

GUIDELINE 2018

Titel

Abortus habituais (AH) – udredning og behandling

Forfattere

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Lærke H.J. Andersen	Ph.d.-studerende	Roskilde
Mubeena Aziz	Afdelingslæge, ph.d.	Hvidovre
Nathalie Bülow	1.reservelæge/klinisk assistent	Herlev
Pia Egerup	Klinisk assistent	Rigshospitalet
Anne S. Ersbøll	Reservelæge	Herlev
Kirstine S. Kirkegaard	Reservelæge	Horsens
Astrid Marie Kolte	Post doc, kursist	Rigshospitalet
Selma Kløve Landersø	Ph.d.-studerende	Rigshospitalet
Henriette Svarre Nielsen	Overlæge, dr.med, lektor	Rigshospitalet
Mona M. Savran	Introlæge	Hvidovre

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

Korrespondance

Henriette Svarre Nielsen: henriette.svarre.nielsen@regionh.dk

Status

Første udkast: 1. juli 2018

Diskuteret af Sandbjerg/Hindsgavl/DGCG/DSFM/DFS dato: 21. september 2018

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato:

Externt review

Guideline gennemgået af overlæge, professor Ole Bjarne Christiansen, Aalborg Universitetshospital og Aalborg Universitet og Overlæge Elisabeth C Larsen, Dansk Fertilitetsklinik forud for plenar-gennemgang på guidelinemødet 21. september 2018.

COI for referees: Se appendiks 1

Indholdsfortegnelse

Kliniske rekommandationer	5
Indledning	8
Litteratursøgningsmetode	8
Baggrund	9
PICO 1: Hvordan skal par med AH udredes?	11
PICO 2: Hvad er kendte risikofaktorer for AH?	13
<i>Risikofaktorer:</i>	13
PICO 3: Hvilke faktorer har betydning for prognosen efter AH?	17
PICO 4: Er sundhedsadfærd relevant for at reducere risikoen for graviditets tab hos par med AH?	18
<i>Rygning:</i>	19
<i>BMI</i>	20
<i>Koffein</i>	21
<i>Træning</i>	22
<i>Alkohol</i>	23
<i>Andre faktorer, herunder samleje, cannabis og diagnostiske radiologiske procedurer</i>	23
PICO 5: Er der evidens for, at trombofiliscreening af kvinder med AH samt for at behandling af trombofili øger chancen for et barn efterfølgende?	26
PICO 6: Er der evidens for, at genetisk udredning af graviditetsvævet eller parret kan bidrage i udredningen af AH, og hvilke behandlingstilbud skal der være til par med AH på genetisk baggrund?	29
<i>Genetisk udredning af graviditetsvæv</i>	29
<i>Genetisk udredning af parret</i>	29
<i>Behandlingstilbud</i>	30
<i>Præimplantationsdiagnostik ved AH på genetisk baggrund</i>	30
PICO 7: Er der evidens for, at immunologisk screening af kvinder med AH samt for at behandling af immunologiske forstyrrelser øger chancen for et barn efterfølgende?	32
<i>Human leukocyt antigen (HLA) og anti-HY antistoffer</i>	32
<i>Cytokiner</i>	34
<i>Natural killer cells (NK-celler)</i>	36
<i>Andre immunologiske test</i>	37
<i>Behandling ved formodet immunologisk årsag til AH</i>	38
PICO 8: Er der evidens for udredning og behandling af metaboliske og endokrinologiske forstyrrelser hos kvinder med AH?	43
<i>Thyreoidea</i>	43
<i>Klinisk hypothyreoidisme:</i>	44
<i>Subklinisk hypothyreoidisme (SCH) og TPO antistoffer:</i>	45
<i>Polycystisk ovarie syndrom (PCOS) og dysregulation af insulin metabolisme -diagnostik</i>	46
<i>Polycystisk ovarie syndrom (PCOS) og forstyrrelser/dysregulation af insulin metabolisme -behandling</i>	49
<i>Metformin/Insulin</i>	49
<i>Prolaktin insufficiens</i>	50
<i>Ovariereserve</i>	52
<i>Lutealfaseinsufficiens</i>	53

<i>Behandling af lutealfasedefekt</i>	54
<i>Hyperandrogenæmi</i>	55
<i>D vitamin</i>	56
<i>Luteiniserende Hormon</i>	58
<i>Hyperhomocysteinæmi</i>	59
<i>Behandling af hyperhomocysteinæmi</i>	61
PICO 9: Er der evidens for udredning og behandling af uterine malformationer ved AH?	62
<i>Indledning:</i>	62
<i>MEDFØDTE ANATOMISKE MALFORMATIONER</i>	63
<i>Klinisk problemstilling: Hvad er prævalensen af medfødte uterine malformationer blandt kvinder med AH?</i>	63
<i>Klinisk problemstilling: Er der øget risiko for graviditetstab ved medfødte uterine malformationer?</i>	64
<i>Klinisk problemstilling: Hvordan skal medfødte anatomiske malformationer udredes?</i>	65
<i>Klinisk problemstilling: Bedrer hysteroskopisk septumresektion chancen for live-birth rate og mindskes sandsynligheden for graviditetstab?</i>	66
<i>Klinisk problemstilling: Hvordan skal non-septale medfødte uterine malformationer behandles?</i>	71
<i>ERHVERVEDE ANATOMISKE MALFORMATIONER</i>	72
<i>Klinisk problemstilling: Har erhvervede anatomiske malformationer betydning for AH og er der evidens for behandling?</i>	72
<i>Klinisk problemstilling: Tubafaktor blandt kvinder med AH</i>	73
PICO10: Er der evidens for at mandlige faktorer spiller en rolle for AH?	77
PICO11: Hvilken behandling skal tilbydes par med uforklarede AH?	80
<i>Klinisk problemstilling: Kan lymfocytimmunisering anbefales som behandling af uforklaret AH?</i>	81
<i>Klinisk problemstilling: Kan Intravenøs immunglobulin (IVIg) anbefales som behandling af uforklaret AH?</i>	81
<i>Klinisk problemstilling: Kan prednisolon anbefales som behandling af uforklaret AH?</i>	81
<i>Klinisk problemstilling: Kan antikoagulationsbehandling anbefales til uforklaret AH?</i>	81
<i>Klinisk problemstilling: Kan folinsyre anbefales som behandling af uforklaret AH?</i>	81
<i>Klinisk problemstilling: Kan progesteron anbefales som behandling af uforklaret AH?</i>	82
<i>Klinisk problemstilling: Kan intralipid anbefales som behandling af uforklaret AH?</i>	82
<i>Klinisk problemstilling: Kan granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) anbefales som behandling af uforklaret AH?</i>	82
<i>Klinisk problemstilling: Kan endometrial scratching anbefales som behandling af AH?</i>	82
PICO12: Hvilken ikke-konventionel behandling kan tilbydes par med AH?	84
Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere	84
Appendiks 2: Søgeprofiler	84

Forkortelser

AH	Abortus habituais
ANA	Antinukleære antistoffer
AMH	Anti müllersk hormon
APS	Anti-fosfolipid syndrome
ASA	Acetylsalicylsyre
ART	Assisted reproductive technology
CCCT	Clomiphene citrate challenge test
CE	Chronic endometritis
COS	Kontrolleret ovarie stimulation
DSTH	Dansk selskab for trombose og hæmostase
E2	Estradiol
FG	Faste glucose
FI	Faste insulin
FSH	Follikel stimulerende hormon
GA	Gestationsalder
GDM	Gestational diabetes mellitus
HLA	Human leukocyt antigen
hMG	human menopausal gonadotropin
HSU	Hysterosalpingo-ultrasonografi
HSG	Hysterosalpingografi
IR	Insulin resistens
LBR	Live birth rate
LH	Luteiniserende hormone
LMH	Lav molekylært heparin
NGS	Next generation sequencing
NK-celler	Natural killer cells
P	Progesteron
PCOS	Polycystisk ovarie syndrom
PGD	Præimplantations genetisk diagnostik (eng. preimplantation genetic testing (PGT))
POI	Premature ovarian insufficiency
PUL	Pregnancy of unknown location
RCT	Randomiseret kontrolleret trial
SCH	Subklinisk hypothyroidisme
SGA	Small for gestational age
TPO	Thyreoideaperoxidase
TSH	Thyreoida stimulerende hormon
TRab	TSH receptor antistof
TVUL	Transvaginal ultralydsskanning
T4	Thyroxin

Kliniske rekommandationer

Risikofaktorer og prognostiske faktorer	Styrke	Evidensgrad
Par med AH skal informeres om at alder har betydning for risiko for graviditets tab, og at risiko for graviditetstab er lavest fra 20-35 år.	↑↑	⊕⊕⊕O
Kvinder med AH skal informeres om at risikoen for graviditets tab stiger markant efter 40 år.	↑↑	⊕⊕OO
Der er ingen evidens for at stress er årsag til AH. Der er en association imellem stress og AH, men der er ikke evidens for at stress er den direkte årsag til graviditets tab. Par med AH kan informeres om dette.	↑	⊕OOO
Der bør rutinemæssigt ikke undersøges eller screenes for kronisk endometrit hos kvinder med AH.	↓	⊕OOO
Det anbefales, at basere vurdering af prognose på kvindens alder og antal tidligere tab.	↑↑	⊕⊕⊕O
Det anbefales, at følge kvinder med AH tæt i 3. trimester (2 tilvækstskanninger).	↑↑	⊕⊕⊕O
LIVSTILSFAKTORER		
Det er god klinisk praksis at anbefale rygestop til par med AH da rygning kan have en negativ indvirkning på parrets chancer for at opnå fødsel af et levende barn.	✓	
Det er god klinisk praksis at anbefale BMI i normalområdet.	✓	
Det er god klinisk praksis at råde par med AH om at de bør begrænse alkoholforbruget, mens det forsøges at opnå graviditet.	✓	
Det er god klinisk praksis at vurdere og råde par med AH om livsstilsfaktorer (rygning, alkoholforbrug, træningsmønster og kropsvægt).	✓	
GENETIK		
Foretag kun genetisk analyse af graviditetsvæv efter nøje overvejelse.	↓	⊕⊕OO
Overvej at anvende array-CGH som genetisk analyse til graviditetsvæv, fordi analysen ikke giver risiko for maternal kontaminering.	↑	⊕⊕OO

Det er god praksis at tilbyde karyotypeundersøgelse af par med AH, da der landsdækkende er mulighed for genetisk rådgivning og eventuelt PGT-M og PGT-SR.	✓	
Det er god praksis, at alle par med AH og påvist abnorm føtal eller parental karyotype tilbydes genetisk rådgivning.	✓	
TROMBOFILI		
Der skal ikke rutinemæssigt undersøges for arvelig trombofili hos patienter med AH.	↓	⊕⊕⊕O
AH giver ikke i sig selv indikation for anti-trombotisk behandling eller profylakse for kvinder med arvelige trombofilier.	↓	⊕⊕OO
Det anbefales at screene kvinder med AH for fosfolipidantistoffer. Udredningen foretages bedst når kvinden ikke er gravid, og minimum 3 måneder efter sidste graviditet. En positiv prøve bekræftes eller afkræftes efter min. 12 uger. Positiv screening kan evt. konfereres med koagulationscenter.	↑↑	⊕⊕⊕O
For kvinder med AH og tilstedeværelse af antifosfolipid antistoffer anbefales at opstarte lav dosis ASA (75 mg/dag) samt høj profylakse dosis LMH (4500 IE tinzaparin/40 mg enoxaparin 5000 IE dalteparin) dagligt fra erkendt graviditet til 6 uger post partum.	↑↑	⊕⊕OO
IMMUNOLOGI		
HLA-bestemmelse eller måling af anti-HY antistoffer hos kvinder med AH bør kun udføres på specialiserede centre.	↓	⊕⊕OO
Undersøgelse af cytokiner eller cytokin-polymorfier bør kun udføres i forskningssammenhæng.	↓	⊕⊕OO
Undersøgelse for antinukleære antistoffer (ANA) bør kun udføres på specialiserede centre eller i forskningssammenhæng.	↓	⊕⊕OO
Måling af NK-celler både i perifert blod og endometrievæv bør kun udføres i forskningssammenhæng.	↓	⊕⊕OO
Ingen immunologisk biomarkør, med undtagelse af højtitert antiphospholipid antistoffer kan anvendes til udvælgelse af AH patienter til specifikke behandlinger.	↑↑	⊕⊕OO
ENDOKRINOLOGI		
Thyroidea screening med TSH anbefales hos kvinder med AH pga. den afgørende indflydelse på fostrets udvikling. Abnormt niveau af TSH skal følges op med undersøgelse af frit T4.	↑↑	⊕⊕OO
Thyroidea screening med TPO antistoffer anbefales hos kvinder med AH.	↑↑	⊕⊕⊕O
Klinisk hypothyreoidisme der opstår før konception eller i tidlig graviditet bør behandles med levothyroxin hos kvinder med AH af	↑↑	⊕⊕OO

hensyn til fostrets kognitive udvikling.		
Med forbehold for manglende evidens kan det overvejes efter individuel vurdering at behandle med levothyroxin hos kvinder med AH og subklinisk hypothyreoidisme med TPO antistoffer.	↑	⊕000
Det er god praksis at kvinder med thyreoideaforstyrrelser henvises til og behandles af endokrinologer.	✓	
Det anbefales ikke at måle faste insulin og faste glukose hos kvinder med både AH og PCOS.	↓↓	⊕⊕00
Behandling med metformin til AH patienter med PCOS bør kun anvendes efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er sparsomt belyst.	↓	⊕000
Det anbefales ikke rutinemæssigt, at måle serum prolaktin hos kvinder med AH i fravær af kliniske symptomer på hyperprolaktinæmi (oligo-amenoré, galaktoré).	↓	⊕000
Bromocriptinbehandling overvejes hos kvinder med AH og hyperprolaktinæmi.	↑	⊕000
Det anbefales ikke rutinemæssigt at teste ovariereserven.	↓	⊕⊕00
Det anbefales ikke rutinemæssigt at undersøge for lutealfaseinsufficiens.	↓	⊕⊕00
Anvend kun progesteron til behandling af lutealfaseinsufficiens efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er usikker.	↓	⊕⊕⊕0
Anvend kun hCG til behandling af lutealfaseinsufficiens efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er usikker.	↓	⊕⊕00
Det anbefales ikke at måle androgener hos kvinder med AH.	↓	⊕⊕00
Det anbefales ikke rutinemæssigt at undersøge for D-vitaminmangel hos kvinder med AH.	↓	⊕000
Det anbefales ikke rutinemæssigt at undersøge LH hos kvinder med AH.	↓	⊕000
Det anbefales ikke rutinemæssigt at måle plasma homocystein hos kvinder med AH.	↓	⊕000
Behandling af hyperhomocysteinæmi med folinsyre kan overvejes på trods af lavt evidensniveau da der er tale om en nem behandling, som muligvis kan øge chancen for fødsel af et levende barn.	↑	⊕000
ANATOMISKE FORHOLD HOS KVINDEN		
Kvinder med AH bør udredes for uterine malformationer.	↑↑	⊕⊕00
3D TVUL anbefales i erfarne hænder til at udrede uterus malformationer.	↑	⊕⊕00

HSU anbefales i erfarne hænder over 2D TVUL alene og hysterosalpingografi med røntgenkontrast til udredning af uterine malformationer	↑	⊕⊕OO
Ved fund af uterine malformationer bør videre udredning med MR-skanning overvejes (inkl. nyre og urinveje) mhp. at diagnosticere eventuelle relaterede misdannelser.	↑	⊕OOO
Hysteroskopisk septumresektion kan formentlig gavne <i>live-birth rate</i> .	↑	⊕⊕OO
Rekonstruktion af bikorporal uterus, didelphys eller hemiuterus kun efter nøje overvejelse, da det ikke med sikkerhed bedrer outcome.	↓	⊕OOO
Resecer kun polypper og fibromer efter nøje overvejelse, da effekten ikke er tilstrækkeligt undersøgt blandt kvinder med AH.	✓	
Intrauterine adhærencer bør kun reseceres efter nøje overvejelse, da effekten ikke er tilstrækkeligt undersøgt blandt kvinder med AH	✓	
MANDLIGE FORHOLD		
Sund livsstil anbefales mandlige AH patienter	✓	
Undersøgelse af DNA fragmentering i sæd kan overvejes i selekterede patienter	✓	
UFORKLARET AH		
Behandling af par med uforklarede AH bør udelukkende foregå som del af placebokontrollerede, dobbeltblindede, randomiserede behandlingsforsøg.	↑↑	⊕⊕OO

Indledning

Astrid Marie Kolte & Henriette Svarre Nielsen

Abortus habituale (AH) eller gentagne graviditetstab rammer 2-3% af alle par, som forsøger at få et barn. I denne guideline defineres AH som tre eller flere konsekutive graviditetstab før uge 22+0. Årsagerne til AH er mange og der mangler metoder til at præcisere årsagerne, hvilket vanskeliggør udvikling af evidensbaseret medicin. Der pågår en del forskning på området, både nationalt og internationalt hvilket forhåbentlig kan føre til bedre karakteristik og behandling i fremtiden.

Denne guideline beskæftiger sig udelukkende med AH og ikke udredning eller behandling af sporadiske graviditetstab, ekstrauterin graviditet eller dødfødsel.

Litteratursøgningsmetode

Guidelinen bygger i vid udstrækning på ESHREs "Recurrent Pregnancy Loss" guideline, udgivet i november 2017 og guidelinegruppen skylder ESHREs Executive Committee en stor tak for tilladelse til at bruge guidelinen og søgestrengene herfra. Alle litteratursøgninger er gentaget i april-maj 2018 og

såfremt resultaterne har givet anledning til ændringer i anbefalinger er disse modificeret. Derudover er denne fælles DSOG og DFS guideline tilpasset danske forhold.

Evidensgradering

GRADE

Baggrund

Astrid Marie Kolte & Henriette Svarre Nielsen

Definition

Et graviditetstab defineres som en graviditet, som ufrivilligt ikke fører til fødsel af et barn. Således dækker definitionen alle graviditeter, som er på påvist ved hCG måling i blod eller urin eller ved ultralyd. I forhold til AH inkluderes ikke bekræftede ekstrauterine graviditeter eller implantation failure. Det skal bemærkes, at biokemiske graviditetstab eller PUL er omfattet af definitionen da de har samme prognostiske betydning som bekræftede intrauterine graviditetstab (Kolte et al., 2014).

AH kan med fordel deles op i følgende grupper:

1. Primær AH: tre eller flere konsekutive graviditetstab, men aldrig graviditeter, som er fortsat til efter GA 22+0 uger.
2. Sekundær AH: tre eller flere konsekutive graviditetstab forudgået af 1-2 fødsler efter uge 22+0 (levende- eller dødfødte)
3. Gentagne senaborter: to eller flere konsekutive graviditetstab efter der er konstateret normale forhold ved nakkefold (GA 11+3 – 13+6 uger).

I denne guideline defineres AH som tre eller flere konsekutive graviditetstab, altså bekræftede intrauterine tab, biokemiske graviditetstab, PUL og senaborter. Per definition betyder ”gentagne” to eller flere, men i overensstemmelse med definitionen i den tidligere DSOG guideline om AH fra 2009 bibeholdes definitionen af tre eller flere. Dette i modsætning til ESHREs guideline, som efter intens debat i guidelinegruppen endte med en definition på to eller flere tab.

Det er vigtigt at holde sig for øje, at definitionen af AH er arbitrær og valgt for at øge sandsynligheden for at det er raske graviditeter der tabes og dermed at der kan findes en årsag der kan forebygges og behandles. Der kan være grund til at begynde udredning og behandling af udvalgte patienter efter et til to tab, eksempelvis hvis kvinden er meget ung, kvinden er kendt med svær autoimmun sygdom eller der er mistanke om trombofili.

Prævalens

Tidlig graviditetstab er hyppigt forekommende. Registerbaserede studier angiver en prævalens på 5-15% (Nybo Andersen et al., 2000). Det skal dog bemærkes, at disse i sagens natur udelukkende inkluderer tab, som har ført til hospitalskontakt og den faktiske prævalens er mindst 25%. AH er noget mere sjældent. Her ligger prævalensen omkring 2-3%, afhængig af den brugte definition (Larsen et al., 2013).

Psyologisk impact

AH har signifikant følelsesmæssigt impact på de par, der oplever det. Kvinder med AH rapporterer ofte følelser af stress, angst, depression og skyld (Andalib et al., 2006, Craig et al., 2002, Kagami et al.,

2012, Kolte et al., 2015, Mevorach-Zussman et al., 2012, Rowsell et al., 2001, Sugiura-Ogasawara et al., 2013). Indtil nu er der ikke publiceret studier af den mandlige partners oplevelse.

Organisering af udredning og behandling

De fleste sygehusansatte almene gynækologer, praktiserende gynækologer, fertilitetslæger samt læger på akutte gynækologiske modtageafsnit møde par med AH. Grundet tilstandens kompleksitet og det store behov for forskning i årsager og behandling bør AH patienter henvises til højt specialiserede enheder.

I et hollandsk studie fandt man, at parrene efterspørger empati, kendskab til tidligere obstetrisk historie og klar besked omkring deres situation og fremtid (Musters et al., 2011). I forhold til den næste graviditet angav parrene, at en klar plan for næste graviditet en enkelt eller et mindre team af dedikerede helbredsprofessionelle var vigtigt (Musters, Taminiau-Bloem, van den Boogaard, van der Veen and Goddijn, 2011). Der er dog kun begrænset evidens for, at dette i sig selv øger chancen for fødsel af et levende barn (Clifford et al., 1997, Liddell et al., 1997, Stray-Pedersen and Stray-Pedersen, 1984).

Hvornår skal parret henvises til specialenhed?

Da der aktuelt kun er meget begrænsede muligheder for evidensbaseret behandling for AH er en vigtig del af arbejdet i en specialiseret enhed at udføre både basal og klinisk forskning. I den specialiserede enhed mødes parrene af specialiserede sygeplejersker og læger med særlig viden om og interesse for AH.

Referencer

- Andalib A, Rezaie A, Oreizi F, Shafiei K, Baluchi S. A study on stress, depression and NK cytotoxic potential in women with recurrent spontaneous abortion. *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology* 2006;5: 9-16.
- Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Human reproduction* 1997;12: 387-389.
- Craig M, Tata P, Regan L. Psychiatric morbidity among patients with recurrent miscarriage. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology* 2002;23: 157-164.
- Kagami M, Maruyama T, Koizumi T, Miyazaki K, Nishikawa-Uchida S, Oda H, Uchida H, Fujisawa D, Ozawa N, Schmidt L *et al.* Psychological adjustment and psychosocial stress among Japanese couples with a history of recurrent pregnancy loss. *Human reproduction* 2012;27: 787-794.
- Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM, Christiansen OB, Nielsen HS. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. *Human reproduction* 2015;30: 777-782.
- Kolte AM, van Oppenraaij RH, Quenby S, Farquharson RG, Stephenson M, Goddijn M, Christiansen OB, Pregnancy ESIGE. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. *Human reproduction* 2014;29: 931-937.
- Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med* 2013;11: 154.
- Liddell HS, Sowden K, Farquhar CM. Recurrent miscarriage: screening for polycystic ovaries and subsequent pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997;37: 402-406.
- Mevorach-Zussman N, Bolotin A, Shalev H, Bilenko N, Mazor M, Bashiri A. Anxiety and deterioration of quality of life factors associated with recurrent miscarriage in an observational study. *Journal of perinatal medicine* 2012;40: 495-501.
- Musters AM, Taminiau-Bloem EF, van den Boogaard E, van der Veen F, Goddijn M. Supportive care for women with unexplained recurrent miscarriage: patients' perspectives. *Human reproduction* 2011;26: 873-877.

Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;320: 1708-1712.

Rowse E, Jongman G, Kilby M, Kirchmeier R, Orford J. The psychological impact of recurrent miscarriage, and the role of counseling at a pre-pregnancy counseling clinic. *J Reprod Infant Psychol* 2001;19: 13.

Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148: 140-146.

Sugiura-Ogasawara M, Suzuki S, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T. Frequency of recurrent spontaneous abortion and its influence on further marital relationship and illness: the Okazaki Cohort Study in Japan. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2013;39: 126-131.

PICO 1: Hvordan skal par med AH udredes?

Astrid Marie Kolte & Henriette Svarre Nielsen

Kan med fordel gøres på alle gynækologiske afdelinger:

Anamnese

1. Reproduktion: Antal graviditeter, deres udfald og gestationsalder. Eventuel fertilitetsbehandling
2. Gynækologisk: menarche og menstruationscyklus, instrumentering af uterus og cervix.
3. Egen medicinsk historie, fx tromboser, endokrine lidelser (fx diabetes mellitus, thyreoideasygdomme, PCOS), autoimmune sygdomme
4. Livsstilsfaktorer: Rygning, alkohol, stofmisbrug, motion, vægtændringer
5. Vanlig medicin
6. Vurdering af psykisk velbefindende og eventuelt behov for støtte
7. Familiære dispositioner: Graviditetstab, dødfødsler og børn med handicap i familien, tromboser (både venøse og arterielle), endokrine og autoimmune sygdomme

Objektiv undersøgelse

1. Højde og vægt
2. Fænotypiske træk: hirsutisme, fedtfordeling, acanthosis nigrans
3. Gynækologisk undersøgelse – overvej podning for klamydia
4. Undersøgelse af uterinkaviteten: 3D ultralyd, 2D+HSU. Ved abnorme fund konfereres med gynækolog med interesse for fertilitetskirurgi

Parakliniske undersøgelser og afledt behandling

1. Karyotype, både kvinden og manden. Ved abnorme fund skal henvisning til klinisk genetisk afdeling overvejes mhp eventuel PGT-SR (parentale balancerede translokationer). Der er mangel på evidens på området, men for par med god ægreserve kan det være meningsfuldt at gennemgå denne behandling for at undgå ubalancerede tab.
2. Thyreoideascreening: TSH, T3 og T4, TPO- og TG antistofbestemmelse. Ved abnorme fund kan der henvises til endokrinologisk afdeling.
3. Ved oligo/amenorre undersøges serum prolaktin og AMH,
4. Evt. Antiphospholipid-antistof undersøgelse: Lupus antikoagulan, anticardiolipinantistof IgM og IgG, beta2 glykoprotein IgM og IgG. NB! Bør tidligst foretages 12 uger efter endt graviditet.

Ved abnorme konfirmerede (12 uger efter første test) fund skal der initieres antikoagulerende behandling i en efterfølgende graviditet. Dette kan gøres i samråd med koagulationslæger.

Udredning på enhed med ekspertviden i AH

Argumenterne for at henvise til en enhed for AH er:

1. Patienten vil blive fulgt tæt i en efterfølgende graviditet af et højt specialiseret team med stor viden om graviditetstab. Dette har stor betydning for patienterne.
2. Udvidet udredning, herunder udvidede immunologiske undersøgelser
3. Der er meget få evidensbaserede behandlinger og derfor behov for forskningsprojekter med klart klinisk sigte. Ved henvisning kan patienterne dels indgå i randomiserede undersøgelser, men også andre undersøgelser, der har til formål at forstå bagvedliggende mekanismer.
4. Fokus på psykisk velbefindende herunder psykometrisk screening.

PICO 2: Hvad er kendte risikofaktorer for AH?

Lærke Heidam Juul Andersen

Der er igennem tiden undersøgt adskillige risikofaktorer for graviditets komplikationer, og neonatale misdannelser. Nogle af disse er også undersøgt i forhold til AH. I teorien kunne en reduktion i disse faktorer derfor mindske risikoen for AH.

Risikofaktorer:

Risikofaktorer:

1. Kvindens alder

Kvindens alder er en kendt risikofaktor for subfertilitet, føtale anomalier, dødfødsel og obstetriske komplikationer.

Et retrospektivt kohortestudie fra 2010 viser, at risikoen for graviditetstab øges efter 30-års alderen uanset tidligere obstetrisk historie. Det konkluderes, at alder er en stærk prædikerende faktor for flere graviditetstab (Bhattacharya et al. 2010).

Flere studier har fundet en association mellem kvindens alder og AH. Et studie af 165 AH patienter fra 1991 viste, at kvinder med AH yngre end 30 år har signifikant større chance for levende fødsel sammenlignet med AH kvinder over 30 år (Cauchi MN, 1991).

I et dansk deskriptivt kohorte studie med register baseret opfølgning med 987 AH par inkluderet, undersøges chancen for mindst et levende født barn 5 år efter første konsultation for AH. Chancen for at få et levende født barn aftager signifikant med kvindens alder. For kvinder med AH i en alder af 40 år eller ældre var chancen 41.7 % (95% CI 29.8–56.1), sammenlignet med kvinder på 20-24 år, hvor chancen er 81.3% (95% CI 69.2–90.7) (Lund M, 2012).

Et andet kohortestudie fra 2012 konkluderede, at kvinder over 35 år har en dobbelt så stor risiko for endnu et graviditetstab sammenlignet med kvinder under 35 år (OR 1,99; 95% CI = 1,45 -2,73) (Lo W, 2012).

Et retrospektivt kohortestudie fra 2012 med 199 AH kvinder finder, at kvindens alder er en signifikant prædikator for kromosom anomalier (Grande M, 2012). Dette er også med til at understrege kvindens alders betydning for AH – se derudover senere afsnit omhandlende kromosom anomalier.

ALDER	Styrke	Evidensgrad
Par med AH skal informeres om, at alder har betydning for risiko for graviditetstab og at risiko for graviditetstab er lavest fra 20-35 år.	↑↑	⊕⊕⊕○
Kvinde med AH skal informeres om, at risikoen for graviditetstab øges drastisk efter en alder af 40 år.	↑↑	⊕⊕○○

2. Mandens alder

Ud fra vores søgning er der ingen studier, der undersøger mandens alder og risiko for AH. Se derudover afsnittet omhandlende mandlig faktor.

3. Stress / psykologiske faktorer

Der er få studier, der ser på associationen mellem stress og AH.

Der er et studie, der inkluderer 45 kvinder med AH og 40 kontroller. Her ses en signifikant højere total score af stress hos kvinder med AH versus kvinder uden AH (Li W, 2012). Et andet studie ser på depression og stress, hvor der er inkluderet 301 med AH og 1813 kvinder uden AH: Her finder man, at kvinder med AH har et højt stress niveau sammenlignet med kontroller (41,2 % med AH versus 23,2% kontrol personer) (Kolte AM, 2015).

Det er dog vigtigt at understrege, at der ikke er evidens for, at stress er et resultat af AH eller at stress er en risikofaktor for AH.

Stress	Styrke	Evidensgrad
Der er ingen evidens for at stress er årsag til AH. Der er en association imellem stress og AH, men der er ingen evidens for, at stress er den direkte årsag til graviditets tab. Par med AH kan informeres om dette.	↑	⊕○○○

4. Erhvervsmæssige og miljømæssige påvirkninger

Der er meget få studier på dette område. For kvinder med AH gælder det - ligesom for alle andre gravide, at udsættelse for mulige skadende stoffer skal undgås under og før graviditet, som det fremgår af Sundhedsstyrelsens rekommandationer: <http://mst.dk/kemi/kemikalier/saerligt-for-borgere-om-kemikalier/tema-gravid/>.

Nedenfor gennemgås de 3 studier som ser på AH og miljømæssige faktorer. For disse studier gælder, at der findes en mulig association, men det viser ikke, om der er kausalitet imellem eksposition/manglende mikronutrient og AH. Der er ingen af studierne, der er foretaget i Danmark.

- 1) Signifikant lavt niveau af zink, kobber, vitamin E, og signifikant højt niveau af selen, bly og kadmium. (Studiet inkluderer 35 AH, 34 kontrol kvinder) (Ajayi OO et al 2012) og kan have en sammenhæng med AH. Begrænsninger ved dette studie: Manglende information om almindelig kvalitetssikring af resultaterne. Der er ikke beskrevet noget om måleusikkerhed, der er lille datamængde. Forfatteren i artiklen understreger, at sund varieret kost er væsentlig for reproduktionssundhed, hvilket er i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens anbefalinger.
- 2) Højt niveau af chlorerede pesticider kan have en association med AH (30 kvinder med AH versus 30 kontroller) (Pathak R et al, 2010). Niveauerne er formentlig højere sammenlignet med danske forhold. Resultatet viser, at der er en signifikant højere forekomst af et chloreret pesticid

hos AH kvinder sammenlignet med kontroller. Forfatterne kommenterer, at det ikke vides, om det er dette pesticid alene eller i sammenhæng med andre pesticider som AH kvinderne har været udsat for.

- 3) Operationspersonalets udsættelse for anæstesiologisk gas. I dette studie findes der øget risiko for graviditetstab hos hospitalspersonale, som har været udsat for anæstesiologiske gasser sammenlignet med en kontrolgruppe. Studiet er et retrospektivt studie fra USA 1990, hvor der er inkluderet 8032 eksponeret personale versus 2525 ikke eksponeret personale. Undersøgelsen er udført via spørgeskemaer. Der er taget højde for alder og rygning (Guirguis SS et al, 1990). Det bemærkes, at anæstesiologisk gas kun bruges i begrænset omfang i Danmark.

5. Endometriet

Endometriets rolle hos kvinder med AH er en omdiskuteret problemstilling, herunder betydningen af kronisk endometrit. Kvinder med AH har ofte fået foretaget flere medicinske og kirurgiske evacuatio uteri, hvilket formentlig øger risikoen for kronisk endometrit.

Kronisk endometrit er en persisterende inflammation i endometriet, karakteriseret ved en høj forekomst af plasmacelle infiltrationer. Studier viser, at kvinder med AH har høj forekomst (fra 9-56 %) af kronisk endometrit, dog meget stor forskel i prævalensen (McQueen DB et al, 2015; McQueen DB et al, 2014; Cicinelli et al, 2014). En af grundene til de forskellige forekomster skyldes forskellige diagnostiske kriterier for kronisk endometrit. Der er ingen studier, der har sammenlignet kvinder med AH og kontroller, hvorfor screening for endometrit ikke kan anbefales som standardudredning.

Studier af forekomsten af kronisk endometrit hos kvinder med AH				
Forfatter	Prævalens af kronisk endometrit, n (%)	Inklusions kriterier/ eks	Diagnostic criteria for CE	Diagnostiske Kriterier for AH
Kitayaya et al, 2011	58 med AH Ingen kontrol gruppe 5/ 54 (9,3%)	Uforklaret AH Eksklusion: Uterus malformationer Utilstrækkelige biopsier	≥1 plasmacelle (CD138) /HPF	≥ 3 graviditetstab.
Zolgharia et al, 2011	61/142 (42,9 %) Raske kontroller, fertile kontroller: 29/ 154 (18,2 %)	Inklusion: Uforklaret AH	Follikulære fase: Tilstedeværelsen 1 plasmacelle per. High powered field.	≥ 3 graviditetstab.
Cicinelli et al, 2014	190/360 (52,8 %)	Uforklaret AH under 40 år	Follikulær fase: ≥1 plsmacelle/HPF	≥ 3 graviditetstab.
McQueen et al, 2014	35/395 (8,9 %)	Uforklaret AH	≥1 plsmacelle/HPF	≥ 2 graviditetstab.
McQueen et al, 2015	60/107 (56,1 %)	Uforklaret AH	≥1 -5 plasmaceller (CD138) /HPF	≥ 3 graviditetstab.
Bouet et al, 2016	14/51 (27,5 %)	Uforklaret AH	≥ 5 plasmaceller (CD138) /HPF	≥ 2 graviditetstab.

Antibiotisk behandling af kronisk endometrit mangler stadig RCT studier. Et studie fra 2014 (McQueen DB et al, 2014) behandler alle 35 kvinder kendt med AH med histologi verificeret kronisk endometrit med antibiotika. 31 kvinder bliver re-hysteroskoperet, og det findes, at 7 ud af 31 har persisterende CE.

De sidste syv patienter f 2. gårangs behandling, eller afventende behandling, og alle remitterer, hvorfor forfatterne konkluderer, at behandlingsraten er 100 %.

Der er således behov for flere studier i form af prospektive observationele studier og randomiserede kontrollerede studier, før vi kan vurdere om prævalens, screening og behandling for kronisk endometrit har klinisk betydning for kvinder med AH.

Kronisk endometritis	Styrke	Evidensgrad
Der bør rutinemæssigt ikke undersøges eller screenes for kronisk endometrit hos kvinder med AH.	↓	⊕○○○

Referencer

- Ajayi OO, Charles-Davies MA, Arinola OG. Progesterone, selected heavy metals and micronutrients in pregnant Nigerian women with a history of recurrent spontaneous abortion. *Afr Health Sci* 2012;12: 153-159.
- Bhattacharya S, Townend J, Bhattacharya S. Recurrent miscarriage: Are three miscarriages one too many? Analysis of a Scottish population-based database of 151,021 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;150: 24- 27.
- Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Garipey G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril* 2016;105: 106-110.
- Cauchi MN, Pepperell R, Kloss M, Lim D. Predictors of pregnancy success in repeated miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 1991;26: 72-75.
- Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U, De Ziegler D, Resta L. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci* 2014;21: 640-647.
- Grande M, Borrell A, Garcia-Posada R, Borobio V, Munoz M, Creus M, Soler A, Sanchez A, Guirguis SS, Pelmeur PL, Roy ML, Wong L. Health effects associated with exposure to anaesthetic gases in Ontario hospital personnel. *Br J Ind Med* 1990;47: 490-497.
- Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2011;95: 1156-1158.
- Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM, Christiansen OB, Nielsen HS. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2015;30: 777-782.
- Li W, Newell-Price J, Jones GL, Ledger WL, Li TC. Relationship between psychological stress and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2012;25: 180-189.
- Lo W, Rai R, Hameed A, Brailsford SR, Al-Ghamdi AA, Regan L. The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *J Family Community Med* 2012;19: 167-171.
- Lund M, Kamper-Jorgensen M, Nielsen HS, Lidegaard O, Andersen AM, Christiansen OB. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: what is the best measure of success? *Obstet Gynecol* 2012;119: 37-43.
- McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril* 2014;101: 1026-1030.
- McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2015 Oct;104(4):927-31

Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Bmj* 2000;320: 1708-1712.

Pathak R, Mustafa M, Ahmed RS, Tripathi AK, Guleria K, Banerjee BD. Association between recurrent miscarriages and organochlorine pesticide levels. *Clin Biochem* 2010;43: 131-135.

Zolghadri J, Momtahan M, Aminian K, Ghaffarpasand F, Tavana Z. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Apr;155(2):217–20.

PICO 3: Hvilke faktorer har betydning for prognosen efter AH?

Astrid Marie Kolte & Henriette Svarre Nielsen

Det er vist i adskillige kohortestudier, at kvindens alder og antal tidligere tab er de vigtigste, uafhængige prognostiske faktorer for chancen for fødsel af et levende barn efter AH (Bhattacharya et al., 2010, Brigham et al., 1999, Greenberg et al., 2015, Kling et al., 2016, Knudsen et al., 1991, Kolte et al., 2014, Lund et al., 2012, Parazzini et al., 1988, Quenby and Farquharson, 1993).

I et enkelt kohortestudie er det vist, at typen af graviditetstab ikke er vigtig for prognosen, altså reducerer biokemiske graviditetstab chancen for efterfølgende fødsel af levende barn lige så meget som bekræftede intrauterine tab (Kolte et al, 2014).

Blandt kvinder med AH er det i et enkelt studie vist, at kun antallet af tab efter den sidste fødsel har prognostisk betydning (Egerup et al., 2016). Blandt kvinder med sekundær AH er det vist, at hvis førstefødte barn er en dreng og kvinden er bærer af såkaldte HY-præsenterende HLA klasse II alleler er chancen for efterfølgende fødsel af et levende barn dårligere end hvis det førstefødte barn er en pige eller kvinden ikke er bærer af disse vævstyper (Kolte et al., 2016, Nielsen et al., 2009).

Det er vist at kvinder der har haft AH har en øget risiko for obstetriske komplikationer i senere graviditeter herunder risiko for præterm fødsel og IUGR. Derfor anbefales en øget obstetrisk overvågning i tredje trimester f.eks. to tilvækstskanninger efter gestationsalder 28 (Nielsen et al., 2010).

Udover prognosen for at få et barn er det vist at der er en sammenhæng mellem graviditetstab og senere risiko for hjertekarsygdomme (Ranthe et al., 2013, Ranthe et al., 2016).

Klinisk rekommandation

Det anbefales at basere vurdering af prognose på kvindens alder og antal tidligere tab	↑↑	⊕⊕⊕○
Det anbefales at følge kvinder med AH tæt i 3. trimester (2 tilvækstskanninger)	↑↑	⊕⊕⊕○

Referencer

Bhattacharya S, Townend J, Bhattacharya S. Recurrent miscarriage: Are three miscarriages one too many? Analysis of a Scottish population-based database of 151,021 pregnancies. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2010;150: 24-27.

Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Human reproduction (Oxford, England)* 1999;14: 2868-2871.

Egerup P, Kolte AM, Larsen EC, Krog M, Nielsen HS, Christiansen OB. Recurrent pregnancy loss: what is the impact of consecutive versus non-consecutive losses? *Human reproduction* 2016;31: 2428-2434.

Greenberg T, Tzivian L, Harlev A, Serjienko R, Mazor M, Bashiri A. Index pregnancy versus post-index pregnancy in patients with recurrent pregnancy loss. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2015;28: 63-67.

Kling C, Magez J, Hedderich J, von Otte S, Kabelitz D. Two-year outcome after recurrent first trimester miscarriages: prognostic value of the past obstetric history. *Archives of gynecology and obstetrics* 2016;293: 1113-1123.

Knudsen UB, Hansen V, Juul S, Secher NJ. Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 1991;39: 31-36.

Kolte AM, Steffensen R, Christiansen OB, Nielsen HS. Maternal HLA class II alleles are associated with poor long-term outcome in recurrent pregnancy loss after a boy. *Am J Reprod Immunol* 2016;76: 400-405.

Kolte AM, van Oppenraaij RH, Quenby S, Farquharson RG, Stephenson M, Goddijn M, Christiansen OB, Pregnancy ESIGE. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. *Human reproduction* 2014;29: 931-937.

Lund M, Kamper-Jorgensen M, Nielsen HS, Lidegaard O, Andersen AM, Christiansen OB. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: what is the best measure of success? *Obstet Gynecol* 2012;119: 37-43.

Nielsen HS, Steffensen R, Varming K, Van Halteren AG, Spierings E, Ryder LP, Goulmy E, Christiansen OB. Association of HLA class II alleles with pregnancy outcome in patients with recurrent miscarriage subsequent to a firstborn boy. *Hum Mol Genet* 2009;18: 1684-1691.

Nielsen HS, Steffensen R, Lund M, Egestad L, Mortensen LH, Andersen AM, Lidegaard Ø, Christiansen OB. Frequency and impact of obstetric complications prior and subsequent to unexplained secondary recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2010 Jun;25(6):1543-52.

Parazzini F, Acaia B, Ricciardiello O, Fedele L, Liati P, Candiani GB. Short-term reproductive prognosis when no cause can be found for recurrent miscarriage. *British journal of obstetrics and gynaecology* 1988;95: 654-658.

Quenby SM, Farquharson RG. Predicting recurring miscarriage: what is important? *Obstetrics and gynecology* 1993;82: 132-138.

Ranthe MF, Andersen EA, Wohlfahrt J, Bundgaard H, Melbye M, Boyd HA. Pregnancy loss and later risk of atherosclerotic disease. *Circulation* 2013;127: 1775-1782.

Ranthe MF, Diaz LJ, Behrens I, Bundgaard H, Simonsen J, Melbye M, Boyd HA. Association between pregnancy losses in women and risk of atherosclerotic disease in their relatives: a nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2016;37: 900-907.

PICO 4: Er sundhedsadfærd relevant for at reducere risikoen for graviditets tab hos par med AH?

Lærke Juul Heidam Andersen

Rygning:

Rygning:

Rygning er stærkt associeret til dårlige obstetriske og neonatale udfald, herunder ektopisk graviditet, dødfødsel, placenta prævia, præterm fødsel, lav fødselsvægt og medfødte misdannelser. Studier har også rapporteret om association mellem maternel rygning under graviditet og problemer i barndommen, herunder spædbarnsdød, fedme, psykosociale problemer og sygdomme (Leung LW, 2015). Derfor anbefales rygestop til alle gravide kvinder.

Effekten af rygning på graviditetstab hos kvinder med AH er mindre klar.

Effekten af rygning på AH

I et retrospektivt case/kontrolstudie fra Kina (326 kvinder med AH og 400 kontroller med mindst 1 levende født barn) blev livstilsfaktorer sammenlignet. Rygning, forbrug af alkohol eller kaffeindtag var ikke forbundet med risikoen for AH, men man fandt, at passiv rygning havde signifikant øget risiko for AH sammenlignet med tobaksfrie kontroller. Risikoen steg med den daglige eksponeringsvarighed (Justeret OR 2,30; 95 % CI 1,50-3,52 ved kort eksponering < 1 time/dag – justeret OR 4,75; 9 % CI 3,23-6,99 ved lang eksponering ≥1 time/dag.) (Zhang BY et al, 2010).

Der er ikke fundet undersøgelser vedrørende effekt af rygestop på chancen for at opnå graviditet og fødsel hos par med AH.

Effekten af rygning på risikoen for sporadisk graviditetstab

Et lille prospektivt studie med 128 graviditeter fandt ingen sammenhæng mellem tidlig graviditetstab og risikofaktorer, herunder rygning (Wilcox AJ et al, 1990). Et andet retrospektivt studie med fertilitetspar i ART behandling, i alt 1196 graviditeter og 195 tidlige graviditetstab inkluderet, fandt, at rygning var associeret med en signifikant øget risiko efter justering for andre faktorer (OR 2,00; 95% CI 1,27-3,15). (Winter E et al, 2002).

Effekten af rygning på tidlige graviditetstab hos den mandlige partner er undersøgt i et prospektivt kohorte studie over 2 år hos 526 par, hvor alle kvinderne var ikke-rygere. Det korrigerede odds ratio for totale graviditetstab hos mandlige storrygere (>20 cigaretter/dag) var 1,45 i alle konceptioner. Effekten af rygning hos mændene var mere signifikant hos storrygere end hos moderate rygere (<20 cigaretter/dag) (Venners SA et al, 2004).

Rygning hos manden

Rygning kan hos manden forårsage DNA fragmentering på baggrund af oxidativt stress (jf. afsnit om mandlige faktorer).

Rygning	Styrke	Evidensgrad
Det er god klinisk praksis at anbefale rygestop til par med AH, da rygning kan have en negativ indvirkning på parrets chancer for at opnå fødsel af et levende barn.	✓	

BMI

Baggrund:

Øget BMI har en betydelig indflydelse på kvinders reproduktion. Øget BMI er forbundet med subfertilitet, dårligere resultater med fertilitetsbehandling og graviditetstab (Metwally M et al, 2008; Pandey S et al, 2010).

Ud fra WHO's definition er normalvægtig defineret som $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$.

Overvægt BMI på $25-29,9 \text{ kg/m}^2$

Som tidligere beskrevet er livstilsfaktorer undersøgt i et retrospektivt case/kontrolstudie fra Kina (326 kvinder med AH og 400 kontroller med mindst 1 levende født barn), og man finder, at kvinder med et BMI på $\geq 24,0 \text{ kg/m}^2$ har en øget risiko for AH (justeret OR 1.55; 95% CI 1.12-2.14) (Zhang et al). Et retrospektivt studie med prospektivt samlet data (491 inkluderede AH med 844 graviditeter) finder, at den negative effekt på reproduktion og tidligt graviditetstab hos overvægtige AH kvinder er minimal og ikke signifikant. Det skal dog nævnes at den multiple regressionsanalyse i selv samme studie fandt at øget BMI var en uafhængig risikofaktor med en p-værdi på 0.04. Årsagen til den manglende signifikans i gruppen BMI 25 – 29.9 er derfor formentlig at antallet er for lille (Metwally M et al 2010). Etnicitet er også afgørende for negative effekter af fedme, og derfor anbefales BMI på mindre end 27 kg/m^2 for personer med asiatisk oprindelse snarere end 30 kg/m^2 (Misra A, et al., 2009).

Svær overvægt BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

En retrospektiv obstetrisk gennemgang af raske kvinder; 1644 svært overvægtige kvinder (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) og 3288 kontroller (BMI $19-24,9 \text{ kg/m}^2$) fandt et lille antal AH, men dog en højere forekomst af AH hos svært overvægtige kvinder sammenlignet med kvinder med et normalt BMI (0,4% mod 0,1%; OR 3,51; 95 % CI 1,03-12,01) (Lashen H et al, 2004).

Et tidligere beskrevet studie fandt, at kvinder med svær overvægt og AH har højere abortrate versus normalvægtige AH kvinder (OR 1,71; 95% CI 1,05-2,8) (Metwally M et al 2010).

Et studie af Lo et al inkluderede 696 par med uforklarlig AH. Man fandt, at kvinder med (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) havde en signifikant øget risiko for endnu et graviditetstab sammenlignet med kvinder med uforklarlig AH og normal BMI. (OR 1,73; 95% CI 1,06-2,83). Der var ingen signifikant øget risiko for endnu et graviditetstab hos kvinder med overvægt (BMI $25-29,9 \text{ kg/m}^2$) og uforklaret AH (OR 1,27; 95, CI 0,89-1,83) (Lo et al, 2012).

Svær overvægt og euploide tab

Boots et al har undersøgt hyppigheden af euploide graviditetstab hos 372 kvinder med AH. 117 graviditetstab var inkluderet i studiet. Man fandt en højere forekomst af euploide graviditetstab hos kvinder med svær overvægt (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) (58 %) sammenlignet med ikke svær overvægtige kvinder (BMI $\leq 30 \text{ kg/m}^2$) (37%) (RR 1,63; 95 % CI 1,08-2,47) (Boots CE et al, 2014).

Gradvis vægttab har vist sig at forbedre fertilitet og resultaterne af fertilitetsbehandling (Pandey S et al 2010). Der foreligger ingen undersøgelse af effekten af vægttab på AH.

Undervægt BMI <18,5

Der findes i et stort case/kontrolstudie en signifikant sammenhæng mellem sporadiske første trimester graviditetstab og undervægt. (OR 1,72; 95 % CI 1,17-2,53) (Maconochie N, et al).

Sammenhæng mellem undervægt og AH er lille. I studiet med LO et al findes ingen statistisk signifikant forskel mellem graviditetstab hos normalvægtige og undervægtige (Lo et al, 2012).

BMI hos kvinder og tidligt graviditetstab er også undersøgt i en oocytdonations model, og her fandt man ikke forskel i graviditetstabsfrekvensen hos undervægtige kvinder versus kvinder med normalt BMI (Bellver J et al, 2003)

BMI hos manden

Overvægt er associeret med påvirkede sæd parametre og DNA fragmentering (Du Plessis et al., 2010). I et studie på 520 mænd blev der fundet en sammenhæng mellem BMI og DNA fragmentering; svært overvægtige mænd havde en 20% øget forekomst af DNA fragmentering (Chavarro et al., 2010). Der findes dog ingen evidens for at vægttab hos manden øger fødselsraten hos AH patienter.

BMI – Body mass index	Styrke	Evidensgrad
Det er god klinisk praksis at anbefale, at der tilstræbes at have et BMI i normalområdet.	✓	
Euploide tab er højere ved AH og BMI over 30	↑	(⊕⊕□□)
Par med AH bør informeres om, at svær overvægt eller udtalt undervægt hos kvinden er forbundet med obstetriske komplikationer, og kan have en negativ indvirkning på chancerne for at få et levende født barn og på deres generelle helbred.#	↑↑	(⊕⊕□□)

Forklaring

Svær overvægt er en stærk risikofaktor for kvinder med AH, men der er ingen studier, der har undersøgt vægttab hos kvinder med AH og effekten på graviditetstab. Det skal dog siges, at vægttab hos svær overvægtige har en positiv effekt på fertilitets outcome, og det er associeret med færre komplikationer under graviditet og ved fødsel, derudover reducerer det kardiovaskulære og diabetiske mortalitet og morbiditet hos kvinden. (se også DSOGs guideline ”Overvægt i graviditeten”)

Koffein

Koffein indtag og tab i den sene graviditet

Observationelt studie har vist en dosisafhængig association mellem koffeinindtagelse og tab i den sene graviditet (Greenwood DC et al, 2010). En stor case-kontrol undersøgelse med 603 cases og 6116 kontroller fandt en stærk tendens til øget prævalens af graviditetstab (sene graviditetstab og dødfødsel) ved stigende koffeinforgbrug. Desuden fandt samme studie, at de kvinder, der havde meget kvalme og følte sig syge, intet kaffe indtag havde. (Maconochie N et al, 2007).

Koffein indtag og AH

I en retrospektiv case-kontrol undersøgelse blev koffein foreslået som en risikofaktor for AH. Odds ratio for AH hos kvinder med moderat (150-300 mg / dag) eller højt (> 300 mg / dag) koffeinindtag i peri-konceptionsperioden og i det tidlige svangerskab i forhold til mildt forbrug (<150 mg / dag) var 3,045 (95% CI 1,23-7,28) og 16,016 (95% CI 6,54-39,61). Der var en lineær sammenhæng mellem mængden af daglig koffein og risikoen for flere graviditetstab. Effekten af at reducere koffeinindtag på graviditetsresultatet blev ikke evalueret (Stefanidou EM et al, 2011).

CYP1A2 er et enzym primært ansvarlig for koffeinmetabolismen og blev vurderet som et af generne ansvarlig for effekten af koffeinindtag på AH. Der blev kun rapporteret en signifikant øget risiko for AH blandt kvinder, der havde homozygot CYP1A2 * 1F alleler med en doseringseffekt af det daglige koffeinindtag. Koffeinindtag havde ingen effekt på AH-risikoen blandt kvinder, der havde andre CYP1A2-genotyper (Sata F et al, 2005).

Konklusion:

Nogle studier har også foreslået koffeinindtag som en risikofaktor for AH, men ikke alle undersøgelser rapporterede en sammenhæng. Der er beskrevet en sammenhæng mellem koffeinindtag og sent graviditetstab. Det er fortsat uklart om koffeinindtag er en risikofaktor for AH.

Træning

Ud fra vores kendskab er der ingen undersøgelser af effekten af motion på graviditets outcome hos kvinder med AH.

Træning under graviditet er generelt anbefalet, da det antages at give forskellige fordele for kvinders sundhed.

Et systematisk review identificerer få og divergerende resultater vedrørende sammenhængen mellem motion under den tidlige graviditet og risiko for graviditetstab. To case-kontrol undersøgelser fandt, at motion var forbundet med en lavere risiko for graviditetstab, et stort kohortestudie rapporterede en gradvis sammenhæng mellem motion og højere risiko for graviditetstab, og to undersøgelser viste den samme risiko for graviditetstab ved træning i forhold til ikke-udøvende gravide kvinder (Hegaard HK et al, 2016).

I et review fra 2008, der vurderede virkningerne af fysisk aktivitet under graviditeten på flere parametre, konkluderede man, at fysisk aktivitet synes at reducere risikoen for præeklamsi og gestationel diabetes. Resultaterne for graviditetstab var mindre klare. I reviewet fandt man et enkelt studie, der viste en gavnlig virkning af fritids fysisk aktivitet; fire undersøgelser fandt dog ingen effekt. Med hensyn til erhvervsmæssig aktivitet viste tre undersøgelser ingen effekt, mens to studier af høj kvalitet pegede på højintensiv erhvervsmæssig aktivitet som risikofaktor for graviditetstab (Schlussel MM et al, 2008).

Alkohol

Alkohol har en klar negativ indvirkning på graviditets- og neonatal outcome, ikke mindst når det drejer sig om føtalt alkohol syndrom (FAS). Derfor er det tilrådeligt, at kvinder undgår alkoholforbrug under graviditeten.

Med hensyn til graviditetstab er evidensen ikke entydig, men en stor andel af studierne har vist, at alkoholforbruget under graviditeten øger risikoen for graviditetstab ved en tærskel mellem to til fire drinks/uge (Andersen AM et al 2012) (Avalos LA et al, 2014). Et case/kontrolstudie rapporterede en dosisafhængig sammenhæng mellem alkoholforbrug og graviditetstab. En stigende risiko for graviditetstab blev fundet hos kvinder, der drikker regelmæssigt (mindst en gang om ugen) (OR 1,46, 95% CI 1,16-1,85) og dem, der drikker mere end 14 enheder alkohol/uge (OR 1,64; 95% CI 1,09 -2,47) sammenlignet med kontroller, der ikke drikker alkohol overhovedet (Maconochie N et al. 2007).

Studier har for nylig undersøgt virkningen af faderens alkoholforbrug på resultatet af fertilitetsbehandling, herunder sædparametre og graviditetstab. Et alkoholforbrug på mere end fem genstande hos faderen om ugen viste sig at være forbundet med en reduktion i sædceller og i reproduktionspotentialt i et tværsnitstudie (Jensen TK et al, 2014). I et longitudinelt kohortestudie undersøgte man virkningen af flere fertilitetsbehandlinger på chancen for tidlig graviditetstab, og her fandt Brandes et al en sammenhæng mellem faderens alkoholforbrug og tidlig graviditetstab efter fertilitetsbehandling (Brandes M et al, 2011).

Alkohol	Styrke	Evidensgrad
Det er god klinisk praksis at råde par med AH til at begrænse alkoholforbruget, mens det forsøges at opnå graviditet.	✓	
Par med AH skal informeres om, at overdrevent alkoholforbrug er en mulig risikofaktor for graviditetstab og veldokumenteret risikofaktor for fostrets udvikling (føtalalkohols syndrom).	↑↑	Moderat (⊕⊕⊕□)

Andre faktorer, herunder samleje, cannabis og diagnostiske radiologiske procedurer

Der er ikke nogen undersøgelser om hvorvidt samleje har association med sporadisk tidligt graviditetstab eller AH (Moscrop A, 2012). Kvinder med truende tidligt graviditetstab anbefales ofte at afstå fra samleje i det mindste indtil blødningen / smerten er stoppet, men dette råd er baseret på klinikerens fornemmelser og logik og ikke kliniske evidens. Indtil der foreligger beviser, anbefales klinikere at informere kvinder om, at der ikke er noget bevis på dette emne, da sådanne råd kan forårsage skyldfølelse hos par, der oplever graviditetstab.

På samme måde fandt vi intet bevis for, at brug af ”milde” stoffer (fx cannabis) kunne være en risikofaktor for graviditetstab hos kvinder med AH. Imidlertid anbefales det at undgå alle euforiserende stoffer.

En lang række af medicin kan påvirke sædkvaliteten hos mænd (Sharma et al., 2013), men ofte er disse bivirkninger reversible. Det anbefales derfor, at mandige AH patienter får optaget en fuld medicinsk anamnese så evt sædpåvirkede medicin kan undgås.

Incidenten af varicocele er 40% hos infertile mænd (Nagler et al., 1997) og dette medfører påvirket sædkvalitet og DNA fragmentering sammenlignet med raske mænd (Wright et al., 2014). Studier tyder på, at operation for varicocele kan forbedre sæden hos infertile patienter, men der findes ingen studier med AH patienter (Wang et al., 2012). Operation for varicocele er dog ikke vist at reducere tabsraten på trods af den forbedrede sædkvalitet (Cho et al., 2016, Pathak et al., 2016).

Eksponering for højdosis stråling under graviditet kan potentielt forårsage skadelige virkninger for embryoet eller fosteret, herunder medfødte misdannelser, mental retardering og fosterdød (Brent RL et al., 2015). Omfanget af skaden afhænger af udviklingsstadiet og den absorberede dosis af stråling. Imidlertid vil de fleste radiologiske diagnoseprocedurer anvende ioniserende stråling ved lave doser, under niveauet uden bivirkninger. Evidensen til dato tyder på, at der ikke er øget risiko for fosteret, og der er heller ikke øget risiko for graviditetstab hos forældre, der har været udsat for diagnostiske radiologiske procedurer (Brent RL et al., 2015).

Referencer

- Andersen AM, Andersen PK, Olsen J, Gronbaek M, Strandberg-Larsen K. Moderate alcohol intake during pregnancy and risk of fetal death. *Int J Epidemiol* 2012;41: 405-413.
- Avalos LA, Roberts SC, Kaskutas LA, Block G, Li DK. Volume and type of alcohol during early pregnancy and the risk of miscarriage. *Subst Use Misuse* 2014;49: 1437-1445.
- 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: 1136-1140.
- Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med* 2011;29: 507-513.
- Boots CE, Bernardi LA, Stephenson MD. Frequency of euploid miscarriage is increased in obese women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 2014;102: 455-459.
- Brandes M, Verzijden JC, Hamilton CJ, de Weys NP, de Bruin JP, Bots RS, Nelen WL, Kremer JA. Is the fertility treatment itself a risk factor for early pregnancy loss? *Reprod Biomed Online* 2011;22: 192-199.
- Brent RL. Protection of the gametes embryo/fetus from prenatal radiation exposure. *Health Phys* 2015;108: 242-274.
- Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril* 2010;93: 2222-2231.
- Cho CL, Esteves SC, Agarwal A. Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation. *Asian J Androl* 2016;18: 186-193.
- Du Plessis SS, Cabler S, McAlister DA, Sabanegh E, Agarwal A. The effect of obesity on sperm disorders and male infertility. *Nat Rev Urol* 2010;7: 153-161.
- Greenwood DC, Alwan N, Boylan S, Cade JE, Charvillat J, Chipps KC, Cooke MS, Dolby VA, Hay AW, Kassam S et al. Caffeine intake during pregnancy, late miscarriage and stillbirth. *Eur J Epidemiol* 2010;25: 275-280.
- Hegaard HK, Ersboll AS, Damm P. Exercise in Pregnancy: First Trimester Risks. *Clin Obstet Gynecol* 2016;59: 559- 567.

Jensen TK, Gottschau M, Madsen JO, Andersson AM, Lassen TH, Skakkebaek NE, Swan SH, Priskorn L, Juul A, Jorgensen N. Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men. *BMJ Open* 2014;4: e005462.

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: 1644-1646.

Leung LW, Davies GA. Smoking Cessation Strategies in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37: 791-797.

Lo W, Rai R, Hameed A, Brailsford SR, Al-Ghamdi AA, Regan L. The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *J Family Community Med* 2012;19: 167-171.

Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage--results from a UK population-based case-control study. *BJOG* 2007;114: 170-186.

Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008;90: 714-726.

Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2010;94: 290-295.

Misra A, Chowbey P, Makkar BM, Vikram NK, Wasir JS, Chadha D, Joshi SR, Sadikot S, Gupta R, Gulati S et al. Consensus statement for diagnosis of obesity, abdominal obesity and the metabolic syndrome for Asian Indians and recommendations for physical activity, medical and surgical management. *J Assoc Physicians India* 2009;57: 163-170.

Moscrop A. Can sex during pregnancy cause a miscarriage? A concise history of not knowing. *Br J Gen Pract* 2012;62: e308-310.

Nagler HM, Luntz RK, Martinis FG. Varicocele. In Lipshultz LI and Howards S (eds) *Infertility in the male* Mosby Year Book. 1997. Inc., St Louis, USA, pp. 336-359.

Pandey S, Pandey S, Maheshwari A, Bhattacharya S. The impact of female obesity on the outcome of fertility treatment. *J Hum Reprod Sci* 2010;3: 62-67.

Pathak P, Chandrashekar A, Hakky TS, Pastuszak AW. Varicocele management in the era of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Asian J Androl* 2016;18: 343-348.

Sata F, Yamada H, Suzuki K, Saijo Y, Kato EH, Morikawa M, Minakami H, Kishi R. Caffeine intake, CYP1A2 polymorphism and the risk of recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod* 2005;11: 357-360.

Schluskel MM, Souza EB, Reichenheim ME, Kac G. Physical activity during pregnancy and maternal-child health outcomes: a systematic literature review. *Cad Saude Publica* 2008;24 Suppl 4: s531-544.

Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11: 66.

Stefanidou EM, Caramellino L, Patriarca A, Menato G. Maternal caffeine consumption and sine causa recurrent miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158: 220-224.

Venners SA, Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, Huang A, Ryan L, O'Connor J, Lasley B et al. Paternal smoking and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *Am J Epidemiol* 2004;159: 993- 1001.

Wang YJ, Zhang RQ, Lin YJ, Zhang RG, Zhang WL. Relationship between varicocele and sperm DNA damage and the effect of varicocele repair: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2012;25: 307-314.

Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Risk factors for early pregnancy loss. *Epidemiology* 1990;1: 382-385.

Winter E, Wang J, Davies MJ, Norman R. Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 2002;17: 3220-3223.

Wright C, Milne S, Leeson H. Sperm DNA damage caused by oxidative stress: modifiable clinical, lifestyle and nutritional factors in male infertility. *Reprod Biomed Online* 2014;28: 684-703.

Zhang BY, Wei YS, Niu JM, Li Y, Miao ZL, Wang ZN. Risk factors for unexplained recurrent spontaneous abortion in a population from southern China. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;108: 135-138.

PICO 5: Er der evidens for, at trombofiliscreening af kvinder med AH samt for at behandling af trombofili øger chancen for et barn efterfølgende?

Kirstine Stiller Kirkegaard

Trombofilier er arvelige eller erhvervede ændringer i koagulationen, som medfører en øget tromboserisiko. Trombofili har været foreslået som mulig årsag til AH, hvilket tilskrives en øget aktivitet i koagulationssystemet med placentare tromber og placentainsufficiens til følge. Behandling med antitrombotika er på denne baggrund foreslået at øge chancen for graviditet og fødsel.

Evidens:

Trombofilier kan opdeles i arvelige og erhvervede.

Arvelige trombofilier omfatter her ændringer i gener, der koder for Faktor V Leiden, prothrombin II, antitrombin, protein C og protein S. Prævalensen af arvelig trombofili for kvinder med AH er ukendt. Der er fundet svag sammenhæng mellem AH og forekomst af Faktor V Leiden mutation (Bradley *et al.*, 2012). For de øvrige arvelige trombofilier er der enten ingen association eller associationen er tvetydig (Bradley *et al.*, 2012; Gao and Tao, 2015; Rey *et al.*, 2003). For arvelige trombofiler med association til AH gælder, at en positiv test ikke påvirker chancen for at gennemføre en efterfølgende graviditet (Bradley *et al.*, 2012). Der er ikke evidens for at anti-trombotisk behandling (LMH+/- ASA) mindsker risikoen for yderligere graviditetstab (de Jong *et al.*, 2014; Skeith *et al.*, 2016).

Det anbefales derfor, at AH ikke automatisk fører til udredning for arvelig trombofili. Denne anbefaling er i overensstemmelse med retningslinjerne om udredning for trombofili fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH; Retningslinje om udredning for trombofili (2013)).

AH giver ikke i sig selv indikation for anti-trombotisk behandling eller profylakse for kvinder med arvelige trombofilier. Ved opnået graviditet eller tidligere tromboemboliske tilfælde følger behandling af kvinder med arvelige trombofilier de generelle retningslinier (DSTH: Tromboembolisk sygdom under graviditet og post partum – risikovurdering, profylakse og behandling (2014)), som regel i samråd med koagulationscenter ved de alvorlige, arvelige trombofilier.

Erhvervede trombofilier omfatter her anti-fosfolipidsyndrom (APS), der defineres som vedvarende tilstedeværelse af antifosfolipidantistoffer og samtidig forekomst af arteriel eller venøs trombose eller graviditetsrelaterede komplikationer (≥ 3 graviditetstab i første trimester, intrauterin fosterdød, svær intrauterin væksthæmning og/eller svær præeklamps). Antifosfolipidantistofferne omfatter lupus antikoagulans (LA), anti-beta-2-glykoprotein antistoffer (IgM og IgG) og kardiolipinantistoffer (IgM og IgG), der skal findes forhøjet ved to målinger med mindst 12 ugers mellemrum for at defineres som værende vedvarende. Der er i metaanalyser fundet en stærk og konsistent association mellem AH op til GA på 24 uger og forhøjet LA, forhøjet kardiolipinantistoffer og i mindre udtalt grad anti-beta-2-glykoprotein antistoffer (Opatrný *et al.*, 2006). Der er desuden evidens for at behandling med en kombination af lav molekylært heparin og acetylsalicylsyre øger chancen for fødsel af levende barn hos kvinder med AH og APS, om end kvaliteten af evidensen er lav (Mak *et al.*, 2010; Song *et al.*, 2017;

Ziakas *et al.*, 2010). Der er ingen evidens for brug af aspirin alene eller andre interventioner, såsom steroid eller immunoglobulin (Empson *et al.*, 2005).

På denne baggrund anbefales det at screene kvinder med AH for fosfolipidantistoffer. Udredningen foretages bedst når kvinden ikke er gravid, og minimum 3 måneder efter sidste graviditet, da nogle analyseresultater er svære at fortolke hos gravide. Hvis den gravide kvinde med AH ikke tidligere er udredt, anbefales alligevel udredning så hurtigt som muligt. For alle praktiske formål er det formålstjenligt at henvise til koagulationscenter.

For kvinder med ≥ 3 graviditetstab i første trimester og tilstedeværelse af antifosfolipid antistoffer, anbefales det at opstarte lav dosis ASA (75 mg/dag) samt høj profylakse dosis LMH (4500 IE tinzaparin/40 mg enoxaparin/5000 IE dalteparin) dagligt fra erkendt graviditet til 6 uger post partum. Varigheden af behandlingen er længere end anbefalet i ESHREs guideline, hvor der kun tages højde for risiko for AH. APS er en alvorlig trombofili, og kvinder med APS har høj trombose risiko både under graviditet og post partum. Derfor anbefaler DSTH ovenstående dosis som tromboseprofylakse under graviditet. Ved tvivl anbefales det at konferere med koagulationscenter.

Resume af evidens

Evidensgrad

Svag sammenhæng mellem AH og forekomst af Faktor V Leiden mutation. For de øvrige arvelige trombofilier er der enten ingen association eller associationen er tvetydig.	⊕⊕⊕O
Der er ikke evidens for at anti-trombotisk behandling mindsker risikoen for fornyet graviditetstab hos kvinder med arvelige trombofilier	⊕⊕OO
Stærk og konsistent association mellem AH op til GA på 24 uger og forhøjet lupus antikoagulans antistoffer,	⊕⊕⊕O
Association mellem AH og forhøjet kardirolipinantistoffer (særligt IgG) og i mindre udtalt grad anti-beta-2-glykoprotein antistoffer (IgG)	⊕⊕OO
Behandling med en kombination af lav molekylært heparin og acetylsalicylsyre øger chancen for fødsel af levende barn hos kvinder med AH og APS	⊕⊕OO
Ingen evidens for effekt ved brug af aspirin alene eller andre interventioner, såsom steroid eller immunoglobulin.	⊕⊕OO

Kliniske rekommandationer

Styrke

Der skal ikke rutinemæssigt undersøges for arvelig trombofili hos patienter med AH	↑
AH giver ikke i sig selv indikation for anti-trombotisk behandling eller profylakse for kvinder med arvelige trombofilier.	↑
Det anbefales at screene kvinder med AH for fosfolipidantistoffer. Udredningen foretages bedst når kvinden ikke er gravid, og minimum 3 måneder efter sidste graviditet. Det anbefales at henvise kvinden til udredning ved koagulationscenter	↑↑
For kvinder med ≥ 3 graviditetstab i første trimester og tilstedeværelse af antifosfolipid antistoffer anbefales det at opstarte lav dosis ASA (75 mg/dag) samt høj profylakse dosis LMH (4500 IE tinzaparin/40 mg enoxaparin 5000 IE dalteparin) dagligt fra erkendt graviditet til 6 uger post partum.	↑↑

Referencer

- Bradley LA, Palomaki GE, Bienstock J, Varga E, Scott JA. Can Factor V Leiden and prothrombin G20210A testing in women with recurrent pregnancy loss result in improved pregnancy outcomes?: Results from a targeted evidence-based review. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2012;14:39-50.
- de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014:Cd004734.
- Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *The Cochrane database of systematic reviews* 2005:Cd002859.
- Gao H, Tao FB. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. *Thrombosis research* 2015;135:339-346.
- Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford, England)* 2010;49:281-288.
- Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *The Journal of rheumatology* 2006;33:2214-2221.
- Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2003;361:901-908.
- Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I, Petroff D, Schleussner E, Laskin CA, Rodger MA. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood* 2016;127:1650-1655.
- Song Y, Wang HY, Qiao J, Liu P, Chi HB. Antiphospholipid Antibody Titers and Clinical Outcomes in Patients with Recurrent Miscarriage and Antiphospholipid Antibody Syndrome: A Prospective Study. *Chinese medical journal* 2017;130:267-272.
- Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology* 2010;115:1256-1262.

PICO 6: Er der evidens for, at genetisk udredning af graviditetsvævet eller parret kan bidrage i udredningen af AH, og hvilke behandlingstilbud skal der være til par med AH på genetisk baggrund?

Anne S. Ersbøll & Mona M. Savran

Genetisk udredning af graviditetsvæv

Traditionelt har genetisk analyse af graviditetsvæv været baseret på karyotype, som er teknisk vanskeligt, da det kræver dyrkning af celler, og der er høj risiko for maternel kontaminering. Det er nu muligt at benytte DNA-baserede metoder som array-CGH (Kudesia et al., 2014, Mathur et al., 2014). Begrænsningerne ved array-CGH er, at balancerede kromosomafvigelser (translokationer, inversioner) og mindre grader af mosaicisme ikke detekteres (Sahoo et al., 2017). Til gengæld skelner bestemmelse af karyotype ikke mellem maternelt og føtalt arvemateriale ved kontaminering, og fluorescence in situ hybridisering (FISH) er begrænset til analyse af enkelte kromosomer (Robberecht et al., 2009).

Et genetisk abnormt foster er en hyppig årsag til graviditetstab. I et systematisk review er prævalensen af kromosomfejl på 39 % (95 % CI 29-50) ved analyse af graviditetsvæv hos kvinder, der har AH (van den Berg et al., 2012). Til sammenligning er prævalensen af kromosomfejl efter ét graviditetstab på 45 % (95 % CI 38-52) (van den Berg et al., 2012).

Det er endnu ikke undersøgt, om ploidistatus af graviditetsvæv har prognostisk værdi for efterfølgende graviditeter. Dog er det vist, at sandsynligheden for kromosomanomalier falder med stigende antal tidligere graviditetstab (Ogasawara et al., 2000), hvilket er en af årsagerne til at AH defineres som tre eller flere i Danmark.

I udredningsprocessen må det således være en individuel klinisk vurdering, hvorvidt graviditetsvæv skal analyseres genetisk. Flere studier pointerer, at fund af euploidi hos foster også kan være en værdifuld oplysning, så man kan fortsætte udredningen med fokus på andre eventuelle årsager til AH (Hogge et al., 2003, Bernardi et al., 2012, Foyouzi et al., 2012).

Genetisk udredning af parret

Hos 1,9-3,5 % af par under udredning for AH påvises abnorm maternel eller paternel karyotype (Franssen et al., 2006, Barber et al., 2010, Flynn et al., 2014).

Der er påvist en sammenhæng mellem visse typer af strukturelle kromosomafvigelser og graviditetstab. Bærere af reciproke translokationer har flere graviditetstab end bærere af Robertsonske translokationer (Sugiura-Ogasawara et al., 2004, Franssen et al., 2006).

I Danmark har vi haft tradition for at udrede par med AH med karyotypebestemmelse. Dette i forklarende øjemed samt genetisk rådgivning og eventuelt behandling med fx præimplantations genetisk diagnostik (PGD).

Et prospektivt kohortestudie fandt en live birth rate på 71 % i en kohorte af par med AH og strukturelle kromosomafvigelser (Stephenson et al., 2006).

Behandlingstilbud

Præimplantationsdiagnostik ved AH på genetisk baggrund

Præimplantationsdiagnostik for monogene sygdomme (PGT-M) og strukturelle kromosomale rearrangementer (PGT-SR) er et etableret tilbud til par med en kendt høj risiko for at overføre forskellige genetiske sygdomme.

Et systematisk review undersøgte effekten af PGT-SR hos par med AH og strukturelle kromosomale rearrangementer, og fandt ingen forbedring af live birth rate (Franssen *et al.*, 2011). Alle de inkluderede studier var observationelle.

Et nyere studie sammenlignede PGT-SR med afventende behandling hos AH par med kendte translokationer. Her fandt man en lavere live birth rate på 37.8% i den første graviditet efter PGT-SR sammenlignet med 53.8% ved den første spontane graviditet efter konstatering af bærerstatus. PGT-SR reducerede antallet af graviditetstab, men den kumulative live birth rate (OR 1.10, 95% CI 0.45-2.70) og tid til graviditet (12.4 vs. 11.4 måneder) var ens i de to grupper (Ikuma *et al.*, 2015).

Et studie viser færre graviditetstab ved PGT-SR (Ikuma *et al.*, 2015), mens et andet har vist, at der, selv ikke ved naturlig konception, er flere tab hos par med kendte kromosomale anomalier end der er hos raske par, der ikke har kromosomale anomalier (Dong *et al.*, 2014).

Præimplantationsdiagnostik ved uforklaret AH

Ved præimplantationsdiagnostik (preimplantation genetic testing (PGT)) biopteres embryoner skabt ved IVF og screenes for genetiske / kromosomale anomalier, f.eks. aneuploidi (PGT-A).

Et systematisk review, der inkluderede 12 observationelle studier med i alt 442 kvinder så på effekten af PGT-A hos par med AH uden kendte kromosomabnormiteter, og fandt ingen forskel i live birth rate (Musters *et al.*, 2011).

To nyere observationelle studier sammenlignede PGT-A med afventende behandling. Der var ikke forskel på klinisk outcome (pregnancy rate, live birth rate, clinical miscarriage rate), når man sammenlignede alle forsøg på PGT-A (intention-to-treat) med afventende behandling. Median tid til graviditet var længere (6.5 måneder) i PGT-A gruppen sammenlignet med gruppen, der fik afventende behandling (3 måneder) (Murugappan *et al.*, 2016). Man konkluderede endvidere, at IVF/PGT-A ikke var en omkostningseffektiv strategi mhp. at øge live birth rate (Muragappan *et al.*, 2015).

Evidensen er begrænset af den anvendte teknik i studierne, som er FISH på dag 3 efter konception. Ved denne teknik ser man kun på et specificeret antal kromosomer på et tidligt tidspunkt i embryogenesen, mens man med nyere teknikker som array-based comparative genomic hybridization (array-CGH) eller next generation sequencing (NGS) tager biopsi på blastocyst-stadiet og får mere detaljeret og præcis diagnostik.

Resume af evidens

Evidensgrad

Der er en association mellem genetisk abnormt foster og graviditetstab.	⊕⊕OO
Array-CGH foretrækkes til undersøgelse af aneuploidi hos fostre.	⊕⊕OO
Kromosomafvigelser hos par med AH findes ikke hyppigt.	⊕⊕OO
Præimplantationsdiagnostik (PGT-A) øger ikke antallet af graviditeter, tab eller levendefødte børn ved uforklaret AH.	⊕OOO
Præimplantationsdiagnostik (PGT-M/ PGT-SR) nedsætter måske antallet af tab, men øger ikke antallet af graviditeter eller levendefødte børn ved AH på genetisk baggrund.	⊕OOO

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Foretag kun genetisk analyse af graviditetsvæv efter nøje overvejelse	↓
Overvej at anvende array-CGH som genetisk analyse til graviditetsvæv, fordi analysen ikke giver risiko for maternel kontaminering.	↑
Det er god praksis at tilbyde karyotypeundersøgelse af par med AH, da der landsdækkende er mulighed for genetisk rådgivning og eventuelt PGD.	✓
Det er god praksis, at alle par med AH og påvist abnorm føtal eller parental karyotype tilbydes genetisk rådgivning	✓

Referencer

Barber JC, Cockwell AE, Grant E, Williams S, Dunn R, Ogilvie CM. Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? *Bjog* 2010;117: 885-888.

Bernardi LA, Plunkett BA, Stephenson MD. Is chromosome testing of the second miscarriage cost saving? A decision analysis of selective versus universal recurrent pregnancy loss evaluation. *Fertil Steril* 2012;98: 156-161.

Dong Y, Li LL, Wang RX, Yu XW, Yun X, Liu RZ. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of chromosome abnormalities or polymorphisms. *Genet Mol Res* 2014;13: 2849-2856.

Flynn H, Yan J, Saravelos SH, Li TC. Comparison of reproductive outcome, including the pattern of loss, between couples with chromosomal abnormalities and those with unexplained repeated miscarriages. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40: 109-116.

Foyouzi N, Cedars MI, Huddleston HG. Cost-effectiveness of cytogenetic evaluation of products of conception in the patient with a second pregnancy loss. *Fertil Steril* 2012;98: 151-155.

Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, Leschot NJ, Bossuyt PM, Goddijn M. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index [corrected]-control study. *Bmj* 2006;332: 759-763.

Franssen MT, Musters AM, van der Veen F, Repping S, Leschot NJ, Bossuyt PM, Goddijn M, Korevaar JC. Reproductive outcome after PGD in couples with recurrent miscarriage carrying a structural chromosome abnormality: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17: 467-475.

Hogge WA, Byrnes AL, Lanasa MC, Surti U. The clinical use of karyotyping spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189: 397-400; discussion 400-392.

Ikuma S, Sato T, Sugiura-Ogasawara M, Nagayoshi M, Tanaka A, Takeda S. Preimplantation Genetic Diagnosis and Natural Conception: A Comparison of Live Birth Rates in Patients with Recurrent Pregnancy Loss Associated with Translocation. *PLoS One* 2015;10: e0129958.

Kudesia R, Li M, Smith J, Patel A, Williams Z. Rescue karyotyping: a case series of array-based comparative genomic hybridization evaluation of archival conceptual tissue. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12: 19.

Mathur N, Triplett L, Stephenson MD. Miscarriage chromosome testing: utility of comparative genomic hybridization with reflex microsatellite analysis in preserved miscarriage tissue. *Fertil Steril* 2014;101: 1349-1352.

Murugappan G, Ohno MS, Lathi RB. Cost-effectiveness analysis of preimplantation genetic screening and in vitro fertilization versus expectant management in patients with unexplained recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2015;103: 1215-1220.

Murugappan G, Shahine LK, Perfetto CO, Hickok LR, Lathi RB. Intent to treat analysis of in vitro fertilization and preimplantation genetic screening versus expectant management in patients with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2016;31: 1668-1674.

Musters AM, Repping S, Korevaar JC, Mastenbroek S, Limpens J, van der Veen F, Goddijn M. Pregnancy outcome after preimplantation genetic screening or natural conception in couples with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review of the best available evidence. *Fertil Steril* 2011;95: 2153-2157, 2157.e2151-2153.

Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril*. 2000;73(2):300-4.

Robberecht C, Schuddincx V, Fryns JP, Vermeesch JR. Diagnosis of miscarriages by molecular karyotyping: benefits and pitfalls. *Genet Med* 2009;11: 646-654.

Sahoo T, Dzidic N, Strecker MN, Commander S, Travis MK, Doherty C, Tyson RW, Mendoza AE, Stephenson M, Dise CA et al. Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges. *Genet Med* 2017;19: 83-89.

Stephenson MD, Sierra S. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement. *Hum Reprod* 2006;21: 1076-1082.

Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, Suzumori N, Suzumori K. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril* 2004;81: 367-373.

van den Berg MM, van Maarle MC, van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822: 1951-1959.

PICO 7: Er der evidens for, at immunologisk screening af kvinder med AH samt for at behandling af immunologiske forstyrrelser øger chancen for et barn efterfølgende?

Pia Egerup

Immunsystemet er involveret i den normale implantation og graviditetsudvikling og derfor er det muligt, at AH til dels kan skyldes forstyrrelser i kvindens immunsystem.

Human leukocyt antigen (HLA) og anti-HY antistoffer

Problemstilling: *Skal AH patienter undersøges for HLA og anti-HY antistoffer?*

Evidens:

HLA er til stede på alle kerneholdige celler og hvert individ har sin bestemte kombination af HLA-molekyler. HLA-regionen består af flere forskellige genetiske loci på kromosom 6 og indeholder de mest polymorfe gener hos mennesket. Bestemte HLA-vævstyper ses med øget forekomst hos personer med visse autoimmune sygdomme.

HLA kompatibilitet

Der er ikke fundet øget HLA-delning i AH par (Beydoun og Saftlas, 2005; Aruna *et al.*, 2011).

HLA allel prævalens hos kvinder med AH

HLA-DRB1*03 allelen er i et case/kontrolstudie fundet med signifikant øget forekomst hos kvinder med AH sammenlignet med kontroller og associationen til HLA-DRB1*03 var stærkere hos kvinder med ≥4 graviditetstab eller kvinder med sekundær AH (Kruse *et al.*, 2004).

En kohorte undersøgelse har vist, at en første fødsel af en dreng hos kvinder med sekundær AH kan påvirke efterfølgende graviditetsudfald negativt (i forhold til fødsel af en førstefødt pige) (Nielsen *et al.*, 2008). Et prospektiv studie (n=358) har vist, at kvinder med sekundær AH efter fødslen af en dreng havde en signifikant lavere (22%) efterfølgende fødselsrate, når de var bærer af en af tre HLA klasse II alleler DRB1*15:01; -DQB1*05: 01/05:02 og -DRB3*03:01, disse HLA typer er kendt for at prædisponere til klinisk relevante anti-HY-immunreaktioner (Nielsen *et al.*, 2009). At bære to af disse HLA alleler var forbundet med en signifikant højere risiko end at bære 0 eller 1 allel, hvilket tyder på et dosis/responsforhold. Et efterfølgende kohortestudie af langtids outcome (n=585) har bekræftet den negative prognostiske effekt af HLA-DRB1*15 og -*DQB1*05:01/02 (Kolte *et al.*, 2016).

HLA-C og -G alleler i par

Flere studier har undersøgt receptorer på NK-cellerne (KIRs) og HLA-C allelen hos kvinder med AH og deres partner (Hiby *et al.*, 2008; Faridi og Agrawal, 2011; Witt *et al.*, 2004, Varla-Leftherioti *et al.*, 2003; Vargas *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2013; Fan *et al.*, 2013) og fundet modstridende resultater. Et andet sæt studier har undersøgt HLA-G polymorfier i AH og det er fundet, at HLA-G14 bp insertionsfrekvensen er signifikant øget hos kvinder med AH (Wang *et al.*, 2013; Fan *et al.*, 2013). Dog er denne HLA-G14bp insertion i stærk positiv bindingsbalance med HLA-DRB1*03 allelen (Hviid og Christiansen, 2005), så associationen til HLA-G14bp insertionen kan være sekundær til en primær association til HLA-DRB*03 allelen.

Anti HY-antistoffer

Anti HY-antistoffer er antistoffer rettet imod han-specifikke minor histocompatibility (HY) antigener udtrykt på de fleste eller alle kerneholdige celler fra mænd.

Et observationsstudie (Nielsen *et al.*, 2010b) har vist, at anti-HY-antistoffer hos kvinder med AH kan være negativ prognostisk (fødselsrate på 48% sammenlignet med 61% hos kvinder uden disse antistoffer), men bekræftende undersøgelser er nødvendige.

	Association	Prognose	Behandling
HLA kompatibilitet	Ingen påvist association	Ikke undersøgt	Ikke undersøgt

HLA Klasse II: HLA-DR (maternel)	Stærk (specielt hos kvinder med sekundær AH efter fødsel af en dreng), men kun vist hos skandinaviske kvinder	Negativ prognostisk for fremtidige fødsler	Ikke undersøgt
HLA-G	Signifikant, men svag og kan være sekundær til en association til HLA	Ingen data	Ikke undersøgt
KIR og HLA-C	Kontroversiel evidens	Ingen data	Ikke undersøgt
Anti-HY immunitet	Moderat, specielt for kvinder med sekundær AH efter fødsel af en dreng (kun vist hos skandinaviske kvinder)	Negativ prognostisk for fremtidige fødsler	Ikke undersøgt

Associationen mellem efterfølgende graviditetsudfald og HLA-polymorfier hos kvinder eller par med AH er ikke tilstrækkeligt undersøgt. Derfor anbefales undersøgelse af HLA hos kvinder med AH ikke i klinisk praksis. Det kan dog overvejes på specialiserede centre for prognostiske formål at undersøge klasse II HLA hos kvinder med sekundær AH efter en drengs fødsel.

HLA klasse II alleler prædisponerer til anti-HY immunitet (som ses med overvægt hos kvinder med sekundær AH efter fødsel af en dreng) og derfor kan det på specialiserede centre overvejes at tilbyde HLA-DRB1-typing til disse patienter til afklaring af patogenese og vurdering af prognose. Testen vil dog på nuværende tidspunkt ikke medføre ændring i behandlingstilbud.

Resume af evidens

	Evidensgrad
Der er utilstrækkelig evidens for betydningen af HLA og anti-HY antistoffer	⊕⊕OO

Kliniske rekommandationer

	Styrke
HLA-bestemmelse eller måling af anti-HY antistoffer hos kvinder med AH bør kun udføres på specialiserede centre.	↓

Cytokiner

Problemstilling: Skal AH patienter undersøges for cytokiner?

Evidens

Forskning i cytokiners rolle i AH er kompleks, da cytokiners funktion ændrer sig i forhold til graviditetslængden og cytokinproduktionen i lymfocytterne. Endvidere kan cytokinkoncentrationen i plasma være forskellige fra koncentrationen i uterus.

Flere studier har undersøgt sammenhængen mellem TNF- α og AH og der formodes at være en sammenhæng mellem højt plasma TNF- α og graviditetstab i AH patienter (Mueller-Eckhardt *et al.*, 1994; Piosik *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2013; Kruse *et al.*, 2003) og højt TNF- α og TNF- α /IL10 ratioer kendetegner kvinder med euploide sammenlignet med aneuolide tab (Calleja-Agius *et al.*, 2012). Relevansen af rutinemæssig testning af TNF- α er dog uklar. Der er ikke fundet en klar sammenhæng mellem polymorfier i cytokin-generne og AH (Amani *et al.*, 2005; Zhang *et al.*, 2012; Choi og Kwak-Kim; 2008, Medica *et al.*, 2009).

	Association	Prognose	Behandling
Cytokiner	Uvist	Uvist, TNF- α formodes at være negativ prognostisk	Ikke undersøgt
Polymorfisme i cytokin-gener	Uvist	Uvist	Ikke undersøgt

Måling af cytokinniveauer eller cytokin-genpolymorfier hos kvinder med AH er kun nyttigt i forbindelse med forskningsprojekter.

Resume af evidens

	Evidensgrad
Der er utilstrækkelig evidens for cytokiners betydning i AH	⊕⊕○○

Kliniske rekommandationer

	Styrke
Undersøgelse af cytokiner eller cytokin-polymorfier bør kun udføres i forskningssammenhæng.	↓

Antinukleære antistoffer (ANA)

Problemstilling: Skal AH patienter undersøges for antinukleære antistoffer?

Evidens:

Antinukleære antistoffer (ANA) er antistoffer rettet mod forskellige komponenter i cellekernerne, som ofte påvises hos patienter med autoimmune sygdomme.

I et ældre review fandt 10 ud af 12 case-control-undersøgelser en øget forekomst af ANA hos kvinder med AH (Christiansen, 1996). Efterfølgende er der publiceret ni relevante studier, hvoraf seks fandt en signifikant øget forekomst af ANA hos kvinder med AH sammenlignet med kontroller (Ogasawara *et al.*, 1996; Stern *et al.*, 1998; Kaider *et al.*, 1999; Matsubayashi *et al.* 2001; Ticconi *et al.*, 2010; Molazadeh *et al.*, 2014), mens tre studier ikke fandt nogen forskel (Bustos *et al.*, 2006; Giasuddin *et al.*, 2010; Hefler-Frischmuth *et al.*, 2017).

Tilstedeværelsen af ANA som markør for graviditetsudfaldet er ikke fuldt klarlagt, dog tyder mindre studier på en negativ prognostisk betydning (Cavalcante *et al.*, 2014; Harger *et al.*, 1983; Ogasawara *et al.*, 1996). En patofysiologisk sammenhæng mellem autoantistoffer som ANA hos kvinder med AH og fosterdød er endnu ikke dokumenteret. En kendt genetisk prædisponerende faktor er HLA-DRB1*03 allelen, som er forbundet med både produktion af forskellige autoantistoffer, herunder ANA og risikoen for AH (Christiansen, 1996).

	Association	Prognose	Behandling
ANA antistoffer	Association fundet i de fleste studier	Uvist, muligvis negativ	Ikke undersøgt

Måling af ANA hos kvinder med AH anbefales ikke i klinisk praksis, men kan overvejes på specialiserede centre til forklarende formål, da flertallet af case-control-studier dokumenterer en association med AH, og der er noget evidens for, at ANA-tilstedeværelsen påvirker prognosen negativt (Harger *et al.*, 1983; Cavalcante *et al.*, 2014). Hvorvidt ANA positivitet kan identificere en subgruppe af kvinder med AH, som reagerer positivt på forskellige former for immunterapi er uvist og skal kun undersøges i randomiserede kontrollerede forsøg.

Resume af evidens

	Evidensgrad
Der er utilstrækkelig evidens for associationen mellem antinukleære antistoffer og AH	⊕⊕OO

Kliniske rekommandationer

	Styrke
Undersøgelse for antinukleære antistoffer (ANA) bør kun udføres på specialiserede centre eller i forskningssammenhæng.	↓

Natural killer cells (NK-celler)

Problemstilling: Er måling af NK-celler relevant for patienter med AH?

Evidens:

NK-celler i perifert blod

Flere studier har undersøgt andelen af CD56+ NK celler hos kvinder med AH (Kwak *et al.*, 1995; Shakhar *et al.*, 2003; Perricone *et al.*, 2007; Prado-Drayer *et al.*, 2008; King *et al.*, 2010; Karami *et al.*, 2012; Yoo *et al.*, 2012; Lee *et al.*, 2013; Emmer *et al.*, 1999; Emmer *et al.*, 2000; Chao *et al.*, 1995; Wang *et al.*, 2008; Carbone *et al.*, 2009; Morikawa *et al.*, 2001; Yamada *et al.*, 2003; Liang *et al.*, 2012), men har fundet modstridende resultater.

Flere af undersøgelserne af blodprøver forud for graviditet viste signifikant forøget NK-celle cytotoxicitet hos kvinder med AH sammenlignet med kontroller (Shakhar *et al.*, 2006; Hadinedoushan *et al.*, 2007; Karami *et al.*, 2012; Lee *et al.*, 2013), mens en undersøgelse udført under graviditet ikke fandt en sådan forskel (Chao *et al.*, 1995). Et mindre prospektivt studie fandt signifikant lavere NK cytotoxicitet i kvinder med AH sammenlignet med kontroller (Souza *et al.*, 2002).

De studier som har undersøgt sammenhængen mellem NK-celle cytotoxicitet før graviditet og graviditetsudfaldet har vist tvetydige resultater (Aoki *et al.*, 1995; Emmer *et al.*, 1999; Liang *et al.*, 2012; Katano *et al.*, 2013; Ebina *et al.*, 2017).

NK-celler i endometrievæv eller decidua væv

Case-kontrol studier, som har undersøgt NK celler i endometrievæv (Lachapelle *et al.*, 1996; Clifford *et al.*, 1999; Quenby *et al.* 2005; Tuckerman *et al.*, 2007; Michimata *et al.*, 2002; Shimada *et al.*, 2004) har fundet modstridende resultater. Undersøgelser, der sammenlignede NK-cellegrupper i decidua væv fra graviditetstab fra kvinder med AH med væv fra kvinder med provokeret abort, fandt forskelle i NK-cellegrupperne mellem de to grupper (Vassiliadou og Bulmer, 1996; Ozcimen *et al.*, 2009; Bao *et al.*, 2012; Dong *et al.*, 2017), men da vævet er forskelligt (nekrotisk væv vs vitalt væv) giver disse undersøgelser begrænset valid information.

	Association	Prognose	Behandling
Antal NK-celler i perifert blod	Uvist	Uvist	Ikke undersøgt
NK-celle cytotoxicitet i perifert blod	Uvist	Uvist	Ikke undersøgt
NK i uterus	Uvist	Uvist	Ikke undersøgt

Fra undersøgelser, der analyserer NK-celler i perifere blodlymfocytter før graviditet, synes der at være en svag association med AH, men NK-celletestning kan ikke bruges til at udvælge kvinder med AH til immunologiske behandlinger.

Der er desuden betydelige tekniske udfordringer ved måling af NK-celler (forskellig forekomst af NK-cellegrupperne mellem endometrievæv og perifert blod, svære tekniske metoder, fluktuerende NK-niveau i menstruationscyklus, manglende konsensus om afgrænsningen af normalværdier og mangel på standardisering ved måling af NK-celler).

Resume af evidens

	Evidensgrad
Der er utilstrækkelig evidens for associationen mellem NK-celler og AH	⊕⊕○○

Kliniske rekommandationer

	Styrke
Måling af NK-celler både i perifert blod og endometrievæv bør kun udføres i forskningssammenhæng.	↓

Andre immunologiske test

Problemstilling: Er der andre immunologiske test, som kunne være relevant i forhold til AH?

Evidens:

Studier, som undersøger anti-HLA antistoffer i screeningen af kvinder med AH har vist modstridende resultater (Bartel *et al.* 2011; Jablonowska *et al.*, 2001; Nielsen *et al.*, 2010a, Lashley *et al.*, 2013). Flere andre immunologiske tests (bl.a. cøliaki markører, antisperm antistoffer) er beskrevet i en enkelt undersøgelse (Sharshiner *et al.*, 2013; Al- Hussein *et al.*, 2002; Motak-Pochrzest og Malinowski, 2013; Christiansen *et al.*, 1998; Sater *et al.*, 2011; Wilson *et al.*, 2003; Quinn og Petric, 1988), men indtil der forekommer yderligere underbyggende data anbefales de ikke i klinisk praksis.

Resume af evidens

	Evidensgrad
Der er utilstrækkelig evidens for betydningen af andre immunologiske test	⊕⊕○○

Behandling ved formodet immunologisk årsag til AH

Klinisk problemstilling: Hvilke terapeutiske interventioner skal AH patienter med formodet immunologisk årsag tilbydes for at forhøje chancen for fødsel?

Evidens

Ud fra den beskrevne eksisterende evidens finder der ingen immunologiske biomarkører som kan dokumenteres at forårsage AH. Der er dog stærk evidens for, at tilstedeværelsen af nogle autoantistoffer (anticardiolipin antistoffer og antithyroid antistoffer) påvirker fødselsraten negativt hos kvinder med eller uden AH (Nielsen og Christiansen, 2005; Thangaratinam *et al.*, 2011), mens virkningen af andre autoantistoffer, såsom antinukleære antistoffer som ANA, er mere kontroversiel. Der er utilstrækkelig dokumentation for betydningen af HLA, anti-HY antistoffer samt NK- og cytokin abnormaliteter.

Det er derfor tvivlsomt i klinikken at udvælge patienter til specifikke immunologiske behandlinger på grund af tilstedeværelsen eller fraværet af specifikke immunologiske biomarkører. Denne udvælgelse skal kun forsøges i kliniske forsøg.

Desværre eksisterer der meget få kontrollerede forsøg af høj kvalitet, som udvælger AH kvinder efter tilstedeværelsen af immunologiske biomarkører (Stricker, 2005; Winger, 2008; Moraru *et al.*, 2012; Laskin *et al.*, 1997; Tang *et al.*, 2013). Da betydningen af disse immunologiske biomarkører er usikker, er de immunologiske behandlinger beskrevet i afsnittet om uforklarlig AH.

Resume af evidens

	Evidensgrad
Ingen enkeltstående immunologisk test af endometrievæv eller perifert blod har høj specificitet for identifikation af immunologisk medieret AH.	⊕⊕○○

Kliniske rekommandationer

	Styrke
Ingen immunologisk biomarkør, med undtagelse af højtiter antiphospholipid antistoffer kan anvendes til udvælgelse af AH patienter til specifikke behandlinger.	↑↑

Referencer

- Al-Hussein K, Al-Mukhalafi Z, Bertilsson PA, Jaroudi K, Shoukri M, Hollander J. Value of flow cytometric assay for the detection of antisperm antibodies in women with a history of recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol* 2002;47: 31-37.
- Amani D, Dehaghani AS, Zolghadri J, Ravangard F, Niikawa N, Yoshiura K, Ghaderi A. Lack of association between the TGF-beta1 gene polymorphisms and recurrent spontaneous abortion. *J Reprod Immunol* 2005;68: 91-103.
- Aoki K, Kajiura S, Matsumoto Y, Ogasawara M, Okada S, Yagami Y, Gleicher N. Preconceptional natural-killer-cell activity as a predictor of miscarriage. *Lancet* 1995;345: 1340-1342.
- Aruna M, Nagaraja T, Andal Bhaskar S, Tarakeswari S, Reddy AG, Thangaraj K, Singh L, Reddy BM. Novel alleles of HLA-DQ and -DR loci show association with recurrent miscarriages among South Indian women. *Hum Reprod* 2011;26: 765-774.
- Bao SH, Shuai W, Tong J, Wang L, Chen P, Sun J. Increased expression of Toll-like receptor 3 in decidual natural killer cells of patients with unexplained recurrent spontaneous miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165: 326-330.
- Bartel G, Walch K, Wahrmann M, Pils S, Kussel L, Polterauer S, Tempfer C, Bohmig GA. Prevalence and qualitative properties of circulating anti-human leukocyte antigen alloantibodies after pregnancy: no association with unexplained recurrent miscarriage. *Hum Immunol* 2011;72: 187-192.
- Beydoun H, Saftlas AF. Association of human leukocyte antigen sharing with recurrent spontaneous abortions. *Tissue Antigens* 2005;65: 123-135.
- Bustos D, Moret A, Tambutti M, Gogorza S, Testa R, Ascione A, Prigoshin N. Autoantibodies in Argentine women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2006;55: 201-207.
- Calleja-Agius J, Jauniaux E, Muttukrishna S. Inflammatory cytokines in maternal circulation and placenta of chromosomally abnormal first trimester miscarriages. *Clin Dev Immunol* 2012;2012: 175041.
- Carbone J, Gallego A, Lanio N, Navarro J, Orera M, Aguaron A, Fernandez-Cruz E, Sarmiento E. Quantitative abnormalities of peripheral blood distinct T, B, and natural killer cell subsets and clinical findings in obstetric antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2009;36: 1217-1225.
- Cavalcante MB, Costa FD, Araujo Junior E, Barini R. Risk factors associated with a new pregnancy loss and perinatal outcomes in cases of recurrent miscarriage treated with lymphocyte immunotherapy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014: 1-5.
- Chao KH, Yang YS, Ho HN, Chen SU, Chen HF, Dai HJ, Huang SC, Gill TJ, 3rd. Decidual natural killer cytotoxicity decreased in normal pregnancy but not in anembryonic pregnancy and recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1995;34: 274-280.
- Choi YK, Kwak-Kim J. Cytokine gene polymorphisms in recurrent spontaneous abortions: a comprehensive review. *Am J Reprod Immunol* 2008;60: 91-110.
- Christiansen OB. A fresh look at the causes and treatments of recurrent miscarriage, especially its immunological aspects. *Hum Reprod Update* 1996;2: 271-293.
- Christiansen OB, Ulcova-Gallova Z, Mohapeloa H, Krauz V. Studies on associations between human leukocyte antigen (HLA) class II alleles and antiphospholipid antibodies in Danish and Czech women with recurrent miscarriages. *Hum Reprod* 1998;13: 3326-3331.
- Clifford K, Flanagan AM, Regan L. Endometrial CD56+ natural killer cells in women with recurrent miscarriage: a histomorphometric study. *Hum Reprod* 1999;14: 2727-2730.
- Dong P, Wen X, Liu J, Yan CY, Yuan J, Luo LR, Hu QF, Li J. Simultaneous detection of decidual Th1/Th2 and NK1/NK2 immunophenotyping in unknown recurrent miscarriage using 8-color flow cytometry with FSC/Vt extended strategy. *Biosci Rep*. 2017 May 19;37(3).
- Ebina Y, Nishino Y, Dequchi M, Maesawa Y, Nakashima Y, Yamada H. Natural killer cell activity in women recurrent miscarriage: Etiology and pregnancy outcome. *J Reprod Immunol*. 2017 Apr;120:42-47.

Emmer PM, Nelen WL, Steegers EA, Hendriks JC, Veerhoek M, Joosten I. Peripheral natural killer cytotoxicity and CD56(pos)CD16(pos) cells increase during early pregnancy in women with a history of recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2000;15: 1163-1169.

Emmer PM, Veerhoek M, Nelen WL, Steegers EA, Joosten I. Natural killer cell reactivity and HLA-G in recurrent spontaneous abortion. *Transplant Proc* 1999;31: 1838-1840.

Fan W, Li S, Huang Z, Chen Q. Relationship between HLA-G polymorphism and susceptibility to recurrent miscarriage: a meta-analysis of non-family-based studies. *J Assist Reprod Genet* 2014;31: 173-184.

Faridi RM, Agrawal S. Killer immunoglobulin-like receptors (KIRs) and HLA-C allorecognition patterns implicative of dominant activation of natural killer cells contribute to recurrent miscarriages. *Hum Reprod* 2011;26: 491-497.

Giasuddin AS, Mazhar I, Haq AM. Prevalence of anticardiolipin antibody in Bangladeshi patients with recurrent pregnancy loss. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2010;36: 10-13.

Hadinedoushan H, Mirahmadian M, Aflatounian A. Increased natural killer cell cytotoxicity and IL-2 production in recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 2007;58: 409-414.

Harger JH, Archer DF, Marchese SG, Muracca-Clemens M, Garver KL. Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 1983;62: 574-581.

Hefler-Frischmuth K, Walch K, Hefler L, Tempfer C, Grimm C. Serologic markers of autoimmunity in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2017;77.

Hiby SE, Regan L, Lo W, Farrell L, Carrington M, Moffett A. Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2008;23: 972-976.

Hviid TV, Christiansen OB. Linkage disequilibrium between human leukocyte antigen (HLA) class II and HLA-G--possible implications for human reproduction and autoimmune disease. *Hum Immunol* 2005;66: 688-699.

Jablonowska B, Palfi M, Ernerudh J, Kjellberg S, Selbing A. Blocking antibodies in blood from patients with recurrent spontaneous abortion in relation to pregnancy outcome and intravenous immunoglobulin treatment. *Am J Reprod Immunol* 2001;45: 226-231.

Kaider AS, Kaider BD, Janowicz PB, Roussev RG. Immunodiagnostic evaluation in women with reproductive failure. *Am J Reprod Immunol* 1999;42: 335-346.

Karami N, Boroujerdnia MG, Nikbakht R, Khodadadi A. Enhancement of peripheral blood CD56(dim) cell and NK cell cytotoxicity in women with recurrent spontaneous abortion or in vitro fertilization failure. *J Reprod Immunol* 2012;95: 87-92.

Katano K, Suzuki S, Ozaki Y, Suzumori N, Kitaori T, Sugiura-Ogasawara M. Peripheral natural killer cell activity as a predictor of recurrent pregnancy loss: a large cohort study. *Fertil Steril* 2013;100: 1629-1634.

King K, Smith S, Chapman M, Sacks G. Detailed analysis of peripheral blood natural killer (NK) cells in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2010;25: 52-58.

Kolte AM, Steffensen R, Christiansen OB, Nielsen HS. Maternal HLA-restricting HLA class II alleles are associated with poor long-term outcome in recurrent pregnancy loss after a boy. *Am J Reprod Immunol* 2016;76: 400-405.

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.

Kruse C, Varming K, Christiansen OB. Prospective, serial investigations of in-vitro lymphocyte cytokine production, CD62L expression and proliferative response to microbial antigens in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2003;18: 2465-2472.

Kwak JY, Beaman KD, Gilman-Sachs A, Ruiz JE, Schewitz D, Beer AE. Up-regulated expression of CD56+, CD56+/CD16+, and CD19+ cells in peripheral blood lymphocytes in pregnant women with recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol* 1995;34: 93-99.

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.

Lashley EE, Meuleman T, Claas FH. Beneficial or harmful effect of antipaternal human leukocyte antibodies on pregnancy outcome? A systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol* 2013;70: 87-103.

Lee SK, Na BJ, Kim JY, Hur SE, Lee M, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Determination of clinical cellular immune markers in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2013;70: 398-411.

Liang P, Mo M, Li GG, Yin B, Cai J, Wu T, He X, Zhang X, Zeng Y. Comprehensive analysis of peripheral blood lymphocytes in 76 women with recurrent miscarriage before and after lymphocyte immunotherapy. *Am J Reprod Immunol* 2012;68: 164-174.

Matsubayashi H, Sugi T, Arai T, Kondo A, Suzuki T, Izumi S, McIntyre JA, Makino T. Different antiphospholipid antibody specificities are found in association with early repeated pregnancy loss versus recurrent IVF-failure patients. *Am J Reprod Immunol* 2001;46: 323-329.

Medica I, Ostojic S, Perez N, Kastrin A, Peterlin B. Association between genetic polymorphisms in cytokine genes and recurrent miscarriage--a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2009;19: 406-414.

Michimata T, Ogasawara MS, Tsuda H, Suzumori K, Aoki K, Sakai M, Fujimura M, Nagata K, Nakamura M, Saito S. Distributions of endometrial NK cells, B cells, T cells, and Th2/Tc2 cells fail to predict pregnancy outcome following recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol* 2002;47: 196-202.

Molazadeh M, Karimzadeh H, Azizi MR. Prevalence and clinical significance of antinuclear antibodies in Iranian women with unexplained recurrent miscarriage. *Iran J Reprod Med* 2014;12: 221-226.

Morikawa M, Yamada H, Kato EH, Shimada S, Ebina Y, Yamada T, Sagawa T, Kobashi G, Fujimoto S. NK cell activity and subsets in women with a history of spontaneous abortion. Cause, number of abortions, and subsequent pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Invest* 2001;52: 163-167.

Motak-Pochrzest H, Malinowski A. The occurrence of immunological disturbances in patients with recurrent miscarriage (RM) of unknown etiology. *Neuro Endocrinol Lett* 2013;34: 701-707.

Mueller-Eckhardt G, Mallmann P, Neppert J, Lattermann A, Melk A, Heine O, Pfeiffer R, Zingsem J, Domke N, Mohr-Pennert A. Immunogenetic and serological investigations in nonpregnant and in pregnant women with a history of recurrent spontaneous abortions. German RSA/IVIG Study Group. *J Reprod Immunol* 1994;27: 95-109.

Nielsen HS, Andersen AM, Kolte AM, Christiansen OB. A firstborn boy is suggestive of a strong prognostic factor in secondary recurrent miscarriage: a confirmatory study. *Fertil Steril* 2008;89: 907-911.

Nielsen HS, Steffensen R, Varming K, Van Halteren AG, Spierings E, Ryder LP, Goulmy E, Christiansen OB. Association of H-Y-restricting HLA class II alleles with pregnancy outcome in patients with recurrent miscarriage subsequent to a firstborn boy. *Hum Mol Genet* 2009;18: 1684-1691.

Nielsen HS, Witvliet MD, Steffensen R, Haasnoot GW, Goulmy E, Christiansen OB, Claas F. The presence of HLA-antibodies in recurrent miscarriage patients is associated with a reduced chance of a live birth. *J Reprod Immunol* 2010a;87: 67-73.

Nielsen HS, Wu F, Aghai Z, Steffensen R, van Halteren AG, Spierings E, Christiansen OB, Miklos D, Goulmy E. H-Y antibody titers are increased in unexplained secondary recurrent miscarriage patients and associated with low male : female ratio in subsequent live births. *Hum Reprod* 2010b;25: 2745-2752.

Ogasawara M, Aoki K, Kajiuira S, Yagami Y. Are antinuclear antibodies predictive of recurrent miscarriage? *Lancet* 1996;347: 1183-1184.

Ozcimen EE, Kiyici H, Uckuyu A, Yanik FF. Are CD57+ natural killer cells really important in early pregnancy failure? *Arch Gynecol Obstet* 2009;279: 493-497.

Perricone C, De Carolis G, Giacomelli R, Zaccari G, Cipriani P, Bizzi E, Perricone R. High levels of NK cells in the peripheral blood of patients affected with anti-phospholipid syndrome and recurrent spontaneous abortion: a potential new hypothesis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46: 1574-1578.

Piosik ZM, Goegebeur Y, Klitkou L, Steffensen R, Christiansen OB. Plasma TNF-alpha levels are higher in early pregnancy in patients with secondary compared with primary recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2013;70: 347-358.

Prado-Drayer A, Teppa J, Sanchez P, Camejo MI. Immunophenotype of peripheral T lymphocytes, NK cells and expression of CD69 activation marker in patients with recurrent spontaneous abortions, during the mid-luteal phase. *Am J Reprod Immunol* 2008;60: 66-74.

Quenby S, Kalumbi C, Bates M, Farquharson R, Vince G. Prednisolone reduces preconceptual endometrial natural killer cells in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2005;84: 980-984.

Quinn PA, Petric M. Anticomplementary activity in serum of women with a history of recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158: 368-372.

Sater MS, Finan RR, Al-Hammad SA, Mohammed FA, Issa AA, Almawi WY. High Frequency of anti-protein Z IgM and IgG autoantibodies in women with idiopathic recurrent spontaneous miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2011;65: 526-531.

Shakhar K, Ben-Eliyahu S, Loewenthal R, Rosenne E, Carp H. Differences in number and activity of peripheral natural killer cells in primary versus secondary recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2003;80: 368-375.

Shakhar K, Rosenne E, Loewenthal R, Shakhar G, Carp H, Ben-Eliyahu S. High NK cell activity in recurrent miscarriage: what are we really measuring? *Hum Reprod* 2006;21: 2421-2425.

Sharshiner R, Romero ST, Bardsley TR, Branch DW, Silver RM. Celiac disease serum markers and recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2013;100: 104-108.

Shimada S, Kato EH, Morikawa M, Iwabuchi K, Nishida R, Kishi R, Onoe K, Minakami H, Yamada H. No difference in natural killer or natural killer T-cell population, but aberrant T-helper cell population in the endometrium of women with repeated miscarriage. *Hum Reprod* 2004;19: 1018-1024.

Souza SS, Ferriani RA, Santos CM, Voltarelli JC. Immunological evaluation of patients with recurrent abortion. *J Reprod Immunol* 2002;56: 111-121.

Stern C, Chamley L, Hale L, Kloss M, Speirs A, Baker HW. Antibodies to beta2 glycoprotein I are associated with in vitro fertilization implantation failure as well as recurrent miscarriage: results of a prevalence study. *Fertil Steril* 1998;70: 938-944.

Ticconi C, Rotondi F, Veglia M, Pietropolli A, Bernardini S, Ria F, Caruso A, Di Simone N. Antinuclear autoantibodies in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2010;64: 384-392.

Tuckerman E, Laird SM, Prakash A, Li TC. Prognostic value of the measurement of uterine natural killer cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2007;22: 2208-2213.

Vargas RG, Bompeixe EP, Franca PP, Marques de Moraes M, da Graca Bicalho M. Activating killer cell immunoglobulin-like receptor genes' association with recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2009;62: 34-43.

Varla-Leftherioti M, Spyropoulou-Vlachou M, Niokou D, Keramitsoglou T, Darlamitsou A, Tsekoura C, Papadimitropoulos M, Lepage V, Balafoutas C, Stavropoulos-Giokas C. Natural killer (NK) cell receptors' repertoire in couples with recurrent spontaneous abortions. *Am J Reprod Immunol* 2003;49: 183-191.

Vassiliadou N, Bulmer JN. Immunohistochemical evidence for increased numbers of 'classic' CD57+ natural killer cells in the endometrium of women suffering spontaneous early pregnancy loss. *Hum Reprod* 1996;11: 1569-1574.

Wang Q, Li TC, Wu YP, Cocksedge KA, Fu YS, Kong QY, Yao SZ. Reappraisal of peripheral NK cells in women with recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2008;17: 814-819.

Wang X, Jiang W, Zhang D. Association of 14-bp insertion/deletion polymorphism of HLA-G gene with unexplained recurrent spontaneous abortion: A meta-analysis *Tissue Antigens*. 2013, pp. 108-115.

Wilson R, Moore J, Jenkins C, Miller H, Maclean MA, McInnes IB, Walker JJ. Abnormal IL-2 receptor levels in non-pregnant women with a history of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2003;18: 1529-1530.

Witt CS, Goodridge J, Gerbase-Delima MG, Daher S, Christiansen FT. Maternal KIR repertoire is not associated with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2004;19: 2653-2657.

Yamada H, Morikawa M, Kato EH, Shimada S, Kobashi G, Minakami H. Pre-conceptional natural killer cell activity and percentage as predictors of biochemical pregnancy and spontaneous abortion with normal chromosome karyotype. *Am J Reprod Immunol* 2003;50: 351-354.

Yoo JH, Kwak-Kim J, Han AR, Ahn H, Cha SH, Koong MK, Kang IS, Yang KM. Peripheral blood NK cell cytotoxicities are negatively correlated with CD8(+) T cells in fertile women but not in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2012;68: 38-46.

Zhang B, Liu T, Wang Z. Association of tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphisms (-308G/A, -238G/A) with recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. *Hum Immunol* 2012;73: 574-579.

PICO 8: Er der evidens for udredning og behandling af metaboliske og endokrinologiske forstyrrelser hos kvinder med AH?

Mubeena Aziz & Nathalie Bülow

Thyreoidea

Problemstilling: Skal AH patienter screenes for thyreoideaforstyrrelser?

Evidens:

Thyreoidea hormoner er essentielle for fostrets udvikling og forstyrrelser i disse samt autoantistoffer rettet mod thyreoidea kan være årsag til subfertilitet og tidlige graviditetstab.

Hyperthyroidisme

Incidensen af hyperthyroidisme under graviditet er 0,1-0,4% og er associeret med graviditetstab, obstetriske komplikationer og hjertesvigt. Der er ikke påvist sammenhæng med AH.

Hypothyroidisme

Et systematisk review fandt ikke øget forekomst af klinisk hypothyroidisme hos kvinder med AH (Rao et al. 2008).

Subklinisk hypothyroidisme

Defineret som TSH> 2,5mIU/L, men med normale perifere hormoner, ses oftere hos AH patienter især i forbindelse med TPOab positiv status. Der er ingen videnskabelige undersøgelser, der entydigt beviser sammenhængen med AH eller nedsat antal levende fødte børn ved subklinisk hypothyroidisme, dette uanset antistofstatus.

Thyreoidea autoantistoffer

Prævalensen af thyroideaperoxidase (TPO) antistoffer er 8-14% hos kvinder i den fertile alder. I en metaanalyse findes der en association mellem TPO antistoffer og risikoen for AH med OR 4,2 (CI: 0,97-18,44). Analysen er dog forbundet med stor heterogenitet ($I^2 = 75\%$). Denne association findes også hos euthyroide TPO positive kvinder OR 1,86 (CI: 1,18-2,94). Forekomsten af andre thyreoidea antistoffer er også øget ved AH; som f.eks. thyreoglobulin antistof (Tgab) og TSH receptor antistof (TRab). (Ticconi et al., 2011; Thangaratinam et al., 2011).

Astrid Marie Kolte 24/8/2018 11.41

Comment [1]: Jeg kan ikke se, at de har ændret formuleringen.

	Association til AH	Prognose	Behandling
--	--------------------	----------	------------

Hypothyreoidisme	Sporadiske graviditetstab, ikke påvist til AH	Ja	Levothyroxin
Subklinisk hypothyreoidisme	Ja	Ingen klar effekt	Effektivitet ukendt
TPO antistoffer	Ja	Ja	RCT ongoing
Hyperthyreoidisme	Nej	Ingen klar effekt	Propylthiouracil
TG antistoffer	Nej, ikke selvstændigt, men rapporteret sammen med TPO antistoffer	Ja	Behov for studier

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Der er inkonsistent association mellem hypothyreoidisme og AH.	⊕⊕○○
Der er association mellem TPO antistoffer og AH.	⊕⊕⊕○

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Thyroidea screening med TSH anbefales hos kvinder med AHpga. den afgørende indflydelse på fostrets udvikling. Abnormt niveau af TSH skal følges op med undersøgelse af frit T4.	↑↑
Thyroidea screening med TPO antistoffer anbefales hos kvinder med AH.	↑↑

Problemstilling: Hvordan skal thyroidealidelser, associeret til AH, behandles?

Evidens:

Klinisk hypothyreoidisme:

Hypothyreoidisme i graviditet er associeret med graviditets komplikationer (øget risiko for præterm fødsel, lav fødselsvægt og graviditetstab) og har skadelig virkning på fosterets neurokognitive udvikling. Der er behandlingsindikation for at undgå maternel hypothyreoidisme (Stagnaro-Green et al. 2011).

Fysiologiske ændringer under graviditet fører til stigende behov for T4, derfor er det nødvendigt at øge den daglige dosis (Khan et al. 2017). TSH niveauet skal reguleres i forhold til de gældende trimester specifikke lokale reference områder, eller også skal man tilstræbe øvre normal grænse;

1. trimester 2,5 mU/l; 2. trimester 3,0 mU/l; 3. trimester 3,5 mU/l (Lazarus et al. 2014).

Subklinisk hypothyreoidisme (SCH) og TPO antistoffer:

Der mangler behandlingsstudier, og der er to ongoing RCT (TABLET study (UK) og T4Life (Internationalt)), der undersøger effekten af levothyroxinbehandling af euthyreoider patienter med AH og TPO antistoffer.

I den kommende (2018) opdatering af Dansk Endokrinologisk Selskabs guideline anføres, at da behandling med levothyroxin regnes for vidtgående non-toksisk er der i internationale guidelines, trods sparsom evidens, advokeret for initiering af behandling af tilstande hvor udvikling af hypothyreoidisme er højere, såsom SCH eller forhøjede TPO antistoffer. Derfor kan man ved TSH 2,5-øvre normalværdi samt forhøjede TPO antistoffer overveje behandling med levothyroxin. Ved TSH 2,5 – øvre normalværdi og ingen TPO antistoffer bør man kontrollere thyroidealtal i tidlig graviditet.

Der findes ingen studier, hvor man har undersøgt behandlingseffekten på graviditets outcome hos kvinder med AH og thyroidea autoimmunitet. Indirekte evidens i form af en metaanalyse af to RCT'er, hvor man har set på graviditets outcome hos levothyroxin behandlede euthyreoider kvinder med thyroidea autoimmunitet (har thyroidea autoantistoffer og TSH 0,27 – 4,2 mU/l), viser en reduktion i risikoen for graviditetstab hos behandlede kvinder (RR 0,52; 95% CI 0,22 – 1,15) (Thangaratinam et al. 2011, Vissenberg et al. 2012, Negro et al. 2005, Negro et al. 2006).

Der er et enkelt kohortestudie, som har undersøgt behandling af SCH med levothyroxin hos kvinder med AH. Kumulativ live birth rate var hhv. 71% (17/24) hos behandlede og 67% (10/15) hos ikke-behandlede, ikke en signifikant forskel (Bernardi et al. 2013).

Resume af evidens

Evidensgrad

Der er substantielle ældre observationsstudier, der viser association mellem klinisk hypothyreoidisme og fosterudvikling men ikke AH	⊕⊕○○
Der er manglende evidens for effekten af levothyroxin til subklinisk hypothyreoidisme og thyroidea autoimmunitet	⊕⊕○○
Der er ikke tilstrækkelig evidens til at anbefale levothyroxin behandling af euthyreoider kvinder med thyroidea autoantistoffer og AH.	⊕○○○

Kliniske rekommandationer

Styrke

Klinisk hypothyreoidisme der opstår før konception eller i tidlig graviditet bør behandles med levothyroxin hos kvinder med AH af hensyn til fostrets kognitive udvikling.	↑↑
Med forbehold for manglende evidens kan det efter individuel vurdering overvejes at behandle med levothyroxin hos kvinder med AH og subklinisk hypothyreoidisme med TPO antistoffer.	↑
Det er god praksis, at kvinder med thyroideaforstyrrelser henvises til og behandles af endokrinologer.	✓

Referencer:

- Bernardi LA, Cohen RN, Stephenson MD. Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 2013;100: 1326-1331.
- Khan I, Okosieme OE, Lazarus JH. Current challenges in the pharmacological management of thyroid dysfunction in pregnancy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10: 97-109.
- Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014;3: 76-94.
- Lepoutre T, Debieve F, Gruson D, Daumerie C. Reduction of miscarriages through universal screening and treatment of thyroid autoimmune diseases. *Gynecol Obstet Invest* 2012;74: 265-273.
- Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 2587-2591.
- Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismondi R, Locorotondo G, Caroli P, Pezzarossa A, Dazzi D *et al*. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod* 2005;20: 1529-1533.
- Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95: 1699-1707.
- Rao VR, Lakshmi A, Sadhnani MD. Prevalence of hypothyroidism in recurrent pregnancy loss in first trimester. *Indian J Med Sci* 2008;62: 357-361.
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011;21: 1081-1125.
- Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *Bmj* 2011;342: d2616.
- Ticconi C, Giuliani E, Veglia M, Pietropolli A, Piccione E, Di Simone N. Thyroid autoimmunity and recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2011;66: 452-459.
- Vissenberg R, van den Boogaard E, van Wely M, van der Post JA, Fliers E, Bisschop PH, Goddijn M. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2012;18: 360-373.

Polycystisk ovarie syndrom (PCOS) og dysregulation af insulin metabolisme -diagnostik

Problemstilling: Hvilken værdi har screening for PCOS og insulinmetabolisme i udredning af AH?

Evidens:

PCOS:

PCOS er associeret med forskellige graviditetskomplikationer som gestationel diabetes, præeklamsi, gestationel hypertension og muligvis graviditetstab (Homburg 2006). Den usikre association mellem PCOS og graviditetstab kan skyldes, at adipositas, hyperinsuliæmi, LH hypersekretion, hyperandrogenisme og trombofili forekommer både ved PCOS og graviditetstab, (Kazerooni et al. 2013, Ke 2014).

Nogle studier finder en association mellem PCO og AH, mens andre ikke finder nogen sammenhæng (Sagle et al 1988, Watson et al 1993, Okon et al 1998). I et kohorte studie var PCO ikke prædiktiv for

fødsel af levende barn hos kvinder med AH. "Live birth rate" var 60,9% hos kvinder med PCOS og 58,5% hos kvinder uden PCOS (Rai et al 2000). Man finder lignende resultater i et andet mindre kohorte studie (Liddell et al 1997). Studierne er generelt små og med inkongruent og usikker diagnostik af tilstanden PCOS.

Insulin metabolisme og AH:

Flere markører for insulin metabolisme som faste insulin (FI), faste glukose (FG), faste glukose/insulin ratio og insulin resistens (IR) har været vurderet hos kvinder med AH og kontroller. IR kan defineres på forskellige måder som fx faste insulin $> 20 \mu\text{U/ml}$, faste glukose/insulin ratio $< 4,5$, the homeostatic model assessment insulin resistance index (HOMA-IR index). Der er ikke overensstemmelse mellem forskellige studier i forhold til brug af definition for IR.

IR beregnet vha. HOMA-IR index, FI og FG blev evalueret hos 65 kvinder med idiopatisk AH og 53 fertile kontroller uden nogen graviditetstab. HOMA-IR index (2,98 vs 2,69) og FI (15,24 vs 12,83) var signifikant højere hos kvinder med AH. FG var signifikant højere i kontrolgruppen (85,6 vs 79,8) (Ispasoiu et al. 2013).

I et case-kontrolstudie blev FI, FG, FG/FI ratio og IR målt hos 50 kvinder med AH og 50 kontroller. Der var ikke signifikant forskel i FI, FG og FG/FI ratio. Blandt kvinder med AH var 24% insulin resistente mod 8% blandt kontroller (OR 3,6; 95% CI 1,1 -12,3) (Maryam et al. 2012). I et andet case-kontrolstudie fandt man også højere forekomst af IR blandt kvinder med AH (27% vs 9%) (OR2,55; 95% CI 1,40 – 90,1) (Craig et al. 2002).

Oral glucose tolerance test (OGTT) bruges til at vurdere glukose metabolisme. I studiet af Zolghadri fandt man højere prævalens af abnorm OGTT blandt 164 kvinder med AH sammenlignet med 74 kontroller som tidligere havde gennemført mindst 2 normale graviditeter (17,6% vs 5,4%) (Zolghadri et al. 2008). Wang et al. fandt også højere forekomst af abnorm OGTT hos cases sammenlignet med kontroller. Der var ingen statistisk signifikant forskel i FI, FG og HOMA-IR blandt cases og kontroller (Wang et al. 2011).

PCOS og insulin metabolisme:

Et retrospektivt case-kontrolstudie der sammenlignede kvinder med AH og PCOS, med kvinder med AH uden PCOS fandt signifikant højere BMI, LH/FSH ratio, postprandialt blodsukker, HOMA-IR index og homocystein niveauer hos kvinder med PCOS (Chakraborty et al. 2013). I et andet studie sammenlignede man 4 grupper af kvinder (n=60): PCOS med og uden AH, AH uden PCOS og kvinder uden AH og PCOS. Kvinder med PCOS og AH havde højeste niveauer af FI. For kvinder uden PCOS, med og uden AH, var der ingen forskel i FI og insulin sensitivitet. For kvinder med PCOS, FI var højere og insulinsensitiviteten lavere hos kvinder med AH sammenlignet med kvinder uden AH (Kazerooni et al. 2013).

I case-kontrol studie af Romero udviser kvinder med AH (n=117) højere niveau af serum-fruktosamin (markør for glykæmisk kontrol) sammenlignet med kontrolgruppen, tydende på en association mellem subklinisk glukose intolerance og AH (Romero et al. 2016). Dog er der behov for flere konfirmerende studier.

	Association	Prognose	Behandling
--	-------------	----------	------------

PCOS	Inkonsistent	Nej	Metformin for sporadisk graviditetstab. Der foreligger ingen studier for AH.
Insulin resistance (FI/FG)	Ja (OR 3,6)	Ingen studier	Ingen studier
Faste insulin	Inkosistent	Ingen studier	Ingen studier
Faste glucose	Nej	Ingen studier	Ingen studier

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Associationen mellem PCOS og AH er usikker	⊕⊕○○
IR er hyppigere forekommende hos kvinder med AH sammenlignet med kvinder uden AH. Mekanismen for hvordan IR kan resultere i graviditetstab er ukendt. Den prognostiske potentiale af IR kendes ikke.	⊕⊕○○

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Det anbefales ikke at måle faste insulin og faste glukose hos kvinder med AH med PCOS, da det ikke kan vises at forbedre prognosen	↓↓

Referencer:

Chakraborty P, Goswami SK, Rajani S, Sharma S, Kabir SN, Chakravarty B, Jana K. Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance. *PLoS One* 2013;8: e64446.

Craig LB, Ke RW, Kuttah WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002;78: 487-490.

Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20: 281-292.

Ispasoiu CA, Chicea R, Stamatian FV, Ispasoiu F. High fasting insulin levels and insulin resistance may be linked to idiopathic recurrent pregnancy loss: a case-control study. *Int J Endocrinol* 2013;2013: 576926.

Kazerooni T, Ghaffarpasand F, Asadi N, Dehkhoda Z, Dehghankhalili M, Kazerooni Y. Correlation between thrombophilia and recurrent pregnancy loss in patients with polycystic ovary syndrome: a comparative study. *J Chin Med Assoc* 2013;76: 282-288.

Ke RW. Endocrine basis for recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014;41: 103-112.

Okon MA, Laird SM, Tuckerman EM, Li TC. Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function. *Fertil Steril* 1998;69: 682-690.

Liddell HS, Sowden K, Farquhar CM. Recurrent miscarriage: screening for polycystic ovaries and subsequent pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997;37: 402-406.

Maryam K, Bouzari Z, Basirat Z, Kashifard M, Zadeh MZ. The comparison of insulin resistance frequency in patients with recurrent early pregnancy loss to normal individuals. *BMC Res Notes* 2012;5: 133.

Okon MA, Laird SM, Tuckerman EM, Li TC. Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function. *Fertil Steril* 1998;69: 682-690.

Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage--a reappraisal. *Hum Reprod* 2000;15: 612-615.

Romero ST, Sharshiner R, Stoddard GJ, Ware Branch D, Silver RM. Correlation of serum fructosamine and recurrent pregnancy loss: Case-control study. *J Obstet Gynaecol Res* 2016;42: 763-768.

Sagle M, Bishop K, Ridley N, Alexander FM, Michel M, Bonney RC, Beard RW, Franks S. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. *Bmj* 1988;297: 1027-1028.

Wang Y, Zhao H, Li Y, Zhang J, Tan J, Liu Y. Relationship between recurrent miscarriage and insulin resistance. *Gynecol Obstet Invest* 2011;72: 245-251.

Watson H, Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Scanlon MJ, Barnard C, Collins WP, Bonney RC, Franks S. Hypersecretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in women with recurrent early miscarriage. *Hum Reprod* 1993;8: 829-833.

Zolghadri J, Tavana Z, Kazerooni T, Soveid M, Taghieh M. Relationship between abnormal glucose tolerance test and history of previous recurrent miscarriages, and beneficial effect of metformin in these patients: a prospective clinical study. *Fertil Steril* 2008;90: 727-730.

Polycystisk ovarie syndrom (PCOS) og forstyrrelser/dysregulation af insulin metabolisme - behandling Metformin/Insulin

Problemstilling: Kan profylaktisk metformin behandling anbefales til kvinder med AH og PCOS?

Evidens:

Metformin er et effektivt og lavrisiko peroralt medikament til behandling af type 2 diabetes. Metformin er vist at forbedre graviditetsoutcome hos kvinder med PCOS og insulin resistens. Hos patienter med PCOS reducerer metformin antallet af graviditetstab (Jakubowicz *et al.*, 2002, Khattab *et al.*, 2006, Wang *et al.*, 2011, Al-Biate, 2015). Baseret på disse studier kunne man antage at metformin forbedre chancen for live birth hos kvinder med PCOS og AH. Der foreligger dog kun et meget lille studie specifikt omhandlende metforminbehandling af kvinder med AH og PCOS metabolisme. Hos kvinder uden PCOS i metformin behandling blev antallet af graviditetstab signifikant reduceret sammenlignet med kvinder som fik placebo (15% vs 55%). Resultaterne for kvinder med PCOS og AH var ikke signifikante, muligvis pga. for få kvinder i denne gruppe (Zolghadri *et al* 2008). En meta-analyse omhandlende metformin behandling under graviditet konkluderer at eksponering for metformin i første trimester ikke øger risiko for medfødte misdannelser (Andrade 2016). I henhold til de danske retningslinjer skal man dog ophøre med metformin ved positiv graviditetstest.

Resume af evidens

Evidensgrad

Der er ingen sikker evidens for at metformin reducerer antallet af graviditetstab hos kvinder med PCOS og AH og defekter i glukose metabolisme

⊕○○○

Kliniske rekommandationer

Styrke

Behandling med metformin til AH patienter med PCOS bør kun anvendes efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er sparsomt belyst.



Referencer:

Al-Biate MA. Effect of metformin on early pregnancy loss in women with polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015;54: 266-269.

Andrade C. Major malformation risk, pregnancy outcomes, and neurodevelopmental outcomes associated with metformin use during pregnancy. *J Clin Psychiatry* 2016;77: e411-414.

Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 524-529.

Khatab S, Mohsen IA, Foutouh IA, Ramadan A, Moaz M, Al-Inany H. Metformin reduces abortion in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2006;22: 680-684.

Wang Y, Zhao H, Li Y, Zhang J, Tan J, Liu Y. Relationship between recurrent miscarriage and insulin resistance. *Gynecol Obstet Invest* 2011;72: 245-251.

Zolghadri J, Tavara Z, Kazerooni T, Soveid M, Taghieh M. Relationship between abnormal glucose tolerance test and history of previous recurrent miscarriages, and beneficial effect of metformin in these patients: a prospective clinical study. *Fertil Steril* 2008;90: 727-730.

Prolaktin insufficiens

Problemstilling: Skal man måle niveauet af s-prolaktin hos asymptomatiske kvinder?

Hormonet prolaktin spiller en vigtig rolle i opretholdelse af corpus luteum funktion og produktion af progesteron, dog er den bagved liggende mekanisme ukendt (Li et al. 2013). Serum-prolaktin niveau måles for at vurdere ovulatorisk dysfunktion.

Evidens:

Resultater af de foreliggende studier er divergerende. Et case-kontrolstudie af Bussen finder høje niveauer af serum prolaktin hos 42 ikke-gravide kvinder med tidligere AH sammenlignet med 42 nulligravida infertile kvinder grundet tuba- eller mandlig faktor ($14,2 \pm 6,7$ ng/ml vs $10,5 \pm 3,5$ ng/ml; 95% CI 0,8 – 6,1) (Bussen et al. 1999). Forskellen var dog ikke statistisk signifikant. Et deskriptiv tværnsnits studie finder ingen forskel i basal serum-prolaktin koncentration hos 69 kvinder med AH sammenlignet med 31 primært infertile og 30 fertile kvinder. Prævalensen af hyperprolaktinæmi var sammenlignelig (Triggianese et al. 2015).

I studiet af Li et al. fandt man hyperprolaktinæmi hos 3 af 174 kvinder med uforklaret AH. Det prognostiske potentiale af prolaktin blev evalueret hos 109 kvinder med AH; kvinder, der aborterede havde signifikant lavere serum prolaktin (justeret OR 0,99; 95% CI 0,97 – 0,99 efter justering for alder) sammenlignet med kvinder der fødte levende barn (Li et al. 2013).

	Association	Prognose	Behandling
Prolaktin	Inkonsistente resultater	Muligvis	Ja

*Resume af evidens**Evidensgrad***Der er ingen sikker evidens for, om niveauet af s-prolaktin har betydning for AH**

⊕○○○

*Kliniske rekommandationer**Styrke***Det anbefales ikke rutinemæssigt, at måle serum prolaktin hos kvinder med AH i fravær af kliniske symptomer på hyperprolaktinæmi (oligo-amenoré).**

↓

Referencer:

Bussen S, Sutterlin M, Steck T. Endocrine abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 1999;14: 18-20.

Li W, Ma N, Laird SM, Ledger WL, Li TC. The relationship between serum prolactin concentration and pregnancy outcome in women with unexplained recurrent miscarriage. *J Obstet Gynaecol* 2013;33: 285-288.

Triggianese P, Perricone C, Perricone R, De Carolis C. Prolactin and natural killer cells: evaluating the neuroendocrine-immune axis in women with primary infertility and recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 2015;73: 56-65.

Problemstilling: Kan behandling med bromocriptin anbefales til kvinder med AH og hyperprolaktinæmi?

Måling af s-prolaktin anbefales kun hos de AH patienter som har kliniske symptomer på hyperprolaktinæmi (oligo-/amenoré, galaktoré). Behandlingskrævende hyperprolaktinæmi behandles typisk med dopaminagonister (bromocriptin eller cabergolin).

Evidens:

Studiet af Hirahara bekræfter at bromocriptin behandling normaliserer serum prolaktin niveau hos kvinder med AH. Kvinder med AH og (okkult) hyperprolaktinæmi blev delt op i 2 grupper hvor den ene gruppe fik bromocriptin (2,5 – 5,0 mg dagligt) fra før konception til slutningen af 9. graviditets uge og den anden gruppe fik ingen behandling. I alt 21 ud af 24 kvinder som fik bromocriptin opnåede graviditet: 18 kvinder fødte et levende barn (85,7%) og 3 (14,3%) oplevede et graviditetstab. I den ikke-behandlede gruppe blev 21 ud af 24 kvinder gravide: 11 (52,4 %) fødte et levende barn og 10 kvinder (47,6%) aborterede. Serum prolaktin niveauer i den tidlige graviditet (GA 5 – 10) var signifikant højere hos kvinder der aborterede (31,3 – 55,3 ng/ml) sammenlignet med kvinder der gennemførte graviditeten (4,6 – 15,5 ng/ml) (Hirahara et al. 1998).

Rekommandationen er baseret på et enkelt lille studie derfor er der behov flere studier.

*Resume af evidens**Evidensgrad***Bromokriptin behandling reducerer niveauet af s-prolaktin resulterende i øget antal levende fødte børn hos kvinder med AH og hyperprolaktinæmi**

⊕○○○

*Kliniske rekommandationer**Styrke*

Bromocriptinbehandling overvejes hos kvinder med AH og hyperprolaktinæmi.	↑
--	---

Referencer:

Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril* 1998;70: 246-252.

Ovariereserve

Problemstilling: Kan mål for ovariereserven bruges som prognostisk faktor for AH:

Evidens:

Da maternel alder har betydning for risikoen for AH har flere studier undersøgt om ovariereserven er en god prognostisk markør. Ovariereserven kan vurderes ved FSH, østrogen, inhibin-B, anti-Müllersk hormon (AMH) og ultrasonisk ved "antral follicle count" (AFC) og ovarievolumen.

I et tværsnits studie, med 71 kvinder med uforklaret AH og aldersmatchede kontroller, er der fundet signifikant højere prævalens af lav ovariereserve målt på $FSH \geq 11$ U/l (18.3% versus 4.3%) og $AMH \leq 1$ ng/ml (19.7% versus 5.7%) (Atasever 2016). Et kohortestudie med 44 AH patienter og 648 infertile kontroller finder, at FSH kun er lavere på dag 3 hos patienter med AH, og at 18% af AH patienterne har lav ovariereserve (Hofmann et al., 2000).

To case-kontrol studier finder ingen forskel i FSH, AMH, estradiol eller progesteron.

Et enkelt studie finder, at FSH er højere ved uforklaret AH, mens et andet studie finder, at AMH og østradiol på dag 3 - 5 er lavere i gruppen med uforklaret AH, mens FSH ikke er signifikant øget (Trout et al. 2000, Gurbuz et al. 2004, Pils et al.2016).

	Association	Prognose	Behandling
Ovariereserve	Ingen evidens	Abnorm CCCT=> lav LBR	Ingen studier

Resume af evidens

Evidensgrad

Der er ikke sikker evidens for association mellem ovariereserven målt med FSH, AMH, AFC eller østradiol og AH.	⊕⊕○○
---	------

Det anbefales ikke rutinemæssigt at teste ovariereserven v. AH	↓
---	---

*Referencer:*

Atasever M, Soyman Z, Demirel E, Gencdal S, Kelekci S. Diminished ovarian reserve: is it a neglected cause in the assessment of recurrent miscarriage? A cohort study. *Fertil Steril* 2016;105: 1236-1240.

Gurbuz B, Yalti S, Ozden S, Ficicioglu C. High basal estradiol level and FSH/LH ratio in unexplained recurrent pregnancy loss. *Arch Gynecol Obstet* 2004;270: 37-39.

Hofmann GE, Khoury J, Thie J. Recurrent pregnancy loss and diminished ovarian reserve. *Fertil Steril* 2000;74: 1192-1195.

Pils S, Promberger R, Springer S, Joura E, Ott J. Decreased Ovarian Reserve Predicts Inexplicability of Recurrent Miscarriage? A Retrospective Analysis. *PLoS One* 2016;11: e0161606.

Trout SW, Seifer DB. Do women with unexplained recurrent pregnancy loss have higher day 3 serum FSH and estradiol values? *Fertil Steril* 2000;74: 335-337.

Lutealfaseinsufficiens

Problemstilling: Er der association mellem lutealfaseinsufficiens og AH?

Evidens:

Lutealfaseinsufficiens er defineret ved utilstrækkeligt progesteron til omdannelse og vedligeholdelse til et sekretorisk endometriet og sikring af det receptive vindue, hvor embryoet kan implantere sig og vokse (Palomba 2015). Denne tilstand kendes fra bl.a. PCOS, stress og prolaktinforstyrrelser (Ke 2014).

Anbefalede metoder til diagnosticering af lutealfaseinsufficiens: Midtluteal måling af serum progesteron (P) < 10 ng/L, summen af 3 målinger af progesteron < 30 ng/L og sen luteal endometriebiopsi.

Hyppigheden af lutealfase defekt er i ukontrollerede studier fundet fra 17-37% ved midtlutealfase endometriebiopsi (Badawy and Westpfal, 2000) (Stephenson, 1996).

Luteal fase insufficiens defineret som midtluteal enkel serum niveau < 10 ng/ml var ikke associeret til udfaldet af næste graviditet. Dette blev undersøgt blandt 197 kvinder med 2 eller flere konsekutive første trimesters tab. Der var ikke nogen forskel i forekomsten af endnu et tab blandt kvinder uden lutealfase insufficiens og kvinder med (20.5% (31/151) and 15.2% (7/46)) (Ogasawara et al., 1997).

I 1 af 3 kontrollerede studier er der fundet en signifikant sammenhæng mellem lutealfaseinsufficiens og AH. Der er, trods forskellige diagnostiske kriterier i de tre studier, dog flere med lutealfaseinsufficiens i AH gruppen, både sammenlignet med fertile og infertile. (Jordan 1994, Li 2000, Balasch 1986)

	Association	Prognose	Behandling
Undersøgelse af lutealfase	Inkonsistente resultater	Nej	Mulig

Resume af evidens

Evidensgrad

Der er inkonsistente resultater vedrørende associationen mellem lutealfase insufficiens og AH.

⊕⊕OO

Kliniske rekommandationer

Styrke

Det anbefales ikke rutinemæssigt at undersøge for lutealfaseinsufficiens.

↓

Behandling af lutealfasedefekt

Evidens:

Der er inkonsistente resultater af studier der undersøger progesteron til AH patienter, og guideline gruppen anbefaler det ikke på baggrund af PROMISE studiet (Coomarasamy, 2015).

Et cochrane review har undersøgt effekten af hCG til AH. (Morley, 2013). Det viser en signifikant effekt i at forhindre graviditetstab, men metaanalysen har ikke sufficient styrke til en generel anbefaling, da det er 5 små meget heterogene studier. Der blev ikke rapporteret bivirkninger af hCG behandlingen.

Studier af lutealfase insufficiens bruger forskellige kriterier og det er få studier der viser association mellem AH og lutealfase insufficiens. Der er et studie der viser at lutealfase insufficiens ikke er en prognostisk faktor for endnu et tab. Den eneste foreliggende evidens for en gavnlig effekt af behandling af kvinder med AH og lutealfase insufficiens var lille, ikke designet til at evaluere behandling og brugte forskellige behandlinger. (Balasch et al., 1986).

Resume af evidens

Evidensgrad

Der er ikke tilstrækkelig evidens til at vise, at progesteron øger "live birth rate" hos AH patienter med lutealfase insufficiens.

⊕⊕⊕O

Der er ikke tilstrækkelig evidens til at vise at hCG øger "live birth rate" hos AH patienter med lutealfaseinsufficiens.

⊕⊕OO

Kliniske rekommandationer

Styrke

Anvend kun progesteron til behandlinger af lutealfaseinsufficiens efter nøje

↓

overvejelse, da den gavnlige effekt er usikker.	
Anvend kun hCG til behandling af lutealfaseinsufficiens efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er usikker.	↓

Referencer:

Badawy SZ, Westpfal EM. Frequency of etiological factors and cost effectiveness of the work up for patients with history of recurrent pregnancy loss. *Early Pregnancy* 2000;4: 253-260.

Balasch J, Creus M, Marquez M, Burzaco I, Vanrell JA. The significance of luteal phase deficiency on fertility: a diagnostic and therapeutic approach. *Hum Reprod* 1986;1: 145-147.

Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, Gupta P, Dawood F, Koot YE, Bender Atik R *et al.* A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med* 2015;373: 2141-2148.

Ke RW. Endocrine basis for recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014;41: 103-112.

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: 54-62.

Li TC, Spuijbroek MD, Tuckerman E, Anstie B, Loxley M, Laird S. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *Bjog* 2000;107: 1471-1479.

Morley LC, Simpson N, Tang T. Human chorionic gonadotrophin (hCG) for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1: Cd008611.

Palomba S, Santagni S, La Sala GB. Progesterone administration for luteal phase deficiency in human reproduction: an old or new issue? *J Ovarian Res* 2015;8: 77.

Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril* 1996;66: 24- 29.

Hyperandrogenæmi

Problemstilling: Er der association mellem hyperandrogenæmi og AH?

Forhøjede androgener er associeret med mangelfuld udvikling af endometriet i lutealfasen og kan være mulig årsag til (gentagne) graviditetstab.

Evidens:

Tre case-kontrol studier af rimelig kvalitet viser inkonsistente resultater i forhold til association mellem testosteron niveau og AH. Testosteron og androstenedion var signifikant højere hos 42 kvinder med AH sammenlignet med 18 fertile kontroller uden tidligere graviditetstab (Okon et al. 1998). I studiet af Watson fandt man også forhøjet testosteron hos 21 kvinder med uforklaret AH sammenlignet med 10 multipara kvinder (Watson et al. 1993). I modsætning til de to første studier fandt det tredje studie ingen signifikant forskel i testosteron niveau hos 60 kvinder med AH og 60 raske kontroller uden tidligere graviditetstab (Kazerooni et al. 2013).

To prognostiske studier fandt ingen association mellem testosteron niveauer og LBR i næste graviditet (Rai et al. 2000)(Nardo et al. 2002).

Et studie viste prognostisk relevans af fri androgen index (FAI=testosteronx100/sex hormon binding globulin (SHBG)). I alt 49 af 437 (11%) kvinder med AH havde forhøjet FAI (>5). Antallet af graviditetstab var signifikant højere hos kvinder med forhøjet FAI sammenlignet med kvinder med normal FAI (68% vs 40%) (Cocksedge et al. 2008).

	Association	Prognose	Behandling
Androgener (Testosteron)	Inkonsistent	Nej	-
Forhøjet FAI*	-	Muligvis	-

*Free androgen index

Resume af evidens

Evidensgrad

Der er ikke sikker association mellem hyperandrogenæmi og (gentagne) graviditetstab	⊕⊕○○
--	------

Kliniske rekommandationer

Styrke

Det anbefales ikke at måle androgener hos kvinder med AH.	↓
--	---

Referencer:

Cocksedge KA, Saravelos SH, Wang Q, Tuckerman E, Laird SM, Li TC. Does free androgen index predict subsequent pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage? *Hum Reprod* 2008;23: 797-802.

Kazerooni T, Ghaffarpasand F, Asadi N, Dehkhoda Z, Dehghankhalili M, Kazerooni Y. Correlation between thrombophilia and recurrent pregnancy loss in patients with polycystic ovary syndrome: a comparative study. *J Chin Med Assoc* 2013;76: 282-288.

Nardo LG, Rai R, Backos M, El-Gaddal S, Regan L. High serum luteinizing hormone and testosterone concentrations do not predict pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2002;77: 348-352.

Okon MA, Laird SM, Tuckerman EM, Li TC. Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function. *Fertil Steril* 1998;69: 682-690.

Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage--a reappraisal. *Hum Reprod* 2000;15: 612-615.

Watson H, Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Scanlon MJ, Barnard C, Collins WP, Bonney RC, Franks S. Hypersecretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in women with recurrent early miscarriage. *Hum Reprod* 1993;8: 829-833.

D vitamin

Problemstilling: Er vitamin D mangel årsag til AH?

Evidens: Vitamin D mangel er en risikofaktor for obstetriske komplikationer; Gestationel diabetes (GDM) small for gestational age (SGA) og præeklamsi, men en eventuel association med graviditetstab er kun sparsomt undersøgt.

Et case-control studie med 133 AH patienter har fundet D-vitamin mangel <30 ng/l hos 47,4% og vist en sammenhæng med antistoffer, cytokiner og aktivitet af natural killer (NK) celler. To studier har undersøgt villi chorii og decidua hos AH patienter og fundet, at der er nedsat ekspresion af vitamin D receptor and 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase sammenlignet med normale graviditeter (Ota et al. 2014).

Det anbefales ikke, at undersøge for D-vitamin mangel pga. den manglende evidens for association til AH, men mange gravide tager ofte D-vitamin tilskud af obstetriske årsager.

	Association	Prognose	Behandling
Vitamin D	Mulig	/	Vitamin D supplement

Resume af evidens

Evidensgrad

Der er en mulig association mellem vitamin D mangel og AH	⊕○○○
--	------

Kliniske rekommandationer

Styrke

Det anbefales ikke rutinemæssigt at undersøge for D-vitaminmangel hos kvinder med AH.	↓
--	---

Problemstilling: Kan behandling med D vitamin anbefales?

Det er velunderbygget at D-vitaminmangel fører til flere obstetriske komplikationer som GDM, SGA, præeklamsi og senere udvikling og vækst af barnet (Aghajafari, 2013).

Der er høj prævalens (47% Ota 2014) af D-vitamin mangel hos AH patienter, men der er ikke evidens til at underbygge en association mellem D-vitamin mangel og AH og der kan ikke vises effekt i at mindske risikoen for graviditetstab ved D-vitamin tilskud (Chen, 2016).

I et nyere review med 2000 patienter er der ikke vist nogen bivirkning af D-vitamin tilskud (De-Regil 2016, Wagner, 2017)

Referencer:

Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Bmj* 2013;346: f1169.

Chen X, Yin B, Lian RC, Zhang T, Zhang HZ, Diao LH, Li YY, Huang CY, Liang DS, Zeng Y. Modulatory effects of vitamin D on peripheral cellular immunity in patients with recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2016;76: 432-438.

De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Pena-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: CD008873.

Ota K, Dambaeva S, Han AR, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Hum Reprod* 2014;29: 208-219.

Wagner CL, Hollis BW, Kotsa K, Fakhoury H, Karras SN. Vitamin D administration during pregnancy as prevention for pregnancy, neonatal and postnatal complications. *Rev Endocr Metab Disord* 2017.

Luteiniserende Hormon

Problemstilling: Er høj serumkoncentration af luteiniserende hormon (LH) associeret med AH?

Evidens:

Høj serum koncentration af LH (≥ 10 IU/L) i tidlig- til midtfollikulær fasen er blevet associeret med højere prævalens af AH i flere rapporter. Dette gælder for både raske og PCOS patienter og uanset om graviditeten er efter naturlig konception eller ART (Kaur and Gupta, 2016).

To case-control studier finder ikke, at LH er associeret med AH, men det ene finder, at høj LH er associeret med PCOS (Kazerroni, 2013 og Prakash, 2006).

Et kohortestudie med 56 AH patienter +/- PCOS sammenlignet med kontrolgruppe på 11 efter normal graviditet fandt ingen forskel i serum LH.

	Association	Prognose	Behandling
Høj serum LH	Nej	Inkonsistent	Ingen studier

Resume af evidens

Evidensgrad

Der er en usikker association mellem høj LH og AH

⊕○○○

Kliniske rekommandationer

Styrke

Det anbefales ikke rutinemæssigt, at undersøge LH hos kvinder med AH.

↓

Referencer:

Carp HJ, Hass Y, Dolicky M, Goldenberg M, Mashiach S, Rabinovici J. The effect of serum follicular phase luteinizing hormone concentrations in habitual abortion: correlation with results of paternal leukocyte immunization. *Hum Reprod* 1995;10: 1702-1705.

Kaur R, Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview. *Int J Appl Basic Med Res* 2016;6: 79-83.

Kazerooni T, Ghaffarpasand F, Asadi N, Dehkhoda Z, Dehghankhalili M, Kazerooni Y. Correlation between thrombophilia and recurrent pregnancy loss in patients with polycystic ovary syndrome: a comparative study. *J Chin Med Assoc* 2013;76: 282-288.

Prakash A, Li TC, Laird S, Nargund G, Ledger WL. Absence of follicular phase defect in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2006;85: 1784-1790.

Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage--a reappraisal. *Hum Reprod* 2000;15: 612-615.

Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinizing hormone, infertility, and miscarriage. *Lancet* 1990;336: 1141-1144.

Watson H, Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Scanlon MJ, Barnard C, Collins WP, Bonney RC, Franks S. Hypersecretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in women with recurrent early miscarriage. *Hum Reprod* 1993;8: 829- 833.

Hyperhomocysteinæmi

Problemstilling: Er høj serum koncentration af homocystein associeret med AH?

Evidens:

Hyperhomocysteinæmi (HHcy) defineres som forhøjet plasma homocystein niveau. HHcy er beskrevet som en risikofaktor for venøs tromboemboli og andre graviditetskomplikationer som neuralrørsdefekter, præeklamsi og placenta løsning.

Plasma homocystein niveau afgøres af faktorer som niveauet af vitamin B6, vitamin B12, folat, MTHFR mutationer, høj alder og hypothyroidisme (Hauge 2003). Disse faktorer foreslås også som værende associeret til AH. Livsstils faktorer som rygning, kaffe og alkoholforbrug påvirker homocystein niveauet. Endvidere kan der være geografisk og etnisk variation i genetiske pathways af homocystein metabolisme (Wilcken et al. 2003) (Binia et al. 2014).

En metaanalyse af case-kontrol studier fra 2000 viste association mellem AH og faste plasma homocystein (OR 2,7; 95% CI 1,4 – 5,2, 3 studier; n= 652) (Neelen et al. 2000), men senere studier rapporterer modstridende resultater. I et lille studie finder man forhøjet niveau af plasma homocystein hos kvinder med AH ($19,2 \pm 6,14 \mu\text{M}$) og kvinder med uforklaret infertilitet ($21,05 \pm 8,78 \mu\text{M}$) sammenlignet med raske kontroller ($7,85 \pm 3,31 \mu\text{M}$; $p < 0.05$) (D'Uva et al. 2007). En case-kontrol undersøgelse inkluderende 107 kvinder med AH og 343 fertile kontroller rapporterer hyperhomocysteinæmi som værende signifikant risikofaktor for AH. (OR 7,02; 95% CI 3.85 – 12,80). Det samme studie finder en association mellem vitamin B12 mangel og AH (16,39; 95% CI 7,71 – 34,80) mens folat mangel var mere almindelig forekommende blandt raske kontroller (63,47%) sammenlignet med kvinder med AH (2,56%) (OR 0,015 95% CI 0,0036 - 0,064) (Puri et al. 2003).

I studier som Steegers-Theunissen et al. 2004, Creus et al. 2013, Zammiti et al. 2008 og Alonso et al. 2002 og Lee et al. 2016 finder man ingen sikker sammenhæng mellem hyperhomocysteinæmi og AH.

Hyperhomocysteinæmi har også været foreslået som mulig faktor for sammenhængen mellem PCOS og AH men resultaterne her er også inkonsistente (Chakraborty et al. 2013)(Kazerooni et al. 2013) (Moini et al. 2012).

	Association	Prognose	Behandling
Hyperhomocysteinæmi	Inkonsistent	Ingen data	Folinsyre og vitamin B6 LMH + aspirin

Resume af evidens

Evidensgrad

Der er en usikker association mellem homocysteinæmi og AH	⊕○○○
---	------

Kliniske rekommandationer

Styrke

Det anbefales ikke rutinemæssigt at måle plasma homocystein hos kvinder med AH.	↓
---	---

Referencer:

- Alonso A, Soto I, Urgelles MF, Corte JR, Rodriguez MJ, Pinto CR. Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187: 1337-1342.
- Chakraborty P, Goswami SK, Rajani S, Sharma S, Kabir SN, Chakravarty B, Jana K. Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance. *PLoS One* 2013;8: e64446.
- Creus M, Deulofeu R, Penarrubia J, Carmona F, Balasch J. Plasma homocysteine and vitamin B12 serum levels, red blood cell folate concentrations, C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and risk of recurrent miscarriage: a case-control study in Spain. *Clin Chem Lab Med* 2013;51: 693-699.
- D'Uva M, Di Micco P, Strina I, Alviggi C, Iannuzzo M, Ranieri A, Mollo A, De Placido G. Hyperhomocysteinemia in women with unexplained sterility or recurrent early pregnancy loss from Southern Italy: a preliminary report. *Thromb J* 2007;5: 10.
- Hague WM. Homocysteine and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17: 459-469.
- Kazerooni T, Ghaffarpassand F, Asadi N, Dehkhoda Z, Dehghankhalili M, Kazerooni Y. Correlation between thrombophilia and recurrent pregnancy loss in patients with polycystic ovary syndrome: a comparative study. *J Chin Med Assoc* 2013;76: 282-288.
- Lee GS, Park JC, Rhee JH, Kim JI. Etiologic characteristics and index pregnancy outcomes of recurrent pregnancy losses in Korean women. *Obstet Gynecol Sci* 2016;59: 379-387.
- Moini A, Tadayon S, Tehranian A, Yeganeh LM, Akhoond MR, Yazdi RS. Association of thrombophilia and polycystic ovarian syndrome in women with history of recurrent pregnancy loss. *Gynecol Endocrinol* 2012;28: 590-593.
- Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000;74: 1196-1199.
- Puri M, Kaur L, Walia GK, Mukhopadhyay R, Sachdeva MP, Trivedi SS, Ghosh PK, Saraswathy KN. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women. *J Perinat Med* 2013;41: 549-554.
- Steegers-Theunissen RP, Van Iersel CA, Peer PG, Nelen WL, Steegers EA. Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications, and the timing of investigation. *Obstet Gynecol* 2004;104: 336-343.

Zammiti W, Mtiraoui N, Mahjoub T. Lack of consistent association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms, homocysteine levels and recurrent pregnancy loss in tunisian women. *Am J Reprod Immunol* 2008;59: 139-145.

Behandling af hyperhomocysteinæmi

Problemstilling: Er der evidens for behandling af hyperhomocysteinæmi?

Da der er inkonsistent evidens for en association mellem forhøjet plasma homocystein og AH, anbefales det ikke at måle plasma homocystein niveau. Dog har flere studier undersøgt effekten af forskellige behandlinger på homocysteinniveau hos kvinder med AH og hyperhomocysteinæmi.

Evidens:

Dagligt tilskud af 0,5 mg folinsyre i 2 måneder hos 49 kvinder med uforklaret AH førte til reduktion af plasma homocystein niveauet. Det største fald i median faste total plasma homocystein (-41%) blev observeret blandt kvinder med homozygoti for genotypen (T/T) MTHFR (Nelen et al. 1998).

Et andet ikke-kontrolleret pilot studie rapporterede forbedret live birth rate (20 live births hos 22 gravide) hos 25 kvinder med AH, hyperhomocysteinæmi og homozygoti for C677T mutation på MTHFR genet efter behandling med højdosis folinsyre (15 mg dagligt i 3 måneder og herefter 5 mg dagligt) og vitamin B6 (750 mg dagligt i 3 måneder) (Quere et al. 2001).

Daglig kombinations behandling med LMH (profylaktisk dosis 2500 IE s.c.) og aspirin (5 mg dagligt) er vist at øge raten af ongoing graviditeter (ultrasonisk foster hjerte aktion i op til GA 12 uger) hos kvinder med AH og hyperhomocysteinæmi sammenlignet med kvinder med normal plasma homocystein (84,2% vs 54,9%: OR 1,55; 95% CI 1,29 – 1,88) (Chakraborty et al. 2013).

Resume af evidens

Evidensgrad

Der er ikke konsistent evidens for en association mellem AH og hyperhomocysteinæmi men hvis man finder hyperhomocysteinæmi hos denne gruppe af kvinder, er der tilgængelige behandlinger, der kan reducere plasma homocystein niveau og muligvis forbedre sandsynlighed for live birth rate i en kommende graviditet

⊕○○○

Klinisk rekommandation

Styrke

Evidensgrad

Behandling af hyperhomocysteinæmi med folinsyre kan overvejes på trods af lavt evidensniveau da der er tale om en nem behandling, som muligvis kan øge chancen for fødsel af et levende barn.

↑

⊕○○○

Referencer:

Chakraborty P, Banerjee S, Saha P, Nandi SS, Sharma S, Goswami SK, Chakravarty B, Kabir SN. Aspirin and low-molecular weight heparin combination therapy effectively prevents recurrent miscarriage in hyperhomocysteinemic women. PLoS One. 2013 Sep 5;8(9):e74155
 PubMed PMID: 24040195; PubMed Central PMCID: PMC3764119
 Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. Fertil Steril 2000;74: 1196-1199.
 Quere I, Mercier E, Bellet H, Janbon C, Mares P, Gris JC. Vitamin supplementation and pregnancy outcome in women with recurrent early pregnancy loss and hyperhomocysteinemia. Fertil Steril 2001;75: 823-825.

PICO 9: Er der evidens for udredning og behandling af uterine malformationer ved AH?

Selma Kløve Landersø

Indledning:

Anatomiske forandringer klassificeres i nedenstående efter ”ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies” (Grimbizis *et al.*, 2013) (Se figur nederst i dette afsnit).

Da ca. 20% af kvinder med AH lider af samtidig infertilitet, anbefales det i guidelinegruppen, at disse patienter udredes og behandles efter Dansk Fertilitetsselskabs guidelines.

Uterine årsager til infertilitet:

<http://www.fertilitetsselskab.dk/images/2018/uterine%20rsager%20til%20infertilitet%20-%20endelig%20version.pdf>

Begrænsninger: Der er betydelige svagheder i den eksisterende litteratur, der påvirker evidensgraden: Der eksisterer ingen RCT-studier, de eksisterende studier er ofte små og med mange forskellige subpopulationer, der sjældent er rene AH-populationer. Der er oftest ingen kontrolpersoner, og tidshorisonten for follow-up samt graden af den givne malformation er kun i varierende grad rapporteret.

	Association	Medvirkende faktor	Prognose	Behandling
Medfødte uterine malformationer	Ja	Foreslået for visse malformationer	/	Mulig bedring ved kirurgisk behandling af septum uteri
Erhvervede uterine malformationer	Uafklaret	Uafklaret	/	Uafklaret

MEDFØDTE ANATOMISKE MALFORMATIONER

Klinisk problemstilling: Hvad er prævalensen af medfødte uterine malformationer blandt kvinder med AH?

Et systematisk review med metaanalyse af seks studier, der primært inkluderede kvinder med to eller flere tab, fandt, at prævalensen af medfødte uterine malformationer (alle typer) var 13,3% blandt kvinder med graviditetstab (antal tab ej specificeret) (95% CI: 8,9-20; P=0.011). Dette var mere end dobbelt så højt som prævalensen blandt en uselekeret/fertil baggrundsbefolkning: prævalens 5,5% (95% CI:3,5-8,5) (Chan *et al.*, 2011b).

Prævalensen af medfødte malformationer er dobbelt så høj blandt kvinder med primær AH sammenlignet med sekundær AH (Jaslow and Kutteh, 2013).

Der er ikke vist forskel i prævalensen af malformationer mellem kvinder med to tab versus tre tab (Saravolos *et al.*, 2008; Chan *et al.*, 2011b).

Prævalensen af de forskellige typer medfødte malformationer:

Septumdefekter:

Et systematisk review fandt, at septumdefekter er signifikant hyppigere blandt kvinder med ≥ 1 graviditetstab (5,3%) (CI 1,7-16,8) end blandt en uselekeret/fertil kontrolgruppe (2,3%) (CI 1,8-2,9) (Chan *et al.*, 2011b).

Et nyere studie fra 2018 fandt septumdefekter blandt 20% af kvinder med AH (Elsokkary *et al.*, 2018). Den højere prævalens skyldes muligvis, at dette studie var baseret med nullipara, og at der som ovenfor nævnt er en højere prævalens af malformationer blandt kvinder med primær AH. Septumdefekter udgør den hyppigste malformation – ca. 50 % af det total antal – blandt kvinder med AH (Saravolos *et al.*, 2010).

Bikorporal uterus:

En metaanalyse baseret på observationelle studier viste, at bicorporal uterus var signifikant hyppigere blandt kvinder med ≥ 1 graviditetstab sammenlignet med den uselekerede baggrundspopulation: 2,1 % (CI 1,4-3,0) blandt AH versus 0,4 % (CI 0,2-0,6) i den uselekerede gruppe (Chan *et al.*, 2011b).

Hemiuterus (unikorporal):

Denne tilstand lader til at være hyppigere blandt kvinder med graviditetstab, om end i sig selv en sjælden tilstand (Chan *et al.*, 2011b).

Arkuat og didelphys uterus:

En metaanalyse fandt ikke nogen signifikant forskel i prævalensen af arkuat uterus- samt didelphys blandt kvinder med AH sammenlignet med en uselekeret baggrundspopulation (Chan *et al.*, 2011b).

Resume af evidens

	Evidensgrad
Prævalensen af medfødte uterine malformationer er højere blandt kvinder med graviditetstab end i baggrundsbefolkningen.	⊕⊕OO

Kliniske rekommandationer

	Styrke
Kvinder med AH bør udredes for uterine malformationer.	↑↑

Klinisk problemstilling: Er der øget risiko for graviditetstab ved medfødte uterine malformationer?

Evidens:

1. trimester graviditetstab:

Septumdefekter:

To metaanalyser har vist en øget risiko for graviditetstab ved tilstedeværelse af septumdefekter (ikke specifikt AH-populationer) sammenlignet med en kontrolgruppe uden septumdefekter:

Venetis et al: RR = 2,65; 95% CI 1,39-5,06. $P < 0,00001$; heterogeneitet: $I^2 = 93\%$, 6 studier (Venetis et al., 2014)

Chan et al: RR = 2,89; 95% CI 2,02-4,24, $P < 0,001$. $I^2 = 40\%$ (Chan et al., 2011a).

Som det ses fra I^2 -værdierne, er der stor heterogeneitet studierne imellem i metaanalysen af Venetis et al, hvilket ikke var tilfældet i Chan-studiet. Det var ikke muligt at identificere, om studierne, der indgik i subanalyserne i de to metaanalyser var identiske.

Bikorporal uterus

Bicorporal uterus er associeret til en øget risiko for graviditetstab sammenlignet med en kontrolgruppe uden malformationer (RR= 2,32; 95% CI 1,05-5,13. Heterogeneitet: $P < 0,00001$ $I^2 = 87\%$) (Venetis et al., 2014). Dette fund understøttedes af Chan et al (RR= 3,40; 95% CI 1,18-9,76, $P = 0,02$) (Chan et al., 2011a).

Arkuat, bicorporal-dobbel-cervix (didelphys) og hemiuterus:

En metaanalyse fandt, at der ikke var signifikant forskel på risiko for graviditetstab ved arkuat uterus, bicorporal-dobbelcervix (didelpys) eller hemiuterus sammenlignet med kontrolgrupper uden malformationer (Venetis et al., 2014). Omvendt viste en anden metaanalyse (i en subanalyse), at også hemiuterus var associeret til øget risiko for tab (RR 2,15, 95% CI 1,03-4,47, $P < 0,04$) (Chan et al., 2011a).

2. trimester graviditetstab:

Septal, bikorporal- og arkuat uterus: Begge ovennævnte metaanalyser fandt at septumdefekter, bikorporal- samt arkuat uterus var associeret med højere risiko for 2. trimester tab: Septumdefekter RR 2,95 (95% CI 1,51-5,77. $I^2=39\%$, 5 studier), bikorporal uterus RR= 2,90 (95% CI 1,56-5,41. $I^2=0\%$, 4 studier) og arkuat uterus RR= 1,98 (95% CI 1,06-3,69. $I^2=10\%$, 5 studier) (Venetis *et al.*, 2014).

Hemiuterus og bicorporal-dobbel-cervix (didelphys): To metaanalyser fandt ingen signifikant forskel på risiko for 2. trimester graviditetstab ved disse to malformationer (Chan *et al.*, 2011a; Venetis *et al.*, 2014).

Resume af evidens

	Evidensgrad
Der er en association mellem hhv. septale forandringer og bicorn uterus og 1.-2. trimester graviditetstab.	⊕⊕OO
Det er uafklaret om arkuat, didelphys og hemiuterus er associeret til øget graviditetstab	⊕OOO

Kliniske rekommandationer

	Styrke
Kvinder med AH bør udredes for uterine malformationer.	↑↑

Klinisk problemstilling: Hvordan skal medfødte anatomiske malformationer udredes?

Evidens:

3D-transvaginal-ultralydsskanning:

3D ultralydsskanning anbefales som primært diagnostisk værktøj til udredning af medfødte malformationer, pga. følgende fordele: Non-invasiv, høj sensitivitet og specificitet samt evne til at skelne mellem septumdefekter og bicorporal uterus med normal cervix. Den videnskabelige baggrund for 3D UL som den bedste modalitet er et systematisk review af Grimbizis *et al.* (Grimbizis *et al.*, 2016).

2D transvaginal ultralydsskanning (TVUL):

Klassisk 2D TVUL har lavere sensitivitet til diagnosticering af malformationerne, især hvis anvendt isoleret (Saravolos *et al.*, 2008; Shiva *et al.*, 2018).

Hysterosalpingo-ultrasonografi (HSU - ”vandskanning”):

HSU har en højere sensitivitet og specificitet end følgende: 2D TVUL alene, hysterosalpingografi med røntgenkontrast, (Guimarães Filho *et al.*, 2006; Valenzano *et al.*, 2006; Ludwin *et al.*, 2011) og diagnostisk hysteroskopi (Ludwin *et al.*, 2011, Saravolos *et al.*, 2008).

MR-skanning:

MR-skanning er foreslået som en mulig fremtidig optimal diagnostisk test pga. simultan visualisering af uterinkaviteten og den abdominale del af fundus uteri, men nøjagtigheden af denne test som et screeningsværktøj mangler at blive fastlagt (Oppelt *et al.*, 2007; Saravelos *et al.*, 2008; Chan *et al.*, 2011b).

Det er vist, at der blandt kvinder med uterine malformationer er en øget risiko for bl.a. renale misdannelser, hvilket kan opdages ved samtidig MR-skanning af abdomen (Oppelt *et al.*, 2007). MR-skanning foreslås som supplement til komplekse anomalier (Grimbizis *et al.*, 2016).

HSG:

Har en lavere sensitivitet og specificitet til uterine malformationer (Ludwin *et al.*, 2011, Saravelos *et al.*, 2008, Valenzano *et al.*, 2006), og anbefales ikke som et primært udredningsværktøj (Grimbizis *et al.*, 2016).

Begrænsninger:

Præcisionen af 3D TVUL, 2D TVUL og HSU som diagnostiske redskaber er i høj grad undersøgerafhængigt.

Resume af evidens

	Evidensgrad
3D TVUL har høj sensitivitet og specificitet til diagnosticering af medfødte uterine malformationer.	⊕⊕OO
HSU er mere præcis end 2D TVUL alene og hysterosalpingografi med røntgenkontrast til diagnosticering af medfødte uterine malformationer	⊕⊕OO
Medfødte uterine malformationer kan være associeret til andre misdannelser, især renale.	⊕OOO

Kliniske rekommandationer

	Styrke
3D TVUL anbefales i erfarne hænder til at udrede uterus malformationer	↑↑
HSU anbefales i erfarne hænder over 2D TVUL alene og hysterosalpingografi med røntgenkontrast til udredning af uterine malformationer	↑↑
Ved fund af uterine malformationer bør videre udredning med MR-skanning overvejes (inkl. nyre og urinveje) mhp. at diagnosticere eventuelle relaterede misdannelser.	↑

Klinisk problemstilling: Bedrer hysteroskopisk septumresektion chancen for live-birth rate og mindskes sandsynligheden for graviditetstab?

Se tabel 1 for oversigt over gennemgåede studier om septumresektion.

Flere observationelle studier, uden kontrolpersoner finder en bedre prognose for live-birth (op til 10 gange forøget (Giacomucci *et al.*, 2011)) samt mindre risiko for graviditetstab (reduktion fra 100% til 25-40% i flere studier) efter hysteroskopisk resektion af et septum (Saygili-Yilmaz *et al.*, 2003; Valli *et al.*, 2004; Nouri *et al.*, 2010; Giacomucci *et al.*, 2011; Paradisi *et al.*, 2011; Bendifallah *et al.*, 2013). Se tabel 1 for oversigt over studierne.

To observationelle studier uden kontrolpersoner fandt en lavere graviditetsrate efter septumresektion, men (hhv. 52% i løbet af 36-måneders follow-up og 56% i løbet af 24-mdr. follow-up, men blandt de kvinder, der blev gravide, var *live-birth-rate* højere og graviditetstabsraten lavere end inden indgrebet. (Venturoli *et al.*, 2002; Tofoski and Georgievska, 2014).

Et prospektivt non-randomiseret studie fra 2015 med AH-patienter viste, at der ikke var nogen signifikant forskel i live birth rate blandt 124 kvinder med et septum, hvor 109 kvinder efter eget ønske fik foretaget septumresektion og 15 kvinder (kontrolgruppen) ikke undergik kirurgisk behandling (Sugiura-Ogasawara *et al.*, 2015). Dette er i modstrid med en metaanalysebaseret på fem non-RCT studier (primært AH-populationer), som viste nedsat risiko for 1.- og 2.-trimesters graviditetstab blandt kvinder, der fik foretaget hysteroskopisk septumresektion sammenlignet med en kontrolgruppe, der ikke fik foretaget kirurgisk behandling (RR 0.37, 95% CI 0,25-0,55. Heterogeneitet: $I^2=0\%$). (Venetis *et al.*, 2014). Det var valgfrit for kvinderne i studierne i metaanalysen om de ønskede en septumresektion eller ej, og kontrolgruppen bestod således af de kvinder, der havde fravalgt indgrebet. Ét af studierne, der indgik i metaanalysen, havde også inkluderet en treatment og en kontrolgruppe med kvinder med septale forandringer, der ikke led af AH. Blandt disse to grupper var der ingen forskel i reproduktivt outcome efter randomisering til septumkirurgi af halvdelen af kvinderne (Pang *et al.*, 2011). Dette fund indebærer, at generalisering af resultater fra studier fra non-AH-populationer til AH-kvinder skal foretages med varsomhed.