



## Abortus habitualis

### Forfattere

Bogstad, Jeanette  
Christiansen, Ole Bjarne  
Eriksen, Gitte Valsted  
Hamid, Bushra  
Helmig, Rikke Bek  
Ingemansen, Jens  
Kruse Christina  
Nielsen, Henriette Svarre  
Ravn Pernille  
Rosbach Hanne  
Said, Abir  
Trolle, Ditte

### Korrespondance

Gitte V Eriksen [gitte.eriksen@dadlnet.dk](mailto:gitte.eriksen@dadlnet.dk)

### Status

Første udkast:	September 2006
Diskuteret på Hindsgavl mødet:	September 2006
Korrigeret udkast:	August 2007
Endelig guideline:	Marts 2009
Guidelines skal revideres senest:	

### Indholdsfortegnelse

Indledning	side 2
Resumé af kliniske rekommandationer	side 2
Litteratursøgningsmetode	side 5
<b>Emneopdelt gennemgang</b>	side 7
Abortus habitualis og prognose for næste graviditet	
Endokrinologi	side 9
Parentale kromosomanomalier og abortus habitualis	side 10
Trombofili og abortus habitualis	side 12
Immunsystemet og abortus habitualis	side 13
Referencer	side 19
Appendiks	side 20

## Indledning

### Baggrund

Abortus habitualis rammer ca 1 % af alle kvinder. Risikoen for AH stiger med maternel alder og antallet af aborter. Ved udredning skelnes mellem forskellige årsager, f.eks. anatomiske, kromosomale, endokrinologiske, tromboemboliske og immunologiske. Mere end 50 % af tilfældene betegnes imidlertid som idiopatiske efter standardudredning, og der er stor uenighed om den relative hyppighed og betydning af de øvrige årsager, og dermed om hvad der er et relevant udredningsprogram og behandling.

### Definitioner

Abortus habitualis (AH) defineres som mindst tre konsekutive aborter inden uge 22+0. Der skelnes mellem primær (ingen forudgående fødsler) og sekundær AH (mindst en forudgående fødsel efter uge 22+0).

Aborterne skal være bekræftet ved positiv hCG og mindst en af aborterne også ved ultralyd og/eller histologi.

### Afgrænsning af emnet

Denne guideline er afgrænset ved følgende:

Risikofaktorer, udredningsprogram og patientinformation. Omhandler således ikke behandling.

Guidelinen er opdelt i følgende områder

Endokrinologi, kromosomale, immunologiske, tromboemboliske og anatomiske risikofaktorer, der behandles separat.

## Resumé af kliniske rekommandationer

<b>Udredning og kontrol</b>	
Patienter med AH bør tilbydes samtale og primær vurdering efter 3. konsekutive abort (jvf udredningsprogram)	√
Patienter bør tilbydes udredes efter 4. konsekutive abort og på indikation efter 3. konsekutive abort (jvf udredningsprogram)	√
Patienter med AH bør tilbydes kontrol i næste graviditet	<b>C</b>
<b>Endokrinologi</b>	
Der findes aktuelt ingen behandlinger ej heller progesteron, som nedsætter abortrisikoen hos patienter med formodet lutealfasedefekt og AH	<b>D</b>
Thyroideatal indgår ikke i udredningen af AH, men tages på vanlige indikationer	<b>C</b>
Udredning for PCOS ud fra vanlige kriterier	<b>C</b>
<b>Parentale kromosomanomalier</b>	
Par med AH (minimum 4 aborter) bør undersøges for strukturelle kromosomanomalier	<b>D</b>
Par med kun 3 aborter, hvor kvinden er under <b>39</b> år og hvor søskende eller mødre har 2 eller flere aborter bør undersøges for strukturelle kromosomanomalier	<b>D</b>
Fund af parentale translokationer bør konfereres med Klinisk Genetisk Afd. mhp behov for invasiv diagnostik ved opnået graviditet	<b>D</b>
Invasiv prænatal diagnostik kan undlades hos par med AH med simple reciprokke eller Robertsonske translokationer, hvis risikoestimatet for	<b>C</b>

Abortus <b>habitualis</b>	
ubalanceret translokation eller aneuploidi i en "ongoing" graviditet er lavt	
Præimplantations genetisk diagnostik hos normalt fertile AH par er ikke cost-effektivt i behandlingen af parentale translokationer	<b>D</b>
<b>Trombofili</b>	
Alle AH patienter med 4 aborter bør tilbydes udredning for erhvervet trombofili i form af : Lupus anticoagulans og anticardiolipin antistof af IgM og IgG type	<b>B</b>
AH patienter med 3 aborter med min. 1 anden trimester abort bør tilbydes udredning for erhvervet trombofili i form af : Lupus anticoagulans og anticardiolipin antistof af IgM og IgG type.	<b>B</b>
Der er ingen dokumenteret gevinst ved at screene AH patienter med udelukkende første trimester aborter for medfødte trombofilifaktorer.	<b>C</b>
Patienter med anden trimester abort under klinisk billede af intrauterin fosterdød bør screenes for medfødte trombofilifaktorer.	<b>B</b>
Patienter med lupus anticoagulans og moderat til stærkt forhøjet anticardiolipin antistof skal behandles med lavmolekylær heparin	<b>B</b>
Homocystein bør ikke primært indgå i udredningen af AH.	<b>C</b>
Sjældne stærkt trombofilidisponerende faktorer AT-m, PC-m, PS-m, forhøjet faktor VIII, forhøjet faktor XI bør kun indgå i udredningen såfremt der er tidligere tromboemboliske tilfælde i anamnesen.	<b>D</b>
Der er ingen dokumenteret effekt af antikoagulationsbehandling, så som lavdosis heparin og/eller børnemagnyl til AH patienter med medfødte trombofilifaktorer	<b>A</b>
<b>Immunologi</b>	
Ingen enkeltstående immunologisk test af endometrievæv eller perifert blod har høj specificitet for identifikation af immunologisk medieret AH	<b>A</b>
Hos patienter med minimum 4 aborter bestemmes HLA-DR-DQ typer, mannan-bindende lektin, anti-dobbelt-stranded-DNA og antinukleært antistof.	<b>B</b>
<b>Anatomi</b>	
Alle kvinder med AH skal have foretaget ultralydsscanning mhp afklaring af uterus anatomi	<b>A</b>
Kavitetsdiagnostik med HSU eller hysteroskopi bør overvejes	<b>D</b>
Vælges hysteroskopisk kavitetsdiagnostik frem for HSU til kavitetsdiagnostik bør der samtidig være adgang til terapeutisk hysteroskopi	<b>D</b>
Ved mistanke om intrakavitær patologi foretages hysteroskopi	<b>C</b>
Påvises uterin anomali fx uterint septum hos kvinde med AH anbefales hysteroskopisk incision	<b>D</b>

## UDREDNING AF ABORTUS HABITUALIS PATIENTER

På baggrund af ovenstående kliniske rekommandationer samt den eksisterende evidens indenfor området AH anbefales følgende program for udredning af patienter med AH

Patienter/par fra alle dele af landet bør kunne tilbydes den samme udredning og behandling. Nedenstående forslag til udredningsprogram kan efter arbejdsgruppens mening være med til at sikre dette bl.a. gennem et samarbejde med Fertilitetsklinikken på Rigshospitalet.

### Overordnet princip:

Patienter med AH kan tilbydes udredning på alle afdelinger og i speciallægepraksis dog vil det være hensigtsmæssigt, at ansvaret for udredningen af denne relativt lille gruppe, men sårbare patientgruppe placeres hos enkelte læger på afdelingerne.

Håndtering af denne gruppe patienter kræver endvidere et lokalt samarbejde med fertilitetsklinikkerne, koagulationslaboratorier, endokrinologer samt kirurger med kompetencer indenfor den avancerede hysteroskopi.

### Forslag til udredningsprogram baseret på kliniske rekommandationer i guidelines

### Efter 3. konsekutive abort og tidligst 6-8 uger efter seneste abort tilbydes parret følgende:

#### 1. Samtale (det anbefales at parret indkaldes sammen til 1. konsultation).

Anamnese, der skal indeholde informationer om

- Tidligere graviditeter hvor der indsamles dokumentation omkring; HCG værdier, ultralydsbeskrivelser og evt. histologi svar). Obs på om der kan være om ekstrauterine graviditeter
- Menstruationscyklus mhp på en eventuel samtidig infertilitetsproblemstilling.
- Risikofaktorer:
  - 1.grads familiær disposition til gentagne abort, obstetriske komplikationer (præeklampsi, IUGR) samt tromboemboliske og autoimmune sygdomme
- Autoimmune sygdomme
- Endokrine sygdomme
- Rygning
- Medicin
- Arbejdsforhold

#### 2. Objektiv undersøgelse

Vægt/BMI

Gynækologisk undersøgelse

Vaginal ultralydsundersøgelse med obs på uterine misdannelser og intrakavitære processer  
Vandscanning (HSU) bør overvejes evt suppleret med hysteroskopi (obs klamydia hvis pt er < 30 år)

#### Herefter tages stilling til parret skal tilbydes yderligere udredning efter 3 konsekutive aborter

- a) Ved fertilitets- eller subfertilitetsproblemstilling foretages eller henvises pt til nærmere udredning
- b) Thyroideatal kun på vanlig indikation
- c) Udredning for PCOS kun på vanlig indikation
- d) Ved mindst én 2. trimester abort;
  - lupus antikoagulans. Ved positive fund gentages måling efter mindst 8 uger.
  - anticardiolipin antistoffer (IgG og IgM). Ved positive fund gentages målingen efter mindst 8 uger og der skal kun lægges vægt på gentagne moderat til kraftigt forhøjede koncentrationer
  - faktor II (protrombin) samt Faktor V Leiden mutationerne

#### 3. Information til parret

- Orientering om prognosen efter 3 konsekutive aborter og at såfremt der ikke er fundet indikation for yderligere udredning vil der ikke blive foretaget yderligere før efter en eventuel 4. abort. Forløbet efter en evt 4. abort skitseres kort (udredning og evt henvisning til RH)
- Såfremt patienten **ikke** opfylder kriterierne for abortus habitualis (fx 2 aborter, 1 fødsel og 1 abort) understreges det positive heri overfor patienten og dette noteres i journalen.
- Patienten opfordres til rygestop og vægttab hvis det er relevant.
- At parret kan forsøge at opnå graviditet umiddelbart

Der behandles i øvrigt efter Tender Love and Care princippet, hvorfor parret tilbydes scanning (uge 6-7 samt ved behov fx hver 14. dag indtil 12-ugers scanningen) ved næste graviditet og at dette noteres i journal samt oplyses i epikrise til egen læge.

### Efter 4. konsekutive abort eller på indikation efter 3. konsekutive abort.

#### 1. Samtale

Er patienten ikke set tidligere foretages grundig anamnese optagelse jvf ovenfor  
Er patienten set tidligere supplerende med anamnesen fra 4. graviditet

**2. Objektiv undersøgelse**

Vægt/BMI

GU

Vandscanning (HSU) (obs klamydia hvis pt er &lt; 30 år) samt/eller hysteroskopi

**3. Biokemisk**

Kromosomundersøgelse af parret

- Anticardiolipin antistoffer (IgG og IgM) Ved positive fund gentages målingen efter mindst 8 uger og der skal kun lægges vægt på gentagne moderat til kraftigt forhøjede koncentrationer
- Lupus antikoagulans. Findes positive fund gentages måling efter mindst 8 uger.

Har patienten mindst én 2. trimester abort;

- faktor II (protrombin) samt Faktor V Leiden mutationerne

**4. Yderligere udredning**

Såfremt der ikke kan påvises årsager, der kan behandles lokalt tilbydes parret henvisning til Rigshospitalet, Fertilitetsklinikken, 4071 (overlæge Ole Bjarne Christiansen). Resultater fra gennemført udredning samt journalkopi medsendes henvisningen.

Immunologisk udredning (HLA-DQ og -DR, Anti-ds-DNA og ANA samt mannanbindende lektin (MBL) foretages således først på RH **idet** undersøgelserne ingen relevans har før patienten ses på RH og undersøgelserne kan være svært tilgængelige på de lokale afdelinger

**5. Information til parret**

- Orientering om prognose efter 4. konsekutive abort.
- Opfordres til rygestop og vægttab hvis relevant.
- At parret fortsat kan forsøge at opnå graviditet umiddelbart

Der fortsat behandles efter Tender Love and Care princippet, hvorfor parret tilbydes scanning (uge 6-7 samt ved behov fx hver 14. dag indtil 12-ugers scanningen) ved næste graviditet og at dette noteres i journal samt oplyses i epikrise til egen læge.

Med hensyn til henvisningen til Rigshospitalet informeres om

- at der vil være 6-8 måneders ventetid
- at udredningen på RH drejer sig om en række blodprøver, der belyser bl.a. immunologiske risikofaktorer
- at et eventuelt behandlingstilbud beror på en samlet vurdering og at ikke alle vil blive tilbudt behandling
- at behandlingen oftest vil foregå protokoleret som led i forskning indenfor området.
- at selve behandlingstilbudet kan omfatte intravenøs immunoglobulin (IVIg) til patienter med sekundær AH.
- at parret vil blive yderligere informeret på RH om behandlingens omfang, forventet effekt og bivirkninger herunder komplikationer under graviditeten (IUGR, præterm fødsel mm)
- at parret såfremt, der ikke tilbydes behandling på RH efterfølgende vil blive fuldt på den henvisende afdeling i en eventuel næste graviditet.

**Litteratursøgningsmetode**



# DSOG

Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik

Kliniske guidelines ~ Gynækologi

Der er anvendt Pubmed. Engelsksproget litteratur er anvendt. Der er anvendt følgende søgeord: Abortus habituais, recurrent miscarriages, recurrent pregnancy loss, recurrent abortions kombineret med relevante søgeord indenfor de enkelte områder.

En lang række artikler er baseret på et begrænset antal patienter i det AH er en **relativt** sjælden tilstand, hvorfor der ikke er foretaget eksklusion af artikler på baggrund heraf.

**Emneopdelt gennemgang****Abortus habitualis og prognose for næste graviditet****Problemstilling**

Christina Kruse (tovholder)

Spontanprognosen ved AH er beskrevet i registerstudier (1), klinisk deskriptive studier (2-5) og for placebogruppen i randomiserede studier (6-10), og tallene varierer en del. Prognosen er først og fremmest afhængig af patientens alder og antal aborter.

På baggrund af de få studier, der foreligger af patienter med idiopatisk AH, kan man anslå succesraten for næste graviditet til 60-75% efter 3 aborter og 40-60% efter 4 aborter.

Livsstilsfaktorer som rygning, fedme og højt koffeinforbrug er i nogle studier fundet associeret med en generelt højere risiko for spontan abort, hvorimod andre studier ikke har kunnet påvise nogen sammenhæng (11-12). Det er uafklaret, om der er sammenhæng mellem livsstilsfaktorer og AH.

Enkelte studier har hævdet, at tæt kontrol i næste graviditet hos AH patienter medførte en bedre prognose(2).

**Resumé af evidens**

Patienter med idiopatisk AH har en succesrate ved næste graviditet på 60-75% efter 3 aborter	III
Patienter med idiopatisk AH, har en succesrate ved næste graviditet på 40-60% efter 4 aborter.	III
Tæt kontrol i næste graviditet hos AH patienter bedrer muligvis prognosen (10-15 %)	III

**Kliniske rekommandationer**

Patienter med AH bør tilbydes tæt kontrol i næste graviditet	C
--	---

**Referencer**

1. Nybo Andersen AM et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320: 1707-12.
2. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12: 387-389.
3. Brigham SA, Conlon C, Farquharson R. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999; 14: 2868-2871.
4. Li TC et al. An analysis of the pattern of pregnancy loss in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2002; 78: 1100-1106.
5. Cowchock FS, Smith JB. Predictors for live birth after unexplained spontaneous abortions: Correlation between immunological test results, obstetric histories and outcome of next pregnancy without treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1208-1212
6. The German RSA/IVIG group. Intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 1994, 101: 1072-77.
7. Christiansen, OB, Mathiesen O, Husth, M, et al. Placebo-controlled trial of active immunization with third party leucocytes in recurrent miscarriage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994, 73: 261-68.
8. Perino A, Vassiliadis A, Colacurci N, et al. Short-term therapy for recurrent abortion using intravenous immunoglobulins: results of a double-blind placebo-controlled Italian study. *Hum Reprod* 1997, 12: 2388-92.

9. Christiansen, OB, Pedersen, B, Rosgaard, A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2002;17:809-16.
10. George L, Granath F, Johansson ALV et al. Risks of repeated miscarriage. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 2006;20:119-126.
11. Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB et al. A prospective study of maternal smoking and spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:936-41.
12. Laschen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 2004;19:1644-46.

## Endokrinologi

### Problemstilling

Pernille Ravn (tovholder), Jens Ingemansen og Ditte Trolle

Epidemiologiske undersøgelser tyder på, at abortus habituais (AH) er betinget af endokrinologiske faktorer i ca. 15 % af tilfældene (1, 2). Nedenfor gennemgås forstyrrelser i lutealfasen (lutealfasedefekter og endometrium ude af fase), polycystisk ovariesyndrom (PCOS), forstyrrelser i thyreoideastofskiftet, diabetes, samt hyperprolaktinæmi som mulige årsager til AH iht. guidelineprincippet.

### Resumé af evidens

Det har aktuelt ingen klinisk relevans at stille diagnosen lutealfasedefekt, idet betydningen i forhold til AH fortsat er uafklaret	<b>IV</b>
Ved velreguleret diabetes mellitus er der ikke dokumenteret association til AH	<b>II</b>
Ved dårligt reguleret diabetes mellitus ses en øget frekvens af spontane aborter og et dårligere graviditetsudkomme	<b>II</b>
Overproduktion af thyreoideahormon er ikke korreleret med AH	<b>III</b>
Hypothyreoidisme er relateret til infertilitet, men har ikke dokumenteret association til AH	<b>III</b>
Øget risiko for spontan abort er ikke beskrevet ved hyperprolaktinæmi og der er ikke dokumenteret association til AH	<b>III</b>
Fedme og insulinresistens synes at øge risikoen for spontan abort. Der er ikke dokumenteret sammenhæng mellem AH og fedme	<b>III</b>
Der er ikke dokumenteret sammenhæng mellem PCOS per se - altså uden fedme og/eller insulinresistens og AH	<b>III</b>
Det er uafklaret om Metformin reducerer risikoen for spontan abort hos overvægtige kvinder med PCOS	<b>III</b>

### Kliniske rekommandationer

Der findes aktuelt ingen behandlinger ej heller progesteron, som nedsætter abortrisikoen hos patienter med formodet lutealfasedefekt og AH	<b>D</b>
Thyroidatal indgår ikke i udredningen af AH, men tages på vanlige indikationer	<b>C</b>
Udredning for PCOS ud fra vanlige kriterier	<b>C</b>

## Parentale kromosomanomalier og abortus habitualis

### Problemstilling

Jeanette Bogstad (tovholder) og Ole B. Christiansen

Skal par med AH have foretaget karyotypebestemmelse og i givet fald hvornår?

Om man overhovedet skal karyotypere par med AH, må afhænge af om viden om forældrenes karyotype har prognostisk betydning for parrets chance for at få et rask barn og om viden om parental karyotype har betydning for evt. behandlingstilbud til patienten.

### Baggrund og afgrænsning

Der er konsensus om, at parentale strukturelle kromosomanomalier findes hyppigere hos par med AH end hos par med normal fekunditet. En strukturel kromosomanomali findes hos en af partnerne hos 2,9-4,7 % af AH par (1,2) sammenlignet med 0,45% i baggrundsbefolkningen. Ca 2/3 af parentale kromosomanomalier er reciprokke balancerede translokationer og 1/3 er Robertsonske translokationer, hvor to akrocentriske kromosomer er fusioneret ved centromeret. Endvidere findes relativt sjældent inversioner, kønskromosom aneuploidier og komplekse translokationer involverende mere end to kromosomer. Kønskromosommosaikker findes med stigende frekvens med stigende alder hos kvinder, skønnes at være uden klinisk relevans og er ikke associeret til AH (3)

Hos kvinder med sporadiske spontanaborter eller abort efter AH med normale parentale kromosomer findes kromosomabnormalitet i abortvævet i 43-46 % af tilfældene (4,5) – hyppigheden af føtal kromosomabnormalitet falder dog signifikant med faldende maternel alder eller stigende antal spontanaborter i anamnesen (6).

Vi har valgt i aktuelle guidelines at koncentrere os om AH associeret med parental kromosomanomali.

### Resumé af evidens

Parentale strukturelle kromosomanomalier forekommer hyppigere 2,9% til 4,7% blandt par med AH sammenlignet med 0,45% af par i baggrundsbefolkningen	<b>III</b>
Visse parentale strukturelle kromosomanomalier øger risikoen for fødsel af et barn med kromosomanomali og indikerer invasiv prænatal diagnostik	<b>IV</b>
Det er uklart om parentale strukturelle kromosomanomalier reducerer chancen for at et par med AH senere føder levendefødt barn	<b>IV</b>
Lavfrekvente (<10%) Turnermosaikker er et aldersfænomen og er ikke relateret til AH.	<b>IV</b>

### Kliniske rekommandationer

Par med AH (minimum 4 aborter) bør undersøges for strukturelle kromosomanomalier	<b>D</b>
Par med kun 3 aborter, hvor kvinden er under 39 år og hvor søskende eller mødre har 2 eller flere aborter bør undersøges for strukturelle kromosomanomalier	<b>D</b>
Fund af parentale translokationer bør konfereres med Klinisk Genetisk Afd. mhp behov for invasiv diagnostik ved opnået graviditet	<b>D</b>
Invasiv prænatal diagnostik kan undlades hos par med AH med simple reciprokke eller Robertsonske translokationer, hvis risikoestimatet for ubalanceret translokation eller aneuploidi i en "ongoing" graviditet er lavt.	<b>C</b>
Præimplantationsgenetisk diagnostik hos normalt fertile AH par er ikke cost-effektivt i behandlingen af parentale translokationer	<b>D</b>

***Der er i ovenstående kliniske rekommandationer ikke konsensus med de anbefalinger der fremsættes i "Fertilitetsguidelines", hvilket bør afklares mellem de 2 guidelinesgrupper.***

**Referencer**

1. Tharapel AT et al. Recurrent pregnancy losses and parental chromosome abnormalities: a review. BJOG 1986; 92: 899-914
2. De Brakeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. Hum Reprod 1990; 5: 519-528
3. Birkebaek NH, Crüger D, Hansen J, Nielsen J, Bruun-Petersen G. Fertility and pregnancy outcome in dansih wpmen with Turne syndrome. Clin genet 2002; 61: 35-39
4. Creasy R. The cytogenetics of spontaneous abortion in humans. In Beard RW, Sharp F. Editors. early pregnancy loss: mechanisms and treatment. London: Springer Verlag: 1988. pp 293-304
5. Stephenson MD et al. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. Hum Reprod 2002, 17: 446-451
6. Ogasawara M et al. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. Fertil Steril 2000; 73: 300-304

## Trombofili og abortus habitualis

### Problemstilling

Ole Bjarne Christiansen (tovholder), Henriette Svarre Nielsen, Abir Said og Bushra Hassan Hamid

### Problemstilling

Skal patienter med AH udredes for trombolifi og i givet fald hvornår?

### Baggrund:

Faktorer som kan medføre trombofili (generelt øget trombosedisposition) opdeles generelt i medfødte, muligvis medfødte og erhvervede. Følgende defekter er velbeskrevet i forbindelse med tromboser:

- **Medfødte:** Antitrombin mangel (AT-m), Protein C mangel (PC-m), Protein S mangel (PS-m), Faktor V Leiden G1691A mutation (FVL), Protrombin G20210A mutation (PT-mu)
- **Delvist medfødte:** Forhøjet faktor VIII, Forhøjet faktor XI, Hyperhomocysteinæmi
- **Erhvervede:** Antifosfolipid antistofferne Lupus Antikoagulans (LAC) og anticardiolipin antistof (ACA)

### Resumé af evidens

Lupus antikoagulans (LAC) er påvist hyppigere hos patienter med AH og specielt hos de med sene aborter end hos normale kvinder	<b>III</b>
LAC har en stærk negativ prognostisk betydning ved AH med formentlig 10% chance for levende fødsel pr. graviditet	<b>IV</b>
Moderat til stærkt forhøjet anticardiolipin antistof (ACA) har negativ prognostisk betydning for AH	<b>IIa</b>
Til påvisning af ACA skal der foreligge mindst to moderat til stærkt positive målinger af ACA med mindst 8 ugers interval for at en patient kan klassificeres som positiv	<b>IV</b>
Faktor V Leiden (FVL) og Prothrombin (PT-m) er associeret til AH dog stærkest til 2. trimester aborter	<b>I</b>
FVL og PT-m har ikke dokumenteret prognostisk betydning ved AH med 1. trimester aborter men muligvis ved 2. trimester aborter	<b>III</b>
Hyperhomocysteinæmi kan muligvis være associeret til AH	<b>IV</b>

### Kliniske rekommandationer

Alle AH patienter med 4 aborter bør tilbydes udredning for erhvervet trombofili i form af : LAC og ACA af IgM og IgG type	<b>B</b>
AH patienter med 3 aborter med min. 1 anden trimester abort bør tilbydes udredning for erhvervet trombofili i form af : LAC og ACA af IgM og IgG type.	<b>B</b>
Der er ingen dokumenteret gevinst ved at screene AH patienter med udelukkende første trimester aborter for medfødte trombofilifaktorer.	<b>C</b>
Patienter med anden trimester spontan abort under klinisk billede af intrauterin fosterdød bør screenes for medfødte trombofilifaktorer.	<b>B</b>
Patienter med LAC og moderat til stærkt forhøjede ACA skal behandles med lavmolekylær heparin	<b>B</b>
Homocystein bør ikke primært indgå i udredningen af AH.	<b>C</b>
Sjældne stærkt trombofilidisponerende faktorer AT-m, PC-m, PS-m, forhøjet faktor VIII, forhøjet faktor XI bør kun indgå i udredningen såfremt der er tidligere tromboemboliske tilfælde i anamnesen.	<b>D</b>
Der er ingen dokumenteret effekt af antikoagulationsbehandling, så som lavdosis heparin og/eller bærnemagnyl til AH patienter med medfødt trombofilifaktorer	<b>A</b>

## Immunsystemet og abortus habitualis

### Problemstilling

Ole B. Christiansen (tovholder), Christina Kruse, Henriette Svarre Nielsen

### Klinisk problemstilling

Er der en immunologisk genese til AH? Bør patienter med AH immunologisk udredes?

### Baggrund og hypotese

Immunsystemets består af cellulære komponenter, hvoraf de vigtigste er T lymfocytter og natural killer celler (NK celler), og humorale komponenter så som antistoffer, cytokiner og komplementfaktorer og komplementregulatoriske lektiner.

Der er megen evidens for at immunsystemet er involveret i den normale implantation og graviditetsudvikling.

Hos kvinder vides, at en række autoimmune sygdomme såsom LED, inflammatoriske tarmsygdomme og autoimmune thyreoideasygdomme er associeret med en øget risiko for spontanabort. Autoantistoffer af enhver art inklusive anticardiolipinantistoffer (ACA) findes med større hyppighed hos AH patienter end hos kontrolpersoner og deres tilstedeværelse er associeret med en signifikant reduceret graviditetsprognose (5). Der findes dog ingen undersøgelser, der har dokumenteret at autoantistoffer udover lupus antikoagulans (LAC) har kausal betydning for AH.

En række AH forskere fremførte (13), at den sandsynligste model for AH's patogenese er en multifaktoriel model, hvor et vist antal immunologiske og ikke-immunologiske risikofaktorer skal optræde hos et par for at AH kan opstå (tærskelmodel). Bestemte HLA-DR/DQ alleler udgør de stærkeste genetiske faktorer ved autoimmun sygdom. Ved AH er følgende immunogenetiske risikofaktorer identificeret i store case-kontrol og prospektive undersøgelser: HLA-DR3 og mannan-bindende lektin (MBL) mangel (14-16). Desuden er der holdepunkter for, at en række polymorfier i gener for forskellige cytokiner er associeret med AH (17,18), men dette mangler endelig verifikation i større studier. Et større antal svage immunogenetiske risikofaktorer for AH mangler uden tvivl stadig identifikation, da dette kræver meget store studier.

Risikofaktorens kvantitative betydning kan vurderes ved at beregne deres ætiologiske fraktion ved hjælp af faktorernes odds ratio og frekvens hos patienter med AH. HLA-DR3 og MBL mangel (MBL < 100 ng/ml) bidrager således til henholdsvis 7,9% og 7,6% af den kausale baggrund hos kvinder med tre eller flere aborter, 13,3% og 12,0% hos kvinder med fire eller flere aborter og 18,6% og 15,6% hos kvinder med fem eller flere aborter. Med stigende antal aborter øges sandsynligheden for at disse skyldes en f.eks. immunogenetisk faktor og ikke en statistisk tilfældigt optrædende kromosomanomali hos fosteret, hvilket understøttes af undersøgelser, der netop har vist faldende hyppighed af føtal kromosomanomali med stigende antal tidligere aborter (19)

Identifikation af patienter med en fortrinsvis immunologisk genese til AH må således blive baseret på sandsynligheder, idet ingen enkelt test har høj specificitet. I lighed med praksis ved non-invasiv prænatal screening for Downs syndrom kan man kombinere en række tests og kliniske fund, hvis tilstedeværelse/fravær bidrager til en øget sandsynlighed for en fortrinsvis immunologisk genese for et givet AH tilfælde. Følgende kliniske oplysninger og tests øger med den nuværende viden sandsynligheden for at baggrunden er primært immunologisk:

- fravær af andre risikofaktorer for spontanabort og AH: uterin anomali, parental kromosomanomali, PCOS eller anden endokrin forstyrrelse, hereditære trombofilifaktorer og alder over 40
- multiple aborter (fire eller flere aborter) og sekundær AH
- fund af immunogenetiske riskofaktorer: lavt MBL (< 100 ng/ml) og HLA-DR3
- fund af autoantistoffer i moderat eller høj titer eller en anamnese med tidligere eller aktuel autoimmun sygdom

**Resumé af evidens**

Den immunologiske baggrund for AH er medieret gennem en række immunogenetiske risikofaktorer, som hver yder deres lille bidrag til den samlede risiko	<b>III</b>
Sandsynligheden for en delvis eller fuld immunologisk genese til AH stiger med antallet af forudgående aborter eller ved sekundær AH	<b>III</b>
Sandsynligheden for en immunologisk genese for AH stiger med fund af maternelle HLA alleler disponerende til AH, lav koncentration af MBL, autoantistoffer i moderat til høj titer samt autoimmun sygdom i patienternes anamnese	<b>III</b>
ANA, anti-ds-DNA og ACA findes med større hyppighed hos AH patienter end hos kontrolpersoner og deres tilstedeværelse er associeret med en signifikant reduceret graviditetsprognose	<b>III</b>

**Kliniske rekommandationer**

Ingen enkeltstående immunologisk test af endometrievæv eller perifert blod har høj specificitet for identifikation af immunologisk medieret AH	<b>A</b>
Hos patienter med minimum 4 aborter bestemmes HLA-DR-DQ typer, MBL, anti-ds-DNA og antinukleært antistof.	<b>B</b>

## Anatomi og abortus habitualis

Gitte Eriksen (tovholder)

I litteraturgennemgangen et betydeligt overlap til området fertilitet/infertilitet, og der er ganske få gode arbejder, der fokuserer på de anatomiske forholds betydning ved AH. De fleste arbejder er retrospektive og der foreligger ikke egentlige prospektive randomiserede studier indenfor området. Herudover er der en række ældre arbejder der baseres på suboptimal diagnostik, hvorfor sammenligninger ikke er mulige. I litteraturen medtages ofte "cervikal insufficiens", men dette område dækkes via de obstetriske guidelines og medtages derfor ikke her.

### Problemstillinger;

Kvinder med uterine anomalier kan have normale graviditetsudfald, hvorfor det bl.a forud for IVF behandling kan diskuteres om der ved fx fund af uterint septum skal foretages resektion. Der henvises til Fertilitetsguideline mht dette spørgsmål.

Med hvilken hyppighed optræder uterine misdannelser hos kvinder med og uden AH? Er uterine misdannelser (kongenitte og erhvervede) relateret til AH?

### Resume af evidens

Prævalensen af større kongenitte uterine anomalier er 3 gange højere hos kvinder med AH sml med lav-risiko populationen	III
Hos en mindre gruppe af kvinder med AH er kongenitte anomalier associeret med gentagne aborter	III
Septate uterus udgør ca 50-80% af uterine anomalier hos både kvinder med og uden AH på vist ved 3D-ultralyd	III
Uterinkaviteten er signifikant mindre og distortionen af uterus er signifikant større hos kvinden med kongenitte anomalier og AH sml med lav-risikogruppen vurderet ved 3D-ultralyd	III
Uterint septum er associeret med øget abortrisiko (tidlig og sen) samt præterm fødsel	III
Hysteroskopisk incision af uterint septum hos kvinder med AH forbedre graviditetsudfald ved næste graviditet	III
Uterine synekier er associeret til AH	III
Uterine polypper er associeret med infertilitet, men relationen til spontane aborter og AH er usikker	III
Uterine fibromer er associeret med en over-all højere rate af spontane aborter men relationen til AH er usikker	III
HSU påviser intrakavitær patologi bedre en vaginal ultralydsscanning	1b
Sjældne intrakavitære tilstande som septum og synekier identificeres bedre ved hysteroskopi end ved HSU	III
HSG har ingen plads i udredningen af uterine anomalier	1b

### Kliniske rekommandationer

Alle kvinder med AH skal have foretaget ultralydsscanning mhp afklaring af uterus anatomi	A
Kavitetsdiagnostik med HSU eller hysteroskopi bør overvejes	D
Vælges hysteroskopisk kavitetsdiagnostik frem for HSU til kavitetsdiagnostik bør der samtidig være adgang til terapeutisk hysteroskopi	D
Ved mistanke om intrakavitær patologi hysteroskopi	C
Påvises uterin anomali fx uterint septum hos kvinde med AH anbefales hysteroskopisk incision	D

**Uterine anomalier – definitioner og hyppigheder;**

Uterine anomalier opdeles i

- **Kongenitte** (relateret til de Müllerske gange);
  - Didelphys, Septate, Arcuatus (hjerteformede uteri), Bicornue (evt rudimentær horn) samt atresier (cervix og vagina)
- **Erhvervede**;
  - Adhærencer (synekier), polypper og fibromer.

Prævalensen af uterine anomalier hos kvinder med AH er angivet fra 1,8 til 37 % (Grimbizis 2001 (1)), hvilket afspejler forskel i diagnostik, studiedesign og i hvilke typer af anomalier, der rapporteres. Det bedste estimat er 10-15 % uterusanomalier hos kvinder med AH vs 2-5% i lav-risiko populationen. Større medfødte uterine anomalier fandtes hos 6.9 % af kvinder med AH vs 1.7% af kvinder uden AH (Salim R 2003 (2)). Den hyppigste anomali i begge grupper er subseptate (ca 70%) (Salim R 2003, Jurkovic D 1997(3))

**Septat uterus;**

Observationelle studier har fundet at uterint septum er associeret med en øget abortrate både tidlige og sene samt til præterm fødsel (Raga F 1997 (4), Salim R 2003, Homer HA, 2000 (5)).

Behandling af uterine anomalier er udenfor rammerne af denne guideline. Dog er klinisk praksis aktuelt, at har kvinden AH og der påvises uterin anomali i form af fx uterint septum anbefales hysteroskopisk incision i det flere mindre studier har vist en forbedret graviditetsudfald ved næste grav for patienter med AH (Homer HA 2000, Grimbizis GF 2001, Valli F 2001(6), Wold ASD 2006 (7) (III). Der ingen randomiserede studier, der vurderer effekten af kirurgisk korrektion af uterine abnormiteter på udfaldet af efterfølgende graviditeter.

**Adhærencer** (synekier) – Ashermans Syndrom

Uterine synekier er associeret til AH. Prognosen ved fremtidig graviditet afhænger af omfanget af endometriælæsioner og trods hysteroskopisk deling (incision) af adhærencer er prognosen tvivlsom mht fremtidige graviditeter om end nyere studier viser lovende resultater (Kodaman 2007 (8)).(III)

**Polypper**

Der er dokumenteret sammenhæng mellem polypper og infertilitet, men relationen til spontane aborter og AH er usikker (Varasteh NN 1999). Ligeledes er det uvist om fjernelse af uterine polypper øger succes-raten hos kvinder med AH.

**Fibromer;**

Betydningen af uterine myomer i forhold til reproduktion er kontroversiel. Fra IVF-serier vides, at submukøse myomer påvirker fertiliteten signifikant, at intramurale kan påvirker fertiliteten og at subserøse fibromer evt kan påvirke afhængig af størrelse, lokalisation og antal. (Der henvises til DSOG 's fertilitetsguideline).

Tilstedeværelse af uterine fibromer er associeret med kvindens alder hvorfor alder kan være en confounder når betydning af fibromer ved AH skal vurderes. I et nyt stort studie (Klatsky et al. 2007) (10) (III) undersøgte man betydningen af subserøse og intramurale fibromer hos kvinder som blev behandlet med IVF med donoræg hvor alderens betydning for ægkvaliteten er ophævet. I dette studie fandt man at både implantationsrate og hyppighed af spontanabort var ens hos kvinder med og uden fibromer, som ikke prominerede i kaviteten. Der foreligger ingen prospektive studier der sammenligner "ingen kirurgi" med kirurgisk fjernelse af fibromer.

**Udredning af uterine anomalier**

Alle kvinder med AH skal have foretaget vaginal ultralydsskanning og ved mistanke om

intrakavitær patologi (polypper, fibromer, synekier eller septa) suppleres med kavitetsdiagnostik. Hysterosalpingografi (HSG) har ingen plads i udredningen i det metoden er langt mindre sensitiv end både non-invasiv vaginal ultralydsscanning med eller uden vandskanning (HSU)21 og hysteroskopi (Dueholm2001a(11) (Ib), Camuzcuoglu H 2005 (12) (III)).

1. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P,. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001;7: 161-74
2. Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester abortion. *Hum Reprod* 2003;18: 162-166
3. Jurkovic D, GruboeckK, Tailor N, Nicolaidis KH. Ultrasound screening for congenital uterine anomalies. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104: 1320-1321
4. Raga F, Bauset F, Remohi J, Bonilla-Musoles F, simon C, Pellicer A. A reproductive impact of Mullerian anomalies. *Human Reprod* 1997;12(10):2277-2281
5. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000; 73: 1-14
6. Valli E, Zupi E, Marconi D, Vaquero E, Giovannini P, Lazzarin N, Romanini C. Hysteroskopisk findings in 344 patients with recurrent spotaneus abortion. *J Am Assoc Gynecol Laporasc* 2001;8: 398-401
7. Wold SDW, Pham N, Arici A. *Sem in Reprod Medicine* 2006;24(1):25-32
8. Kodaman PH, Arici A Intra-uterine adhesions and fertility outcome: how to optimize success?Curr Opin Obstet Gynecol. 2007 Jun;19(3):207-14.
9. Varasteh NN, Neuwirth RS, Levin B et al. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. *Obstet Gynecol* 1999;94:168-171
10. Klatsky PC, Lane DE, Ryan IP, Fujimoro VY. The efect of fibroid without cavity involvement on ART outcomes indenpendent of ovarian age. *Hum Reprod* 2007; 22: 521-526
11. Dueholm M, Forman A, Jensen ML, Laursen H, Kraus P. Transvaginal sonography combined with saline contrast sonohysterography in evaluating the uterine cavity in premenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001(a); 18:54-61
12. Camuzcuoglu H, Yildirim Y, sadik S, Kurt S, Tinar S. Comparison of the accuracy of hysteroscopy and hysterosalpingography in evaluation of the uterine cavity in patient with recurrent pregnancy loss. *Gynecol Surg* 2005;2: 159-16



## **Referencer**

## Appendiks

### Endokrinologi

#### Til appendiks:

Epidemiologiske undersøgelser tyder på, at abortus habitualis (AH) er betinget af endokrinologiske faktorer i ca. 15 % af tilfældene (1, 2). Nedenfor gennemgås forstyrrelser i lutealfasen (lutealfase defekter og endometrium ude af fase), polycystisk ovariesyndrom (PCOS), forstyrrelser i thyreoideastofskiftet, diabetes, samt hyperprolaktinæmi som mulige årsager til AH iht. guidelineprincippet.

#### 1. Lutealfase defekt

- Lutealfase defekt (LFD) blev først beskrevet i 1949, og karakteriseres ved defekt i dannelsen af sekretorisk endometrium (3). LFD omfatter nedsat eller forkortet progesteronsekretion fra corpus luteum eller defekt respons på progesteron i endometriet, som begge dele kan bevirke, at endometriet kommer ud af fase eller ikke opnår tilstrækkeligt sekretorisk niveau til optimal implantation af embryonet. LPD er således en funktionel defekt, hvori der indgår mange faktorer, som formentligt ikke forholder sig stationært hos den enkelte. Dette afspejles i de mange forslag til hvorledes LFD diagnosticeres optimalt, samt at der ikke er konsensus om metoden.

Hidtil har man behandlet LFD ud fra et af to principper:

- Tilskud af progesteron i lutealfasen
- Behandling af endometriet med gonadotropin for at få det i fase efterfulgt af timet coitus.

#### Progesteron:

Et Cochrane review fra 2003 gennemgik 30 randomiserede eller quasi-randomiserede studier, hvor effekten af progesteron blev vurderet overfor placebo til forebyggelse af sporadisk abort (9). Analysen viser entydigt, at der ikke er effekt af progesteron (OR 1.05, 95 % CI 0.83-1.34) (I). Der blev lavet en sub-analyse af data fra patienter med 3 eller flere spontane aborter visende effekt af progesteron på denne undergrupper (OR 0.39, 95 % CI 0.17-0.91), men analysen er baseret på 3 meget små studier fra h.h.v. 1953 og 1964 (9). (IV)

#### Gonadotropin:

I et lille engelsk pilotstudie fra 2001 fik 21 kvinder med AH behandling med kontrolleret ovariel stimulation med hMG efterfulgt af timet coitus (6). I studiet fandt man en effekt af behandlingen. (III)

#### Referencer

1. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril* 1996; 66 (1): 24-9.
2. Li TC, Iqbal T, Anstie B, Gillham J, Amer S, Wood K, Laird S. An analysis of the pattern of pregnancy loss in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2002; 78 (5): 1100-6.
3. Jones GES. Some newer aspects of the management of infertility. *JAMA* 1949; 141:1123-9.
4. Noyes RW, Hertig MD, Rock MD. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950; 1:3-25.
5. Noyes RW, Hamano JO, Accuracy of endometrial dating, correlation of endometrial dating with basal body temperature and menses. *Fertil Steril* 1953; 4 (6): 504-17.
6. Li TC, Ding SH, Anstie B, Tuckerman E, Wood K, Laird S. Use of human menopausal gonadotropins in the treatment of endometrial defects associated with recurrent miscarriage: preliminary report. *Fertil Steril* 2001; 75 (2): 434-7.

7. Jordan J, Craig K, Clifton DK, Soules MR. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. Fertil Steril 1994; 62 (1): 54-62.
8. Bukulmez O, Arici A. Luteal phase defect: myth or reality. Obstet Gynecol Clin North Am 2004; 31 (4): 727-44, ix.
9. Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JA. Progestogen for preventing miscarriage. Cochrane Database Syst Rev 2003; (4): CD003511.

## **2. Diabetes mellitus**

To ældre men veludførte studier viser, at der ved velreguleret diabetes mellitus ikke er association til AH (1, 2). Ved dårligt reguleret diabetes mellitus ses en øget abortfrekvens samt et ringere graviditetsudkomme, hvorfor det anbefales, at man både før og under graviditeten tilstræber så optimal diabetes regulation, som muligt (2, 4).

Man har i et studie fundet, at der i gruppen med AH er en signifikant øget forekomst af insulinresistens i forhold til en matchet kontrolgruppe (3, 5).

### **Resume af evidens**

- 1.** Ved velreguleret diabetes mellitus er der ikke dokumenteret association til AH. (II)
2. Ved dårligt reguleret diabetes mellitus ses en øget frekvens af spontane aborter og et dårligere graviditetsudkomme. (II)

### **Referencer**

1. Mills JL et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. N Engl J Med 1988; 319(25): 1617-1623.
2. Clifford K et al. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. Hum Reprod 1994; 9: 1328-32.
3. Craig LB et al. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2002; 78: 487-90.
4. Christiansen OB et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2005; 83 (4): 821-839.
5. Arredondo F and Noble LS. Endocrinology of Recurrent Pregnancy Loss. Semin Reprod Med 2006; 24 (1): 33-39.

## **3. Thyreoidea sygdomme**

### **Hyperthyreoidisme:**

Overproduktion af thyreoideahormon er ikke korreleret med AH (1). (III) Der er enkelte kasuistiske meddelelser om, at Graves sygdom er associeret til AH, men undersøgelser af disse patienter har vist, at patienterne også havde forhøjede antiphospholipid antistoffer, der er associeret til AH som enkeltstående faktor (2). (III)

### **Hypothyreoidisme:**

Hypothyreoidisme er relateret til infertilitet, men har ikke dokumenteret association til abortus habitualis(1). (III)

### **Antithyreoidea antistoffer (ATA):**

Der er fundet sammenhæng mellem ATA og AH repræsenterer en immunologisk forstyrrelse frem for en endokrinologisk (1). (III) HVIKE ANTISTOFFER??? NYERE STUDIUM EVT Hum Repr.

### **Resume af evidens**

- 1.** Overproduktion af thyreoideahormon er ikke korreleret med AH. (III)

2. Hypothyreoidisme er relateret til infertilitet, men har ikke dokumenteret association til abortus habitualis(1). (III)

### **Kliniske rekommandationer:**

1. Thyroideatal tages på vanlige indikationer (C)

### **Referencer:**

1. Arredondo F and Noble LS. Endocrinology of Recurrent Pregnancy Loss. Seminars in Reproductive Medicine 2006; 24 (1): 33-39.
2. Lazarus JH. Thyroid Dysfunction: Reproduction and Postpartum Thyroiditis. Seminars in Reproductive Medicine 2002; 20 (4): 381-388.
3. Christiansen OB et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. Fertility and Sterility 2005; 83 (4): 821-839

### **Hyperprolaktinæmi**

#### **Resume af evidens**

Øget risiko for abort er ikke beskrevet ved hyperprolaktinæmi og der er ikke dokumenteret association til abortus habitualis. (III)

### **Referencer:**

1. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Sixth ed. 1999
2. Greenspan FS, Gardner DG. Basic Clinical Endocrinology, Sixth ed. 2001
3. Davis JR. Prolactin and reproductive medicine. Curr Opin Obstet Gynecol 2004; 16 (4): 331-7.

## **5. PCOS**

Ud fra den foreliggende litteratur er det vanskeligt at afgøre, om der i det hele taget er øget risiko for abort ved PCOS. Det har flere årsager: 1) meget varierende diagnostiske kriterier, 2) stor variation i BMI i forskellige studier, eller uoplyst BMI, og 3) små, retrospektive, ukontrollerede studier.

Mange studier, der ofte citeres for at vise en øget aborthyppighed ved PCOS, handler egentlig om øget aborthyppighed ved fund af specifikke parametre der ofte, men ikke nødvendigvis, er associerede med PCOS. Det gælder fx fedme (1-3), PAI (4), insulinresistens (5) samt høj LH. PCO alene synes ikke associeret til øget abortrisiko (6,7). Fedme synes at øge risikoen for spontan abort (retrospektive studier, 1-3). Vi ved ikke, om slanke kvinder med PCOS har øget abortrisiko.

### *Metforminbehandling*

En italiensk gruppe har publiceret tre RCT om metformin i kombination med forskellige former for infertilitetsbehandling. Det drejer sig om overvægtige kvinder, BMI ~ 28. To viser færre aborter i metformingruppen, den tredje uændret hyppighed (8-10). Det drejer sig gennemgående om små tal. Nye kontrollerede undersøgelser fandt at metformin + klomivid ikke nedsatte risikoen for abort ved infertilitetsbehandling af PCOS patienter, hvor flertallet var overvægtige sammenlignet med klomivid alene (11, 12). Det er således uafklaret om metformin mindsker abortrisikoen hos overvægtige kvinder med PCOS.

### **Resume af evidens**

1. Fedme og insulinresistens synes at øge risikoen for spontan abort. Der er ikke dokumenteret sammenhæng mellem AH og fedme. (III)
2. Der er ikke dokumenteret sammenhæng mellem PCOS per se - altså uden fedme og/eller insulinresistens og abortus habitualis. (III)

3. Det er uafklaret om Metformin reducerer risikoen for spontan abort hos overvægtige kvinder med PCOS (stort studium PROMIS er pågående). (III)

### **Kliniske rekommandationer**

1. Udredning for PCOS ud fra vanlige kriterier (C)

### **Referencer:**

1. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Paterson C, Franks S Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin. Br J Obstet Gynaecol. 1992; 99 (2):128-31.
2. Lashen H, Fear K, Sturdee DW Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study Hum Reprod 2004; 19 (7):1644-6.
3. Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zuniga A, Corona JT, Melendez F, Gomez E, Simon C, Remohi J, Pellicer A Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. Fertil Steril 2003; 79 (5):1136-40.
4. Glueck CJ, Wang P, Bornovali S, Goldenberg N, Sieve L Polycystic ovary syndrome, the G1691A Factor V Leiden Mutation, and PAI Activity: Associations with Recurrent Pregnancy Loss. Metabolism 2003; 52 (12):1627-32.
5. Craig LB, Ke RW, Kutteh WH Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2002; 78 (3): 487-90.
6. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L Polycystic ovaries and recurrent miscarriage – a reappraisal. Hum Reprod 2000; 15 (3): 612-15.
7. Liddell HS, Sowden K, Farquhar CM Recurrent miscarriage: screening for polycystic ovaries and subsequent pregnancy outcome. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1997; 37(4): 402-6.
8. Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, Manguso F, Russo T, Tolino A, Annamaria C, Dale B, Zullo F A randomized controlled trial evaluating metformin pre-treatment and co-administration in non-obese insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome treated with controlled ovarian stimulation plus timed intercourse or intrauterine insemination. Hum Reprod 2005; 20 (10): 2879-86.
9. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Manguso F, Russo T, Cascella T, Tolino A, Carmina E, Colao A, Zullo F Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90 (7): 4068-74.
10. Palomba S, Orio F Jr, Nardo LG, Falbo A, Russo T, Corea D, Doldo P, Lombardi G, Tolino A, Colao A, Zullo F Metformin administration versus laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: a prospective parallel randomized double-blind placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89 (10): 4801-9.
11. Moll E, Bossuyt PMM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. BMJ 2006; 10:1136.
- 12) Legro R, Barnhart HX, Schlaff WD et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Eng J Med 2007; 356: 551-556.

## Parentale kromosomanomalier og AH

### Problemstilling

Skal par med AH have foretaget karyotypebestemmelse og i såfald hvornår.

### Resume af evidens

Parentale strukturelle kromosomanomalier forekommer hyppigere 2,9% til 4,7% blandt par med AH sammenlignet med 0,45% af par i baggrundsbefolkningen	<b>III</b>
Visse parentale strukturelle kromosomanomalier øger risikoen for fødsel af et barn med kromosomanomali og indikerer invasiv prænatal diagnostik	<b>IV</b>
Det er uklart om parentale strukturelle kromosomanomalier reducerer chancen for at et par med AH senere føder levendefødt barn	<b>IV</b>
Lavfrekvente (<10%) Turnermosaikker er et aldersfænomen og er ikke relateret til AH.	<b>IV</b>

### Kliniske rekommandationer

Par med AH (minimum 4 aborter) bør undersøges for strukturelle kromosomanomalier	<b>D</b>
Par med kun 3 aborter, hvor kvinden er under ..... år og hvor søskende eller mødre har 2 eller flere aborter bør undersøges for strukturelle kromosomanomalier	<b>D</b>
Fund af parentale translokationer bør konfereres med Klinisk Genetisk Afd. mhp behov for invasiv diagnostik ved opnået graviditet	<b>D</b>
Invasiv prænatal diagnostik kan undlades hos par med AH med simple reciprokke eller Robertsonske translokationer, hvis risikoestimatet for ubalanceret translokation eller aneuploidi i en "ongoing" graviditet er lavt.	<b>C</b>
Præimplantationsgenetisk diagnostik hos normalt fertile AH par er ikke cost-effektivt i behandlingen af parentale translokationer	<b>D</b>

### Baggrund og afgrænsning

Der er konsensus om, at parentale strukturelle kromosomanomalier findes hyppigere hos par med abortus habituais end hos par med normal fekunditet. En strukturel kromosomanomali findes hos en af partnerne hos 2,9-4,7 % af abortus habituais (AH) par (1,2) sammenlignet med 0.45% i baggrundsbefolkningen. Ca 2/3 af parentale kromosomanomalier er reciprokke balancerede translokationer og 1/3 er Robertsonske translokationer, hvor to akrocentriske kromosomer er fusioneret ved centromeret. Endvidere findes relativt sjældent inversioner, kønskromosomaneuploidier og komplekse translokationer involverende mere end to kromosomer.

Hos kvinder med sporadiske spontanaborter eller abort efter AH med normale parental kromosomer findes kromosomabnormalitet i abortvævet i 43-46 % af tilfældene (3,4) – hyppigheden af føtal kromosomabnormalitet falder dog signifikant med faldende maternel alder (4) eller stigende antal spontanaborter i anamnesen (5). Vi har valgt i aktuelle guidelines at koncentrere os om AH associeret med parental kromosomanomali.

### Prognose

En balanceret parental translokation øger risikoen for konceptioner med ubalanceret karyotype, som næsten altid vil resultere i spontanabort, men i sjældne tilfælde også kan resultere i fødsel af en barn med ubalanceret karyotype. Hos ca 0,5% af par med AH finder man komplekse translokationer involverende mere end to kromosomer eller Robertsonske translokationer involverende to homologe kromosomer, og disse par vil have en meget lav chance for at føde et levedygtigt barn, men en stor risiko for at føde et barn med ubalanceret

translokation. Teoretisk kan disse par ikke producere gameter, som kan resultere i et normalt barn. Patienterne er så sjældne at der kun findes case-stories.

Om man overhovedet skal karyotypere par med AH, må afhænge af om viden om forældrenes karyotype har prognostisk betydning for parrets chance for at få et rask barn og om viden om parental karyotype har betydning for evt. behandlingstilbud til patienten.

Hvad angår prognosen, skal man vurdere om tilstedeværelse af en parental translokation har betydning for parrets chance for at få et levende barn og for risikoen for at føde et sygt barn. Hos 47 par, hvor en partner havde en reciprok translokation, var abortraten i næste graviditet så høj som  $32/47 = 68,1\%$  (6) mod kun 28,3% hos 1184 par med AH med normale karyotyper ( $P < 5 \times 10^{-7}$ ). Carp et al. (7) fandt blandt hos 73 AH patienter med parental kromosomanomali en efterfølgende abortrate på 54,8% mod 44,7% hos par uden parental kromosomanomali (NS), hvorimod Stephenson og Sierra (8) rapporterede en abortrate på kun 29% i førstkomende graviditet hos 51 translokationsbærere. Resultaterne fra disse studier er således meget modstridende, men tyder overordnet på, at par med parental kromosomanomali har en graviditetsprognose, som er lidt dårligere end hos AH par uden kromosomanomali.

I seks studier har man undersøgt børn af kvinder med AH, hvor parret forinden havde fået påvist en simpel strukturel kromosomaberration; disse studier fandt i henholdsvis 7 (9), 13 (10), 17 (11), 41 (12), 32 (6) og 58 (8) graviditeter, som nåede frem til 2. trimester kun en abnormitet, der havde relation til den parentale translokation (ubalanceret translokation) og en abnormitet, som ikke kunne relateres til den parentale translokation (Dandy-Walker malformation). Risikoen for at gennemføre graviditeten med et barn, som er sygt pga. en ubalanceret translokation, ser således ud til at være meget lav ( $< 1\%$ ) hos bærere af simple translokationer, men teoretisk set betydeligt højere hos par med komplekse translokationer.

### Karyotypering

Da fundet af en parental strukturel kromosomaberration formentligt reducerer chancen for efterfølgende levendefødsel i **forhold** til fraværet af en sådan, og da ca. 0,5% af par med AH har en kompleks reciprok eller en homolog Robertsonsk translokation, som indebærer stor risiko for fødsel af et barn med ubalanceret karyotype eller vedblivende spontanaborter, bør par med AH generelt karyotypes. Hvilke par med AH bør primært karyotypes? Sansynligheden for at en af parterne i et par med AH bærer en strukturel kromosomanomalitet stiger med faldende maternel alder og tilstedeværelse af to eller flere spontanaborter hos en af parternes mødre eller søskende. Man kan vælge kun at karyotypere patientpar med f.eks. mindst 2% eller 4% risiko for at være translokationsbærere ud fra oplysninger om kvindens alder og parrets familiehistorie v.h.a. et nomogram (13,14). Adskillige **undersøgelser** har vist, at par med sekundær AH er translokationsbærere med samme hyppighed som par med primær AH (1,2)

### Behandling

I teorien vil IVF behandling kombineret med præimplantations genetisk diagnostik (PGD); hvorved man kun transfererer embryoner med normal eller balanceret karyotype bedre chancen for en vellykket graviditet hos par med en balanceret translokation. Det er rapporteret, at frekvensen af kromosomfejl i implanterede fostre hos par med balancerede translokationer er  $< 10\%$ , hvilket tyder på at implantationspotentialt for embryoner med ubalancerede translokationer er lav (**15**). Genvinsten ved at foretage PGD for at forebygge abort hos disse patienter er derfor i teorien beskeden. Der er ikke publiceret prospektive randomiserede undersøgelser og cost-effectiveness analyser, hvor man har sammenlignet den årlige rate af fødsel hos AH patienter med balancerede translokationer som konciperede spontant med den tilsvarende rate hos patienter behandlet med IVF-PGD. Sådanne er vigtige, da chancen for klinisk graviditet er  $< 25\%$  pr. IVF-PGD forsøg, og der store økonomiske og menneskelige omkostninger ved hvert forsøg. I en undersøgelse (16) fandt man, en succesrate på 31,9% i første graviditet hos ubehandlede translokationsbærere med AH og en kumulativ

succesrate på 68,1% efter en follow-up på 23,3 måneder, hvor patienterne havde haft i gennemsnit 1,3 nye spontanaborter. En anden undersøgelse fandt en succesrate på 71% i førstkommande ubehandlede graviditet hos 51 AH par som var translokationsbærere (8). Dette skal sammenlignes med multicenterstudier(17,18), som rapporterede en klinisk graviditetsrate pr. oocytaaspiration på 17-19% hos patienter med translokation – det vil sige, at patienter fra par, som er translokationsbærere skulle gennemgå gennemsnitligt 3,7 IVF-PGD forsøg for at nå op på en teoretisk kummulativ klinisk graviditetsrate på 70% svarende til den spontane efter ubehandlet forsøg på konception.

### Prænatal diagnostik

I den internationale litteratur har man hidtil anbefalet invasiv prænatal diagnostik hos alle gravide kvinder, hvor parret bærer en strukturel kromosomabnormitet. Da risikoen for at fosteret efter 12. uge har en ubalanceret karyotype < 1% ifølge den nyeste litteratur, og da non-invasiv prænatal screening nu tilbydes overalt, kan man i samråd med parret evt. fravælge invasiv prænatal diagnostik, hvis nakkefoldskanning og doubletest viser lav risiko for trisomier. Patienter med komplekse translokationer bør dog fortsat testes invasivt

### Referencer

1. Tharapel AT et al. Recurrent pregnancy losses and parental chromosome abnormalities: a review. *BJOG* 1986; 92: 899-914
2. De Brakeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod* 1990; 5: 519-528
3. Creasy R. The cytogenetics of spontaneous abortion in humans. In Beard RW, Sharp F. Editors. *early pregnancy loss: mechanisms and treatment*. London: Springer Verlag: 1988. pp 293-304
4. Stephenson MD et al. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod* 2002; 17: 446-451
5. Ogasawara M et al. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 2000; 73: 300-304
6. Sugiura-Ogasawara M et al. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril* 2004; 81: 367-373
7. Carp H et al. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2004; 81: 1296-1301
8. Stephenson MD, Sierra S. Reproductive outcomes in recurrent prgenancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement. *Hum Reprod* 2006; 21: 1076-1082
9. FitzSimmons J et al. Subsequent reproductive outcome in couples with repeated pregnancy loss. *Am J Med Genet* 1983; 16: 583-587
10. Sachs ES et al. Chromosome studies of 500 couples with two or more abortions. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 375-378
11. Fortuny A et al. Detection of balanced chromosome rearrangements in 445 couples with repeated abortion and cytogenetic prenatal testing in carriers. *Fertil Steril* 1988; 49: 774-779
12. Goddijn M et al. Clinical relevance of diagnosing structural chromosome abnormalities in couples with repeated miscarriage. *Hum Reprod* 2004; 19: 1013-1017
13. Jauniaux E et al. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurernt miscarriage. *Hum Reprod* 2006; **21: 2216-2222**
14. Franssen MTM et al. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ* 2005; 331: 137-139
15. Carp H, Guetta E, Dorf H, Soriano D, Barkai G, Schiff E. Embryonic karyotype in recurrent miscarriage with parental karyotypic aberrations. *Fertil Steril* 2006; 85: 446-450.
16. Sugiura-Ogasawara M, Suzumori K. Can preimplantation genetic diagnosis improve success rates in recurrent aborters with translocations? *Hum Reprod* 2005; 20, 3267-3270
17. ESHRE PGD Consortium Steering Committee. *Preimplantation Genetic Diagnosis Consortium: data collection III*. *Hum Reprod* 2002; 17: 233-246

18. Velinsky Y et al. Over a decade of experience with preimplantation genetic diagnosis: a multicenter report. Fertil Steril 2004; 82: 292-294

## Guidelines vedr. trombofili og abortus habitualis

### Problemstilling

Skal patienter med AH udredes for trombolifi og i givet fald hvornår?

### Baggrund:

Faktorer som kan medføre trombofili (generelt øget trombosedisposition) opdeles generelt i medfødte, muligvis medfødte og erhvervede. Følgende defekter er velbeskrevet i forbindelse med tromboser:

- **Medfødte:** Antitrombin mangel (AT-m), Protein C mangel (PC-m), Protein S mangel (PS-m), Faktor V Leiden G1691A mutation (FVL), Protrombin G20210A mutation (PT-mu)
- **Delvist medfødte:** Forhøjet faktor VIII, Forhøjet faktor XI, Hyperhomocysteinæmi
- **Erhvervede:** Antifosfolipid antistofferne Lupus Antikoagulans (LAC) og anticardiolipin antistof (ACA).

### Resume af evidens

Lupus antikoagulans (LAC) er påvist hyppigere hos patienter med AH og specielt de med sene aborter end hos normale kvinder	<b>III</b>
LAC har en stærk negativ prognostisk betydning ved AH med formentlig 10% chance for levendefødsel pr. graviditet	<b>IV</b>
Moderat til stærkt forhøjet ACA har negativ prognostisk betydning for AH	<b>IIa</b>
Til påvisning af ACA skal der foreligge mindst to moderat til stærkt positive målinger af ACA med mindst 8 ugers interval for at en patient kan klassificeres som positiv	<b>IV</b>
Faktor V Leiden (FVL) og Prothrombin (PT-m) er associeret til AH dog stærkest til 2. trimester aborter	<b>I</b>
FVL og PT-m har ikke dokumenteret prognostisk betydning ved AH med 1. trimester aborter men muligvis ved 2. trimester aborter	<b>III</b>
Hyperhomocysteinæmi kan muligvis være associeret til AH	<b>IV</b>

### Kliniske rekommandationer:

Alle AH patienter med 4 aborter bør tilbydes udredning for erhvervet trombofili i form af : LAC og ACA af IgM og IgG type	<b>B</b>
AH patienter med 3 aborter med min. 1 anden trimester abort bør tilbydes udredning for erhvervet trombofili i form af : LAC og ACA af IgM og IgG type. (B)	<b>B</b>
Der er ingen dokumenteret gevinst ved at screene AH patienter med udelukkende første trimester aborter for medfødte trombofilifaktorer.	<b>C</b>
Patienter med anden trimester abort under klinisk billede af intrauterin fosterdød bør screenes for medfødte trombofilifaktorer.	<b>B</b>
Patienter med LAC og moderat til stærkt forhøjede ACA skal behandles med lavmolekylær heparin	<b>B</b>
Homocystein bør ikke primært indgå i udredningen af AH.	<b>C</b>
Sjældne stærkt trombofilidisponerende faktorer AT-m, PC-m, PS-m, forhøjet faktor VIII, forhøjet faktor XI bør kun indgå i udredningen såfremt der er tidligere tromboemboliske tilfælde i anamnesen.	<b>D</b>
Der er ingen dokumenteret effekt af antikoagulationsbehandling, så som lavdosis heparin og/eller børnemagnyl til AH patienter med medfødt trombofilifaktorer	<b>A</b>

**Erhvervede trombofilifaktorer:**

ACA er autoantistoffer med specificitet overfor et kompleks dannet af fosfolipidet cardiolipin, som findes i de fleste biologiske membraner, og  $\beta$ -2-glycoprotein. ACA måles typisk i en ELISA test, og da antistofferne er meget fluktuerende er der konsensus om, at der skal foreligge mindst to positive målinger med mindst 8 ugers interval for at en patient kan klassificeres som positiv (1). Der er desværre ingen konsensus om, hvilken værdi af ACA, der skal klassificeres som positiv. Næsten hver eneste studie angiver sine individuelle cut-off værdier for positivitet. Interlaboratorie variabiliteten ved måling af ACA er enorm, hvorfor hver klinik må fastsætte sine egne cut-off værdier ud fra målinger i et normalmateriale. Derudover er tiltagende evidens for, at tilstedeværelse af ACA uden at der påvises LAC ikke er associeret med øget risiko for trombose (2).

LAC er fosfolipidantistoffer (ofte med reaktivitet overfor cardiolipin i ELISA tests), som influerer på koagulationskaskaden, således at aktiveret protrombintid (APTT) forlænges in-vitro; men in vivo er der øget disposition til venøse tromboser.

**Erhvervede trombofilifaktorer og AH:**

I talrige undersøgelser og en meta-analyse (3) har man påvist en øget hyppighed af ACA hos patienter med sporadiske aborter og AH i forhold til kontroller, og i meta-analyser er LAC er også signifikant associeret til både tidlige og sene sporadiske aborter (3). LAC findes hos 2-4% af AH patienter og hos 0-1% af normale kvinder (4,5).

Der foreligger en række case-serier, hvor man har rapporteret, at tilstedeværelse af antifosfolipidantistoffer hos AH patienter er associeret med en reduceret graviditetsprognose, men ingen af disse undersøgelser har skelnet mellem LAC og ACA eller har justeret for indflydelsen af andre risikofaktorer for spontanabort såsom alder og antal tidligere aborter. Hos patienter, som ikke har AH, er der tidligere rapporteret, at kun LAC og ikke ACA har prognostisk negativ betydning (6). I en prospektiv undersøgelse af AH patienter uden LAC, som ikke modtog antikoagulationsbehandling i graviditeten fandtes, at forhøjet IgM ACA var associeret med en fødselsrate, som var 36-48 % af fødselsraten hos IgM ACA negative AH patienter efter justering for andre prognostiske variabler svarende til en absolut spontan fødselschance på 40 %. IgG ACA påvirkede ikke prognosen (7). Case-serier tyder på den anden side på, at AH patienter med LAC ubehandlet har en dårlig graviditetsprognose, formentlig ca. 10 % chance for levendefødsel pr. graviditet (8).

**Behandling ved erhvervede trombofilifaktorer og AH:**

En meta-analyse af resultaterne fra tre prospektive kontrollerede afprøvninger (9-11) af lavdosis heparin + børnemagnyl versus børnemagnyl til patienter med AH og antifosfolipidantistoffer (12) viste en kombineret odds-ratio på 2,6 (95 % CI 1,5-4,6) for heparin/børnemagnyl versus børnemagnyl alene.

Da alle tre studier havde betydelige metodologiske svagheder er det fremført (13), at den videnskabelige basis for brug af kombinationen heparin/børnemagnyl er svag og der er stort behov for store og veldeignede studier af heparin og børnemagnyl til antifosfolipidpositive AH patienter.

**Medfødte og delvist medfødte trombofilifaktorer:**

De bedst beskrevne af de medfødte trombofilifaktorer: FVL og PT-m påvises som mutationer i DNA og kan således utvetydigt bestemmes i modsætning til f.eks. ACA. Selvom påvisningen af de øvrige medfødte/delvist medfødte trombofilifaktorer AT-m, PC-m, PS-m, forhøjet faktor VIII, forhøjet faktor XI og hyperhomocysteinæmi ikke er DNA baserede, er påvisningen betydeligt mere sikker end hvad angår ACA, hvis patienterne ikke er gravide eller i østrogenbehandling. Ved fund af abnorme værdier af de ikke-DNA baserede faktorer bør testen dog repeteres i en ny blodprøve.

Alle de nævnte medfødte og delvist medfødte trombofilifaktorer (undtagen MTHFR mutationen som er associeret til hyperhomocysteinæmi) er i en meta-analyse af relevante undersøgelser (3) stærkt associeret til venøs trombose hos gravide kvinder med ORs mellem 3-8 og med endnu højere ORs for kvinder homozygote for FVL eller PT-m.

**Medfødte og delvist medfødte trombofilifaktorer og AH:**

En meta-analyse (3) viste at FVL, PT-m og hyperhomocysteinæmi var signifikant associeret til AH i 1. trimester, men specielt FVL var kun svagt associeret til 1. trimester AH: OR 1.91 (95% CIs 1,0-3,6), og der var højsignifikant heterogenitet mellem de inkluderede studier, hvilket i realiteten forhindrer udregning af en kombineret OR. Den signifikante association mellem hyperhomocysteinæmi og AH var baseret på kun et studie. Associationen mellem FVL og 2 trimester abort var betydeligt stærkere: 4,1 (95 % CIs 1,9-8,8) og mellem PT-m og 2. trimester abort 8,6 (95% CIs 2,1-33,9). Efter publikationen af denne meta-analyse er to relevante studier publiceret: Coulam et al. (14) fandt blandt 150 AH patienter at ingen individuel trombofilfaktor hos kvinderne var signifikant associeret med AH og kun hvis alle faktorer blev kombineret var associationen signifikant. Endvidere fandt (15) i en sammenligning af risikoen for tidlige og sene graviditetskomplikationer og trombofilifaktorer, at FVL og de fleste andre trombofilifaktorer var signifikant protektive mhp. risikoen for tidlig AH, hvorimod de øgede risikoen for gentagne senaborter.

I fire undersøgelser har man vurderet betydningen af FVL for graviditetsprognosen. Rai et al (16) publicerede en signifikant øget abortrate hos 25 ubehandlede AH patienter med FVL; men i 2006 rapporterede den samme gruppe, at medfødte maternelle trombofilifaktorer set alene ikke havde prognostisk betydning, og kun hvis man så på den kombinerede tilstedeværelse af en række trombofilifaktorer hos begge partnere, kunne man konstatere en svag betydning mhp fremtidig abortrisiko (17). Blandt 44 AH patienter med og 26 patienter uden medfødte trombofilifaktorer rapporterede Carp et al (18) en (ikke signifikant) lavere abortrisiko for patienterne med trombofilifaktorer end hos de uden!

Van Dunne et al. (19) rapporterede at hos kvinder med FVL som tidligere havde haft en venøs trombose var der en nedsat hyppighed af tidlig abort, men en højere hyppighed af sen abort i anamnesen i forhold til kvinder uden FVL.

**Behandling af AH associeret med medfødte trombofilifaktorer:**

Da det som ovenfor nævnt er uvist om tilstedeværelse af medfødte trombofilifaktorer overhovedet øger risikoen for tidlig AH er gennemførelse af prospektive kontrollerede undersøgelser af antikoagulationsbehandling af altafgørende betydning for at evaluere effekten af denne. Ingen sådanne undersøgelser er publiceret inkluderende AH kvinder med medfødte trombofilifaktorer. DiNisio et al. (20) fandt i en meta-analyse af to små studier at der ikke er evidens for nogen effekt af antikoagulation til AH patienter uden antifosfolipidantistoffer.

**Referencer**

1. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42(7):1309-1311.
2. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti- $\beta$ 2-glycoprotein antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003, 16: 2717-2723.
3. Robertson L, Wu O, Langhorne P et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006; 132(2):171-196.
4. Christiansen OB, Lauritsen JG, Andersen ES, Grunnet N. Autoimmune associated recurrent abortions. *Hum Reprod* 1989; 4: 913-917.
5. Tulppala M, Palosuo T, Ramsay T, Miettinen A, Salonen R, Ylikorkala O. A prospective study of 63 couples with a history of recurrent spontaneous abortion: contributing factors and outcome of subsequent pregnancies. *Hum Reprod* 1993; 8: 764-770
6. Out HJ, Bruinse HW, Christiansen GC et al. A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167(1):26-32.
7. Nielsen HS, Christiansen OB. Prognostic impact of anticardiolipin antibodies in women with recurrent miscarriage negative for the lupus anticoagulant. *Hum Reprod* 2005; 20(6):1720-1728.

8. Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995; 10(12):3301-3304.
9. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002; 100(3):408-413.
10. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(5):1584-1589.
11. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997; 314(7076):253-257.
12. Carp HJ. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16(2):129-135.
13. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2):CD002859.
14. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55(5):360-368.
15. Roque H, Paidas MJ, Funai EF, Kuczynski E, Lockwood CJ. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2004; 91(2):290-295.
16. Rai R, Backos M, Elgaddal S, Shlebak A, Regan L. Factor V Leiden and recurrent miscarriage-prospective outcome of untreated pregnancies. *Hum Reprod* 2002; 17(2):442-445.
17. Jivraj S, Rai R, Underwood J, Regan L. Genetic thrombophilic mutations among couples with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006; 21(5):1161-1165.
18. Carp H, Dolitzky M, Tur-Kaspa I, Inbal A. Hereditary thrombophilias are not associated with a decreased live birth rate in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2002; 78(1):58-62.
19. van Dunne FM, Doggen CJ, Heemskerk M, Rosendaal FR, Helmerhorst FM. Factor V Leiden mutation in relation to fecundity and miscarriage in women with venous thrombosis. *Hum Reprod* 2005; 20(3):802-806.
20. DiNisio NM, Peters L, Middeldorp S. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2):CD004734.

## Immunsystemet og abortus habituais

### Klinisk problemstilling

Er der en immunologisk genese til AH ? Bør patienter med AH immunologisk udredes?

### Resume af evidens

Den immunologiske baggrund for abortus habituais er medieret gennem en række immunogenetiske risikofaktorer, som hver yder deres lille bidrag til den samlede risiko	III
Sandsynligheden for en delvis eller fuld immunologisk genese til <b>AH</b> stiger med antallet af forudgående aborter eller ved sekundær <b>AH</b>	III
Sandsynligheden for en immunologisk genese for <b>AH</b> stiger med fund af maternelle HLA alleler disponerende til AH, lav koncentration af <b>MBL</b> , autoantistoffer i moderat til høj titer samt autoimmun sygdom i patienternes anamnese	III
ANA, anti-dsDNA og <b>ACA</b> findes med større hyppighed hos AH patienter end hos kontrolpersoner og deres tilstedeværelse er associeret med en signifikant reduceret graviditetsprognose	III

### Kliniske rekommandationer

Ingen enkeltstående immunologisk test af endometrievæv eller perifert blod har høj specificitet for identifikation af immunologisk medieret AH	<b>A</b>
Hos patienter med minimum 4 aborter bestemmes HLA-DR-DQ typer, <b>MBL</b> , <b>anti-ds-DNA</b> og antinukleært antistof.	<b>B</b>

### Baggrund

Immunsystemets består af cellulære komponenter, hvoraf de vigtigste er T lymfocytter og natural killer celler (NK celler), og humorale komponenter så som antistoffer, cytokiner og komplementfaktorer og komplementregulatoriske lektiner.

Der er megen evidens for at immunsystemet er involveret i den normale implantation og graviditetsudvikling.

NK-celledeficiente musestammer udviser abnorm placentaudvikling og intrauterin væksthæmning, men når NK cellepopulationen reetableres, genskabes normal implantation og graviditetsudvikling (1). Hos mus er der betydelig evidens for at et optimalt inflammatorisk respons er af betydning for den normale implantation og udvikling af placenta, og at dette respons opretholdes via uterine NK cellers produktion af inflammatoriske cytokiner (2,3,4)

Hos kvinder vides, at en række autoimmune sygdomme såsom LED, inflammatoriske tarmsygdomme og autoimmune thyreoideasygdomme er associeret med en øget risiko for spontanabort. Autoantistoffer af enhver art inklusive **ACA** findes med større hyppighed hos AH patienter end hos kontrolpersoner og deres tilstedeværelse er associeret med en signifikant reduceret graviditetsprognose (5). Der findes dog ingen undersøgelser, der har dokumenteret at autoantistoffer udover lupus antikoagulans har kausal betydning for AH.

Som hos mus er der også hos mennesker en del holdepunkter for at NK celler i uterus og deres cytokinproduktion gennem regulering af inflammatoriske processer i uterus er af betydning for normal og patologisk graviditet..

En undertype af NK celler (CD56<sup>bright</sup>) udgør flertallet af lymfocytter i endometrieslimhinden efter ovulationen og i decidua i 1. trimester hos normale kvinder, men findes i nedsat antal hos kvinder med AH (6), og AH patienter, som aborterer kromosomnormale fostre har færre CD56<sup>bright</sup> NK celler i decidua (7,8) på aborttidspunktet end de der aborterer kromosomabnorme fostre. Andre undersøgelser har vist, at AH patienter før graviditeten (9)

eller nogen tid før aborttidspunktet (10) har øget produktion af inflammatoriske cytokiner i lymfocytter fra perifert blod.

Der er således megen evidens for at normal graviditet er karakteriseret ved en vis grad af inflammation, medens excessiv inflammation medfører komplikationer så som AH og præeklamsi (11,12). CD56<sup>bright</sup> NK celler menes at være den primære mediator af en passende grad af inflammation i graviditeten gennem deres intensive cytokinproduktion (12). I lighed med AH er de fleste autoimmune sygdomme præget af en excessiv inflammatorisk proces, som i de fleste tilfælde optræder lokalt i det sygdomsramte organ. Autoimmune sygdomme menes at være multifaktorielt betinget, således at mange gener med immunologisk funktion hver bidrager til den samlede sygdomsrisiko og at udefrakommende faktorer så som infektion eller graviditet kan trigge sygdomsudviklingen.

En række AH forskere fremførte (13), at den sandsynligste model for AH's patogenese netop er en multifaktoriel model, hvor et vist antal immunologiske og ikke-immunologiske risikofaktor skal optræde hos et par for at AH kan opstå. (tærskelmodel). Bestemte HLA-DR/DQ alleler udgør de stærkeste genetiske faktorer ved autoimmun sygdom. Ved AH er følgende immunogenetiske risikofaktorer identificeret i store case-kontrol og prospektive undersøgelser: HLA-DR3 og MBL mangel (14-16). Desuden er der holdepunkter for, at en række polymorfier i gener for forskellige cytokiner er associeret med AH (17,18), men dette mangler endelig verifikation i større studier. Et større antal svage immunogenetiske risikofaktorer for AH mangler uden tvivl stadig identifikation, da dette kræver meget store studier. Risikofaktorens kvantitative betydning kan vurderes ved at beregne deres ætiologiske fraktion ved hjælp af faktorens odds ratio og frekvens hos patienter med AH. HLA-DR3 og MBL mangel (MBL < 100 ng/ml) bidrager således til henholdsvis 7,9% og 7,6% af den kausale baggrund hos kvinder med tre eller flere aborter, 13,3% og 12,0% hos kvinder med fire eller flere aborter og 18,6% og 15,6% hos kvinder med fem eller flere aborter. Med stigende antal aborter øges sandsynligheden for at disse skyldes en (f.eks. immunogenetisk faktor) og ikke en statistisk tilfældigt optrædende kromosomanomali hos fosteret, hvilket understøttes af undersøgelser, der netop har vist faldende hyppighed af føtal kromosomanomali med stigende antal tidligere aborter.

HLA-DR3 findes også signifikant overrepræsenteret hos patienter med sekundær AH og dette HLA allels ætiologiske fraktion i denne subgruppe kan beregnes til 14%. Hos patienter med sekundær AH er der også evidens for at immunitet mod mands-specifikke HY antigener kan forklare 17% af tilfældene igen beregnet ud fra en odds ratio på 1,4 for sekundær AH efter fødsel af en dreng i første graviditet i forhold til en pige (19). HLA og HY studierne tyder således på at sekundær AH har en stærkere immunologisk baggrund end primær AH, hvilket også understreges af, at intravenøs immunglobulin udelukkende har behandlingsmæssig effekt hos patienter med sekundær AH (20,21).

### **Identifikation af AH patienter med en immunologisk patogenese**

Vi står i en situation, hvor dyreeksperimentelle undersøgelser tyder på, at immunforstyrrelser medførende øget inflammation ved den føto-maternelle overgangszonzone spiller en rolle ved fostertab. Vi har en række immunologiske tests af endometrievæv eller perifert blod, som understøtter, at det samme er gældende hos mennesker, men disse immunologiske tests er endnu for uspecifikke, for lidt standardiserede og for resourcekrævende til at kunne anvendes i klinisk praksis til at identificere kvinder med en primær immunologisk genese til AH (22). En række immunogenetiske undersøgelser tyder på, at der er et betydeligt immunologisk bidrag til risikoen for AH specielt hos kvinder med fire eller flere aborter eller sekundær AH.

Identifikation af patienter med en fortrinsvis immunologisk genese til AH må således blive baseret på sandsynligheder, idet ingen enkelt test har høj specificitet. I lighed med praksis ved non-invasiv prænatal screening for Downs syndrom kan man kombinere en række tests og kliniske fund, hvis tilstedeværelse/fravær bidrager til en øget sandsynlighed for en fortrinsvis

immunologisk genese for et givet AH tilfælde. Følgende kliniske oplysninger og tests øger med den nuværende viden sandsynligheden for at baggrunden er primært immunologisk:

- 1) fravær af andre risikofaktorer for spontanabort og AH: uterin anomali, parental kromosomanomali, PCOS eller anden endokrin forstyrrelse, hereditære trombofilifaktorer og alder over 40
- 2) multiple aborter (fire eller flere aborter) og sekundær AH
- 3) fund af immunogenetiske risikofaktorer: lavt MBL (< 100 ng/ml) og HLA-DR3
- 4) fund af autoantistoffer i moderat eller høj titer eller en anamnese med tidligere eller aktuel autoimmun sygdom

## Referencer

1. Guimond MJ, Wang B, Croy BA. Engraftment of bone marrow from severe combined immunodeficient (SCID) mice reverses the reproductive deficits in natural killer-deficient Tg epsilon 26 mice. *J Exp Med* 1998; 187: 217-223.
2. Murphy SP, Fast LD, Hanna NN, Sharma S. Uterine NK cells mediate inflammation-induced fetal demise in IL-10-null mice. *J Immunol* 2005; 175: 4084-4090.
3. Ashkar AA, Croy BA. Functions of uterine natural killer cells are mediated by interferon gamma production during murine pregnancy. *Sem Immunol* 2001; 13: 235-241.
4. Munn DH, Zhou M, Attwood JT, Bondarev I, Conway SJ, Marshall B, Brown C, Mellor AL. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science* 1998; 281: 1191-1193.
5. Nielsen HS, Christiansen OB. Prognostic impact of anticardiolipin antibodies in women with recurrent miscarriage negative for the lupus anticoagulant. *Hum Reprod* 2005; 20: 1720-1728.
6. Lachapelle MH, Miron P, Hemmings R, Roy DC. Endometrial T,B, and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortion. Altered profile and pregnancy outcome. *J Immunol* 1996; 156: 4027-4034.
7. Yamamoto T, Takahashi Y, Kase N, Mori H. Role of decidual natural killer (NK) cells in patients with missed abortion: Differences between cases with normal and abnormal chromosome. *Clin Exp Immunol* 1999; 116: 449-452.
8. Quack KC, Vassiliadou N, Pudney J, Anderson DJ, Hill JA. Leukocyte activation in the decidua of chromosomally normal and abnormal fetuses from women with recurrent abortion. *Hum Reprod* 2001; 16: 949-955.
9. Hill JA, Polgar K, Anderson DJ. T-helper 1-type immunity to trophoblast in women with recurrent spontaneous abortion. *JAMA* 1995; 273: 1933-1936.
10. Kruse C, Varming K, Christiansen OB. Prospective, serial investigations of the in-vitro lymphocyte cytokine production, CD62L expression and proliferative response to microbial antigens in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2003; 18: 2465-2472.
- 11 Christiansen OB, Nielsen HS, Kolte AM. Inflammation and miscarriage. *Sem Fetal Neonat Med* 2006; 11: 302-308.
12. Borzychowski AM, Croy BA, Chan WL, Redman CWG, Sargent IL. Change in systemic type 1 and type 2 immunity in normal pregnancy and pre-eclampsia may be mediated by natural killer cells. *Eur J Immunol* 2005; 35: 3054-3063.
13. Christiansen OB, Nybo Andersen AM, Bosch E, Daya S, Delves PJ, Hviid TV, Kutteh WH, Laird SM, LI TC, van der Ven K. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2005; 83: 821-839.
14. Kruse C, Steffensen R, Varming K, Christiansen OB. A study of HLA-DR and -DQ alleles in 588 patients and 562 controls confirms that HLA-DRB1\*03 is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2004; 19: 1215-1221.
15. Kilpatrick DC, Bevan BH, Liston WA. Association between mannan-binding protein deficiency and recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1995; 10: 2501-2505.
16. Kruse C, Rosgaard A, Steffensen R, Varming K, Jensenius JC, Christiansen OB. Low serum level of mannan-binding lectin is a determinant for pregnancy outcome in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1313-1320.

17. Daher S, Shulzhenko N, Morgun A, Mattar R, Rampim GF, Camano L, DeLima MG. Associations between cytokine gene polymorphism and recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2003; 58: 69-77.
18. Costeas PA, Koumouli A, Giantsiou-Kyriakou A, Papaloizou A, Koumas L. Th1/Th3 cytokine genotypes are associated with pregnancy loss. *Hum Immunol* 2004; 65: 135-141.
19. Christiansen OB, Pedersen B, Nielsen HS, Nybo Andersen AM. Impact of the sex of first child on the prognosis in secondary recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2004; 19: 2946-2951.
20. Christiansen OB, Pedersen B, Rosgaard A, Husth M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2002; 17: 809-816.
21. Hutton B, Sharma R, Fergusson D, Tinmouth A, Herbert P, Jamieson J, Walker M. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: a systematic review. *BJOG*, Epub Dec 2006
22. Moffett A, Regan L, Braude P. Natural killer cells, miscarriage, and infertility. *BMJ* 2004; 329: 1283-1285.

## Anatomi og abortus habitualis

Der er i forhold til litteraturgennemgangen et betydeligt overlap med området fertilitet/infertilitet, og der er ganske få gode arbejder, der fokuserer på de anatomiske forholds betydning ved AH. De fleste arbejder er retrospektive og der foreligger ikke egentlige prospektive randomiserede studier indenfor området. Herudover er der en række ældre arbejder der baseres på suboptimal diagnostik hvorfor sammenligninger ikke er mulige. I litteraturen medtages ofte "cervikal insufficiens", men dette område dækkes via de obstetriske guidelines og medtages derfor ikke her.

### Problemstillinger;

Kvinder med uterine anomalier kan have normale graviditetsudfald, hvorfor det bl.a forud for IVF behandling kan diskuteres om der ved fx fund af uterint septum skal foretages resektion. Der henvises til Fertilitetsguideline mht dette spørgsmål.

Med hvilken hyppighed optræder uterine misdannelser hos kvinder med og uden AH?

Er uterine misdannelser (kongenitte og erhvervede) relateret til AH?

### Resume af evidens

Prævalensen af større kongenitte uterine anomalier er 3 gange højere hos kvinder med AH sml med lav-risiko populationen	<b>III</b>
Hos en mindre gruppe af kvinder med AH er kongenitte anomalier associeret med gentagne aborter	<b>III</b>
Septate uterus udgør ca 50-80% af uterine anomalier hos både kvinder med og uden AH på vist ved 3D -ultralyd	<b>III</b>
Uterinkaviteten er signifikant mindre og distortionen af uterus er signifikant større hos kvinden med kongenitte anomalier og AH sml med lav-risikogruppen vurderet ved 3D-ultralyd	<b>III</b>
Uterint septum er associeret med øget abortrisiko (tidlig og sen) samt præterm fødsel	<b>III</b>
Hysteroskopisk incision af uterint septum hos kvinder med AH forbedre graviditetsudfald ved næste graviditet	<b>III</b>
Uterine synekier er associeret til AH	<b>III</b>
Uterine polypper er associeret med infertilitet, men relationen til spontane aborter og AH er usikker	<b>III</b>
Uterine fibromer er associeret med en over-all højere rate af spontane aborter men relationen til AH er usikker	<b>III</b>
HSU påviser intrakavitær patologi bedre en vaginal ultralydsscanning	<b>1b</b>
Sjældne intrakavitære tilstande som septum og synekier identificeres bedre ved hysteroskopi end ved HSU	<b>III</b>
HSG har ingen plads i udredningen af uterine anomalier	<b>1b</b>

### Kliniske rekommandationer

Alle kvinder med AH skal have foretaget ultralydsscanning mhp afklaring af uterus anatomi	<b>A</b>
Kavitetsdiagnostik med HSU eller hysteroskopi bør overvejes	<b>D</b>
Vælges hysteroskopisk kavitetsdiagnostik frem for HSU til kavitetsdiagnostik bør der samtidig være adgang til terapeutisk hysteroskopi	<b>D</b>
Ved mistanke om intrakavitær patologi foretages hysteroskopi	<b>C</b>
Påvises uterin anomali fx uterint septum hos kvinde med AH anbefales hysteroskopisk incision	<b>D</b>

**Uterine anomalier – definitioner og hyppigheder;**

Uterine anomalier opdeles i

- **Kongenitte** (relateret til de Müllerske gange);
  - Didelphys, Septate, Arcuatus (hjerteformede uteri), Bicornue (evt rudimentær horn) samt atresier (cervix og vagina)
- **Erhvervede;**
  - Adhærencer (synekier), polypper og fibromer.

Prævalensen af uterine anomalier hos kvinder med AH er angivet fra 1,8 til 37 % (Grimbizis 2001(1), Weiss A 2005(2), hvilket afspejler forskel i diagnostik, studiedesign og i hvilke typer af anomalier, der rapporteres. Det bedste estimat er 10-15% uterusanomalier hos kvinder med AH vs 2-5% i lav-risiko populationen.

Et sammenlignende studie baseret på 3D-ultralydsundersøgelse af kvinder med og uden AH fandt kongenitte uterine anomalier hos 24 % af kvinder med AH vs 5 % i lavrisiko gruppen. Større medfødte uterine anomalier fandtes hos 6.9 % af kvinder med AH vs 1.7% af kvinder uden AH (Salim R 2003(3) samme data findes hos Makino T 1992a(4) baseret på 2D-ultralyd.(III).

Den hyppigste anomali i begge grupper er subseptate (ca 70%), men med samme fordeling af øvrige anomalier i de 2 grupper (Salim R 2003, Jurkovic D 1997(5) (III). Morfologisk fandtes uterinkaviteten signifikant kortere og distortionen af uterus større i gruppen med AH (Salim R, 2003) vurderet ved 3D-ultralyd. Tidligere studier baseret på 2D ultralyd estimerede prævalensen til ca 3% hos kvinder med AH og 1% i baggrundspopulationen (Byrne J 2000(6).

**Septat uterus;**

Observationelle studier har fundet at uterint septum er associeret med en øget abortrate både tidlige og sene samt til præterm fødsel (Raga F 1997(7), Salim R 2003, Homer HA, 2000(8). Det uterine septum er relativt avaskulært, hvilket reducerer decidual og placentar vækst (Dabirashafi H 1995(9). Desuden er der fundet nedsat sensitivitet i septum overfor steroider hormoner (Fedele L 1996(10).

Behandling af uterine anomalier er udenfor rammerne af denne guideline. Dog er klinisk praksis aktuelt, at har kvinden AH og der påvises uterin anomali i form af fx uterint septum anbefales hysteroskopisk incision i det flere mindre studier har vist en forbedret graviditetsudfald ved næste grav for patienter med AH (Homer HA 2000, Grimbizis GF 2001, Valli F 2001(11), Wold ASD 2006(12)(III).

Der ingen randomiserede studier, der vurderer effekten af kirurgisk korrektion af uterine abnormiteter på udfaldet af efterfølgende graviditeter.

**Arcuate uterus**

En hjerteformet uterus med en mild konkav indkærvning i fundus, som ikke klart repræsenterer en anomali eller en anatomisk variant. Data vedrørende effekt på spontan abortrate er modstridende (Raga R 1997, Woelfer B 2002(13). (III). Der foreligger ingen studier vedr AH.

**Uterus Didelphys, Unicornue og Bicornue uteri**

Alle repræsenterer sjældne anomalier hvoraf der er angivet øget spontan abortrate; unicornue (51%), didelphys (43%) og bicornue (32%), men ingen beskrevne associationer til AH.

**Erhvervede**

**Adhærencer** (synekier) – Ashermans Syndrom

Uterinkaviteten oblittererer helt eller delvist som følge af adhærencer opstået efter traume (currettage, endometritis). Uterine synekier er associeret til AH. Prognosen ved fremtidig graviditet afhænger af omfanget af endometriellæsioner og trods hysteroskopisk deling

(incision) af adhærencer er prognosen tvivlsom mht fremtidige graviditeter om end nyere studier viser lovende resultater (Propst AM 2000(14), Kodaman 2007(15)).(III)

### **Polypper**

Der er dokumenteret sammenhæng mellem polypper og infertilitet, men relationen til spontane aborter og AH er usikker (Varasteh NN 1999(16)). Ligeledes er det uvist om fjernelse af uterine polypper øger succes-raten hos kvinder med AH.

### **Fibromer;**

Betydningen af uterine myomer i forhold til reproduktion er kontroversiel. Fra IVF-serier vides, at submukøse myomer påvirker fertiliteten signifikant, at intramurale kan påvirker fertiliteten og at subserøse fibromer evt kan påvirke afhængig af størrelse, lokalisation og antal. Uterine fibromer påvirker nidationen og placentar udvikling (obliteration af kaviteten + påvirket vaskularisation) og er der multiple myomer kan der opstå stivhed af uterus resulterende i sene aborter (DSOG´s fertilitetsguideline).

Tilstedeværelse af uterine fibromer er associeret med kvindens alder hvorfor alder kan være en confounder når betydning af fibromer ved AH skal vurderes. I retrospektive studier er der fundet en over-all højere rate af spontane aborter hos kvinder med fibromer (Li TC 1999(17)) (III), men der findes ingen studier der kan demonstrere en kausal sammenhæng eller betydning for AH. I et nyt stort studie (Klatsky et al. 2007 (18)) undersøgte man betydningen af subserøse og intramurale fibromer hos kvinder som blev behandlet med IVF med donoræg, altså en situation hvor alderens betydning for ægkvaliteten er ophævet. I dette studie fandt man at både implantationsrate og hyppighed af spontanabort var ens hos kvinder med og uden fibromer, som ikke prominerede i kaviteten

Fra ikke-randomiserede studier er der nogen evidens for at fjernelse af intramurale myomer reducerer spontanabort raten (Pritts EA 2001(19))(III). Der foreligger ingen prospektive studier der sammenligner "ingen kirurgi" med kirurgisk fjernelse af fibromer.

### **Udredning af uterine anomalier**

Alle kvinder med AH skal have foretaget vaginal ultralydsscanning og ved mistanke om intrakavitær patologi (polypper, fibromer, synekier eller septa) suppleres med kavitediagnostik. Hysterosalpingografi (HSG) har ingen plads i udredningen i det metoden er langt mindre sensitiv end både non-invasiv vaginal ultralydsscanning med eller uden vandscanning (HSU) og hysteroskopi (Soares SR 2000 (20) (Ib), Dueholm (21)(Ib), Camuzcuoglu H 2005 (22) (III)). I de tilfælde hvor der er tale om synekier eller septate uteri påvises disse bedst ved hysteroskopi (Camuzcuoglu H 2005(III)). Ud fra et patientsynspunkt er det optimalt, at der såfremt der foretages hysteroskopi samtidig er adgang til operativ hysteroskopi ved erfarne operatør.

Weiss A et al 2005 foreslår, at der udføres hysteroskopi efter 2 spontane aborter baseret på en retrospektiv sammenlignende opgørelse af fund ved hysteroskopi efter 2 og 3 eller flere spontane aborter hvor der fandtes samme rate af uterine anomalier i de 2 grupper (ca 30%). (III). Udfra en cost-benefit analyse/afgørelse anbefales i denne guideline først kavitediagnostik efter 4 konsekutive aborter idet ca 60-75% af kvinder med 3 konsekutive aborter vil få barn med hjem ved næste graviditet uden behandling.

Anvendelsen af 3D eller 4D ultralyd har vist lovende resultater mht at opnå ensartet diagnostik af uterine anomalier baseret på objektive og reproducerbare resultater, men begge teknikker kræver erfarne undersøgere(23).

### **Referencer**

1. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P,. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. Hum Reprod Update 2001;7: 161-74
2. Weiss A, Shalev E, Romano S. Hysteroscopy may be justified after two miscarriages. Hum Reprod 2005;9:2628-2631

3. Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester abortion. *Hum Reprod* 2003;18:162-166
4. Makino T, Hara T, Oka C, Toyoshima K, Sugi T, Iwasaki K, Umeuchi M, Iizuka R. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992a;44:123-130
5. Jurkovic D, Gruboeck K, Taylor N, Nicolaidis KH. Ultrasound screening for congenital uterine anomalies. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104:1320-1321
6. Byrne J, Nussbaum-Blask A, Taylor WS et al. Prevalence of Mullerian duct anomalies detected by ultrasound. *Am J Med Genet* 2000;94(1):9-12
7. Raga F, Bauset F, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simon C, Pellicer A. A reproductive impact of Mullerian anomalies. *Human Reprod* 1997;12(10):2277-2281
8. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000; 73:1-14
9. Dabirashafi H, Bahadori S, Mohammed K, Alavi M, Moghadami-Tabrizi N, Zandinejad K, Ghafari V. *Am J Obstet Gynecol* 1995;171:105-107
10. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Franchi D, Tozzi L, Dorta M. Ultrastructure aspects of endometrium in infertile women with septate uterus. *Fertil Steril* 1996;65(4):750-752
11. Valli E, Zupi E, Marconi D, Vaquero E, Giovannini P, Lazzarin N, Romanini C. Hysteroscopic findings in 344 patients with recurrent spontaneous abortion. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;8:398-401
12. Wold SDW, Pham N, Arici A. *Semin Reprod Medicine* 2006;24(1):25-32
13. Woelfer B, Salim R, Banerjee S, Elson J, Regan L, Jurkovic D. Reproductive outcome in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening. *Obstet Gynecol* 2001;98:1099-1103
14. Propst AM, Hill JA. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18(4):341-350
15. Kodaman PH, Arici A. Intra-uterine adhesions and fertility outcome: how to optimize success? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007 Jun;19(3):207-14.
16. Varasteh NN, Neuwirth RS, Levin B et al. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. *Obstet Gynecol* 1999;94:168-171
17. Li TC, Mortimer R, Cooke ID. Myomectomy; a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery. *Human Reprod* 1999;14:1735-1740
18. Klatsky PC, Lane DE, Ryan IP, Fujimoro VY. The effect of fibroid without cavity involvement on ART outcomes independent of ovarian age. *Hum Reprod* 2007; 22: 521-526
19. Pritts EA. Fibroids and infertility; A systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:483-491
20. Soares SR, Barbosa dos Reis, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography and hysterosalpingography in patients with cavity disease. *Fertil Steril* 2000;73:406-11
21. Dueholm M, Forman A, Jensen ML, Laursen H, Kraus P. Transvaginal sonography combined with saline contrast sonohysterography in evaluating the uterine cavity in premenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001(a); 18:54-61
22. Camuzcuoglu H, Yildirim Y, Sadik S, Kurt S, Tinar S. Comparison of the accuracy of hysteroscopy and hysterosalpingography in evaluation of the uterine cavity in patient with recurrent pregnancy loss. *Gynecol Surg* 2005;2:159-163
23. Jurkovic D og Aslam N. Three-dimensional ultrasound for diagnosis of congenital uterine anomalies. In Merz E (ed). *Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology*. Lippincott-Williams & Wilkins. Philadelphia, pp 27-29