/hyperthyreose og dårlig regulert diabetes (1).
- **Trombofilier:** Det foreligger ingen god dokumentasjon for sammenheng mellom aritidære trombofilier (faktor V Leiden-mutasjon, protrombin-mutasjon, MTHFR-mutasjon, protein S, C og antitrombinmangel) og gjentatte spontanaborter (15).
- **Immunologiske/autoimmune tilstander:** Antifosfolipidsyndrom (AFS) (1).
- **Infeksiøse:** Usikker betydning. Det foreligger ingen studier om prediktiv verdi av vaginal eller endometriell dysbiose (forstyrrelse i mikrobiota) ved gjentatte spontanaborter (1).
- **Andre faktorer**
 - **Økende alder** hos kvinnen. Lavest risiko i alder 20-35 år. Antar at forekomst av spontanabort i alder 35-39 år er 25%, og ved 40-44 år er risikoen rundt 50% (16). Det er en sammenheng mellom spontanabort og økende alder hos mannen selv om det ikke foreligger studier som omhandler mannens alder i forhold til risiko for gjentatte spontanaborter (1).
 - **Overvekt** hos kvinnen med BMI >30 er en risikofaktor (17). Ingen studier har sett på sammenheng mellom overvekt hos mannen og gjentatt graviditetstap (1).
 - **Livsstilsfaktorer:** Selv der det ikke er sett en sikker sammenheng, er det likevel anbefalt å gjennomgå livsstilsfaktorer hos både kvinnen og mannlige partner.
 - Røyking både hos kvinnen og mannen er vist å øke risikoen for spontanabort, men er ikke studert i forhold til risiko for gjentatte spontanaborter. På grunn av risiko for spontanabort og komplikasjoner under graviditet anbefales røykestopp.
 - Forbruk av alkohol bør unngås i graviditet. Det er likevel ingen studier som har evaluert betydning av alkoholinntak ved gjentatte graviditetstap. Kvinner som er bekymret for at begrenset alkoholinntak har forårsaket tidligere spontanabort, kan beroliges om at det er ikke finnes sikre bevis for en klar årsakssammenheng (1).
 - Det foreligger ingen støtte for at coitus i graviditet har forårsaket hverken enkelte spontanaborter eller gjentatte svangerskapstap (18).
 - Det har vært sett en sammenheng mellom ekstrem fysisk anstrengelse og redusert sædkvalitet samt økt forekomst av DNA-fragmentering hos menn som bedriver professionell ekstrem trening. Ingen data om eventuell sammenheng med gjentatte spontanaborter (19).
 - Stress synes å være assosiert med gjentatte graviditetstap, men informasjon bør gis om at det ikke er bevis for at stress er en direkte årsak til spontanabort (20).
 - **Mannlige faktorer:** Mannen kan være bærer av en balansert translokasjon med risiko for ubalansert translokasjon hos fosteret.
 - Funn av økt DNA-fragmentering ved analyse av spermier kan forklare en økt risiko for gjentatte spontanaborter. Flere studier rundt denne sammenhengen er anbefalt, og analysen er derfor ikke anbefalt som rutineprøve før mer kunnskap foreligger (19).

Diagnostikk

Generell og gynekologisk/obstetrisk anamnese inkludert familieanamnese og livsstilsfaktorer for både kvinne og partner for å planlegge diagnostisk utredning. Viser til Figur 1 (1).

Genetisk utredning:

- Karyotyping av paret kan vurderes etter individuell vurdering. Anbefales etter tidligere fødsel av barn med medfødte misdannelser, barn med ubalanserte kromosom avvik i familien eller ved funn av translokasjon i tidligere graviditet. Avvikende karyotype oppdages sjelden ved utredning for gjentatte spontanaborter. Sannsynligheten for avvikende funn er lav der kvinnen er eldre enn 39 år, ved færre enn 3 spontanaborter og negativ familiehistorikk (21). Etter funn av avvikende karyotype er risiko for spontanabort noe høyere, men kumulativ fødselsrate er likevel god (11).
- Cytogenetisk analyse av abortmateriale. Det kan være en nyttig faktor for å vurdere prognose ved gjentatte graviditetstap, men er ikke rutineundersøkelse. Konferer evt. med genetisk laboratorium om de tilbyr analyse. Vanligvis benyttes array CGH (array based comparative genomic hybridization).

Undersøkelse av livmorens anatomi

- Transvaginal 3D-ultralyd av uterus eventuelt hydrosoneografi dvs saltvannsinntak i uterinhulen, er førstevalg for vurdering av livmormisdannelse eller forekomst av septum i kaviteten (22, 1). 2D ultralyd for vurdering av adenomyose. Hysteroskopi ved usikkerhet om intrauterine forhold gir mulighet for behandling i samme seanse. MR ved mistanke om kompleks malformasjon og ved planlegging av kirurgi. Laparoskopi og HSG (hysterosalpingografi) har liten plass i diagnostikken.

Metabolske og endokrine faktorer

- Thyroideautredning med analyse av TSH, fT4 og anti-TPO (thyroidea peroxidase antistoffer) (23). Ved graviditet følges egen NGF veileder (24 **LENKE**).
- Utredning for PCOS, analyse av fastende insulin og fastende glukose er ikke anbefalt ved gjentatte spontanaborter (1).
- Undersøkelse av prolaktin er bare anbefalt ved gjentatte spontanaborter dersom det samtidig foreligger kliniske symptomer som oligo- eller amenore (1).
- Tester for vurdering av ovarialreserve (AMH, FSH, LH, østradiol) anbefales ikke for utredning av gjentatte spontanaborter (1).
- Mangel på vitamin D synes å være assosiert med obstetriske og føtale komplikasjoner. Fordi det ikke er vist sammenheng med gjentatte spontanaborter, er analyse av vitamin D ikke indisert (1).

Utredning for trombofili

- Antifosfolipidsyndrom (APS) er en behandlingsbar årsak til gjentatte spontanaborter. Det er påvist en sammenheng mellom APS og økt risiko for venøs og arteriell trombose samt svangerskapskomplikasjoner som også inkluderer fosterdød, alvorlig preeklampsi og placentainsuffisiens. Laboratoriekriterier på APS innebærer økte antifosfolipid-antistoffer (lupus antikoagulant, antikardiolipin-antistoffer og/eller beta2-glykoprotein-1 antistoffer) som er anbefalt å teste etter to svangerskapstap. For å diagnostisere antifosfolipidsyndrom (APS) skal pasienten ha to positive prøver med minimum 12 ukers mellomrom (15, 25 **LENKE**).
- Andre trombofilier: Det anbefales ikke generell testing for trombofilier i utredning av gjentatte spontanaborter hos asymptotiske kvinner uten familiehistorie på DVT/LE (1).

Immunologisk utredning

- Det kan være en sammenheng mellom gjentatte spontanaborter og forekomst av anti-nukleære antistoffer (ANA). Analyse av ANA kan gjøres, men har liten konsekvens annet enn å gi en mulig forklaring (26).

- HLA, cytokiner, antinukleære antistoffer, test av NK-celler, anti-HLA-antistoffer
Immunologiske undersøkelser har liten praktisk betydning. Undersøkelse av humane leukocyt antigener, uterine NK (uNK) celler eller ulike cytokiner anbefales derfor ikke (1).

Undersøkelse av mannen

- Det er ingen sikker sammenheng mellom vanlige sædparametre (konsentrasjon, motilitet, morfologi) og gjentatte spontanaborter og sædanalyse er ikke anbefalt (1).
- Analyse av spermie DNA fragmentering diskuteres. Det er ikke klart hvilke tester som gir mest pålitelig svar. Siden DNA-skade synes å henge sammen med en ugunstig livstil, er informasjon om livstil kanskje viktigere enn analyse av DNA-fragmentering inntil studier om testene gir oss bedre svar på testenes betydning (19).

Oppfølging/behandling

Viser til figur 1 (1). Det er mangel på kontrollerte, sammenlignbare og prospektive undersøkelser som kan danne grunnlag for evidensbaserte slutninger. Mange metaanalyser er av begrenset verdi da de inkluderer data fra små og heterogene pasientgrupper. Livsstilsfaktorer (tobakk, overvekt) er sjelden kontrollert for. Det er nødvendig med standardiserte studiepopulasjoner når behandlingsregimer skal evalueres. Pasientene bør informeres om generelt god prognose (27).

▪ Genetisk veiledning

Ved påvist genetisk avvik anbefales prekonsepsjonell genetisk veiledning og eventuelt tilbud om prenatal diagnostikk i neste svangerskap. Assistert befruktning med preimplantasjonsgenetisk testing (PGT) kan være aktuelt ved mistanke om alvorlig genetisk risiko i fremtidig graviditet. Nødvendig med informasjon om fordeler og risiko ved behandling.

Det er ikke vist at PGT hos par med gjentatte spontanaborter gir flere fødte barn. *PGT er ikke tillatt på denne indikasjon i Norge.*

• Kirurgi

Medfødte uterine misdannelser: Hysteroskopisk reseksjon av uterinseptum har i observasjonsstudier vist noe færre aborter og bedre fødselsrate, men evidens er svak ved gjentatte spontanaborter. En RCT foreligger (28), men studien viste ikke forbedrede graviditetsutfall dvs færre spontanaborter eller økt fødselsrate etter septumreseksjon. Det er også manglende evidens for et bedret utfall ved korreksjon av andre misdannelser (1).

Ervervede uterine avvikende funn:

Klinisk behandling ved gjentatte spontanaborter og endometriepolypper, submukøse eller intramurale myomer er omdiskutert, og det er ingen konklusive bevis for at kirurgisk behandling reduserer risikoen for spontanabort (1). Endometriepolypper kan vurderes fjernet ved gjentatte spontanaborter spesielt dersom de er >1 cm og ingen annen årsak påvises (29, 30).

Hysteroskopisk reseksjon med minimal instrumentering tilstrebes.

Det er ikke tilstrekkelig bevist en bedring i fødselsrate etter reseksjon av submukøse myomer selv om myomektomi av submukøse myomer hos selekterte pasienter kan redusere risiko for spontanaborter (30, 31). Det er ikke anbefalt å fjerne intramurale myomer ved RPL.

Obs post-operative komplikasjoner som kan ha en negativ betydning for senere graviditeter, eks adheranser og risiko for ruptur i graviditet.

Adheranseløsning ved Asherman syndrom er anbefalt selv om evidens er sparsom, kun små observasjonsstudier foreligger (1).

Cerclage

Kan tilbys etter individuell vurdering hos pasienter med tidligere 2. trimesterabort der cervixinsuffisiens er antatt årsak (32 **LENKE**).

▪ Hormonell

Det mangler vitenskapelig bevis for å anbefale bruk av progesteron eller hCG for å øke antall levendefødte barn hos kvinner med gjentatte spontanaborter og lutealfaseinsuffisiens (1). Det er heller ikke evidens for bruk av metformin ved gjentatte spontanaborter og forstyrret glukosemetabolisme (1).

En subgruppeanalyse rapporterte en mulig gunstig effekt av progesteron gitt ved vaginalblødning i første trimester hos kvinner med 3 tidligere spontanaborter. Dosering i studien var 400 mg 2 ganger daglig med mikronisert progesteron (33).

Stoffskifteforstyrrelser (hypo-/hyperthyreose) anbefales velregulert før graviditet. Anbefaler kontroll av TSH i første trimester hos kvinner med subklinisk hypothyreoidisme. Euthyreote kvinner som har påvist thyroidea antistoffer skal ikke behandles med levaxin. Det finnes ikke sikker dokumentasjon på om kvinner med subklinisk hypothyreose bør behandles med levaxin. Ved graviditet vises til NGF-veileder for thyroideasykdommer (24 **LENKE**).

▪ **Antikoagulasjonsbehandling**

Det foreligger ingen evidens for at profylaktisk behandling med antikoagulantia forbedrer fødselsraten ved uforklarlig gjentatte spontanaborter (1)

▪ **Ved arvelige trombofilier (faktor V Leiden, protrombin genmutasjon, protein C, S eller antitrombinmangel):**

Antikoagulasjonsbehandling er ikke vist å bedre svangerskapsutfall ved gjentatte graviditetstap i 1. trimester (1). Kun indisert for forebygging av venøs tromboemboli. Det foregår en internasjonal RCT om gjentatte spontanaborter og arvelig trombofilier, avventer resultater fra studien. For anbefalinger til gravide kvinner med trombofili vises til eget kapittel i NGF-veilederen (25 **LENKE** NGF-kapitlet om trombose og svangerskap).

▪ **Ved antifosfolipid antistoffsyndrom (APS):** Se avsnittet om Diagnostikk. For kvinner med APS med påviste laboratoriekriterier og som har opplevd 3 eller flere spontanaborter anbefales lavdose acetylsalicylsyre (75-150 mg) samt LMWH fra erkjent graviditet (1). Behandling med Albyl bør muligens starte allerede før konsepsjon (1). For praktisk informasjon og varighet av behandling, vises til NGF-kapitlet om trombose og svangerskap (25 **LENKE**). Evidens for effekt på risiko for spontanabort er lav, og det er ikke funnet bevis for nytte av behandling ved færre aborter enn 3 (34). Det er ikke indisert med behandling med prednisolon eller i.v. immunglobulin (1).

▪ **Immunterapi**

Behandling med kortikosteroider, intravenøs immunoglobulin, leukocyt- eller lymfocytinfusjon, G-CSF (granulocyt koloni-stimulerende faktorer) eller intralipid terapi anbefales ikke. Imidlertid er det nylig publisert en RCT der gjentatte høye doser med i.v. immunglobulin (ivlg) helt tidlig i graviditeten muligens kan forbedre fødselsraten hos de som har hatt ≥ 4 spontanaborter (35). Ytterligere studier er nødvendige for å vurdere effekt av behandling med ivlg. Ingen immunologiske biomarkører, med unntak av antipfosfolipid antistoff, kan idag benyttes for å selektere pasienter med gjentatte spontanaborter for en spesifikk behandling.

▪ **Annen behandling/oppfølging:**

○ **Livsstilsråd:** tobakks-stopp, begrenset alkoholbruk, normalisering av vekt og trening anbefales samt optimalisering av behandlingen for eventuelle kroniske sykdommer. Antioksidanter til menn er ikke vist å øke fødselsraten.

○ **Assistert befruktning:** ikke dokumenterbar nytte med mindre det samtidig foreligger sekundær subfertilitet (36). Ved assistert befruktning er det så langt ikke vist at spermieutvelgelse med ICSI reduserer forekomst av gjentatte spontanaborter og anbefales ikke.

○ **Støttende oppfølging:** Gjentatte spontanaborter er vist å gi økt risiko for depresjon. Helsepersonell bør ta hensyn til den emosjonelle betydning det har for kvinnen og paret å oppleve spontanaborter (37). Behov for støttende tiltak kan variere betydelig. Selv om stress er assosiert med gjentatte spontanaborter må det informeres om at det ikke er vist at stress er en direkte årsak til spontanabort (1).

○ **Aktivitet:** Vanlig daglig aktivitet kan anbefales. Nytt av sykmelding er ikke dokumentert.

○ **Vitamintilskudd** før graviditet eller i tidlig graviditet er ikke vist å redusere risiko for spontanabort og er derfor heller ikke anbefalt som behandling. På bakgrunn av mindre heldige effekter av enkelte vitaminer (vitamin A og E), må det benyttes vitamintilskudd som er tilpasset gravide. Betydning av ulike kombinasjoner av vitaminer er ukjent (1).

Tilskudd med lav dose folsyre anbefales som hos alle gravide, å starte prekonsepsjonelt, men er ikke vist å hindre spontanaborter.

Uavhengig av om det foreligger gjentatte spontanaborter eller ikke, er gravide kvinner idag ofte anbefalt å benytte vitamin D tilskudd. Vitamin D tilskudd anses trygt i graviditet i doser opptil 4000IE per dag (1).

Prognose

Det er ønskelig med individuell prognostisk vurdering i forhold til senere svangerskap for å kunne ta valg om hva de ønsker videre. Prognostiske verktøy (27), kan benyttes, men det må bemerkes at denne ikke er tilstrekkelig validert.

Prognosen er avhengig av kvinnens alder og antall tidligere spontanaborter. Generelt god prognose selv etter 3 tidlige graviditetstap: Fra en dansk kohort fulgt over 5 år etter utredning for gjentatte aborter, fødte 81% av kvinnene (alder 20-24 år ved utredning), 70% (30-34 år ved utredning) og 42% (40 år eller eldre ved utredningen). Sannsynlighet for levende fødte barn var 72% etter tre og rundt 50% etter seks spontanaborter (38).

Økt risiko for depresjon, antatt mer enn 5 ganger, hos pasienter som opplever gjentatte spontanaborter (37). Behov for støttende tiltak kan variere betydelig.

Pasientinformasjon

Pasienten/paret må gis individuelt tilpasset informasjon. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) har utarbeidet en pasientrettet informasjonsbrosjyre basert på ESHRE-veilederen om Recurrent Pregnancy Loss (1). Ønskebarn (www.onskebarn.no), som er en norsk interesseorganisasjon for og med mennesker som strever med å fa barn, kan kontaktes.

Avsluttende kommentar

I dette kapitlet har vi gjennomgått medisinsk evidens og definisjoner som foreligger i oppdatert litteratur ved gjentatt svangerskapstap. Vi har kun tatt hensyn til medisinske forhold og ikke tatt stilling til i hvilken grad oppfølging som utredning, livsstilsveiledning og oppfølging med psykisk støtte bør gjøres i primærhelsetjenesten og/eller i spesialisthelsetjenesten.

Det er behov for videre forskning for å styrke kunnskapsgrunnlaget. Se forslag til temaer der evidens mangler eller ikke er fullstendig (1).

Referanser

1. "The Guideline Group on Recurrent Pregnancy Loss, Bender Atik R., Bjarne Christiansen O., Elson J., Marie Kolte A., Lewis S., Middeldorp S., Mcheik S., Peramo B., Quenby S., Svarre Nielsen H., van der Hoorn M.L., Vermeulen N., Goddijn M. Evidence-based guideline: Recurrent Pregnancy Loss, Update 2022. ESHRE, www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss (lastet opp 15/11-23)
2. The ESHRE Guideline Group on RPL. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. Human Reproduction Open, 2023, <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad002>
3. ESHRE guideline development process: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Guideline-development-process> (Hentet 18/11-23)
4. [Regan L, Rai R, Saravelos S, Tin-Chiu L, the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists](#). Recurrent Miscarriage Green-top Guideline No.17. BJOG, juni 2023, <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.17515>
5. [Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine](#). Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion, Fertility & Sterility 2020, 113(3):533-535
6. Kolte AM, Bernardi LA, Christiansen OB, Quenby S, Farquharson RG, Goddijn M, Stephenson MD on behalf of the ESHRE Special Interest Group, Early Pregnancy. Terminology for pregnancy loss

prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Human Reproduction*, 2015, 30, 495-8.

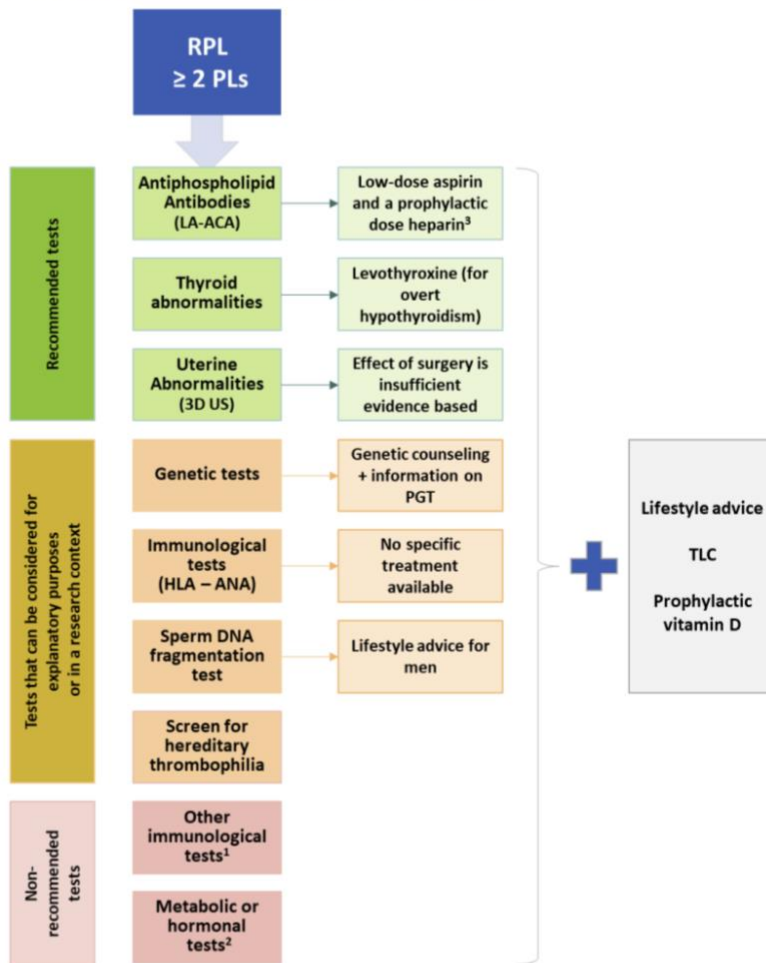
7. NGF-veileder: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-gynekologi/spontanabort/> (Hentet 15/11-23)
8. van den Boogaard E, Cohn DM, Korevaar JC, Dawood F, Vissenberg R, Middeldorp S, Goddijn M, Farquharson RG. Number and sequence of preceding miscarriages and maternal age for the prediction of antiphospholipid syndrome in women with recurrent miscarriage. *Fertility and sterility* 2013;99: 188-192.)
9. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Human Reproduction*, 2003;18: 1724-1732.
10. Barber JC, Cockwell AE, Grant E, Williams S, Dunn R, Ogilvie CM. Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? *BJOG* 2010;117: 885-888.
11. Flynn et al, 2014 (side 43) Flynn H, Yan J, Saravelos SH, Li TC. Comparison of reproductive outcome, including the pattern of loss, between couples with chromosomal abnormalities and those with unexplained repeated miscarriages. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2014;40: 109-116
12. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Human Reproduction Update* 2011;17: 761-771.
13. NGF-veileder: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-gynekologi/mullerske-anomalier/>
14. NGF-veileder: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-gynekologi/adenomyose/>
15. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, American College of Chest P. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141: e691S-736S.
16. Nybo Andersen AM. *BMJ* 2000, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 299: 541-5.
17. Metwally M, Saravelos SH, Ledger W, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2010; 94: 290-5.
18. Moscrop A. Can sex during pregnancy cause a miscarriage? A concise history of not knowing. *Br J Gen Pract* 2012;62: e308-310.
19. McQueen DB, Zhang J and Robins JC. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2019; Jul;112(1):54-60.e3.
20. Plana-Ripoll O, Parner E, Olsen J, Li J. Severe stress following bereavement during pregnancy and risk of pregnancy loss: results from a population-based cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2016;70: 424-429.
21. Franssen MT, Korevaar JC, Leschot NJ, Bossuyt PM, Knecht AC, Gerssen-Schoorl KB, Wouters CH, Hansson KB, Hochstenbach R, Madan K et al. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: casecontrol study. *BMJ* 2005;331: 137-141.
22. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies, Grigoris F, Grimbizis, Attilio Di Spiezio Sardo, Sotirios H. Saravelos, Stephan Gordts, Caterina Exacoustos, Dominique Van Schoubroeck, Carmina Bermejo, Nazar N. Amso, Geeta Nargund, Dirk Timmerman, Apostolos Athanasiadis, Sara Brucker, Carlo De Angelis, Marco Gergolet, Tin Chiu Li, Vasilios Tanos, Basil Tarlatzis, Roy Farquharson, Luca Gianaroli, and Rudi Campo. *Human Reproduction*, Vol.31, No.1 pp. 2 –7, 2016
23. Thargaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011; 342:d2616
24. NGF-veileder: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodselshjelp/tyroideasykdommer/>

25. NGF-veileder: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodselshjelp/trombose-antikoagulasjon-og-svangerskap/>
26. Chen S, Yang G, Wu P, Sun Y, Dai F, He Y, Qian H, Liu Y, Shi G. Antinuclear antibodies positivity is a risk factor of recurrent pregnancy loss: A meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2020;50: 534- 543.
27. Kolte AM, Westergaard D, Lidegaard Ø, Brunak S, Nielsen HS. Chance of live birth: a nationwide, registry-based cohort study. *Human Reproduction*, 2021,18;36(4):1065-1073.
28. Rikken JFW, Kowalik CR, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, Jansen FW, Mulders A, Padmehr R, Clark TJ, van Vliet HA et al. Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: an international multicentre open-label randomized controlled trial. *Human reproduction* 2021;36: 1260-1267.
29. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89: 992-1002.
30. Jaslow CR. Uterine factors. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 2014;41: 57-86.
31. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of submucous leiomyomas. *Journal of minimally invasive gynecology* 2012;19: 152-171.
32. NGF-veileder Preterm fødsel <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodselshjelp/preterm-fodsel/>
33. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, Christiansen OB, Small R, Brewin J, Roberts TE et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *American journal of obstetrics and gynecology* 2020;223: 167-176.
34. Hamulyák EN, Scheres LJ, Marijnen MC, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020;5: Cd012852.
35. Yamada H, Deguchi M, Saito S, Takeshita T, Mitsui M, Saito T, Nagamatsu T, Takakuwa K, Nakatsuka M, Yoneda S et al. Intravenous immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent pregnancy losses: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *EclinicalMedicine* 2022;50: 101527
36. Kirshenbaum M, Orvieto R. Should we offer In Vitro fertilization to Couples with unexplained recurrent Pregnancy loss? *J Clin Medicine* 2019,16;8(11):2001
37. Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM, Christiansen OB, Nielsen HS. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. *Human Reproduction* 2015;30: 777-782.
38. Lund M, Kamper-Jørgensen M, Nielsen HS, Lidegaard Ø, Andersen AM, Christiansen OB. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: what is the best measure of success? *Obstetrics and gynecology* 2012;119:37-43.

Figur 1

Annex 6: Flowchart

Figure 1 – Pictorial summary of the diagnosis test and treatments of RPL



1 Including anti-HY antibodies, Natural Killer (NK) cell testing, anti-HLA antibodies

2 Including cytokine testing/polymorphisms, assessment of Polycystic ovary syndrome (PCOS), fasting insulin and fasting glucose, prolactin testing, ovarian reserve testing, luteal phase insufficiency testing, androgen testing, luteinizing hormone (LH) testing, homocysteine plasma levels

3 Low-dose aspirin and heparin are recommended after 3 or more pregnancy losses, or in the context of a clinical trial

LA: Lupus anticoagulant; ACA: anticardiolipin antibodies; 3D US: three-dimensional ultrasound; HLA: Human Leukocyte Antigen; ANA: Antinuclear Antibodies

Tillattelse til publisering i dette NGF-kapitlet er gitt fra ESHRE Recurrent Pregnancy Loss Guideline Development Group versjon 2022 . Hentet fra:
<https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss>