



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Richtlijn Herhaalde miskraam: praktijkvariatie in beeld

Youssef, A.; Lashley, E.E.L.O.; Hoorn, M.L.P. van der

### Citation

Youssef, A., Lashley, E. E. L. O., & Hoorn, M. L. P. van der. (2017). Richtlijn Herhaalde miskraam: praktijkvariatie in beeld. *Nederlands Tijdschrift Voor Obstetrie & Gynaecologie*, 130, 99-106. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4256218>

Version: Publisher's Version

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4256218>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

# Richtlijn Herhaalde miskraam

Angelos Youssef *student geneeskunde*  
 dr. E.E.L.O. Lashley *AIOS LUMC*  
 dr. M.L.P. van der Hoorn *AIOS LUMC*

**Voorafgaand aan deze protocolbespreking zijn, in eerdere edities van de rubriek *Praktijkvariatie in beeld*, de protocollen diabetes gravidarum en hypertensieve aandoeningen besproken.<sup>1,2</sup> Deze derde bespreking handelt over de *richtlijn Herhaalde miskraam*. Zeven protocollen worden met elkaar vergeleken, naast de landelijke richtlijn van de NVOG.<sup>3</sup> Naast deze zeven ziekenhuizen zijn er nog een universitair en een perifeer ziekenhuis benaderd die hebben aangegeven te werken met de NVOG-richtlijn als protocol zonder lokale aanpassingen.**

## Definitie herhaalde miskramen

Van herhaalde miskraam (vroeger habituele abortus) wordt gesproken wanneer een vrouw met haar partner twee of meer geobjectiveerde miskramen heeft doorgemaakt. Deze miskramen hoeven niet opeenvolgend plaatsgevonden te hebben; extra-uteriene, molaire en biochemische zwangerschap tellen niet mee in de definitie.

In de rubriek 'Praktijkvariatie in beeld' wordt aan de hand van een veelvoorkomend ziektebeeld, gekeken naar verschillen en overeenkomsten tussen diverse lokale en regionale protocollen in vergelijking met de landelijke richtlijn. Er wordt gebruik gemaakt van een steekproef van protocollen van zowel universitaire als niet-universitaire opleidingsklinieken, geografisch verspreid over Nederland. Deze rubriek wordt geschreven door een wisselend duo van twee AIOS. Het achterliggende doel is om een discussie op gang te brengen welke mogelijk kan bijdragen tot meer consensus in regionale protocollen voortvloeiend uit landelijke richtlijnen.

## Landelijke richtlijn

De landelijke richtlijn van de NVOG dateert uit 2007. Deze richtlijn bespreekt de mogelijke oorzaken van herhaalde miskramen. Verder geeft het een overzicht van advies welke diagnostiek te verrichten bij paren met herhaalde miskramen gebaseerd op de aanwezige literatuur. Tevens geeft het een overzicht van therapie die voorgesteld zou kunnen worden aan paren met herhaalde miskramen. Samenvattend wordt er geen medicamenteuze therapie geadviseerd (antifosfolipiden-syndroom uitgezonderd) en worden alleen leefstijladviezen gegeven.

## Herhaalde miskraam

Ongeveer vijftien procent van de zwangere vrouwen maakt een miskraam door. Slechts drie procent van de zwangere vrouwen maakt twee miskramen door en 0,4 tot 1 procent maakt drie spontane miskramen door. Dit laatste percentage is hoger dan op basis van statistiek te verwachten is; de kans dat er drie miskramen zijn is 0,3 procent (0,15 x 0,15 x 0,15).<sup>4</sup>

Bij koppels met een miskraam zijn er twee aandachtspunten: de oorzaak en de kans op herhaling. Bij een eerste zwangerschap blijft de kans op een miskraam in de volgende zwangerschap 15 procent, maar stijgt naar 17 tot 31 procent bij twee miskramen en naar 25 tot 46 procent na drie of meer miskramen. Om deze reden wordt aanvullend onderzoek naar de oorzaak van herhaalde miskramen aanbevolen.<sup>5-7</sup> Helaas wordt er bij ongeveer 50% van de paren met een herhaalde miskraam geen oorzaak gevonden.<sup>4</sup>

De kans op een doorgaande zwangerschap na een herhaalde miskraam is afhankelijk van de leeftijd van patiënte en van het aantal miskramen in de voorgeschiedenis. In zijn algemeenheid is de kans bij een volgende zwangerschap groter dan deze doorgaans is, in vergelijking met de kans op een mis-

kraam. De gemiddelde kans op een levendgeborene in een volgende zwangerschap is 75%.<sup>8</sup>

## Algemene indruk protocollen

Naast het feit dat protocollen praktisch en werkzaam moeten zijn in de dagelijkse klinische praktijk, kan er bij de beoordeling van de algemene kwaliteit van de protocollen gelet worden op een aantal zaken:

1. Is de beoogde (risico)populatie op wie het protocol betrekking heeft duidelijk en compleet?
2. Zijn de adviezen voor diagnostiek, behandeling en follow-up eenduidig? Dus: niet sterk onderhevig aan individuele interpretatie of vrije invulling?
3. Komen de gegeven adviezen zoveel mogelijk overeen met de best beschikbare *evidence* en/of de landelijke richtlijn? Is er een bronvermelding?
4. Heeft een protocol alleen betrekking op de kliniek of betreft het een regionaal of transmuraal protocol.

In tabel 1 staat een overzicht van alle protocollen uit verschillende (geanonimiseerde) universitaire en niet-universitaire opleidingsziekenhuizen. Behoudens protocol P3 vermelden alle beoordeelde protocollen de definitie van de herhaalde miskraam en is het duidelijk op wie het protocol betrekking heeft. De protocollen zijn qua informatievoorziening wisselend, een deel van de protocollen geeft weinig achtergrondinformatie en zijn onderdelen van therapie en diagnostiek onderbelicht. Een ander deel van de protocollen is compleet met veel achtergrondinformatie en per oorzaak gespecificeerd wat de therapie kan zijn. De richtlijn van de NVOG wordt in alle protocollen als leidraad gezien, al zijn er een aantal verschillen. Deze worden hierna toegelicht. De protocollen hebben betrekking op de desbetreffende kliniek en zijn niet transmuraal.

Protocol U2 en P4 hebben een zeer volledige bronvermelding, U1, P1, P2 en P3 refereren alleen aan de NVOG-richtlijn.

### Terminologie

In 2005 heeft een *Special Interest Group for Early Pregnancy* van de *European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE)* een voorstel gedaan de Europese nomenclatuur in de Engelse taal aan te passen bij bevindingen van de jonge zwangerschap.<sup>9</sup> De reden hiervoor was dat deze terminologie veelal dateerde van vóór het echoscopietijdperk. Tevens worden er verschillende termen gebruikt voor hetzelfde fenomeen, wat tot verwarring kan leiden. In 2008 is ook in het NTVG een advies gegeven de term 'habituele abortus' te vermijden en 'herhaalde miskraam' als voorkeursterm te gebruiken om verwarring, zowel bij patiënten als bij medici, te voorkomen.<sup>10</sup> Behoudens in protocol P3 wordt de definitie van herhaalde miskraam in ieder protocol genoemd, waarbij in het algemeen de definitie zoals in de NVOG-richtlijn wordt aangehouden, zoals eerder hierboven geschetst.

### Beslisprogramma

In één protocol (P3) wordt gerefereerd aan het beslisprogramma welke op de Freya website wordt aangeboden. Dit programma is gebaseerd op de richtlijn herhaalde miskramen van de NVOG en maakt het mogelijk om voor elk koppel met herhaalde miskraam vast te stellen welke onderzoeken nodig zijn.<sup>11</sup>

### Risicofactoren

Vijf van de zeven protocollen bevat informatie over risicofactoren. In de overige twee protocollen (U3 en P3) worden de risicofactoren benoemd bij de beschrijving van de therapie. Wat opvalt, is de aanwezigheid van M. Wilson als risicofactor in het protocol van P2. Deze wordt niet genoemd in de nationale richtlijn van het NVOG. M. Wilson is een zeer zeldzame, autosomaal recessieve ziekte die bij 1:30.000 levendgeborenen voorkomt.<sup>12</sup> Subfertiliteit ontstaat door menstruele abnormaliteiten, veroorzaakt door levercirrose. Wanneer zwangerschap-

pen toch ontstaan bij onbehandelde ziekte, treedt spontane miskraam op door excessieve hoeveelheden koper in de uterus.<sup>13-15</sup> De behandeling van M. Wilson wordt benoemd in P2, als ook in P1, dit laatste ziekenhuis heeft M. Wilson overigens niet specifiek als risicofactor heeft genoemd.

### Diagnostiek

#### Algemeen

De protocollen vermelden wisselend waar er bij de anamnese op gelet moet worden. Zo zijn er vier protocollen (U1, U2, U3 en P2) die duidelijk vermelden waar aandacht voor kan zijn bij de anamnese. In de andere protocollen wordt dit niet of beperkt genoemd.

#### Genetica

Karyotypering wordt verricht wanneer de risicoschatting daar aanleiding toe geeft gebaseerd op leeftijd en familie-anamnese. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de kans op dragerschap van structurele chromosomale afwijkingen bij paren met twee of meer miskramen. Volgens de NVOG richtlijn, is het advies om bij iedere vrouw die 34 jaar of jonger is ten tijde van haar tweede miskraam, ongeacht aantal miskramen, karyotypering te verrichten. Bij vrouwen van 34 tot 39 jaar ten tijde van de tweede miskraam (ongeacht het aantal miskramen) is het advies afhankelijk van de familie-anamnese, aantal miskramen in de familie en de leeftijd. Bij vrouwen boven de 39 jaar ten tijde van de tweede miskraam wordt geadviseerd geen karyotypering te verrichten. Alle protocollen benoemen karyotypering, waarbij één protocol (P2) niet verwijst naar de risicotabel van de NVOG. Uit het protocol van een universitair ziekenhuis (U3) blijkt dat aldaar, naast de indicatie zoals door de NVOG gesteld, ook karyotypering bij een belaste voorgeschiedenis of familie-anamnese voor genetische afwijkingen wordt verricht. Het is bekend dat 50% van de vroege miskramen ontstaat door een chromosoomafwijking van de zwangerschap. Numerieke chromosoomafwijkingen kennen geen verhoogd herhaalrisico en karyotypering heeft derhalve geen consequenties; de NVOG richtlijn adviseert

geen karyotypering van het zwangerschapsproduct te verrichten. Protocol U1 benoemt dat het wel gedaan kan worden in het belang van wetenschappelijke studies.

#### Trombofilie

Antitrombine III, Factor II, V Leiden en Proteïne C en S wordt op indicatie in alle ziekenhuizen onderzocht. Protocol P2 benoemt niet dat er pas tot *screening* over wordt gegaan indien er sprake is van een belaste voorgeschiedenis en/of bij familiale belasting, zoals de NVOG richtlijn vermeld. De *screening* die verricht wordt, komt grotendeels overeen bij alle ziekenhuizen, waarbij alleen U1 een uitgebreid stollingsonderzoek inzet nadat de vrouw minimaal drie miskramen heeft doorgeemaakt.

#### Immunologie/ antifosfolipiden-syndroom

Deze diagnostiek is gericht op de detectie van het antifosfolipidensyndroom. Anticardiolipine antilichamen (ACA) en lupus anticoagulans (LAC) dienen tenminste twaalf weken na het optreden van de laatste miskraam bepaald te worden, gevolgd door een bevestiging, eveneens tenminste twaalf weken later. Elk protocol verricht de bepalingen zoals genoemd in de NVOG richtlijn. In vier ziekenhuizen (U1, U2, P2, P4) wordt ook getest op bèta-2-glycoproteïne. Niet altijd wordt omschreven welke type antistoffen precies bepaald dienen te worden (IgG en IgM). Er bestaat een verschil in het advies wanneer de antifosfolipidenantistoffen bepaald kunnen worden. Dit varieert van zes tot twaalf weken na zwangerschap. Twee van de zeven protocollen adviseren de bepaling niet te herhalen.

#### Hyperhomocysteinemie

De protocollen hanteren verschillende diagnostische methoden om hyperhomocysteinemie vast te stellen. Deze methoden zijn: bepaling van *random* homocysteïne, nuchter homocysteïne en een methionine belastingtest. De methionine belastingtest kan gebruikt worden bij patiënten waarbij hyperhomocysteinemie vermoed wordt, maar nuchter homocysteïne binnen de nor-

maalwaarden valt. Alle universitaire protocollen gebruiken de *random* homocysteïnebepaling.

#### Endocrinologie

Het verrichten van endocrinologisch onderzoek wordt niet beschreven door protocollen P1, P2 en P3. De andere protocollen beschrijven het bepalen van de schildklierfunctie alleen in het kader van de T4LIFE-studie, waarbij ook de TPO-antistoffen bepaald dienen te worden, of indien er bij de anamnese aanwijzingen zijn op een schildklieraandoening. Het is bekend dat een TPO-antistoffenniveau een verhoogde kans geeft op miskramen en vroeggeboorten. De T4LIFE-studie onderzoekt of toediening van levothyroxine bij patiënten met een normale schildklierfunctie en verhoogde TPO-antistoffen leidt tot meer levendgeborenen.<sup>16</sup>

#### Anatomie

Echografisch onderzoek van de uterus wordt geadviseerd door vijf protocollen (U1, U2, U3, P2 en P4). Bij één universitair protocol, U1, wordt alleen bij een verdenking op een uterusanomalie op basis van de voorgeschiedenis gebruik gemaakt van beeldvorming middels 3D-echografie om afwijkingen te detecteren dan wel uit te sluiten.

#### Therapie

##### Leefstijladviezen

Protocollen U1, U2, U3, P1 en P4 bevatten adviezen volgens de richtlijn, waarbij P4 ook adviseert medicatiegebruik te controleren en koffie- en alcoholgebruik te minderen. Eén protocol (P2) heeft de adviezen niet nader omschreven, in het protocol P3 staat afvallen als enig advies genoteerd. Deze adviezen worden aan elke patiënt aangeraden, onafhankelijk van de onderliggende oorzaak van de herhaalde miskramen

##### Antifosfolipidensyndroom

Op twee protocollen na wordt het antifosfolipidensyndroom behandeld zoals geadviseerd in de NVOG-richtlijn: 75-80 mg aspirine preconceptioneel tot 36 weken amenorroedeur in combinatie met heparine eenmaal daags vanaf positieve hartactie. Protocol P2 advi-

seert tweemaal per dag 5000-E-heparine. Protocol P4 adviseert te starten met fraxiparine vanaf positieve zwangerschapstest in plaats van positieve hartactie. Universitair protocol U1 verwijst naar een eigen protocol voor het antifosfolipidensyndroom. Het bewijs van de effectiviteit van de bovengenoemde behandeling is niet van hoge kwaliteit. De NVOG-richtlijn grijpt terug op twee systematische reviews en een RCT die concluderen dat de combinatie van heparine en aspirine de kans op verlies van zwangerschap doet afnemen.<sup>17-19</sup> De landelijke *Conceptrichtlijn antitrombotisch beleid* beveelt aan de bovengenoemde behandeling te overwegen.<sup>20</sup> Een recente meta-analyse concludeert dat de behandeling niet effectief is.<sup>21</sup> Ook wordt geconcludeerd dat aspirine zonder heparine de slechtste uitkomst oplevert. In een cohortstudie werd eerder de associatie tussen aspirine en het risico op miskramen al gelegd.<sup>22</sup> Het mechanisme dat hiervoor zou kunnen zorgen is dat aspirine de biosynthese van prostaglandine, dat een belangrijke rol speelt in de implantatie van het embryo, kan onderdrukken. Over de volgorde van het starten met aspirine en heparine wordt in de literatuur geen advies gegeven. *Expert opinion* adviseert te starten met heparine bij positieve zwangerschapstest, gevolgd door aspirine bij positieve hartactie, vanwege de veronderstelling dat heparine een immunologische rol speelt bij de innesteling.

**Gebalanceerde chromosoomafwijkingen**  
Wanneer een gebalanceerde chromosoomafwijking wordt gevonden, adviseren de drie universitaire klinieken contact op te nemen met een klinisch geneticus. In het protocol van P1 en P3 wordt geen therapievoorstel omschreven, in de andere perifere protocollen wordt counseling gegeven en antenatale diagnostiek in een volgende zwangerschap geadviseerd. Vier van de zeven protocollen benoemen de mogelijkheid van preimplantatie diagnostiek na IVF, zoals ook in de richtlijn benoemd.

#### Uterus Septum

Behandeling van een uterus septum als gevonden uterusanomalie wordt momenteel onderzocht in de TRUST-studie, een *randomised controlled trial* die het effect van hysteroscopische resectie van het septum op aantal levendgeborenen onderzoekt.<sup>23</sup> Deze studie wordt benoemd in U1, U2 en P4.

#### Trombofilie

Indien er sprake is van een trombofilie factor benoemen twee universitaire ziekenhuizen, U1 en U3, de ALIFE-II-studie.<sup>24</sup> Deze studie onderzoekt of toediening van LMWH gedurende de zwangerschap de kans op een nieuwe miskraam verkleint in vergelijking tot de standaardbehandeling. De andere protocollen bevatten geen behandeling, op basis van het ontbrekende bewijs dat de behandeling effectief is.

#### Hyperhomocysteinemie

In de NVOG-richtlijn wordt geadviseerd bij een afwijkende homocysteïne-waarde serum foliumzuur, vitamine B6 en vitamine-B12-concentratie te bepalen. Suppletie wordt geadviseerd bij lage waarden, waarna het homocysteïnegehalte herhaald wordt zes weken na de suppletie. De NVOG-richtlijn geeft tevens aan wanneer weer zwanger te worden en wat te doen voor, tijdens en na de zwangerschap bij afwijkende waarden. Deze suppletie is gebaseerd op het advies van de Gezondheidsraad.<sup>25</sup> Twee universitaire en twee perifere protocollen (U1, U2, P3 en P4) zijn nagenoeg gelijk aan de NVOG-richtlijn. Het overige universitaire protocol geeft geen adviezen over beleid bij een volgende zwangerschap. De twee overige perifere protocollen zijn summier in het advies (foliumzuur en vitamine B6).

#### M. Wilson

M. Wilson, ook wel hepatolenticulaire degeneratie genoemd, komt bij 1 op de 30.000 mensen voor.<sup>12</sup> De meeste patiënten zullen neurologische symptomen, psychiatrische symptomen of symptomen van leverfalen krijgen, waarbij herhaalde miskramen niet op de voorgrond staat.<sup>26</sup> Twee perifere ziekenhuizen benoemen de behandeling van deze aandoening, P1 met peni-

	NVOG richtlijn	Universitair ziekenhuis U1	Universitair ziekenhuis U2	Universitair ziekenhuis U3
Terminologie	Herhaalde miskraam	Herhaalde miskraam	Herhaalde miskraam	Herhaalde miskraam
Definitie HHM	2 of meer geobjectiveerde miskramen (hoeft niet opeenvolgend te zijn)	Conform NVOG	Conform NVOG	Conform NVOG
Risicofactoren	Antifosfolipidensyndroom, cytogenetische afwijkingen, embryonale factoren, endocrinologisch, hyperhomocysteinemie, leefgewoonten, maternale leeftijd, trombofilie, uteriene factoren	Cytogenetische afwijkingen, endocriene afwijkingen (anti-TPO, gestoorde glucosehuishouding), hoge maternale leeftijd, hyperhomocysteinemie, leefgewoonten (roken, overgewicht), stollingsafwijkingen (trombofilie, AFS), uterusanomalie,	Eerdere miskramen, endocriene factoren, genetische factoren, hematologische factoren, immunologische factoren, leefgewoonten, maternale leeftijd, paternale factoren, uteriene factoren	nno
<b>Diagnostiek</b>				
Algemene diagnostiek	BMI, leefgewoonten	BMI, leefgewoonten, uitgebreide anamnese	BMI, leefgewoonten	BMI, leefgewoonten, uitgebreide anamnese
Genetica	Karyotypering volgens risico tabel. Geen typering zwangerschapsproduct.	Conform NVOG. Karyotypering zwangerschapsproduct alleen in kader van wetenschappelijk onderzoek	Conform NVOG	Conform NVOG +. Bij belaste familieanamnese van genetische afwijkingen. Eerder kind met aangeboren afwijkingen. Indien er sprake is van consanguiniteit overleg met klinische genetica.
Trombofilie	Alleen bij veneuze trombo-embolie in de voorgeschiedenis en/of een eerstegraads familielid met bekend trombofiliedefect én veneuze trombo-embolie: Antitrombine III, Factor V Leiden, Factor II, Factor VIII, Proteïne C en S	Na 2 miskramen: conform NVOG Na 3 miskramen: antitrombine activiteit; APC-resistentie, alleen indien deze afwijkend is, wordt factor V Leiden bepaald; APTT; Factor II mutatie; Factor VIII; Fibrinogeen; INR; Lupus APTT; Proteïne C-activiteit en antigeen; PT; Trombinetijd; Vrij proteïne S-antigeen	Conform NVOG richtlijn	Conform NVOG -. Factor VIII niet benoemd
Immunologie/ antifosfolipiden syndroom	ACA IgG, ACA IgM, LAC	Conform NVOG+ Anti-2-glycoproteïne IgM, Anti-2-glycoproteïne IgG Afkapwaarden gegeven. Bepalen 8 weken na miskraam (2x aangetoond)	Conform NVOG Afkapwaarden gegeven Bepalen 12 weken na miskraam (2x aangetoond)	Conform NVOG+ Anti-2-glycoproteïne IgM; Anti-2-glycoproteïne IgG. Geen afkapwaarden gegeven. Bepalen 12 weken na miskraam (2x aangetoond)
Hyperhomo-cysteinemie	Random homocysteïne	Random homocysteïne	Random Homocysteïne	Random homocysteïne
Endocrinologie	Niet geïndiceerd	TPO-antistoffen ikv T4Life. Op indicatie: glucose, HbA1C, TSH, Vrij thyroxine (T4)	Schildklier ikv T4Life	TSH en TPO-antistoffen. Bij afwijkende TSH-waarde, vrijT4 T4Life
Anatomie	Geen advies	3D echo in tweede cyclushelft bij verdenking uterusanomalie, tenzij eerder a terme zwangerschap. Bij verdenking intra cavitaire afwijkingen: waterecho.	Transvaginale echo (uterusanomalie)	Echografie uterus (cavum); indien afwijkend SIS echo/ hysteroscopie
<b>Therapie</b>				
Leefstijl adviezen	Afvallen bij verhoogd BMI, gezonde voeding, roken staken, vitamine intake niet zinvol	Conform NVOG	Conform NVOG	Conform NVOG
Antifosfolipidensyndroom	Aspirine 75-80 mg 1 dd preconceptieel tot 36 wk amenorroe i.c.m. LMWH subcutaan 1dd vanaf positieve hartactie tot partus	Verwijzing ander protocol	Conform NVOG	Conform NVOG
Gebalanceerde chromosoomafwijking ouders	IVF + PGD	Uitleg over IVF + PGD. Consult klinisch geneticus	Verwijzing klinisch geneticus. Kans op levendgeborene zeer klein, bij doorgaande zwangerschap indicatie invasieve diagnostiek. IVF + PGD	Consult klinisch geneticus
Uterus Septus	Chirurgische correctie afgeraden	TRUST studie	Septumresectie alleen in kader van TRUST studie	Echografie uterus (cavum); indien afwijkend SIS echo/ hysteroscopie
Trombofilie	Geen bewijs om anticoagulatia behandeling te starten	ALIFE II studie. Behandeling volgens protocol bij afwijkingen (hematologieklapper)	ALIFE studie. Anticoagulatia behandeling dient plaats te vinden volgens protocol (niet benoemd welk protocol)	Verwijzen stafid verloskunde
Hyperhomo-cysteinemie	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 vitaminesuppletie adviseren en na 6 weken suppletie totaal homocysteïnegehalte controleren. Pas na normalisatie van totaal homocysteïnegehalte zwangerschap nastreven. Bij afwijkende waarden vitaminesuppletie preconceptieel en gedurende de gehele zwangerschap en kraambed continueren. Periconceptieel foliumzuur 0,4-0,5 mg adviseren voor alle patiënten, conform landelijk advies	Conform NVOG	Conform NVOG	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 vitaminesuppletie adviseren en na 6 weken suppletie totaal homocysteïnegehalte controleren.
M. Wilson	nno	nno	nno	nno
HHM zonder oorzaak	Tender loving care: stoppen met roken. Extra aandacht in vorm van vroege echoscopie. Psychosociale begeleiding.	Tender loving care: laagdrempelige bereikbaarheid. Wekelijks echo indien gewenst tot 12 weken. Psychosociale begeleiding.	nno	Indien gewenst frequent echografisch onderzoek in een jonge nieuwe zwangerschap. Laagdrempelig afspraak maatschappelijk werk.
Succeskans volgende zwangerschap	Tabel	Tabel NVOG	Tabel NVOG	Tabel NVOG
Follow-up	Begeleiding eerste trimester bij nieuwe zwangerschap	Bij nieuwe zwangerschap wekelijks echo tot 12 weken indien gewenst.	Preconceptieel spreekuur voor vroege echo.	nno
Wetenschappelijke studies		ALIFE II, REMI, T4 life, TRUST	nno	ALIFE II, T4 life, TRUST
Bronvermelding		NVOG richtlijn en websites	Zeer volledig	Geen

ACA: anticardiolipine antistoffen - HHM: herhaalde miskraam - LAC: lupus anticoagulans - nno: niet nader omschreven - PGD: preimplantatie diagnostiek

	Perifeer ziekenhuis P1	Perifeer ziekenhuis P2	Perifeer ziekenhuis P3	Perifeer ziekenhuis P4
Terminologie	Herhaalde miskraam	Habituele abortus of herhaalde miskraam	Herhaalde abortus	Herhaalde miskraam
Definitie HHM	Conform NVOG	Habitueel (>3 achtereenvolgende spontane abortus) Recidiverend (>2 achtereenvolgende spontane abortus)	nno (Webtool website Freya)	Conform NVOG
Risicofactoren	Cytogenetische factoren, familieanamnese, leeftijd moeder, bbstetrische voorgeschiedenis	Antifosfolipidensyndroom; deficiëntie van Antitrombine III, Proteïne C, Proteïne S, APC-resistentie met of zonder Factor V Leiden mutatie, spontane thrombocytenaggregatie; gebalanceerde chromosomale afwijking; hyperhomocysteinemie; maternale leeftijd, M. Wilson; trombofilie; uterusafwijkingen	nno	Anatomisch; chromosomaal; endocrien; hyperhomocysteinemie; leefstijl onbekend; trombofilie
<b>Diagnostiek</b>				
Algemene Diagnostiek	Specifieke anamnese	Specifieke anamnese Kayser-Fleisherring	BMI	Leefstijladvies/uitleg
Genetica	Conform NVOG	Karyotypering beide ouders	Conform NVOG	Conform NVOG
Trombofilie	Conform NVOG + APC-resistentie	APC-resistentie; AT III; Factor II variant; Factor V Leiden; Factor VIII; Proteïne C en S; Trombocytenaantal	Conform NVOG	Conform NVOG
Immunologie/ antifosfolipiden syndroom	ACA; LAC Bepalen 6 weken na miskraam	ACA IgM en IgG; Anti-2-glycoproteïne I Bepalen 8-10 weken na miskraam	Conform NVOG Bepalen 12 weken na miskraam (2x aangetoond)	ACA; Anti-2-glycoproteïne antistoffen; LAC Bepalen 12 weken na miskraam (2x aangetoond)
Hyperhomocysteinemie	Methionine belasting test	Nuchter homocysteïne	Nuchter homocysteïne	Homocysteïne
Endocrinologie	nno	nno	nno	Schildklierfunctie en glucose (bij klachten)
Anatomie	nno	Echo cavum uteri	nno	Echo/hysteroscopie cavum
<b>Therapie</b>				
Leefstijl adviezen	Conform NVOG	nno	Afvallen	Afvallen, roken staken, geen overmatig koffie en alcohol gebruik. Aandacht voor medicatie gebruik (NSAIDs) en beroep en SES.
Antifosfolipidensyndroom	Conform NVOG	2x 5000 E heparine en 75 mg aspirine per dag	Conform NVOG	Aspirine conform NVOG. 1DD LMWH subcutaan vanaf positieve zwangerschapstest. Overweging: aspirine starten vanaf een positieve test, zeker bij subfertiliteit.
Gebalanceerde chromosoomafwijking ouders	nno	Counseling, antenatale diagnostiek in volgende zwangerschap	nno	Adhv kans dragerschap structurele afwijking (NVOG tabel) -> PGD
Uterus Septus	nno	Geen bewijs dat septumresectie of correctie van anomalie zwangerschapsuitkomst verbetert.	nno	Septumresectie alleen in kader van TRUST studie.
Trombofilie	nno	In overleg met hematoloog.	Overleg internist.	Conform NVOG. Vademecum Hematologie
Hyperhomocysteinemie	Foliumzuur 5 mg en vitamine B6	Foliumzuur en/of vitamine B6	Conform NVOG - Niet vermeld homocysteïne te bepalen 3 maanden na zwangerschap	Conform NVOG
M. Wilson	Penicillamine of zink	Penicillamine	nno	nno
HHM zonder oorzaak	Algemene opmerking: Behandeling is alleen effectief als bewezen is dat daarmee het risico op een miskraam significant wordt teruggebracht.	nno	nno	Psychosociale begeleiding; Frequentie echoscopie; Leefstijladviezen; Naar poli herhaalde miskramen; Deelname studies; Geen anticoagulantië
Succeskans volgende zwangerschap	nno	Tabel NVOG	Tabel NVOG	Tabel NVOG
Follow up	nno	nno	nno	Geen tweedelijndicatie, wel verhoogd risico op maternale en foetale complicaties (pre-eclampsie, solution, PPROM, vroeggeboorte, groeivertraging).
Wetenschappelijke studies	nno	nno	nno	Promise, TRUST, REMI, ALIFE2, T4Life.
Bronvermelding	NVOG richtlijn	NVOG richtlijn	Freya website; NVOG richtlijn	Zeer volledig

ACA: anticardiolipine antistoffen - HHM: herhaalde miskraam - LAC: lupus anticoagulans - nno: niet nader omschreven - PGD: preimplantatie diagnostiek

cillamine of zink en P2 met penicillamine. M. Wilson werd in het protocol van P1 niet als risicofactor benoemd. Penicillamine bindt koper en voert het via de urine af. Vanwege bijwerkingen kan ook trientine gebruikt worden.<sup>27</sup> Er is geen trial uitgevoerd die deze twee chelators vergelijkt.

**Herhaalde miskraam zonder oorzaak**  
Twee van de drie universitaire ziekenhuizen (U1 en U3) benoemen 'tender loving care' (TLC) bij herhaalde miskramen zonder oorzaak, waarbij de mogelijkheid tot wekelijkse echografie bestaat en aanbod van psychosociale begeleiding. Een perifeer protocol (P4)

benoemt adviezen voor herhaalde miskraam zonder oorzaak. Bijna alle protocollen (op P1 na) vermelden of verwijzen naar de succesansen van een volgende zwangerschap volgens de NVOG-tabel.

### Conclusie

Voor deze editie van praktijkvariatie in beeld zijn zeven protocollen van herhaalde miskraam met elkaar en met de richtlijn van de NVOG vergeleken. De verschillen tussen de protocollen zijn grotendeels te vinden in de details van het verrichten van het aanvullend

onderzoek, niet altijd is duidelijk vermeld wanneer wat te doen. Dit kan voor AIOS verwarrend zijn, aangezien het bijvoorbeeld belangrijk kan zijn dat bepaalde bepalingen een aantal weken na een zwangerschap worden aangevraagd. Beschrijving van deze informatie in een protocol kan van waarde

zijn, zodat het onderzoek niet onnodig opnieuw verricht moet worden. In veel klinieken is een specialistisch spreekuur voor paren met herhaalde miskramen. Het is vaak zo dat een klein team deze patiënten ziet, voor AIOS is dit een interessant spreekuur om in mee te draaien. Er zullen echter

ook veel patiënten zijn die op de poli komen en in de voorgeschiedenis twee (of meer) miskramen hebben doorgemaakt. Kennis van het herhaalde miskraam protocol is op dat moment voor de AIOS van belang, aangezien het de patiënte wellicht waardevolle informatie kan geven met betrekking tot haar voorgeschiedenis. Op zo'n moment is het wenselijk dat de AIOS een goed handvat heeft als protocol. Het merendeel van de protocollen leent zich daarvoor, aangezien ze allen overzichtelijk en handzaam zijn. Een aantal protocollen is verouderd, aangezien deze bijvoorbeeld de resultaten van de Promise-studie nog niet hebben benoemd.<sup>28</sup> Dit geldt tevens voor de NVOG-richtlijn, welke uit 2007 dateert. Derhalve is het tijd om een nieuwe versie van de richtlijn te maken. Echter, zijn er momenteel meerdere studies lopende welke de uitkomsten op herhaalde miskramen onderzoeken. Daarom is het verstandig eerst de uitkomsten van deze studies af te wachten, waarna een nieuwe versie van de NVOG-richtlijn gemaakt kan worden.

## Referenties

- Nijkamp E, Aarts A. *Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap*. NTOG. 2015;128:506-512.
- Aarts A, Clusters I. *Diabetes Gravidarum*. NTOG. 2014;127:467-472.
14. Herhaalde miskraam [Internet]. 2nd ed. 2007 [cited 14 July 2016]. Available from: <http://www.nvog-documenten.nl/richtlijn/doc/download.php?id=750>
- Daya Stephenson M. *Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples*. Fertility and Sterility. 1996;66(1):24-29.
- Stirrat G. *Recurrent miscarriage I: definition and epidemiology*. The Lancet. 1990;336(8716):673-675.
- ACOG Practice Bulletin: NO 24, feb 2001, *Management of Recurrent Early Pregnancy Loss*. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2002;78(2):179-190
- Jaslow C, Carney J, Kutteh W. *Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses*. Fertility and Sterility. 2010;93(4):1234-1243
4. Brigham S, Conlon C, Farquharson R. *A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage*. Human Reproduction. 1999;14(11):2868-2871.
- Farquharson R, Jauniaux E, Exalto N, ESHRE SIGEP. *Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events*. Human Reproduction. 2005;20(11):3008-3011.
- R.H.F. van Oppenraaij, M. Goddijn, C.A.R. Lok en N. Exalto. *De jonge zwangerschap: revisie van de Nederlandse benamingen voor klinische en echoscopische bevindingen*. NTvG. 2008;152:20-4
- Beslisprogramma Herhaalde miskramen - Freya* [Internet]. Freya. 2016 [cited 26 August 2016]. Available from: <https://www.freya.nl/herhaalde-miskramen-beslisprogramma/>
- EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease*. Journal of Hepatology. 2012;56(3):671-685.
- Green P, Rubin L. *Amenorrhea as a manifestation of chronic liver disease*. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1959;78(1):141-146.
- Bihl J. *The effect of pregnancy on hepatolenticular degeneration (Wilson's disease)*. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1959;78(6):1182-1188.
- Sherwin A, Beck I, McKenna R. *The course of Wilson's disease (hepatolenticular degeneration) during pregnancy and after delivery*. Can Med Assoc J. 1960;23(83):160-163.
- T4-LIFE [Internet]. Studies-obsgyn.nl. [cited 18 October 2016]. Available from: [http://www.studies-obsgyn.nl/T4-LIFE/page.asp?page\\_id=1333](http://www.studies-obsgyn.nl/T4-LIFE/page.asp?page_id=1333)
- 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(2):Cd002859.
- Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR. *Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials*. Obstetrics and gynecology. 2002;99(1):135-44.
- Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. *Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies)*. BMJ (Clinical research ed). 1997;314(7076):253-7.
- Conceptrichtlijn Antitrombotisch Beleid* [Internet]. Utrecht; 2015 [cited 18 October 2016]. Available from: [https://www.nvvc.nl/media/richtlijn/198/Richtlijn%20Antitrombotisch%20beleid\\_def.pdf](https://www.nvvc.nl/media/richtlijn/198/Richtlijn%20Antitrombotisch%20beleid_def.pdf)
- Zhang T, Ye X, Zhu T, Xiao X, Liu Y, Wei X, et al. *Antithrombotic Treatment for Recurrent Miscarriage: Bayesian Network Meta-Analysis and Systematic Review*. Medicine (Baltimore). 2015;94(45):e1732.
- Li DK, Liu L, Odouli R. *Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study*. BMJ (Clinical research ed). 2003;327(7411):368.
- TRUST trial [Internet]. Studies-obsgyn.nl. [cited 18 October 2016]. Available from: [http://www.studies-obsgyn.nl/trust/page.asp?page\\_id=669](http://www.studies-obsgyn.nl/trust/page.asp?page_id=669)
- ALIFE2 trial [Internet]. Studies-obsgyn.nl. [cited 18 October 2016]. Available from: [http://www.studies-obsgyn.nl/ALIFE2/page.asp?page\\_id=1344](http://www.studies-obsgyn.nl/ALIFE2/page.asp?page_id=1344)
- Gezondheidsraad. *Voedingsnormen: vitamine B6, foliumzuur en vitamine B12* [Internet]. Den Haag; 2003 [cited 18 October 2016]. Available from: <https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/03@04nr.pdf>
- Roberts ECox D. *3 Wilson disease*. Baillière's Clinical Gastroenterology. 1998;12(2):237-256.
- Wiggelinkhuizen M, Tilanus M, Bollen C, Houwen R. *Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2009;29(9):947-958.
- Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed P, Small R, Quenby S et al. *A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages*. New England Journal of Medicine. 2015;373(22):2141-2148.