

Habituell abort - gjentatte spontanaborter

Nan B. Oldereid

Knut H. Kierulf

Idunn Myklebust

Mette Renden

Anbefalinger

- *Anbefaler utredning for antifosfolipid syndrom (AFS) ved 3 eller flere spontanaborter (grad 1B).
- *Anbefaler ikke antitrombotisk behandling av kvinner med 2 eller flere spontanaborter som ikke har påvist AFS eller trombofili (grad 1B)

Søkestrategi

- *PubMed
- *Cochrane Library
- *UpToDate
- *RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists),
- *ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology - Special Interest Group For Early Pregnancy)
- *The Practice Committee of the ASRM (American Society for Reproductive Medicine)
- *ACCP (American College of Chest Physicians)

Definisjon

Tre eller flere etterfølgende spontanaborter før 20. svangerskapsuke med samme partner.

Forekomst

Forekommer hos 1 % av gravide¹. Ca 2/3 har primær habituell abort, dvs. 3 etterfølgende aborter uten tidligere levendefødte barn. 1/3 har sekundær habituell abort, dvs 3 eller flere aborter etter tidligere fødsel av levende barn.

Etiologi/patogenese

Selv om både epidemiologiske, kliniske og biokjemiske risikofaktorer foreligger, er etiologien ofte ukjent. To hovedhypoteser dominerer^{2,3}.

- *Habituell abort er forårsaket av i hovedsak aneuploide graviditeter samt andre konsepsjonelle feil. Økt gjentagelsesrisiko kan forklares med kombinasjon av tilfeldigheter og økt risiko. Det anbefales en konservativ tilnærming og prognosen ansees svært god uten behandling
- *Tilstanden kan bare delvis forklares av hormonelle, endokrine, hematologiske, uterine faktorer og av kromosomfeil hos foreldre. Immunologiske materielle faktorer er antatt å spille en årsak i 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 habituell abort, men ingen oppfattes som absolutte (dvs at de gir 100% risiko for spontan abort i neste svangerskap):

- ***Genetiske:** For eksempel translokasjonsbæretilstand hos kvinnen og/eller mannen (2-5 %)^{4,5}. Kromosomale abnormaliteter hos fosteret (30-57 %)
- ***Anatomiske:** medfødte eller ervervede uterinmisdannelser (10-50 %), hyppigst ved 2. trimester aborter. Inkluderer uterinseptum, synekier, submukøse myomer, endometriepolypyper⁶
- ***Cervixinsuffisiens:** usikker insidens, kan være årsak til 2. trimesteraborter
- ***Immunologiske/autoimmune tilstander:** Antifosfolipidsyndrom (AFS) (5-15 %)⁷
- ***Endokrine:** eks. ubehandlet hypo-/hyperthyreose og dårlig regulert diabetes
- ***Trombofilier:** Det foreligger ingen god dokumentasjon for sammenheng mellom trombofilier og tidlig habituell abort, derimot en mulig trend mot økt risiko for dødfødsel⁸. Dette er ikke bekreftet i større randomiserte undersøkelser^{9,10}
- ***Infeksiøse:** Usikker betydning, anbefales ikke rutinemessig TORCH screening¹¹ Bakteriell vaginose kan være assosiert med risiko for 2. trimester aborter og preterm fødsel¹²

Risikofaktorer

- *Økende alder (35-39 år: 25 % risiko for spontan abort; ved 40-44 år: 51 % risiko)¹³
- *Økende antall aborter - etter 3 spontan aborter er risikoen for en ny spontan abort 31-33 %¹⁴
- *Overvekt synes å utgjøre en risikofaktor¹⁵

Diagnostikk ved habituell abort

- *Generell og gynekologisk/obstetrisk anamnese inkludert familieanamnese samt gestasjonsalder ved tidligere spontanaborter og beskrivelse av tidligere graviditeter.
- *Karyotyping av paret
- *Blodprøver av kvinnen: Antifosfolipid antistoff og lupusantistoff. For å diagnostisere antifosfolipid antistoffsyndrom (APLA) skal pasienten ha to positive

- prøver (enten lupus antikoagulant eller kardiolin antistoff eller begge) med minimum 12 ukers mellomrom¹⁶
- *Andre trombofilier: Kvinner med andre trimester aborter bør utredes for arvelige trombofilier som faktor V Leiden, protrombin genmutasjon og protein S¹⁸. Pasienter med økt risiko for trombose bør også testes. Det anbefales derimot ikke generell testing for trombofilier i utredning av habituell abort hos asymptotiske pasienter uten familiehistorie på DVT/LE
- *Screening for subklinisk thyreoidea dysfunksjon med antistoffer mot thyreoidea peroxidase antistoffer (antiTPO)¹⁹
- *Cytogenetisk analyse av abortmateriale. Det kan være en viktig prognostisk faktor for utfall av nytt svangerskap. Ikke tradisjon for dette i Norge, konferer med genetisk laboratorium
- *Vaginal ultralydundersøkelse av uterus supplert med saltvannsinntasjonal i uterinhulen (SIS), evt. røntgen hysterosalpingografi eller hysteroskopi for å klarlegge uterin anatomi. Ved sterk mistanke om anomali kan det være aktuelt med hysteroskopi, evt laparoskopi, MR og/eller 3D ultralyd for ytterligere diagnostikk
- *Andre immunologiske undersøkelser har liten praktisk betydning. Undersøkelse av humane leukocyt antigen, uterine NK (uNK) celler eller ulike cytokiner anbefales ikke 16

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. Livsstil-faktorer (tobakk, overvekt) er sjelden kontrollert for. Kvinnens alder er en viktig parameter. Det er nødvendig med standardiserte studiepopulasjoner når behandlingsregimer skal evalueres.

- ***Genetisk veiledning** Ved påvist genetisk avvik anbefales prekonsepsjonell genetisk veiledning og evt. tilbud om prenatal diagnostikk i neste svangerskap
- ***Kirurg** Det finnes ingen randomiserte studier for evaluering av kirurgisk korreksjon av uterine anomalier ved gjentatte spontanaborter
- ***Cerclage** Ingen vitenskapelige bevis for nytte ved gjentatte spontanaborter i 2. trimester
- ***Hormonell** Det mangler vitenskapelig grunnlag for å vurdere effekten av progesteronstøtte for å forhindre abort og større studier er nødvendig for å konkludere 20. Det samme gjelder bruk av både hCG og metformin¹⁶
- ***Antikoagulasjonsbehandling** Det foreligger ingen god dokumentasjon for profylaktisk behandling per i dag ved uforklarlig habituell abort^{16,21,22,23}
- ***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 med mindre det foreligger risiko for venøs trombose i tillegg^{24,25,26}. For anbefalinger til asymptotiske gravide kvinner med trombofili vises til veileder i fødselshjelp, kapittel [Trombose, antikoagulasjon og svangerskap](#).
- ***Ved antifosfolipid syndrom (APS):** Siste tilgjengelige Cochrane gjennomgang²⁷ viser 13 studier av varierende kvalitet. Kombinert av ufraksjonert heparin kombinert med lavdose acetylsalisylsyre er vist å redusere abortfrekvensen i forhold til acetylsalisylsyre alene. LMWH (dalteparin og enoxaparin) anses å ha samme effekt som ufraksjonert heparin og har i tillegg bedre bivirkningsprofil men effekten er ikke dokumentert. Anbefalt dosering er lavdose acetylsalisylsyre (ASA) 75 mg samt LMWH i form av dalteparin (Fragmin[®]) 5000 eller enoxaparin (Klexane[®]) 40 mg daglig fra erkjent graviditet
- ***Immunterapi** Behandling med kortikosteroider, intravenøs immunglobulin, blodtransfusjon, leukocyt- eller lymfocytinfusjon eller bruk av anti-TNF anbefales ikke²⁸.
- ***Annen behandling/oppfølging:**
 - ***Assistert befruktning:** Ikke dokumenterbar nytte med mindre det samtidig foreligger sekundær subfertilitet²⁹
 - ***Støttende oppfølging:** Hos kvinner med gjentatte spontanaborter uten påvist årsak, er det god prognose for fremtidig svangerskap når det blir gitt støttende oppfølging uten medikamenter. Mekanismene bak effekten av støttende behandling er uklar³⁰.
 - ***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. Betydning av ulike kombinasjoner av vitaminer er ukjent³²

Prognose

Generelt god prognose selv etter 3 tidlige spontanaborter. I første svangerskap er tidlig abortrisiko ca 11-13 %, økende til 24-29 % etter to og til 31-33 % etter tre spontanaborter.

Referanser

- Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. The Lancet 2006; 368: 601-609.
- Christiansen O B. Recurrent miscarriage is a useful and valid clinical concept. Acta Obstet Gynecol Scand.2014; 93: 852-856
- Vlaanderen W. Is recurrent miscarriage a useful clinical concept? Acta Obstet Gynecol Scand. 2014;93: 848-851.
- [Th arapel AT, Tharapel SA, Bannerman RM. Recurrent pregnancy losses and parental chromosome abnormalities: a review. Br J Obstet Gynaecol 1985; 92:899.](#)
- [De Bra ekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. Hum Reprod 1990; 5:519.](#)
- Hill JA. Recurrent pregnancy loss. Kistner's Gynecology and Women's Health, 7. Utgave. Red: Ryan KJ, Berkowitz RS, Barbieri RL, Dunaif A. Mosby, St. Louis 1999, side 396
- Reindollar RH. Contemporary issues for spontaneous abortion. Does recurrent abortion exist? Obstet Gynecol Clin North Am 2000; 27: 541-
- Kocher O et al.Obstetric complications in patients with hereditary thrombophilia identified using the LCx microparticle enzyme immunoassay: a controlled study of 5000 patients. Am J Clin Pathol 2007; 127:68
- Dizon-Thowson D et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. Obstet Gynecol 2005; 106:517
- Said JM, Higgins JR, Moses EK, Walker SP, Borg AJ et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women.

11. 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
12. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 983-8.
13. 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.
14. Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortiom. *BMJ* 1989; 299: 541-5
15. 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.
16. Regan L, Backos M, Rai R. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. Green-top Guideline No. 17, april 2011.
17. Bates S, Greer IA, Middeldorp S et al. 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-e729S.
18. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901-908
19. 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
20. Haas DM, Ramsey PS. Progesterone for preventing miscarriage. *Cochrane Library* 2013, Issue 10
21. De Jong P, Kaandorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group* 2014
22. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulák K et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Eng J Med*, 2010; 362: 1586-1596.
23. Clark P, Walker ID, Langhome P, Cricton L, Thomson A, Greaves M et al. Scottish Pregnancy Intervention Study (SPIN) collaborators. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) Study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010, 115: 4162-4167
24. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The use of antithrombotics in the prevention of recurrent pregnancy loss. *Scientific Impact Paper* 26, juni 2011
25. Lookwood C, Wendel G, Committee on Practise Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin no 124: Inherited trombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;118:730
26. Kaandorp et al. Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: (1)
27. Empson M et al. Prev of recurring miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database of Sys Rev* 2005 (siste versjon er publisert i 2012)
28. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 11 febr 2014
29. Vissenberg R, Goddijn M. Is there a role for assisted reproductive technology in recurrent miscarriage? *Seminars in Reproductive Medicine*, 2011; 29: 548-556
30. 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; 15: 140-6.
31. Rumbold A, Middleton P, Pan N, Crowther CA. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*, 19 ja 2011
32. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet* 1990,336:673