

# Herhaalde miskraam

Informatie voor patiënten



### Herhaalde miskraam: mogelijke oorzaken

Men spreekt van 'herhaalde miskraam' wanneer een vrouw twee of meer miskramen (tot twintig weken) heeft gehad. Primaire herhaalde miskraam betekent dat een vrouw nog nooit een zwangerschap verder dan twintig weken heeft uitgedragen. Van secundaire herhaalde miskraam spreekt men wanneer de vrouw wel al eerder een zwangerschap volledig uitgedragen heeft.

De kans op een miskraam wordt in het algemeen geschat op 15 % van alle zwangerschappen die vastgesteld worden. Vijftien van de 100 zwangerschappen eindigen dus in een miskraam. Daar veel zwangerschappen al geëindigd zijn voordat de normale menstruatie op gang komt en dus niet alle zwangerschappen bekend zijn, wordt wel gezegd dat zelfs de helft van alle zwangerschappen eindigt in een miskraam. De kans dat een vrouw drie miskramen achter elkaar krijgt, zou statistisch gezien 0,4% moeten zijn. In de praktijk blijkt dat echter twee keer zo veel te zijn: 0,8 tot 1,0% van alle vrouwen. Daarom spreekt men bij herhaalde miskraam van een apart ziektebeeld en zoekt naar onderliggen de oorzaken.

Van alle vormen van zwangerschapsverlies treedt 90% op in de eerste zestien weken (miskramen). Van deze treedt weer 90% op in de eerste twaalf weken. Daarbij moet bedacht worden dat bij veel miskramen die rondom de twaalfde week spontaan optreden, het vruchtje al eerder is gestopt met groeien: het is heel normaal dat daar een week of twee tussen zit. Wie dus bij een echo met tien weken hartactie ziet, heeft een heel grote kans dat de zwangerschap daarna voorspoedig zal verlopen.

De oorzaken van (herhaalde) miskramen liggen verschillend afhankelijk van hoe ver de zwangerschap gevorderd is. Bij late miskramen (tussen ongeveer twaalf weken en ongeveer zestien weken) zijn vaak al andere dingen aan de hand dan bij vroege miskramen (tot ongeveer twaalf weken). Oorzaken kunnen onderscheiden worden in oorzaken bij zwangerschap, oorzaken bij de vrouw, oorzaken bij de man.

### Oorzaken bij het vruchtje

Van verreweg de meeste miskramen wordt gesteld dat de miskraam ontstaan is door chromosoomafwijkingen, toevallige of erfelijke. Dat is dan ook het antwoord dat vrouwen als eerste krijgen wanneer ze hun gynaecoloog vragen naar het waarom van deze miskraam.

#### **Toevallige chromosoomafwijkingen (na de bevruchting ontstaan)**

Oorzaken bij het vruchtje (verkeerde chromosomensamenstelling) wordt geacht de grootste oorzaak te zijn van miskramen (volgens de literatuur variërend maar gemiddeld ruim de helft). De meeste van deze chromosoomafwijkingen ontstaan na de bevruchting, dus worden niet veroorzaakt door de chromosomen van de ouders. Je moet je voorstellen dat na de samensmelting van eicel en zaadcel elk van beide hun 'halve' rijtjes chromosomen hun wederhelft moeten opzoeken. Aangezien het veel chromosomen zijn en deze ingewikkeld in elkaar zitten, is het een hele kunst om de goede wederhelft te vinden. Als er in dit proces iets spaak loopt, is het vruchtje vanaf dat moment niet meer levensvatbaar en kan het niet anders dan dat het vroeger of later in de zwangerschap vastloopt in de ontwikkeling. Meestal gebeurt dat in de eerste of tweede maand (ofwel al voor de innesteling, dan krijg je een gewone menstruatie en wist je niet eens dat je zwanger was; ofwel in de weken die daarop volgen). De meeste van deze miskramen gaan fout vóór de achtste week. Vaak duurt het even voordat een miskraam door het lichaam afgestoten wordt, dus ook veel miskramen van minder dan acht weken kunnen tussen de tiende en twaalfde week afgestoten worden, of (nog later) via een echo ontdekt worden.

De enige definitieve manier om te achterhalen of zo een toevallige chromosoomafwijking inderdaad de oorzaak is van deze miskraam, is door chromosoomonderzoek (karyotypering) te doen op het miskraamweefsel zelf. Voor veel vrouwen zou dit een bevestiging geven van de oorzaak van de miskraam en zou dit helpen in de verwerking ervan. Aangezien de gynaecologen op het standpunt staan dat een chromosomenafwijking die na de bevruchting ontstaan is, geen enkele voorspelling doet over toekomstige zwangerschappen, wordt chromosomenonderzoek op het miskraamweefsel in Nederland niet geadviseerd. In Engeland en Amerika wordt aanbevolen om dat wel te doen.

### **Erfelijk bepaald (door chromosoomafwijking bij één of beide partners)**

Vanaf twee miskramen wordt aan de partners een chromosomenonderzoek (karyotypering) aangeboden indien het risico op chromosoomafwijkingen verhoogd is. Hoe hoog dit risico is wordt ingeschat met behulp van vragen over uw leeftijd, aantal miskramen doorgemaakt en aantal miskramen bij eerstelijns familieleden (zussen, broers, ouders) van man en vrouw. Het gaat hierbij om chromosomen van de partners afzonderlijk (via het bloed). Bij 3% van de paren wordt zo bij een van beide partners een chromosoomafwijking opgespoord die een erfelijke aanleg heeft. Hierbij gaat het om gebalanceerde translocaties (een stukje chromosoom is van zijn normale plaats verhuisd). Als een gebalanceerde translocatie gevonden wordt, is de kans op herhaling 50% hoger dan bij een ander paar. Medicijnen hiertegen zijn er niet. Wel is er een goede kans dat bij lang genoeg proberen een gezond vruchtje ontstaat waaruit een verder normale zwangerschap volgt.

Overigens is de uitkomst 'geen afwijking gevonden' bij dit chromosomenonderzoek nog niet hetzelfde als dat er niets verkeerd is in de chromosomen: er is nog veel onbekend op dit gebied en er zouden best afwijkingen kunnen bestaan die nog niet onderzocht worden. Chromosomenonderzoek betekent overigens niet dat het hele genetische plaatje van de partners wordt blootgelegd: de genen liggen wel op de chromosomen, maar genetisch onderzoek vraagt op elk chromosoom veel gedetailleerder onderzoek dan het normale chromosomenonderzoek. Aanvullend genetisch onderzoek wordt alleen gedaan wanneer daar aanleiding toe is (wanneer er specifieke erfelijke afwijkingen in de familie zijn).

## Oorzaken bij de moeder

### › Infecties

Toxoplasmose en rode hond kunnen hooguit één keer een miskraam veroorzaken. Wanneer een vrouw deze infecties eenmaal gehad heeft, heeft ze antistoffen aangemaakt die bij een volgende infectie haarzelf en haar zwangerschap beschermen. Herhaalde miskraam is dus nooit het gevolg van een infectie zoals door toxoplasmose of rode hond. Op deze stoffen kun je je eenvoudig laten testen. Als je zwanger bent, zegt dat niets over deze huidige zwangerschap: het kan zijn dat je de ziekte net opgelopen hebt en dus net aan het doorgeven bent aan je kindje. Als je je laat testen voor je zwanger bent en de uitslag is positief, hoef je niet bang meer te zijn voor besmetting tijdens de zwangerschap en kun je daardoor geen miskramen meer krijgen. Dit geldt overigens niet voor de lysteria-bacterie die in rauwe melk en rauw vlees kan zitten. Deze bacterie kan ook bij herhaalde besmetting miskramen en/of afwijkingen aan de vrucht veroorzaken.

### › Oorzaken in de vorm van de baarmoeder (anatomische problemen)

Van vleesbomen, een tussenschot in de baarmoeder en afwijkende vorm van de baarmoeder is niet bewezen dat zij een miskraam veroorzaken. Andere vrouwen met eenzelfde kwaal kunnen een zwangerschap volledig uitdragen. Een tussenschot in de baarmoeder geeft een verhoogde kans op herhaalde miskraam. Of het verwijderen van het tussenschot minder miskramen oplevert en veilig is moet nog in wetenschappelijk onderzoek worden vastgesteld (TRUST studie, zie [www.watverwachtu.nl](http://www.watverwachtu.nl)). Groei problemen treden overigens vaak pas op in het tweede trimester (als de placenta echt moet gaan werken) en anatomische problemen zijn in de regel geen oorzaak van vroege miskramen (onder de acht weken).

### › Hormonen

Er wordt beweerd dat een tekort aan progesteron in de eerste weken van de zwangerschap merkbaar is wanneer een zwangerschap fout loopt. Het innemen van progesteron is echter nog niet bewezen effectief en is onderdeel van lopend wetenschappelijk onderzoek (de Promise studie, zie [www.watverwachtu.nl](http://www.watverwachtu.nl)).

### Immunologische problemen<sup>1</sup>

Normaal gesproken is het immuunsysteem een gezond systeem van het lichaam om ziekte in het lichaam op te sporen en zich te verdedigen tegen vreemde stoffen. Zodra het immuunsysteem een vreemde stof herkent, worden antistoffen gemaakt tegen de indringer (door de witte bloedlichaampjes) die de indringer kunnen bevechten of het lichaam beschermen tegen de indringer.

Er worden twee soorten immuunafwijkingen onderscheiden:

- **auto-immuunafwijkingen:** zijn immuunafwijkingen van het lichaam van de vrouw tegen lichaamseigen stoffen
- **allo-immuunafwijkingen:** zijn immuunafwijkingen van het lichaam van de vrouw tegen niet-lichaamseigen stoffen (deel van het embryo is afkomstig van de man)

### Auto-immuunafwijkingen

Volgens sommige onderzoekers zijn auto-immuunafwijkingen verantwoordelijk voor 30% van de herhaalde miskramen. Er worden drie soorten auto-immuunafwijkingen onderscheiden:

#### ➤ **Antifosfolipide Syndroom (AFS)**

Fosfolipiden zijn stoffen die het lichaam zelf tijdens de zwangerschap aanmaakt als een soort 'lijm' tussen de cellen. Ze zijn onder meer verantwoordelijk voor het goed ingroeien van het vruchtweefsel (later de placenta) in de baarmoederwand en de doorvoer van voedingsstoffen naar het vruchtje en afvoer van afvalstoffen van het vruchtje uit de baarmoeder. Als het lichaam hier antistoffen tegen maakt, kunnen de fosfolipiden hun werk niet goed meer doen. Dit kan resulteren in vroege miskramen, maar ook in ontijdige geboortes (miskramen tussen de twaalfde en twintigste week) en in vertraagde groei van de foetus.

Cardiolipide is een ondersoort van de fosfolipiden. Anticardiolipiden zijn al langer bekend en worden soms al standaard wel getest bij vrouwen met herhaalde miskramen. Maar er zijn er in totaal zeven verschillende soorten die alle zeven veroorzaker kunnen zijn van herhaalde miskramen. Het is niet gemakkelijk deze afwijking op te sporen: tests kunnen onbetrouwbare

uitslagen geven en moeten dus herhaald worden om met zekerheid te kunnen vaststellen dat je met het antiphospholipidesyndroom te maken hebt.

Lupus-achtige anticoagulant wordt bij 4% van de vrouwen met herhaalde miskramen gevonden.

De kans op een gezonde zwangerschap wanneer een vrouw AFS heeft (en niet behandeld wordt), wordt geschat op 11 tot 20%. Wanneer er echter behandeld wordt, wordt die kans geschat op 70 tot 80% op een gezonde zwangerschap.

➤ **Antinucleaire antilichamen (ANA)**

Antinucleaire antilichamen richten zich op normale componenten van de celkern. Ze kunnen onderdeel uitmaken van veel bekende immunologische afwijkingen en ziektes, zoals Lupus (SLE), progressief systeem sclerose, Sjögren syndroom, scleroderma polymyositis, dermatomyositis en ook voorkomen als gevolg van het slikken van medicijnen (hydralazine, procainamide of isoniazide). Hoe het de ontwikkeling van de placenta verstoort, is niet duidelijk, maar wel zeker is dat het de veroorzaker kan zijn van herhaalde vroege miskramen.

➤ **Schildklier antilichamen**

Er zijn er twee soorten schildklier antistoffen: TPO antistoffen en Tg antistoffen. Wanneer deze antistoffen worden gevonden is er een verhoogde kans op opnieuw een miskraam. Als uw schildklierfunctie afwijkend is zult u voor aanvullend onderzoek en meestal medicamenteuze behandeling worden doorverwezen naar een internist. Is uw schildklierfunctie echter normaal dan is het nog onduidelijk of (medicamenteuze) behandeling zinvol is. Daar zullen resultaten van verder wetenschappelijk onderzoek nog een uitspraak over moeten doen.

### Behandeling van auto-immuunafwijkingen

Onderzoek is gedaan met behandeling van auto-immuunafwijkingen (AFS) door toedienen van combinaties van lage doses aspirine en prednison of van aspirine en heparine. Ook aspirine alleen wordt wel voorgeschreven. Vooral de combinatie lijkt volgens onderzoek <sup>2</sup> de kans op een goed verlopende zwangerschap te kunnen verhogen tot 80 of 90 %. Opvallend is hierbij dat ook vrouwen bij wie geen auto-immuunafwijking is vastgesteld goed blijken te reageren op deze behandeling.

De voornaamste werking van aspirine en heparine is dat ze bloedverdünnend werken en zo voorkomen dat bloed klontert in de baarmoederwand waar het vruchtje bezig is met innestelen en de vorming van een placenta. Prednison is een zwaar middel dat veel complicaties in de zwangerschap kan geven en wordt om die reden zelden voorgeschreven. Zwangerschappen die begeleid worden met aspirine en heparine kunnen wel complicaties krijgen, mogelijk in elke fase van de zwangerschap. Daarom is goede gynaecologische controle vereist.<sup>3</sup>

Recenter onderzoek (ALIFE studie)<sup>6</sup> gedaan in het AMC en LUMC gaven geen gunstig effect te zien voor aspirine noch aspirine / heparine bij vrouwen met onverklaarde herhaalde miskraam..

Ook is er onderzoek gedaan naar behandeling met intraveneuze immunoglobuline (IVIg), het toedienen van antilichamen van donoren die de antilichamen in het lichaam van de vrouw tegen moeten houden. De resultaten hiervan zijn niet onverdeeld positief. Coulam en Hemenway <sup>1</sup> zijn enthousiast over de resultaten, maar ander onderzoek wijst uit dat IVIg lang niet altijd helpt.<sup>4</sup>



### Allo-immuunafwijkingen

Allo staat voor 'niet lichaamseigen', dus in dit geval het deel van de vrucht dat door de vader wordt geleverd. Normaal zou je verwachten dat het immuunsysteem van de vrouw tracht om vreemd weefsel te vernietigen, maar een zwangerschap is een uitzondering.

Allo-immuunafwijkingen kunnen twee oorzaken hebben: ofwel het immuunsysteem herkent de zwangerschap niet, ofwel het vormt een abnormale immunologisch respons op de zwangerschap.

Normaliter maakt het lichaam van de vrouw tijdens een zwangerschap een blokkade (blokkade-antilichamen) aan waardoor het immuunsysteem de vreemde stoffen van de vrucht niet zal afstoten. Wanneer het lichaam de zwangerschap niet herkent, worden deze blokkade-antilichamen niet aangemaakt en zal het immuunsysteem gewoon zijn werk doen en de vrucht afstoten. Een Leukocyte Antilichamen Detectie test (LAD) kan aantonen of en hoeveel blokkade-antilichamen de vrouw aanmaakt.

Er wordt geëxperimenteerd met injecteren van de vrouwen die te kort hebben aan blokkerende antilichamen met witte bloedlichamen van haar partner, in de hoop dat ze zo blokkerende antilichamen gaat aanmaken.

### 'Natural Killer' cellen

NK-cellen zijn witte bloedlichamen die heel primitief reageren op alles wat vreemd is in het lichaam. Een te grote hoeveelheid NK-cellen kan miskramen veroorzaken.

### Embryo toxiciteit

Cellen maken proteïnen (eiwitten) die cytokinen genoemd worden. Er zijn veel soorten cytokinen die elk een eigen functie hebben. Er zijn cytokinen die de celdgroei stimuleren en cytokinen die de celdgroei remmen of stoppen. Een test kan cytokinen opsporen die embryo's doden.

### Behandeling van allo-immuunafwijkingen

Veel van deze afwijkingen kunnen (volgens Coulam en Hemenway<sup>1</sup>) behandeld worden met intraveneuze immunoglobuline (IVIg - toedienen van antistoffen via de bloedbaan). Het percentage gezonde zwangerschappen zou hiermee stijgen van 20% naar ruim 90% (in geval van NK cellen) of 10 % toenemen tot 60%. in geval van antilichamen tegen de van de partner afkomstige delen van de vrucht.

### Oorzaken bij de vader

Afgezien van chromosoomafwijkingen (zie erfelijke afwijkingen bij het vruchtje) lijkt er weinig fout te kunnen zijn bij de vader. Onderzoek naar de kwaliteit van het sperma wordt standaard overgeslagen met als argument dat het zwanger worden immers wel lukt. De beweeglijkheid, spermadichtheid, en vorm (morfologie) van het zaad is bij mannen met herhaalde miskramen niet anders dan bij gemiddelde vruchtbare mannen. Één onderzoek in Engeland (1997) heeft nog een mogelijk ander verband opgespoord dat kan wijzen op een oorzaak bij de man. <sup>5</sup>.

## Bronnen

Immunology may be key to pregnancy loss

Am J Reprod Immunol 1999 Apr;41(4):271-8 “Heparin plus aspirin as a “single” therapy for recurrent spontaneous abortion associated with both allo- and autoimmunity.” Cadavid A, Pena B, Garcia G, Botero J, Sanchez F, Ossa J, Beer A

Br J Obstet Gynaecol 1999 Feb;106(2):102-7 “Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin.” Backos M, Rai R, Baxter N, Chilcott IT, Cohen H, Regan L

Hum Reprod 1999 Mar;14(3):838-41 “Prevention of recurrent spontaneous abortion by intravenous immunoglobulin: a double-blind placebo-controlled study.” Jablonowska B, Selbing A, Palfi M, Ernerudh J, Kjellberg S, Lindton B

Fertil Steril 1997 Sep;68(3):506-9 “The hypo-osmotic swelling test in recurrent miscarriage.” Buckett WM, Luckas MJ, Aird IA, Farquharson RG, Kingsland CR, Lewis-Jones DI

ALIFE studie, Antistollingsmiddelen verhogen kans op levend geboren kind niet

De tekst van deze brochure werd, met toestemming, overgenomen van het NVOG.



**ZNA Middelheim**

**03 280 24 80**

Centrum voor Reproductieve Geneeskunde  
Lindendreef 1, 2020 Antwerpen