

De ALIFE-studie: aspirine en heparine of alleen aspirine bij vrouwen met herhaalde miskraam

S.P. Kaandorp, M. Goddijn, J.A.M. van der Post, B.A. Hutten,
H.R. Verhoeve, K. Hamulyàk, B.W. Mol, N. Folkeringa, M. Nahuis,
D.N.M. Papatsonis, H.R. Büller, F. van der Veen en S. Middeldorp

Inleiding

Herhaalde miskraam treedt op bij 0,5 tot 1% van de paren met kinderwens indien gedefinieerd als \geq drie miskramen; indien gedefinieerd als \geq twee miskramen, dan betreft het ongeveer 3% van de vrouwen met kinderwens.¹

Herhaalde miskraam is een multifactoriële aandoening.² Dragerschap van een structurele chromosoomafwijking bij één van de ouders en het primaire antifosfolipidensyndroom bij de vrouw vormen risicofactoren met een evidente relatie tot herhaalde miskraam. Een causale relatie voor endocrinologische en uterusafwijkingen is minder duidelijk. De helft van de sporadische miskramen berust op foetale chromosoomafwijkingen;³ herhaalde miskraam kan dientengevolge ook verklaard worden door herhaling hiervan.⁴ Ook vrouwen met vormen van erfelijke trombofilie hebben een hogere kans op miskramen dan hun vrouwelijke familieleden zonder dit defect en gezonde controlepersonen.⁵⁻⁹ Hierdoor en door de beperkte positieve ervaringen bij het antifosfolipidensyndroom¹⁰ is de belangstelling voor antistollingsbehandeling voor vrouwen met herhaalde miskraam sterk toegenomen. Methodologisch goede studies naar de effectiviteit van dergelijke interventies ontbreken echter tot op heden, terwijl het toedienen van subcutane injecties met laagmoleculairgewichtheparine gedurende de gehele zwangerschap een aanzienlijke belasting betekent.¹¹ Het is van belang zich te realiseren dat de prognose van een zwangerschap volgend op herhaalde miskraam in de afwezigheid van vastgestelde risicofactoren goed is.¹²

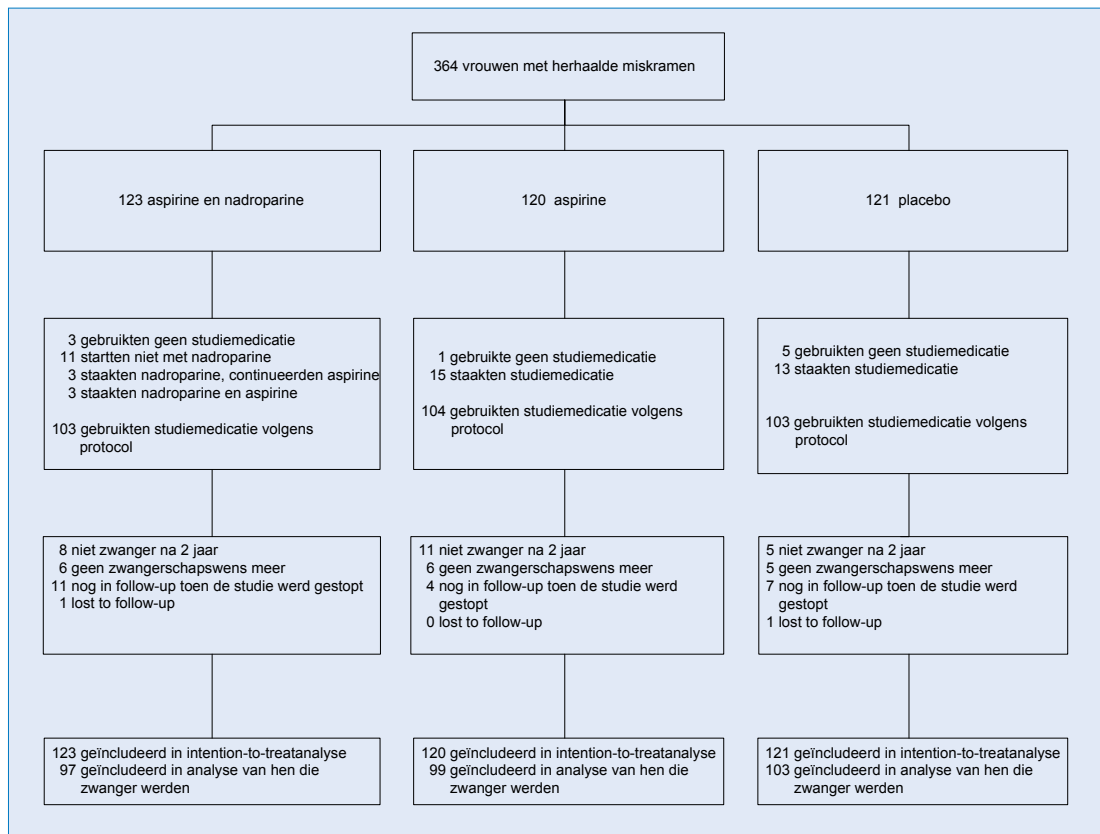
Patiënten en methoden

Voor de studie kwamen vrouwen in aanmerking met ten minste twee miskramen in de voorgeschie-

denis. Evidente of behandelbare oorzaken werden uitgesloten (met name dragerschap van chromosomale afwijkingen bij één van de ouders, of antifosfolipidensyndroom bij de vrouw); een indicatie voor anticoagulante profylaxe of behandeling (meestal eerdere veneuze trombo-embolie) vormde een exclusie criterium. Erfelijke trombofilie zonder veneuze trombo-embolie in de voorgeschiedenis was nadrukkelijk geen exclusie criterium voor de studie.

Na schriftelijke toestemming en centrale randomisatie werden patiënten behandeld met carbasalaat-calcium 100 mg (Ascal® 100 mg overeenkomend met aspirine of acetylsalicylzuur 80 mg) in combinatie met laagmoleculairgewichtheparine (2850 IE nadroparine), alleen aspirine of placebo. De studiearm met laagmoleculairgewichtheparine was niet geblindeerd; in de andere studiearmen werd namelijk geen subcutane placebo-injectie toegediend. De placebo of aspirine werden bij voorkeur preconceptioneel gestart, terwijl met de laagmoleculairgewichtheparine begonnen werd zodra bij echografie rond zeven weken amenorroeduur een intacte, vitale intra-uteriene graviditeit werd aangetoond. De aspirine en placebo werden bij een amenorroeduur van 36 weken gestaakt. Laagmoleculairgewichtheparine werd gecontinueerd totdat patiënte in partu kwam. Deelnemende vrouwen werden eenmalig getest op de aanwezigheid van trombofilie: factor V Leiden en protrombine G20210A-mutaties, en plasma-activiteit van proteïne C, proteïne S en antitrombine. Deficiënties waren gedefinieerd als minder dan 70% van de normale activiteit van proteïne C, minder dan 65% voor totale proteïne-S-activiteit, en minder dan 80% voor antitrombineactiviteit.

Het primaire eindpunt was het krijgen van een levendgeborene. A priori was een aantal secundaire uitkomstmaten vastgesteld waaronder het optreden



Figuur 1. Stroomdiagram van patiëntenpopulatie.

van huidreacties, bloedingen, maternale trombocytopenie en zwangerschapscomplicaties.

Het beoogde aantal analyseerbare patiënten bedroeg 309. Hiermee kon een absolute toename van het aantal levendgeboren kinderen met 15% worden aangetoond door behandeling met aspirine en laagmoleculairgewichtheparine ten opzichte van alleen aspirine of placebo, uitgaande van 75% kans op een levendgeboren kind in de groepen met aspirine of placebo (power 80%, betrouwbaarheid 0,05). Een inclusie van 360 vrouwen werd nagestreefd ter compensatie voor het feit dat niet alle deelnemende vrouwen zwanger zouden worden.

De primaire uitkomstmaat werd geanalyseerd volgens het intention-to-treatprincipe bij alle gerandomiseerde vrouwen; daarnaast werd de analyse verricht bij vrouwen die zwanger waren geworden tijdens het onderzoek.

Verschillen in dichotome uitkomsten tussen de drie groepen werd geanalyseerd middels de χ^2 - of fisher-exacttest. Verschillen in de incidentie van levendgeborenen werden uitgedrukt in absolute risicoverschillen en relatieve risico's met 95%-betrouwbaarheidsintervallen; de placebogroep was de referentie. Continue uitkomstmaten werden getoetst met behulp van ANOVA.

A priori gedefinieerde subgroepenanalyses werden verricht voor de aan- of afwezigheid van trombofilie, leeftijd (< 36 of \geq 36 jaar), een levendgeboren kind

in de voorgeschiedenis, en het aantal miskramen in de voorgeschiedenis (2 of \geq 3). Absolute en relatieve risicoverschillen voor levendgeborenen in de verschillende subgroepen werden berekend met de placebogroep als referentie. Er werd een test voor interactie uitgevoerd tussen de verschillende subgroepen, waarbij een p-waarde kleiner dan 0,05 op statistische significantie wees.

Het onderzoek werd goedgekeurd door de METC's van alle deelnemende Nederlandse ziekenhuizen. Het onderzoek werd geregistreerd in het Nederlands Trial Register en in het Current Controlled Trials register (ISRCTN58496168).

Een Data Safety Monitoring Board (DSMB) was niet op de hoogte van de allocatie van studiemedicatie. De eerste interimanalyse vond plaats na randomisatie van 180 vrouwen en een tweede interimanalyse achttien maanden nadat recrutering in de ALIFE-studie was stopgezet, met de gegevens van 281 vrouwen die de primaire uitkomstmaat (levendgeborene) of een miskraam hadden bereikt. Gebaseerd op de tweede analyse adviseerde de DSMB tot stopzetting van de ALIFE-studie in verband met futiliteit. Op het tijdstip van beëindiging van de studie waren nog 22 vrouwen in follow-up. Hun studiemedicatie werd stopgezet.

Resultaten

Tussen februari 2004 en januari 2008 werden 364 vrouwen geïncludeerd en na randomisatie behan-

	Aspirine en nadroparine	Aspirine	Placebo
	N = 123	N = 120	N = 121
Leeftijd in jaren - gemiddelde (SD)	34 (5)	33 (5)	34 (5)
Vrouwen ≥ 36 jaar - n (%)	47 (38)	41 (34)	44 (36)
Body-mass index in kg/m ² - gemiddelde (SD)	25,4 (4,9)	25,0 (4,8)	24,6 (4,1)
Roken - n (%) [‡]	23 (19)	20 (17)	20 (17)
Alcohol - n (%) [†]	3 (2)	4 (3)	9 (7)
Nederlandse nationaliteit - n (%)	102 (83)	102 (85)	102 (84)
Zwanger ten tijde van randomisatie - n (%)	28 (23)	33 (28)	33 (27)
Aantal miskramen - mediaan (spreiding)	3 (2-15)	3 (2-9)	3 (2-12)
≥ 3 miskramen - n (%)	73 (59)	71 (59)	74 (61)
≥ 1 late miskraam - n (%)	40 (33)	38 (32)	35 (29)
Voorgaande levendgeborene - n (%)	53 (43)	45 (38)	46 (38)
Vrouwen met trombofilie - n (%) [*]	13 (12)	17 (17)	17 (17)
Factor V Leidenmutatie - n (%)	5 (5)	7 (7)	9 (9)
Protrombine G20210A-mutatie - n (%)	1 (1)	3 (3)	0 (0)
Proteïne-C-deficiëntie - n (%) ⁱ	2 (2)	1 (1)	2 (2)
Proteïne-S-deficiëntie - n (%) ⁱⁱ	4 (4)	5 (5)	7 (7)
Antitrombinedeficiëntie - n (%) ⁱⁱⁱ	2 (2)	3 (3)	0 (0)
Vrouwen met PCOS - n (%)	4 (3)	3 (3)	6 (5)

Tabel 1. Kenmerken van de studiepopulatie.

SD: standaarddeviatie, PCOS: polycysteusovariumsyndroom

* Aantal vrouwen dat werd getest op trombofilie: aspirine en nadroparine n = 105, aspirine n = 99, placebo n = 98.

‡ Huidige rokers ten tijde van inclusie (1 of meer sigaretten per dag)

† Alcoholgebruik ten tijde van inclusie (één of meer eenheden per dag). Alcoholgebruik kwam vaker voor bij vrouwen in de placebogroep, p = 0,03

i Proteïne C minder dan 70%, ii proteïne S minder dan 65% en iii antitrombine minder dan 80%.

Levendgeborenen	Aspirine en nadroparine	Aspirine	Placebo	P-waarde
Intention-tot-treatpopulatie	N = 123	N = 120	N = 121	
Levendgeborenen - n (%)	67 (54,5)	61 (50,8)	69 (57,0)	0,63
Relatief risico (95% CI)	0,96 (0,76 tot 1,19)	0,89 (0,71 tot 1,13)	1 (referentie)	
Absoluut risicoverschil -% (95%-BI)	-2,6 (-15,0 tot 9,9)	-6,2 (-18,8 tot 6,4)	referentie	
Vrouwen die zwanger werden	N = 97	N = 99	N = 103	
Levendgeborenen - n (%)	67 (69,1)	61 (61,6)	69 (67,0)	0,52
Relatief risico (95%-BI)	1,03 (0,85 tot 1,25)	0,92 (0,75 tot 1,13)	1 (referentie)	
Absoluut risicoverschil -% (95%-BI)	2,1 (-10,8 tot 15,0)	-5,4 (-18,6 tot 7,8)	referentie	

Tabel 2. Primaire uitkomst: kans op levendgeboren kind.

deld met aspirine gecombineerd met nadroparine (123 vrouwen), alleen aspirine (120 vrouwen) of placebo (121 vrouwen) (figuur 1). Honderdendrie (83,7%) vrouwen in de aspirine en nadropariegroep, 104 (86,7%) vrouwen in de aspirinegroep en 103 (85,1%) vrouwen in de placebogroep gebruikten daadwerkelijk de toegewezen studiemedicatie. Redenen voor het niet gebruiken van de toegewezen studiemedicatie waren onder meer angst voor injecties en bijwerkingen van de injecties. Tabel 1 toont de patiëntkenmerken van de studiepopulatie. De gemiddel-

de leeftijd van vrouwen ten tijde van randomisatie was 34 jaar, en het mediane aantal miskramen in de voorgeschiedenis was drie. Er waren geen verschillen tussen de drie groepen, behalve dat vrouwen in de placebogroep vaker alcohol gebruikten ten tijde van randomisatie. Van de 364 gerandomiseerde vrouwen werden er 299 (82,1%) zwanger, en 197 (54,1% van het totale aantal vrouwen, en 65,9% van degenen die zwanger werden) kregen een levendgeboren kind. Er waren geen significante verschillen tussen vrouwen uit de aspirine en nadropariegroep (54,5%, absoluut

Subgroepen	Aspirine en nadroparine	Placebo	Absoluut risico-verschil (95%-BI)	Relatieve risico (95%-BI)	P-waarde voor interactie
	n / N	n / N			
Trombofilie [†] aanwezig	9 / 13	9 / 17	16,3 (-18,2 tot 50,8)	1,31 (0,74 tot 2,33)	0,18
Trombofilie afwezig	45 / 92	47 / 81	-9,1 (-23,9 tot 5,7)	0,84 (0,64 tot 1,11)	
Voorgaand levendgeboren kind	27 / 53	27 / 46	-7,8 (-27,3 tot 11,8)	0,87 (0,61 tot 1,24)	0,49
Geen voorgaand levendgeboren kind	40 / 70	42 / 75	1,1 (-15,0 tot 17,3)	1,02 (0,77 tot 1,36)	
Leeftijd < 36 jaar	45 / 76	48 / 77	-3,1 (-18,6 tot 12,3)	0,95 (0,74 tot 1,23)	0,90
Leeftijd ≥ 36 jaar	22 / 47	21 / 44	-0,9 (-21,4 tot 19,6)	0,98 (0,64 tot 1,51)	
≥ 3 Miskramen	35 / 73	38 / 74	-3,4 (-19,6 tot 12,8)	0,93 (0,67 tot 1,29)	0,85
2 Miskramen	32 / 50	31 / 47	-2,0 (-20,9 tot 17,0)	0,97 (0,72 tot 1,30)	
	Aspirine	Placebo			
	n / N	n / N	Absoluut risico-verschil (95%-BI)	Relatieve risico (95%-BI)	P-waarde voor interactie
Trombofilie aanwezig	11 / 17	9 / 17	11,8 (-21,1 tot 44,6)	1,22 (0,69 tot 2,16)	0,32
Trombofilie afwezig	42 / 82	47 / 81	-6,8 (-22,1 tot 8,4)	0,88 (0,67 tot 1,17)	
Voorgaand levendgeboren kind	23 / 45	27 / 46	-7,6 (-28,0 tot 12,8)	0,87 (0,60 tot 1,27)	0,89
Geen voorgaand levendgeboren kind	38 / 75	42 / 75	-5,3 (-21,3 tot 10,6)	0,91 (0,67 tot 1,22)	
Leeftijd < 36 jaar	41 / 79	48 / 77	-10,4 (-25,9 tot 5,0)	0,83 (0,63 tot 1,10)	0,44
Leeftijd ≥ 36 jaar	20 / 41	21 / 44	1,1 (-20,2 tot 22,3)	1,02 (0,66 tot 1,59)	
≥ 3 Miskramen	32 / 71	38 / 74	-6,3 (-22,5 tot 10,0)	0,88 (0,63 tot 1,23)	0,92
2 Miskramen	29 / 49	31 / 47	-6,8 (-26,1 tot 12,5)	0,90 (0,66 tot 1,22)	

Tabel 3. Kans op levendgeboren kind in a priori gedefinieerde subgroepen.

[†] 302 (83,0%) vrouwen werden getest op trombofilie.

risicoverschil versus placebo 2,6%; 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) -15,0 tot 9,9), de aspirinegroep (50,8%; absoluut risicoverschil versus placebo -6,2%; 95%-BI -18,8 tot 6,4) of placebogroep (57,0%) (tabel 2). In de analyses van vrouwen die zwanger werden waren evenmin significante verschillen tussen het aantal levendgeboren kinderen bij de nadroparine en aspirinegroep (69,1%; absoluut risicoverschil 2,1%; 95%-BI -10,8 tot 15,0), de aspirinegroep (61,6%; absoluut risicoverschil -5,4%; 95%-BI -18,6 tot 7,8), en de placebogroep (67,0%). Zie het originele artikel voor een post hoc per-protocolanalyse die rekening houdt met therapietrouw aan de studiemedicatie. Er waren geen significante verschillen wat betreft secundaire uitkomstmaten, behalve dat vrouwen in de aspirine en nadroparinegroep ongeveer een week eerder dan vrouwen in de placebogroep bevelen (data beschikbaar in originele artikel). Blauwe plekken en zwelling of jeuk rondom de injectieplaats werden vaker gerapporteerd door vrouwen die aspirine gecombineerd met nadroparine hadden gebruikt dan door hen die placebo hadden toegewezen gekregen (49,6% versus 11,6% en 39,8% versus 0,8%). Er traden geen ernstige bijwerkingen op. Er waren geen

significante interacties tussen aanwezigheid of afwezigheid van trombofilie, het hebben van een eerdere levendgeborene, leeftijd jonger dan 36 of 36 jaar en ouder, twee miskramen of ≥ 3, en de behandeling (tabel 3).

Discussie

Dit gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoek heeft aangetoond dat noch aspirine gecombineerd met nadroparine noch alleen aspirine de kans op een levendgeboren kind vergroot bij vrouwen met onverklaarde herhaalde miskraam.

De hypothese dat vrouwen met onverklaarde herhaalde miskraam baat zouden kunnen hebben bij aspirine, heparine, of beide was gebaseerd op de hypothese dat herhaalde miskraam zou kunnen worden veroorzaakt door trombose in de deciduale vasculatuur. Dit concept is echter mogelijk een oversimplificatie. Hoewel geactiveerde stollingsfactoren celdood induceren en de groei van trofoblastcellen in trombomodulinedeficiënte muizen remmen, is aspirine of heparine niet in staat de defecte trofoblastdifferentiatie of het groeidefekt van embryo's te beïnvloeden.¹³ In gekweekt hu-

maan placentaweefsel echter remmen zowel aspirine als heparine trofoblastapoptose.¹⁴

Bij de groepsgrootteberekening werd ervan uitgegaan dat 309 vrouwen zwanger zouden worden en worden gevolgd voor de primaire uitkomst van een levendgeboren kind. De trial werd gestopt op het moment dat nog 22 vrouwen in de follow-up zaten, op aanbeveling van de DSMB. Echter, zelfs in het meest extreme geval, waarbij de vrouwen toegewezen aan aspirine en nadroparine allen een levendgeboren kind zouden hebben gekregen, en alle vrouwen uit de placebogroep een miskraam zouden hebben gehad, zouden de percentages levendgeborenen niet significant verschillen tussen de groepen. Therapietrouw aan de studiemedicatie was 85%, hetgeen tot een verdere toename van statistische onzekerheid rond de waargenomen afwezigheid van effect heeft geleid. Zie het originele artikel voor een beschouwing over de puntschattingen van de absolute risicoverschillen en een post hoc per-protocolanalyse.

Daarnaast werd het gebruik van nadroparine niet geblindeerd. We achtten het gebruik van subcutane placebo-injecties voor een periode van acht maanden echter niet haalbaar, en de beoordeling van het primaire eindpunt, het krijgen van een levendgeboren kind, werd ons inziens niet nadelig beïnvloed door deze open-labelarm. We gebruikten een brede definitie van herhaalde miskraam, dat wil zeggen twee miskramen of meer, in overeenstemming met de definitie van de NVOG en the American College of Obstetrics and Gynecology. Hoewel deze definitie de resultaten zou kunnen verdunnen in vergelijking met inclusie van alleen vrouwen met drie miskramen of meer, kwamen de kenmerken van onze studiepopulatie alsmede de kans op een levendgeboren kind overeen met die van andere grote cohorten waarin een afwachtend beleid werd gevoerd.¹² We vonden evenmin voordeel van de behandeling in subgroepanalyses waarbij werd gestratificeerd voor het aantal miskramen.

Ook vonden we geen significante verschillen in de andere subgroepen, inclusief vrouwen met trombofilie (die wellicht het meest waarschijnlijk baat zouden hebben bij behandeling met heparine of aspirine), hoewel onze studie niet genoeg power had om effecten in subgroepen aan te tonen. De mogelijkheid dat één of beide interventies een gunstig effect kunnen hebben bij deze vrouwen, rechtvaardigt verder onderzoek in voldoende grote, gecontroleerde studies. De prevalentie van vrouwen met trombofilie in onze studiepopulatie was 16%, hetgeen een normale prevalentie is.¹⁵

Recent zijn twee gerandomiseerde studies gepubliceerd die de effecten van laagmoleculairgewicht-heparine bij vrouwen met herhaalde miskraam

hebben onderzocht.^{16,17} Beide studies vonden enig voordeel van het gebruik van laagmoleculairgewicht-heparine op het aantal levendgeborenen of het aantal miskramen. Echter, er waren verschillende methodologische bezwaren ten aanzien van deze trials, alsmede verschillen in inclusiecriteria en de onderzochte interventie, zodat het moeilijk is de ALIFE-studie met deze Egyptische trials te vergelijken.

Wij concluderen op grond van de ALIFE-studie dat aspirine en nadroparine en alleen aspirine de kans op een levendgeboren kind bij vrouwen met onverklaarde herhaalde miskraam niet verbeteren en niet dienen te worden voorgeschreven voor deze indicatie.

Grant support en dankbetuiging

De ALIFE-studie werd ondersteund door een subsidie van ZonMw (945-27-003). Studiemedicatie (Ascal® en placebo) werd verpakt en geleverd door Meda Pharma BV, Amstelveen, Nederland. Een gedeeltelijke grant werd verstrekt door GlaxoSmithKline BV. Geen van de subsidiegevers was betrokken bij het opstellen van het studieprotocol, uitvoering van het onderzoek of data-analyse.

Dr. S. Middeldorp is *clinical established investigator* van de Nederlandse Hartstichting (2008T056).

We danken alle deelnemende vrouwen en alle gynaecologen in Nederland die vrouwen verwezen voor inclusie. Wij danken prof. dr. M.H. Prins (Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht, afdeling Klinische Epidemiologie en Medical Technology Assessment) en dr. W.M. Ankum (Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, afdeling Verloskunde en Gynaecologie) voor hun zittingname in de DSMB, dr. M. DiNisio (Universiteit van Chieti, Italië) voor zijn bijdrage aan de ontwikkeling van het studieprotocol en de artsen uit de deelnemende centra voor hun hulp bij de rekrutering van vrouwen: E.M. Kaaijk, P.A. Flierman (Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam), L.L. Peeters (Maastricht Universitair Medisch Centrum in Maastricht), J. van der Meer (†), J.J.H.M. Erwich (Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen), G.J.E. Oosterhuis (Medisch Spectrum Twente Ziekenhuis Groep, Enschede), S. Lunshof (Amphia Ziekenhuis, Breda) en I. Ruhe (Flevo Ziekenhuis, Almere). Wij danken W. Balliel, M. Knol, C. Verhoeven, M. Kuit-van Harten, L. van den Nieuwen-giezen-Abdoellkariem, G.R. Sordam, R. Lagrand en E. van den Boogaard voor hun hulp bij het verzamelen van gegevens.

Aanwijzingen voor de praktijk

- Er bestaat bij vrouwen met een herhaalde miskraam geen indicatie voor behandeling met

aspirine alleen dan wel in combinatie met laagmoleculairgewichtheparine.

- Gebruik van aspirine gecombineerd met laagmoleculairgewichtheparine leidt tot frequent optreden van blauwe plekken en huidreacties rondom de injectieplaats.

Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd als oorspronkelijk artikel in de *New England Journal of Medicine* en dient als volgt te worden geciteerd: Kaandorp SP, Goddijn M, Post JAM van der, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyak K, Mol BW, Folkeringa N, Nahuis M, Papatsonis DN, Buller HR, Veen F van der, Middeldorp S. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010;17:1586-96.

Literatuur

1. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *The Lancet* 2006;368:601-11.
2. Middeldorp S, Goddijn M. Herhaalde miskraam en trombofilie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:189-93.
3. Goddijn M, Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:855-65.
4. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet* 1990;336:673-5.
5. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Girolami A, et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women. *Thromb Haemost* 1996;75:387-8.
6. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348:913-6.
7. Meinardi JR, Middeldorp S, Kam PJ de, Koopman MMW, Pampus ECM van, Hamulyak K, et al. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation. *Ann Int Med* 1999;130:736-9.
8. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, Pampus ECM van, Koopman MMW, Hamulyak K, et al. *Prothrombin 20210A mutation: a mild risk factor for venous thromboembolism but not for arterial thrombotic disease and pregnancy-related complications in a family study.* *Arch Int Med* 2004;164:1932-7.
9. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361:901-8.
10. 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):CD002859.
11. Middeldorp S. Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications - No. *J Thromb Haemost* 2003;1:2073-4.
12. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999;14:2868-71.
13. Isermann B, Sood R, Pawlinski R, Zogg M, Kalloway S, Degen JL, et al. The thrombomodulin-protein C system is essential for the maintenance of pregnancy. *Nat Med* 2003;9:331-7.
14. Bose P, Black S, Kadyrov M, Weissenborn U, Neulen J, Regan L, et al. Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:23-30.
15. Middeldorp S, Levi M. Thrombophilia: an update. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:563-72.
16. Fawzy M, Shokeir T, El-Tatongy M, Warda O, El-Refaiey AA, Mosbah A. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:33-8.
17. Badawy AM, Khiary M, Sherif LS, Hassan M, Ragab A, Abdelall I. Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages of unknown aetiology. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:280-4.

Samenvatting

Aspirine en laagmoleculairgewichtheparine worden voorgeschreven aan vrouwen met onverklaarde herhaalde miskraam, met als doel het verbeteren van de kans op een levendgeboren kind. Er zijn echter geen gegevens uit gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek beschikbaar om dit te ondersteunen. In deze gerandomiseerde trial werden 364 vrouwen geïncludeerd in de leeftijd van 18 tot 42 jaar, die een voorgeschiedenis hadden van onverklaarde herhaalde miskraam en die zwanger wilden worden of minder dan

zes weken zwanger waren. Zij werden gerandomiseerd naar dagelijks 80 mg aspirine plus open-label subcutane nadroparine (2850 IE, te beginnen zodra een intacte intra-uteriene graviditeit was aangetoond), 80 mg aspirine alleen, of placebo. De primaire uitkomstmaat was de kans op een levendgeboren kind. Secundaire uitkomstmaten waren het optreden van miskramen, obstetrische complicaties en bijwerkingen bij moeder en foetus.

De kans op een levendgeboren kind verschilde niet significant tussen de drie studiegroepen. De percenta-

ges vrouwen die bevelen van een levende baby waren 54,5% in de groep die aspirine plus nadroparine (combinatietherapiegroep) kregen, 50,8% in de groep met alleen aspirine en 57,0% in de placebogroep (absoluut risicoverschil: combinatietherapie versus placebo -2,6%; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) -15,0 tot 9,9; alleen aspirine versus placebo -6,2%; 95% BI -18,8 tot 6,4). Bij 299 vrouwen die zwanger werden, bedroegen deze getallen 69,1% in de combinatietherapiegroep, 61,6% in de groep met alleen aspirine, en 67,0% in de placebogroep (absoluut verschil: combinatietherapie versus placebo 2,1%; 95%-BI -10,8 tot 15,0; alleen aspirine versus placebo -5,4%; 95%-BI, -18,6 tot 7,8). Blauwe plekken en zwelling of jeuk op de injectieplaats kwamen significant vaker voor in de combinatietherapiegroep dan in de andere twee studiegroepen. Vergeleken met placebo verbeteren aspirine in combinatie met nadroparine en alleen aspirine de kans op een levendgeboren kind bij vrouwen met onverklaarde herhaalde miskraam niet.

Trefwoorden

herhaalde miskraam, aspirine, laagmoleculairgewichtheparine

Summary

Aspirin and low-molecular-weight heparin are prescribed for women with unexplained recurrent miscarriage, with the goal of improving the rate of live births, but limited data from randomized, controlled trials are available to support the use of these drugs.

In this randomized trial, we enrolled 364 women between the ages of 18 and 42 years who had a history of unexplained recurrent miscarriage and were attempting to conceive or were less than 6 weeks pregnant. We then randomly assigned them to receive daily 80 mg of aspirin plus open-label subcutaneous nadroparin (at a dose of 2850 IU, starting as soon as a viable pregnancy was demonstrated), 80 mg of aspirin alone, or placebo. The primary outcome measure was the live-birth rate. Secondary outcomes included rates of miscarriage, obstetrical complications, and maternal and fetal adverse events.

Live-birth rates did not differ significantly among the three study groups. The proportions of women who gave birth to a live infant were 54.5% in the group receiving aspirin plus nadroparin (combination-therapy group), 50.8% in the aspirin-only group, and 57.0% in the placebo group (absolute difference in live-birth rate: combination therapy vs. placebo, -2.6 percentage points; 95% confidence interval [CI], -15.0 to 9.9; aspirin only vs. placebo, -6.2 percentage points; 95% CI, -18.8 to 6.4). Among 299 women who became pregnant, the live-birth rates were 69.1% in the combination-therapy group, 61.6% in the aspirin-only group,

and 67.0% in the placebo group (absolute difference in live-birth rate: combination therapy vs. placebo, 2.1 percentage points; 95% CI, -10.8 to 15.0; aspirin alone vs. placebo -5.4 percentage points; 95% CI, -18.6 to 7.8). An increased tendency to bruise and swelling or itching at the injection site occurred significantly more frequently in the combination-therapy group than in the other two study groups.

Neither aspirin combined with nadroparin nor aspirin alone improved the live-birth rate, as compared with placebo, among women with unexplained recurrent miscarriage.

Keywords

recurrent miscarriage, aspirin, low-molecular-weight heparin

Auteurs

S.P. Kaandorp, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

M. Goddijn, Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

J.A.M. van der Post, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

B.A. Hutten, afdeling voor Klinische Epidemiologie, Biostatistiek en Bio-informatica, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

H.R. Verhoeve, afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam

K. Hamulyàk, afdeling Hematologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum

B.W. Mol, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven

N. Folkeringa MD, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Universiteit van Groningen

M. Nahuis, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Medisch Spectrum Twente, Enschede

D.N.M. Papatsonis, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Amphia Ziekenhuis, Breda

H.R. Büller, afdeling Vasculaire Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

F. van der Veen, Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

S. Middeldorp, afdeling Klinische Epidemiologie en Afdeling Algemene Interne Geneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Universiteit van Leiden

Correspondentieadres

M. Goddijn

E-mail: m.goddijn@amc.uva.nl