

HERHAALDE MISKRAAM

Versie 2.0

Verantwoording

NVOG

Inhoudsopgave

<u>Omschrijving van het probleem</u>	1
<u>Analyse van de beschikbare kennis</u>	2
<u>Cytogenetische factoren</u>	2
<u>Endocriene factoren</u>	4
<u>Uteriene factoren</u>	4
<u>Trombofilie</u>	5
<u>Hyperhomocysteinemie</u>	6
<u>Leefgewoonten</u>	6
<u>Herhaalde miskraam zonder oorzaak</u>	7
<u>Minimale vereiste zorg</u>	9
<u>Kernaanbevelingen</u>	11
<u>Literatuur</u>	12
<u>Colofon</u>	13
<u>Referenties</u>	14
<u>Disclaimer</u>	18

Omschrijving van het probleem

Van herhaalde miskraam (vroeger: habituele abortus) wordt gesproken wanneer een vrouw met haar partner(s) twee of meer geobjectiveerde miskramen heeft doorgemaakt. Deze miskramen hoeven niet obligaat opeenvolgend plaatsgevonden te hebben, terwijl een extra-uteriene, mola- en biochemische zwangerschap niet meetellen. Deze richtlijn heeft betrekking op miskramen tot een zwangerschapsduur van 20 weken (bewijskracht D). Bij een vroege miskraam zijn veelal embryonale factoren in het spel, terwijl bij de late miskraam de kans groter is dat maternale factoren een rol spelen. Naar schatting maakt 1% van de vrouwen drie klinisch herkenbare miskramen door. Indien vrouwen met 2 miskramen in de definitie betrokken worden, betreft het ongeveer 3% van de vrouwen met kinderwens¹.

Bij ongeveer de helft van de paren met herhaalde miskraam speelt een onderliggende oorzaak of risicofactor een rol.

Zonder twijfel is de maternale leeftijd de sterkste risicofactor voor het krijgen van een miskraam, waarbij deze kans \pm 9% bedraagt voor vrouwen tussen 20 en 24 jaar, maar oploopt tot >50% voor vrouwen van 42 jaar en zelfs tot 75% voor 45-jarige vrouwen [2]. De invloed van de leeftijdsgebonden voorafkans op het risico om meerdere miskramen door te maken dat hieruit volgt, is evident. Het is dan ook redelijk om bij de vraag of aanvullend onderzoek gedaan moet worden bij een paar met herhaalde miskraam, de maternale leeftijd te betrekken.

In deze richtlijn zullen een aantal risicofactoren aan de orde komen die geassocieerd worden met herhaalde miskraam: cytogenetische, endocriene en uteriene factoren, het antifosfolipidensyndroom en trombofilie, hyperhomocysteinemie en leefgewoonten. Ook zullen de mogelijke therapeutische maatregelen besproken worden.

Op basis van de gegevens die voorhanden zijn omtrent de diagnostische en therapeutische maatregelen zullen aanbevelingen gedaan worden voor de dagelijkse praktijk.

Mogelijke risicofactoren waarvan nog onvoldoende duidelijk is of ze geassocieerd zijn met herhaalde miskraam en die geen consequenties hebben voor de dagelijkse praktijk, zoals bijvoorbeeld HLA-typering en cytokinebepalingen, blijven hier buiten beschouwing.

Analyse van de beschikbare kennis

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Genoemde richtlijn staat sinds 2010 vertaald / samengevat op de site van de AHRQ National Guideline Clearinghouse (NGC)

http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=14571&nbr=007245&string=recurrent+AND+miscarriage

Cytogenetische factoren

Parentale factoren

De prevalentie van een gebalanceerde structurele chromosoomafwijking in de algemene populatie is 0,7% op paarniveau. Na één, twee en drie miskramen stijgt de prevalentie naar respectievelijk 2,2%, 4,8% en 5,2%^{3 4}. In de vorige richtlijn uit 1999 werd geadviseerd karyotypering aan te bieden na twee miskramen. Inmiddels is een meer gedifferentieerd beleid mogelijk waarbij afgezien wordt van karyotypering in een laagrisicogroep: naast het aantal miskramen is de kans op dragerschap van een gebalanceerde structurele chromosoomafwijking mede afhankelijk van de maternale leeftijd waarop de tweede miskraam plaatsvond en het al dan niet optreden van twee of meer miskramen bij ouders, zussen en broers van het paar met herhaalde miskraam⁵ (bewijskrachtniveau B). Het verdient aanbeveling karyotypering te verrichten aan de hand van tabel 1. Dit betekent dat aan alle vrouwen met een leeftijd tot 34 jaar ten tijde van de tweede miskraam (dit geldt ook voor vrouwen met meer miskramen) karyotypering wordt aangeboden. Bij vrouwen met een leeftijd van 34 tot 39 jaar ten tijde van de tweede miskraam dient karyotypering aangeboden te worden aan de hand van het aantal zelf doorgemaakte miskramen en het voorkomen van twee of meer miskramen bij eerstegraads familieleden, dus ouders, broers en/of zussen (tabel 1). Bij vrouwen met een leeftijd van 39 jaar en ouder ten tijde van de tweede miskraam kan van karyotypering worden afgezien, onafhankelijk van het aantal doorgemaakte miskramen.

Indien bij karyotypering dragerschap van een gebalanceerde structurele chromosoomafwijking wordt vastgesteld bij een of beide ouders, is er een indicatie voor verwijzing naar een klinisch geneticus⁶. Tijdens het gesprek met de klinisch geneticus zullen individuele kansen aan de orde komen, en zal prenatale diagnostiek in een volgende zwangerschap worden aangeboden. Bij vastgesteld dragerschap is de kans op een levendgeboren kind met een ongebalanceerde structurele chromosoomafwijking zeer klein. Uit cohortstudies is gebleken dat bij zwangerschappen van dragers van een structurele chromosoomafwijking in slechts vijf gevallen een ongebalanceerd karyotype werd vastgesteld op een totaal van 718 zwangerschappen (0,7%)^{7 8 9}. Alle paren met dragerschap van een gebalanceerde structurele chromosoomafwijking dienen geïnformeerd te worden over de relatief hoge kans op een gezond kind in een volgende zwangerschap: de kans op een levendgeborene in de eerstvolgende zwangerschap bedraagt 60% en loopt op tot 83% bij meer zwangerschappen⁹.

Tabel 1: Kans op dragerschap van een structurele chromosoomafwijking bij paren met twee of meer miskramen na toepassing van multivariate logistische regressie⁵.

maternale leeftijd t.t.v. tweede miskraam (jaren)		HM _{ouders} +		HM _{ouders} -	
		≥3 miskr.	2 miskr.	≥3 miskr.	2 miskr.
< 23	HM _{bz} +	10,2%	7,3%	7,3%	5,2%
	HM _{bz} -	5,7%	4,0%	4,1%	2,8%
23-34	HM _{bz} +	10,0%	7,2%	7,2%	5,1%
	HM _{bz} -	5,7%	4,0%	4,0%	2,8%
34-37	HM _{bz} +	5,8%	4,1%	4,1%	2,9%
	HM _{bz} -	3,2%	2,2%	2,2%	1,6%
37-39	HM _{bz} +	4,0%	2,8%	2,8%	2,0%
	HM _{bz} -	2,2%	1,5%	1,5%	1,1%
≥ 39	HM _{bz} +	1,8%	1,2%	1,3%	0,9%
	HM _{bz} -	1,0%	0,7%	0,7%	0,5%

Grijze arcering: paren met een kans op dragerschap <2.2% incidentie (= incidentie van dragerschap onder paren met slechts één miskraam; karyotypering kan hierbij achterwege worden gelaten).

HM_{bz} = een voorgeschiedenis van ≥ 2 miskramen bij een broer of zus van een van de partners, HM_{ouders} = een voorgeschiedenis van ≥ 2 miskramen bij ouders van een van de partners, ≥ 3 miskr. = een voorgeschiedenis van ≥ 3 miskramen bij het paar. ≥ 2 miskr. = een voorgeschiedenis van ≥ 2 miskramen bij het paar.

Preimplantatie Genetische Diagnostiek (PGD)

IVF met PGD is een behandelmogelijkheid wanneer de man of vrouw drager is van een gebalanceerde structurele chromosoomafwijking¹⁰. De patiënt dient hierover geïnformeerd te worden door de gynaecoloog of klinisch geneticus. In Nederland wordt deze mogelijkheid geboden in het Academisch Ziekenhuis Maastricht, en bestaat in het UMC Utrecht en het UMC Groningen de mogelijkheid tot transport PGD in samenwerking met het AZM. Men dient zich bij paren met herhaalde miskraam te realiseren dat het voor PGD nodig is bij vruchtbare paren IVF toe te passen met de inherente fysieke en psychische belasting, en de relatief lage kans op zwangerschap na IVF¹¹. Bij paren waarvan een van beiden drager is van een translocatie rapporteerde het ESHRE-Consortium zwangerschapskansen tussen 11-19% per eicelpunctie¹². Deze relatief lage cijfers zijn deels te verklaren door het geringe aantal embryo's dat beschikbaar is voor terugplaatsing na toepassing van PGD bij deze indicatie. Er zijn geen uitkomsten bekend van RCT's die de effectiviteit van PGD bij paren met herhaalde miskraam vaststellen. Vooral dragerparen die al veel zwangerschappen in een miskraam hebben zien eindigen of een ongewenste subfertiliteit hebben zullen IVF-PGD overwegen.

Preimplantatie Genetische Screening (PGS)

Een mogelijke rol voor IVF in combinatie met PGS is in de afgelopen jaren geopperd bij paren met herhaalde miskraam. Bij PGS worden embryo's onderzocht op een aantal chromosoomafwijkingen. Anders dan bij IVF-PGD is bij het toepassen van IVF-PGS geen sprake van een chromosoomafwijking bij een van de ouders. Het toepassen van IVF-PGS zou de kans op implantatie van een chromosomaal normaal embryo verhogen. IVF-PGS wordt in centra buiten Nederland toegepast bij paren met herhaalde miskraam, maar niet in Nederland. IVF-PGS is een dure, invasieve techniek hetgeen men zich dient te realiseren bij toepassing bij vruchtbare paren, zoals paren met herhaalde miskraam. Verder is de betrouwbaarheid beperkt door het fenomeen van chromosomaal 'mosaïcisme'¹³.

Er zijn geen RCT's gepubliceerd die de kans op een doorgaande zwangerschap met en zonder IVF-PGS vergelijken bij paren met herhaalde miskraam¹⁴. Momenteel zijn er weinig data beschikbaar over IVF-PGS vanwege herhaalde miskraam en de data die er zijn wijzen op betrekkelijk lage zwangerschapscijfers (19% per eicelpunctie / 27% per embryotransfer)¹². Indien IVF-PGS wordt toegepast bij jonge vrouwen met herhaalde miskraam, blijkt dat 40-60% van de embryo's aneuploidie vertoont^{13 14 15}. Omdat vrouwen met herhaalde miskraam, afhankelijk van de leeftijd van de vrouw, een hoge kans hebben dat een volgende

graviditeit een doorgaande zwangerschap betreft, biedt IVF-PGS momenteel geen toegevoegde waarde bij de behandeling van de herhaalde miskraam.

Foetale factoren

Chromosoomafwijkingen van het zwangerschapsproduct kunnen worden vastgesteld bij ten minste de helft van de vroege miskramen^{4 16}. Het betreft vooral numerieke chromosoomafwijkingen (86%) zoals trisomie, polyploidie en monosomie X, en daarnaast structurele chromosoomafwijkingen (6%) en andere afwijkingen zoals mosaïcisme (8%).

De frequentie en onderverdeling van cytogenetisch afwijkend miskraamweefsel van paren met herhaalde miskraam verschilt niet van die van een ongeselecteerde populatie met een sporadische miskraam¹⁷ (bewijskrachtniveau C). Omdat numerieke chromosoomafwijkingen die in een zwangerschapsproduct geconstateerd worden na een miskraam geen verhoogd herhalingsrisico hebben, voegt het karyotyperen van het zwangerschapsproduct niets toe aan het achterhalen van onderliggende factoren van een miskraam en is het bovendien zonder therapeutische consequenties.

Endocriene factoren

Corpusluteuminsufficiëntie

Er is geen consensus over de vraag of er een causale relatie bestaat tussen luteale insufficiëntie en herhaalde miskraam. De lage progesteronwaarden die gevonden worden in zwangerschappen die eindigen in een miskraam zijn waarschijnlijk het gevolg van de al afwijkende zwangerschap, en niet de oorzaak ervan. Er zijn aanwijzingen dat bij vrouwen met een herhaalde miskraam na toediening van progesteron minder miskramen optreden vergeleken met toediening van een placebo of geen behandeling (OR 0,39, 95%-BI 0,17-0,91). Deze trials zijn echter van onvoldoende omvang en stammen uit een tijd waarin niet volgens de huidige norm gerandomiseerd werd, zodat de bevindingen in grotere groepen vrouwen bevestigd dienen te worden¹⁸ (bewijskrachtniveau B). Er is onderzoek verricht naar de vraag of bij vrouwen met een herhaalde miskraam na toediening van hCG het risico op een miskraam afneemt vergeleken met toediening van een placebo of geen behandeling. Uit een analyse van vier gerandomiseerde trials leek hCG-toediening de kans op miskraam te verkleinen (OR 0,26, 95%-BI 0,14-0,52), maar deze conclusie is vooral gebaseerd op de resultaten van twee methodologisch zwakke studies¹⁹ (bewijskrachtniveau B). De twee methodologisch betere studies toonden geen verschil in miskraamrisico. Concluderend is er momenteel bij een zwangerschap na een herhaalde miskraam onvoldoende bewijs om behandeling met progesteron of hCG te rechtvaardigen.

Schildklierafwijkingen

De prevalentie van schildklierafwijkingen bij vrouwen met een herhaalde miskraam is laag (1-2%)^{20 21} (bewijskrachtniveau C). Schildklierafwijkingen komen niet vaker voor bij vrouwen met een herhaalde miskraam dan in de algemene populatie²² (bewijskrachtniveau C). Onderzoek naar de schildklierfunctie vanwege een herhaalde miskraam is niet geïndiceerd.

In casecontrol-studies is een verhoogd risico op herhaalde miskraam gevonden bij vrouwen met schildklierautoantilichamen²³ (bewijskrachtniveau B), maar het is onduidelijk of er een causale relatie bestaat. Er zijn geen prospectief gerandomiseerde trials verricht waarin de waarde van behandeling met levothyroxine van vrouwen met autoantilichamen én herhaalde miskramen is aangetoond. Bij bekende autoantilichamen zonder schildklierdysfunctie is behandeling met levothyroxine niet geïndiceerd.

Diabetes mellitus

De prevalentie van diabetes mellitus bij vrouwen met een herhaalde miskraam is laag (<1%)^{24 25} (bewijskrachtniveau C). Het is aangetoond dat vrouwen met diabetes mellitus en hoge HbA1c-spiegels in het eerste trimester een verhoogd risico op miskramen hebben^{26 27} (bewijskrachtniveau B), en dat het risico bij goed ingestelde patiënten niet verhoogd is²⁷. Screening voor diabetes mellitus bij asymptomatische vrouwen vanwege een herhaalde miskraam is niet geïndiceerd. De rol van overgewicht wordt besproken in paragraaf [Leefgewoonten](#).

Uteriene factoren

De prevalentie van congenitale uterusanomalieën (zoals uterus septus, uterus bicornis en uterus arcuatus) in de algemene populatie is niet bekend. Verschillen in gebruikte diagnostische methoden en in classificatie van afwijkingen leiden tot verschillende cijfers. Vergelijkend onderzoek tussen vrouwen met een herhaalde miskraam en een controlegroep laat meer congenitale uterusanomalieën zien in de eerste groep^{28 29} (bewijskrachtniveau B). Met name de uterus septus wordt geassocieerd met vroege miskramen³⁰

(bewijskrachtniveau B). Verondersteld wordt dat implantatie op een minder gevasculariseerde plaats zoals een septum vaker leidt tot een miskraam. Er zijn geen gerandomiseerde studies met een niet-behandelde controlegroep die de waarde van chirurgische correctie van uterusanomalieën bij vrouwen met een herhaalde miskraam bewijzen. Het wordt derhalve aanbevolen deze behandeling achterwege te laten. Mogelijke complicaties van hysteroscopische chirurgie zijn perforatie van de uterus, intra-uteriene synechiae en een uterusruptuur in een volgende zwangerschap. Septumresectie dient alleen in een gerandomiseerde trial plaats te vinden.

De associatie tussen verworven uterusafwijkingen (zoals myomen) en herhaalde miskraam is onduidelijk. Retrospectieve cohortstudies suggereren een verminderde implantatiekans en een verhoogd miskraamrisico bij IVF-patiënten met submucosale myomen³¹ (bewijskrachtniveau C), maar er is geen associatie met een herhaalde miskraam aangetoond. Er zijn geen gerandomiseerde studies over de invloed van myomectomie in relatie tot de kans op herhaalde miskraam.

Trombofilie

De term trombofilie wordt gebruikt om een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie door aanwezigheid van verworven of erfelijke risicofactoren in het bloed aan te duiden. Het antifosfolipidensyndroom is een verworven stollingsafwijking. Daarnaast bestaan er erfelijke trombofiliefactoren. Bij beide bestaat een relatie met herhaalde miskraam.

Antifosfolipidensyndroom

Het antifosfolipidensyndroom wordt gekenmerkt door herhaalde miskraam, zwangerschapsgerelateerde morbiditeit (pre-eclampsie en groeiretardatie), en/of veneuze of arteriële trombose in combinatie met de aanwezigheid van lupusanticoagulans (LAC) of antistoffen tegen cardiolipine (ACA, IgG en IgM). Om de diagnose antifosfolipidensyndroom te stellen verdient het aanbeveling de eerste bepaling ten minste 12 weken na het optreden van de laatste miskraam uit te voeren en de laboratoriumafwijkingen na ten minste 12 weken te bevestigen³². Deze periode van tweemaal 12 weken wordt gehanteerd om kruisreactie met passagère antistoffen ten gevolge van zwangerschap en infectie te vermijden.

Bij vrouwen met herhaalde miskraam als gevolg van het antifosfolipidensyndroom heeft gerandomiseerd onderzoek aangetoond dat anticoagulante behandeling waarschijnlijk zinvol is. Over de duur en het type behandeling bestaat nog onduidelijkheid. De combinatie van een lage dosis aspirine met een lage dosis ongefractioneerde heparine tweemaal daags verbeterde de kans op een levend kind aanmerkelijk ten opzichte van behandeling met aspirine alleen. Onderzoek toonde een verbetering van deze prognose van 41% naar 72% met de gecombineerde behandeling bij vrouwen met ten minste drie opeenvolgende miskramen³³ (bewijskrachtniveau B). In een tweede gerandomiseerde studie waarin laag-moleculairgewicht-heparine (LMWH) werd gebruikt kon echter geen gunstig effect van de combinatie aspirine en LMWH worden aangetoond, en was de prognose zowel bij de combinatiebehandeling als in de aspirinearm goed (respectievelijk 72% en 78%)³⁴ (bewijskrachtniveau B). Of ongefractioneerde heparine of LMWH wordt voorgeschreven bleek in een studie met een beperkt aantal patiënten geen verschil te maken³⁵ (bewijskrachtniveau B). Meer placebogecontroleerd onderzoek, vooral naar de plaats van monotherapie met aspirine in de behandeling van het antifosfolipidensyndroom is gewenst³⁶. Een retrospectieve analyse toonde mogelijk voordeel van het reeds preconceptieel starten van aspirine³⁷.

We adviseren om bij vrouwen met herhaalde miskraam en antifosfolipidensyndroom het schema van Rai te volgen³³, maar dan met LMWH in plaats van tweemaal daags heparine³⁸.

- *Advies anticoagulantia bij paren met herhaalde miskraam en antifosfolipidensyndroom (bewijskrachtniveau B)*

Aspirine 75-80 mg 1 x dd start preconceptieel tot 36 weken amenorroeduur in combinatie met een profylactische dosis LMWH s.c. 1 x dd vanaf positieve hartactie bij een zo vroeg mogelijke termijn tot aan de bevalling lijkt zinvol. Ten behoeve van classificatie en behandeling van het antifosfolipidensyndroom is overleg met een ter zake kundige internist aan te bevelen teneinde een goed lokaal protocol te verkrijgen.

Erfelijke trombofiliefactoren

Erfelijke trombofiliefactoren betreffen familiair voorkomende deficiënties van de natuurlijke stollingsremmende eiwitten, namelijk antitrombine III, C en S, APC-resistentie (meestal veroorzaakt door de factor V Leidenmutatie), de protrombine 20210G/A-mutatie (stollingsfactor II), en een hoge plasmaconcentratie van stollingsfactor VIII. Vrouwen met erfelijke trombofilie hebben een hogere kans op miskramen dan vrouwelijke familieleden zonder erfelijke trombofilie^{39 40} (bewijskrachtniveau C).

De beschikbare patiëntcontroleonderzoeken werden samengevat in een meta-analyse, die de relatie tussen miskramen en erfelijke trombofilie apart bekeek voor type trombofiliedefect, sporadische versus herhaalde miskraam, en intra-uteriene vruchtdood ⁴¹ (bewijskrachtniveau B). Het relatieve risico op trombofilie lijkt toe te

nemen met de 'ernst' van de zwangerschapsuitkomst: het risico is hoger bij herhaalde miskraam en intra-uteriene vruchtdood dan bij sporadische vroege miskramen⁴². Routinematige bepaling van erfelijke trombofiliefactoren (antitrombine III, proteïne C, proteïne S, F V Leiden, factor II, factor VIII) alleen op de indicatie herhaalde miskraam heeft geen consequenties. Er bestaat nog onvoldoende bewijs om anticoagulante behandeling bij erfelijke trombofiliefactoren te rechtvaardigen ter voorkoming van een nieuwe miskraam⁴³. Er zijn momenteel RCT's gaande die hierop antwoord kunnen geven. Zowel aspirine als LMWH wordt als veilig beschouwd voor de foetus, maar het kan bij de vrouw bloedingen versterken, gastro-intestinale klachten geven (aspirine), allergische reacties op de injectieplaats (LMWH) en meer zeldzaam heparine-geïnduceerde trombocytopenie (LMWH) veroorzaken³⁸.

Trombofilie screening wordt door ons aanbevolen in twee groepen:

- vrouwen met herhaalde miskraam die tevens een veneuze trombo-embolie in de voorgeschiedenis hebben,
- vrouwen met herhaalde miskraam met een eerstegraads familielid met trombofilie dat daadwerkelijk een veneuze trombo-embolie heeft doorgemaakt.

Indien trombofilie wordt vastgesteld kunnen anticoagulantia in het kraambed gedurende 6 weken post partum worden overwogen. We adviseren hierbij de NVOG-Richtlijn Diep veneuze trombose, longembolie en zwangerschap te volgen⁴⁴ en/of met een terzake kundige internist te overleggen. Patiënten zonder herhaalde miskraam maar met andere indicaties voor anticoagulantia vallen niet onder deze richtlijn⁴⁴.

• *Advies diagnostiek en therapie erfelijke trombofiliefactoren (bewijskrachtniveau B/C)*

Bepaling van erfelijke trombofiliefactoren (antitrombine III, proteïne C, proteïne S, F V Leiden, factor II, factor VIII) dient alleen plaats te vinden bij veneuze trombo-embolie in de voorgeschiedenis en/of bekend trombofiliedefect in eerstegraads familie in combinatie met veneuze trombo-embolie bij een van die dragers. Er bestaat nog onvoldoende bewijs om anticoagulante behandeling te rechtvaardigen bij erfelijke trombofiliefactoren die zijn vastgesteld na herhaalde miskraam.

Hyperhomocysteinemie

Sinds begin jaren negentig is een associatie gelegd tussen een milde maternale hyperhomocysteinemie en een 2-4x verhoogd risico op herhaalde miskraam^{45 46}. Een verklaring hiervoor is dat een verhoogde homocysteïneconcentratie een verstoring geeft van de vaatontwikkeling van de placenta⁴⁷. De milde maternale hyperhomocysteinemie wordt veelal veroorzaakt door een lage inname van het vitamine foliumzuur al dan niet in combinatie met de cofactor vitamine B12^{46 48 49}. Ook is dragerschap van een functioneel polymorfisme in het foliumzuurenzym MTHFR C677T, dat bij 6-10% van de Nederlandse bevolking voorkomt, een onafhankelijke maar geringe risicofactor op herhaalde miskraam. Het feit dat niet in alle studies een significante associatie wordt aangetoond tussen een maternale hyperhomocysteinemie en het voorkomen van herhaalde miskraam heeft te maken met de verschillen tussen de populaties die zijn bestudeerd, en de opzet van de studies.

Op basis van de literatuur wordt bij een voorgeschiedenis van herhaalde miskraam het volgende geadviseerd^{50 51 52}:

• *Advies diagnostiek hyperhomocysteinemie (bewijskrachtniveau C/D)*

- Bepalen van (niet-nuchter) totaal homocysteïnegehalte ten minste 3 maanden na de zwangerschap.
- Bij een afwijkende waarde serumfoliumzuur, vitamine B6- en vitamine B12-concentraties bepalen.
- Op basis van deze uitslagen vitaminsuppletie adviseren en na 6 weken suppletie totaal homocysteïnegehalte controleren.
- Pas na normalisatie van totaal homocysteïnegehalte zwangerschap nastreven.
- Bij afwijkende waarden vitaminsuppletie preconceptioneel en gedurende de gehele zwangerschap en kraambed continueren.
- Periconceptioneel foliumzuur 0,4-0,5 mg adviseren voor alle patiënten, conform landelijk advies⁵².

Leefgewoonten

Enkele reviews schenken aandacht aan de rol van leefgewoonten in relatie tot miskramen^{53 54}. Alhoewel de rol bij herhaalde miskraam waarschijnlijk klein is, worden een aantal risicofactoren genoemd. Zo lijkt de kans op een miskraam verhoogd bij obesitas, overmatig koffie- en alcoholgebruik en het gebruik van medicatie zoals NSAID's. Sociale klasse en beroep beïnvloeden de kans op miskramen ook, met het grootste risico bij vrouwen die veel fysieke of psychische stress ervaren. Recent onderzoek toont de relatie aan tussen roken en miskraam, respectievelijk herhaalde miskraam: Vergeleken met niet-roken is het risico op een miskraam

verhoogd bij passief roken (OR 1,67; CI 1,17-2,38) en actief roken (OR 2,11; CI 1,36-3,27).⁵⁵ (bewijskrachtniveau B). Vergeleken met niet-roken is ook het risico op herhaalde miskraam verhoogd bij actief roken (OR 2,1; CI 1,1-4,1) [56]. Een verhoogde BMI (25-30 kg/m²) heeft een relatie met (herhaalde) miskraam^{57 58} (bewijskrachtniveau B). Van belang is dat leefstijlfactoren de gevoeligheid voor andere negatieve factoren kunnen verhogen. Toxische stoffen vanuit de omgeving lijken voor een zeer klein gedeelte verantwoordelijk voor miskramen⁵⁹. Concluderend lijkt een gezonde leefstijl met een gezonde voeding tijdens de fase van conceptie en organogenese een goed advies. Afvallen bij overgewicht is om meerdere redenen een dwingend advies.

Een recente Cochrane-analyse toonde aan dat er geen effect is van het gebruik van (multi)vitaminen op het (sporadische) miskraamrisico [60].

- *Advies ten aanzien van leefgewoonten (bewijskrachtniveau B/C)*
- Afvallen (bij verhoogde BMI).
- Roken staken.
- Gezonde voeding.
- Vitaminen intake niet zinvol.

Herhaalde miskraam zonder oorzaak

Bij ten minste de helft van de paren met herhaalde miskraam levert de diagnostiek geen onderliggende oorzaak op en luidt de uiteindelijke diagnose: onverklaarde herhaalde miskraam, of herhaalde miskraam e.c.i.⁶¹. Veelal wordt de behandelaar hierbij bekropen door het machteloze gevoel met lege handen te staan en niet te kunnen voldoen aan de verwachtingen van de patiënt en haar partner. Er zijn voor deze patiëntengroep geen bewezen effectieve behandelingen bekend vanuit gerandomiseerd onderzoek. Als therapeutische maatregel rest slechts 'tender loving care', waarmee in 85% een succesvolle afloop van de zwangerschap beschreven wordt⁶². Geadviseerd wordt om nieuwe behandelingen bij deze patiëntengroep alleen in gerandomiseerd-onderzoeksverband uit te voeren⁵⁴. In het verleden zijn bij vrouwen met onverklaarde herhaalde miskraam diverse behandelingen toegepast om de zwangerschapscijfer te verbeteren. Van immunotherapie is inmiddels gebleken dat die de prognose niet verbetert⁶³. Ook bestaat er onvoldoende bewijs om behandeling met progesteron of hCG te rechtvaardigen^{18 19}. Hetzelfde geldt voor behandeling met lage doseringen insuline, terwijl evenmin voor toediening van aspirine een indicatie bestaat bij gebrek aan gedegen onderzoeksresultaten vanuit RCT's. Veel verstandiger is het om de over het algemeen gunstige prognose met de patiënt te bespreken. Gegevens uit een groot Engelse cohortonderzoek laten zien dat de kans op een doorgaande zwangerschap gemiddeld 75% bedraagt⁶⁴. Ook levert dit onderzoek inzicht in de succeskans op basis van maternale leeftijd en het aantal voorafgaande miskramen (tabel 2). Het verdient aanbeveling om samen met de patiënt deze tabel te bekijken en een inschatting te maken van haar individuele kans op succes bij een volgende zwangerschap. De psychosociale begeleiding verdient extra aandacht en verwijzing van het paar naar een Early Pregnancy Unit (EPU) of herhaalde miskraam spreekuur voor preconceptionele diagnostiek en advies en participatie in lopend onderzoek verdient aanbeveling. Uit ervaringen in het Verenigd Koninkrijk en Scandinavië blijkt dat na het opzetten van een EPU het aantal herhaalconsulten en ziekenhuisopnamen daalt^{65 66 67}.

Tabel 2: Succeskans in de volgende zwangerschap naar maternale leeftijd en voorgeschiedenis⁶⁴

maternale leeftijd (jr)	aantal eerdere miskramen			
	2	3	4	5
20	92 (86-98)	90 (83-97)	88 (79-96)	85 (74-96)
25	89 (82-95)	86 (79-93)	82 (75-91)	79 (68-90)
30	84 (77-90)	80 (74-86)	76 (69-83)	71 (61-81)
35	77 (69-85)	73 (66-80)	68 (60-75)	62 (51-74)
40	69 (57-82)	64 (52-76)	58 (45-71)	52 (37-67)
45	60 (41-79)	54 (35-72)	48 (29-67)	42 (22-62)

Indien een vrouw met voorafgaande miskramen opnieuw zwanger is, stijgt de kans op succes met het voortschrijden van deze nieuwe zwangerschap (tabel 3). Het is daarom redelijk in het kader van zowel de tender loving care, maar ook om de prognose scherp te stellen, in de jonge nieuwe zwangerschap frequent echoscopisch onderzoek, bijvoorbeeld tweewekelijks, aan te bieden.

Tabel 3: Kans op succes en op miskraam naar zwangerschapsduur bij echoscopisch aangetoonde vitale zwangerschap [61]

zwangerschapsduur (wk)	Succeskans (%)	kans miskraam (%)
6	78	22
8	98	2
10	99,4	0,6

• *Advies bij herhaalde miskraam zonder oorzaak (bewijskrachtniveau C)*

De eigentijdse vertaling van tender loving care bij de begeleiding van vrouwen met onverklaarde herhaalde miskraam zou kunnen bestaan uit de volgende adviezen: stoppen met roken, extra aandacht in de vorm van vroege echoscopie, en preconceptioneel foliumzuurinname. De psychosociale begeleiding verdient extra aandacht en verwijzing van het paar naar een Early Pregnancy Unit voor preconceptionele diagnostiek en advies en participatie in lopend onderzoek verdient aanbeveling.

Een herhaalde miskraam spreekuur is aanwezig in het:

- Academisch Medisch Centrum, Amsterdam (Early Pregnancy Unit), contactpersoon Dr M Goddijn, Postbus 22660, H4-205, 1105 AZ Amsterdam, tel nr 020-5663654.
- Academisch Ziekenhuis Maastricht, contactpersoon Dr LLH Peeters, P.Debyelaan 25, 6229 HX Maastricht, tel nr 043-3876543.
- Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, contactpersoon Dr FM van Dunné, Postbus 2060, 3000 CB Rotterdam, tel 010-4633596 (polikliniek)/ 010-4636109.
- Leids Universitair Medisch Centrum, contactpersoon Prof dr FM Helmerhorst, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden. Werkadres voor patiënten LUMC H3, tel 071-5265262, voor professionals tel 071-5262871 of Dr K.W.M. Bloemenkamp, afdeling Verloskunde LUMC, tel 071-5263360
- Universitair Medisch Centrum St Radboud, G. Grooteplein 10, 6525 GA Nijmegen, contactpersonen Dr MEA Spaanderman of Prof dr JAM Kremer (beiden tel nr 024-2614788)
- Universitair Medisch Centrum, Utrecht (Early Pregnancy Unit), contactpersoon Dr M Kortman, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, tel 030-2507524.

Minimale vereiste zorg

Tabel 4: Advies diagnostiek bij paren met herhaalde miskraam

	doen	niet doen	bewijskrachtniveau
karyotyperen man en vrouw			
• vrouw <34 jaar t.t.v. 2 ^e miskraam (ongeacht aantal miskramen)	X		B
• vrouw 34-39 jaar t.t.v. 2 ^e miskraam	Afhankelijk Familie-anamnese en aantal miskramen (tabel 1)		
• vrouw ≥ 39 jaar t.t.v. 2 ^e miskraam (ongeacht aantal miskramen)		X	
karyotyperen conceptus		X	C
progesteron in luteale fase		X	B
schildklierfunctie		X	C
glucose		X	C
LAC, ACA IgG en IgM	X		B
AT III, proteïne C proteïne S, F V-Leiden, factor II en VIII		X*	B
random homocysteïne	X		B
BMI vaststellen	X		B
Leefgewoonten vaststellen (roken/alcohol/koffie)	X		B

* Diagnostiek naar trombofiliefactoren dient wel plaats te vinden bij veneuze trombo-embolie in de voorgeschiedenis en een eerstegraads familielid met bekend trombofiliedefect én veneuze trombo-embolie.

Tabel 5: Advies therapie bij paren met herhaalde miskraam

	doen	niet doen	bewijskrachtniveau
PGS		X	geen RCT's
PGD (indicatie structurele chromosoomafwijking bij man of vrouw)	?*		geen RCT's
progesteron of hCG		X	B
corrigeren uterusanomalie		X	geen RCT's
anticoagulante behandeling (indicatie antifosfolipidensyndroom)	X**		B
anticoagulante behandeling (indicatie erfelijke trombofiliefactor)		X	B
advies afvallen (bij verhoogde BMI)	X		B
Roken staken	X		B
Gezonde voeding	X		C
prognose volgende zwangerschap berekenen (indicatie e.c.i.)	X		B

* PGD kan overwogen worden bij vastgesteld dragerschap van een structurele chromosoomafwijking bij de man of vrouw. Het besluit tot PGD zal mede afhankelijk zijn van andere factoren, zoals het aantal doorgemaakte miskramen, het type chromosoomafwijking en bijkomende ongewenste subfertiliteit. Overleg met het PGD-team in Maastricht is mogelijk. De medisch coördinator van de PGD werkgroep is dr C de Die-Smulders (043- 387 78 55). Schriftelijke aanmeldingen kunnen gericht worden aan

- Dr C de Die-Smulders, Afdeling Klinische Genetica, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht.

Patiënten kunnen voor PGD ook verwezen worden naar de twee transportklinieken, UMCU (Dr GMCL Page-Christiaens, 030-2504844) en UMCG (Prof Dr JA Land, 050-3613086).

** Zie advies [trombofilie, antifosfolipidensyndroom](#).

Kernaanbevelingen

1. Diagnostiek bij herhaalde miskraam dient plaats te vinden als er een aangetoond nut is van de verrichte bepalingen, resulterend in behandeling of het kunnen vaststellen van een prognose in een volgende zwangerschap (tabel 4).
2. Behandeling bij herhaalde miskraam dient alleen plaats te vinden als er een aangetoonde oorzaak is én de effectiviteit van de behandeling is bewezen (tabel 5).
3. Als er geen oorzaak voor een herhaalde miskraam wordt gevonden is de kans op een succesvol verlopende zwangerschap gemiddeld 75%, en dient 'behandeling' gericht te zijn op begeleiding in het eerste trimester van een volgende graviditeit. Tender loving care geniet de voorkeur boven het toepassen van niet onderzochte of aangetoonde niet-effectieve behandelingen.

Literatuur

NHG Standaard Miskraam 2004 (2e herziening): Flikweert S, Wieringa-de Waard M, Meijer LJ, De Jonge A, Van Balen JAM
Huisarts Wet 2004;47: 47-55

Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage. London: RCOG, 2003 (Guideline no 17).

American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of recurrent early pregnancy loss. Int J Gynaecol Obstet 2001;78:179-90.

Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. Hum Reprod 2006;21:2216-22.

Colofon

© 2007 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie Deze richtlijn, ontwikkeld door de Commissie Richtlijnen NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de NVOG, is vastgesteld in de 591ste ledenvergadering d.d. 8 juni 2007 te Maastricht. Deze richtlijn is samengesteld door een werkgroep bestaande uit dr. W.M. Ankum, dr. J.J.H.M. Erwich, prof dr J.P.M. Geraedts, dr. M. Goddijn, prof. dr. J.A. Land, prof. dr. N.S. Macklon, dr. S.M. Middeldorp en prof. dr. E.A.P. Steegers onder voorzitterschap van dr. W.M. Ankum en dr. M. Goddijn.

NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteerd afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid van een richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening. Dagtekening 6 juni 2007

NVOG
Postbus 20075
3502 LB Utrecht
www.nvog.nl

Referenties

1 - Regan L

Regan L, Rai R. epidemiology and the medical causes of miscarriage. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2000; 14: 839-54.

2 - Nybo-Andersen AM

Nybo-Andersen AM, Wohlfahrt J, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ 2000; 320: 1708-12.

3 - Hook EB

Hook EB, Healy NP, Willey AM. How much difference does chromosome banding make? Adjustments in prevalence and mutation rates of human structural cytogenetic abnormalities. Ann Hum Genet 1989; 53: 237-42.

4 - De Braekeleer M

De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. Hum Reprod 1990; 5: 519-28.

5 - Franssen MTM

Franssen MTM, Korevaar JC, Veen F van der, Leschot NJ, Bossuyt PMM, Knegt AC, Gerssen-Schoorl KBJ, Wouters CH, Hansson KBM, Hochstenbach R, Madan K, Veen F van der, Goddijn M. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: a case-control study. BMJ 2005; 331: 137-41.

6 - Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica

Overeenkomst Klinische Genetica in Nederland anno 1996; indicaties en machtigingen. Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica i.o. Zorgverzekeraars Nederland 1995.

7 - Sugiura-Ogasawara M

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: 367-73.

8 - Carp H

Carp H, Feldman B, Oelsner G, Schiff E. Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage. Fertil Steril 2004; 81: 1296-301.

9 - Franssen MT

Franssen MT, Korevaar JC, Veen F van der, Leschot NJ, Bossuyt PM, Goddijn M. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: an index-control study. BMJ 2006; 332: 759-63.

10 - Thornhill AR

Thornhill AR, Die-Smulders CE de, Geraedts JP, Harper JC, Harton GL, Lavery SA, Moutou C, Robinson MD, Schmutzler AG, Scriven PN, Sermon KD, Wilton L. ESHRE PGD Consortium Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS). Hum Reprod 2005; 20: 35-48.

11 - Die-Smulders CEM de

Die-Smulders CEM de, Land JA, Dreesen JCFM, Coonen E, Evers JLH, Geraedts JPM. Resultaten van 10 jaar preimplantatiegenetische diagnostiek in Nederland. Ned T Geneesk 2004; 148: 2491-5.

12 - Harper JC

Harper JC, Boelart K, Geraedts JPM, Harton G, Kearns WG, Moutou C, Muntjewerff N, Repping S, SenGupta S, Scriven PN, Traeger-Synodis J, Vesela K, Wilton L, Sermon KD. ESHRE PGD Consortium data collection V: Cycles from January to December 2002 with pregnancy follow-up to October 2003. Hum Reprod 2006; 21: 3-21.

13 - Baart EB

Baart EB, Martini E, Berg I van den, Macklon NS, Galjaard RJ, Fauser BC, Van Opstal D. Preimplantation genetic screening reveals a high incidence of aneuploidy and mosaicism in embryos from young women undergoing IVF. Hum Reprod 2006; 21: 223-33.

14 - Twisk M

Twisk M, Mastenbroek S, Wely M van, Heineman MJ, Veen F van der, Repping S. Preimplantation genetic screening for abnormal number of chromosomes (aneuploidies) in in-vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. The Cochrane Library 2006, Issue 1.

15 - Platteau P

Platteau P, Staessen C, Michiels At, Steirteghem A van, Liebaers I, Devroey P. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in patients with unexplained recurrent miscarriages. Fertil Steril 2005; 83: 393-7.

16 - Goddijn M

Goddijn M, Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2000; 14: 855-65.

17 - Stephenson MD

Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. Hum Reprod 2002;17: 446-51.

18 - [Oates-Whitehead RM](#)

Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JAK. Progestogen for preventing miscarriage (Cochrane review). In: The Cochrane Library, issue 4, 2004. Chichester: Wiley, 2004.

19 - [Scott JR](#)

Scott JR, Pattison N. Human chorionic gonadotrophin for recurrent miscarriage (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, issue 4, 2004. Chichester: Wiley, 2004.

20 - [Li TC](#)

Li TC, Spuijbroek MDEH, Tuckerman E, Anstie B, Loxley M, Laird S. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. Br J Obstet Gynaecol 2000; 107: 1471-9.

21 - [Clifford K](#)

Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. Hum Reprod 1994; 9: 1328-32.

22 - [Kutteh WH](#)

Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott RT. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. Fertil Steril 1999; 71: 843-8.

23 - [Poppe K](#)

Poppe K, Glinooer D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. Hum Reprod Update 2003; 9: 149-61.

24 - [Clifford K](#)

Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. Hum Reprod 1994; 9: 1328-32.

25 - [Stray-Pedersen B](#)

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: 140-6.

26 - [Hanson U](#)

Hanson U, Persson B, Thunell S. Relationship between haemoglobin A1c in early Type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden. Diabetologia 1990; 33: 100-4.

27 - [Mills JL](#)

Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M, Aarons JH, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. N Engl J Med 1988; 319 (25): 1617-23.

28 - [Valli E](#)

Valli E, Zupi E, Marconi D, Vaquero E, Giovannini P, Lazzarin N, Romanini C. Hysteroscopic findings in 344 women with recurrent spontaneous abortion. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2001; 8: 398-401.

29 - [Salim R](#)

Salim R, Woelfer B, Backos M, Regan L, Jurkovic D. Reproducibility of three-dimension ultrasound diagnosis of congenital uterine anomalies. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21: 578-82.

30 - [Woelfer B](#)

Woelfer B, Salim R, Banerjee S, Elson J, Regan L, Jurkovic D. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening. Obstet Gynecol 2001; 98: 1099-1103.

31 - [Bajekal N](#)

Bajekal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. Hum Reprod Update 2000; 6: 614-20.

32 - [Miyakis S](#)

Miyakis S, Lockshin MD, et al. International consensus statement of an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemos 2006; 4: 295-306.

33 - [Rai RS](#)

Rai RS, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). BMJ 1997; 314: 253-7.

34 - [Farquharson RG](#)

Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. Obstet Gynecol 2002; 100: 408-13.

35 - [Noble LS](#)

Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. Fertil Steril 2005; 83: 684-90.

36 - [Empson M](#)

Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus

anticoagulant. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (2).

37 - Carmona F

Carmona F, Font J, Azulay M, Creus M, Fabregues F, Cervera R, Puerto B, Balasch J. Risk factors associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: a multivariate analysis. Am J Reprod Immunol 2001; 46: 274-9.

38 - Bates S

Bates S, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126 (Suppl): 627S-44S.

39 - Egeberg O

Egeberg O. Inherited antithrombin III deficiency causing thrombophilia. Thromb Diath Haemorrh 1965; 13: 516-30.

40 - Sanson BJ

Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Girolami, et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women. Thromb Haemost 1996; 75 (3): 387-8.

41 - Rey E

Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. Lancet 2003; Mar 15; 361: 901-8.

42 - Middeldorp S

Middeldorp S, Goddijn M. Herhaalde miskramen en trombofilie. Ned T Geneesknd 2006; 150: 189-93.

43 - DiNisio M

DiNisio M, Peters LW, Middeldorp S. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; (2).

44 - NVOG

NVOG-Richtlijn Diep veneuze trombose, longembolie en zwangerschap [51]. Utrecht: NVOG, 2003.

45 - Steeegers-Theunissen RPM

Steeegers-Theunissen RPM, Boers GHJ, Trijbels JMF, Eskes TKAB. Hyperhomocysteinaemia and recurrent spontaneous abortion or abruptio placentae. Lancet 1992; 339: 1122-3.

46 - Wouters MGAJ

Wouters MGAJ, Boers GHJ, Blom HJ, Trijbels JMF, Thomas CMG, Steegers-Theunissen RPM, Eskes TKAB. Hyperhomocysteinaemia A possible risk factor in women with recurrent early pregnancy loss? Fertil Steril 1993; 60: 820-5.

47 - Nelen WLDM

Nelen WLDM, Bulten J, Steegers EAP, Blom HJ, Hanselaar AGJM, Eskes TKAB. Maternal homocysteine and chorionic vascularization in recurrent early pregnancy loss. Hum Reprod 2000; 15: 954-60.

48 - Nelen WLDM

Nelen WLDM, Blom HJ, Steegers EAP, Den Heijer M, Thomas CMG, Eskes TKAB. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. Obstet Gynecol 2000; 95: 519-24.

49 - Reznikoff-Etievant MF

Reznikoff-Etievant MF, Zittoun J, Vaylet C, Pernet P, Milliez J. Low vitamin B12 level as a risk factor for very early recurrent abortion. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002; 104: 156-9.

50 - Steeegers-Theunissen RPM

Steeegers-Theunissen RPM, Iersel CA van, Peer N, Nelen WL, Steegers EAP. Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications, and the timing of investigation. Obstet Gynaecol 2004; 104: 336-43.

51 - Refsum H

Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexo E, Clarke R, McPartlin J, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. Clin Chem 2004; 50: 3-32.

52 - Gezondheidsraad

Voedingsnormen Vitamine B6, foliumzuur en vitamine B12. Gezondheidsraad, 2003.

53 - Gardella JR

Gardella JR, Hill JA3rd. Environmental toxins associated with recurrent pregnancy loss. Semin Reprod Med 2000; 18: 407-24.

54 - Christiansen OB

Christiansen OB, Nybo Andersen AM, Bosch E, Daya S, Delves PJ, Hviid TV, Kutteh WH, Laird SM, Li TC, Ven K van der. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2005; 83: 821-39.

55 - George L

George L, Granath F, Johansson ALV, Anneren G, Cnattingius S. Environmental tobacco smoke and risk of spontaneous abortion. Epidemiology 2006; 17: 1-6.

56 - George L

George L, Granath F, Johansson AL, Olander B, Cnattingius S. Risks of repeated miscarriage. Paediatr Perinat Epidemiol 2006; 20:

119-26.

57 - Mulders AGMGJ

Mulders AGMGJ, Laven JSE, Eijkemans MJC, Hughes EG, Fauser BCJM. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis. Hum Reprod Updat 2003; 9(5): 429-49.

58 - Lashen H

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: 1644-6.

59 - Brent RL

Brent RL, Beckman DA. The contribution of environmental teratogens to embryonic and fetal loss. Clin Obstet Gynecol 1994; 37: 646-70.

60 - Rumbold A

Rumbold A, Middleton P, Crowther CA. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No. CD004073. DOI: 10.1002/14651858.CD004073.pub2.

61 - Li TC

Li TC. Guides for practitioners. Recurrent miscarriage: principles of management. Hum Reprod 1998; 13: 478-82.

62 - Liddell HS

Liddell HS, Pattison NS, Zanderigo A. Recurrent miscarriage: outcome after supportive care in early pregnancy. Aust NZ Obstet Gynaecol 1991; 31: 320-2.

63 - Scott JR

Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD000112.

64 - Brigham SA

Brigham SA, Conlon C, Farquharson RC. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. Hum Reprod 1999; 14: 2868-71.

65 - Sorensen JL

Sorensen JL, Bodker B, Vejerslev LO. An outpatient unit for early pregnancy. Establishment and effects on the pattern of hospital admissions. Ugeskr Laeger 1999; 161: 158-61.

66 - Bigrigg MA

Bigrigg MA, Read MD. Management of women referred to early pregnancy assessment unit: care and cost effectiveness. BMJ 1991; 302: 577-9.

67 - Habayeb OMH

Habayeb OMH, Konje JC. The one stop recurrent miscarriage clinic: an evaluation of its effectiveness and outcome. Hum Reprod 2004; 19: 2952-8.

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl).