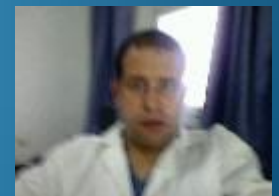



ORIGINAL ARTICLE

Aspirin plus Heparin or Aspirin Alone in Women with Recurrent Miscarriage

Stef P. Kaandorp, M.D., Mariëtte Goddijn, M.D., Ph.D.,
Joris A.M. van der Post, M.D., Ph.D., Barbara A. Hutten, Ph.D.,
Harold R. Verhoeve, M.D., Karly Hamulyák, M.D., Ph.D.,
Ben Willem Mol, M.D., Ph.D., Nienke Folkeringa, M.D., Ph.D.,
Marleen Nahuis, M.D., Dimitri N.M. Papatsonis, M.D., Ph.D.,
Harry R. Büller, M.D., Ph.D., Fulco van der Veen, M.D., Ph.D.,
and Saskia Middeldorp, M.D., Ph.D.

Présenté au Service des Urgences par : Najeh bouazizi





L'aspirine et héparine de bas poids moléculaire sont prescrits pour les femmes ayant des fausses couches à répétition et inexpliquées , dans le but d'améliorer le taux de natalité, malgré les données limitées provenant d'essais contrôlés randomisés disponibles pour soutenir l'utilisation de ces médicaments.

Méthodes:

Dans cet essai randomisé, nous avons recruté 364 femmes âgées de 18 et 42 ans qui avaient des antécédents de fausses couches à répétition inexplicables et tentaient de concevoir ou ont moins de 6 semaines de grossesse. Nous avons ensuite attribué de façon aléatoire l'administration quotidienne de 80 mg d'aspirine plus nadroparine sous-cutanée (à une dose de 2850 UI, en commençant dès qu'une grossesse viable a été démontrée), 80 mg de aspirine seule ou le placebo. Le critère d'évaluation principal était le taux des naissances vivantes. Les critères secondaires incluaient les taux de fausses couches, les complications obstétricales, et effets indésirables maternelle et fœtale .

Résultats

le taux de naissances vivantes ne diffèrent pas significativement entre les trois groupes d'étude. Les proportions des femmes qui ont donné naissance à un enfant vivant ont été de 54,5% dans le groupe recevant nadroparine plus aspirine (groupe de combinaison-thérapie), 50,8% dans le groupe recevant l'aspirine seule, et 57,0% dans le groupe placebo (différence absolue entre les taux de naissances vivantes: la combinaison thérapeutique par rapport au placebo, 2,6 points de pourcentage; confiance à 95% [IC], -15,0 à 9,9; l'aspirine seule versus placebo, -6,2 points de pourcentage; IC à 95%, de -18,8 à 6,4). Parmi 299 femmes qui sont tombées enceintes, le taux des naissances vivantes ont été de 69,1% dans le groupe de combinaison-thérapie, 61,6% dans le groupe sous aspirine seule, et 67,0% dans le groupe placebo (différence absolue en direct à la naissance: un traitement d'association par rapport au placebo, 2,1 points de pourcentage; IC à 95%, de -10,8 à 15,0, l'aspirine seule versus placebo -5,4 pourcentage points; IC à 95%, de -18,6 à 7,8). Une tendance accrue aux ecchymoses et l'enflure ou démangeaisons au site d'injection ont été observés significativement plus fréquemment dans la groupe combinaison-thérapie que dans les deux autres groupes d'étude.

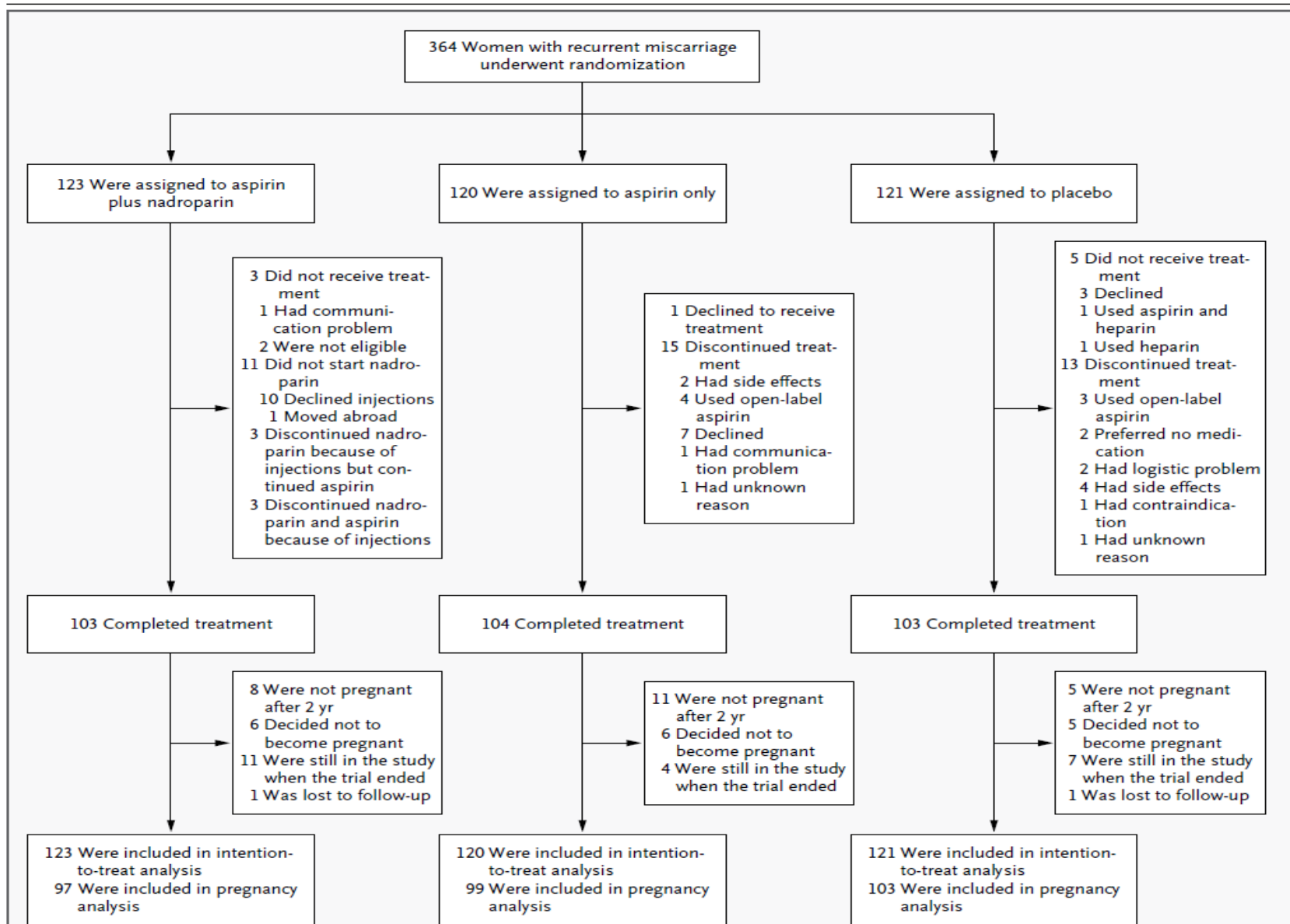


Figure 1. Enrollment and Outcomes.

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

	Aspirin plus Nadroparin (N=123)	Aspirin Only (N=120)	Placebo (N=121)
Age			
Mean — yr	34±5	33±5	34±5
≥36 yr — no. (%)	47 (38.2)	41 (34.2)	44 (36.4)
Body-mass index†			
	25.4±4.9	25.0±4.8	24.6±4.1
Daily smoking, ≥1 cigarette — no. (%)	23 (18.7)	20 (16.7)	20 (16.5)
Daily alcohol consumption, ≥8 g — no. (%)‡	3 (2.4)	4 (3.3)	9 (7.4)
Dutch nationality — no. (%)	102 (82.9)	102 (85.0)	102 (84.3)
Pregnant at time of randomization — no. (%)	28 (22.8)	33 (27.5)	33 (27.3)
Miscarriage			
Median (range) — no.	3 (2–15)	3 (2–9)	3 (2–12)
≥3 miscarriages — no. (%)	73 (59.3)	71 (59.2)	74 (61.2)
≥1 late miscarriage — no. (%)	40 (32.5)	38 (31.7)	35 (28.9)
Previous live birth — no. (%)	53 (43.1)	45 (37.5)	46 (38.0)
Inherited thrombophilia — no. (%)§			
No. of patients	105	99	98
One or more defects	13 (12.4)	17 (17.2)	17 (17.3)
Factor V Leiden mutation	5 (4.8)	7 (7.1)	9 (9.2)
Prothrombin G20210A mutation	1 (1.0)	3 (3.0)	0
Protein C deficiency	2 (1.9)	1 (1.0)	2 (2.0)
Protein S deficiency	4 (3.8)	5 (5.1)	7 (7.1)
Antithrombin deficiency	2 (1.9)	3 (3.0)	0
Polycystic ovary syndrome — no. (%)	4 (3.3)	3 (2.5)	6 (5.0)

*Plus-minus values are means ±SD.

†The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

‡P=0.03 for all comparisons.

§ Among patients who were evaluated for inherited thrombophilia, deficiencies were defined as less than 70% of normal activity for protein C, less than 65% for total protein S, and less than 80% for antithrombin.

ASPIRIN PLUS HEPARIN FOR RECURRENT MISCARRIAGE

Table 2. Live-Birth Rate (Primary Outcome).*

Variable	Aspirin plus Nadroparin	Aspirin Only	Placebo	P Value
Intention-to-treat population				
No. of patients	123	120	121	
Live birth — no. (%)	67 (54.5)	61 (50.8)	69 (57.0)	0.63
Relative risk (95% CI)	0.96 (0.76 to 1.19)	0.89 (0.71 to 1.13)	1.00	
Absolute difference in live-birth rate (95% CI) — %	-2.6 (-15.0 to 9.9)	-6.2 (-18.8 to 6.4)	—	
Women who became pregnant				
No. of patients	97	99	103	
Live birth — no. (%)	67 (69.1)	61 (61.6)	69 (67.0)	0.52
Relative risk (95% CI)	1.03 (0.85 to 1.25)	0.92 (0.75 to 1.13)	1.00	
Absolute difference in live-birth rate (95% CI) — %	2.1 (-10.8 to 15.0)	-5.4 (-18.6 to 7.8)	—	

* Absolute differences and relative risks were calculated for the comparison between patients receiving aspirin plus nadroparin (combination-therapy group) and the placebo group and between the aspirin-only group and the placebo group. P values are for all comparisons. CI denotes confidence interval.

Table 3. Secondary Outcomes.*

Outcome	Aspirin plus Nadroparin	Aspirin Only	Placebo	P Value [†]	Absolute Risk Difference (95% CI)	
					Combination Therapy vs. Placebo	Aspirin Only vs. Placebo
Complications of early pregnancy						
No. of patients	123	120	121			
Miscarriage — no. (%)	27 (22.0)	37 (30.8)	31 (25.6)	0.29	-3.7 (-14.3 to 7.0)	5.2 (-6.1 to 16.6)
Ectopic pregnancy — no. (%)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0.55	-0.8 (-2.4 to 0.8)	0.0 (-2.3 to 2.3)
Termination of pregnancy — no. (%)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1.00	0 (-2.3 to 2.3)	-0.8 (-2.4 to 0.8)
Gestational age at miscarriage — wk	8.7±2.3	9.0±2.9	9.1±2.9	0.81	-0.4 (-1.1 to 0.3)	-0.1 (-0.8 to 0.6)
Ongoing pregnancy outcomes						
No. of patients	69	61	70			
Preeclampsia — no. (%)	2 (2.9)	1 (1.6)	1 (1.4)	0.84	1.5 (-3.4 to 6.3)	0.2 (-4.0 to 4.4)
HELLP syndrome — no. (%)	0	1 (1.6)	0	0.31		1.6 (-1.6 to 4.8)
Placental abruption — no. (%)	0	0	0			
Intrauterine fetal death — no. (%)	1 (1.4)	0	1 (1.4)	1.00	0 (-3.9 to 4.0)	-1.4 (-4.2 to 1.4)
Median blood loss at delivery (range) — ml	375 (65 to 1500)	350 (100 to 1800)	400 (50 to 2300)	0.71		
Small for gestational age (<10th percentile) — no. (%)	6 (8.7)	7 (11.5)	5 (7.1)	0.69	1.6 (-7.4 to 10.5)	4.3 (-5.7 to 14.4)
Gestational age at delivery — wk	38.3±3.6	39.5±1.3	39.6±1.6	0.03	-1.3 (-2.2 to -0.4)	-0.1 (-0.6 to 0.4)
Premature delivery — no. (%)						
Any	7 (10.1)	1 (1.6)	3 (4.3)	0.11	5.9 (-2.7 to 14.4)	-2.7 (-8.4 to 3.1)
≥24 to <28 wk	1 (1.4)	0	0			
≥28 to <32 wk	0	0	0			
≥32 to <37 wk	6 (8.7)	1 (1.6)	3 (4.3)			
Multiple gestation — no. (%)	2 (2.9)	0	4 (5.7)	0.38	-2.8 (-9.5 to 3.9)	-5.7 (-11.2 to -0.3)
Maternal adverse events						
No. of patients	123	120	121			
Thrombocytopenia — no. (%) [‡]	4 (3.3)	0	2 (1.7)	0.17	1.6 (-2.3 to 5.5)	-1.7 (-3.9 to 0.6)
Swelling or itching at injection site — no. (%)	49 (39.8)	0	1 (0.8)	<0.001	39.0 (30.2 to 47.8)	-0.8 (-2.4 to 0.8)
Need to change heparin formulation — no. (%)	0	0	0			
Nosebleed — no. (%)	13 (10.6)	10 (8.3)	11 (9.1)	0.83	1.5 (-6.0 to 9.0)	-0.8 (-7.9 to 6.4)
Bruising — no. (%)	61 (49.6)	23 (19.2)	14 (11.6)	<0.001	38.0 (27.5 to 48.5)	7.6 (-1.5 to 16.7)
Gastrointestinal problem — no. (%)	11 (8.9)	8 (6.7)	11 (9.1)	0.75	-0.1 (-7.3 to 7.0)	-2.4 (-9.2 to 4.4)
Hematuria — no. (%)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0.78	0.8 (-0.8 to 2.4)	0.8 (-0.8 to 2.5)
Bleeding gums — no. (%)	20 (16.3)	15 (12.5)	23 (19.0)	0.38	-2.8 (-12.3 to 6.8)	-6.5 (-15.7 to 2.7)

Table 4. Live-Birth Rate in Prespecified Subgroups.*

Subgroup	Aspirin plus Nadroparin				Aspirin Only				Placebo
	Patients per Subgroup <i>no./total no.</i>	Absolute Difference in Live-Birth Rate (95% CI)	Relative Risk (95% CI)	P Value for Interaction	Patients per Subgroup <i>no./total no.</i>	Absolute Difference in Live-Birth Rate (95% CI)	Relative Risk (95% CI)	P Value for Interaction	
Inherited thrombophilia†									
Yes	9/13	16.3 (-18.2 to 50.8)	1.31 (0.74 to 2.33)	0.18	11/17	11.8 (-21.1 to 44.6)	1.22 (0.69 to 2.16)	0.32	9/17
No	45/92	-9.1 (-23.9 to 5.7)	0.84 (0.64 to 1.11)		42/82	-6.8 (-22.1 to 8.4)	0.88 (0.67 to 1.17)		47/81
Previous live birth									
Yes	27/53	-7.8 (-27.3 to 11.8)	0.87 (0.61 to 1.24)	0.49	23/45	-7.6 (-28.0 to 12.8)	0.87 (0.60 to 1.27)	0.89	27/46
No	40/70	1.1 (-15.0 to 17.3)	1.02 (0.77 to 1.36)		38/75	-5.3 (-21.3 to 10.6)	0.91 (0.67 to 1.22)		42/75
Age									
<36 yr	45/76	-3.1 (-18.6 to 12.3)	0.95 (0.74 to 1.23)	0.90	41/79	-10.4 (-25.9 to 5.0)	0.83 (0.63 to 1.10)	0.44	48/77
≥36 yr	22/47	-0.9 (-21.4 to 19.6)	0.98 (0.64 to 1.51)		20/41	1.1 (-20.2 to 22.3)	1.02 (0.66 to 1.59)		21/44
No. of miscarriages									
≥3	35/73	-3.4 (-19.6 to 12.8)	0.93 (0.67 to 1.29)	0.85	32/71	-6.3 (-22.5 to 10.0)	0.88 (0.63 to 1.23)	0.92	38/74
2	32/50	-2.0 (-20.9 to 17.0)	0.97 (0.72 to 1.30)		29/49	-6.8 (-26.1 to 12.5)	0.90 (0.66 to 1.22)		31/47

* Absolute differences in live-birth rate and relative risks were calculated for the comparison between patients receiving aspirin plus nadroparin (combination-therapy group) and the placebo group and between the aspirin-only group and the placebo group.

† A total of 302 of 364 women (83.0%) underwent a complete evaluation for inherited thrombophilia.

Conclusions

Ni l'aspirine seule ni associée à la nadroparine améliore la taux de natalité, par rapport au placebo, chez les femmes avec des fausses couches à répétition inexpliquées.