

2016-08-15

## Behandling vid oförklarliga upprepade missfall

I arbetet medverkade Fert-ARG, Evidens-ARG och HEM-ARG.

### Slutsats

Nuvarande litteratur ger inte möjlighet till allmänna rekommendationer för denna patientgrupp. Behandling bör ske strukturerat i studier.

### Metod

Den vetenskapliga frågan specificerades enligt PICO, se Tabell 1. Validerade checklistor från SBU och HTA-centrum har använts för granskning av artiklar. Kvalitetsgranskningen har innefattat bedömning av överförbarhet, studiebegränsningar och precision. Det redovisas i utfallstabellerna (Tables 3-5) som Directness, Study limitations och Precision med symbolerna ”+” (no problems), ”?” (some problems) och ”-” (major problems). Gradering av evidensstyrka och rekommendationer baserade på det vetenskapliga underlaget har gjorts enligt GRADE.

**Tabell 1. PICO** (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

Population (patienter)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. &gt;3 Upprepade missfall,</li> <li>2. &lt; 22 graviditetsveckor</li> <li>3. Inga kända faktorer</li> </ol>
Intervention (behandling)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ASA</li> <li>2. Prednisolon</li> <li>3. Intralipid</li> <li>4. IVIG</li> <li>5. LMWH</li> <li>6. LIT</li> <li>7. Progesteron</li> <li>8. TLC</li> <li>9. PGD</li> </ol>
Comparison (jämförelse med)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Placebo</li> <li>2. Ingen behandling</li> <li>3. TLC</li> <li>4. I:1-8*</li> </ol>
Outcome (utfall)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Levande födda</li> <li>2. Graviditet <math>\geq</math> 22 graviditetsveckor</li> <li>3. Andra komplikationer</li> </ol>

Förkortningar: ASA: Acetylsalicylsyra; IVIG: Intravenös Immunoglobulin; LMWH: Low molecular weight heparin= lågmolekylärt heparin; LIT: Leukocyttimmunoterapi; TLC: Tender-Loving-Care; PGD: Preimplantatorisk genetisk diagnostik

\*Interventionerna jämförs med respektive behandling.

## Litteratursökning

Sökning av litteratur har utförts i databaserna PubMed, EMBASE och Cochrane Library. Sökningen utfördes av bibliotekarie på Helsingborgs lasarett och gjordes fram till 31 december 2015.

Följande MESH-termer användes: Recurrent miscarriage OR recurrent spontaneous abortion (RSA) OR recurrent pregnancy loss (RPL) OR habitual abortion AND therapy.

Följande söktermer användes; "LIT" OR "leukocyte immunotherapy" OR "paternal lymphocyte immunization" OR "third party donor", preimplantation genetic screening, heparin, low-molecular-weight heparin, lipid emulsion (Intralipid), progesterone, acetylsalicylic acid, psychological support" OR "tender loving care" OR "supportive care" OR "emotional support, intravenous immunoglobulin, and corticosteroids.

### Inklusionskriterier:

Population: minst tre spontana konsekutiva missfall

Studietyp: systematiska översikter, randomiserade prospektiva studier, kohortstudier. I den slutliga översikten inkluderades enbart RCT.

Språk: engelska och skandinaviska språk

### Exklusionskriterier:

Djurstudier, laboratoriestudier, single-case rapporter, fel ämne, ej relevant för frågeställning

## Gradering av evidensstyrkan enligt GRADE

Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕). Osannolikt att framtida forskning ändrar uppfattning om effekt.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○). Sannolikt att framtida forskning kan ha betydelsefull inverkan.

Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕○○). Mycket sannolikt att framtida forskning kan ha betydelsefull inverkan.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕○○○). Uppskattade effekter mycket osäkra.

<http://sbu.se/sv/Evidensbaserad-varld/Faktaruta-1-Studiekvalitet-och-evidensstyrka/>

## Gradering av rekommendation enligt GRADE

Rekommendationen kan vara *stark* eller *svag* och baseras på styrkan i det vetenskapliga underlaget, nytta-risk balans för interventionen samt kostnadsanalyser och etiska aspekter.

## **Förkortningar**

APS - antifosfolipidsyndrom

ASA - acetylsalicylsyra

LMWH - lågmolekylärt heparin

IVIG - intravenös immunoglobulin

LIT - leukocyt immunisering

PGD - preimplantatorisk genetisk diagnostik

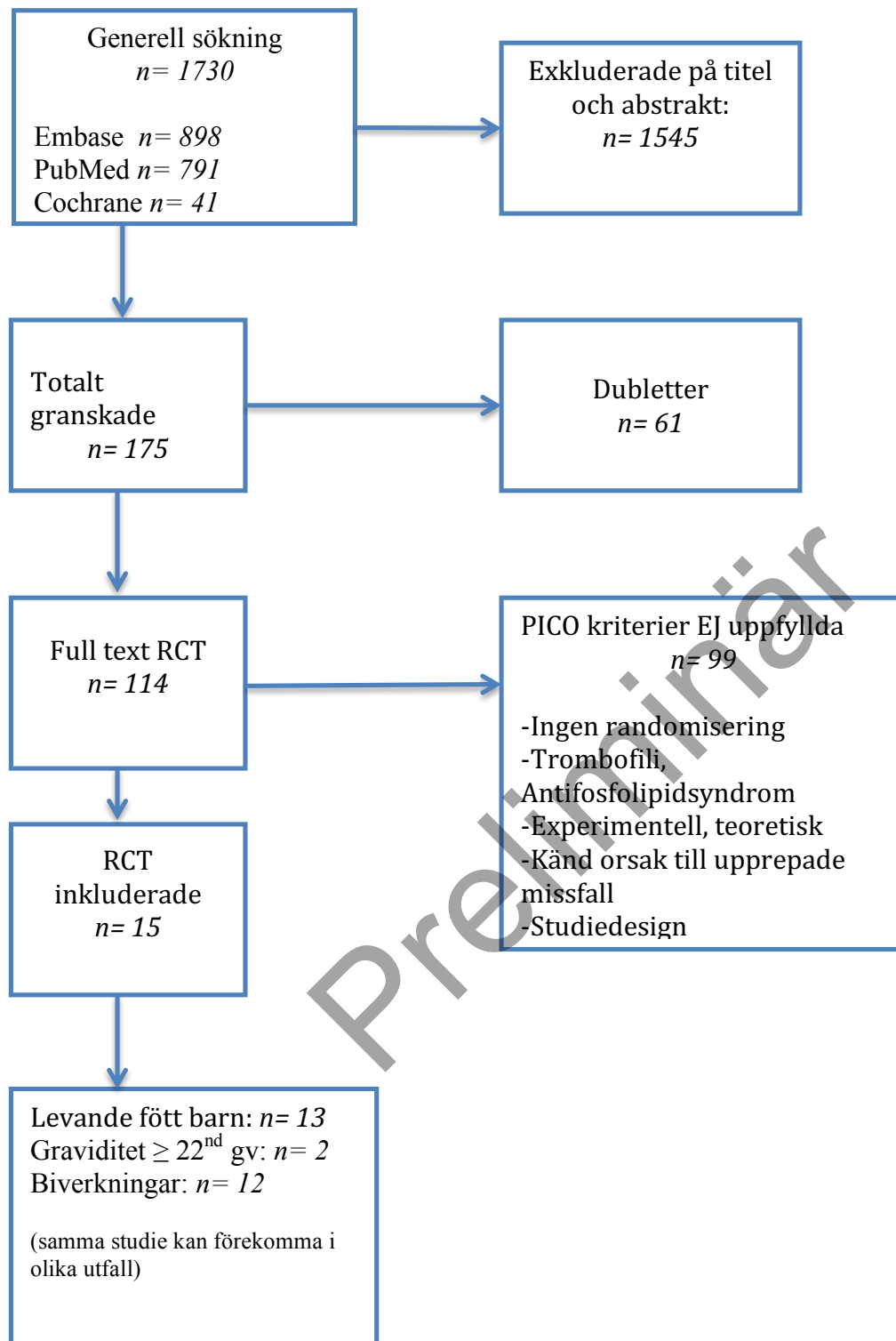
RCT – randomised controlled trial

## **Resultat**

Litteratursökningen genererade 1730 träffar, varav 15 RCT slutligen inkluderades. Se flödesdiagram Figur 1.

Preliminär

**Figur 1: Flödesdiagram;** selektion av artiklar avseende behandling av patienter med upprepade missfall av okänd etiologi



Resultat av respektive behandling redovisas nedan. Samtliga utfall avser *levande född*, om inte annat anges.

### **IVIG** intravenös immunoglobulin (Tabell 3)

Fem RCT (med kontrollgrupper som får albumin eller placebo) inkluderades. Ingen enskild studie eller det sammanvägda resultatet visar någon effekt. En meta-analys ger skattningen RR 1,07 (95% KI 0,91; 1,26). De studier som ingår är huvudsakligen små och flera studier har inte slutförts. Effekten av denna behandling kan inte bedömas utifrån aktuella studier med låg kvalitet. Det vetenskapliga underlaget bedöms som otillräckligt (GRADE ⊕○○○).

### **LIT** leukocyt immunisering (Tabell 3)

Fyra RCT inkluderades, där 110 personer i interventionsgruppen med paternell immunisering jämfördes med autolog immunisering eller exspektans. Meta-analys på de tre studier med autolog immunisering som kontroll, ger skattningen RR 1,6 (95% KI 1,17; 3,32). Det är osäkert huruvida leukocytimmunisering påverkar chanserna till fullgången graviditet jämfört med placebo då studierna har låg kvalitet, är små och är dåligt överförbara. Det vetenskapliga underlaget bedöms som otillräckligt (GRADE ⊕○○○).

LIT, som behandling, har sedan många år uteslutits. Dessa studier, även om de var små, ger intryck av att en effekt skulle kunna erhållas med immunisering med paternella leukocyter. Studierna är svåra att bedöma då antal lyckade graviditeter var ovanligt lågt i kontrollgrupperna.

### **LMWH** lågmolekylärt heparin (Tabell 3)

En förklaring till upprepade missfall skulle kunna vara en maternell inflammatorisk reaktivitet vid implantation riktad mot trofoblasterna. Tidigare har en liten studie visat bättre effekt med ofraktionerat heparin, som har en större anti-inflammatorisk förmåga än LMWH. Nyare in-vitro modeller för implantation har visat att LMWH gynnar trofoblasternas migration och differentiering i decidua och därmed den essentiella angiogenesen i placenta.

Mikrotrombotisering av kärl i deciduan har också framförts.

Två RCT är inkluderade med kontrollgrupp som får kombination av ASA/prednisolon/progesteron eller bara ASA. Meta-analys av dessa två studier ger RR 1,31 (95% KI 0,76; 2,26). LMWH påverkas sannolikt inte chansen till fullgången graviditet jämfört med kontrollgrupperna. De två studierna som finns har mindre bra kontroller, är små och dåligt överförbara. Ingen av studierna startade före konception. Det vetenskapliga underlaget är begränsat (GRADE ⊕⊕○○).

### **ASA** acetylsalicylsyra (Tabell 3)

Endast en RCT har rapporterats och den har flera kvalitativa problem avseende generaliserbarhet, bias och precision. Den jämför ASA med LMWH. Det finns inte tillräckligt med data för att säga något om effekten av denna behandling. Det vetenskapliga underlaget bedöms som otillräckligt (GRADE ⊕○○○).

### **Prednisolon** (Tabell 3)

Inga RCT studier av prednisolon vid  $\geq 3$  missfall hittades. En systematisk översikt med  $\geq 2$  missfall rapporterar dock positiv effekt av prednisolon på både utfall levande födda barn och pågående graviditet.

### **Progesteron** (Tabell 3)

Två studier med dydrogesterone har visat på positiv effekt avseende levande födda barn. Studierna är små och har en del brister. En HTA-rapport har 2016 publicerats från Storbritannien. I denna ingick 836 randomiserade kvinnor (404 erhöll progesteron vaginalt och 432 placebogel) med  $\geq 3$  oförklarliga upprepade missfall. Behandlingen började vid verifierad graviditet och senast graviditetsvecka 6. Andelen med födda barn var likartad i de två grupperna; 65,8% vs 63,3%, RR 1,04 (95% KI 0,94; 1,15). Slutsats är att det inte finns någon nytta av progesteronbehandling under första trimestern. Dock poängteras att behandlingen började efter implantation. Vid progesteronbehandling efter implantation ökar inte chansen för fullgången graviditet hos kvinnor med upprepade missfall av okänd genes. Meta-analys är ej utförd då den ena studien inte är äkta randomiserad. Studier under lutealfas och före implantation saknas.

Det är en stark rekommendation att inte behandla denna patientgrupp med progesteron efter implantation, måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○).

### **Slutsats**

Slutsatsen blir att det idag inte finns några studier, som på ett vetenskapligt sätt visar hur oförklarliga upprepade missfall skall behandlas. Större studier med  $\geq 3$  missfall behövs och i första hand är det studier avseende med behandling LMWH, leukocyt-immunisering och prednisolon som behövs.

## Tabell 2: Inkluderade RCT

### *Included articles reporting "Live Birth Rate"*

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." *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2008;28(3):280–4.

Christiansen OB, Larsen EC, Egerup P, Lunoe L, Egestad L, Nielsen HS. "Intravenous immunoglobulin treatment for secondary recurrent miscarriage: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." *BJOG* 2015;122:500–508.

Christiansen, O. B., et al. "Placebo-controlled trial of active immunization with third party leukocytes in recurrent miscarriage." *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 1994;73:261-268

Dolitzky, M., et al. "A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages." *Fertility and Sterility* 2006;86(2): 362-366.

El-Zibdeh, M. Y. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2005;97(5): 431-434.

Fawzy, M., et al. "Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study." *Arch Gynecol Obstet* 2008;278(1): 33-38.

Gatenby, P. A., et al. "Treatment of recurrent spontaneous abortion by immunization with paternal lymphocytes: results of a controlled trial." *American journal of reproductive immunology* 1993;29, 88-94

Illeni, M. T., et al. "Immunotherapy and recurrent abortion: a randomized clinical trial." *Human reproduction (Oxford, England)* 1994;9: 1247-1249

Jablonowska, B., et al. "Prevention of recurrent spontaneous abortion by intravenous immunoglobulin: a double-blind placebo-controlled study." *Hum Reprod* 1999;14(3): 838-841.

Pandey, M. K. and S. Agrawal "Induction of MLR-Bf and protection of fetal loss: a current double blind randomized trial of paternal lymphocyte immunization for women with recurrent spontaneous abortion." *International immunopharmacology* 2004;4: 289-298

Perino, A., et al. "Short-term therapy for recurrent abortion using intravenous immunoglobulins: results of a double-blind placebo-controlled Italian study." *Hum Reprod* 1997;12(11): 2388-2392.

Stephenson, M. D., et al. "Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial." *Hum Reprod* 2010;25(9): 2203-2209.

(The German RSA/IVIG Group "Intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage." *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101(12): 1072-1077.

Kumar A et al. "Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial." *Fertil Steril*. 2014 Nov;102(5):1357-1363.

### *Included articles reporting "Complications"*

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." *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2008;28(3): 280–4.

Christiansen OB, Larsen EC, Egerup P, Lunoe L, Egestad L, Nielsen HS. "Intravenous immunoglobulin treatment for secondary recurrent miscarriage: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." *BJOG* 2015;122: 500–508.

Christiansen, O. B., et al. "Placebo-controlled trial of active immunization with third party leukocytes in recurrent miscarriage." *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 1994;73, 261-268

Dolitzky, M., et al. "A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages." <i>Fertility and Sterility</i> 2006;86(2): 362-366.
El-Zibdeh, M. Y. "Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion." <i>Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology</i> 2005;97(5): 431-434.
Fawzy, M., et al. "Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study." <i>Arch Gynecol Obstet</i> 2008;278(1): 33-38.
Illeni, M. T., et al. "Immunotherapy and recurrent abortion: a randomized clinical trial." <i>Human reproduction (Oxford, England)</i> 1994;9, 1247-1249
Jablonowska, B., et al. "Prevention of recurrent spontaneous abortion by intravenous immunoglobulin: a double-blind placebo-controlled study." <i>Hum Reprod</i> 1994;14(3): 838-841.
Pandey, M. K. and S. Agrawal "Induction of MLR-Bf and protection of fetal loss: a current double blind randomized trial of paternal lymphocyte immunization for women with recurrent spontaneous abortion." <i>International immunopharmacology</i> 2004;4, 289-298
Perino, A., et al. "Short-term therapy for recurrent abortion using intravenous immunoglobulins: results of a double-blind placebo-controlled Italian study." <i>Hum Reprod.</i> 1997;12(11): 2388-2392.
Stephenson, M. D., et al. "Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial." <i>Hum Reprod</i> 2010;25(9): 2203-2209.
The German RSA/IVIG Group."Intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage." <i>Br J Obstet Gynaecol</i> 1994;101(12): 1072-1077.
<b><i>Included articles reporting "Ongoing pregnancy"</i></b>
Check, J. H., et al. "A randomized study comparing the efficacy of reducing the spontaneous abortion rate following lymphocyte immunotherapy and progesterone treatment versus progesterone alone in primary habitual aborters." <i>Gynecol Obstet Invest</i> 1995;39(4): 257-261.
Kumar A et al. "Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial." <i>Fertil Steril.</i> 2014 Nov;102(5):1357-1363.



**Table 3 Outcome: Live Birth Rate**

Titel date	Design	Number of patients	Result	Directness*	Limitations*	Precision*
Jablonowska, 1999, Sweden	RCT	N= 41 I= 22 C= 19	I= IVIG, 17/22 (77%) C= Placebo (Saline), 15/19 (79%) p= 0.803	?	?	-
Perino, 1997, Italy	RCT Double blind	N= 46 I= 22 C= 24	I= IVIG, 16/22 (73%) C= Placebo (Albumin), 19/24 (79%) p= 0.869	+	+	-
Stephenson, 2010, USA/Canada	RCT	N= 47 I= 23 C= 24	I= IVIG, 16/23 (70%) C= Placebo (Saline), 15/24 (63%) p= 0.760	+	+	-
The German RSA/IVIG Group, 1994, Germany	RCT Double blind	N= 64 I= 33 C= 31	I= IVIG, 20/27 (74%) C= Placebo (Albumin), 21/30 (70%) p= 0.963	+	+	-
Christiansen OB, 2015, Denmark	RCT Double blind	N= 171 I= 42 C= 40	I= IVIG, 22/42 (55%) C= placebo (albumin), 19/40 (48%) p= 0.67 I vs C	+	?	?
Christiansen, 1994, Denmark	RCT	N= 75 randomised N= 66 pregnant I= 43 C= 23	I= Paternal immunisation, 29/43 (67%) C= Autologous immunisation, 10/23 (43%) p= 0.003	+	?	-
Gatenby, 1993, Australia	RCT	N= 41 I= 19 C= 19	I= Paternal immunisation, 13/19 (68%) C= Autologous immunisation, 9/19 (47%) p= 0.1	-	?	-
Illeni, 1994, Italy	RCT	N= 44 I= 16 pregnant C= 14	I= Paternal immunisation, 10/16 (63%) C= Expectant management, 11/14 (79%) p= 0.576	+	?	-

Pandey, 2004, India	RCT Double blind	N= 110 I= 32 C1= 28 C2= 31 C3= 19	I= Paternal immunization, 21/25 (84%) C1= Autologous immunization, 4/12 (33%) C2= Unrelated male lymphocytes, 6/19 (32%) C3= Saline C1 p=0.007 C2 p=0.001 C3 p=0.007	?	?	-
Dolitzky, 2006, Israel	RCT	N= 107 randomised 104 analysed I= 50 C= 54	I= ASA, 42/50 (84%), C= LMWH (Klexane), 4/54 did not receive allocated treatment 44/54 (82%) RR 0.92 95% CI (0.58-1.46) p= 0.936	?	?	-
Fawzy, 2008, Egypt	RCT 3 arms	N= 170 I= 60 C1= 60 C2= 50	I= LMWH, 46/57 (81%) C1= combination of ASA/progesteron/prednisolon 45/53 (85%) C2= undefined placebo, 24/50 (48%) p= 0.741 compared with C1 p<0.05 compared with C2	-	?	-
Badawy, 2008, Egypt	RCT Open	N= 350 I= 174 C= 176	I= LMWH, (folic acid to gw 13) 161/170 (95%) C= (folic acid to gw 13) 151/170 (89%) p= 0.076	-	?	?
El-Zibdeh, 2005, Jordan	RCT	N= 180 I= 82 C1= 50 C2= 48	I= Dydrogesterone, 71/82 (87%) C1= hCG 5000IU every 4 days, 41/50 (82%) C2= No treatment, 34/48 (71%) p= 0.644 compared with C1 p= 0.049 compared C2 p= 0.287 C2 compared with C1	?	-	-
Kumar, A, 2014,	RCT	N= 540 I= 180	I= Dydrogesterone 20mg, 163/175 (93%) C1= placebo tablet 10 mg lactose, 144/173	?	+	?

India		C1= 180 C2= 180	(83%) C2= no treatment, 168/174 (97%) p= 0.004 I vs C1 p= 0.0001 C2 compared C1			
-------	--	--------------------	--	--	--	--

Preliminär

**Table 4 Outcome: Ongoing pregnancy**

Titel date	Design	Number of patients	Result	Directness*	Limitations*	Precision*
Check,1995, USA	RCT	N= 66 I= 35 C= 31	I= paternal lymphocyte + progesterone, 17/35 (49%) ITT, 17/23(74%) PP C= progesterone, 6/31 (19%) ITT, 6/14 (43%)PP p= 0.026 ITT p= 0.124 PP	?	-	
Kumar, A, 2014, India	RCT	N= 540 I= 180 C1= 180 C2= 180	I= Dydrogesterone 20mg 163/175 (93%) C1= placebo tablet 10 mg lactose 144/173 (83%) C2= no treatment 168/174 (97%) p= 0.004 I vs C1 I vs C2 163/175 (93%) vs 168/174 (97%) p= 0.0001 C2 compared C1	?	+	?

**Table 5 Outcome: Side effects/ Complications**

Titel date	Design	Number of patients	Result	Comments	Directness*	Limitations*	Precision*
Pandey, 2004, India	RCT	N=110 I= 32 C1=28 C2=31 C3=19 C4=14	I= Immunization paternal . No adverse side effects after 1,5 years followup C1= Immunization autologous No adverse side effects after 1,5 years followup	Side effects not a stated outcome, only mentioned in text the existence of various risks. Furthermore, only those who gave birth were followed up for adverse events.	-	-	-
Christiansen, 1994, Denmark	RCT	N= 66 I= 43 C= 23	I= Immunization paternal Complications: Shunt 1, Sepsis w psychomotor retardation 1, Diaphragma hemisphere 1, C = Immunization autologous Complications= Inguinal hernia 2, Intestinal invagination 1, Pyloric stenosis 1, Salmonella infection 1, Epilepsia and psychomotoric retardation 1	Maternal complications not reported. Main outcome: new miscarriages or successful outcome regarded as live birth. Complications were evaluated as not related to the given treatment	-	?	-
Illeni M.T, 1994, Italy	RCT	N= 44 I= 16 C= 14	I= Paternal immunisation, 10/16 (63%) C= Expectant management, 11/14 (79%) p= 0.576	21 refused to be in the study. 37 had antibodies. Controls had expectant management. Multicenter study. No side effects were noted. Primary Q LBR NS result	+	?	?
Fawzy, 2008, Egypt	RCT	N= 170 I= 57 C1 = 53 C2 = 50	I= LMWH Complications: Preterm birth 1(1,8%), IUGR 1 (1,8%), Bleeding 1(1,8%), Thrombocytopeni 1(1,8%) C1= Combination of ASA/progesteron/prednisolone	Side effects on mother as hemorrhage and allergic reaction was a second outcome. Neoneatal side effects registered as congenital anomalies.	?	+	-

			Complications: Preterm birth 1(1,8%), IUGR 1 (1,8%), Anomaly 1(1,8%), Bleeding 1(1,9%), GDM 1(1,8%). C2= Placebo Complications: Anomalies 2, Preterm birth 2(3,6%), IUGR 2(3,6%), IUGF 1(1,8%), Preeclampsia 1(1,8%)				
Badawy, 2008, Egypt	RCT open	N= 350 I= 174 C= 176	I= LMWH Complications: Bleeding 37(21,7%) Bleeding at delivery 10(5,9%) Thrombocytopeni 6(3,5%) Local reaction 51(30%) DVT 4(2,2%) Congenital abnormality 2(1,1%) C= Placebo (folic acid tablets) Complications: Bleeding in first trimester 23(13,5%) Bleeding at delivery 9(5,2%) DVT 4(2,4%)	No significant difference in side effects between the two groups. Not blinded.	+	+/?	-
Dolitzky, 2006, Israel	RCT	N= 107 I= 50 C= 54	I= ASA Complications: Anomali 1, Neonatal complications 2, Preterm birth 5, Preeclampsia 3 C= LMWH Complications: Anomali 1, IUGR 1, Preterm birth 5	Surprisingly few side effects.	?	?	?
Jablonowsk, 1999, Sweden	RCT	N= 41 I= 22 C= 19	I= IVIG 7/22 (32%) Complications: Obstetric: Preterm 1, Rash, itching, fever, flush, bleeding 6 C= Placebo = NaCl 2/19 (11%) Complications: Itching and bleeding 2	The majority of complications reported is maternal, possibly associated with IVIG.	?	?	?

Stephenson, 2010, USA/Canada	RCT	N= 47 I= 23 C= 24	I= IVIG 12/23 (52%) Obstetric complications: Preterm 1, Biochemical 3, Anembryonic 2, Yolk sac 1, Fetal miscarriages 1, Complications: Rash 3, Headache 1 C= placebo= NaCl 16/24 (67%) Obstetric complications:IUGR 1, T21 1, XXX 1 Preterm 2, Biochemical 4, Anembryonic 4, Fetal miscarriages 1. Complications: Gastrointestinal 2	Stopped slow requirement	+	+	+
The German RSA/IVIG Group, 1994, Germany	RCT Double blinded	N= 64 I= 31 C= 34	I=IVIG 3/31 (10%) Side effects: Headache 1, Temp rise 1, Preterm 1, Tox 1 C= Placebo= Albumin 5% Side effects: Headache 5, Temp rise 5, Preterm 1	Study stopped at interim analysis since it was estimated that the study could not meet the criteria for statistically significance based on the power calculation.	+	+	+
Perino, 1997, Italy	RCT Double blinded	N= 46 I= 22 C= 24	I= IVIG 20/22 (91%) Side effects: Rash 1, Erythema 1, Preterm 1, IUGR 1, Mola 1, Radius ameli 1, Miscarriage < v 12 5, Miscarriage > v.15 1 C= Placebo/Albumin 5%7/24 (29%) Side effects: Miscarriage < v12 4, Preterm gw 24 1, Oligohydramnion 1, Oxycosis 1.	Multiple array of complications and side effects in the IVIG group.	+	+	-
Christiansen OB, 2015, Denmark	RCT Double blind	N= 171 I= 42 C= 40	I= IVIG 22/42 (55%) p= 0.67 I vs C C= placebo (albumin)19/40 (48%)	Live birth rate primary outcome.	+	?	?
El-Zibdeh, 2005, Jordan	RCT	N= 180 I= 82 C1= 50 C2= 48	I= Dydrogesterone Obstetric complications 19/82 (23%): Antepartum haemorrhage 4, Preterm birth 5, IUGR 3, Preeclampsia 5, cong malformations 2. Delivery complications 7/82 (9%) = Fetal distress 3, Post partum hamorrhage 2,	No adverse effects were reported during treatment with dydrogesterone or HCG.	+	-	?

		<p>Perinatal death 2. UVI 2.</p> <p>C1=hHCG  Obstetric complications 13/50 (26%):  Antepartum haemorrhage 4, Preterm birth 4,  IUGR 2, Preeclampsia 2, Cong.malformations 1  Delivery complications 5/41(12%) =  Fetal distress 2, Post partum haemorrhage 1,  Perinatal death 2.</p> <p>C2 = No treatment  Obstetric complications 12/48 (25%): Antepartum  haemorrhage 3, Preterm birth 3, IUGR 3,  Preeclampsia 2, Cong malformations 1.  Delivery complications 4/34 (12%):  Fetal distress 2, post partum haemorrhage 1,  perinatal death 1. UVI 1.</p>				
--	--	--	--	--	--	--

Preliminär



I gruppens arbete deltog:

Leif Matthiesen, docent, överläkare, Obstetrik och Gynekologi, Helsingborgs lasarett

Emma Råsmark Röpke, ST-läkare, KK, Skånes Universitetssjukhus, Malmö

Ragnhild Hjerterberg, med dr, Ultragyn AB, Stockholm

Margareta Hellgren, professor emerita, Kvinnosjukvården, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg

Lennart Blomqvist, överläkare, KK, Södra Älvsborgs Sjukhus, Borås

Emir Henic, med dr, Reproduktionsmedicinskt Centrum, Malmö

Sujata Lalitkumar, med dr, KK, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

Sarah Nejdet Harmir, specialistläkare, Kvinnosjukvården, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Annika Strandell, docent, överläkare, Kvinnosjukvården, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Tekla Lind, med dr, överläkare, KK, Södersjukhuset, Stockholm

Lena George, med dr, överläkare, IVF, Sofiahemmet, Stockholm