

## Herhaalde Miskraam

---

### Definitie

Volgens de ESHRE Guideline uit 2023 is de definitie van herhaalde miskraam als volgt: Het spontane verlies van twee of meer geobjectiveerde zwangerschappen tot een termijn van 24 weken amenorroe.

- Deze miskramen hoeven niet opeenvolgend plaats te vinden.
- Ectopische en mola zwangerschappen tellen hierbij niet mee.
- Een vroege miskraam is een miskraam voor 10 weken amenorroe.

De prevalentie van herhaalde miskramen wordt wisselend omschreven en is uiteraard afhankelijk van de gebruikte definitie: 0,8-2%.

### Doel

Eenduidig beleid binnen het Verloskundig Samenwerkingsverband Rotterdam Zuid voor de begeleiding van koppels met een herhaalde miskraam.

N.B. In dit protocol wordt gesproken over de medische begeleiding. Psychosociale begeleiding kan ook van groot belang zijn bij herhaalde miskramen, het is belangrijk hier aandacht voor te hebben. Wijs het koppel eventueel op informatie van patiëntenvereniging Freya.

### Betrokkenen

- Arts-assistent
- Doktersassistente
- Eerstelijns verloskundige
- Gynaecoloog
- Huisarts
- Klinisch geneticus
- Klinisch verloskundige

### Risicofactoren

Het is belangrijk om te benoemen dat bij minder dan de helft van de paren met herhaalde miskraam een onderliggende oorzaak of risicofactor een rol speelt. Dit betekent dus dat bij ruim 50% de oorzaak onbekend blijft.

Bekende risicofactoren zijn:

- Maternale leeftijd: Het risico op een miskraam is het laagst in de leeftijd van 20 tot 35 jaar. Na 35 jaar OR 1.99 (95% CI 1.5-2.7). Het risico neemt snel toe vanaf de leeftijd van 40 jaar.
- Omgevingsfactoren: Enkele kleine studies laten zien dat blootstelling aan onder andere zware metalen en pesticiden en een gebrek aan micronutriënten geassocieerd is met een verhoogd risico op een miskraam bij vrouwen met herhaalde miskramen. Er is echter onvoldoende bewijs om bescherming tegen deze stoffen te adviseren, dit is uiteraard wel van belang in de zwangerschap.
- Uteriene factoren: Uterusanomalieën, intra-uteriene adhesies en adenomyose.

Congenitale uteriene afwijkingen komen vaker voor bij vrouwen met herhaalde miskramen, echter is de exacte bijdrage hiervan aan de herhaalde miskramen onduidelijk. De prevalentie van uterusanomalieën bij vrouwen met een herhaalde miskraam is 13,3% (95% CI 8,9-20) volgens de ESHRE Guideline. In de reguliere populatie is de prevalentie 5,5% (95% CI 3,5-8,5).

- Endocriene factoren: Schildklierafwijkingen en diabetes mellitus.  
De resultaten van studies naar de associatie tussen hyperprolactinemie en herhaalde miskramen zijn tegenstrijdig. Daarnaast zijn de studies van slechte kwaliteit.
- Genetische factoren: Dit is enkel relevant voor specifieke risicogroepen, zie hiervoor de toelichting bij “Aanvullend onderzoek op indicatie”.
- Antifosfolipidensyndroom: Weinig bekend over exacte prevalentie.
- Cervixinsufficiëntie (bij tweede trimester miskramen).

N.B.

- Erfelijke trombofilie: Er is geen, of mogelijk een zwakke, associatie tussen herhaalde miskramen en erfelijke trombofilie.
- Hyperhomocysteïnemie: Er is geen eenduidig bewijs voor een relatie tussen herhaalde miskramen en verhoogde plasmaspiegels homocysteïne.

De volgende factoren rondom leefstijl zijn relevant in het kader van herhaalde miskramen:

- Roken van zowel de vrouw (OR 2.0) als de man (OR 1.2) is een risicofactor voor herhaalde miskramen: Adviseer koppels te stoppen met roken. Hiervoor, met toestemming van het koppel, verwijzing naar SineFuma via [rookvrijookkij.nl/verwijzen](http://rookvrijookkij.nl/verwijzen)
- Alcoholgebruik: Adviseer koppels geen alcohol te gebruiken. Realiseer je dat dit een lastig advies is voor koppels die zich in een langdurig traject bevinden. Hen kan geadviseerd worden in ieder geval in de tweede cyclushelft geen alcohol te gebruiken.
- Drugsgebruik: Adviseer koppels geen drugs te gebruiken.
- Gezond gewicht: Adviseer de vrouw om een gezond gewicht na te streven (BMI 20-25). Vanaf BMI 30: OR 1.7
- Cafeïne intake: Er is geen eenduidig bewijs of hoge cafeïne intake een risicofactor is.
- Er is evidence dat stress is geassocieerd met herhaalde miskramen. Het is echter niet duidelijk of de stress het gevolg is van de herhaalde miskramen of dat het een mogelijke oorzaak is voor het verlies van een zwangerschap. Er is geen evidence dat stress een directe oorzaak kan zijn voor een miskraam.

## Beleid eerstelijns

In het algemeen is het belangrijk aandacht te hebben voor algemene preconceptie adviezen. Denk hierbij aan het gebruik van foliumzuur en vitamine D.

- Voorlichting rondom relevante leefstijlfactoren, zie hierboven. Vrouwen vinden het bespreken hiervan belangrijk en horen deze adviezen het liefst zo snel mogelijk, dus eigenlijk al preconceptioneel. Koppels krijgen graag ondersteuning aangeboden voor de leefstijlfactoren waarmee ze zelf aan de slag kunnen.
- Bespreek met koppels dat er na 2 miskramen één onderzoek is wat gedaan kan worden dat ook leidt tot behandelopties, namelijk de screening op schildklierafwijkingen (Zie screening

schildklierafwijkingen bij aanvullend onderzoek & beleid). Dit onderzoek is te overwegen in de eerste lijn. In dat geval is de verloskundige zelf verantwoordelijk voor het opvolgen van de uitslagen en het inzetten van eventueel vervolgbeleid via de huisarts.

- Bespreken mogelijkheid tot verwijzing tweede lijn voor verder onderzoek. Het is belangrijk te benoemen dat er mogelijk geen oorzaak wordt gevonden, in verschillende bronnen worden verschillende percentages omschreven van het aantal koppels waar een oorzaak wordt gevonden: 15-30%. Ook leiden onderzoeken niet altijd leiden tot behandelingsopties (zoals bijvoorbeeld uterusanomalie of chromosomale afwijkingen). Daarnaast kunnen de onderzoeken tijdsintensief zijn, vooral karyotypering duurt lang (weken-maanden) maar ook diagnostiek naar APS duurt enkele weken en indien een positieve uitslag enkele maanden voor de bevestigingstest.
- Indien gewenst: Verwijzing tweede lijn, daar dient verdere diagnostiek plaats te vinden.
- Herhaalde miskramen hebben een aanzienlijke emotionele impact op koppels. Sta hierbij stil. Ondersteuning, begrip en erkenning zijn hierbij belangrijk. Overweeg verwijzing voor psychosociale begeleiding. Denk hierbij aan de Nazorg App van ons VSV [Informatie voor, tijdens en na de zwangerschap - VSV Rotterdam-Zuid \(vsvrotterdamzuid.nl\)](https://www.vsvrotterdamzuid.nl)



## Beleid tweedelijns

### Anamnese

- Algemene medische voorgeschiedenis
- Obstetrische voorgeschiedenis
- Medicatie gebruik, vitaminesuppletie
- Allergieën
- Intoxicaties, denk hierbij ook aan toxische stoffen in de werkomgeving van beide partners.
- Cyclusanamnese
- Familieanamnese ten aanzien van miskramen, perinatale sterfte, erfelijke en congenitale afwijkingen en trombose.
- Consanguïniteit
- Emotionele verwerking

### Lichamelijk onderzoek

- Lengte en gewicht, BMI bepalen
- Gynaecologisch onderzoek: Gynaecologische echo. Bij gynaecologische echo aandacht voor uterananomalieën en adenomyose. Op indicatie hierbij gebruik maken van een transvaginale 3D dan wel SIS echo.  
N.B. Uit de TRUST studie is inmiddels gebleken dat resectie van een septum niet leidt tot betere zwangerschapsuitkomsten.

### Aanvullend onderzoek & beleid

- Screening op het antifosfolipidensyndroom: Lupus anticoagulans, anticardiolipine IgG en IgM,  $\beta$ 2 glycoproteïne IgG en IgM.

Het optimale tijdsinterval voor het betrouwbaar verrichten van dit onderzoek na een zwangerschap is niet bekend, de NVOG-richtlijn gaat ervan uit dat een tijdsinterval van 6 weken voldoende is. Bij verhoogde waarden moet het onderzoek, om de diagnose antifosfolipidensyndroom te stellen, na 12 weken worden herhaald.

Beleid: Indien persistent verhoogd: Start lage dosis aspirine voor conceptie en profylactische dosering LMWH vanaf positieve zwangerschapstest.

N.B. In zowel de ESHRE als de NVOG-richtlijn wordt onderzoek naar het antifosfolipidensyndroom benoemd vanaf 2 miskramen, echter behandeling is pas bewezen effectief na 3 miskramen. Dit lijkt ons onwenselijk. Onderzoek naar het antifosfolipidensyndroom wordt geadviseerd na 3 herhaalde miskramen, aangezien het doormaken van 3 of meer miskramen één van de klinische criteria is voor het diagnosticeren van een antifosfolipidensyndroom.

- Screening schildklierafwijkingen: Bepaal TSH en, indien afwijkend, vrij T4.

Beleid: Hypothyreoïdie behandelen met levothyroxine.

Over de behandeling van subklinische hypothyreoïdie bestaat discussie. De NVOG-richtlijn adviseert niet routinematig vrouwen met subklinische hypothyreoïdie en herhaalde miskramen te behandelen met levothyroxine. Echter, indien TSH > 10 mIU/L wordt behandeling met levothyroxine wel aanbevolen. Bij een TSH 4-10 mIU/L kan behandeling worden overwogen in overleg met de vrouw.

Regionaal adviseren we om laagdrempelig een subklinische hypothyreoïdie te behandelen.

De ESHRE-guideline adviseert ook de bepaling van TPO-antistoffen. De NVOG-richtlijn adviseert dit niet. Van vrouwen met aanwezige TPO-antistoffen en een normale schildklierfunctie is namelijk niet aangetoond dat behandeling met levothyroxine leidt tot meer doorgaande zwangerschappen.

### Aanvullend onderzoek op indicatie

Genetisch onderzoek (karyotypering) bij beide ouders wordt enkel nog geadviseerd bij risicofactoren:

Indien de vrouw jonger is dan 35 jaar, minimaal 3 miskramen heeft gehad en een belaste familie-anamnese heeft (herhaalde miskramen bij broers/ zussen of ouders van één van beiden).

Verwijzing naar een afdeling klinische genetica is geïndiceerd indien:

- Eerdere geboorte van een kind met structurele afwijkingen
- Een familielid met een (on)gebalanceerde chromosoomafwijking
- Detectie van een (on)gebalanceerde translocatie in zwangerschapsweefsel

N.B. Vrouwen met een doorgaande zwangerschap na 3 miskramen, komen alsnog in aanmerking voor deze counseling en kunnen dus in deze zwangerschap alsnog verwezen worden voor een consult bij de prenatale diagnostiek.

Screening voor trombofiliefactoren wordt niet standaard geadviseerd, tenzij de vrouw hier aanvullende risicofactoren voor heeft.

Bepaling prolactine wordt enkel geadviseerd bij symptomen van oligomenorroe of amenorroe.

Bepaling van het hormoonprofiel in het bloed wordt geadviseerd bij symptomen van een cyclusstoornis.

Bepaling van homocysteïne wordt niet meer geadviseerd. Het bewijs hieromtrent is niet eenduidig en verschillende leefstijlfactoren hebben invloed op het homocysteïne level in het bloed. Daarnaast is er sprake van een etnische en geografische variatie in het homocysteïne metabolisme.

## Follow-up

Een voorgeschiedenis van herhaalde miskramen vormt geen indicatie voor zwangerschapscontroles in de tweede lijn. Het is wel van belang met het koppel in gesprek te gaan over hun wensen en behoeften, denk hierbij aan extra echo's in het eerste trimester.

Voorschrijven van progesteron wordt niet geadviseerd bij vrouwen met herhaalde miskramen. Uit de PROMISE-studie bleek dat dit niet effectief is ter preventie van een miskraam.

Enkel indien er sprake is van een nieuwe zwangerschap met 3 of meer miskramen in de voorgeschiedenis en vaginaal bloedverlies voor 12 weken bij een intra-uteriene zwangerschap wordt geadviseerd 2dd 400mg progesteron voor te schrijven, dit continueren tot 16 weken zwangerschap.

Tip: De meest recente NVOG-richtlijn "Herhaalde Miskraam" heeft een samenvattingskaart, te vinden via de richtlijndatabase.

## Bronvermelding

Coomarasamy, A., Williams, H., Truchanowicz, E., Seed, P. T., Small, R., Quenby, S., . . . Rai, R. (2016, Mei). PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages - a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation. *Health technology assessment*, pp. 1-92.

Goddijn, M., Christiansen, O. B., Elson, J., Kolte, A. M., Lewis, S., Middeldorp, S., . . . Bender Atik, R. (2023, February 1). *Guideline on the management of recurrent pregnancy loss*. Opgehaald van ESHRE Guidelines: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss>

van der Hoorn, Knijnenburg, Kuc, Lashley, Limper, van Maarle & Mulders. (2023). *Herhaalde Miskraam*. Opgehaald van Federatie Medisch Specialisten: [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/adaptatietraject\\_internationale\\_richtlijn\\_herhaalde\\_miskraam/prognose\\_en\\_behandeling\\_bij\\_koppels\\_met\\_herhaalde\\_miskramen/behandeling\\_van\\_onbegrepen\\_herhaalde\\_miskramen/progesteron.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/adaptatietraject_internationale_richtlijn_herhaalde_miskraam/prognose_en_behandeling_bij_koppels_met_herhaalde_miskramen/behandeling_van_onbegrepen_herhaalde_miskramen/progesteron.html)

Tulandi, T., & Al-Fozan, H. M. (2023, January 27). *Recurrent pregnancy loss: Definition and etiology*. Opgehaald van UpToDate: [https://www.uptodate.com/contents/recurrent-pregnancy-loss-definition-and-etiology?search=recurrent%20pregnancy%20loss&source=search\\_result&selectedTitle=3~80&usage\\_type=default&display\\_rank=3#references](https://www.uptodate.com/contents/recurrent-pregnancy-loss-definition-and-etiology?search=recurrent%20pregnancy%20loss&source=search_result&selectedTitle=3~80&usage_type=default&display_rank=3#references)

van den Boogaard, E., Cohn, D. M., Korevaar, J. C., Dawood, F., Vissenberg, R., Middeldorp, S., . . . Farquharson, R. G. (2013, January). Number and sequence of preceding miscarriages and maternal age for the prediction of antiphospholipid syndrome in women with recurrent miscarriage. *Fertility and Sterility*, pp. 1411-1414.

van der Hoorn, M. (2023). *Herhaalde Miskraam*. Opgehaald van Richtlijnen-database:  
[https://richtlijnen-database.nl/gerelateerde\\_documenten/f/26686/Samenvatting%20onderzoek-beleid%20HM%20richtlijn.pdf](https://richtlijnen-database.nl/gerelateerde_documenten/f/26686/Samenvatting%20onderzoek-beleid%20HM%20richtlijn.pdf)

Protocol opgesteld door	Myrthe Konings, klinisch verloskundige
Besproken met	Rianne Bijl, AIOS-gynaecologie Lineke van den Berg, eerstelijns verloskundige Liv Freeman, gynaecoloog - perinatoloog Hester van den Hummel, eerstelijns verloskundige Gardy Laurijssen, eerstelijns verloskundige Annelies Omon, secretaris VSV Rotterdam Zuid Glenda Ringelstijn, eerstelijns verloskundige Jantine Schild, eerstelijns verloskundige Hans Versendaal, gynaecoloog – perinatoloog Rashida Visser, eerstelijns verloskundige Senna Worlanyoh, eerstelijns verloskundige
Goedgekeurd op	04-04-2024
Herzien op	04-04-2028