

2017-03-28

Behandling vid oförklarade upprepade missfall

Riktlinjerna handlar enbart om rekommendationer för behandling av upprepade missfall med okänd orsak och inte utredning eller behandling av upprepade missfall med känd etiologi.

I arbetet medverkade Fert-ARG, Evidens-ARG, HEM-ARG.

Slutsats

Medicinsk behandling:

Idag finns inga studier, som på ett vetenskapligt sätt visar hur oförklarade upprepade missfall skall behandlas. Medicinsk behandling bör ges inom ramen för väl designade randomiserade studier.

Kunskapsluckor:

Förutom studie avseende progesteron från verifierad graviditet (PROMISE) saknas stora studier där upprepade missfall definieras som ≥ 3 konsekutiva missfall. I första hand behövs fler studier avseende behandling med progesteron från och med ovulation, samt studier avseende acetylsalicylsyra (ASA) och lågmolekylärt heparin (LMWH).

Omhändertagande:

I denna grupp av kvinnor (≥ 3 missfall) och i denna sökning finns inga randomiserade studier som stöder ett visst omhändertagande.

Dessa kvinnor behöver god information och kontinuitet i sitt omhändertagande med en stödjande läkarkontakt från tidig graviditet.

Bakgrund

Upprepade missfall, här definierat som tre eller fler konsekutiva missfall, drabbar ca 1 % av alla gravida. Det saknas enhetlig definition av upprepade missfall och många publikationer använder definitionen minst två missfall. Kunskapen om mekanismer bakom de återkommande missfallen är bristfällig. Teorier om hemostatiska, immunologiska och placentära mekanismer har lett till att olika behandlingar prövats, utan att dessa har testats i kontrollerade studier. Det innebär att vare sig effekten eller potentiella komplikationer för den gravida kvinnan och fostret är kända. Denna systematiska litteraturöversikt redovisar samtliga förekommande behandlingar för patienter med minst tre upprepade missfall där utredning varit negativ.

Frågeställning

Ökar chansen till graviditet och levande fött barn genom farmakologisk behandling av kvinnor med upprepade missfall (≥ 3) med samma partner och där utredning uteslutit påvisbar orsak?

Den vetenskapliga frågan specificerades enligt PICO (Tabell 1).

Tabell 1. PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

P opulation (patienter)	≥ 3 missfall Inga kända orsaksfaktorer
I ntervention (behandling)	Acetylsalicylsyra Lågmolekylärt heparin (LMWH) Progesteron Prednisolon Intravenös Immunoglobulin (IvIg) Leukocytimmunisering Intralipid Tender-Loving-Care Preimplantatorisk genetisk diagnostik
C omparison (jämförelse med interventioner, se ovan)	Placebo Ingen behandling Alla behandlingar under intervention
O utcome (utfall)	Levande födda barn Pågående graviditet ≥ 22 veckor Komplikationer

Litteratursökning

Sökning av litteratur har utförts i databaserna PubMed, EMBASE och Cochrane Library.

Följande MESH-termer användes: Recurrent miscarriage, recurrent spontaneous abortion (RSA), recurrent pregnancy loss (RPL), habitual abortion and therapy.

Följande söktermer användes; LIT, leukocyte immunotherapy, paternal lymphocyte immunisation, third party donor, preimplantation genetic screening, heparin, low-molecular-weight heparin, lipid emulsion (Intralipid), progesterone, acetylsalicylic acid, psychological support,

tender loving care, supportive care, emotional support, intravenous immunoglobulin and corticosteroids.

Fullständig söksträng redovisas i Bilaga 1.

Sökningen utfördes av bibliotekarie på Helsingborgs lasarett och gjordes fram till 31 december 2015 med en kompletterande sökning fram till och med 20 oktober 2016.

Inklusionskriterier för artiklar:

Upprepade missfall definierades som minst tre spontana konsekutiva missfall.

För den kvantitativa analysen inkluderades endast randomiserade kontrollerade studier.

Språk begränsades till engelska och skandinaviska språk.

Selektion av artiklar

Från den ursprungliga sökningen granskades först abstract och sedan fulltextartiklar av minst två personer oberoende av varandra.

Dataextraktion utfördes av minst två personer oberoende av varandra.

Oenigheter avseende artiklar och data löstes genom konsensus i gruppen.

Analys

Då data från flera artiklar har kunnat sammanvägas, har meta-analys utförts i RevMan 5.1 och redovisats som relativ risk (RR) med tillhörande 95 % konfidensintervall (KI). Random effect model har använts genomgående. Vid hög heterogenitet har inget summa estimat beräknats, utan studierna redovisas bara enskilt.

Gradering av evidensstyrkan

Slutsatser avseende effekt baserat på det vetenskapliga underlaget har graderats enligt GRADE.¹

Gradering av det vetenskapliga underlaget enligt GRADE så som beskrivet av SBU.²

Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕⊕). Osannolikt att framtida forskning ändrar uppfattning om effekt.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○). Sannolikt att framtida forskning kan ha betydelsefull inverkan.

Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕○○). Mycket sannolikt att framtida forskning kan ha betydelsefull inverkan.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕○○○). Uppskattade effekter mycket osäkra.

Gradering av rekommendation enligt GRADE

Rekommendationen kan vara *stark eller svag* och baseras på styrkan i det vetenskapliga underlaget, nytta-risk balans för interventionen samt kostnadsanalyser och etiska aspekter.

Förkortningar

ASA - acetylsalicylsyra

LMWH - lågmolekylärt heparin

IvIg - intravenös immunoglobulin

KI - konfidensintervall

LIT - leukocytimmunisering

PGD - preimplantatorisk genetisk diagnostik

RCT - randomised controlled trial

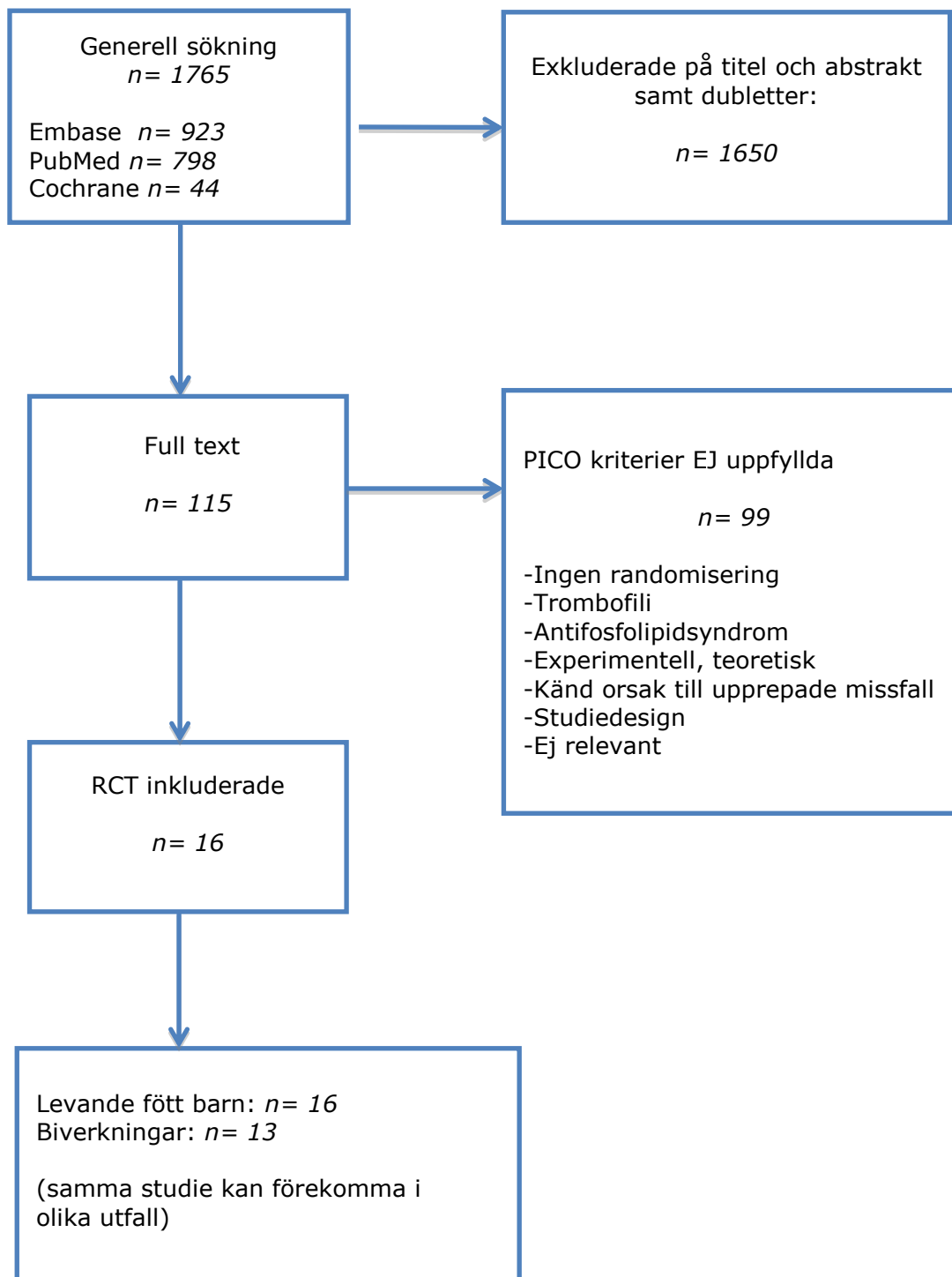
RR - risk ratio

Resultat

Litteratursökningen genererade 1765 träffar, varav 16 RCT slutligen inkluderades (Fig.1). Senaste uppdaterade sökning är gjord 2016-10-20 (appendix 1).

Resultat av respektive behandling redovisas nedan. Samtliga utfall avser levande född, om inte annat anges. Två studier redovisar pågående graviditet men hade även utfallet levande födda varför förstnämnda inte redovisas.

Figur 1. Flödesschema: selektion av artiklar



Acetylsalicylsyra (ASA)

Endast en RCT har rapporterats och den har flera kvalitativa problem avseende generaliserbarhet, bias och precision.³ Den jämför ASA med en kontrollgrupp som fått LMWH.

Inga biverkningar till behandling rapporterades (Tabell 4).

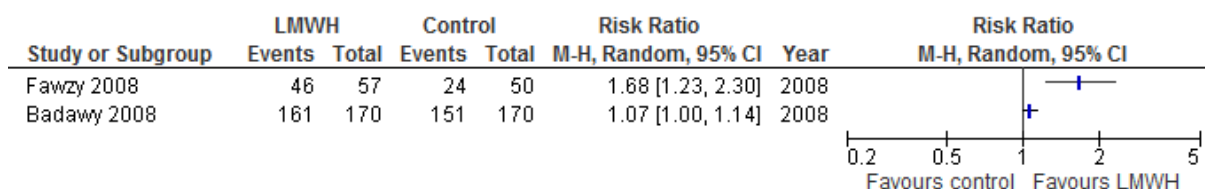
Slutsats: Det finns inte tillräckligt med data för att bedöma effekten av ASA. Det vetenskapliga underlaget bedöms som otillräckligt (GRADE ⊕○○○).

Lågmolekylärt heparin (LMWH)

Tre RCT är inkluderade med olika typer av kontrollgrupper. Ingen av studierna startade behandling före konception. Den ena studien har två kontrollgrupper; kombination av ASA/prednisolon/progesteron eller placebo⁴, medan den andra studiens kontrollgrupp inte får någon tilläggsbehandling.⁵ Den tredje studien jämför LMWH med eller utan ASA. Där sågs en positiv effekt vid tillägg av LMWH.⁶ Resultaten redovisas i Tabell 3 och Figur 2. I jämförelse med ingen behandling visar den mindre studien⁴ en positiv behandlingseffekt av LMWH, medan den större⁵ visar på en icke-signifikant effekt avseende levande fött barn. Resultaten är inte sammanlagda pga en hög heterogenitet mellan studierna.

Förväntade biverkningar, såsom lokala hudreaktioner och mindre blödningar, rapporterades (Tabell 4).

Fig.2 Sammanställning av studier som jämför LMWH med ingen behandling. Utfallsmått levande fött barn



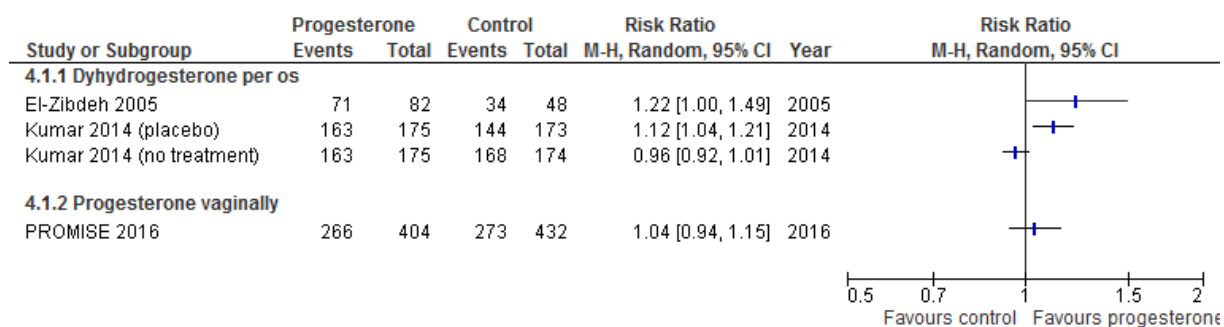
Slutsats: LMWH kan möjligen påverka chansen till fullgången graviditet jämfört med placebo/ingen behandling. Studierna har vissa anmärkningar på studiekvalitet, är små och dåligt överförbara. Det vetenskapliga underlaget är begränsat (GRADE ⊕⊕○○).

Progesteron

Dydrogesterone har i två studier visat på positiv effekt avseende levande födda barn (Tabell 3).^{7, 8} Studierna är små och har en del brister. En relativt stor studie har visat att progesteron plus leukocytimmunisering gav bättre resultat än progesteron enbart. Slutligen har det publicerats en stor RCT med progesteron och placebo. Behandlingen började vid verifierad graviditet senast graviditetsvecka 6. Den sista studien visar ingen effekt på utfallet vid pågående graviditet. Inga biverkningar till

behandlingen rapporterades i någon av dessa studier.⁹ Resultaten är inte sammanlagda i en meta-analys pga. en hög heterogenitet mellan studierna, samt att interventionsgruppen i Kumar (2014) redovisas två gånger. En sammanställning ses i figur 3.

Fig 3. Sammanställning av studier som jämför Progesteron med placebo eller ingen behandling. Utfallsmått levande fött barn.



Slutsats: Det är en stark rekommendation att inte behandla denna patientgrupp med progesteron efter verifierad graviditet. Dock poängteras att studier där behandling startas från och med ovulation, under lutealfas och före verifierad graviditet saknas avseende levande fött barn. Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE $\oplus\oplus\oplus\circ$) för vår starka rekommendation att inte behandla.

Prednisolon

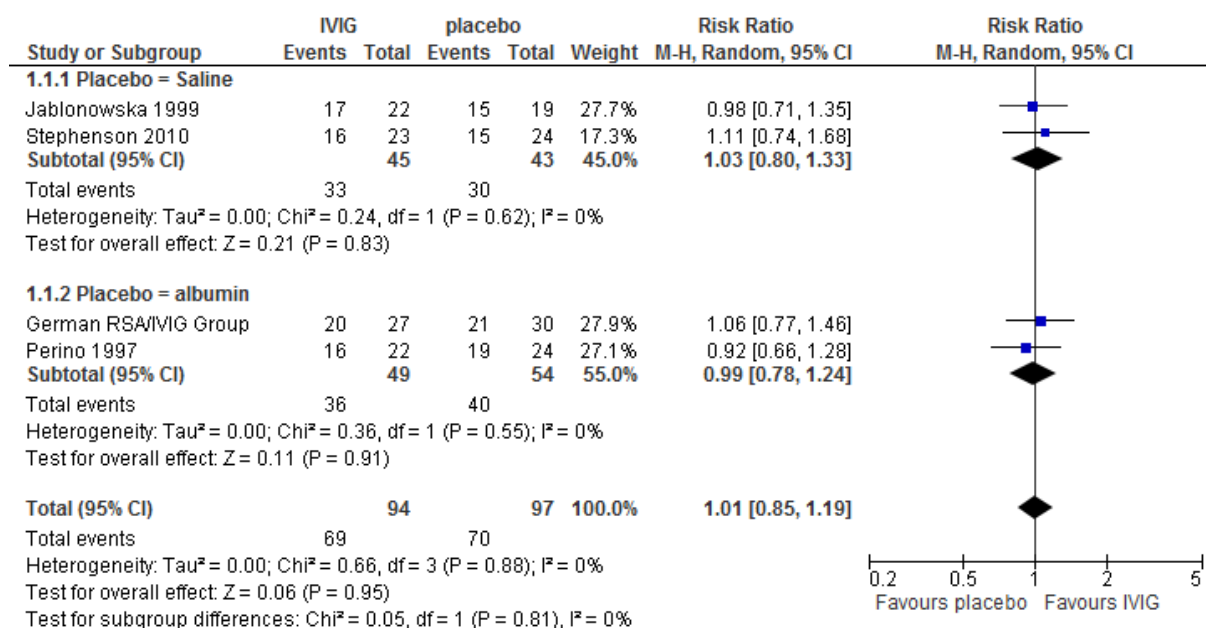
Inga RCT studier av prednisolon vid ≥ 3 missfall hittades.

Intravenös Immunoglobulin (IvIg)

Fem RCT (med kontrollgrupper som får albumin eller placebo) inkluderades. Ingen enskild studie eller det sammanvägda resultatet visar någon effekt.¹⁰⁻¹⁴ En meta-analys ger skattningen RR 1,07 (95% KI 0,91; 1,26), (Fig.4).

Förväntade biverkningar såsom huvudvärk, feber, klåda och exantem rapporterades vid behandling med IvIg (Table 4).

Fig.4 Meta-analys av IvIg vs. placebo/ingen behandling. Utfallsmått levande fött barn.



Slutsats: De studier som ingår är huvudsakligen små och flera studier har inte slutförts. Effekten av denna behandling kan inte bedömas utifrån aktuella studier med låg kvalitet.

Det vetenskapliga underlaget bedöms som otillräckligt (GRADE ⊕○○○).

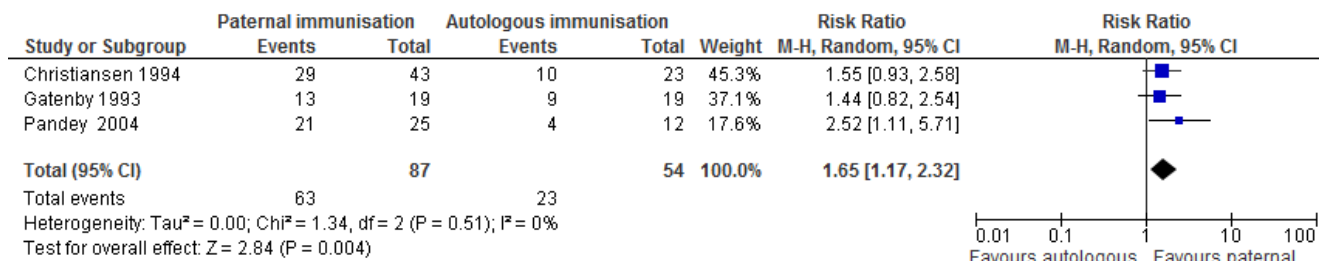
Leukocytimmunisering

Fyra RCT inkluderades, där 110 personer i interventionsgruppen med paternell immunisering jämfördes med autolog immunisering eller exspektans.¹⁵⁻¹⁸ Meta-analys på de tre studier med autolog immunisering som kontroll, ger skattningen RR 1,6 (95% KI 1,17; 3,32), (Fig.5).

Metod med leukocytimmunisering har sedan många år strukits ur behandlingsarsenalen. Dessa studier, även om de var små, ger intryck av att en effekt skulle kunna erhållas med immunisering med paternella leukocyter. Studierna är svårtolkade då antal lyckade graviditeter var ovanligt lågt i kontrollgrupperna.

Inga biverkningar på grund av leukocytimmunisering rapporterades (Table 4).

Fig.5 Meta-analys av paternell vs. autolog immunisering. Utfallsmått levande fött barn.



Slutsats: Det är osäkert huruvida leukocytimmunisering påverkar chanserna till fullgången graviditet jämfört med placebo då studierna har låg kvalitet, är små och är dåligt överförbara. Det vetenskapliga underlaget bedöms som otillräckligt (GRADE ⊕○○○).

Intralipid, Tender-Loving-Care (TLC), Preimplantatorisk genetisk diagnostik

Inga RCT hittades som studerade dessa behandlingar.

Begreppet TLC innebär ökat fokus på det psykologiska stödet, vilket innebär kontinuerliga vårdbesök, utan direkt medicinsk indikation, men med syftet att ge ett stödjande omhändertagande.

Diskussion

I denna systematiska översikt har vi inte funnit något vetenskapligt underlag som stödjer någon form av profylaktisk medicinsk behandling för kvinnor med tre eller flera konsekutiva missfall utan känd orsak. Dessa patienter måste emellertid tas om hand på ett professionellt sätt enligt kunskap och beprövad erfarenhet.

RCOG anger i sin guideline från 2011 att patienter med oförklarliga upprepade missfall har en mycket bra prognos utan medikamentell behandling. Värdet av psykologisk stöttning och upprepade vårdbesök, TLC, i förhållande till graviditetsutfall har inte testats i randomiserade kliniska studier. Det finns dock flera icke-randomiserade studier som tyder på att uppföljning på en specialiserad mottagning för tidig graviditet har en positiv effekt på graviditetsutfallet, men mekanismerna till detta är okända.¹⁹ I en kvalitativ intervju-studie av Muster²⁰ har det visats att patienterna önskar stödjande samtal, praktiska råd om livsstilsfaktorer samt regelbunden ultraljudkontroll av fostertillväxten. I en äldre

prospektiv observationsstudie från Norge²¹ ledde ett strukturerat omhändertagande av kvinnor med upprepade missfall till högre andel fullgångna graviditeter.

Referenser

1. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2004;328(7454):1490.
2. SBU. Statens beredning för medicin och social utvärdering. [Internet] Available from: <http://sbu.se/sv/Evidensbaserad-varld/Faktaruta-1-Studiekvalitet-och-evidensstyrka/>.
3. Dolitzky M, Inbal A, Segal Y, Weiss A, Brenner B, Carp H. A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages. *Fertility and sterility*. 2006;86(2):362-6.
4. Fawzy M, Shokeir T, El-Tatongy M, Warda O, El-Refaiey AA, Mosbah A. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;278(1):33-8.
5. Badawy AM, Khiary M, Sherif LS, Hassan M, Ragab A, Abdelall I. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology. *J Obstet Gynaecol*. 2008;28(3):280-4.
6. Elmahashi MO, Elbareg AM, Essadi FM, Ashur BM, Adam I. Low dose aspirin and low-molecular-weight heparin in the treatment of pregnant Libyan women with recurrent miscarriage. *BMC research notes*. 2014;7:23.
7. El-Zibdeh MY. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2005;97(5):431-4.
8. Kumar A, Begum N, Prasad S, Aggarwal S, Sharma S. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertility and sterility*. 2014;102(5):1357-63.e3.
9. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2141-8.
10. Christiansen OB, Larsen EC, Egerup P, Lunoe L, Egestad L, Nielsen HS. Intravenous immunoglobulin treatment for secondary recurrent miscarriage: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2015;122(4):500-8.
11. Jablonowska B, Selbing A, Palfi M, Ernerudh J, Kjellberg S, Lindton B. Prevention of recurrent spontaneous abortion by intravenous immunoglobulin: a double-blind placebo-controlled study. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1999;14(3):838-41.
12. Perino A, Vassiliadis A, Vucetich A, Colacurci N, Menato G, Cignitti M, et al. Short-term therapy for recurrent abortion using intravenous immunoglobulins: results of a double-blind placebo-controlled Italian study. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1997;12(11):2388-92.
13. Stephenson MD, Kutteh WH, Purkiss S, Librach C, Schultz P, Houlihan E, et al. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2010;25(9):2203-9.
14. Group TGRI. Intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage. The German RSA/IVIG Group. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1994;101(12):1072-7.

15. Christiansen OB, Mathiesen O, Husth M, Lauritsen JG, Grunnet N. Placebo-controlled trial of active immunization with third party leukocytes in recurrent miscarriage. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1994;73(3):261-8.
16. Gatenby PA, Cameron K, Simes RJ, Adelstein S, Bennett MJ, Jansen RP, et al. Treatment of recurrent spontaneous abortion by immunization with paternal lymphocytes: results of a controlled trial. *American journal of reproductive immunology*. 1993;29(2):88-94.
17. Illeni MT, Marelli G, Parazzini F, Acaia B, Bocciolone L, Bontempelli M, et al. Immunotherapy and recurrent abortion: a randomized clinical trial. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1994;9(7):1247-9.
18. Pandey MK, Agrawal S. Induction of MLR-Bf and protection of fetal loss: a current double blind randomized trial of paternal lymphocyte immunization for women with recurrent spontaneous abortion. *Int Immunopharmacol*. 2004;4(2):289-98.
19. RCOG. Green-top Guideline No. 17. 2011 [Internet] Available from: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_17.pdf.
20. 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 (Oxford, England)*. 2011;26(4):873-7.
21. 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(2):140-6.

Författare

Leif Matthiesen, överläkare, docent, Helsingborgs lasarett, Helsingborg
 Emma Råsmark Röpke, ST-läkare, Skånes Universitetssjukhus, Malmö
 Ragnhild Hjertberg, specialistläkare, med. dr., Ultragyn AB, Stockholm
 Margareta Hellgren, professor emerita, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Lennart Blomqvist, överläkare, Södra Älvsborgs Sjukhus, Borås
 Emir Henic, överläkare, med. dr., Skånes Universitetssjukhus RMC, Malmö
 Sujata Lalitkumar, specialistläkare, med. dr., Karolinska
 Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm

Sarah Nejdet Harmir, specialistläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Annika Strandell, överläkare, docent, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Tekla Lind, överläkare, med. dr., Södersjukhuset, Stockholm

Lena George, specialistläkare, med. dr., Sophiahemmet, Stockholm