

8

Summary en Nederlandse samenvatting

Summary

Chapter 1 outlines the relationship between recurrent miscarriage and structural chromosome abnormalities, and describes the objectives of this thesis. One of the most evident aetiological factors in recurrent miscarriage is either of the partners being a carrier of a structural chromosome abnormality. For many years it has been good clinical practice to offer parental chromosome analysis to all couples with recurrent miscarriage. Evidence to support the efficiency of this policy was lacking. Since it became clear that in the Netherlands a substantial increase in the annual number of chromosome analyses had not resulted in identifying more carrier couples, the efficiency of the screening procedure needed to be explored.

Chapter 2 reports on the impact of the guideline on recurrent miscarriage from the Dutch Society of Obstetrics and Gynaecology, introduced in 1999, among gynaecologists as well as the adherence to this guideline. A survey was conducted among all 101 practices for obstetrics and gynaecology in the Netherlands. Data concerning definition, diagnosis and treatment of recurrent miscarriage were collected. Results were compared with a similar study conducted before the introduction of the guideline and with the recommendations in the guideline. It was demonstrated that adherence to the guideline was rather poor. Too many diagnostic tests and ineffective therapeutic interventions were performed. The results of this study demonstrate the importance of implementation once new guidelines are introduced, to prevent unnecessary tests and therapy.

Chapter 3 presents a model to distinguish couples with recurrent miscarriage at high probability of carrying a structural chromosome abnormality from couples at low probability. A nested case-control study was conducted among couples with two or more miscarriages referred for parental chromosome analysis between 1992-2000. In total 279 carrier couples and 428 non carrier couples were included. Data was obtained from questionnaires, medical records and telephone interviews. Using multivariate logistic regression analysis four factors associated with the probability of carrier status were identified: maternal age

at second miscarriage, a history of three or more miscarriages, a history of two in more miscarriages in parents of either partner and a history of two in more miscarriages in brothers or sisters of either partner. The calculated probability of carrier status varied between 0.5% and 10.2%. Selective chromosome analysis would result in a more appropriate referral policy, can decrease the annual number of chromosome analyses, and lower the associated costs.

Chapter 4 reports on the reproductive outcome after parental chromosome analysis of couples with two or more miscarriages carrying a structural chromosome abnormality compared to non-carrier couples with two or more miscarriages. An index-control study was conducted among 278 carrier couples and 427 non-carrier couples with two or more miscarriages prior to parental chromosome analysis. During a mean follow-up period of 5.8 years after parental chromosome analysis 49% of the carrier couples had one or more miscarriages compared with 30% of the non-carrier couples. The percentage of couples with at least one healthy child was not significantly different in carrier couples (83%) and non-carrier couples (84%). Among 550 pregnancies in carrier couples, two viable unbalanced chromosome abnormalities were detected at prenatal diagnosis and the pregnancies were subsequently terminated (0.4%) and two children with an unbalanced karyotype were born (0.4%). The risk of viable offspring with unbalanced chromosomal abnormalities is thus low in carrier couples whose carrier status was ascertained after two or more miscarriages. Their chances of having a healthy child are as high as non-carrier couples, despite a higher risk of a subsequent miscarriage.

Chapter 5 reports on the mode of ascertainment of inherited unbalanced structural chromosome abnormalities detected at prenatal diagnosis. From the databases of three centres for clinical genetics all inherited unbalanced structural chromosome abnormalities detected at invasive prenatal diagnosis in the period 1992-2000 were selected. The mode of ascertainment was identified by examining the reason for invasive prenatal diagnosis and the reason for parental chromosome analysis of the first structural chromosome abnormality

detected within the family. In total 56 cases of inherited unbalanced structural chromosome abnormalities were detected at invasive prenatal diagnosis. Only one case was ascertained through recurrent miscarriage (2%). The main modes of ascertainment were a previous child with an unbalanced karyotype (48%) and congenital abnormalities at ultrasound examination (20%). We conclude that inherited unbalanced structural chromosome abnormalities detected at invasive prenatal diagnosis are rarely ascertained through recurrent miscarriage.

Chapter 6 reviews the reproductive outcome after preimplantation genetic diagnosis (PGD) in couples with recurrent miscarriage carrying a structural chromosome abnormality, as well as the reproductive outcome of these couples after attempting natural conception. MEDLINE, EMBASE and the Cochrane database were searched up to April 2009. Trials, patient series and case reports describing reproductive outcome in couples with recurrent miscarriage carrying a structural chromosome abnormality after attempting natural conception or after PGD were included. Primary outcome measure was the percentage of couples achieving a healthy child. Secondary outcome measure was the percentage of couples experiencing a subsequent miscarriage. Since no randomized controlled trials or non-randomized comparative studies were found, separate searches for both groups were conducted. Four observational studies reporting on the reproductive outcome of 468 couples after attempting natural conception and 21 studies reporting on the reproductive outcome of 126 couples after PGD were found. After attempting natural conception on average 53% of the couples achieved a healthy child in the first pregnancy after parental chromosome analysis; on average 35% miscarried. After PGD on average 35% of the couples achieved a healthy child, whereas on average 5% miscarried. Currently, there is insufficient evidence to recommend PGD as a method to increase the chance of a health child in couples with recurrent miscarriage carrying a structural chromosome abnormality.

Chapter 7 provides a general discussion of the results presented in this thesis and outlines their clinical implications. Our data have shown that parental chromosome analysis in couples with recurrent miscarriage is not efficient in preventing viable unbalanced offspring. Knowledge of the parental karyotype only provides additional information on a couples' short-term chance of a healthy child and as to date there is no evidence of an effective therapy to improve their chance of a healthy child. Therefore, in our opinion, screening for parental structural chromosome abnormalities in couples with recurrent miscarriage could be abandoned. In counselling these couples it is essential that the low risk of viable unbalanced offspring and the good reproductive chances on the long-term are emphasized.

Samenvatting

Hoofdstuk 1 beschrijft de relatie tussen herhaalde miskraam en structurele chromosoomafwijkingen en omschrijft de doestelling van dit proefschrift. Dragerschap van een structurele chromosoomafwijking bij één van de ouders is één van de meest evidente oorzakelijke factoren voor herhaalde miskraam. Sinds vele jaren is het gebruikelijk dat karyotypering van beide ouders wordt aangeboden aan alle paren met herhaalde miskraam. Onderzoek om de efficiëntie van een dergelijk beleid aan te tonen ontbrak echter. Omdat gebleken was dat een aanzienlijke toename van het jaarlijkse aantal karyotyperingen bij paren met herhaalde miskraam in Nederland niet had geresulteerd in een toename van het aantal opgespoorde dragerparen, was het noodzakelijk om de efficiëntie van deze screening te onderzoeken.

Hoofdstuk 2 beschrijft de invloed van richtlijn 'Habituele Abortus' van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie uit 1999 op het beleid van Nederlandse gynaecologen alsmede de mate waarin de richtlijn wordt gevolgd. Er werd een enquête gestuurd aan alle 101 gynaecologische maatschappen in Nederland. De vragen hadden betrekking op de definitie, diagnostiek en behandeling van herhaalde miskraam. De resultaten werden vergeleken met die van een zelfde onderzoek, verricht vóór de invoering van de richtlijn, en met de aanbevelingen die in de richtlijn gedaan worden. Er werd aangetoond dat de richtlijn 'Habituele Abortus' slechts matig werd gevolgd. Er werd te veel onnodig onderzoek gedaan en frequent ineffectieve therapie aangeboden. De resultaten van dit onderzoek laten zien dat bij de invoering van een richtlijn veel aandacht besteed moet worden aan de implementatie om onnodig onderzoek en overbehandeling te voorkomen.

Hoofdstuk 3 presenteert een model om onderscheid te kunnen maken tussen paren met herhaalde miskraam die een hoge kans hebben om drager te zijn van een structurele chromosoomafwijking en paren met een lage kans op dragerschap. Er werd een genest case-controlle onderzoek verricht onder paren

die in de periode 1992 tot en met 2000 waren verwezen voor karyotypering van de ouders vanwege herhaalde miskraam. In totaal werden 279 dragerparen en 428 paren met een normaal karyotype geïnccludeerd. Gegevens werden verkregen door middel van vragenlijsten, telefonische vraaggesprekken en uit medische dossiers. Door middel van multivariabele logistische regressieanalyse werden vier factoren gevonden die de kans om drager te zijn van een structurele chromosoomafwijking beïnvloeden: de maternale leeftijd ten tijde van de tweede miskraam, een voorgeschiedenis van drie of meer miskramen, ouders met twee of meer miskramen en een broer of zus met twee of meer miskramen. De berekende kans om drager te zijn van een structurele chromosoomafwijking varieerde van 0,5% tot 10,2%. Selectief karyotyperen, op geleide van deze kansen, kan resulteren in gericht verwijsbeleid, waardoor het jaarlijkse aantal karyotyperingen kan afnemen en kosten worden bespaard.

Hoofdstuk 4 vergelijkt de reproductieve uitkomst na karyotypering van paren met herhaalde miskraam die drager zijn van een structurele chromosoomafwijking met de reproductieve uitkomst van paren met herhaalde miskraam met een normaal karyotype. Er werd een index-controle onderzoek verricht onder 278 dragerparen en 427 paren met een normaal karyotype met twee of meer miskramen voorafgaand aan de karyotypering. In een follow-up periode van gemiddeld 5,8 jaar na karyotypering van de ouders maakte 49% van de dragerparen en 30% van de paren met een normaal karyotype minstens één miskraam door. Het cumulatieve percentage paren met één of meer gezonde kinderen na de karyotypering verschilde niet tussen beide groepen (83% en 84% resp.). Onder 550 zwangerschappen van dragerparen na de karyotypering werden twee ongebalanceerde structurele chromosoomafwijkingen gevonden bij prenatale diagnostiek waarna de zwangerschappen werden afgebroken (0,4%) en werden twee kinderen geboren met een ongebalanceerd karyotype (0,4%). De kans op een kind met een ongebalanceerde structurele chromosoomafwijking is laag voor paren waarbij het dragerschap wordt ontdekt naar aanleiding van twee of meer miskramen. Hun kans op het krijgen van een gezond kind is even groot als voor paren met herhaalde miskraam en een normaal karyotype, ondanks een grotere kans op het opnieuw doormaken van een miskraam.

Hoofdstuk 5 laat zien wat de aanleiding was tot het opsporen van erfelijke ongebalanceerde structurele chromosoomafwijkingen bij invasieve prenatale diagnostiek. Uit de databases van drie centra voor klinische genetica werden alle overgeërfde ongebalanceerde structurele chromosoomafwijkingen geselecteerd die gevonden waren bij prenatale diagnostiek in de periode 1992-2000. De indicaties voor prenatale diagnostiek en voor karyotypering van de ouders van de eerste structurele chromosoomafwijking binnen een familie werden vastgesteld. In totaal werden 56 overgeërfde ongebalanceerde structurele chromosoomafwijkingen gevonden. Slechts één van deze afwijkingen was ontdekt naar aanleiding van herhaalde miskraam (2%). De meest voorkomende aanleidingen waren de eerdere geboorte van een kind met een ongebalanceerd karyotype (48%) en afwijkingen bij prenataal echoscopisch onderzoek (20%). Wij concludeerden dat overgeërfde ongebalanceerde structurele chromosoomafwijkingen, gevonden bij prenatale diagnostiek, zelden opgespoord worden naar aanleiding van herhaalde miskraam.

Hoofdstuk 6 laat aan de hand van een overzicht van de literatuur zien wat de reproductieve uitkomst is na preimplantatie genetische diagnostiek (PGD) bij paren met herhaalde miskraam en dragerschap van een structurele chromosoomafwijking, alsmede van paren die probeerden spontaan zwanger te worden. MEDLINE, EMBASE en de Cochrane database werden doorzocht tot april 2009. Trials, patiënten series en case reports die de reproductieve uitkomst beschreven na PGD en/ of na poging tot spontane zwangerschap bij paren met herhaalde miskraam en dragerschap van een structurele chromosoomafwijking werden geïncludeerd. Primaire uitkomstmaat was het percentage paren dat een gezond kind kreeg. Secundaire uitkomstmaat was het percentage paren dat een miskraam kreeg. Omdat er geen onderzoeken werden gevonden die de reproductieve uitkomst van beide groepen vergeleken, werd voor beide groepen een aparte zoekstrategie uitgevoerd. Vier onderzoeken die de reproductieve uitkomst beschreven van 368 paren die probeerden spontaan zwanger te worden werden geïncludeerd, alsmede 21 onderzoeken die de reproductieve uitkomst van 126 paren na PGD beschreven. Van de paren die spontaan probeerden zwanger

te worden kreeg 53% een gezond kind en 35% een miskraam in de eerste zwangerschap na karyotypering van de ouders. Na PGD kreeg 35% een gezond kind en 5% een miskraam. Momenteel is er onvoldoende bewijs om PGD aan te bevelen als een techniek om de kans op een gezond kind vergroten bij paren met herhaalde miskraam en dragerschap van een structurele chromosoomafwijking.

Hoofdstuk 7 beprekt de resultaten die gepresenteerd worden in dit proefschrift en de klinische implicaties hiervan. Onze gegevens laten zien dat het karyotyperen van paren met herhaalde miskraam niet efficiënt is ten aanzien van het voorkómen van kinderen met een ongebalanceerde structurele chromosoomafwijking. Kennis van het karyotype van de ouders is alleen informatief ten aanzien van de kans op een gezond kind op de korte termijn. Tot op heden bestaat er geen bewezen effectieve interventie om de kans op een gezond kind te vergroten. Daarom zijn wij van mening dat het routinematig karyotyperen van paren met herhaalde miskraam afgeschaft zou kunnen worden. Bij de voorlichting van deze paren is het van essentieel belang dat het lage risico op een kind met een ongebalanceerd karyotype en de gunstige prognose ten aanzien van het krijgen van een gezond kind worden benadrukt.