

Gjentatte spontanaborter, habituell abort, «recurrent pregnancy loss - RPL»

Nan B. Oldereid, Livio Oslo, nan.oldereid@livio.no

Nina Therese Berg, Avtalespesialist i Skien, Berg Gynekologi

ICD 10

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

Anbefalinger

- Anbefaler å basere prognose utfra kvinnens alder og tidligere graviditetshistorikk
- Anbefaler utredning for antifosfolipid syndrom (AFS) ved 2 eller flere spontanaborter. og foreslår behandling for antifosfolipid syndrom (AFS) ved 3 eller flere spontanaborter.
- Anbefaler ikke antitrombotisk profylakse hvis det ikke samtidig er indisert for å forebygge venøs tromboemboli.
- Anbefaler thyroideautredning med analyse av TSH, fT4 og anti-TPO.
- Anbefaler gjennomgang og informasjon om betydning av livsstilsfaktorer hos kvinnen/mannen.

Forslag

- Vi foreslår å definere gjentatte spontanaborter der det foreligger to eller flere spontan aborter
- Å oppleve gjentatte spontan aborter er definert som en alvorlig livshendelse (major life event) med økt risiko for depresjon. Helsepersonell bør ta hensyn til den emosjonelle betydning det har for kvinnen og paret å oppleve spontanaborter.
- 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.
- Kromosomanalyse av kvinnen og mannen kan vurderes i forhold til en individuell risiko. Rutinetesting anbefales ikke.

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» versjon 2022 (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 (eshre se link) og der anbefalinger følger GRADE-prinsippene (GRADE).

Videre søk i databaser som PubMed og Cochrane Library I tillegg til veiledere fra RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists), The Practice Committee of the ASRM (American Society for Reproductive Medicine) (ASRM 2020 ref).

Definisjon

Begrepet «habituell abort» er benyttet i tidligere veildere fra NGF og forekommer vesentlig i eldre litteratur. Vi foreslår derfor å erstatte begrepet habituell abort med «gjentatte spontanaborter».

Definisjonen av gjentatte spontanaborter har vært diskutert og varierer i ulike land. De nyeste veiledere fra American Association of Reproductive Medicine (ASRM) og European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) fra både 2017 og 2022 har valgt å beskrive «recurrent pregnancy loss» når det foreligger 2 eller flere spontanaborter.

Det synes ikke å være forskjellige patofysiologiske funn om spontan aborter er påfølgende eller ikke, eller om det foreligger 2 eller 3 spontanaborter (van den Boogaard 2013).

Vi har valgt følgende definisjon for å harmonisere med NGF-kapitlet om spontan abort der spontanabort defineres som spontant tap av en intrauterin graviditet før fullgåtte 22. svangerskapsuke, dvs $\leq 21+6$ (1-5). Dette i motsetning til i ESHRE-veilederen som omtaler spontanabort frem til uke 24. Ektopiske graviditeter og graviditeter med mola er ikke inkludert i definisjonen gjentatte spontanaborter.

Ved primære gjentatte spontanaborter, har kvinnen ingen tidligere vital graviditet med varighet lengre enn 24 uker. Ved sekundære gjentatte spontanaborter opptrer spontan abort etter en eller flere tidligere graviditeter som varte utover 24 uker (ESHRE ref 1).

Forekomst

Prevalensen er usikker, men er antatt å forekomme hos 1-3 % av gravide ved en definisjon som omfatter to eller flere aborter (Ford & Schust 2009, Larsen et al., 2013).

Etiologi/patogenese

Selv om både epidemiologiske, kliniske og biokjemiske risikofaktorer foreligger, er etiologien oftest ukjent. Økt gjentagelsesrisiko kan forklares med kombinasjon av tilfældigheter og økt risiko.

Det er observert at de fleste graviditeter som ender med en spontan abort i første trimester har morfologiske avvik. Gjentatte spontanaborter er i nærmere 90% funnet å være forårsaket av genetiske avvik og/eller andre konsepsjonelle feil (Philip et al., 2003). Tilstanden kan bare delvis forklares av hormonelle, endokrine, hematologiske, uterine faktorer og av kromosomfeil hos foreldre.

Immunologiske maternelle faktorer er antatt å kunne forklare spontan abort av euploide graviditeter. Utredning og identifisering av subgrupper av kvinner hvor behandling kan bedre graviditetsutfallet betones. Slik behandling må testes ut i randomiserte kontrollerte studier

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

- **Genetiske:** Risiko for aneuploiditet (dvs avvikende kromosomantall i cellene) hos fosteret stiger med økende alder hos kvinnen. Kromosomavvik hos kvinnen og/eller mannen forekommer i 2-4% (Franssen et al., 2006, Flynn et al, 2014). 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 (Chan et al., 2011). Bemerk at varierende prevalens mellom ulike studier kan forklares av forskjeller i diagnostiske kriterier. Medfødte misdannelser inkluderer septat, bicorn uterus og hemi-uterus, mens ervervede årsaker er synekier, submukøse myomer og polypper. Det er økende funn som taler for at adenomyose er assosiert med spontan aborter. Se NGF-kapitler om genitale misdannelser, polypper, adenomyose (legg inn linker).

- **Cervixinsuffisiens:** usikker insidens, kan være årsak til 2. trimesteraborter
- **Immunologiske/autoimmune tilstander:** Antifosfolipidsyndrom (AFS). Det er observert en økt forekomst av en egen HLA-klasse hos skandinaviske kvinner med gjentatte aborter etter fødsel av en gutt. Allelet predisponerer for anti-HY-immunitet (Kolte et al., 2016)
- **Endokrine:** Ubehandlet hypo/hyperthyreose og dårlig regulert diabetes (ESHRE ref).
- **Trombofilier:** Det foreligger ingen god dokumentasjon for sammenheng mellom hereditære trombofilier (faktor V Leiden-mutasjon, protrombin-mutasjon, MTHFR-mutasjon, protein S, C og antitrombinmangel) og gjentatte spontanaborter (Bates et al., 2012)
- **Infeksiøse:** Usikker betydning (Regan 2001). Det foreligger ingen studier om prediktiv verdi av vaginal eller endometriell dysbiose ved gjentatte spontanaborter (ESHRE).

Risikofaktorer

- Økende alder hos kvinnen. Lavest risiko i alder 20-35 år. Antar at forekomst av spontan abort i alder 35-39 år er 25%, og ved 40-44 år er risikoen rundt 50% (Nybo Andersen 2000). Det er en sammenheng mellom spontan abort og økende alder hos mannen selv om det ikke foreligger studier som omhandler mannens alder i forhold til risiko for gjentatte spontanaborter (ESHRE s. 26).
- Overvekt hos kvinnen med BMI >30 en risikofaktor (Metwally 2010). Ingen studier har sett på sammenheng mellom mannens vekt og RPL (ESHRE).
- 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 sammenheng er anbefalt og analysen er derfor ikke anbefalt som rutineprøve før mer kunnskap foreligger (McQueen 2019).
- Livsstilsfaktorer: Selv der det ikke er sett en sikker sammenheng, er det likevel anbefalt å gjennomgå livsstilsfaktorer hos både kvinnen og mannlig partner. Røyking både hos kvinnen og mannen er vist å øke risikoen for spontan abort, men er ikke studert i forhold til risiko for gjentatte spontanaborter. På grunn av risiko for spontan abort og komplikasjoner under graviditet anbefales røykestopp. Alkoholforbruket bør begrenses. Det er likevel ingen studier som har evaluert betydning av alkoholinntak ved gjentatte spontanaborter. Kvinner som er bekymret for at alkoholinntak har forårsaket tidligere spontan abort, kan beroliges om at det er ikke finnes bevis for det. Det foreligger ingen støtte for at coitus har forårsaket hverken enkelte spontanaborter eller RPL (Moscrop 2012). 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. Stress synes å være assosiert med RPL, men informasjon bør gis om at det ikke er bevis for at stress er en direkte årsak til spontanabort (Plana-Ripoli 2016).

Diagnostikk

Generell og gynekologisk/obstetrisk anamnese inkludert familieanamnese og livsstilsfaktorer for både kvinne og partner for å planlegge diagnostisk utredning. Kvinnens alder sammen med en oversikt over tidligere graviditeter samt rekkefølgen er av betydning for prognostisk vurdering.

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, forekomst på rundt 2-3,5% (Barber et al., 2010, Flynn 2014). Spesielt er sannsynligheten for avvikende funn lav der kvinnen er eldre enn 39 år, ved færre enn 3 spontan aborter og en negativ familiehistorikk (Franssen 2005). Etter funn av avvikende karyotype er risiko for spontan abort noe høyere, men kumulativ fødselsrate er likevel god (Flynn 2014).
- Cytogenetisk analyse av abortmateriale. Det kan være en nyttig faktor for å vurdere prognose ved gjentatte spontanaborter. Dette er ikke en rutineundersøkelse, konferer med genetisk laboratorium om de tilbyr analyse. Vanligvis benyttes array CGH (array based comparative genomic hybridization). Nye analysemetoder er under utprøving for diagnostisering ved gjentatte spontatte aborter (eks. Next generation sequencing (NGS), hel genomscreening (WGS) og flere).

Utredning for trombofili

- Antifosfolipidsyndrom (APS) er en behandlingsbar årsak til gjentatte spontan aborter. Ved APS er det en sammenheng med økt risiko for venøs og arteriell tromboser samt svangerskapskomplikasjoner som også inkluderer fosterdød, alvorlig preeklampsi og placentainsuffisiens. Laboratoriekriterier på APS innebærer økte antifosfolipis-antistoffer (lupus antikoagulant, antikardiolipin-antistoffer og/eller beta2-glykoprotein-1 antistoffer) som er anbefalt å teste etter to spontanaborter. For å diagnostisere antifosfolipidsyndrom (APS) skal pasienten ha to positive prøver med minimum 12 ukers mellomrom (Bates 2012).
- Andre trombofilier: Det anbefales ikke generell testing for trombofilier i utredning av gjentatte spontanaborter hos asymptotiske kvinner uten familiehistorie på DVT/LE.

Immunologisk utredning

- 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 (ESHRE).

Det kan synes å 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 (Chen 2020).

Metabolske og endokrine faktorer

- Thyroideautredning med analyse av TSH, fT4 og anti-TPO (antistoffer mot thyroidea peroxidase antistoffer) (Thargaratinam). Ved graviditet følges egen NGF veileder: Se kapittel om thyroideasykdommer og graviditet.
- Utredning for PCOS, analyse av fastende insulin og fastende glukose er ikke anbefalt ved gjentatt spontan aborter.
- Undersøkelse av prolaktin er bare anbefalt ved gjentatte spontan aborter dersom det samtidig foreligger kliniske symptomer som oligo- eller amenore. Behandling ved hyperprolaktinemi er med dopamin agonister (bromokriptin eller kabergolin).
- Tester for vurdering av ovarialreserve (AMH, FSH, LH, østradiol) anbefales ikke for utredning av gjentatte spontanaborter
- 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 (ESHRE).

Undersøkelse av livmorens anatomi

- Transvaginal 3D-ultral lyd av uterus eventuelt hydrosonografi dvs saltvannsinstallasjon i uterinhulen, er førstevalg for vurdering av livmormisdannelse eller forekomst av septum i kaviteten(Grimbizis 2016). 2D ultralyd for vurdering av adenomyose. Hysteroskopi ved usikkerhet om intrauterine forhold gir mulighet for behandling i samme seanse, men har ikke diagnostisk tilleggsgevinst ved normal ultralyd (ref+). MR ved mistanke om kompleks malformasjon og ved planlegging av kirurgi. Laparoskopi og HSG(hysterosalpingografi) har liten plass i diagnostikken.

Undersøkelse av mannen

- Det er ingen sikker sammenheng mellom vanlig sædparametre (konsentrasjon, motilitet, morfologi) og gjentatte spontan aborter og sædanalyse er ikke anbefalt.
- 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.

Oppfølging/behandling

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. Gjentatte spontanaborter er en multifaktoriell tilstand og uforklart hos 40-50%. Pasientene bør i de fleste tilfeller informeres om god prognose .

- **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 spontan aborter 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 for gjentatte spontan aborter. En RCT foreligger (Rikken 2021). Studien viste ikke forbedrede graviditetsutfall dvs færre spontan aborter eller økt fødselsrate etter septumreseksjon. Det er også manglende evidens for et bedret utfall ved korreksjon av andre misdannelser (ESHRE).

Ervervede uterine misdannelser:

Klinisk behandling ved gjentatte spontanaborter og endometriepolypper, submukøse eller intramurale polypper er omdiskutert, og det er ingen konklusive bevis for at kirurgisk behandling reduserer risikoen for spontan abort (ESHRE).

Det er ingen klar sammenheng mellom polypper og forekomst av gjentatte spontanaborter. Likevel kan endometriepolypper vurderes fjernet ved gjentatte spontan aborter spesielt dersom de er >1 cm og ingen annen årsak påvises (Jaslow 2014, Lieng 2010). Hysteroskopisk reseksjon med minimal instrumentering tilstrebes.

Det er ikke tilstrekkelig bevist en bedring i fødselsrate etter reseksjon av submukøse myomer selv om AAGL konkluderte i sin veileder at myomektomi av submukøse myomer hos selekterte pasienter kan redusere risiko for spontanaborter (AAGL 2012, Jaslow, 2014). Det er ikke anbefalt å fjerne intramurale myomer ved RPL.

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

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

- **Cerclage**

Kan tilbys etter individuell vurdering hos pasienter med tidligere 2. trimesterabort der cervixinsuffisiens er antatt årsak (NGF Preterm fødsel, Story 2014).

- **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 (ESHRE). Det er heller ikke evidens for bruk av Metformin® ved gjentatte spontanaborter og forstyrret glukose metabolisme.

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 (Coomarasamy 2020).

Stoffskifteforstyrrelser (hypo-/hyperthyreose) anbefales velregulert før graviditet.

Anbefaler kontroll av TSH i første trimester hos kvinner med subklinisk hypothyroidisme. Euthreote 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.

▪ Antikoagulasjonsbehandling

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

- **Ved arvelige trombofilier (faktor V Leiden, protrombin genmutasjon, protein C, S eller antitrombinmangel):** Behandling med antikoagulasjon er ikke vist å bedre svangerskapsutfall ved gjentatte spontanaborter i 1. trimester. Kun indisert for forebygging av venøs tromboemboli. Det foregår en internasjonal RCT om gjentatte spontan aborter og arvelig trombofilier (ALIFE2 studien, forsøksnr er NTR 3361), resultater foreligger ikke ennå.

For anbefalinger til gravide kvinner med trombofili vises til eget kapittel i NGF-veilederen (hyperlink)

- **Ved antifosfolipid antistoffsyndrom (APS):** Se tidligere avsnitt over om Diagnostikk. For kvinner med APS med påviste laboratoriekriterier og som har opplevd 3 eller flere spontan aborter anbefales lavdose acetylsalicylsyre (75-150 mg) samt LMWH fra erkjent graviditet (ESHRE, NGF-veileder om Trombose og graviditet). Behandling med Albyl bør muligens starte allerede før konsepsjon (ESHRE). For praktisk informasjon og varighet av behandling, vises til NGF-kapitlet om trombose og svangerskap .

Evidens for effekt på risiko for spontan abort er lav, og det er ikke funnet bevis for nytte av behandling ved færre aborter enn 3 (Hamulyàk 2020). Det er ikke indisert med behandling med prednisolon eller i.v.immunglobulin (ESHRE).

• 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 spontan aborter (Yamada et al., 2022). 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 spontan aborter for en spesifikk behandling.

▪ Annen behandling/oppfølging:

- **Assistert befruktning:** ikke dokumenterbar nytte med mindre det samtidig foreligger sekundær subfertilitet (Kirshenbaum 2019). Ved assistert befruktning er det så langt ikke vist at spermieutvelgelse med ICSI kalt PICS (fysiologisk intracytoplasmatiske spermieinjeksjon) reduserer forekomst av gjentatte spontanaborter og anbefales ikke.
- **Støttende oppfølging:** Gjentatte spontan aborter 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 (Kolte 2015). 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 spontan abort (ESHRE).
- **Aktivitet:** Vanlig daglig aktivitet kan anbefales. Nytt av sykmelding er ikke dokumentert.

- **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.
- **Vitamintilskudd** før graviditet eller i tidlig graviditet er ikke vist å redusere risiko for spontan abort 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 (ESHRE).

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.

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 kan benyttes, men det må bemerkes at disse ikke er tilstrekkelig validert (Kolte et al., 2021).

Prognosen er avhengig av kvinnens alder og antall tidligere spontanaborter. Generelt god prognose selv etter 3 tidlige spontanaborter: 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% av kvinnene som var 40 år eller eldre ved utredningen. Sannsynlighet for levende fødte barn var 72% etter tre og rundt 50% etter seks spontan aborter.

Økt risiko for depresjon, antatt mer enn 5 ganger, hos pasienter som opplever gjentatte spontan aborter (Kolte et al., 2015). Behov for støttende tiltak kan variere betydelig.

Pasientinformasjon

Pasienten/paret må gies individuelt tilpasset informasjon. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) har utarbeidet en pasientrettet informasjonsbrosjyre basert på ESHRE-veilederen om Recurrent Pregnancy Loss (2023). Ønskebarn (www.onskebarn.no) er en norsk interesseorganisasjon for og med mennesker som strever med å fa barn og som kan kontaktes.

Referanser

1. Recurrent Pregnancy Loss Guideline Development Group in ESHRE: <https://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: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Guideline-development-process> (Hentet 18/11-23)
4. GRADE: <https://www.gradeworkinggroup.org/> (Hentet 18/11-23)
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. 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.)
7. NGF-veiledere: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veiledere-i-gynekologi/spontanabort/> (Hentet 15/11-23)
8. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol.* 2009;2: 76-83. Green-top Guideline. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. 2011.
9. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC medicine* 2013;11: 154.
10. 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.
11. Franssen M, Korevaar JC, Leschol N et al. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ (Clinical research ed)* 2006;334:759-763.
12. 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
13. 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.
14. Kolte AM, Steffensen R, Christiansen OB, Nielsen HS. Maternal HLA class II alleles are associated with poor long-term outcome in recurrent pregnancy loss after a boy. *American journal of reproductive immunology*, 2016;76: 400-405.
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. NGF-veiledere om Trombose, antikoagulasjon og svangerskap <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veiledere-i-fodselshjelp/trombose-antikoagulasjon-og-svangerskap/> (Hentet 19/11-23).
17. Regan L, Jivraj S. Infection and pregnancy loss. In: MacLean AB, Regan L, Carrington D, editors. *Infection and pregnancy*. London: RCOG Press; 2001. p. 291–304
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Moscrop A. Can sex during pregnancy cause a miscarriage? A concise history of not knowing. *Br J Gen Pract* 2012;62: e308-310.

22. 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.
23. 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.
24. Franssen MT, Korevaar JC, Leschot NJ, Bossuyt PM, Knekt 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.
25. 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.
26. 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
27. NGF-veiledere: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veiledere-i-fodselshjelp/tyroideasykdommer/> (Hentet 19/11-23)
28. 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
29. 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.
30. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89: 992-1002.
31. Jaslow CR. Uterine factors. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 2014;41: 57-86.
32. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of submucous leiomyomas. *Journal of minimally invasive gynecology* 2012;19: 152-171.
33. NGF-veiledere Preterm fødsel
<https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veiledere-i-fodselshjelp/preterm-fodsel/> (Hentet 19/11-23)
34. Story L, Shennan A. Cervical cerclage: an established intervention with neglected potential? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;176: 17-19.
35. 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.
36. 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.
37. 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

38. 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
39. Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM, Christiansen OB, Nielsen HS. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2015;30: 777-782.
40. 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.
41. Vanlige spørgsmål fra ACOG: <https://www.acog.org/womens-health/faqs/repeated-miscarriages> (Hentet 15/11-23)