

File ID uvapub:152060
Filename Chapter 10: Samenvatting en implicaties voor klinische praktijk en
 toekomstig onderzoek
Version final

SOURCE (OR PART OF THE FOLLOWING SOURCE):

Type PhD thesis
Title Optimizing quality of care for couples with recurrent miscarriage
Author(s) E. van den Boogaard
Faculty AMC-UvA
Year 2014

FULL BIBLIOGRAPHIC DETAILS:

<http://hdl.handle.net/11245/1.431995>

Copyright

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content licence (like Creative Commons).

10

Samenvatting en
implicaties voor de
klinische praktijk en
toekomstig onderzoek

In dit hoofdstuk presenteren we de samenvatting van de resultaten in dit proefschrift, evenals de implicaties voor de klinische praktijk en toekomstig onderzoek.

Herhaalde miskraam

Het verbeteren van de kwaliteit van de zorg voor moeder en kind is een van de belangrijkste uitdagingen om de Millenniumdoelen in 2015 te kunnen halen (1). Binnen de reproductieve geneeskunde vormt herhaalde miskraam een aparte entiteit, het betreft vrouwen van alle leeftijden en sociaal economische achtergronden. Herhaalde miskraam – destijds nog habituele abortus genoemd- werd voor het eerst beschreven door Malpas in 1938 (2). Hij stelde in een theoretisch model dat bij vrouwen met drie opeenvolgende miskramen, op basis van kans-berekening, met redelijke zekerheid een onderliggende terugkerende factor aanwezig zou zijn. Dergelijke terugkerende factoren in zijn populatie waren vroegtijdige afwijkingen in het zich ontwikkelende embryo en een slechte conditie van de moeder.

Sinds zijn publicatie zijn in epidemiologische cohort studies en case-controle studies meerdere risicofactoren voor herhaalde miskraam geïdentificeerd: een gebalanceerde chromosoomafwijking bij een van beide ouders, Antifosfolipidensyndroom, erfelijke trombofilie (Antitrombine III, proteïne C, proteïne S, Factor V Leiden, Factor II, Factor VIII), hyperhomocysteinemie, uterus afwijkingen, verhoogde Body Mass Index (BMI) en roken (3-10).

De definitie zoals Malpas die gebruikte, “drie of meer opeenvolgende miskramen” wordt tegenwoordig nog steeds frequent gebruikt als de definitie van herhaalde miskraam.

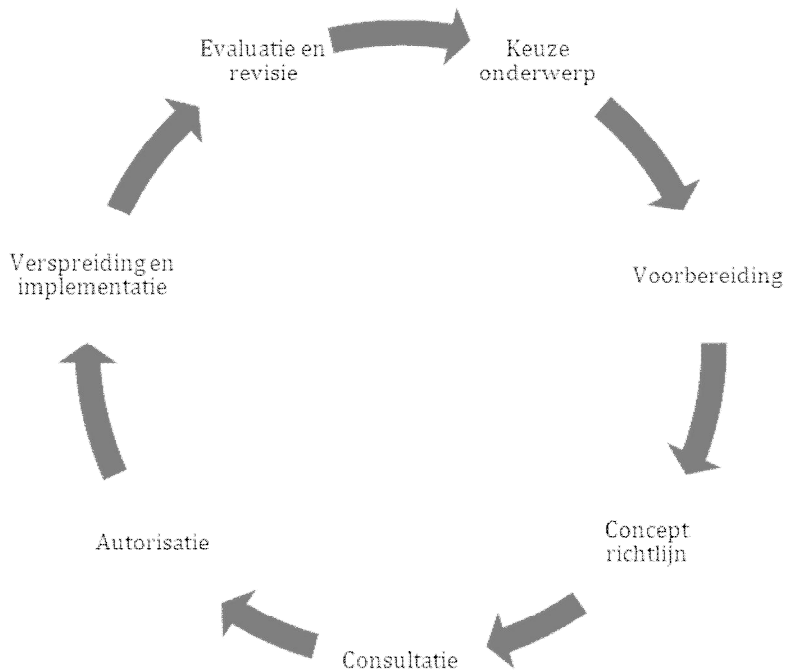
Implementatie van een richtlijn

Idealiter zou nieuw bewijs over risicofactoren zoals die hierboven beschreven zijn, kort na publicatie moeten worden opgenomen in diagnostische adviezen in de richtlijn. Vervolgens zou dit direct in de klinische praktijk moeten worden toegepast, gevolgd door monitoring om te achterhalen of de nieuwe kennis inderdaad leidt tot betere patiëntenzorg.

Deze zogenoemde kwaliteitscirkel zou een continue opname van nieuw gepubliceerd bewijs in de klinische praktijk betekenen (Figuur 1). Helaas, nieuw bewijs en richtlijnen zijn in het algemeen niet zelf-implementerend (11). De klinische praktijk is veelal anders en richtlijnen worden niet automatisch opgevolgd (12;13).

Een van de eerste bekende worstelingen met implementatie was de introductie van het handen-was-protocol door Semmelweis (14;15). Ondanks de duidelijke daling in de maternale sterfte door kraamvrouwenkoorts na introductie van het handen wassen, duurde het jaren voordat het daadwerkelijk in de klinische praktijk geïmplementeerd werd.

Nadat hij zijn resultaten had gepubliceerd verwachtte Semmelweis dat de procedure van het handen wassen op grote schaal zou worden overgenomen (16). Dit pakte echter anders uit, niet in de laatste plaats door zijn eigen koppigheid bij het verspreiden van zijn onderzoeksresultaten. En zelfs nu nog is de implementatie van grondig handen wassen een probleem in veel ziekenhuizen (17;18).



Figuur 1. Kwaliteitscirkel voor richtlijnontwikkeling

Implementatiestudies binnen de gynaecologie en verloskunde hebben aangetoond dat er evident ruimte is voor verbetering. Implementatie van richtlijnen over het oriënterend fertiliteits onderzoek, intra uteriene inseminatie en het terugplaatsen van één embryo (single embryo transfer) bij in vitro fertilisatie (IVF) is systematisch onderzocht. Alle onderzoeken toonden aan dat meerdere aspecten van de richtlijn slecht worden opgevolgd in de praktijk (19;20). Implementatie strategieën werden uitgevoerd om de richtlijn adherentie te verbeteren bij paren met subfertiliteit en IVF, met wisselend succes.

Een gerandomiseerde klinische trial (RCT) met een meervoudige strategie gericht op professionals en patiënten zorgde niet voor een belangrijke verbetering in het opvolgen van 10 Nederlandse richtlijnen op het gebied van diagnostiek en behandeling bij subfertiliteit (21). Een implementatiestrategie gericht op toename van het aantal plaatsingen van één in plaats van meerdere embryo's bij IVF resulteerde erin dat meer paren kozen voor het plaatsen van één embryo (22). Daarbij dient wel te worden opgemerkt dat de strategie, naast een beslisthulp en ondersteuning door een verpleegkundige ook bestond uit het aanbod van financiële compensatie in de vorm van een eventuele extra IVF-cyclus.

Een review over implementatiestudies voor richtlijnen binnen de obstetrie liet zien dat interventies die audit met feedback en herinneringen bevatten, en meervoudige strategieën het meest effectief waren. Wanneer de barrières voor implementatie vóór het ontwikkelen van de strategie worden geïdentificeerd, leidde dat tot betere implementatie (23).

Ook de adherentie aan de eerste Nederlandse richtlijn herhaalde miskraam, gepubliceerd in 1999, bleek slecht te zijn (24). Om de adherentie te meten werd vragenlijstonderzoek verricht onder gynaecologen, over het volgen van de richtlijn. Slecht 3 % van de respondenten gebruikte de definitie uit de richtlijn (≥ 3 opeenvolgende miskramen). Zowel over- als onderdiagnostiek vond plaats; hoewel niet geadviseerd testte 55% van de respondenten glucose spiegels in alle patiënten, 75% testte proteïne C in alle patiënten en hoewel het bepalen van APTT werd geadviseerd voor alle patiënten, gebeurde dit slechts door 53% van de respondenten. Van de respondenten verrichtte 74% septumresecties bij een uterus septus, waar in de richtlijn werd aangegeven dat er geen bewijs bestaat voor deze ingreep.

De Nederlandse richtlijn herhaalde miskraam werd gerevisieerd en gepubliceerd in 2007 (25). Een belangrijke verandering in de herziene richtlijn was het advies om

karyotypering bij de ouders selectief toe te passen, in plaats van bij alle paren met twee of meer miskramen (28). Daarnaast werd geadviseerd om erfelijke trombofilie factoren alleen te testen in geval van een verhoogd risico, namelijk veneuze trombose in de voorgeschiedenis of een positieve familie anamnese voor trombose én trombofilie.

De herziene richtlijn werd niet vergezeld van een implementatie strategie. Implementatie van de eerste richtlijn was alleen gemeten door vragenlijsten verstuurd aan gynaecologen. Een instrument om richtlijn adherentie bij herhaalde miskraam daadwerkelijk te meten was niet beschikbaar en barrières en facilitatoren voor richtlijn implementatie waren niet bekend. De definitie van herhaalde miskraam was veranderd van drie of meer opeenvolgende miskramen in de richtlijn van 1999, in ten minste twee niet noodzakelijk opeenvolgende miskramen in de richtlijn van 2007 (25;27).

Na de eerste richtlijn toonden Franssen et al. aan dat slechts 3% van de responderende gynaecologen de definitie uit de richtlijn aanhielden, terwijl de overgrote meerderheid een willekeurige andere definitie gebruikte. (Internationale) uniformiteit in de definitie van herhaalde miskraam zou waarschijnlijk het opnemen van nieuwe kennis in richtlijnen en het implementeren van nieuwe richtlijnen in de praktijk vergemakkelijken.

Hoofdstuk 1 geeft een beschrijving van de achtergrond en doelstellingen van dit proefschrift.

Deel I. De definitie van herhaalde miskraam: een enigma?

De toevoeging van “opeenvolgend” aan de definitie van herhaalde miskraam, zoals Malpas deed, suggereert dat er een onderliggende oorzaak of risicofactor bestaat die de oorzaak is van 100% van de miskramen, terwijl men zich, bijvoorbeeld bij genetische afwijkingen, voor kan stellen dat er sprake is van Russisch roulette, resulterend in niet-opeenvolgende miskramen, onderbroken door levend geboren. Daarnaast zou een 100% causaal verband vreemd zijn, aangezien vrouwen met een bekende onderliggende risicofactor een grote kans hebben op een succesvolle doorgaande zwangerschap, ook zonder behandeling (28;29).

In **Deel I** van dit proefschrift bestudeerden we de relatie tussen obstetrische voorgeschiedenis (volgorde en aantal voorafgaande miskramen) enerzijds en het risico op onderliggende chromosoomafwijkingen en antifosfolipidensyndroom anderzijds, in

een poging tot een betere definiëring van de moeilijke klinische entiteit herhaalde miskraam te komen.

In **hoofdstuk 2** bestudeerden we de relatie tussen de volgorde van voorafgaande miskramen bij paren met herhaalde miskraam, en gebalanceerde chromosoomafwijkingen bij een van de ouders. Het was tot op heden onbekend of het risico op dragerschap van een chromosoomafwijking hetzelfde was bij paren met opeenvolgende miskramen (miskramen niet onderbroken door een levend geborene) als bij paren met niet opeenvolgende miskramen.

Om de relatie tussen de volgorde van de miskramen en het risico op dragerschap te onderzoeken, verrichtten we een case-controlle studie. Hierin werden paren verwezen voor chromosoomonderzoek na twee of meer miskramen geïncludeerd: cases waren 279 paren met een drager van een structurele chromosoomafwijking en controles waren 428 niet-drager paren met herhaalde miskraam. Opeenvolgende miskramen waren gedefinieerd als ten minste twee of drie voorafgaande miskramen op rij, niet onderbroken door enige andere zwangerschappen. Om de associatie vast te stellen tussen volgorde van voorafgaande miskramen en parenterale chromosoom afwijkingen voerden we multivariabele logistische regressie analyse uit, gecorrigeerd voor bekende risicofactoren voor dragerschap – maternale leeftijd ten tijde van de tweede miskraam, twee versus drie of meer miskramen, en een positieve familieanamnese voor herhaalde miskraam.

256 Dragerparen (92%) en 381 niet-drager paren (89%) hadden opeenvolgende miskramen doorgemaakt ($p = 0.21$). Een voorgeschiedenis van twee, drie of meer opeenvolgende miskramen veranderde de kans op dragerschap niet vergeleken met twee (Odds Ratio (OR) 0.90, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0.48-1.7) of drie (OR 0,71; 95% BI 0,39-1,3) niet-opeenvolgende miskramen.

Met andere woorden, het risico op dragerschap bij paren met herhaalde miskraam werd bepaald door de vier bekende risicofactoren, en werd niet beïnvloed door de volgorde –opeenvolgende of niet-opeenvolgend- van de voorafgaande miskramen. De volgorde van voorafgaande miskramen zou daarom niet moeten worden meegenomen bij het identificeren van paren met een hoog of laag risico op dragerschap.

In **Hoofdstuk 3** bestudeerden we de relatie tussen obstetrische voorgeschiedenis en de onderliggende risicofactor antifosfolipidensyndroom (AFS). Obstetrische

voorgeschiedenis was gedefinieerd als: maternale leeftijd ten tijde van presentatie, aantal voorafgaande miskramen, eerste trimester en tweede trimester miskramen, de aanwezigheid van en het aantal levende geboren bij > 24 weken amenorroeduur en de volgorde van de miskramen (opeenvolgend of niet-opeenvolgend). Miskramen werden beschouwd al opeenvolgend wanneer zij niet werden afgewisseld met een succesvolle zwangerschap. AFS was gedefinieerd als de aanwezigheid van antifosfolipide antistoffen.

In een cohort van 1719 vrouwen met herhaalde miskraam (twee of meer miskramen), werden onderliggende risicofactoren getest. We includeerden 312 vrouwen met herhaalde miskraam en AFS (18%) en 1407 vrouwen met onverklaarde herhaalde miskraam (82%). Univariabele en multivariabele binaire logistische regressie analyses werden uitgevoerd om verschillen te berekenen in obstetrische voorgeschiedenis tussen vrouwen met herhaalde miskraam en AFS en vrouwen met onverklaarde herhaalde miskraam.

De gemiddelde maternale leeftijd (32,6 jaar) verschilde niet tussen vrouwen met en zonder AFS (OR 1,00, 95% BI 0,98–1,02). Het gemiddeld aantal miskramen was drie in beide groepen. In totaal hadden 865 vrouwen (50%) ten minste een levend geborene in de voorgeschiedenis, zonder verschil tussen de twee groepen (OR 1,17, 95% BI 0,91-1,50). In beide groepen had 97% van de vrouwen opeenvolgende miskramen doorgemaakt (OR 0.73, 95% BI 0,33-1,62). Het aantal voorafgaande miskramen (OR 1,02, 95% BI 0,94-1,10), type en volgorde van voorgaande zwangerschappen (OR 1.02, 95% BI 0.94-1.10) en maternale leeftijd (OR 1.00, 95% BI 0.98-1.02) waren niet geassocieerd met onderliggende AFS in vrouwen met herhaalde miskraam.

We toonden aan dat het risico op onderliggende AFS en dragerschap van chromosoomafwijkingen in paren met herhaalde miskraam niet gerelateerd is aan de beschreven aspecten van de obstetrische voorgeschiedenis. De volgorde van voorafgaande miskramen (opeenvolgend of niet opeenvolgend) bij patiënten met AFS of dragerparen verschilde niet van controles met onverklaarde herhaalde miskraam. Bij patiënten met AFS waren het aantal voorafgaande miskramen en maternale leeftijd niet verschillend van controles met twee of meer onverklaarde miskramen. Het is daarom niet te rechtvaardigen dat alleen vrouwen met drie of meer opeenvolgende miskramen worden gediagnostiseerd als “herhaalde miskraam patiënt” en in aanmerking komen voor diagnostiek naar onderliggende risicofactoren. Opeenvolgend zou daarom geen onderdeel moeten zijn van de definitie van herhaalde

miskraam. Studies naar diagnostiek en behandeling bij herhaalde miskraam zouden ook paren met twee niet opeenvolgende eerste trimester miskramen moeten includeren.

Deel II. Implementatie van de Nederlandse richtlijn herhaalde miskraam

In dit deel van het proefschrift beschrijven we de resultaten van de studies over implementatie van de gereviseerde Nederlandse richtlijn herhaalde miskraam (2007) (25).

Hoofdstuk 4 beschrijft de ontwikkeling van de set kwaliteitsindicatoren van de Nederlandse richtlijn herhaalde miskraam, nodig om richtlijn adherentie te kunnen meten.

Een systematische RAND-gemodificeerde Delphi methode werd gebruikt om 39 aanbevelingen over diagnostisch, therapie en counseling te identificeren uit te richtlijn. Vragenlijsten met de aanbevelingen gepresenteerd als score-formulier werden per post verstuurd aan 15 gynaecologen met expertise op het gebied van herhaalde miskraam. Het score formulier bevatte alle aanbevelingen uit de richtlijn, vergezeld van hun bewijskracht niveau. Er werd een beoordeling gevraagd voor iedere aanbeveling. De experts beoordeelden de aanbevelingen op een negen-punts Likert-schaal, aangaande het effect op zowel “gezondheidswinst”, als “overall werkzaamheid”. Geselecteerde aanbevelingen waren valide als ze van het panel een hoge mediane score (8 of 9) kregen op de Likert-schaal en er ‘overeenstemming’ bestond tussen de scores van de individuele experts. Om consensus te bereiken over de set kernaanbevelingen die geselecteerd waren na de vragenlijsten volgde een consensus ronde.

Een representatieve set van 23 kernaanbevelingen werd geselecteerd en vervolgens vastgesteld als de set van kwaliteitsindicatoren voor de richtlijn. Aanbevelingen van bewijskrachtniveau A (hoog) en D (consensus) werden allen geaccepteerd als kwaliteitsindicator, terwijl 64% van niveau B en 22% van niveau C aanbevelingen geaccepteerd werden.

De meting van de implementatie van selectieve karyotypering in de klinische praktijk is beschreven in **hoofdstuk 5**. Het advies om karyotypering alleen uit te voeren bij patiënten met een hoog risico op dragerschap was de meest rigoureuze verandering in de gereviseerde richtlijn. We voerden een retrospectieve cohort studie uit, waarbij we

530 paren met herhaalde miskraam includeerden die negen afdelingen Verloskunde en Gynaecologie bezochten in Nederland, in 2006. Selectieve karyotypering was gedefinieerd als het aanbieden van karyotypering aan hoog-risico paren en het afzien van karyotypering bij laag-risico paren. Gegevens werden verzameld over de cytogenetische resultaten en de risicofactoren voor dragerschap zoals beschreven in het model voor selectieve karyotypering.

186 Hoog-risico paren (74%) kregen karyotypering aangeboden. Hoewel dit niet wordt geadviseerd, werd karyotypering uitgevoerd bij 198 laag-risico paren (71%). Karyotypering werd selectief aangeboden bij 50% van de paren. Multi-level logistische regressie analyse werd toegepast om de associatie tussen karakteristieken van patiënten, dokters en ziekenhuizen (onafhankelijke variabelen) enerzijds, en de implementatie van selectieve karyotypering (afhankelijke variabele) anderzijds te onderzoeken.

De belangrijkste determinanten voor implementatie van het model waren maternale leeftijd, obstetrische voorgeschiedenis, behandeling door een gynaecoloog met aandachtsgebied herhaalde miskraam en het aantal patiënten per ziekenhuis. De potentiële reductie van het aantal karyotyperingen werd berekend door het aantal uitgevoerde onderzoeken te vergelijken met het aantal onderzoeken dat zou zijn uitgevoerd als het model strikt gevolgd zou zijn. Door selectieve karyotypering volgens de richtlijn toe te passen zou landelijk jaarlijks potentieel €1.240.716,- kunnen worden bespaard.

In **hoofdstuk 6** presenteren we de adherentie aan de richtlijn, gemeten bij 530 paren met herhaalde miskraam. Gedurende een studie periode van 12 maanden (2006) werden paren van negen afdelingen verloskunde en gynaecologie in Nederland geïnccludeerd. Actuele zorg werd gemeten met 23 kwaliteitsindicatoren gebaseerd op de richtlijn (betreffende diagnostiek, therapie en counseling). Per indicator werd berekend in welk percentage van de vrouwen de indicator gevolgd was. Vervolgens voerden we een multilevel analyse uit, om de adherentie aan de indicator te relateren aan de determinanten van patiënten, dokters en ziekenhuizen.

Voor negen indicatoren vonden we dat de juiste zorg werd toegepast bij < 50% van de vrouwen. Homocysteïne en antifosfolipiden antistoffen werden bepaald in respectievelijk 39% en 47% van de vrouwen. Trombofilie screening (54%) en karyotypering (50%) werden aangeboden aan vrouwen, onafhankelijk van hun a priori risico op erfelijke trombofilie en chromosoomafwijkingen. Een hogere maternale

leeftijd ten tijde van presentatie en een lager aantal voorgaande miskramen werden ten onrechte meegewogen in het besluit tot het inzetten van diagnostiek, en waren beiden geassocieerd met lagere adherentie aan de richtlijn door professionals. Professionals met als aandachtsgebied herhaalde miskraam leverden betere standaard zorg, namelijk screening op antifosfolipidensyndroom (OR 19, 95% BI 7,6-46) en homocysteïne (OR 16, 95% BI 6,8-36), maar zij voerden ook over diagnostiek uit in vrouwen met een laag risico voor erfelijke trombofilie (OR 0,06, 95% BI 0,03-0,15), vergeleken met andere zorgverleners. Multilevel analyses lieten geen eenduidige determinant zien gerelateerd aan hoge adherentie.

De beschreven meting van richtlijn adherentie toonde slechte adherentie aan de meerderheid van de verschillende onderdelen van de richtlijn.

Met deze kennis werden barrières voor lage richtlijnen adherentie onderzocht, zoals beschreven in **hoofdstuk 7**. Een kwalitatieve studie werd uitgevoerd via semi-gestructureerde interviews. Zes focus groep interviews vonden plaats met 42 gynaecologen, assistenten verloskunde en gynaecologie, fertiliteitsartsen en klinisch genetici. Tien verkennende individuele diepte interviews werden gevoerd met patiënten met herhaalde miskraam. De interviews werden gestructureerd met behulp van twee theoretische modellen. Deze modellen categoriseren barrières volgens vier gelijke domeinen, namelijk karakteristieken van: (I) de richtlijn, (II) de professional, (III) de patiënt en (IV) de organisatie. Twee leden van de studiegroep extraheerden onafhankelijk van elkaar de barrières en facilitatoren uit de uitgeschreven interviews. We identificeerden 96 barrières voor het opvolgen van de richtlijn door professionals, op alle vier de domeinen. De meest genoemde barrières waren: de richtlijn is te gecompliceerd om in de spreekkamer toe te kunnen passen, en het is moeilijk om verzoeken van veeleisende patiënten te weigeren. Tijdens de individuele diepte interviews met 10 patiënten, werden 40 barrières gevonden. Daarvan werden het ontbreken van actuele patiënten informatie en het gebrek aan gedetailleerde kennis over de familieanamnese het meest vaak genoemd.

Zowel professionals als patiënten noemden een elektronisch beslisprogramma en een vragenlijst voor patiënten voorafgaand aan het eerste bezoek als potentiële facilitatoren. Alle deelnemers gaven aan dat complete adherentie aan de richtlijn in theorie mogelijk is.

Gebaseerd op de meting van de richtlijn adherentie en de bestaande barrières werd een implementatie strategie ontwikkeld. **Hoofdstuk 8** toont de resultaten van de evaluatie van deze implementatie strategie betreffende haalbaarheid (gebruik en voorkeur), effectiviteit en kosten.

De strategie bestond uit 11 elementen en werd geïntroduceerd binnen vier afdelingen verloskunde en gynaecologie, die ook hadden deelgenomen aan de huidige zorgmeting in 2006. Richtlijn adherentie bij paren met herhaalde miskraam werd gemeten voor en na introductie van de implementatie strategie. Hiervoor gebruikten we de set kwaliteitsindicatoren van de richtlijn, door per indicator te meten in welk percentage van de vrouwen de indicator juist gevolgd was. Multilevel analyses werden uitgevoerd om de verandering in richtlijn adherentie na introductie van de implementatie strategie te kunnen meten. Voor de haalbaarheidsstudie gaven professionals en patiënten hun voorkeur, het gebruik en zelf-ingeschatte effectiviteit aan voor alle elementen van de strategie. We voerden multivariabele analyses uit om de relatie tussen het gebruik van de elementen van de strategie en richtlijn adherentie te meten. Een kosten-effectiviteits analyse werd uitgevoerd vanuit een gezondheidszorg perspectief.

Alle vrouwen met herhaalde miskraam die de deelnemende ziekenhuizen bezochten voor invoering van de strategie (2006) en na invoering van de strategie (2009) werden geïncludeerd voor de analyse; 356 patiënten werden geïncludeerd voor en 243 na introductie van de strategie. Professionals hadden elk een eigen voorkeur voor elementen uit de strategie, met grote variatie. Het gebruik van vier elementen was direct gerelateerd aan betere adherentie aan de richtlijn; de gespecificeerde medische status, patiënten vragenlijst, zakkaartje en het elektronisch beslisprogramma. Deze vier elementen zouden op grotere schaal gebruikt kunnen worden om de landelijke implementatie van de richtlijn te verbeteren.

Het percentage van adherentie was significant hoger na introductie van de strategie voor tien indicatoren, op het gebied van diagnostiek en behandeling. De hoogste stijging werd gemeten voor het selectief screenen voor erfelijke trombofilie (+37%, OR 5,2, 95% BI 3,6-7,6). Voor geen van de indicatoren werd een daling in adherentie gezien. Gedurende de studieperiode van zes maanden na invoering van de strategie werd een reductie in kosten bereikt van € 93.056,-. In de vier deelnemende centra werden jaarlijks gemiddeld 535 nieuwe paren met herhaalde miskraam gezien, wat zou resulteren in een jaarlijkse besparing van €206.916. In Nederland zou een

jaarlijkse besparing van ten minste €734.841 kunnen worden bereikt door de strategie te gebruiken.

Klinische implicaties en suggesties voor toekomstig onderzoek

Paren die meer dan één miskraam doormaken hebben mogelijk een onderliggende risicofactor, maar er bestaat geen consensus over wanneer zij geïdentificeerd zouden moeten worden als “herhaalde miskraam” patiënten.

De studies beschreven in dit proefschrift hebben aangetoond dat de incidentie van bepaalde onderliggende risicofactoren – AFS en dragerschap van een chromosoomafwijking- al is verhoogd na twee niet opeenvolgende miskramen. Met het groeiende aantal nationale en internationaal gerandomiseerde klinische trials (T4Life, NTR 3364; Alife 2, NTR 3361; TRUST, NTR 1676, Promise, ISRCTN 92644181; Tablet study, ISRCTN 15948785), komt in de toekomst meer bewijs beschikbaar over het juiste moment om diagnostische en therapeutische interventies te starten. Dit kan mogelijk meer inzicht verschaffen in de pathofysiologie van herhaalde miskraam.

Wij bepleiten dat consensus over de definitie van herhaalde miskraam gebaseerd zou moeten zijn op data verkregen in studies, en niet enkel op overtuigingen. Als bovengenoemde en toekomstige trials van tevoren gedefinieerde subgroep analyses zouden uitvoeren voor de volgorde van voorafgaande miskramen – opeenvolgende of niet opeenvolgend- en het aantal miskramen, is het mogelijk de relatie aan te tonen tussen aantal en volgorde van miskramen en het effect van behandeling. Studies naar onderliggende risicofactoren zouden dit als onafhankelijke variabele moeten toevoegen in hun analyses.

Aangezien geen enkele studie heeft aangetoond dat vrouwen met niet opeenvolgende miskramen een lagere incidentie hebben voor onderliggende risicofactoren dan vrouwen met opeenvolgende miskramen, beschouwen wij het als onethisch om deze vrouwen uit te sluiten van diagnostiek en deelname aan studies over herhaalde miskraam. “Opeenvolgend” zou geen deel uit moeten maken van de definitie van herhaalde miskraam, tot het tegendeel bewezen is.

Als een vrouw met herhaalde miskraam – zijnde meer dan één miskraam- voor het eerst gezien wordt, dient de gynaecoloog haar complete individuele risicoprofiel – leeftijd, aantal voorgaande zwangerschappen en miskraam, voorgeschiedenis van trombose, familie anamnese voor herhaalde miskraam en trombofilie en andere ziektes- in kaart te brengen om te kunnen beslissen welke diagnostische testen geïndiceerd zijn.

De eerste Nederlandse richtlijn herhaalde miskraam werd slecht toegepast in de klinische praktijk (24). Na revisie van de richtlijn voerden wij de implementatiestudies uit, zoals beschreven in dit proefschrift. Met de ontwikkelde strategie werd een significante verbetering in adherentie voor de meeste aspecten van de richtlijn bereikt (30). Hoewel de strategie relatief simpel en gemakkelijk aan te passen is, was het implementatie proces tijdrovend; met herhaalde feedbackrondes en overleg tijdens de ontwikkeling van indicatoren, focusgroep interviews en feedback na de eerste meting van richtlijn adherentie. Om nog maar niet te spreken over de inspanning die nodig was om de patiënten in retrospect te achterhalen.

Het zou ondoenlijk zijn, en bovendien hoogst inefficiënt, om bij het beschikbaar komen van nieuw bewijs steeds een nieuwe implementatie studie te starten. Laat ons hier overwegen dat mooi ouderwets hoe het proces van het vergaren van nieuw bewijs en het verbeteren van klinische zorg als gevolg van nieuw verkregen bewijs momenteel georganiseerd is. Het meest valide instrument om de effectiviteit van medische interventies te testen is de gerandomiseerd gecontroleerde trial (RCT), maar het belangrijkste obstakel hierbij is dat het rekruteren van patiënten vaak problematisch is en vrijwel altijd langer duurt dan verwacht (31).

Bewijs dat met veel moeite vergaard is door middel van RCTs wordt vervolgens opgenomen in richtlijnen. De ontwikkeling van deze richtlijnen verloopt steeds meer gestructureerd, maar is ook tijdrovend met vaak weinig beschikbare financiële middelen (32). En tenslotte worden, ondanks al deze inspanningen en veelal publieke gelden, deze zorgvuldig ontwikkelde en gereviseerde richtlijnen niet opgevolgd door klinici (11-13). Wij menen dat dit onacceptabel is en dat artsen de morele verplichting hebben naar de patiënt en maatschappij om evidence based medicine in hun dagelijkse klinische praktijk te integreren.

Vanuit dit gezichtspunt zou implementatie moeten worden ingebouwd in het proces van richtlijn revisie. Het is een relatief kleine inspanning om de set kwaliteitsindicatoren en het implementatie pakket samen met revisie van de richtlijn aan te passen en om nieuwe richtlijnen vergezeld te laten gaan van praktische tools (AGREE II) (33).

In het voorbeeld van de richtlijn herhaalde miskraam van de Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) zou dit het volgende betekenen: de gespecificeerde medische status, patiënten vragenlijst, zakkaartje en het elektronisch beslisprogramma. Gezien de barrières voor implementatie die werden gevonden op

het niveau van de patiënt, en hun uitgesproken ideeën over goede kwaliteit van zorg, bepleiten wij dat patiënten gehoord zouden moeten worden in het implementatieproces (34;35). Binnen de NVOG zijn patiënten reeds betrokken bij richtlijn ontwikkeling. Hun kennis en ervaringen zouden ook voor implementatie kunnen worden meegenomen. Digitale patiënt dossiers zijn in opkomst en zullen in de nabije toekomst standaard onderdeel zijn van patiëntenzorg. Dit levert voor klinici en richtlijn ontwikkelaars de mogelijkheid om richtlijn adherentie en kwaliteit van zorg te meten door gebruik te maken van een digitaal algoritme voor de kwaliteitsindicatoren.

In het kort gezegd, in plaats van het uitvoeren van implementatie studies zoals beschreven in dit proefschrift zou implementatie geïntegreerd moeten worden in richtlijn ontwikkeling. Op die manier blijft er voor professionals tijd, geld en energie over om zich te kunnen focussen op het vergaren van nieuw wetenschappelijk bewijs in de toekomst.

Conclusie

De studies beschreven in dit proefschrift leveren een instrument om de kwaliteitscirkel draaiende te houden voor paren met herhaalde miskraam. Hoewel de gouden standaard niet bestaat voor implementatie strategieën is het basis principe dat artsen aandacht moeten schenken aan nieuwe en gereviseerde richtlijnen en de bijgeleverde implementatie instrumenten. Dit is geen schokkend nieuw wetenschappelijk inzicht, maar een vanzelfsprekende morele verplichting van iedere medische professional. Het is schokkend dat zo veel artsen het gevoel hebben zij in de praktijk anders kunnen handelen.

De bevindingen beschreven in dit proefschrift kunnen als een raamwerk dienen voor implementatie van andere richtlijnen binnen de obstetrie en gynaecologie, en wellicht ook voor andere gebieden in patiëntenzorg.

Het is tijd om te beginnen met het implementeren van richtlijnen voordat ze gepubliceerd zijn. Op het moment dat een richtlijn herzien wordt, wordt dan simultaan een implementatie pakket gelanceerd, op korte termijn gevolgd door feedback op basis van data uit digitale dossiers. Daarnaast zouden dokters van de toekomst reflectie op kwaliteit van zorg als vanzelfsprekend onderdeel van hun professionaliteit moeten inbouwen in hun praktijk van alle dag.

Referenties

1. United Nations. The Millennium Development Goals Report. New York, 2005. www.unstats.un.org.
2. Malpas P. A study of abortion sequences. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire* 1938; 45: 932-949
3. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Human Reproduction* 1990; 5: 519-528.
4. Miyakis S, Lockshin MD, et al. International consensus statement of an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemos* 2006; 4: 295-306.
5. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; Mar 15; 361: 901-8.
6. Wouters MGAJ, Boers GHJ, Blom HJ, Trijbels JMF, Thomas CMG, Steegers-Theunissen RPM, Eskes TKAB. Hyperhomocysteinaemia, A possible risk factor in women with recurrent early pregnancy loss? *Fertil Steril* 1993; 60: 820-825.
7. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 2004; 19: 1644-6.
8. George L, Granath F, Johansson AL, Olander B, Cnattingius S. Risks of repeated miscarriage. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006; 20: 119-26.
9. Chan YY, Jayaprasakan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Human Reproduction Update* 2011; 17 (6): 761-771.
10. Christiansen OB, Nybo Andersen AM, Bosch E, Daya S, Delves PJ, Hviid TV, Kutteh WH, Laird SM, Li TC, van der Ven K. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2005; 83: 821-839.
11. Grol R Implementing guidelines in general practice care. *Qual Health Care* 1992; 1: 184-191.
12. Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, and Thomson MA. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. *The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group. British Medical Journal* 1998; 317: 465-468.
13. Grimshaw J, Eccles M, and Tetroe J. Implementing clinical guidelines: current evidence and future implications. *J Contin Educ Health Prof* 2004; 24 Suppl 1: S31-S37.
14. Semmelweis IP. The Etiology of Childbed Fever. [A gyermekágyi láz kóroktana]. *Orvosi hetilap* 1858; 2: 849-851.
15. Semmelweis IP. Die aetiologie, der begriff, und die prophylaxis des kindbettfiebers. Pest, Wien u Leipzig, 1861.
16. Semmelweis IP Offener Brief an sämtliche Professoren der Geburtshilfe. Österreichische Nationalbibliothek 1862.

17. Erasmus V, Daha TJ, Brug H, Richardus JH, Behrendt MD, Vos MC, van Beeck EF. Systematic review of studies on compliance with hand hygiene guidelines in hospital care. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010 Mar; 31(3): 283-294.
18. Gawande A. On washing hands. *N Engl J Med* 2004; 350: 1283–1286.
19. Haagen EC, Nelen WL, Grol RP, Braat DD, Hermens RP, and Kremer JA. Variation in guideline adherence in intrauterine insemination care. *Reprod Biomed Online* 2010; 20: 533-542.
20. Mourad SM, Nelen WL, Hermens RP, Bancsi LF, Braat DD, Zielhuis GA, Grol RP, and Kremer JA. Variation in subfertility care measured by guideline-based performance indicators. *Hum Reprod* 2008; 23: 2493-2500.
21. Mourad SM, Hermens RP, Liefers J, Akkermans RP, Zielhuis GA, Adang E, Grol RP, Nelen WL, and Kremer JA. A multi-faceted strategy to improve the use of national fertility guidelines; a cluster-randomized controlled trial. *Human Reproduction* 2011; 26 (4): 817–826.
22. van Peperstraten AM, Hermens RP, Nelen WL, Stalmeier PF, Wetzels AM, Maas PH, Kremer JA, and Grol RP. Deciding how many embryos to transfer after in vitro fertilisation: development and pilot test of a decision aid. *Patient Educ Couns* 2010;78: 124-129.
23. Chaillet N, Dube E, Dugas M, Audibert F, Tourigny C, Fraser WD, Dumont A. Evidence-based strategies for implementing guidelines in obstetrics: a systematic review. *ObstetGynecol* 2006;108:1234–1245.
24. Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, Boer K, Leschot NJ, and Goddijn M. Management of recurrent miscarriage: evaluating the impact of a guideline. *Hum Reprod.* 2007; 22: 1298–1303.
25. Dutch Society of Obstetrics and Gynaecology (NVOG). Guideline: recurrent miscarriage. The Netherlands: Utrecht, 2007.
26. Franssen MT, Korevaar JC, Leschot NJ, Bossuyt PM, Knegt AC, Gerssen-Schoolr KB, Wouters CH, Hansson KB, Hochstenbach R, Madan K, *et al.* Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ* 2005; 331: 137-141.
27. Dutch Society of Obstetrics and Gynaecology (NVOG). Guideline: habitual abortion. The Netherlands: Utrecht, 1999.
28. Saravelos SH, Regan L. Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2014; 41: 157.
29. Saravelos SH, Li TC. Unexplained recurrent miscarriage: how can we explain it? *Human Reproduction* 2012; 27(7): 1882-1886.
30. van den Boogaard E, van Dommelen P, Siegenbeek van Heukelom ML, Rijgersberg E, Scheenjes E, Verhoeve HR, *et al.* Evaluation of an implementation strategy to improve guideline adherence in couples with recurrent miscarriage. Submitted 2014.
31. Oude Rengerink K, Opmeer BC, Logtenberg SLM, Hoofst L, Bloemenkamp K, Haak MC, *et al.* Improving participation of patients in clinical trials – Rationale and design of Impact. *BMC Medical Research Methodology* 2010; 10: 85.

32. Boivin A, Currie K, Fervers B, Gracia J, James M, Marshall C, Sakala C, *et al.* Patient and public involvement in clinical guidelines: international experiences and future perspectives. *Qual Saf Health Care* 2010; 19(5): e22.
33. AGREE Next Steps Consortium. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) II Instrument. www.agreetrust.org. 2009.
34. Musters AM, Taminau-Bloem EF, van den Boogaard E, van der Veen F, and Goddijn M. Supportive care for women with unexplained recurrent miscarriage: patients' perspectives. *Hum Reprod* 2011;26: 873-877.
35. Dancet EAF, van Empel IWH, Rober P, Nelen WLDM, Kremer JAM, D'Hooghe TM. Patient-centred infertility care: a qualitative study to listen to the patient's voice. *Human Reproduction* 2011; 26(4): 827-833.