

Het NTOG is het officiële tijdschrift van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de Dutch Society of Perinatal Medicine. Zij stelt zich als doel de leden van de NVOG en andere specialisten, die werkzaam zijn op het gebied van de gynaecologie, perinatologie en voortplantingskunde, op de hoogte te houden van nieuwe ontwikkelingen op deze deelterreinen. Het NTOG probeert haar doel te bereiken door middel van vaste rubrieken, columns, commentaren, wetenschappelijke artikelen, congresverslagen en themanummers.

De vereniging NVOG heeft als doel het wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de voortplanting en van de vrouwenziekten te bevorderen, de optimale toepassing van kennis en kunde in de uitoefening van het specialisme Obstetrie en Gynaecologie te stimuleren en de maatschappelijke belangen van beoefenaars van het specialisme Obstetrie en Gynaecologie en in het bijzonder van haar leden te behartigen. De vereniging wil dit doel bereiken door het houden van wetenschappelijke bijeenkomsten; het publiceren van wetenschappelijke artikelen; het houden van toezicht op de nascholing van opgeleide specialisten; het behartigen van de belangen van de specialisten, alsmede de beoefenaars van dit specialisme, en in het bijzonder de leden van de NVOG, bij daarvoor in aanmerking komende organen en instanties.

Colofon

HOOFDREDACTIE

S.A. Scherjon, *hoofdreducteur*
M.P.M. Burger, *voorzitter deelredactie gynaecologie*
J. van Eyck, *voorzitter deelredactie perinatologie*
V. Mijatovic, *voorzitter deelredactie voortplantings-geneeskunde*
P.C. Scholten, *namens de NVOG*
E. Hiemstra, *namens de VAGO*

DEELREDACTIES

Gynaecologie M.P.M. Burger
E.A. Boss
R.A.K. Samlal
F.W. Worst
D.M.V. Pelikan
J.A. Stoutjesdijk
Perinatologie J. van Eyck
S.W.A. Nij Bijvank
S.V. Koenen
F.P.H.A. Vanderbussche
Voortplantingsgeneeskunde V. Mijatovic
R.M.F. van der Weiden
E. Slager

S.F.P.J. Coppus, *rubrieksredacteur NOBT*
G.H. de Wet, *redigeren abstracts*

REDACTIESECRETARIAAT NTOG

C.M. Laterveer
LUMC afdeling Verloskunde (K6-35)
Postbus 9600, 2300 RC Leiden
E-mail: ntog@nvog.nl
Alle kopij dient ter beoordeling naar het redactie-secretariaat te worden gezonden. Hier kunnen ook de richtlijnen voor auteurs worden aangevraagd.

UITGEVER, EINDREDACTIE EN ADVERTENTIES

DCHG Partner in medische communicatie
Zijlweg 70, 2013 DK Haarlem
Tel. (023) 551 48 88
www.dchg.nl
E-mail: info@dchg.nl

OPLAGE

1600 exemplaren, 10 x per jaar.

ABONNEMENTEN

Standaard € 183,- per jaar. Studenten € 80,50 per jaar. Buitenland € 275,- per jaar. Losse nummers € 25,-.

Aanmelding, opzegging en wijziging van abonnementen:
DCHG Partner in medische communicatie,
Zijlweg 70, 2013 DK Haarlem
Tel.: 023-5514888,
Fax: 023-5515522,
E-mail: info@dchg.nl.

Abonnementen lopen per kalenderjaar (van 1 januari t/m 31 december) en lopen automatisch door, tenzij uiterlijk 30 dagen voor de vervaldatum schriftelijk wordt opgezegd. Adreswijziging: drie weken van tevoren schriftelijk doorgeven.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Uitgever en auteurs verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kunnen uitgever en auteurs op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Uitgever en auteurs aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard dan ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

Zie www.nvog.nl

AFBEELDING OMSLAG

De vrouwenfiguur op de voorzijde is van de hand van Amedeo Modigliani. ©Getty Images

ISSN 0921-4011

Inhoud

- 238 **Editorial**
S.A. Scherjon
- 239 **Prevalentie van meerlingen ten gevolge van vruchtbaarheidsbehandelingen**
M. Brandes, C.J.C.M. Hamilton, K.A.Y.J. Bergevoet, J.P. de Bruin, W.L.D.M. Nelen en J.A.M. Kremer
- 245 **De aquatische conceptie**
M.P.M. Burger
- 251 **De ontwikkeling van de armpjes bij stuitgeboorte volgens Müller - 110 jaar Eponiemen**
A.T.M. Verhoeven
- 255 **Casuïstiek: tweelingzwangerschap met één gezond en één anencefaal kind: een dilemma voor de obstetricus**
O.E. Rijdsijk en F.J.M.E. Roumen
- 260 **Puerperale koorts en buikpijn vanwege vena-ovaricatrombose: een zeldzame oorzaak**
J.W. van den Brink, M.J.N. Weinans, S.J. Maresch en R.A.K. Samlal
- 264 **Prenatale microarray's: de toekomst van de prenatale diagnostiek?**
E. Boormans
- 269 **Boekbespreking - Menoblues, handboek voor de overgang**
H. van der Slikke
- 270 **Wat ons opvalt in de LVR2 – Wie doet de bevalling?**
T. de Neef en A. Franx met medewerking van A.J. van Loon
- 271 **PICO Bello – Observatie & CTG-bewaking na stomp buiktrauma tijdens de zwangerschap**
C.V.M. Verschuur, F.W. van der Made en J.A. van der Post
- 272 **Late zwangerschapsafbreking categorie 2: werkzaamheden van en meldingen bij de centrale deskundigencommissie**
G.C.M.L. Page-Christiaens, G.G. Zeeman en J.H.A.M. Hubben
- Commentaar**
D.P. Engberts
- 278 **bestuur@nvog.nl**
- 279 **Uit de Koepel Kwaliteit – Naar professionalisering voor het maken van richtlijnen**
J.H.A. Vollebergh
- 281 **NOBT**
S.F.P.J. Coppus

Vertrouwen komt per voet en keert te paard

S.A. SCHERJON

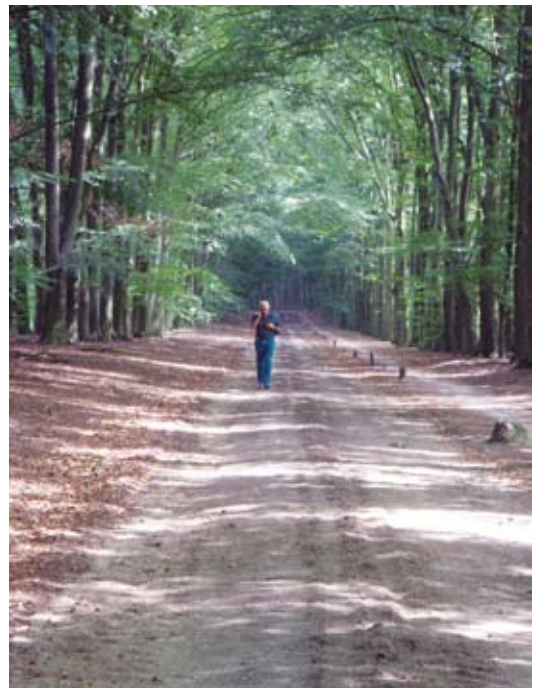
Kijken naar de televisie doe ik erg weinig. Daarentegen mag ik graag luisteren naar de radio, vooral omdat de radio een zekere mate van intimiteit biedt. Televisie kijken heeft iets meer vrijblijvends en je laat je er ook veel makkelijker bij storen; naar de radio luister je niet ongeïnteresseerd. Een verklaring hiervoor is mogelijk dat de betrokkenheid bij het (radio) onderwerp groter is, waardoor televisie soms wordt tot ongeïnspireerd behang, wat radio natuurlijk ook kan zijn.

Ik was echter onder de indruk van de televisie-uitzending over de Algemene Beschouwingen naar aanleiding van de rijksbegroting. Dit onderwerp zou bij uitstek geschikt zijn voor een radio-uitzending, maar hier werd opnieuw duidelijk hoe essentieel beelden ook echt de beeldvorming beïnvloeden. Een niet geconcentreerde premier die daarmee de – eventuele – steun voor een moeizaam beleid, zo vereist als er ingrijpend bezuinigd moet gaan worden, onderuit laat glijden. Er is een onverwacht imago-probleem, waardoor de veel belangrijkere inhoudelijke discussie over de achtergronden, motivatie en overwegingen van de keuze waar te bezuinigen er niet meer toe doen, niet meer aan bod komen. De oppositie, over de gehele breedte, grijpt dit moment om de premier en daarmee de inzet van het gehele

beleid op achterstand te zetten. Excuses achteraf, een hele rits, van verkoudheid tot onvoldoende ingewerkte ambtenaren die niet soufleerden, helpen niet en kunnen de schade niet meer herstellen.

Ook in de geneeskunde blijven we te maken hebben met een aanhoudend imago-probleem. Het verbaast me dat dit imago-probleem zo veel groter lijkt dan bij – de elkaar grote bedragen toeschuivende – specialisten in de financiële wereld. Waarschijnlijk omdat het daar maar over geld gaat, maar toch. Van de 40 miljard Engelse overheidssteun – gegeven sinds november 2008 – verdween er 7 miljard nog steeds in vorm van premies; toch niet vertrouwenwekkend. Dat voor de medische specialisten de schade aan het imago andere dimensies heeft, komt enerzijds omdat hierbij breed gevoeld wordt dat het vertrouwen van de patiënt geschaad is en anderzijds dat wij ons dat zo moeilijk kunnen voorstellen. Hoe kan het gekomen zijn dat patiënt en de dokter niet meer de natuurlijke bondgenoot zijn.

Ongetwijfeld zit daar iets bij van wat de premier liet gebeuren. Een collega die van alles voorschrijft, declareert en zelfs een publicatie in de *Lancet* weet te frauderen, draagt bij aan dit verkeerde imago;



een collega op de televisie die 'uitlegt' dat een miljoen verdiend via de ziektekostenverzekeraars niet te veel is en dan natuurlijk de aanhoudende publieke zorg over de perinatale sterfte in Nederland, zowel op nationaal niveau als ook zo duidelijk deze week in het nieuws op lokaal niveau. Tijdens twintig minuten televisie wordt het gestoorde vertrouwen zichtbaar, een vertrouwen dat in wild galop zich keerde en waar geen woord tegen bestand is.

Prevalentie van meerlingen ten gevolge van vruchtbaarheidsbehandelingen

M. BRANDES¹, C.J.C.M. HAMILTON², K.A.Y.J. BERGEVOET³, J.P. DE BRUIN², W.L.D.M. NELEN⁴ EN J.A.M. KREMER⁵

¹ Fertilititeitsarts/arts-onderzoeker, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch

² Gynaecoloog, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch

³ Coassistent, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch

⁴ Senior onderzoeker, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

⁵ Gynaecoloog, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen

INLEIDING

Een meerlingzwangerschap is een ongewenste bijwerking van een vruchtbaarheidsbehandeling.¹ Vergeleken met eenlingzwangerschappen gaan meerlingzwangerschappen vaker gepaard met ernstige complicaties zoals vroeggeboorte, dysmaturiteit en congenitale afwijkingen. Het gevolg is een vijf- tot zesmaal maal hogere perinatale sterfte.² De moeder heeft meer kans op pre-eclampsie, diabetes gravidarum en het ondergaan van een keizersnede. Daarnaast is er ook een kostenaspect. De kosten van meerlingen zijn veel hoger vanwege neonatale opvang.³

Ondanks dat we op de hoogte zijn van al deze risico's bij meerlingzwangerschappen, weten we in Nederland niet precies hoe de meerlingen ontstaan.

Het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) geeft inzage in het totaal aantal meerlingen en eenlingen dat in Nederland jaarlijks wordt geboren.⁴ Veranderingen over de jaren in percentage meerlingzwangerschappen worden daarin zichtbaar. Zo was er een daling te zien tussen 1950 en 1975 als gevolg van de jongere leeftijd waarop vrouwen hun eerste kind kregen. Daarna, door een weer toenemende maternale leeftijd, steeg het aantal meerlingen per duizend geboorten weer. Sinds het midden van de jaren tachtig is die stijging sterker, als gevolg van toename van moderne voortplantingstechnieken.¹ De Stichting Peri-

natale Registratie Nederland (PRN) publiceert het aantal spontane meerlingen en het aantal meerlingen ten gevolge van ivf of andere vruchtbaarheidsbehandelingen.⁵ Het verzamelen van de gegevens omtrent conceptiewijze vindt echter plaats na de partus in plaats van in het begin van de zwangerschap. Hoewel landelijke statistieken grote cijferreeksen laten zien, kunnen we vraagtekens zetten bij de betrouwbaarheid van deze gegevens. Sinds 1996 rapporteren de Nederlandse ivf-centra hun zwangerschapscijfers na ivf en intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI) aan de NVOG.^{6,7} Sinds 2003 wordt ook het aantal meerlingzwangerschappen vermeld. Dit aantal daalt de afgelopen jaren. Gedurende deze periode is er een duidelijke stijging waarneembaar van het aantal *elective single embryo transfers* (eSET's). Van een eSET is sprake wanneer er slechts één embryo wordt teruggeplaatst, hoewel er meerdere geschikte embryo's beschikbaar zijn. Een Nederlands registratiesysteem voor andere vruchtbaarheidsbehandelingen zoals ovulatie-inductie (OI) en intra-uteriene inseminatie (IUI) bestaat echter niet. Vergelijking van de bestaande nationale registratiesystemen levert discrepanties op en het blijkt dat de betreffende registraties geen steekproeven nemen om de aangeleverde data te controleren. In Europese overzichten over geassisteerde voortplanting is Nederland de grote afwezige als het gaat om gedetail-

leerde gegevens.⁸ Er zijn landen waar de behandelingen bij aanvang prospectief gemeld moeten worden, wat de betrouwbaarheid van de gegevens verhoogt. Om meer inzicht te krijgen in de oorzaak van Nederlandse meerlingen besloten wij een regionaal onderzoek te verrichten naar de prevalentie en de oorsprong van meerlingzwangerschappen. De resultaten kunnen van invloed zijn bij het nemen van preventieve maatregelen tegen het ontstaan van meerlingzwangerschappen.

MATERIAAL EN METHODE

Opzet en onderzoekpopulatie

Een retrospectief cohortonderzoek werd uitgevoerd, waarbij alle ziekenhuisbevallingen in de periode januari 2002 tot en met december 2006 in de regio 's-Hertogenbosch werden geanalyseerd. In deze regio ligt één ziekenhuis, het Jeroen Bosch Ziekenhuis, met twee aparte locaties, te weten het Groot Zieken-gasthuis (fertiliteitskliniek) en het Carolus Liduina Ziekenhuis (CLZ). Elk van deze twee locaties heeft een eigen verloskundeafdeling. Het Jeroen Bosch Ziekenhuis bedient een achterland van ongeveer 300.000 mensen.

Alle meerlingzwangerschappen worden in de tweede lijn gecontroleerd. Ook als vrouwen vóór de partus werden overgeplaatst naar een centrum met een neonatale intensivere-unit (intra-uteriene overplaatsingen), bijvoorbeeld

| | Kans op doorgaande zwangerschap per cyclus % | Kans op meerling per doorgaande zwangerschap % |
|--------|--|--|
| ivf | 21,6 | 20,5 |
| ICSI | 24,3 | 19,0 |
| Cryo | 15,2 | 17,4 |
| IUI | 6,5 | 5,3 |
| OI/IUI | 7,2 | 8,2 |
| CC | 12,7 | 4,0 |
| FSH | 13,6 | 8,2 |

Tabel 1.

ivf = in-vitrofertilisatie,

ICSI = intracytoplasmatische spermia-injectie, Cryo = terugplaatsing van ingevroren embryo's, IUI = intra-uteriene inseminatie, OI/IUI = intra-uteriene inseminatie gecombineerd met gecontroleerde ovariële hyperstimulatie in de vorm van CC of FSH, CC = ovulatie-inductie met clomifeencitraat, FSH = ovulatie-inductie met recombinant follikelstimulerend hormoon.

in verband met dreigende vroeggeboorte, werden deze zwangerschappen meegenomen in het onderzoek.

Naast de ziekenhuisbevallingen werden ook alle thuisbevallingen in het onderzoek betrokken, zodat het totaal aantal meerlingzwangerschappen berekend kon worden op het totaal aantal bevallingen met een zwangerschapsduur van ten minste zestien weken.

In de fertilitetskliniek van het Jeroen Bosch Ziekenhuis worden jaarlijks rond de 250 ivf/ICSI-behandelingen uitgevoerd. De resultaten van deze behandelingen zijn vergelijkbaar met de landelijke resultaten zoals gepubliceerd door de NVOG (zie tabel 1).⁶ Tevens is de stijgende trend in eSET's vergelijkbaar met landelijke resultaten. In onze kliniek steeg het percentage eSET's van 3,9% in 2002 naar 31% in 2006.

Van alle meerlingzwangerschappen werd via dossieronderzoek uitgezocht hoe de zwangerschap ontstaan was. Uit de gegevens van de fertilitetskliniek werden de kans op een zwangerschap en de kans op een meerlingzwangerschap per cyclus, evenals de cumulatieve zwangerschapskansen per behandelingsvorm berekend.

| Soort meerlingzwangerschap | Spontane bevruchting | | Vruchtbaarheidsbehandeling | | Onbekende wijze van conceptie | Totaal |
|----------------------------|----------------------|-------------|----------------------------|-------------|-------------------------------|--------|
| | <i>n</i> | (95%-BI) | <i>n</i> | (95%-BI) | | |
| Tweeling | 232 | | 122 | | 2 | 356 |
| Drieling | 2 | | 4 | | 0 | 6 |
| Hogere orde | 0 | | 2 | | 0 | 2 |
| Totaal | 234 | (59,4-69,2) | 128 | (30,3-40,1) | 2 | 364 |

Tabel 2. Meerlingen geboren in de regio 's-Hertogenbosch tussen 2002 en 2006, verdeeld naar het soort meerlingzwangerschap en wijze van bevruchting.

95%-BI= 95%-betrouwbaarheidsinterval

Fertiliteitsbehandelingen

Paren werden naar de fertilitetskliniek verwezen zodra de diagnose subfertiliteit (geen zwangerschap na ten minste één jaar onbeschermde coïtus) gesteld was.⁹ Alleen vrouwen van 38 jaar of ouder én vrouwen met een evidente ovulatiestoornis werden eerder dan na één jaar verwezen. Paren met fertilitetsstoornissen werden behandeld volgens de gangbare richtlijnen van de NVOG.^{10,11} Dit houdt in dat bij paren met een gunstige prognose (een spontane zwangerschapskans van meer dan 40%, binnen een jaar, volgens de prognostische modellen van Eimers¹² en Hunault¹³) afwachtend beleid werd gevoerd. Paren met onbegrepen subfertiliteit of milde mannelijke subfertiliteit met een geringere prognose ondergingen, voordat ivf werd aangeboden, 3-6 cycli intra-uteriene inseminatie gecombineerd met gecontroleerde ovariële hyperstimulatie (OI/IUI). Deze hyperstimulatie bestond uit clomifeencitraat (CC) of recombinant follikelstimulerend hormoon (FSH). Bij OI/IUI werd een maximum van drie dominante follikels nagestreefd. Vrouwen met ovulatiestoornissen ondergingen ovulatie-inductie. Afhankelijk van de oorzaak van de ovulatiestoornis werd een onderscheid gemaakt tussen ovulatie-inductie met CC (al dan niet gecombineerd met metformine), FSH en dopamineagonisten (DA). Alle geïnduceerde cycli werden echoscopisch vervolgd. Unifolliculaire groei werd nagestreefd. Bij cervicale subfertiliteit werd intra-uteriene inseminatie (IUI) uitgevoerd in een natuurlijke cyclus. In het geval van dubbelzijdige tubapathologie werd direct behandeld met ivf. ICSI werd aangeboden aan paren met ernstige mannelijke subfertiliteit en aan

paren bij wie de reguliere ivf niet in voldoende bevruchting had geresulteerd. Overtollige embryo's van goede kwaliteit werden ingevroren. Paren die behandeld werden met eiceldonatie, percutane epididymale sperma-aspiratie (PESA) of testiculaire sperma-extractie (TESE), kregen die behandeling elders in Nederland, maar bevielen wel in onze regio en werden dus geïncludeerd in het onderzoek. PESA en TESE worden toegepast bij mannen met azoöspirme. Via operatieve weg worden spermacellen verkregen.

Statistische analyse

Het percentage meerlingzwangerschappen werd berekend op het totaal aantal bevallingen in de regio in de onderzoeksperiode. Om veranderingen in tijd te kunnen waarnemen werden de gegevens ook per jaar geanalyseerd. Tot slot werd de relatieve bijdrage van de vruchtbaarheidsbehandelingen op het totaal aantal meerlingzwangerschappen berekend. Bij getallen en percentages werden 95% betrouwbaarheidsintervallen (95%-BI) berekend.

RESULTATEN

Tussen 1 januari 2002 en 31 december 2006 bevielen 18.630 vrouwen in de regio 's-Hertogenbosch. Driehonderdvierenzestig maal betrof het een meerlingzwangerschap (19,5/1000). Twee derde van alle meerlingen ontstond spontaan (64,3%), de overige ontstonden als gevolg van vruchtbaarheidsbehandelingen.

Tabel 2 toont het aantal tweelingen, drielingen en meerlingen van een hogere orde, verdeeld over de conceptiewijze (spontaan dan wel na vruchtbaarheidsbehandeling).

| | 2002 | | 2003 | | 2004 | | 2005 | | 2006 | |
|------------------------------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|
| | n | (95%-BI) | n | (95%-BI) | n | (95%-BI) | n | (95%-BI) | n | (95%-BI) |
| Aantal bevallingen | 4058 | | 3862 | | 3615 | | 3686 | | 3409 | |
| Aantal meerlingen | 91 | (86,5-95,5) | 74 | (69,9-78,2) | 67 | (63,0-71,0) | 72 | (67,9-76,1) | 58 | (54,2-61,8) |
| – waarvan spontaan | 53 | (48,1-68,4) | 49 | (55,4-77,0) | 45 | (55,9-78,4) | 47 | (54,3-76,3) | 40 | (57,1-80,9) |
| – waarvan na behandeling | 38 | (31,6-51,9) | 25 | (23,0-44,6) | 22 | (21,6-44,1) | 25 | (23,7-45,7) | 18 | (19,1-42,9) |
| • waarvan ivf-gerelateerd | 28 | (21,3-40,3) | 17 | (13,4-32,6) | 10 | (6,4-23,5) | 17 | (13,8-33,4) | 13 | (11,7-33,1) |
| • waarvan niet-ivf-gerelateerd | 10 | (4,6-17,4) | 8 | (3,7-17,9) | 12 | (8,7-27,1) | 8 | (3,9-18,4) | 5 | (1,4-15,8) |
| Kans op meerling (per 1000) | 22,4 | (17,8-27,0) | 19,2 | (14,9-23,5) | 18,5 | (14,1-22,9) | 19,5 | (15,0-24,0) | 17,0 | (12,7-21,3) |

Tabel 3. Aantal meerlingbevallingen in de regio 's-Hertogenbosch tussen 2002 en 2006 verdeeld naar spontane conceptie en na vruchtbaarheidsbehandeling, en naar ivf-gerelateerde en niet-ivf-gerelateerde behandelingen. 95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval; ivf= in-vitrofertilisatie

Tabel 3 geeft de verdeling van het aantal meerlingzwangerschappen en de wijze van conceptie weer over de studieperiode van vijf jaar. Daarbij valt op dat het percentage spontane meerlingen geleidelijk stijgt van 58% naar 69%. De dalende trend van het aantal geïnduceerde meerlingen is met name te wijten aan een daling van het aantal ivf-gerelateerde meerlingen. Tabel 4 geeft voor de meerlingzwangerschappen de verdeling weer van de verschillende conceptiewijzen. Twee derde van alle geïnduceerde meerlingen is het gevolg van ivf-gerelateerde behandelingen. Van alle geïnduceerde meerlingen is 15,5% het gevolg van OI/IUI en 16,4% van OI (ongeveer gelijkelijk verdeeld over CC en FSH).

DISCUSSIE

Verreweg het grootste deel van de meerlingen ontstaat nog altijd spontaan. Ivf en ICSI nemen twee derde deel van de geïnduceerde meerlingen voor hun rekening. Na een jarenlange stijgende trend¹ in het meerlingenpercentage sinds de jaren zeventig is er weer een dalende trend zichtbaar. Dit lijkt het gevolg te zijn van een strikter terugplaatsingsbeleid bij ivf-gerelateerde behandelingen.¹⁴

Over de bijdrage van ovulatie-inductie respectievelijk OI/IUI aan meerlingzwangerschappen is in Nederland nog weinig bekend. De Stichting PRN (tabel 5) geeft cijfers over ovulatie-inductie en IUI zonder onderscheid te maken tussen de verschillende vormen van ovulatie-inductie, noch tussen IUI in een natuurlijke cyclus en OI/IUI.⁵ Bovendien worden de gegevens omtrent conceptiewijze

| Wijze van bevruchting | Relatieve bijdrage van de wijze van conceptie in de totale groep | | Relatieve bijdrage van de wijze van conceptie in de geïnduceerde groep | |
|-----------------------|--|-----------|--|-----------|
| | n | 95%-BI | % | 95%-BI |
| Spontaan | 234 | 59,4-69,2 | | |
| Ivf | 54 | 11,2-18,5 | 42,2 | 33,6-50,8 |
| ICSI | 25 | 4,3-9,5 | 19,5 | 12,7-26,4 |
| Cryo | 3 | -0,1-1,8 | 2,3 | -0,3-5,0 |
| Eiceldonatie | 3 | -0,1-1,8 | 2,3 | -0,3-0,5 |
| IUI | 2 | -0,2-1,3 | 1,6 | -0,6-3,7 |
| CC/IUI | 6 | 0,3-3,0 | 4,6 | 1,0-8,4 |
| FSH/IUI | 14 | 1,9-5,8 | 10,9 | 5,5-16,4 |
| CC | 10 | 1,1-4,4 | 7,8 | 3,2-12,5 |
| FSH | 11 | 1,3-4,8 | 8,6 | 3,7-13,4 |
| Onbekend | 2 | -0,2-1,3 | | |
| Totaal | 364 | | 100 | |

Tabel 4. Meerlingzwangerschappen in de regio 's-Hertogenbosch tussen 2002 en 2006, verdeeld naar wijze van conceptie.

ivf = in-vitrofertilisatie, ICSI = intracytoplasmatische sperma-injectie, cryo = terugplaatsing van ingevroren embryo's, IUI = intra-uteriene inseminatie, CC/IUI = intra-uteriene inseminatie gecombineerd met CC, FSH/IUI = intra-uteriene inseminatie gecombineerd met FSH, CC = ovulatie-inductie met clomifeencitraat, FSH = ovulatie-inductie met recombinant follikelstimulerend hormoon, 95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval

verzameld ten tijde van de bevruchting, en niet direct na de conceptie door zorgverleners met affiniteit voor het aandachtsgebied voortplantingsgeneeskunde. Het is geruststellend te zien dat de percentages meerlingzwangerschappen na ovulatie-inductie volgens de PRN (3,7% in 2004) vergelijkbaar zijn met de percentages na CC en FSH samen in onze studie (5,8%). De kans op een meerlingzwangerschap na IUI (IUI en OI/IUI samen) volgens de PRN (5,3% in 2004) is vergelijkbaar met 6,0% in onze studie⁵ en met het berekende percentage van Steures et al.¹⁵ Voor het eerst is er dankzij onze studie een gedetailleerde verdeling gemaakt in de bijdrage van de verschillende vruchtbaarheidsbehandelingen aan meerlingzwangerschappen. Dit geeft een cijfermatige onderbouwing van discussies over

de toepassing van IUI en OI/IUI in vergelijking met ivf. Sommigen zijn van mening dat OI/IUI beter afgeschaft kan worden met het oog op het risico van meerlingzwangerschap. Bovendien zou door de ovariële hyperstimulatie de kans op een drieling of meerlingzwangerschap van hogere orde groter zijn.¹⁶ In ons cohort echter zagen wij dit verschijnsel achtmaal. Er waren twee spontane drielingen, vier drielingen na ivf of ICSI, waarbij twee embryo's werden teruggeplaatst (DET). Tot slot was er een vierling na OI met FSH en een vijfing na FSH/IUI. Dit onderstreept het belang van nauwkeurige seriële echografische controle bij OI en OI/IUI. Indien meer dan drie dominante follikels aanwezig zijn, dient een cyclus gestaakt dan wel follikelreductie toegepast te worden. Drielingen na ivf zijn ook met DET

| | 2002 | | 2003 | | 2004 | | 2005 | | 2006 | |
|--------------------------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|
| | <i>n</i> | (95%-BI) | <i>n</i> | (95%-BI) | <i>n</i> | (95%-BI) | <i>n</i> | (95%-BI) | <i>n</i> | (95%-BI) |
| Eigen data | | | | | | | | | | |
| Meerlingcijfer (per 1000) | 22,4 | (17,8-27,0) | 19,2 | (14,9-23,5) | 18,5 | (14,1-22,9) | 19,5 | (15,0-24,0) | 17,0 | (12,7-21,3) |
| CBS | | | | | | | | | | |
| Aantal bevallingen | 199.205 | | 197.472 | | 191.158 | | 185.151 | | 182.448 | |
| Aantal meerlingzwangerschappen | 3769 | | 3686 | | 3587 | | 3496 | | 3244 | |
| Meerlingcijfer (per 1000) | 18,9 | (18,3-19,5) | 18,7 | (18,1-19,3) | 18,8 | (18,2-19,4) | 18,9 | (18,3-19,5) | 17,8 | (17,2-18,4) |
| PRN | | | | | | | | | | |
| Aantal bevallingen | 186.568 | | 188.590 | | 179.457 | | 174.681 | | 173.459 | |
| Aantal meerlingzwangerschappen | 4442 | | 4565 | | 3959 | | 3584 | | 3414 | |
| Spontaan | nb | | nb | | 2815 | | 2539 | | 2607 | |
| OI | nb | | nb | | 148 | | 162 | | 118 | |
| IUI | nb | | nb | | 209 | | 155 | | 123 | |
| ivf | nb | | nb | | 650 | | 521 | | 388 | |
| Overige | nb | | nb | | 137 | | 207 | | 178 | |
| Meerlingcijfer (per 1000) | 23,8 | (23,1-24,5) | 24,2 | (23,5-24,9) | 22,1 | (21,4-22,8) | 20,5 | (19,8-21,2) | 19,7 | (19,0-20,4) |

Tabel 5. Meerlingzwangerschapkans zoals vastgelegd in deze studie en in de twee nationale registraties in Nederland over de jaren 2002 tot en met 2006.

CBS = Centraal Bureau voor de Statistiek (www.cbs.nl), PRN = Perinatologieregistratie Nederland (www.perinatreg.nl), ivf = in-vitrofertilisatie, IUI = intra-uteriene inseminatie, OI = ovulatie-inductie 95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval nb = niet beschikbaar

niet geheel te voorkomen. Wij menen dat er nog steeds een plaats is voor OI/IUI, omdat met drie OI/IUI-behandelingen vergelijkbare doorgaande zwangerschapscijfers bereikt kunnen worden als met één ivf-behandeling, maar met een lagere meerlingzwangerschapkans. Een recent Cochrane-review over IUI steunt deze mening.¹⁷ Wij hebben ons in het beleid geconfirméerd aan de nationale richtlijnen. Het Nederlandse beleid mag in de ogen van sommige buitenlandse collega's erg restrictief lijken. Nederland scoort echter hoog in Europa wat betreft het aantal ivf-cycli per inwoner.⁸ Van alle geboorten is 2,5% het gevolg van ivf-gerelateerde behandelingen. Dat neemt niet weg dat onze cijfers alleen betrekking hebben op centra die eenzelfde beleid voeren. Onze cijfers zijn niet van toepassing op centra die een veel liberaler indicatiëbeleid voeren ten aanzien van ivf en ICSI. In tegenstelling tot vele andere landen is ivf in Nederland voor iedereen vrij toegankelijk. Zorgverzekeraars vergoeden drie behandelingen. Evenals zichtbaar is in de Neder-

landse ivf-registratie vonden we een dalende trend in het percentage meerlingen ten gevolge van ivf-gerelateerde behandelingen. Zoals gesteld is dat het gevolg van een strikter terugplaatsingsbeleid, waarbij steeds vaker eSET plaatsvindt. Bij vergelijking van de ivf-registratie met de PRN valt op dat er bij de PRN ivf-meerlingen ontbreken.^{5,6} Dit verschil kan deels verklaard worden door de rubriek 'conceptiewijze overige' in de PRN en deels doordat de ivf-registratie doorgaande zwangerschappen bij een zwangerschapsduur van twaalf weken registreert, terwijl de PRN zwangerschappen van meer dan zestien weken documenteert. Bovendien is de PRN gebaseerd op 90% van alle door gynaecologen, verloskundigen en huisartsen begeleide bevallingen en de ivf-registratie bevat alle zwangerschappen na ivf en ICSI. Het Centraal Bureau voor de Statistiek (tabel 5), dat bij de burgerlijke stand aangegeven geboorten registreert, komt met lagere meerlingcijfers en geeft geen specificatie van de ontstaanswijze van de meerlingen.⁴

De enige studie die in opzet lijkt

op onze studie is die van Bardis et al.¹⁸ Zij registreerden op Britse verloskamers gedurende een week het aantal (meerling)bevallingen en de conceptiewijze. De respons was 72%. Achttien van de 101 (17,8%) meerlingzwangerschappen ontstonden na vruchtbaarheidsbehandeling. Bij ons was dit percentage tweemaal zo hoog. Een mogelijke verklaring hiervoor zou het verschil in vergoedingssysteem voor fertiliteitbehandelingen tussen Groot-Brittannië en Nederland kunnen zijn. Ivf en IUI wordt in Groot-Brittannië op veel kleinere schaal toegepast, terwijl clomifeen daarentegen ook door huisartsen wordt voorgeschreven. Het beleid in een land is dus van grote invloed op de prevalentie/incidentie van geïnduceerde meerlingzwangerschappen.

Op basis van deze studie kunnen we ons concreter richten op preventieve maatregelen ten aanzien van meerlingzwangerschappen. Omdat het overgrote deel van de meerlingzwangerschappen spontaan ontstaat, zal preventie gericht moeten zijn op counseling van aanstaande ouders. Aan hen moet worden

geadviseerd om een zwangerschap niet tot te hoge leeftijd uit te stellen. Met het stijgen van de leeftijd neemt de kans op een spontane meerlingzwangerschap toe, waarbij een stijgend FSH als mechanisme wordt gezien.^{19,20}

Omdat verreweg de meeste geïnduceerde meerlingen het gevolg zijn van ivf-gerelateerde behandelingen, moet de ingeslagen weg om steeds meer eSET's uit te voeren worden voortgezet.^{14,21}

OI/IUI hoeft niet te worden afgeschaft ten faveure van ivf zolang de kans op een meerlingzwangerschap bij ivf nog zo groot is.

De kans op een meerlingzwangerschap na ovulatie-inductie lijkt eerder beperkt te zijn en rechtvaardigt geen drastische maatregelen om deze zorg te centraliseren. Met deze studie hebben we gepoogd een vergelijking te maken met de bestaande landelijke registraties. De PRN lijkt de juiste verhoudingen van de verschillende conceptiewijzen weer te geven, maar de absolute aantallen van de registratie komen niet overeen met de ivf-registratie. Om veranderingen in beleid te kunnen monitoren is een betrouwbare registratie aan het begin van de zwangerschap noodzakelijk.

Dankbetuiging

Graag willen wij de maatschap Gynaecologie en Verloskunde van het Jeroen Bosch Ziekenhuis locatie Carolus Lidiina Ziekenhuis bedanken voor de gelegenheid tot het inzien van de door hen geregistreerde bevallingen in de partusboeken in de periode 2002-2006.

Literatuur

1. Steegers-Theunissen RP, Zwertbroek WM, Huisjes AJ, Kanhai HH, Bruinse HW, Merkus HM. Multiple birth prevalence in The Netherlands. Impact of maternal age and artificial reproductive techniques. *J Reprod Med* 1998;43:173-79.
2. Taylor MJO. The management of multiple gestation. *Early Hum Dev* 2006;82:365-70.
3. Lukassen HGM, Schönbeck Y, Adang EMM, Braat DDM, Zielhuis GA, Kremer JAM. Cost analysis of singleton versus twin pregnancies after in vitro fertilisation. *Fertil Steril* 2004;81:1240-46.
4. Centraal Bureau voor de Statistiek (www.cbs.nl).
5. Stichting Perinatale Registratie Nederland (www.perinatalreg.nl).
6. NVOG. Landelijke ivf registratie (www.nvog.nl).
7. Kremer JA, Bots RS, Cohlen B, Crooij M, Dop PA van, Jansen CA, et al. Tien jaar resultaten van in-vitrofertilisatie in Nederland, 1996-2005. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:146-52.
8. Andersen AN, Goossens V, Ferraretti AP, Bhattacharya S, Felberbaum R, Mouzon J de, et al.; European IVF-monitoring (EIM) Consortium; European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2008;23:756-71.
9. NHG. NHG-Standaard Subfertiliteit. (http://nhg.artsennet.nl/upload/e79f0ca7-04c4-4b01-ba6c-06d7f739458a_M25_std.pdf)
10. NVOG, richtlijnen voortplantingsgeneeskunde (www.nvog.nl).
11. NVOG, richtlijn ivf/ICSI (www.nvog.nl).
12. Eimers JM, Velde ER te, Gerritse R, Vogelzang ET, Looman CW, Habbema JD. The prediction of the chance to conceive in subfertile couples. *Fertil Steril* 1994;61:44-52.
13. Hunault CC, Habbema JDF, Eijkemans MJC, Collins JA, Evers JLH, Velde ER te. Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to life birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models. *Hum Reprod* 2004;19:2019-26.
14. Peperstraten AM van, Nelen WL, Hermens RP, Jansen L, Scheenjes E, Braat DD, et al. Why don't we perform elective single embryo transfer? A qualitative study among IVF patients and professionals. *Hum Reprod* 2008;23:2036-42.
15. Steures P, Steeg JW van der, Hompes PGA, Veen F van der, Mol BWJ. Intrauterine insemination in The Netherlands. *Reprod Biomed Online* 2007;14:110-6.
16. Fauser BCJM, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet* 2005;365:1807-16.
17. Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Velde E te, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 4. Art. No.: CD001838. DOI: 10.1002/14651858.CD001838.pub3.
18. Bardis N, Deivanayagam Maruthini MRCOG, Balen AH. Modes of conception and multiple pregnancies: a national survey of babies born during one week in 2003 in the United Kingdom. *Fertil Steril* 2005;84:1727-32.
19. Beemsterboer SN, Homburg R, Gorter NA, Schats R, Hompes PGA, Lambalk CB. The paradox of declining fertility but increasing twinning rates with advancing maternal age. *Hum Reprod* 2006;21:1531-32.
20. Maheshwari A, Porter M, Shetty A, Bhattacharya S. Women's awareness and perceptions of delay in childbearing. *Fertil Steril* 2008;90:1036-42.
21. Saldeen P, Sundström P. Would legislation imposing single embryo transfer be a feasible way to reduce the rate of multiple pregnancies after IVF treatment? *Hum Reprod* 2005;20:4-8.

SAMENVATTING

Doel Inzicht verkrijgen in het aandeel van vruchtbaarheidsbehandelingen op meerlingzwangerschappen. Het vergelijken van deze gegevens met nationale registraties.

Opzet Retrospectief cohortonderzoek

Methode Registreren van alle meerlingbevallingen na ten minste zestien weken zwangerschap en het registreren van de conceptiewijze van deze zwangerschappen in de periode 2002 tot 2006 in de regio 's-Hertogenbosch.

Resultaten Twee derde (64,3%) van alle meerlingzwangerschappen ontstond spontaan. Van de geïnduceerde meerlingen was twee derde (66,3%) het gevolg van in-vitrofertilisatie (ivf) gerelateerde technieken. Ovulatie-inductie (OI) was verantwoordelijk voor 16,4% en intra-uteriene inseminatie met gecontroleerde ovariële hyperstimulatie (OI/IUI) voor 15,5% van de geïnduceerde meerlingen.

Conclusie De meeste meerlingen ontstaan spontaan. Geïnduceerde meerlingen zijn in de meerderheid het gevolg van ivf-gerelateerde technieken. Perinatologie Registratie Nederland geeft voor de meerlingzwangerschappen de verdeling van de vruchtbaar-

heidsbehandelingen globaal juist weer. Desalniettemin zijn er discrepanties met andere landelijke registraties en bestaat er behoefte aan meer betrouwbare informatie.

SUMMARY

Objective The contribution of fertility treatment leading to multiple pregnancies. Comparing our findings to the data of national registries.

Design Retrospective cohort study
Methods All multiple deliveries of at least 16 weeks gestational age and their mode of conception in the 's-Hertogenbosch area, in the period 2002 to 2006, were included.

Results Two thirds (64.3%) of the multiple pregnancies were conceived spontaneously. Two thirds (66.3%) of the induced multiple pregnancies resulted from in vitro fertilization (IVF) related techniques, 16.4% from ovulation induction and 15.5% from intrauterine insemination combined with controlled ovarian hyper stimulation.

Conclusions Most multiples occur spontaneously. Most induced multiples are the result of IVF related techniques. National registries for pregnancies and multiple pregnancies show discrepan-

cies. For multiple pregnancies, Perinatology Registry Netherlands shows the right distribution between the different fertility treatments, although absolute numbers are not consistent with other national registries. Therefore, more reliable information is warranted.

TREFWOORDEN

Meerlingzwangerschap, conceptiewijze, vruchtbaarheidsbehandeling, ivf

KEYWORDS:

Multiple pregnancies, mode of conception, fertility treatment, IVF

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Er is educational grant van Schering Plough bv verkregen.

CORRESPONDENTIEADRES

M. Brandes
Afdeling Verloskunde en Gynaecologie
Jeroen Bosch Ziekenhuis,
locatie Groot Ziekengasthuis
Postbus 90153
5200 ME 's-Hertogenbosch
E-mail: m.brandes@jbz.nl

De aquatische conceptie

M.P.M. BURGER

Hoogleraar gynaecologie, AMC, Amsterdam

INLEIDING

Het onderzoek van de voortplanting komt aan het einde van de zeventiende eeuw op gang. Lange tijd is een centraal thema hoe het ei in de eileider komt en waar de bevruchting plaatsvindt. De geschiedenis van dit onderzoek laat fraai zien hoe wetenschappelijke kennis wordt verkregen. Fantasie is nodig voor een verklaring van de waarnemingen en om een volgende stap in het onderzoek te doen. Maar fantasie kan ook een breed gedragen geloof worden dat resistent is voor nieuwe bevindingen. Bij velen bestaat het beeld dat de ampulla zich bij de ovulatie om de follikel heen vouwt, dat de wand van de follikel bij de eisprong scheurt en het ei met enige kracht vrijkomt in de opening van de ampulla. De bevruchting vindt vervolgens in de tuba plaats. Ik ga de herkomst van deze denkbeelden na en vraag me af of ze nog wel geldig zijn.

DIRECTE OVUM-PICK-UP

Oorsprong van het idee

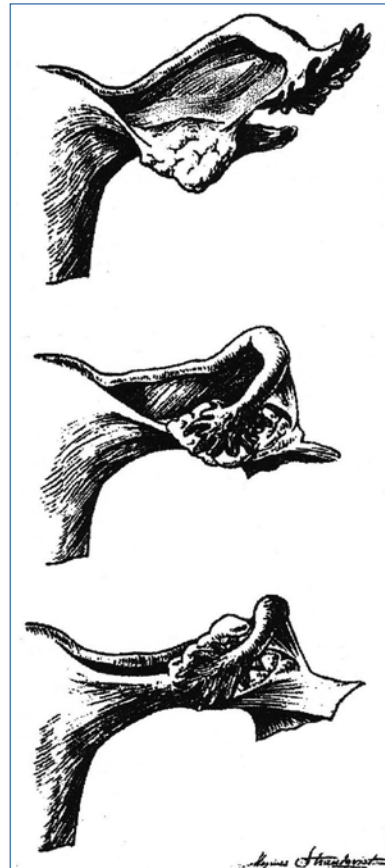
Fallopianus beschrijft in 1561 als eerste de tuba. Hij suggereert dat de tuba er is om damp uit de uterus te laten ontsnappen. In zijn tijd is er nog geen idee van een ovarium. Door Van Horne en Swammerdam in 1666, en onafhankelijk van dit tweetal door Stensen in 1667, is de functie van het ovarium ontdekt. Reinier de Graaf (1641-1673) beschrijft in 1672 als eerste 'het ei'. Voor het creëren van nieuw leven moet de 'zaaddamp' ('t vlugtigste gedeelte des Saadts', 'Saadlugt') van de man over de ovaria ('Testikels', 'Kloten', 'Ballen', 'Eyer-nesten') komen. De spermatozo is nog niet ontdekt; dat zal pas in 1674 gebeuren door Antoni van Leeuwenhoek. De Graaf veronderstelt dat ná de bevruchting (het woord wordt door hem al gebruikt) de inhoud van de follikels ('Blaaskens') als geheel uit het ovarium wordt gerperst en door

de tuba ('Trompet', 'Eyer-weg') op weg gaat naar de uterus ('Lijfmoeder'). Hij is derhalve ook de eerste die de betekenis van de tuba voor het ei-transport benoemt.^{1,2}

Hoe ziet Reinier de Graaf de samenhang in de functie van ovarium en tuba? Hij schrijft hierover in *Nieuwe verhandeling betreffende de voortplantingsorganen van vrouwen*, die in 1672 verschijnt.³ Om de zaaddamp maximaal op het ovarium te concentreren hecht de ampulla zich rondom aan het ovarium vast. In de woorden van de Graaf: "...t vliezig uytspansel der Soomen (...) over-al aan de Kloten vast klampt; soo dat de Saadt-lugt nergens anders als tot de Ballen kan over-gaan,..." (p. 328). De volgende vraag is hoe het ei in de eileider komt. De Graaf laat hierover zijn gedachten de vrije loop: "... Edog ons komt een andere swarigheidt voor, namentlijk hoe sy uyt de Ballen tot de Lijf-moeder kunnen over-gaan; wijl de Kloten soo in de holligheidt des Buyks af-hangen, dat d'Eyeren voort-gedreeven, schijnen in dit diep te moeten versinken. Dit nu sou buyten twijfel dus ook gebeuren, ten waar de voorsienige Natuur der Trompetten uyt-eynden sodanig hadde gebootseert, dat se d'Eyeren, uyt de Kloten afsakkende, quamen op te neemen, Dat dit soo in sijn werk gaã oordeelen wy, nadien wy meermals 't uyt-eynde der Trompetten in on-vernuffte Dieren de Kloot dus nauw-keurig om-vattende hebben bevonden, dat al wat uyt de Ballen voort-quam, sig nootwendig in de holte der Trompetten moest begeeven ..." (p. 333). Het idee van de directe ovum-pick-up komt dus van Reinier de Graaf.

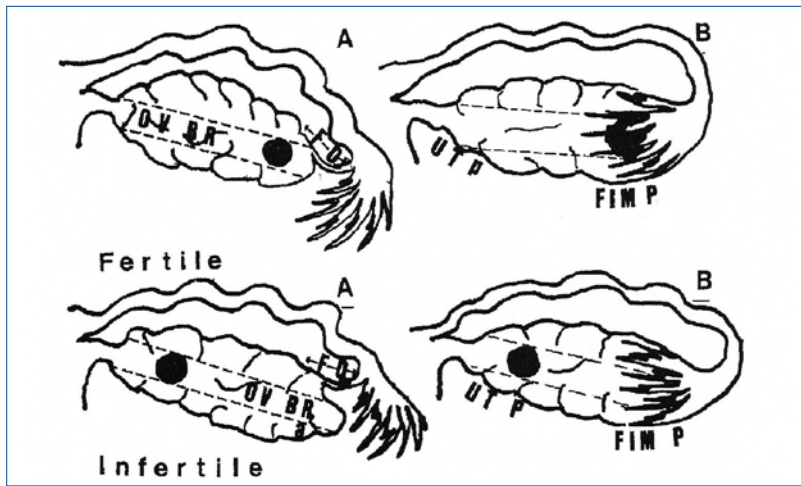
De dominante theorie

De Graaf verstaat onder het 'ei' de gehele inhoud van de follikel. Von Baer maakt in 1827 als eerste een onderscheid tussen follikel en ei. Het idee van de directe ovum-pick-up is vanaf Reinier de Graaf door de eeuwen heen gebleven en de



Figuur 1. Bewegingen van tuba en ovarium volgens Westman (1937). In de bovenste tekening ligt de tuba gestrekt. Geen contractie van musculatuur of ligamenten. De middelste tekening toont dat een contractie is begonnen. De tuba heeft zich gebogen om de bovenpool van het ovarium en de fimbriae zijn in contact met deze pool en één zijde van het ovarium. In de onderste tekening is de contractie sterker. Fimbriae bereiken de onderpool van het ovarium en het ovarium is geroteerd om zijn andere zijde aan de ampulla te laten zien.

dominante theorie geworden. De vraag is geweest of directe ovum-pick-up mogelijk is in het geval van een follikel dicht bij het ligamentum proprium ovarii en tegen het peritoneum van het ligamentum latum. Westman (1937) heeft de theorie van de directe ovum-pick-up daartoe vervolmaakt. Volgens zijn waarnemingen kan het ovarium in de lengterichting heen en weer be-



Figuur 2. Tekeningen om de positieve en negatieve fimbrio-ovariële toegankelijkheids-test van Ahmad-Thabet te laten zien. Ov Br: ovulation border, UT P: uteriene pool, FIM P: fimbriële pool, FO: fimbria ovarica. De 'ovulation border' is de anti-meso-variële zijde van het ovarium die het ovulatiestigma bevat. Bij een positieve test is patiënte fertiel (bovenste twee tekeningen), en bij een negatieve test infertiel (onderste twee tekeningen).

wegen door glad spierweefsel in het ligamentum proprium ovarii en het ligamentum suspensorium ovarii. In deze ligamenten hebben sommige gladde spieren een spiraalvormig verloop waardoor ook enige rotatie mogelijk wordt. Rond de ovulatie buigt de tuba zich om de bovenpool van het ovarium door contractie van spieren in de mesosalpinx. De fimbriae raken sterker doorbloed, waardoor ze in een soort erectie komen en zich uitspreiden over het ovariumoppervlak. Vandaar dat het fimbriële uiteinde ook wel de *morsus diaboli*, de duivelsbeet, wordt genoemd. Door de bewegingen van het ovarium, zowel in de lengterichting als roterend, kan het gehele ovariële oppervlak door de fimbriae worden bestreken. Het ovum dat uit de follikel loskomt, wordt in de tuba opgenomen door de zuigkracht die wordt uitgeoefend door peristaltische contracties van spieren in de tubawand en de slagbeweging van de trilharen op de epitheelcellen.⁴ Westman heeft het door hem beschreven ovum-pick-upmechanisme weergegeven in een tekening (figuur 1).

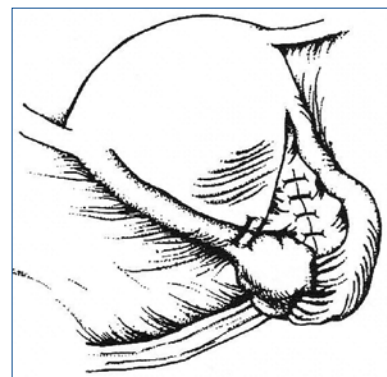
Onvruchtbaarheid zou het gevolg kunnen zijn van een gestoorde directe ovum-pick-up. Ahmad-Thabet heeft de lengte van de antimesovariële zijde van het ovarium, de plaats van ovulatie (corpus luteum) langs deze lijn, en de lengte van de fimbria ovarica onderzocht in relatie tot de vruchtbaarheid.⁵ Zijn onderzoeks-

groepen bestaan uit 50 vruchtbare en 25 (onverklaard) onvruchtbare vrouwen. Bij de vruchtbare vrouwen is de lengte van het ovarium en van de fimbria ovarica bijna gelijk: respectievelijk 3,6 en 3,4 cm. Bij de onvruchtbare vrouwen zijn de afmetingen respectievelijk 5,3 en 2,6 cm. Bij de vruchtbare vrouwen treedt 70% van de ovulaties aan de fimbriële pool van het ovarium op, terwijl bij de onvruchtbare vrouwen 88% van de ovulaties aan de uteriene pool optreedt. Het netto-resultaat is dat de plaats van ovulatie bij de vruchtbare vrouw in 94% van de gevallen bereikbaar is voor het fimbriële uiteinde van de tuba, terwijl dat bij de onvruchtbare vrouw in slechts 8% mogelijk is. Ahmad-Thabet heeft de essentie van zijn bevindingen weergegeven in een tekening (figuur 2). Hij past drie therapieën toe om de plaats van ovulatie dicht bij de tuba te brengen: superovulatie, drillen (het maken van 3-5 boorgaten in het ovarium aan het fimbriële uiteinde om te bevorderen dat ter plaatse follikelgroei optreedt) en het losmaken van de fimbria ovarica om daarmee de actieradius van de ampulla te vergroten.

Er zijn gevalsbeschrijvingen van vrouwen met een vruchtbaarheidsprobleem die slechts één ovarium hebben en slechts één tuba die aan de contralaterale zijde ligt. In overeenstemming met de theorie van de directe ovum-pick-up ondergaan zij een operatie om het ovarium en

tuba naast elkaar te fixeren. Er worden twee technieken van ovarium-transpositie toegepast. Bij de eerste techniek wordt het ligamentum proprium ovarii doorgenomen en het ovarium aan de contralaterale zijde gehecht op de overgang van ligamentum latum en uterus onder de tuba. Bij de tweede techniek wordt het ligamentum infundibulo-pelvicum doorgenomen en het ovarium op een overeenkomstige plaats aan de contralaterale zijde gehecht. De operatie is voor het eerst beschreven in 1983, maar de betreffende patiënte wordt niet zwanger.⁶ Hierna zijn enkele gevallen beschreven van vrouwen die wél zwanger worden na zo'n operatie.⁷⁻⁹ De tekening uit de publicatie van Kim et al.⁸ is weergegeven als figuur 3. In plaats van het ovarium hebben Kennard et al. de enige overgebleven tuba naar de andere kant gebracht en tegen het ovarium gehecht.¹⁰ Ook deze patiënt wordt vrijwel direct zwanger. Arthur First schrijft in 1954 dat na een tubectomy vanwege EUG het soms te rechtvaardigen is om ook het ovarium te verwijderen. Op deze wijze kan worden verzekerd dat ovulaties alleen nog plaatsvinden aan de zijde van de resterende tuba.¹¹

Het woord 'eisprong' suggereert dat het ei uit de follikel springt. Dat zou de directe ovum-pick-up kunnen bemoeilijken. Het woord 'eisprong' refereert aan een 150 jaar oude theorie van de 'ejaculatie' van het ei. Verrassend genoeg bestaat deze theorie nog steeds. Op www.wikipedia.nl lezen we de volgende tekst "...Het moment dat de eicel door de eierstok wordt afgestoten, heet de eisprong. Dit wordt zo genoemd omdat de ovaria niet rechtstreeks



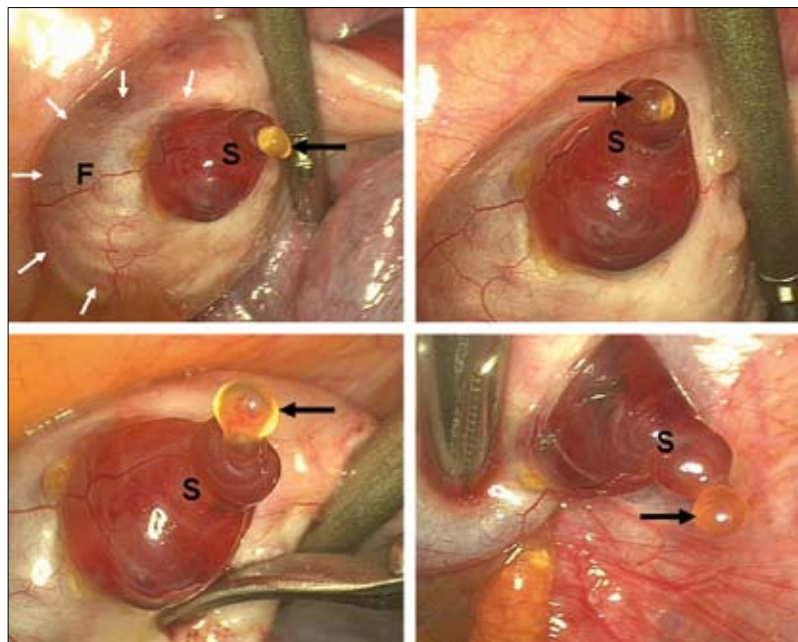
Figuur 3. Beeld aan achterzijde van de uterus na transpositie van het ovarium (artikel Kim et al.).

aan de eitrichter en dus de eileider (of het oviduct) vastzitten, maar met een vlies onder de trechter 'hangen'. Het rijpe eicelletje moet dus bij de ovulatie een kleine 'sprong' maken om in de eileider terecht te komen." In 2008 is de spontane ovulatie voor het eerst bij laparoscopie vastgelegd (figuur 4).¹² Van een eisprong is geen sprake. De ovulatie is in werkelijkheid een geleidelijk proces dat ten minste vijftien minuten duurt.¹³ Na de ovulatie resteert een klein rond gaatje in de wand van het ovarium. In 1998 is voor het eerst in de geschiedenis het opvangen van een ei door het fimbriële uiteinde van de tuba gezien. De onderzoekers hebben vaginale hydrolaparoscopie toegepast, waarbij een endoscoop via het achterste vaginagewelf in het cavum Douglasi wordt gebracht dat met fysiologisch zout is gevuld. Zij zien dat de fimbriae aan de zijde van de ovulatie gestuwd zijn, pulseren met het ritme van de hartslag en een vegende beweging maken over het oppervlak van het ovarium.¹³ Het idee van de directe ovum-pick-up bepaalt het interpretatiekader van de onderzoekers. De lezer blijft wel met de vraag of de waarnemingen niet even goed passen bij een ovum-pick-up uit het peritoneaalvocht.

DE AQUATISCHE CONCEPTIE

Transperitoneale migratie van het ovum

In 1951 beschrijft Doyle zijn waarnemingen bij de ovulatie van twee vrouwen.¹⁴ In die tijd wordt in zijn kliniek een culdoscopia in horizontale lithotomie-positie uitgevoerd in geval van onverklaarde infertiliteit. Op grond van de basale temperatuurcurve bepaalt hij het tijdstip van de operatie. Anaesthesie wordt verzorgd met pentothal. Via het achterste gewelf van de vagina maakt hij de toegang tot de bekkenholte zo groot dat hij goed zicht heeft op de adnexe. Zijn observaties duren soms drie tot vier uren. Hij ziet vocht vrijkomen uit de tuba en uit de geopende follikel, maar geen enkele beweging van de tubae. Zij hangen maar wat met de fimbriae in het cavum Douglasi: "Even when we placed the tubal fimbria firmly against the ovary, the tube promptly fell away from it". Voor een directe ovum-pick-up valt van de tubae dus weinig te verwachten. Hij concludeert dat het ovum na de ovulatie



Figuur 4. Laparoscopische registratie van spontane ovulatie (Lousse en Donnez, 2008). F = follikel (witte pijlen), S = Stigma (opening in de wand van de follikel). De gele visceuze vloeistof die naar buiten komt, bevat naar alle redelijkheid de eicel (zwarte pijl). Foto's weergegeven met toestemming van Donnez.

drijft in het peritoneaalvocht en van daaruit wordt opgepikt door een tuba.

In de begintijd van ivf worden ova geoogst uit de follikels door laparoscopie. Het gebeurt wel dat follikels al zijn gesprongen op het moment van de ingreep. De ova verblijven dan in het peritoneaalvocht en kunnen hieruit worden geïsoleerd. Er is geen enkel verschil in de kans op bevruchting van ova die uit het peritoneaalvocht zijn gewonnen of door follikelpunctie zijn verkregen.¹⁵ Een bijzondere vorm van geassisteerde voortplanting is follikelpunctie gevolgd door het samenbrengen van ova en spermatozoa in het peritoneaalvocht. Coulam et al. tellen zes (26%) zwangerschappen in 23 aldus begeleide cycli bij twaalf vrouwen met onverklaarde infertiliteit.¹⁶

Overtuigend bewijs van transperitoneale ovummigratie komt van patiënten bij wie het ovarium is verplaatst naar de bovenbuik om behandeling van kanker in het bekken mogelijk te maken. Morice et al. beschrijven 27 patiënten met een clear cell adenocarcinoom van de vagina of cervix en tien patiënten met een dysgerminoom van het ovarium. De gemiddelde leeftijd bij de start van de behandeling is 20,7 jaar met een spreiding van 7-32 jaar.

Bij de patiënten met een clear cell adenocarcinoom worden beide ovaria verplaatst alvorens brachytherapie wordt gegeven op uterus en vagina. Bij patiënten met een dysgerminoom wordt één ovarium verwijderd en het andere verplaatst alvorens uitwendige radiotherapie wordt gegeven op het para-iliacale en para-aortale gebied. De ovaria worden zonder tuba verplaatst naar craniaal in de paracoliche goot. Geen van de patiënten ondergaat chemotherapie (exclusiecriteria). De follow-up van de patiënten is minimaal twee jaar. In totaal worden twaalf spontane zwangerschappen geregistreerd bij negen vrouwen met de ovaria nog in de bovenbuik. De kansen op zwangerschap voor vrouwen met een dysgerminoom van het ovarium zijn substantieel beter dan voor vrouwen met een clear cell adenocarcinoom van cervix of vagina.¹⁷

Spontane intra-uteriene zwangerschap is inmiddels ook gerapporteerd na gecombineerde chemotherapie en radiotherapie vanwege een rectumcarcinoom bij een 24-jarige patiënte bij wie tevoren een ovariumtranspositie was uitgevoerd.¹⁸

Ook uit studies over de kant van het corpus luteum in geval van een EUG weten wij over transperitoneale migratie van het ovum. In eigen land vindt Schermers in zes (26%)

van de 27 gevallen van EUG een contralateraal corpus luteum.¹⁹ Ziel en Paulson hebben systematisch gezocht naar publicaties over dit onderwerp. Hun verzamelstatistiek bevat zeven studies met in totaal 1197 patiënten met een EUG. Het percentage patiënten met een contralateraal corpus luteum varieert in de studies van 15 tot 60%. In 629 (53%) van de 1197 gevallen wordt een corpus luteum gezien en de lokalisatie beschreven. Bij 204 (32%) van de 629 patiënten met een EUG wordt het corpus luteum gezien aan de contralaterale zijde. De auteurs beargumenteren dat het ei uit de follikel vrijkomt en in het peritoneumvocht valt. Van daaruit wordt het opgepikt door de fimbriae die als een zee-anemoon in het peritoneumvocht bewegen.²⁰ In het onderzoek van Nahum et al. over zwangerschappen in een niet-communiserende rudimentaire uterus-hoorn, wordt tijdens de operatie bij 88 patiënten het corpus luteum geïdentificeerd. In 35 (40%) van de gevallen bestaan zwangerschap en corpus luteum aan een verschillende zijde.²¹

Als je aanneemt dat het ei altijd (100%) in het peritoneaalvocht valt, dan zal het corpus luteum in 50% van de gevallen aan de contralaterale zijde moeten worden gevonden. Omdat het ei niet uit de follikel springt, maar daar heel geleidelijk uit vrijkomt, is het verklaarbaar dat de ipsilaterale tuba het ei vaker zal oppikken dan de contralaterale tuba. De tuba aan de zijde van de ovulatie is bij de ovum-pick-up 'dominant'.

Transperitoneale migratie van sperma

Bij de dominante theorie van de directe ovum-pick-up hoort het idee dat de bevruchting in de tuba plaatsvindt. Ook hier dringt zich een alternatief scenario op. In 1962 worden voor het eerst vitale spermatozoa in het peritoneaalvocht aangetoond.²² Bij premenopauzale vrouwen is vaak een plasje vocht in het cavum Douglasi te zien. Het volume daarvan varieert na de ovulatie tussen de 10 en 25 ml. De aanwezigheid van spermatozoa in het peritoneaalvocht is het natuurlijke bewijs van de doorgankelijkheid van de tubae. Als diagnostische tubatest schiet de sensitiviteit bij paren met een vruchtbaarheidsprobleem echter tekort. Wel komt vast te staan

dat het peritoneaalvocht in ongestoorde (fysiologische) condities geen negatieve invloed heeft op de beweeglijkheid en het fertiliserend vermogen van spermatozoa.²³

Intraperitoneale inseminatie zou een goede behandeling kunnen zijn voor sommige paren met een vruchtbaarheidsprobleem. De effectiviteit van deze behandeling is in RCT's vergeleken met onder andere intra-uteriene inseminatie. Tiemessen et al. verrichtten een RCT bij patiënten met een fertiliteitsstoornis op basis van een cervicale of mannelijke factor of onverklaarde infertiliteit. Zij vinden een kans op zwangerschap van 24% voor intra-uteriene inseminatie versus 16% voor intraperitoneale inseminatie ($p = 0,02$).²⁴ Ook uit andere publicaties blijkt dat intraperitoneale inseminatie iets minder effectief is. Bovendien is intraperitoneale inseminatie belastender. De techniek vindt nog toepassing bij patiënten met een cervixstenose.²⁵

Er zijn verschillende treffende demonstraties van de vitaliteit van spermatozoa in de buikholte. Granat et al. beschrijven een patiënte met een wel heel bijzondere aangeboren afwijking van de genitalia interna. De linker tuba zit vast aan de posterolaterale buikwand in de buurt van de milt. Het linker ovarium ligt in de buik op een niveau laag-para-aortaal. Na ovulatie-inductie treedt hyperstimulatie op van het linker ovarium, gevolgd door een EUG in de bij de milt gelegen linker tuba.²⁶ Nog sterker is de casus van Verkuyll over een orale conceptie.²⁷ Een 15-jarig Zuid-Afrikaans meisje ondergaat een laparotomie vanwege een steekwond boven in de buik. De maag is op twee plaatsen geperforeerd. De wonden worden lege artis gesloten. Negen maanden later wordt zij opnieuw opgenomen vanwege acute intermitterende pijn. Patiënte blijkt in partu. Bij onderzoek wordt echter een atresie van de vagina gevonden. Na de met spoed uitgevoerde sectio caesarea wordt het hele verhaal duidelijk. Juist voordat zij destijds in de bovenbuik wordt gestoken, is zij door haar vroegere vriend betrappt bij fellatio met een nieuwe vriend. De zwangerschap moet zijn ontstaan nadat het sperma via de geperforeerde maag in de buikholte terecht is gekomen. Op dit artikel

werd gereageerd door Hicks die een wel heel bijzondere casus van transperitoneale migratie memoreert. Op 12 mei 1863, op het strijdtoneel van de Amerikaanse burgeroorlog, vliegt een geweerkogel via de linker testikel van een soldaat in de buik van een jonge vrouw. Negen maanden later bevalt zij van een gezonde zoon. De vrouw bezweert maagd te zijn en bij het begin van de partus blijkt haar hymen ook intact. De kogel wordt later teruggevonden in het scrotum van haar zoon. De geschiedenis is bekend als de bullet pregnancy.²⁸

De bevindingen bij patiënten met een zwangerschap in een rudimentaire uterus-hoorn zijn zeer illustratief. Een rudimentaire uterus-hoorn ontstaat als de twee buizen van Müller niet of slechts gedeeltelijk fuseren en één hoorn (de rudimentaire hoorn) zich onvolledig ontwikkelt. Een niet-communiserende rudimentaire hoorn heeft een cavum dat niet in verbinding staat met het cavum of de endocervix van de contralaterale uterus unicornus en niet met de vagina. Een zwangerschap in een niet-communiserende rudimentaire hoorn kan alleen maar ontstaan bij transperitoneale migratie van sperma. Nahum verzamelt de publicaties wereldwijd in de periode 1900-1999 over zwangerschap in een rudimentaire uterus-hoorn. De totale populatie bestaat uit 568 vrouwen. Van 272 vrouwen is expliciet bekend dat zij een niet-communiserende rudimentaire hoorn hebben én zijn er gegevens over de pariteit. Van de 272 vrouwen zijn er 136 nullipara. De overige 136 vrouwen hebben in totaal 292 kinderen gebaard. Dit betekent dat de kans op een zwangerschap in de rudimentaire hoorn 93% ($272/292$) is van de kans op zwangerschap in de contralaterale uterus unicornus. De kans per zwangerschap dat deze optreedt in de rudimentaire hoorn is $272/(272 + 292) = 0,48$. De auteurs vinden een bevestiging door een tweede analyse. Zij redeneren dat als de kans op zwangerschap in de uterus unicornus anders is dan in de rudimentaire hoorn, je dat dan moet terugzien in de verdeling van de pariteit. In de populatie van 272 vrouwen is de werkelijke verdeling van de pariteit als volgt: P0 = 136, P1 = 67, P2 = 30, P3 = 18, P4 = 8, enzovoort. Voor de

pariteit in een normale populatie zou dit een hoogst ongebruikelijke verdeling zijn. Zo op het oog is al duidelijk dat het aantal vrouwen halveert als de pariteit toeneemt met 1. Met een statistische techniek wordt aangetoond dat de kans per zwangerschap dat deze optreedt in de rudimentaire hoorn gelijk is aan 0,51. Een derde analyse is iets ingewikkelder en de onderzoekers gebruiken daarbij tabellen over de pariteit naar leeftijd van de vrouw, jaartal en land van herkomst. Van veel landen zijn dergelijke tabellen voorradig en er zijn wereldwijd grote verschillen. Met deze tabellen bepalen Nahum et al. de te verwachten pariteit van de vrouwen in de onderzoekspopulatie. In deze analyse kunnen 187 vrouwen worden betrokken. Het verwachte aantal voorgaande bevallingen in deze groep is 218. Dit betekent dat de kans per zwangerschap dat deze optreedt in de rudimentaire hoorn gelijk is aan $187 / (187 + 218) = 0,46$. Alle drie analytische benaderingen wijzen op het feit dat een zwangerschap in de niet-communicerende hoorn nagenoeg net zo waarschijnlijk is als in de uterus unicornus.²¹

UITLEIDING

Miljarden jaren geleden is er alleen leven in zee. Vanuit de zee ontstaat leven op land. Het symbool voor deze overgang is een loopvis met de naam Tiktaalik. Het fossiel daarvan is gevonden in gesteente van 375 miljoen jaar oud. Het leven op aarde vergt een aanpassing van veel organen en leidt tot een grote variatie van soorten, waarvan de mens er één is.²⁹ De soms ingewikkelde bouw van het menselijke lichaam kan worden teruggevoerd tot modificaties van het schema van zijn verre voorouder, de vis. Ook in de voortplanting zijn er opvallende parallellen. De verzamelde gegevens laten zien dat bij de mens dankzij het peritoneaalvocht de transperitoneale migratie van eicellen en zaadcellen heel gebruikelijk is. Voor zowel de vis als de mens is het milieu waarin eicel en zaadcel bij elkaar komen hetzelfde. Wij ontstaan in zee.

Noten

1. Voor de geschiedenis van de ontdekking van het ei wordt verwezen naar
 2. Ankum WM, Houtzager HL, Bleker OP, Reinier De Graaf (1641-1673) and the Fallopian tube. *Hum Reprod Update* 1996; 2:365-9.
 3. Regnerus de Graaf. *Alle de wercken, so in de ontleed-kunde, als andere deelen der medicynne.* t'Amsterdam: Abraham Abrahamse, 1686. Het boek is de Nederlandse vertaling van *Opera omnia* uit 1677. Misschien meer toegankelijk is de Engelse vertaling: Jocelyn HD, Setchell BP. *Regnier de Graaf on the human reproductive organs. An annotated translation of Tractatus de virorum organisi generationi inservientibus (1668) and De mulierum organisi generationi inservientibus tractatus novus (1672).* *J Reprod Fertil* 1972; *Suppl no 17.* Oxford: Blackwell, 1972.
 4. Westman AA. Investigations into the transit of ova in man. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1937;44:821-38.
 5. Ahmad-Thabet SM. The fimbrio-ovarian relation and its role on ovum picking in unexplained infertility: the fimbrio-ovarian accessibility test. *J Obstet Gynaecol Res* 2000;26:65-70.
 6. O'Brien BM, Jolly HF. Vascular pedicle transposition of an ovary to enhance fertility – a new operative technique. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:665-7.
 7. Nakamura G, Sumii Y, Kato K, Yoshimitu K, Hamada M, Nakano H. Vascular pedicle transposition of an ovary with subsequent intrauterine pregnancy. *Fertil Steril* 1989;52:688-90.
 8. Kim SJ, Cho DJ, Song CH. Ovarian transposition with subsequent intrauterine pregnancy. *Fertil Steril* 1993;59:468-9.
 9. Dabirashrafi H, Moghadami-Tabrizi N, Zandinejad K. Laparoscopic ovarian transposition with subsequent intrauterine pregnancy. *J Am Ass Gynecol Laparosc* 1996;3:515-7.
 10. Kennard EA, Karnitis JV, Friedman CI. Juxtaposition of contralateral ovary and fallopian tube to allow pregnancy in unicornuate uterine anomaly. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1387-9.
 11. First A. Transperitoneal migration of ovum or spermatozoon. *Obstet Gynecol* 1954;4:431-4.
 12. Lousse J-C, Donnez J. Laparoscopic observation of spontaneous human ovulation. *Fertil Steril* 2008;90:833-4.
 13. Gordts S, Campo R, Rombauts L, Brosens I. Endoscopic visualization of the process of fimbrial ovum retrieval in the human. *Hum Reprod* 1998;13:1425-8.
 14. Doyle JB. Exploratory culdotomy for observation of tubo-ovarian physiology at ovulation time. *Fertil Steril* 1951;2:475-86.
 15. Matson PL, Yovich JM, Junk S, Bootsma B, Yovich JL. The successful recovery and fertilization of oocytes from the pouch of Douglas. *J In Vitro Fert Embryo* 1986;3:227-231.
 16. Coulam CB, Peters AJ, Gentry M, Gentry W, Critser ES, Critser JK. Pregnancy rates after peritoneal ovum-sperm transfer. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1447-9 (discussion 1449-1452).
 17. Morice P, Thiam-Ba R, Castaigne D, Haie-Meder C, Gerbaulet A, Pautier P, et al. Fertility results after ovarian transposition for pelvic malignancies treated by external irradiation or brachytherapy. *Hum Reprod* 1998;13:660-3.
 18. Kurt M, Uncu G, Cetintas SK, Kucuk N, Guler S, Ozkan L. Successful spontaneous pregnancy in a patient with rectal carcinoma treated with pelvic radiotherapy and concurrent chemotherapy: the unique role of laparoscopic lateral ovary transposition. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007;28:408-10.
 19. Schermers JP. *Ectopic pregnancy (proefschrift).* Vrije Universiteit Amsterdam. Naarden: Boek- en offsetdrukkerij Los, 1984.
 20. Ziel HK, Paulsen RJ. Contralateral corpus luteum in ectopic pregnancy: what does it tell us about ovum pickup? *Fertil Steril* 2002;77:850-1.
 21. Nahum GG, Stanislaw H, McMahon C. Preventing ectopic pregnan-

- cies: how often does transperitoneal transmigration of sperm occur in effecting human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2004;111:706-14.
22. Horne HW Jr, Thibault JP. Sperm migration through the human female reproductive tract. *Fertil Steril* 1962;13:135-9.
 23. Voor het literatuuroverzicht wordt verwezen naar: De Laat WNGM. *Spermatozoa in het peritoneaalvocht van de vrouw (proefschrift)*. Rijksuniversiteit Utrecht. 's-Gravenhage: Van der Gang Den Haag BV, 1986.
 24. Tiemessen CHJ, Bots RSGM, Peeters MF, Evers JLH. Direct intra-peritoneal insemination compared to intrauterine insemination in superovulated cycles: a randomized cross-over study. *Gynecol Obstet Invest* 1997;44:149-52.
 25. Scott Sills E, Palermo GP. Intrauterine pregnancy following low-dose gonadotropin ovulation induction and direct intraperitoneal insemination for severe cervical stenosis. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2002; 2:9.
 26. Granat M, Evron S, Navot D. Pregnancy in heterotopic Fallopian tube and unilateral ovarian hyperstimulation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981;60:215-7.
 27. Verkuyl DAA. Oral conception. Impregnation via the proximal gastrointestinal tract in a patient with an aplastic distal vagina. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:933-4.
 28. Hicks DA. Oral conception. Impregnation via the proximal gastrointestinal tract in a patient with an aplastic distal vagina. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:501. Hicks doet naar aanleiding van het artikel van Verkuyl ook een duik in het zakje en beschrijft het verhaal uit de Amerikaanse burgeroorlog als waar gebeurd. De gebeurtenis is oorspronkelijk beschreven door Capers in *The American Medical Weekly* van 7 november 1874. In 1875 verschijnt een aangepaste versie in *The Lancet*.
 29. Shubin N. De vis in ons. Een reis door 3,5 miljard jaar geschiedenis van het menselijk lichaam. Amsterdam: Nieuw Amsterdam Uitgevers, 2008. (vertaald uit het Engels, oorspronkelijk verschenen in 2008).

Het verhaal is een legende geworden met titels als 'the bullet through the balls' en 'bullet pregnancy'. In the *American Medical Weekly* van 21 november 1874 stond de volgende tekst, die door velen gemist moet zijn: 'Dr LG Capers disclaims responsibility for the truth of that remarkable case of impregnation by a minnie ball, as reported in No. 19 of this Journal. He tells the story as it was told to him. He does not say it is untrue, but is disposed to appositely remember the truth of the old adage, that 'accidents may happen in the best regulated families'. Zie ook <http://www.snopes.com/pregnant/bullet.asp>.

SAMENVATTING

Bij de directe ovum-pick-up vouwt het fimbriële uiteinde van de tuba zich om de sprongrijpe follikel en neemt het vrijkomende ei direct op. In de tuba wordt het ei bevrucht. Voor vrouwen met een vruchtbaarheidsstoornis is een diagnostische test ontwikkeld op het vermogen van het fimbriële uiteinde om de follikel te bereiken. Ook zijn er operaties uitgevoerd om zeker te stellen dat ovarium en tuba in elkaars directe nabijheid zijn. Het idee van de directe ovum-pick-up is afkomstig van Reinier de Graaf. Nieuwe waarnemingen roepen de vraag op of directe ovum-pick-up wel bestaat. Voor eicellen is de transperitoneale migratie een algemeen voorkomend fenomeen. Jonge vrouwen bij wie het ovarium is verplaatst naar de bovenbuik worden spontaan zwanger. Bij buitenbaarmoederlijke zwangerschappen wordt het corpus luteum in een derde van de gevallen in het contralaterale ovarium gezien. Ook spermatozoa gedijen goed in het peritoneaalvocht en het kunstmatig inbrengen van zaadcellen in de buikholte is succesvol toegepast bij de behandeling van onvruchtbaarheid. Zwangerschappen in een rudimentaire uterushoorn zouden onmogelijk zijn als zaadcellen zich niet vrij in de buikholte kunnen bewegen. Als transperitoneale migratie van ova en spermatozoa zo gebruikelijk is, dan moet bevruchting in het peritoneaal-

vocht dat ook zijn. Een van de tubae neemt het (al of niet bevruchte) ovum uit het peritoneaalvocht op. De beste kansen zijn daarbij voor de tuba aan de zijde van de ovulatie. Het scenario bij de mens voor het treffen van ovum en spermatozoa heeft grote gelijkens met het scenario bij zijn verre voorouder: de vis.

SUMMARY

In direct ovum pick-up, the fimbrial end of the Fallopian tube folds it's self around the mature follicle, and directly takes up the released egg. Fertilization is accomplished in the tube. For women with a fertility disorder, a diagnostic test has been developed on the accessibility of the follicle to the fimbriae. In addition, surgical procedures have been performed to secure the close neighbourhood of ovary and tube. The idea of direct ovum pick-up has been forwarded by Reinier de Graaf. New observations raise the question whether direct ovum pick-up really exists. Transperitoneal migration of eggs is an ubiquitous phenomenon. Young women in whom the ovary has been transposed to the upper abdomen are getting pregnant spontaneously. In case of ectopic pregnancies, the corpus luteum is found in the contra lateral ovary in one-third of the cases. Spermatozoa do also well in the peritoneal fluid and the artificial deposition of sperma-

tozoa into the peritoneal cavity has been applied successfully for the treatment of infertility. Pregnancies in a rudimentary uterine horn would be impossible if spermatozoa could not move freely in the peritoneal cavity. If transperitoneal migration of eggs and sperm is so common, then fertilization in the peritoneal fluid has to be common as well. One of the tubes retrieves the ovum (whether or not fertilized) from the peritoneal fluid. The best chances in doing that are for the tube at the side of the ovulation. The scenario in man for the encounter of egg and sperm bears great resemblance to that in man's distant ancestor, the fish.

TREFWOORDEN

ovulatie, eicellen, spermatozoa, transperitoneale migratie, bevruchting

KEYWORDS:

ovulation, eggs, sperm cells, transperitoneal migration, fertilization

GEMELDE (FINANCIËLE)
BELANGENVERSTRENGELING
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. M.P.M. Burger, gynaecoloog
Academisch Medisch Centrum
Amsterdam
E-mail: m.p.m.burger@amc.uva.nl

De ontwikkeling van de armpjes bij stuitgeboorte volgens Müller - 110 jaar Eponiemen

A.T.M. VERHOEVEN

Vrouwenarts n.p.

INLEIDING

Verloskundige handgrepen zijn soms een eigen leven gaan leiden door onbekendheid met de oorsprong ervan. Zo hebben vele generaties van artsen abusievelijk geleerd dat Van Deventers naam verbonden zou zijn aan de 'klassieke' methode om eerst het achterste armpje bij de stuitextractie af te halen. Dit bleek een vergissing: Van Deventer liet ze juist als een spalk langs het hoofd ter voorkoming van een caput captiva door een zich om de hals terugtrekkende cervixrand na de geboorte van de schouders.^{1,2} Door soortgelijke vergissingen en door het ontbreken van voldoende systematisch fantoomonderricht gaat de juiste toepassing van handgrepen verloren, hoewel die altijd nodig zullen blijven vanwege een – soms onverwachte – stuitgeboorte. Daarom volgt in deze bijdrage een beschrijving van Müllers methode voor de ontwikkeling van de armpjes bij stuitgeboorte aan de hand van zijn oorspronkelijke publicaties. Vervolgens worden de introductie en aanvaarding van de methode besproken. De plaatsbepaling ten opzichte van de andere twee methoden wordt toegelicht. Ten slotte volgt een korte biografie.

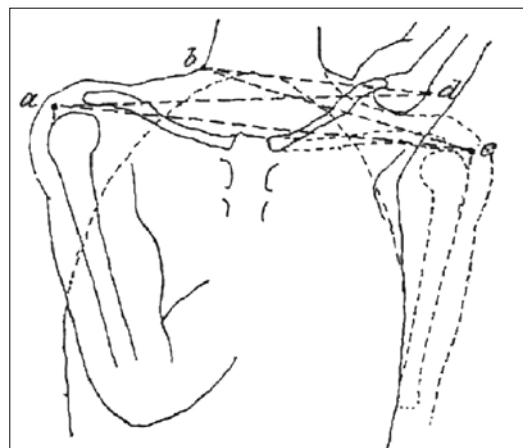
OORSPRONG

In 1898 beschreef Arthur Müller zijn vierjarige ervaring met 118 stuitextracties, die grotendeels werden uitgevoerd bij vrouwen met een bekkenvernaauwing.³ Daarvan vonden er 18 plaats bij een stuitligging, 30 tijdens een versie en extractie wegens dwarsligging en 70 bij een versie en extractie vanwege een hoogstaande hoofdligging. Dit

vond plaats in een tijdsgewricht waarin de risico's voor de sectio caesarea te groot werden geacht. Müller was verbaasd over de wisselende beschrijving van de 'klassieke' methode in de leerboeken. Volgens de toen geldende klassieke methode extraheerde men aan de bekkenkam totdat de achterste scapulapunt geboren werd. Daarna werd eerst de achterste arm ontwikkeld in de mening dat de schouders niet verder dan de bekkeningang gekomen waren. De practicus heeft zich daar volgens de hoogleraar Van der Hoeven nooit aan gehouden maar altijd geëxtraheerd totdat het kind niet verder kwam.⁴ Het is de verdienste van Müller geweest dat hij deze wijze van doen, het extraheren tot het kind niet verder komt, tot methode heeft verheven door erop te wijzen dat het indalen van de schouders de ontwikkeling van de armen niet bemoeilijkt, maar juist vergemakkelijkt. In de helft van zijn gevallen viel de voorste arm spontaan af.

In zijn eerste afbeelding schetste hij de invloed van de armstand op de schouderbreedte;
a-c: het prominieren van de schouders boven de thorax bij normale houding;
a-d: de afnemende thoraxdoorsnede ter hoogte van het manubrium sterni bij omhooggeheven arm;
b-d: de afstand van acromion tot de hals wanneer een arm geboren is. Als een schouder gepasseerd is, dan geldt niet meer de doorsnede a-c, maar b-c: de ruimte voor de andere arm is dan aanmerkelijk toegenomen.

De handgreep van Müller heeft de meeste gelijkens met de natuur-



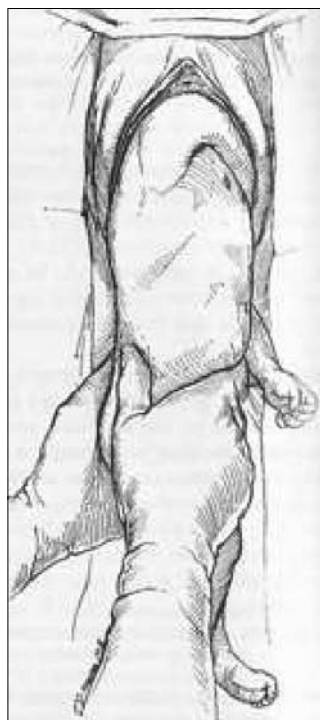
Figuur 1. Invloed van de armpositie op de schouderbreedte.³

lijke spontane stuitgeboorte bij de vrouw in rugligging waarbij de voorste schouder en arm het eerst onder de symfyse verschijnen. Müller schreef zijn resultaten toe aan de eigenschappen van de schoudergordel:⁵ met als vast punt het manubrium sterni kan de schouder met het acromion als verst verwijderde punt een ruime kegelvormige beweging maken. Wordt de schouder naar boven, voor of achter verschoven dan neemt de bi-acromiale doorsnede aanmerkelijk af, en wordt de passage door een vernauwing, de bekkeningang of bekkenuitgang vergemakkelijkt. Als één schouder eenmaal onder de vernauwing, linea innominata of symfyse is gekomen, dan wordt de benige ring van de bekkeningang tussen hoofd en schouder gedrukt en zo de schouder vanzelf naar buiten gedrukt. Dan staat nog slechts de met een schouderbreedte verkorte doorsnede van de hals tot aan de andere schouder in de vernauwing en de achtergebleven schouder heeft ruimte gewonnen om te pas-

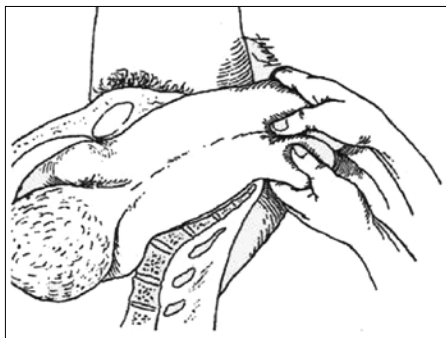
seren. Men kan dit goed vergelijken met een poging om door een nauwe tralieopening te geraken. Dan zal men eerst proberen om de schouders omhoog te brengen door beide armen naast het hoofd loodrecht omhoog te brengen, en vervolgens zal men eerst de ene, en dan de andere schouder er doorheen trachten te persen.'

UITVOERING

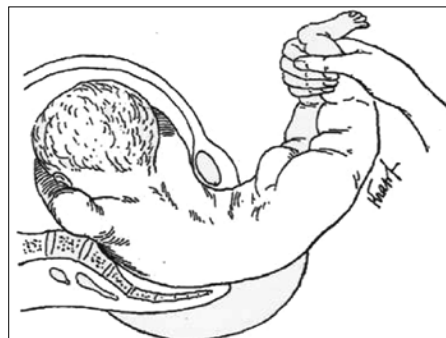
Figuren 2 tot en met 5 zijn de originele afbeeldingen.³ Nadat de navel van het kind geboren is, wordt de stuit stevig omvat met de duimen parallel aan de billen op het sacrum; de wijsvingers omvatten de bekkenkam en de andere vingers de heupen en de dijbenen. Als de schouderbreedte nog niet in de voor-achterwaartse afmeting is, dan moet hij daarheen gedraaid worden. Eerst voortdurende krachtige tractie, langzaam, constant naar beneden. Met deze tractie houdt men niet op wanneer de scapula-punt in de vulva zicht- of voelbaar wordt, integendeel, men trekt in sterk benedenwaartse richting door totdat de gehele voorste schouder in de schaamspleet zichtbaar is. Is dit het geval, dan is de druk van een vinger voldoende om de voorste arm geheel te ontwikkelen.



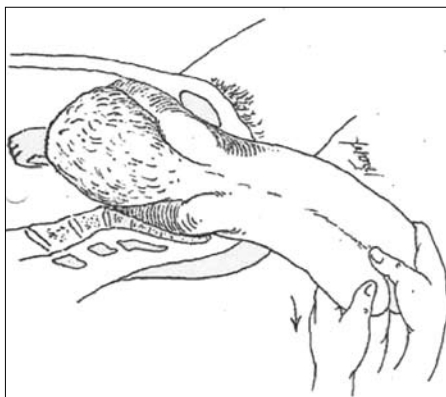
Figuur 6. Voorste schouderontwikkeling door benedenwaartse tractie.



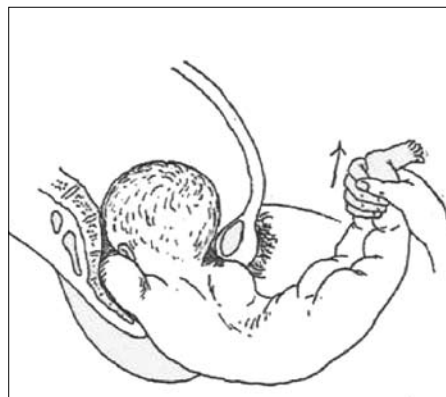
Figuur 2.³



Figuur 3.³



Figuur 4.³



Figuur 5.³

Hierna licht men al trekkende de romp omhoog. Meestal komt de achterste schouder geheel te voorschijn; zo niet, dan is één vinger voldoende om hem te ontwikkelen. Müller omschrijft zijn methode als 'sehr kräftiges Hebeln'.

INTRODUCTIE IN NEDERLAND

Tijdens de gynaecologenvergadering van zondag (!) 7 oktober 1906 demonstreerde prof. Nijhoff de methode op een fantoom en meldde de resultaten van 29 gevallen – waarvan 23 moeiteloos – uit de (poli)klinische praktijk in Groningen; twaalf daarvan hadden een bekkenvernaauwing.⁶ Hij noemt als voordelen tijdsinstaan en vanwege het infectiegevaar minder diepe vaginale introductie van de vingers. Als evenwel vóór het voelbaar of zichtbaar worden van de scapula-punt een grote weerstand wordt ondervonden, dan raadt hij de klassieke methode aan. Essentieel is het verticaal doortrekken naar beneden, omdat anders beide schouders gelijktijdig in het bekken komen en deze worden ingeklemd.⁷ Zestien maanden later promoveerde de Rotterdamse arts Huddelston Slater hierop in Groningen.⁸ Een jaar later stond diens teke-

ning al in het *Leerboek der Verloskunde* van Treub.⁹ Treub raadde aan de methode slechts toe te passen 'in die gevallen waarin bij het naar buiten halen van de romp de schouders zeer gemakkelijk naar beneden komen en de handgreep van Muller zich als het ware, van zelf aanbiedt.'⁹ Zestien jaar later schreef Treub's opvolger Van Rooij: 'De ervaring der laatste jaren in de Amsterdamse Vrouwenkliniek heeft geleerd, dat dit een eenvoudige, doeltreffende methode is'.¹⁰ In 1954 'heeft de methode veel toepassing gevonden en wordt ook dan nog zeer veel gebruikt'.¹¹

In Europa vond de methode al binnen tien jaar ruim ingang^{5,12-14} en verving geleidelijk aan de 'klassie-



Figuur 7. Professor G.C. Nijhoff, meest rechts.

ke' als eerste keus bij een normaal bekken. Als voordelen werden nog vermeld het 'minimaal risico van clavicula- of humerusfracturen, en de eenvoud van de handgreep, waardoor hij ook in ongeoefende handen (vroedvrouwen) gemakkelijk kan worden uitgevoerd'.¹⁵ Løvset paste zijn eigen methode aanvankelijk pas toe als de handgreep van Müller mislukte.¹⁵ In een verloskundig zakboekje voor Franse huisartsen werd hij als enige methode afgebeeld.¹⁶

AANVULLENDE BESCHRIJVING VAN DE HANDGREEP

Vanaf 1920 werd in Nederland de beschrijving van de handgreep door De Snoo uitgebreid, met name voor het geval het voorste armpje na het verschijnen van de gehele scapula onder de symfyse niet spontaan zou afvallen.¹⁷

'Indien de rug links dan ligt, worden de enkels met de rechterhand omvat en wordt het kind daarna sterk naar achteren gebogen ('rug kind naar rug moeder'). Twee vingers van de linkerhand worden langs de voorkant van de voorste (linker) bovenarm gelegd en deze arm wordt nu 'afgestreken' langs het gelaat. Vervolgens wordt het kind door de linkerhand aan de enkels zo sterk naar boven en naar de rechter liesplooi van de moeder bewogen ('buik kind naar buik moeder'), dat de achterste arm uit de vulva valt of met de rechterhand 'afgestreken kan worden'.^{17,18}

Deze aanvulling werd tot in de jaren zestig van de vorige eeuw aan de Utrechtse en Amsterdamse semi-artsen onderwezen.^{17,19} Men moet zich realiseren dat, in tegenstelling tot vóór de toepassing van de Brachtse methode vanaf 1936, de handgreep van Müller in de jaren erna meestal werd toegepast bij het mislukken van de methode van Bracht. Hierbij is vaak de voorste scapulapunt al geboren en hoeft men de romp niet meer naar beneden te trekken om de gehele voorste scapula geboren te laten worden. De bovengenoemde hevelbeweging van De Snoo kan dan al volstaan om de armpjes te ontwikkelen. Het behandelingschema

luidde toen eerst de methode van Müller, en bij mislukking daarvan de 'klassieke' methode, toen nog ten onrechte aan Van Deventer toegeschreven. De methode van Løvset bleef toen waarschijnlijk om didactische redenen onvermeld. Die verschijnt pas eind zeventiger jaren, en later niet meer, in het *Nederlands Leerboek*.

PLAATSBEPALING IN DE HUIDIGE TIJD

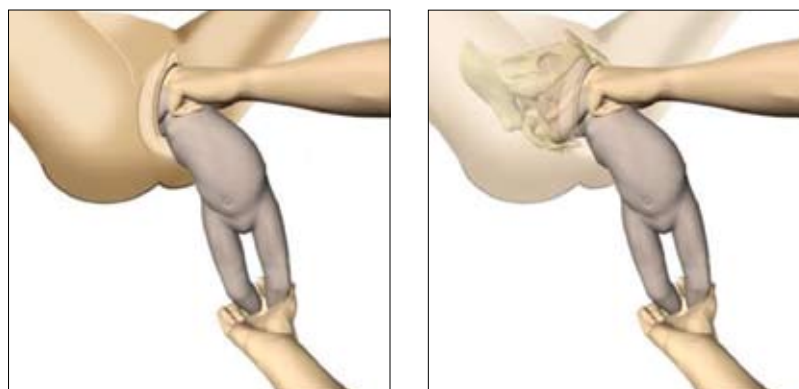
Er is dus een duidelijk verschil tussen Müllers methode voor de voorste schouder en de 'klassieke' voor de achterste. Bij de eerste wordt de gehele voorste schouder geboren, voordat de armpjes afvallen of worden afgeveegd; bij de 'klassieke' blijft de schouder nog intravaginaal voordat het achterste armpje ontwikkeld wordt.

De methode van Muller is anno 2008 nog steeds zeer geschikt voor de makkelijker (partiële) stuit-extracties bij een niet-asfyctisch, normaal groot kind bij een normaal moederlijk bekken, indien de methode van Bracht mislukt.²⁰ De methode van Løvset is ongeschikt bij een hypoxisch slap kind: er is spiertonus voor nodig; zij lukt

beter bij een fors kind dan bij een dysmatuur kind.¹⁵ In het algemeen geldt dat de 'klassieke' methode altijd lukt, omdat in de sacrale holte de meeste ruimte bestaat; deze is daarom geschikt voor de moeilijker gevallen, bijvoorbeeld bij een hypoxisch, slap of zeer groot kind, of als de methode van Müller mislukt. Sommige leerboeken en fantoomklappers vermelden daarom alleen de 'klassieke' methode.

BIOGRAFIE

Arthur Müller werd op 24 december 1863 in Gotha geboren, studeerde vervolgens in Jena en München zoölogie onder Haeckel (1834-1919), de grondlegger van de biogenetische wet dat de ontogenese een recapitulatie is van de fylogenese, Hertwig senior en Bollinger.²¹ Later ging hij net zoals zijn leermeester Haeckel op de geneeskundestudie over. Hij promoveerde in 1889 in München en specialiseerde zich daar in de verloskunde en gynaecologie, bij prof. Franz von Winckel. (de promotor van de handgreep van Wigand-Martin-Von Winckel)²² Hij vestigde zich aldaar als vrouwenarts en stierf in München op 4 december 1926. Naast een serie gynaecologische publicaties schreef



Figuur 8. Afvegen voorste armpje met twee de humerus spalkende vingers.



Figuur 9. Afhalen achterste armpje met twee de humerus spalkende vingers.

hij speciaal op verloskundig gebied verdienstelijke artikelen. Zo schreef hij over de achterhoofdsligging met het achterhoofd achter, de kruinligging, het geboortemechanisme en de gevolgen daarvan voor de vorm van het caput. Het bekendst werd hij door zijn 'trekvaste' metreurynter²¹, een opblaasbare gummiballon voor het oprekken van de cervix, ook gebruikt om bij placenta praevia en een dood kind de placenta ter tamponnade tegen de uteruswand te drukken.²¹ Maar vooral werd zijn naam bekend vanwege zijn methode voor de ontwikkeling van de armen bij stuitligging.

Dankbetuiging

Met dank aan em. prof. M. Thiery te Gent. Prof. dr. J.M.W.M. Merkus en dr. J.M.J. Dony gaven commentaar. De figuren 8 en 9 zijn ontleend aan het Nederlandstalig verloskundig fantoomboek, Red. P.J. Dörr e.a., dat in 2010 bij Elsevier uitkomt, ontwerp door V. Khouw, MSc, industrieel designer, Utrecht.

Literatuur

1. Lotgering FK, Huikeshoven FJM. Hendrik van Deventer: 'Vader van de moderne verloskunde'. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986; 130:78-80.
2. Verhoeven ATM. De abnormale baring, hoofdstuk 9. In: Bakker RW, Lubsen-Brandsma MAC, Verhoeven ATM (red). *Commentaar. Nieuwe aanmerkingen. Vol II, Facsimile en commentaar. Hendrik van Deventer*. Houten: Hes & De Graaf Publ. 't Goy, 2001.
3. Müller A. Die Behandlung der Schultern bei der Extraction am Beckenende. *Monatschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie* 1898;8:477-94.
4. Van der Hoeven PCT. *Operatieve Verloskunde, 4e herziene druk*. 's-Gravenhage: Naeff, 1929.
5. Müller A. Die Extraktion der Schultern. *Zentralblatt Gynäkologie* 1921;16:550.
6. Nijhoff GC. *Vergaderingsverslagen. Ned Tijdschr Obstet Gyn* 1907; 17: 271-4. Idem: *Zentralbl Gyn* 1907:766.
7. Nijhoff G. *Entwicklung der Arme bei Extraktion nach Mueller, Zentralbl.f. Gyn.* 1907;2:766.
8. Huddleston Slater WB. *Het ontwikkelen der armen en de extractie volgens A. Müller. Proefschrift Groningen*, 1908.
9. Treub H. *Leerboek der Verloskunde. 4e herziene druk. Haarlem: De Erven F. Bohn*, 1909.
10. Van Rooy AHMJ. *Treub's Leerboek der Verloskunde. 7e druk. Haarlem: De Erven F. Bohn*, 1925.
11. Sikkel-Buffinga AJ. *Stuitligging. Proefschrift Universiteit van Amsterdam*, 1954.
12. Ahlfeld F. *Lehrbuch der Geburtshilfe. 3e druk. Leipzig: Grunow*, 1903.
13. Bumm E. *Grundriss zum Studium der Geburtshilfe. 14e en 15e druk. Bergmann: München/Wiesbaden*, 1922.
14. Kronig B. *Der geburtshilfliche Phantomkurs. 2e druk, Berlijn: Springer*, 1920.
15. Verhoeven ATM. *Handgreep van Løvset – 70 jaar. Eponiemen. Ned Tijdschr Obstet Gyn* 2007;120:13-4.
16. Gaillard JL. *Obstétrique. Parijs: Soc An d'Éditions Médicales en Scientifiques*, 1953.
17. De Snoo K. *Beknopt Leerboek der Verloskunde. 3e druk. Groningen/Den Haag: Wolters*, 1922.
18. Hoogeveen AJA. *Over stuitliggingen in het bijzonder over de behandeling volgens de methode van Bracht. Proefschrift Rijksuniversiteit Utrecht*, 1956.
19. *Phantoom-Cursus. Amsterdam: De Academische Boekwinkel P.H. Vermeulen*, 1935.
20. Verhoeven ATM. *Methode van Bracht – 70 jaar. Eponiemen. Ned Tijdschr Obst Gyn* 2006;119:8-11.
21. *Mnschr Geburtsh* 1896, Bd.4, S.415 in: Fischer I. *Biographisches*

Lexikon der hervorragenden Ärzte. 2e en 3e druk. Zweiter Band. München/Berlijn: Urban & Schwarzenberg, 1962.

22. Verhoeven ATM. *Methode van Wigand-Martin-Von Winkel. Eponiemen. Ned Tijdschr Obstet Gyn* 2008;121:351-6.

SAMENVATTING

De methode van Müller voor de ontwikkeling van de armpjes bij stuitgeboorte wordt beschreven aan de hand van de bronnen en de ontwikkelingen na publicatie. Voorts wordt de actuele plaats ervan bepaald ten opzichte van de 'klassieke' methode en die van Løvset. Daarna volgt een biografie van Müller.

SUMMARY

The history of Müller's method for delivery of the shoulders in breech extraction is described. First delivery of the whole anterior shoulder by downward traction, the arm then falls down spontaneously. If not, the anterior arm may be freed by two fingers placed parallel to the humerus and used to splint the arm, which is swept downward and delivered through the vulva. The pros and cons of Müller's, Løvset's and the "classical" method of first delivering the posterior arm are mentioned. At the end a short biography of Müller is presented.

TREFWOORDEN

Vaginale stuitbevalling, handgreep van Müller, handvaardigheid, opleiding, geschiedenis der geneeskunde, eponiemen

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Mede-organisator Cursus Stuitligging en Schouderdystocie
Werkgroep Historie NVOG.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. A.T.M. Verhoeven
Van Heemstralaan 9
6814KA Arnhem
E-mail: atmverhoeven@planet.nl

Casuïstiek: tweelingzwangerschap met één gezond en één anencefaal kind: een dilemma voor de obstetricus

O.E. RIJSDIJK¹ EN F.J.M.E. ROUMEN²

¹ Anios obstetrie en gynaecologie, afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Atrium Medisch Centrum Parkstad, Heerlen, thans aios Gynaecologie en Verloskunde, VieCurie Medisch Centrum

² Gynaecoloog, afdeling Obstetrie en Gynaecologie, Atrium Medisch Centrum Parkstad, Heerlen

INLEIDING

Anencefalie is een niet met het leven verenigbare congenitale afwijking.¹ Kinderen met een anencefalie overlijden meestal binnen korte tijd na de geboorte.² Indien de aandoening tijdens de zwangerschap wordt ontdekt, is dit tegenwoordig een geaccepteerde indicatie voor voortijdige beëindiging van de zwangerschap. Een tweelingzwangerschap met één gezond en één anencefaal kind is een dilemma voor de obstetricus: afbreken van de zwangerschap, selectieve foeticide van het aangedane kind of expectatief beleid met frequente (echoscopische) controle. Bij de ouders veroorzaakt een dergelijke zwangerschap complexe tegenstrijdige emoties.

CASUS

Onze patiënte is een 36-jarige G2P1 met in de algemene voorgeschiedenis een introïtusplastiek, cholecystectomie, LETZ vanwege CIN II, overgewicht en maagverkleining met tweemaal een *gastric bypass* en hypercholesterolemie. Haar obstetrische voorgeschiedenis vermeldt een spontane partus bij amenorroeduur (AD) 39 + 1/7 weken van een zoon van 2805 g met een atriumseptumdefect. Na operatie op jonge leeftijd is dit kind gezond.

Zij werd bij een AD 9 + 6/7 weken verwezen door de huisarts in verband met een nieuwe zwangerschap. Bij echoscopisch onderzoek

bleek er sprake te zijn van een intacte jonge tweelingzwangerschap met verdikt tussenschot en lambdateken, dus een dichoriale tweelingzwangerschap. Bij echoscopisch onderzoek bij AD 12 + 6/7 weken werd bij één kind anencefalie vastgesteld. Hierop werd patiënte doorverwezen naar een derdelijnscentrum waar de diagnose anencefalie werd bevestigd. De ouders werden gecounseld over invasieve diagnostiek voor karyotypering en selectieve foeticide bij deze termijn en opteerden na zorgvuldige afweging voor een expectatief beleid met frequente echoscopische controle en eventuele selectieve foeticide bij AD 34 + 0/7 weken. Bij herhaling van het geavanceerd ultrageluidsonderzoek in het derdelijnscentrum werd bij het anencefale kind tevens rachischisis over de gehele lengte van de wervelkolom gezien. Het hart was niet te beoordelen. Aangezien er al sprake was van een niet met het leven verenigbare aandoening werd besloten om van echoscopisch vervolgonderzoek van het hart af te zien. Verder was er amper maagvulling en een toegenomen hoeveelheid vruchtwater. Voor de ouders werd een 3D-echo van het aangezicht gemaakt (zie figuur 1). Bij het gezonde kind werden geen aanwijzingen voor structurele afwijkingen gezien. Bij AD 28 + 6/7 weken meldde patiënte zich met contracties en verminderd leven van het gezonde kind. Bij lichamelijk onderzoek was inderdaad sprake van een



Figuur 1. 3D-echo van het aangezicht van het nog levende anencefale kind tijdens de zwangerschap.

contractiele uterus, en een half verstreken sacrale portio die voor een vingertop toegankelijk was. Bij cardiotocografie werden een normaal hartslagpatroon gezien bij het normale kind en evidente contracties. Bij echoscopisch onderzoek bleek dat er bij het anencefale kind sprake was van een polyhydramnion. De cervixlengte was 23 mm en er werd funneling gezien. Urine- en bloedonderzoek leverden normale uitslagen op. Patiënte werd opgenomen onder verdenking van dreigende vroeggeboorte en er werd gestart met tocolyse door middel van atosiban (Tractocile[®]) en er werd betamethason (Celestone chronodose[®]) toegediend ter bevordering van de foetale longrijping. Tijdens opname nam de cervixlengte af van 23 mm naar 9 mm. Hierop werd besloten tot overplaatsing naar een derdelijnscentrum. Daar werd het

polyhydramnion bij het anencefale kind ontlast door middel van trans-abdominale amniodrainage waarbij 2,1 liter helder vruchtwater afliep. Karyotypering van het vruchtwater was normaal (46XX). Aansluitend aan deze punctie trad onverwacht een intra-uteriene vruchtdood van het anencefale kind op. Bij de moeder leidde dit overlijden tot groot verdriet. Na amniodrainage namen de contracties af en kon patiënte spoedig weer poliklinisch worden vervolgd.

Bij AD 38 + 2/7 weken werd patiënte electief ingeleid middels amniotomie en oxytocine. Zij beviel vlot van een gezonde dochter van 2680 g (p10-16) met een goede start (apgarscore 9/10, pHa 7,21, BEa -6,3). Na vijf minuten werd tegelijk met de placenta een levenloze dochter van 380 g en een lengte van 23 cm geboren. Er was sprake van een ernstig gemacereerde foetus met anencefalie en spina bifida rachischisis (zie figuur 2 en 3). Bij obductie werd tevens een hartafwijking vastgesteld (monoventrikel met atresie van de aortaklep en afwijkende tricuspidalisklep).

Nog dezelfde dag ging de moeder met zeer tegenstrijdige gevoelens naar huis. De huisarts werd direct over de partus geïnformeerd en kwam regelmatig bij de ouders op bezoek. Bovendien werden de ouders de eerste zes weken post partum diverse malen op de polikliniek gezien om het beloop van de zwangerschap nogmaals te bespreken.

BESCHOUWING

Anencefalie is een letale aangeboren afwijking waarbij een groot deel van de hersenen niet is aangelegd.¹ Het ontstaat ten gevolge van een sluitingsdefect van het rostrale deel van de neurale buis. De incidentie is ongeveer 1 op 1000 geborenen. De afwijking kan vanaf een amenorroeduur van tien tot veertien weken worden vastgesteld met behulp van echografie.

De diagnose wordt gesteld door afwezigheid van de grote hersenen en schedelbeenderen. Vaak is er in het tweede en derde trimester sprake van een polyhydramnion in combinatie met afgenomen maagvulling als gevolg van verminderde foetale slikbewegingen.^{1,2}

De prevalentie van anencefalie bij tweelingzwangerschappen is hoger dan bij eenlingzwangerschappen, met name wanneer er sprake is van een monochoriale zwangerschap.³ Bij een tweelingzwangerschap met een anencefale foetus bestaat er voor de gezonde foetus een verhoogd risico op vroeggeboorte door het ontwikkelen van een polyhydramnion bij het anencefale kind. Afbreken van de gehele zwangerschap zal zelden een serieuze optie zijn, omdat in dit geval het gezonde kind ook altijd opgeofferd wordt. Niet alleen zal dit op grote bezwaren stuiten bij de aanstaande ouders, maar het is ook de vraag of deze ingreep ethisch verantwoord is. De resterende behandelingsopties zijn selectieve foeticide van het aangedane kind of volgen van een expectatief beleid met frequente (echoscopische) controle. Beide behandelingsopties zijn afhankelijk van de chorioniciteit. Het is dus zeer belangrijk om in het eerste trimester de chorioniciteit goed te documenteren.

Dichoriale diammiotische (DCDA-) tweelingzwangerschap

Selectieve foeticide vindt bij een dichoriale tweeling plaats door intracardiale of intrathoracale toediening van een KCl-oplossing¹ en is, indien uitgevoerd door een ervaren arts, geassocieerd met een onbedoeld zwangerschapsverlies van 7,1%.⁴ Er wordt geen verschil in zwangerschapsverlies waargenomen tussen selectieve foeticide in het tweede of derde trimester.⁴ Indien men een expectatief beleid nastreeft, kan men bij het optreden van een polyhydramnion eventueel alsnog amniodrainage of selectieve foeticide toepassen.

Een in 2006 verschenen overzichtsartikel beschrijft 44 DCDA-tweelingzwangerschappen met één anencefaal kind.⁵ Van de 35 patiënten bij wie een in opzet expectatief beleid werd gevolgd, trad bij twintig een polyhydramnion op bij een amenorroeduur van 25-31 weken. Vijf van deze patiënten kregen amniodrainage en bij twee patiënten werd alsnog gekozen voor selectieve foeticide. Alle gezonde kinderen werden levend geboren bij een mediane amenorroeduur van 36 weken (spreiding 28-39 weken). Bij de overige negen DCDA-zwangerschappen met één anencefaal



Figuur 2. Kind met anencefalie bij geboorte, bijna tien weken na intra-uterien overlijden.



Figuur 3. Spina bifida rachischisis en anencefalie bij geboorte, bijna tien weken na intra-uterien overlijden.

kind werd selectieve foeticide verricht bij een amenorroeduur van 12 tot 21 weken (mediaan 17 weken). In één casus trad een late miskraam op (amenorroeduur 21 weken). De overige acht zwangerschappen resulteerden in de geboorte van een gezond kind bij een amenorroeduur van 30-40 weken (figuur 4). Een recent systematisch overzichtsartikel toonde aan dat selectieve foeticide (n = 17) ten opzichte van een expectatief beleid (n = 41) gepaard ging met een statistisch significant langere zwangerschapsduur [38,0 (21,0-41,0) weken versus 34,9 (28,0-39,0) weken, p = 0,0002] en een hoger geboortegewicht van het gezonde kind [2922 (2480-3480) g versus 2474 (990-3402) g, p = 0,03].⁶ De overlevingskansen van het gezonde kind vertoonden echter geen verschil tussen beide behandelopties (94,1% versus 95,1%).

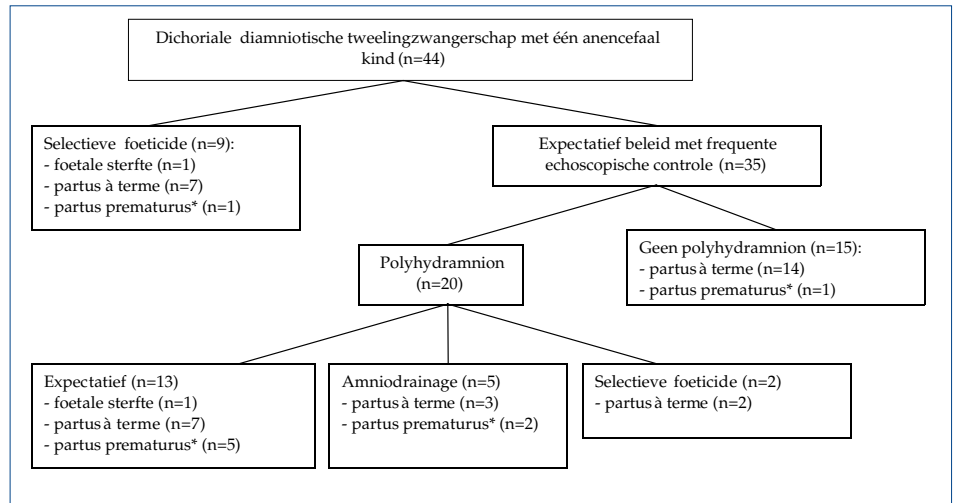
Monochoriale diammiotische (MCDA-) tweelingzwangerschap

Naast het risico op een partus prematurus door polyhydramnion, bestaat er na intra-uteriene sterfte van de aangedane foetus bij monochoriale tweelingzwangerschappen een

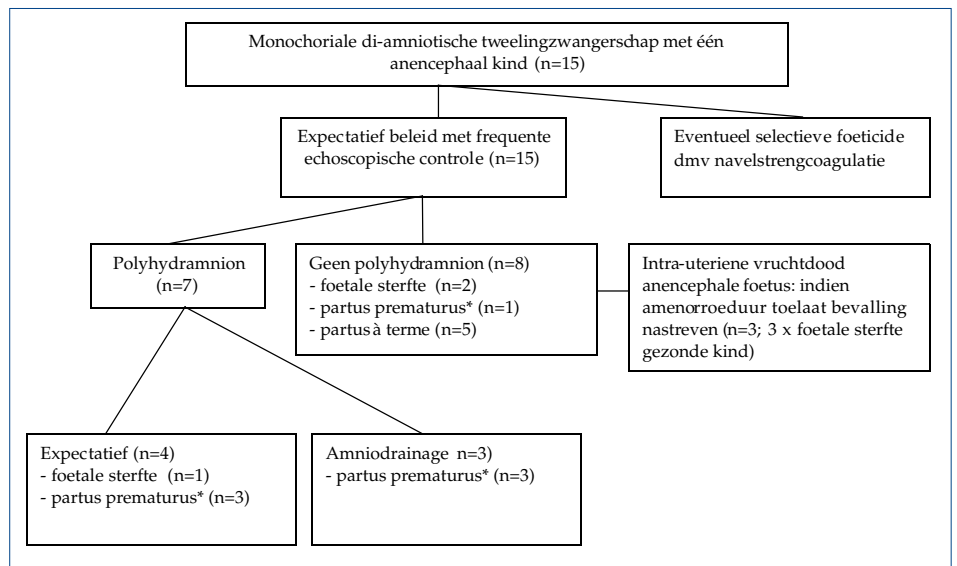
verhoogd risico op intra-uteriene sterfte of structurele beschadiging van het gezonde kind.⁵

Een mogelijke verklaring hiervoor is dat door de aanwezigheid van placentaire vaatanastomosen in een monochoriale placenta ten tijde van foetale nood of overlijden van de aangedane foetus sterke bloeddruk dalen bij de gezonde foetus kunnen plaatsvinden. Een andere theorie voor het ontstaan van structurele beschadigingen bij de tweede foetus is versleping via placentaire anastomosen van trombotisch materiaal afkomstig van het overleden kind, leidend tot infarcting van hersenen, nieren, lever en andere organen bij het overlevende kind.^{5,7} De behandelopties bij een monochoriale zwangerschap zijn dus beperkt. Conventionele selectieve foeticide met KCl-oplossing is niet mogelijk in verband met communicerende bloedvaten tussen de twee foetoplacentaire circulaties. Selectieve foeticide kan plaatsvinden door middel van navelstrengcoagulatie met een foetoscopisch geleide laser of echoscopisch geleide bipolaire tang. Het succespercentage van deze ingreep varieert van 79,2% tot 95,7% en geboorte vóór een amenorroe duur van 33 weken vindt plaats in 31-69% van de gevallen.^{1,5}

Een overzichtartikel beschrijft vijftien monochoriale diamniotische tweelingzwangerschappen met een aangedane foetus voor anencefalie, waarbij een expectatief beleid werd gevoerd.⁵ In zeven gevallen trad een polyhydramnion op, waarvoor bij drie patiënten een amniodrainage werd uitgevoerd. Bij drie patiënten trad er een intra-uteriene vruchtdood van de aangedane foetus op (amenorroe duur 20-32 weken), in al deze gevallen gevolgd door overlijden van de gezonde foetus. De twaalf overige gezonde kinderen werden geboren bij een amenorroe duur van 27-39 weken (figuur 5). Een recent systematisch overzichtartikel liet zien dat selectieve foeticide (n = 5) ten opzichte van een expectatief beleid (n = 23) gepaard ging met een statistisch significant hoger geboortegewicht van het gezonde kind [2711 (2035-3160) g versus 1667 (993-2260) g, p = 0,0001].⁶ Beide behandelopties vertoonden echter geen verschil in zwangerschapsduur [33,0 (18,0-39,0) weken versus 32,0 (20,0-39,0) weken] en



Figuur 4. Het gevoerde beleid bij DCDA-tweelingzwangerschap met één anencefaal kind en resultaten en uitkomsten voor het gezonde kind uit het overzichtartikel van Vandecruys et al.⁵ *: partus prematurus: partus voor AD 33 wk.



Figuur 5. Het gevoerde beleid bij MCDA-tweelingzwangerschap met één anencefaal kind en resultaten en uitkomsten voor het gezonde kind uit overzichtartikel van Vandecruys et al.⁵ *: partus prematurus: geboorte voor AD 33 weken.

in de overlevingskansen van het gezonde kind (80% versus 86,9%).

Monochoriale monoamniotische (MCMA)-tweelingzwangerschap
Een monoamniotische tweelingzwangerschap met een anencefale foetus is extreem zeldzaam (5/400 miljoen levendgeborenen).⁸ Mogelijk bestaat er een betere prognose voor het gezonde kind dan bij monochoriale diamniotische tweelingen door het ontbreken van een *intertwin* membraan, waardoor de normale foetus kan compenseren voor verminderde slikbewegingen van de anencefale foetus, zodat geen polyhydramnion ontstaat.⁸ Literatuur over selectieve foeticide bij monoamniotische zwanger-

schappen is zeer beperkt.

Selectieve foeticide door middel van navelstrengcoagulatie is een behandelingsmogelijkheid. Na occlusie van de navelstreng blijft er echter een risico op intra-uterien overlijden als gevolg van navelstrengversteking bestaan. Door na de occlusie een transsectie van de navelstreng uit te voeren kan het risico op foetale sterfte van het gezonde kind sterk worden gereduceerd. Drie beschreven monoamniotische zwangerschappen met een afwijkend kind waarbij occlusie en transsectie van de navelstreng plaatsvond, leidden tot de geboorte van een gezond kind bij AD 36-38 weken.⁹

Psychosociale aspecten

Een zeer belangrijk en misschien onderschat probleem bij een tweelingzwangerschap met een afwijkende of overleden foetus is de emotionele belasting voor de aanstaande ouders.

Het rouwproces na het verlies van een kind van een meerling is buitengewoon complex en tegenstrijdig: aan de ene kant is er de geboorte van een levend kind en aan de andere kant de dood van het andere. Omdat men zich na de geboorte volledig moet richten op het levende kind, vindt vaak een uitgesteld rouwproces plaats. Ouders voelen zich soms schuldig over hun gevoelens van verdriet.¹⁰

Aanbevolen wordt reeds tijdens de zwangerschap met de ouders te spreken over verwachtingen en gevoelens ten aanzien van het aankomende verlies van een van hun kinderen. Een verwijzing naar maatschappelijk werk of medisch psycholoog kan hierbij zinvol zijn.¹⁰ Het lijkt raadzaam bij de geboorte van een tweeling waarvan een kind al intra-uterien is overleden ruim aandacht aan dit overleden kind te schenken, door middel van het laten vasthouden van het kind door de ouders, het geven van een naam en het maken van foto's (eventueel te bewaren in het medisch dossier als ouders aanvankelijk geen foto's willen). Na een intra-uteriene vruchtdood vroeg in de zwangerschap kan een print van echoscopisch onderzoek een waardevol bezit zijn.^{11,12} Het tijdig maken van een 3D-echo van hun levende anencefale dochtertje werd door de ouders van onze tweeling zeer op prijs gesteld. Zij koesteren deze foto als een kostbaar bezit.

Bij ontslag uit het ziekenhuis dient de huisarts te worden ingelicht. Indien ouders hier behoefte aan hebben kan professionele hulpverlening (psycholoog of maatschappelijk werker) worden ingeschakeld. Bij de nacontroles is het belangrijk het

overleden kind niet te vergeten. Veel ouders vinden steun bij lotgenoten via gespreksgroepen of internet.^{10,12}

EPICRISE

Dames en heren, een tweelingzwangerschap met één gezond en één anencefaal kind is een zeldzame, maar complexe obstetrische casus. Het verdient aanbeveling om door te verwijzen naar een derdelijnscentrum waar de verschillende behandelingsopties uitgebreid moeten worden besproken. Deze hangen af van de chorioniciteit. Dit is eens te meer reden om de chorioniciteit bij iedere tweelingzwangerschap in het eerste trimester vast te stellen door middel van ultrageluidsonderzoek. In het geval van een dichoriale zwangerschap lijkt selectieve foeticide de voorkeur te verdienen boven een expectatief beleid, bij een monochoriale zwangerschap is dit minder duidelijk. De emotionele belasting voor de ouders moet niet worden onderschat.

Dankbetuiging

Dr. A. Franx, gynaecoloog/perinatoloog Sint Elisabeth Ziekenhuis Tilburg, gaf commentaar op eerdere versies van het manuscript.

Literatuur

1. Vugt JMG van, Stoutenbeek Ph, Emanuel MH, Wladimiroff JW. *Echoscopie in de verloskunde en gynaecologie*. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2005.
2. Cunningham FG, Leveno KJ, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wendstrom KD. *Williams Obstetrics*. McGraw-Hill Companies, 2005.
3. Sebire NJ, Sepulveda W, Hughes KS, Noble P, Nicolaides KH. *Management of twin pregnancies discordant for anencephaly*. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:216-9.
4. Evans MI, Goldberg JD, Horenstein J, et al. *Selective termination for structural, chromosomal, and*

mendelian anomalies: International experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:893-7.

5. Vandecruys H, Avgidou K, Suretus E, Flack N, Nicolaides KH. *Dilemmas in the management of twins discordant for anencephaly diagnosed at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:653-8.
6. Lust A, De Catte L, Lewi L, Deprest J, Loquet L, Devlieger R. *Monochorionic and dichorionic twin pregnancies discordant for fetal anencephaly: a systematic review of prenatal management options*. *Prenat Diagn* 2008;28:276-9.
7. Heteren CF van, Nijhuis JG, Semmekort BA, Merkus JMWM. *Discordante groei bij meerlingen: beleid afstemmen op chorioniciteit*. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1017-21.
8. Lim KI, Dy C, Pugash D, Williams KP. *Monoamniotic twins discordant for anencephaly managed conservatively with good outcomes: two case reports and a review of the literature*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:188-93.
9. Middeldorp JM, Klumper FJ, Oepkes D, Lopriore E, Kanhai HHH, Vandenbussche FP. *Selective fetocide in monoamniotic twin pregnancies by umbilical cord occlusion and transection*. *Fetal Diagn Ther* 2008;23:121-5.
10. Pector EA, Smith-Levin M. *Mourning and psychological issues in multiple birth loss*. *Semin Neonatal* 2002;7:247-56.
11. Geerinck-Vercammen CR, Duijvestijn MJM. *Rouwverwerking rond perinatale sterfte: een veelvormig en natuurlijk proces*. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:1231-4.
12. Geerinck-Vercammen CR, Werk L de, Smit P, Kanhai HHH. *Onverdraaglijk verdriet en uitbundige vreugde. Verdeelde gevoelens bij perinataal verlies van een meerlingkind*. *Medisch Contact* 2008;47:1966-7.

SAMENVATTING

Een tweelingzwangerschap met een anencephaal en een gezond kind is een zeldzame maar voor de obstetricus complexe casus. Afhankelijk van de chorioniciteit zijn er verschillende behandelingsmogelijkheden (afbreken van de gehele zwangerschap, selectieve foeticide of expectatief beleid met frequente (echoscopische) controle). Dit artikel beschrijft een casus met een dichoriale tweeling met een anencefaal kind en het gevoerde expectatieve beleid. Aan de hand van een aantal overzichtsartikelen worden de verschillende behandelingsmogelijkheden en de uitkomsten hiervan bij een tweelingzwangerschap discordant voor anencefalie besproken. Tevens wordt ingegaan op de psychologische belasting voor (aanstaande) ouders.

SUMMARY

Twin pregnancy discordant for anencephaly.

A twin pregnancy discordant for anencephaly presents a rare but complex obstetric case. We report a case of a dichorionic twin with one anencephalic fetus managed expectantly. Because of premature contractions due to polyhydramnion, amniodrainage was performed at a gestational age of 29+1/7 weeks. The abnormal fetus died at 29+3/7 weeks. The contractions stopped and after induction of labour the mother delivered of a healthy child at 38+2/7 weeks. The treatment options for twin pregnancy discordant for anencephaly (termination of the whole pregnancy, selective foeticide or expectant management with serial ultrasound examinations) depend on chorionicity. Therefore it is essential to determine the chorionicity at an early stage. This article gives an overview of management and outcome of all reported cases of twin pregnancies discordant for anencephaly. The psychological and

emotional aspects of this condition for the parents are considerable and deserve full attention.

KEYWORDS

twin pregnancy, anencephaly, management, ultrasound

TREFWOORDEN

tweelingzwangerschap, anencefalie, behandeling, echoscopie

GEMELDE (FINANCIËLE)

BELANGENVERSTRENGELING

Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Drs. Odette E. Rijsdijk
Old Hickoryplein 40 B
6224 AS Maastricht
Telefoon: 043-3625060/06-28545929
E-mail: odetterijsdijk@gmail.com

Puerperale koorts en buikpijn vanwege vena-ovaricatrombose: een zeldzame oorzaak

J.W. VAN DEN BRINK¹, M.J.N. WEINANS², S.J. MARESCH³ EN R.A.K. SAMLAL²

¹ Anios Gynaecologie & Obstetrie, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

² Gynaecoloog, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

³ Radioloog, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

INLEIDING

Een trombose van de vena ovarica (OVT) is een zeldzame oorzaak van puerperale koorts en buikpijn. Wij beschrijven een casus waarbij sprake is van persistente puerperale koorts en buikpijn ondanks antibioticagebruik. De koorts en buikpijn bleken te berusten op een trombose van de rechter vena ovarica. Deze diagnose werd gesteld na radiologisch onderzoek en de therapie bestond uit antibiotica en anticoagulantia.

CASUS

Mevrouw A, een 31-jarige gravida 4, para 0, werd bij een amenorroe duur van 39 3/7 weken overgenomen uit de eerste lijn vanwege pijnstillingsbehoefte durante partu. De prenatale controles waren ongestoord en patiënte was niet bekend

met trombo-embolische processen. Ter pijnstilling kreeg patiënte remifentanyl intraveneus toegediend. Vanwege niet-vorderende uitdrijving werd een secundaire sectio verricht. Tijdens de sectio werden geen afwijkingen gevonden aan de genitalia interna. Patiënte kreeg dagelijks 2850 EH fraxiparine als routinematige tromboseprofylaxe. Het postoperatieve beloop was ongestoord en moeder en kind verlieten de vierde dag postoperatief het ziekenhuis.

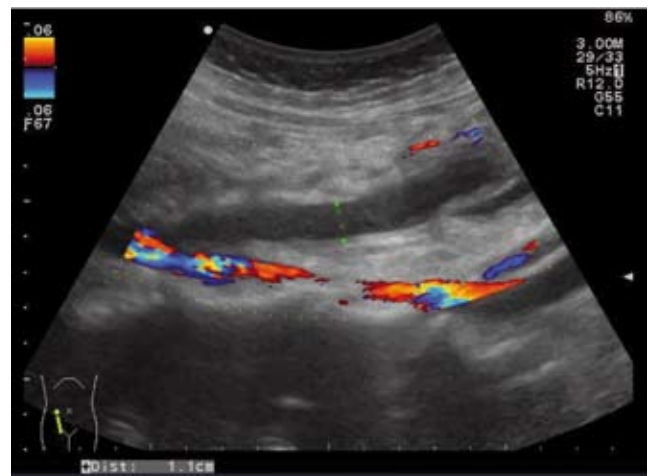
Op de elfde dag post partum presenteerde patiënte zich met koorts en buikpijn. Patiënte meldde geen andere klachten. Bij lichamelijk onderzoek werd een rectale temperatuur van 38,4 °C gemeten en een regulaire puls van 106 slagen/min. Bij het abdominale onderzoek was drukpijn aanwezig in de suprapubische regio. Verder lichamelijk

onderzoek leverde geen bijzonderheden op. Bij transvaginaal echografisch onderzoek van de uterus en adnexa werden geen bijzonderheden gevonden. Laboratoriumonderzoek toonde behalve leukocyten van $11,4 \times 10^9/l$, BSE 74 mm/u en een CRP van 109 mg/l geen andere afwijkingen. Kweken van urine, vagina en bloed werden afgenomen.

De werkd Diagnose was endometritis en er werd gestart met intraveneuze antibiotische therapie. Na drie dagen namen de klachten niet af en werd patiënte zieker. Ook de infectieparameters verbeterden niet. Er werd transabdominaal echografisch onderzoek van het abdomen verricht waarbij een trombose van de vena ovarica dextra werd vermoed (figuur 1). Een CT-scan toonde inderdaad een trombose die doorliep tot in de vena cava inferior (VCI) (figuur 2). Er werd gestart



Figuur 1a. Echografie abdomen: niet comprimeerbare echo-arme tubulaire structuur (pijl) reikende van de vena ovarica dextra tot in de vena cava inferior.



Figuur 1b. Bij kleuren-Doppler echografie is er geen flow detecteerbaar, passende bij een gedilateerde, getromboseerde vena ovarica dextra.



Figuur 2a. CT-scan tijdens intraveneuze contrasttoediening. 1: rechternier. 2: trombus in vena ovarica dextra (met wandaankleuring). 3: uterus.



Figuur 2b. CT-scan (coronale Multi Planar Reformation), waarop de trombus zichtbaar is (pijlen), zich uitbreidend vanuit de vena ovarica dextra tot in de vena cava inferior.

met fraxiparine 5700 EH tweemaal daags en patiënte werd tevens ingesteld op coumarinederivaten. De antibiotische therapie werd gecontinueerd. De klachten namen binnen 72 uur af en de temperatuur normaliseerde. Alle ingezette kweken bleken negatief. Uiteindelijk kon patiënte na zeven dagen in goede conditie worden ontslagen.

BESCHOUWING

Het optreden van een OVT na een partus is een relatief zeldzame gebeurtenis;^{1,2} het is voor het eerst beschreven in 1956 door Austin.³ De incidentie wordt geschat op 1:600-1:2000 partus (0,02-0,5%).¹ Het optreden van OVT ante partum is uiterst zeldzaam en wordt beschreven in een beperkt aantal case reports.^{4,5} Een OVT treedt veelal twee dagen post partum op en in 90% van de gevallen vóór de tiende dag post partum.⁶

Pathogenese

De pathogenese van OVT is te verklaren met de klassieke virchow-triade: intimaschade van bloedvaten, stase van de bloedstroom en een hypercoagulatieve status.⁷ Men veronderstelt dat infecties intimaschade van de bloedvaten kunnen veroorzaken. OVT is geassocieerd met uteriene infecties. Dunnihoo et al. beschrijven dat 67% van hun patiënten met een OVT tevens een endometritis had.¹

Hoewel er een duidelijke relatie tussen uteriene infecties en OVT bestaat, is een causaal verband nooit bewezen. Toch wordt aangenomen dat door de uitgebreide collateraalvorming tussen de vena ovarica dextra en de uterinen en vaginaal veneuze plexus er een retrograde bloedstroom in de vena ovarica dextra ontstaat waardoor micro-organismen vanuit de uterus kunnen opstijgen.^{7,8} In de vena ovarica sinistra is een antegrade bloedstroom, waardoor infectie en trombusvorming aan deze zijde veel minder vaak optreden.¹ Munsick et al. beschrijven groei van micro-organismen bij zes van de zeven chirurgisch verwijderde trombi uit de vena ovarica dextra.⁸ Stase van de bloedstroom ontstaat doordat in de graviditeit een fysiologisch driefvoudige toename is van de diameter van de vena ovarica dextra, waardoor de vaatkleppen insufficiënt raken.^{6,7} Direct post partum is er een daling van de bloedstroom in de vena ovarica en collabeert de vena ovarica, waarbij de insufficiënte vaatkleppen als bron kunnen dienen voor het ontstaan van trombose. De voorkeurslokalisatie van de trombose in de vena ovarica dextra wordt mede toegeschreven aan de uteriene dextrorotatie tijdens en direct na de graviditeit, waardoor compressie van de vena ovarica dextra optreedt.⁶ In circa 80% van de gevallen is de trombose in de vena

ovarica dextra gelokaliseerd, circa 6% in de vena ovarica sinistra en 14% bilateraal.¹

De graviditeit, maar met name het kraambed, is een fase van hypercoagulatie. Dit komt doordat er een toename is van stollingsfactoren I, II, VII, VIII, IX en X. Tevens is er een toegenomen trombocytengregatie. Direct post partum neemt de fibrinolytische activiteit af en daalt de proteïne-S-concentratie waardoor de kans op trombose nog groter wordt.

Klinische verschijnselen

OVT kan per toeval worden gediagnosticeerd wat leidt tot een mogelijke onderschatting van de prevalentie.^{4,6} In onze opleidingskliniek waar circa 2000 bevallingen per jaar plaatsvinden, zouden wij een- tot driemaal per jaar een OVT moeten zien. Echter deze aantallen worden in retrospectie niet gehaald. De klinische verschijnselen die het meeste voorkomen bij een OVT zijn: koorts (80%), buikpijn (66%) en een palpabele massa in de onderbuik (45%).⁶ Andere aspecifieke verschijnselen zijn: misselijkheid en braken, tachypnoe, tachycardie, hypotensie, ileus en aspecifieke rugpijn.⁷ Vanwege de diversiteit van de klinische verschijnselen bestaat de differentiaaldiagnose onder andere uit appendicitis, endometritis, torsio ovarii, tubo-ovarieel abces, hematoom in het ligamentum latum, pyelonefritis, invaginatie en

sepsis.^{4,6,9,10} De diversiteit van klinische verschijnselen kan ertoe leiden dat de diagnose OVT met vertraging wordt vastgesteld en zelfs kan resulteren in het verrichten van een proeflaparotomie.¹¹ Onze patiënte had koorts, buikpijn en later specifieke rugpijn zonder een palpabele massa in de onderbuik.

Complicaties

De complicaties die bij een OVT vrij frequent op kunnen treden, zijn: uitbreiding van trombusvorming (naar de VCI en renale vaten), pulmonale embolieën (13%) en ovariële infarcten/abcessen.^{6,7,11,12} Ileus wordt in ongeveer 25% van de gevallen beschreven.⁹ Sepsis en obstructie van de ureter zijn zeldzame complicaties.^{9,12} De mortaliteit van OVT is circa 5% en wordt voornamelijk gezien indien pulmonale embolieën of metastatische abcessen optreden.¹ In onze casus bleek de trombus uitgebreid te zijn naar de VCI. Er waren geen klinische aanwijzingen voor pulmonale embolieën.

Diagnostiek

Voor de komst van beeldvormende diagnostiek werd een OVT vastgesteld door middel van een laparotomie.^{1,13} Tegenwoordig beschikken men over niet-invasieve methoden zoals echografisch onderzoek, CT en MRI. Bij echografisch onderzoek wordt een niet-comprimeerbare, echoarme massa gezien en bij kleurendopplerechografie is er geen flow detecteerbaar in de vena ovarica (figuur 1). Het voordeel van echografisch onderzoek is dat het snel beschikbaar en goedkoop is en dat er geen gebruik wordt gemaakt van röntgenstraling. Het onderzoek kan belemmerd worden door gasvorming in de bovengelige darm, niet goed kunnen comprimeren bij postoperatieve patiënten en adipositas.

Op een CT-scan wordt de getromboseerde vena ovarica gezien als een structuur met centraal een lage densiteit en een versterkte aankleuring van de wand (figuur 2a). De aanwezigheid van een OVT kan inzichtelijker worden gemaakt door gebruik te maken van reconstructie-technieken (figuur 2b). Het nadeel van een CT is het gebruik van rönt-

genstraling en jodiumhoudende contrasttoediening.

Bij MRI is de getromboseerde vena ovarica te zien als een tubulaire massa met een verdikte wand.⁷ Een voordeel is dat bij dit onderzoek geen röntgenstraling wordt gebruikt. Echter, MRI is over het algemeen tijdrovend en kostbaar. Er zijn verscheidene studies gedaan naar de sensitiviteit en specificiteit van bovengenoemde onderzoeken. Kominiarek et al. geven een overzicht van twee studies waarbij de sensitiviteit en specificiteit van diagnostiek bij OVT zijn onderzocht.⁷ De sensitiviteit van kleurendopplerechografie, CT met contrast en MRI met angiografie kon oplopen tot respectievelijk 56%, 100% en 100% terwijl de specificiteit respectievelijk 99%, 99% en 100% was. In geval van een onduidelijk klinisch beeld met buikpijnklachten wordt in eerste instantie veelal gekozen voor echografisch onderzoek. Indien hierbij een OVT niet uit te sluiten is, zal nadere analyse door middel van CT of MRI moeten plaatsvinden. Meestal zal gekozen worden voor CT gezien de hoge sensitiviteit en specificiteit van dit onderzoek, het kostenaspect (in vergelijking met MRI) en de directe beschikbaarheid in de meeste ziekenhuizen.

Therapie

De behandeling van een OVT bestaat uit anticoagulantia ter voorkoming van trombusuitbreiding naar de VCI en het ontstaan van pulmonale embolieën. Voor de antistolling wordt veelal gestart met laagmoleculair heparine gedurende 7-10 dagen terwijl gelijktijdig wordt gestart met coumarinederivaten.⁴ De duur van de therapie verschilt in de literatuur van drie tot zes maanden. Mede door de zeldzaamheid van de aandoening zijn geen gecontroleerde studies gedaan naar de optimale therapie voor OVT wat betreft type en dosering anticoagulantia, waardoor het onduidelijk blijft wat de optimale therapie is.⁷ Bij tekenen van infectie dienen breed spectrum antibiotica toegevoegd te worden gedurende 7-10 dagen.⁴ Bij patiënten bij wie anticoagulantia onvoldoende effect geven, of een contra-indicatie

bestaat voor anticoagulantia, is plaatsing van een *retrievable* vena-cavafilter een optie ter preventie van pulmonale embolieën.⁶

Herhalingskans en preventie

In de literatuur zijn geen gegevens over het herhalingsrisico op een OVT te vinden. Echter, een OVT is te beschouwen als een diepe veneuze trombose welke een verhoogd herhalingsrisico heeft in een volgende zwangerschap. De herhalingskans op een OVT wordt mede bepaald door de aanwezigheid van trombofilie. Salomon et al. vonden bij 11 van de 22 patiënten met een OVT ten minste één hereditaire protrombotische predispositie.¹⁴ De American College of Obstetricians and Gynecologists adviseert nader onderzoek naar trombofilie in te zetten na het staken van behandeling met anticoagulantia. Conform de richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) dient bij aanwezigheid van trombofilie gedurende de zwangerschap en in het kraambed een hoge dosis laagmoleculair heparine te worden gegeven.¹⁵ Bij afwezigheid van trombofilie kan worden volstaan met een lage dosis laagmoleculair heparine uitsluitend in het kraambed. Aanvullend onderzoek naar trombofilie bij onze patiënte zal worden ingezet na het staken van de behandeling met coumarinederivaten.

CONCLUSIE

Indien een patiënte persisterende puerperale koorts en buikpijn heeft ondanks antibiotica, is aanvullend beeldvormend onderzoek aan te bevelen om een OVT uit te sluiten. Hierbij kan men gebruikmaken van echografie en/of CT. De behandeling van OVT bestaat uit anticoagulantia en het voortzetten van de antibiotische therapie. Na het staken van de behandeling met anticoagulantia is onderzoek naar trombofilie aangewezen. Bij een volgende graviditeit kan ter profylaxe de richtlijn 'Diep veneuze trombose, longembolie en zwangerschap' van de NVOG gevolgd worden.

Literatuur

1. Dunnihoo DR, Gallaspy JW, Wise RB, Otterson WN. Postpartum ovarian vein thrombophlebitis: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1991;46:415-27.
2. Hippach M, Meyberg R, Villena-Heinsen C, Mink D, Ertan AK, Schmidt W, et al. Postpartum ovarian vein thrombosis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000;27:24-6.
3. Austin OG. Massive thrombophlebitis of the ovarian veins; a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1956;72:428-9.
4. Simons GR, Piwnica-Worms DR, Goldhaber SZ. Ovarian vein thrombosis. *Am Heart J* 1993;126:641-7.
5. Catanzarite VA, Low RN, Wong DY. Ovarian vein thrombosis during cesarean section. A report of two cases. *J Reprod Med* 1997;42:315-8.
6. Klima DA, Snyder TE. Postpartum ovarian vein thrombosis. *Obstet Gynecol* 2008;111:431-5.
7. Kominiarek MA, Hibbard JU. Postpartum ovarian vein thrombosis: an update. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:337-42.
8. Munsick RA, Gillanders LA. A review of the syndrome of puerperal ovarian vein thrombophlebitis. *Obstet Gynecol Surv* 1981;36:57-66.
9. Al-toma A, Heggelman BG, Kramer MH. Postpartum ovarian vein thrombosis: report of a case and review of literature. *Neth J Med* 2003;61:334-6.
10. Sinha D, Yasmin H, Samra JS. Postpartum inferior vena cava and ovarian vein thrombosis—a case report and literature review. *J Obstet Gynaecol* 2005;25:312-3.
11. Govaerts I, Braude P, De PJ, Kirkpatrick C. Postpartum ovarian veins thrombophlebitis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;57:56-8.
12. Toland KC, Pelander WM, Mohr SJ. Postpartum ovarian vein thrombosis presenting as ureteral obstruction: a case report and review of the literature. *J Urol* 1993;149:1538-40.
13. Andre M, Delevaux I, Amoura Z, Corbi P, Courthaliac C, Aumaitre O, et al. Ovarian vein thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:183-6.
14. Salomon O, Apter S, Shaham D, Hiller N, Bar-Ziv J, Itzhak Y, et al. Risk factors associated with postpartum ovarian vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;82:1015-9.
15. Richtlijn NVOG nummer 51: Diep veneuze trombose, longembolie en zwangerschap (1.0), 2003.

SAMENVATTING

Een trombose van de vena ovarica (OVT) is een zeldzame oorzaak van puerperale koorts en buikpijn. Wij beschrijven een casus waarbij sprake is van een OVT na een ongecompliceerde sectio caesarea. Patiënte presenteerde zich elf dagen postoperatief met koorts en buikpijn, verdacht voor endometritis, waarvoor zij antibiotica kreeg. Ondanks antibiotische therapie werd patiënte zieker. Op de CT-scan werd een trombose van de vena ovarica dextra gezien, waarvoor patiënte anticoagulantia kreeg. Na het starten van antistolling, knapte patiënte snel op. OVT is een relatief zeldzame gebeurtenis na een partus met een incidentie van 0.05-0.2%. In 80% van de gevallen is de OVT in de vena ovarica dextra gelokaliseerd. De symptomen die het meeste voorkomen zijn: koorts (80%), buikpijn (66%) en een palpabele massa in de onderbuik (45%). De diagnose kan worden bevestigd met

een CT-scan. De behandeling bestaat uit antibiotica en anticoagulantia. In geval van puerperale koorts en buikpijn wat onvoldoende reageert op antibiotica, moet men bedacht zijn op een OVT.

SUMMARY

Postpartum fever and abdominal pain due to ovarian vein thrombosis: a rare cause

We present a case of a postpartum ovarian vein thrombosis (OVT) after an uncomplicated caesarean delivery. Eleven days postoperative the patient was readmitted and treated with antibiotics because of a suspected endometritis. However, her clinical condition did not improve. CT scan showed a right ovarian vein thrombosis and anticoagulation was administered. The patient recovered completely. Ovarian vein thrombosis is a rare complication of pregnancy with an incidence of 0.05-0.2% and 90% of

the cases involve the right ovarian vein. The symptoms are fever (80%), abdominal pain (66%) and palpable abdominal mass (46%). The diagnosis is confirmed by CT imaging. The treatment consists of antibiotics and anticoagulation.

In case of postpartum fever and abdominal pain unresponsive to antibiotic treatment an OVT should be considered.

TREFWOORDEN

Kraambled, vena ovarica, trombose

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING
Geen

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. R.A.K. Samlal
Willy Brandtlaan 10
6716 RP Ede
Telefoon: 0318-435175
E-mail: samlalr@zgv.nl

Prenatale microarray's: de toekomst van de prenatale diagnostiek?

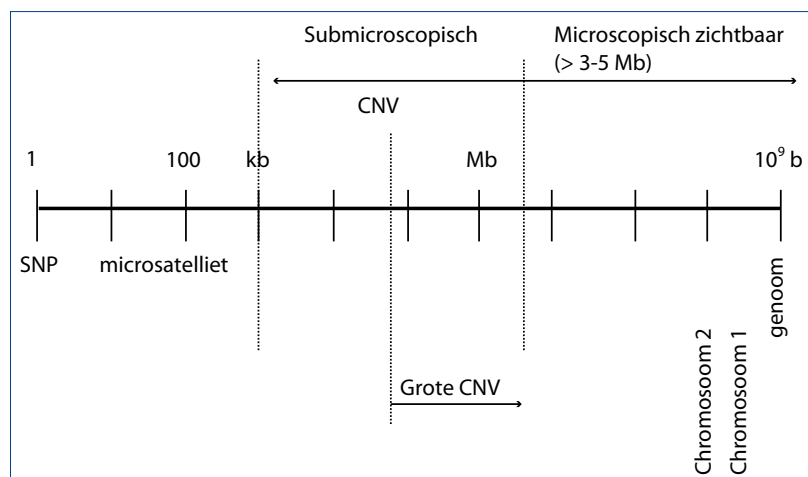
E.M.A. BOORMANS

Aios, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, AMC, Amsterdam/Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp

Karyotypering wordt sinds het begin van de jaren zeventig toegepast in de prenatale diagnostiek en is de 'gouden standaard' voor de detectie van numerieke en structurele foetale chromosoomafwijkingen. De diagnostische accuratesse van het karyogram is 99,4%-99,9%.¹⁻³ Karyotypering is een arbeidsintensieve methode met een wachttijd van 10-21 dagen; de kosten zijn hoog en chromosoomafwijkingen kleiner dan ongeveer 5-10 miljoen basenparen (submicroscopische afwijkingen) worden niet gedetecteerd (zie figuur 1).⁴

Sinds 1990 hebben moleculaire technieken hun intrede gedaan binnen de prenatale diagnostiek. Moleculaire technieken zoals MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*), QF-PCR (*quantitative fluorescent polymerase chain reaction*) en FISH (fluorescentie-in-situhybridisatie) maken gebruik van bekende DNA-fragmenten van specifieke chromosomen. Ze worden toegepast voor snelle aneuploidiedetectie van chromosoom 21, 13, 18, X en Y of gerichte detectie van submicroscopische chromosoomafwijkingen (bijvoorbeeld 22q11-deletie). Deze technieken leveren binnen een paar dagen een resultaat.^{1,5,6} MLPA en QF-PCR zijn goedkoper dan karyotypering.^{5,6}

Recent is het hele menselijke genoom in kaart gebracht en met deze kennis gaan ontwikkelingen in de moleculaire diagnostiek zeer snel. Een techniek die al veel in postnataal en kankeronderzoek wordt gebruikt, is de microarray (MA). In potentie is de techniek geschikt voor snelle detectie van structurele, numerieke en submicroscopische chromosoomafwijkingen. De techniek heeft weinig DNA nodig, kan direct worden uitgevoerd op ongekweekte cellen en de techniek is geschikt voor automatisering,



Figuur 1. De ordening en grootte van submicroscopische en microscopische afwijkingen.

CNV: Copy Number Variant; SNP: Single Nucleotide Polymorphism; Kb: Kilobase Mb: Megabase

waardoor kostenbesparing mogelijk lijkt. Deze voordelen maken het aannemelijk dat de techniek ook prenataal toegepast zal worden. Toch is de prenatale diagnostiek een ander vakgebied dan postnatale en tumorgenetica. Het gaat bij prenatale diagnostiek om een diagnose in utero, waarbij klinische symptomen nog geen rol spelen. Bovendien spelen bij prenatale diagnostiek unieke diagnostische problemen mee zoals maternale celcontaminatie, of placentair mozaïcisme. Het grootste nadeel van de MA is dat de techniek afwijkingen detecteert waarvan de klinische relevantie (nog) onbekend is. De detectie van chromosoomafwijkingen met onzekere gevolgen voor het kind zorgen voor lastige counselinggesprekken, angst en emotionele dilemma's bij ouders die op onzekere gronden moeten beslissen of zij de zwangerschap willen voortzetten.⁷ Voordat de MA wordt toegepast als diagnostisch middel in de routine prenatale diagnostiek, is een klinische evaluatie noodzakelijk. In de Verenigde Staten loopt op dit moment een klinische evaluatie-

studie van de MA. Met behulp van een stipendium van de Oranjekliniek, een cultuurfondsbeurs en een Jo Kolk Studiebeurs kreeg ik de mogelijkheid om drie maanden aan Columbia University Medical Center mee te werken aan de klinische studie. Hieronder volgt een verslag van de techniek, de achtergronden en de studieopzet.

HOE WERKT DE TECHNIEK?

De microarraytechniek maakt gebruik van een DNA-chip (figuur 2). Op de chip worden DNA-fragmenten, waarvan de plaats op het chromosoom be-



Figuur 2. De DNA-chip.

kend is, op glas of plastic geprint met behulp van een laserprinter. Hoeveel DNA-fragmenten worden geanalyseerd, wisselt per chip. In de studie worden DNA-chips gebruikt met 44.000 of 1.800.000 DNA-fragmenten. Aan de chip wordt het DNA van een patiënt, voorzien van een groen fluoresceerend label, en het DNA van een gezonde controlepersoon, voorzien van een rood fluoresceerend label, toegevoegd (figuur 3). Bij prenatale diagnostiek is het DNA van de patiënt afkomstig uit foetale cellen in vruchtwater of vlokken. Het DNA van patiënt en controlepersoon bindt zich aan de corresponderende stukken DNA op de DNA-chip (de hybridisatiestap). Door het meten van de fluorescentie-intensiteit is te bepalen welke DNA-stukken zijn gehybridiseerd en in welke mate. Als de patiënt een tekort heeft in een regio (bijvoorbeeld 22q11-deletie) die op de chip aanwezig is, dan zal het signaal relatief rood zijn. Als de patiënt een teveel heeft (bijvoorbeeld een trisomie), dan zal het signaal relatief groen zijn (zie figuur 3). Sommige DNA-chips zijn zo gemaakt dat ze alleen hybridiseren met DNA van de patiënt en vervolgens worden de signaalintensiteiten vergeleken met referentiewaarden van een gezonde populatie. Met behulp van software worden de verschillen in fluorescentie geanalyseerd en omgezet naar een logaritmische schaal en uitgezet in een grafiek. Op de X-as staat de positie van het DNA-fragment per chromosoom. Op de Y-as staat de hybridisatieratio, als log₂-schaal. De waarde rond 0 is gelijk aan een normale hoeveelheid DNA (twee kopieën), bij > 0 is er een duplicatie en bij < 0 is er een deletie (zie figuur 3).

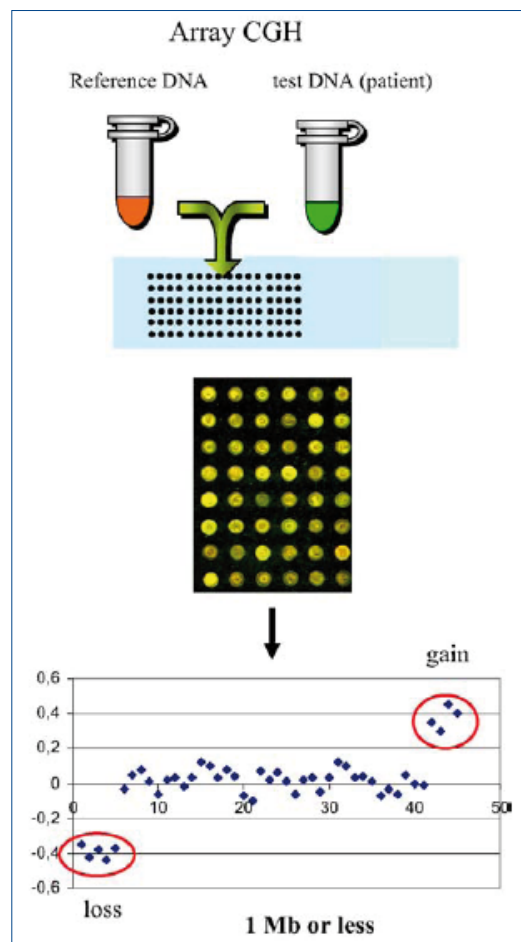
WAT IS ER BEKEND OVER MICROARRAY'S IN DE PRENATALE DIAGNOSTIEK?

Er is één prospectieve studie gedaan naar de diagnostische nauwkeurigheid van de MA op foetaal DNA uit 98 vruchtwater- en vlokentesten.⁸ De diagnostische nauwkeurigheid van de MA kwam overeen met die van het karyogram voor microscopische afwijkingen (zie figuur 1). Wat betreft de submicroscopische afwijkingen liet de MA 30 (31%)

keer een toe- of afname aan DNA-fragmenten zien, waarvan bekend is dat deze variaties binnen de normale populatie aanwezig zijn: de zogenaamde *benigne copy number variants*. Negen keer (9%) werden DNA-afwijkingen gezien die ook bij een van de ouders voorkwamen. Twee keer (2%) was het bloed van (een van beide) ouders niet beschikbaar, maar bleek de afwijking in de literatuur niet pathologisch. Eén keer (1%) was er sprake van een de-novo-duplicatie, die – nadat het kind was overleden aan de gevolgen van pentalogie van Cantrell – postnataal niet kon worden bevestigd. De auteurs concludeerden dat de MA een betrouwbare techniek was voor de detectie van microscopische en submicroscopische afwijkingen. De toegevoegde waarde van de MA in plaats van, of als extra test naast het karyogram werd in deze kleine, ongeselecteerde populatie niet aangetoond. In een andere studie bestudeerden de detectiecapaciteit van de MA op 49 afgebroken zwangerschappen of IUVD-materiaal, nadat bij echoscopisch onderzoek drie of meer afwijkingen waren vastgesteld. Het karyogram liet echter geen afwijkingen zien.⁹ De MA detecteerde acht submicroscopische afwijkingen (16%), waarvan er bij vier een causaal verband was met het fenotype en bij de andere vier één van de ouders de afwijking ook bleek te hebben. Bij deze geselecteerde populatie bleek de MA van toegevoegde waarde omdat de referentietest niet in staat is om de submicroscopische afwijkingen te detecteren.

WAT WAS DE RATIONALE VOOR EEN GROTE PROSPECTIEVE STUDIE?

De de novo ontstane submicroscopische afwijkingen met onbekende klinische relevantie zullen meestal *benigne copy number variants* zijn. Het gevaar is dat deze onjuist geïnterpreteerd kunnen worden als klinisch relevante afwijkingen. Dit leidt tot ingewikkelde counselling, aanvullende diagnostiek en misschien zelfs onnodige zwangerschapsafbrekingen.⁷ Daarom is het van belang om de prenatale MA zo te maken dat zo veel mogelijk klinisch relevante DNA-afwijkingen worden gedetecte-



Figuur 3. Schematische werking van een microarray.

teerd met zo min mogelijk onzekere of incorrecte resultaten. De MA dient, voordat de techniek toegepast kan worden in de routine patiëntenzorg, klinisch geëvalueerd te worden op een groot aantal zwangeren, zodat de diagnostische nauwkeurigheid van de MA ten opzichte van karyotypering bekend wordt en we een MA kunnen ontwikkelen die zo min mogelijk onzekere bevindingen oplevert.

DE MA-STUDIE

In 2008 zijn vier centra in de Verenigde Staten begonnen met de klinische evaluatie van MA in de prenatale diagnostiek (Baylor, Columbia, Signature, Emory). De onderzoeksvragen zijn:

- Wat is de sensitiviteit en specificiteit van de MA voor de detectie van trisomie 21, 13, 18 en geslachtschromosomale afwijkingen in verband met karyotypering?
- Welke chromosoomafwijkingen worden gedetecteerd door de MA die met karyotypering niet kunnen worden gedetecteerd?
- Voor welke indicaties (bijvoor-

Inclusion Criteria - Selected Cohort

- Ultrasound detection of one or more pre-specified fetal structural or growth anomaly (see below), or structural anomalies in two or more organ systems, confirmed in the pre-procedure ultrasound
- Unexplained fetal growth restriction, defined as estimated fetal weight less than the 5th percentile (not accounted for by maternal disease)
- Ventriculomegaly/hydrocephaly
- Structural abnormality of posterior fossa
 - Dandy Walker syndrome or variant
 - Cerebellar hypoplasia
- Agenesis of the corpus collosum
- Holoprosencephaly
- Abnormality of cortical gyri (e.g. lissencephaly)
- Myelomeningocele
- Other CNS structural anomaly
- Structural cardiac abnormality
- Cleft lip and/or palate
- Congenital diaphragmatic hernia
- Absence of stomach/TE fistula
- Situs inversus or dextrocardia
- Omphalocele
- Ambiguous genitalia
- Hydronephrosis with renal pelvic anterior posterior diameter > 7 mm
- Polycystic kidneys, multicystic dysplastic kidneys
- Megacystis including posterior urethral valves
- Skeletal dysplasia
- Arthrogryposis
- Bilateral club foot
- Abnormal nuchal measurements (include cystic hygroma)
 - Translucency ≥ 3.5 mm at 10-14 weeks
 - Nuchal fold ≥ 6.0 mm at 15-22 weeks
- Hydrops fetalis of unknown etiology.

Exclusion Criteria: Group 2 - Selected Cohort

1. Hydrops fetalis secondary to documented hematologic or infectious etiology as the only anomaly
2. Fetal growth restriction as the only anomaly in women with any of the following disorders known to alter fetal growth:
 - Chronic hypertension
 - Pre-gestational diabetes: class F-R
 - Systemic lupus
 - Regular smoking during pregnancy
 - Thrombophilia (not including MTHFR or factor V Leiden heterozygotes)
 - Clinically diagnosed preeclampsia.

Tabel 1. Inclusie- en exclusiecriteria van zwangeren met echoafwijkingen.

beeld echoafwijkingen, intra-uteriene groeivertraging, maternale leeftijd) is de toepassing van MA geschikt?

Als secundaire uitkomstmaten worden het aantal mislukte MAs, de rapportagetijd, de kosten en patiëntenpreferenties gemeten.

Twee groepen patiënten (met eenlingzwangerschappen) komen in aanmerking voor deelname aan de studie.

A) een opeenvolgend cohort bestaande uit 1750 vrouwen die prenatale diagnostiek ondergaan op basis van 1) hun leeftijd 2) verhoogd risico na prenatale screening, 3) een

eerder kind met een chromosoomafwijking, 4) een ouder met een chromosoomafwijking; B) een geselecteerd cohort met 2250 vrouwen met echoafwijkingen (zie tabel 1 voor specifieke echoscopische in- en exclusiecriteria).

Exclusiecriteria zijn: geen *informed consent*, geen bloed beschikbaar van een van beide ouders, te weinig materiaal voor de MA, deelname aan de studie in een eerdere zwangerschap.

Alle monsters (vruchtwater vanaf 10 ml en vlokken vanaf 5 mg) worden verzameld in een coördinerend laboratorium (Genzyme

Genetics Cytogenetics Laboratory). Daar wordt het materiaal verdeeld, zodat op alle monsters zowel karyotypering als de MA uitgevoerd kan worden. Het coördinerende laboratorium doet alle karyotyperingen. Alle MA's worden in de vier andere centra gedaan, waardoor blinding gegarandeerd is. Op alle monsters wordt zowel een MA op direct materiaal gedaan, als een MA op gekweekte cellen. Alle data wordt verzameld in een online CRF en gecoördineerd vanuit een onafhankelijk centrum in Washington. Alle benodigdheden voor de MA worden geleverd door de producenten.

WELKE AFWIJINGEN WORDEN GEDETECTEERD?

In de studie worden twee verschillende platforms gebruikt (Affymetrix en Agilent), één met 1.800.000 en één met 44.000 probes. Omdat de MA zo veel DNA afwijkingen kan detecteren, is het belangrijker om van tevoren af te spreken welke DNA-afwijkingen gedetecteerd moeten worden. In de studie zijn *targets* of 'kritische regionen' opgesteld, waaronder aneuploidieën en deleties en duplicaties van telomeren, waarbij de klinische relevantie zeker is. In tabel 2 staat een overzicht van deze regionen (aneuploidieën staan hier niet genoemd).

Een MA-afwijking is gedefinieerd als:

1. er een deletie of duplicatie is van één van de kritische regionen;
2. er een deletie of duplicatie is groter is dan 1 Mb, die niet in de kritische regionen valt.

Deze afwijkingen worden gerapporteerd aan ouders, nadat de MA-bevindingen zijn bevestigd door FISH, MLPA (submicroscopisch), of karyotypering (microscopisch). In geval van afwijkingen die niet voldoen aan de definitie van een MA-afwijking, maar waarbij de stuurgroep van mening is dat de bevinding relevant is voor de ouders, beslist een onafhankelijke ethische commissie of de afwijkingen worden gerapporteerd aan de aanstaande ouders.

Eind 2013 worden de resultaten van de MA-studie verwacht.

| | |
|--|---|
| Deletion 1p36.21 | Aniridia |
| Deletion 1p36.22 | Beckwith-Wiedeman |
| Deletion 1p36.23 | Jacobsen |
| Deletion 1p36.32 | Leukodystrophy |
| Deletion 1p36.33 | Potocki-Shaffer |
| Albright hereditary osteodystrophy-like syndrome/Brachydactyly/MR | Subtelomeric |
| Feingold-2p24.3 | WAGR, Wilms tumor |
| Holoprosencephaly 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9 | Noonan |
| Nephronophthisis/Joubert syndrome 4 | Retinoblastoma |
| Synpolydactyly/Syndactyly II// Split hand foot malformation 5 (SHFM 5) | Diaphragmatic hernia |
| Blepharophimosis | PWS/AS |
| Dandy-Walker syndrome | Polycystic kidney disease/Tuberous sclerosis 2 |
| Split food/split hand | Rubinstein-Taybi |
| Split food/split hand 4 | 17q21.31 microdeletion |
| 4p16.3-Wolf-Hirschhorn | Campomelic dysplasia |
| Rieger- 4q25 | CMT1A |
| 5p Sub-Telomere (Cri-du-chat) | Miller-Dieker |
| Cornelia de Lange | Neurofibromatosis 1/MR |
| Cri-du-chat | Smith-Magenis |
| Familial adenomatous polyposis (FAP)/Gardner/MR | Alagille |
| Sotos | Holoprosencephaly 1, TMEM1 |
| Cleidocranial dysplasia | 22q Sub-Telomere (22q13.3 deletion synd) |
| Prader-Willi-like phenotype | Cat eye syndrome |
| Greig | DGS |
| Holoprosencephaly 3 | Neurofibromatosis 2, 3 |
| Saethre Chotzen | AHC/DSS |
| Split hand/foot | Autism |
| Williams-Beuren | Bruton agammaglobulinemia tyrosine kinase |
| 8p del/dup | DMD |
| Branchiootorenal (BOR)/Melnick-Fraser/Oto-facio-cervical (OFC) | fra(X) |
| CHARGE | Glycerol kinase deficiency |
| Langer-Giedion | Kallmann |
| TRPS1, Langer Giedion | Leri-Weill dyschondrosteosis |
| Gorlin syndrome/Holoprosencephaly 7 | Microphthalmia with linear skin defects |
| Nail-Patella | Pelizaeus-Merzbacher, PMD |
| DiGeorge2 | Rett |
| Hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal disease, HDR | STS |
| Split food split hand 3 | X-linked heterotaxy |
| 11q Sub-Telomere (Jacobsen) | X-linked mental retardation with isolated growth hormone deficiency |
| | X-lissencephaly |
| | AZFa |
| | AZFb |

Tabel 2. Kritische regionen gedefinieerd in de MA-studie.

DISCUSSIE

In de 3 maanden dat ik mee mocht doen aan de MA-study zijn mij een aantal dingen opgevallen. De samenwerking van verschillende centra in zo'n groot land was indrukwekkend. In de wekelijkse *conference calls* werden problemen in de studie, voortgang en ideeën voor vervolgonderzoek besproken. De onafhankelijke datamonitoringcommissie en de raadgevende ethische commissie maakten de studieorganisatie zeer professioneel. De onderzoekers geloven zeer in de klinische toepasbaarheid van de

MA. De MA wordt ook *molecular karyotyping* genoemd en gezien als een geschikte vervanger van het karyogram, maar de MA kan geen gebalanceerde chromosoomafwijkingen aantonen en het is onduidelijk of de MA laaggradige mozaïeken detecteert. Hoewel men in de nabije toekomst gelooft in een goedkope techniek, is de MA nu nog duur (circa \$ 475 per chip plus de aanschaf van kostbare benodigde apparatuur en kleurstoffen). De ontwikkelingen gaan snel. Affymetrix wil binnenkort een nieuw 'platform', speciaal voor prenatale diagnostiek introduceren,

waarbij een MA binnen één dag kan worden afgerond. Vooral bij echoscopische afwijkingen gedetecteerd vanaf 20 weken, is snelle diagnostiek wenselijk, zodat ouders meer tijd hebben om te beslissen of zij doorgaan met de zwangerschap. Overigens is het zo dat het karyogram in de VS binnen tien dagen bekend is en in Nederland karyotypering gemiddeld achttien dagen in beslag neemt. Het is daarom niet ondenkbaar dat het doen van een MA in Nederland ook meer tijd kost.

Het is goed dat de studie evalueert voor welke indicaties de MA een geschikt diagnostisch middel is. Een zwangere die vanwege haar leeftijd prenatale diagnostiek laat doen heeft een lagere voorafkans op een chromosoomafwijking dan een zwangere bij wie een nekplooi-meting van meer dan 3.5 mm is vastgesteld. De uitkomsten van de MA-studie kunnen helpen bij het vormen van het toekomstig beleid binnen de prenatale diagnostiek. In de studie zijn zeer strikte criteria opgesteld wanneer een MA afwijkend is en wanneer een afwijking aan de ouders wordt teruggekoppeld. Degene die de MA-resultaten interpreteert, ziet in de output echter veel meer. Tijdens mijn stage kwam het voor dat de cytogeneticus een deletie van 700 kb geassocieerd met mannelijke infertiliteit zou willen rapporteren aan de ouders. De medische zorg en mentaliteit in de VS is anders dan de zorg in ons land. De claimcultuur speelt in de Amerikaanse zorg een grote rol. Het is daarom niet ondenkbaar dat, als de MA in de toekomst klinisch wordt toegepast in de routine prenatale diagnostiek, afwijkingen van onzekere klinische relevantie of met milde klinische relevantie wel worden gerapporteerd aan ouders. Deze bevindingen kunnen leiden tot zeer lastige counseling, angst en ethische dilemma's over het al dan niet afbreken van de zwangerschap. Het is de vraag of meer informatie beter is of juist schade toebrengt. De moleculaire technieken hebben voor veranderingen gezorgd in de prenatale diagnostiek. Ook als in de toekomst non-invasieve diagnostiek beschikbaar wordt, zullen de verschillende moleculaire technieken toepasbaar zijn op het foetale

DNA. Het is aannemelijk dat meer vrouwen gebruik zullen maken van non-invasieve dan van invasieve diagnostiek, omdat het miskraamrisico van de ingreep achterwege blijft. Het debat over welke afwijkingen gedetecteerd moeten worden binnen de prenatale diagnostiek, over het doel van prenatale diagnostiek en over individuele keuze is daarom van groot belang en dient nu gevoerd te worden.

Literatuur

1. Tepperberg J, Pettenati MJ, Rao PN, et al. Prenatal diagnosis using interphase fluorescence in situ hybridization (FISH): 2-year multi-center retrospective study and review of the literature. *Pren Diagn* 2001;21:293-301.
2. NICHD. Midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis. Safety and accuracy. *JAMA* 1976;236:471-6.
3. Golbus MS, Loughman WD, Epstein CJ, Halbasch G, Stephens JD, Hall BD. Prenatal genetic diagnosis in 3000 amniocentesis. *N Eng J Med* 1979;300:157-63.
4. Hulten MA DS, Pertl B. Rapid and simple prenatal diagnosis of common chromosome disorders: advantages and disadvantages of the molecular methods FISH and QF-PCR. *Reproduction* 2003;126:279-97.
5. Grimshaw GM, Szczepure A, Hulten M, et al. Evaluation of molecular tests for prenatal diagnosis of chromosome abnormalities. *Health Technol Assess* 2003;7:1-146.
6. Gerdes T, Kirchhoff M, Lind AM, Vestergaard Larsen G, Kjaergaard S. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) in prenatal diagnosis- experience of a large series of rapid testing for aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. *Pren Diagn* 2008;28:1119-25.
7. Zwieten MCB van, Willems DL, Litjens LL, Schuring-Blom HG, Leschot N. How unexpected are unexpected findings in prenatal cytogenetic diagnosis? A literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;120:15-20.
8. Sahoo T, Cheung SW, Ward P, Darilek S, Patel A, Gaudio D del, et al. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities using array-based comparative genomic hybridization. *Genet Med* 2006;8:719-27.
9. Caignec C le, Boceno M, Saugier-Weber P. Detection of genomic imbalances by array based comparative genomic hybridisation in fetuses with multiple malformations. *J Med Genet* 2005;42:121-8.

SAMENVATTING

Karyotypering is de gouden standaard binnen de prenatale diagnostiek voor de microscopische detectie van microscopische foetale structurele en numerieke chromosoomafwijkingen. De microarray is een moleculaire techniek die in preklinisch onderzoek geschikt leek om op ongekweekte cellen microscopische en submicroscopische afwijkingen te detecteren. Voordat de microarray toegepast kan worden in de routine prenatale diagnostiek is een klinische evaluatie nodig, zodat de detectiecapaciteit van de microarray kan worden vastgesteld en om te bepalen voor welke patiëntenpopulatie de techniek geschikt is. In dit artikel wordt de microarraytechniek beschreven en wordt de opzet en rationale van een lopende prospectieve cohort studie in de Verenigde Staten uiteengezet.

TREFWOORDEN

prenatale diagnostiek, microarray, karyotypering, moleculaire genetica, sensitiviteit, specificiteit

SUMMARY

Currently, chorionic villus and amniotic fluid samples are routinely analyzed by conventional cytogenetics for the prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in the fetus. With the development of array-based copy number (micro array) analysis and its growing use for analysis of postnatal samples, the next step will be to evaluate the use of this technology in routine prenatal diagnosis to assess the detection capacity of micro array in comparison with conventional cytogenetic diagnosis. In this manuscript the basics of the micro array technique are described, as well as the design of an ongoing prospective cohort study.

KEYWORDS

prenatal diagnosis, micro array, karyotyping, molecular genetics, sensitivity, specificity

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Deze publicatie werd mede mogelijk gemaakt door een stipendium van de Stichting Oranjekliniek, een cultuurfondsbeurs van Het Prins Bernhard Cultuurfonds en een studiebeurs van de Stichting Jo Kolk Studiefonds.

CORRESPONDENTIEADRES

Mw. drs. E. Boormans
Afdeling Verloskunde en Gynaecologie
Sparnepoort 1
2134 TM Hoofddorp
E-mail: e.m.boormans@amc.nl

PAULINE OTTERVANGER EN WILMA SMIT

Menoblues, handboek voor de overgang

H. VAN DER SLIKKE

Voorzitter werkgroep Menopauze

“Dit boek is geschreven voor alle vrouwen van veertig jaar en ouder” luidt de eerste zin van de inleiding van het boek *Menoblues*, geschreven en geredigeerd door onze collega’s Pauline Ottervanger en Wilma Smit. En er komen méér collegae om de hoek kijken, onder wie de eerste vrouwelijke voorzitter van de NVOG. Alsof dat nog niet genoeg is, vertelt een aantal in wijdere kring bekende vrouwen hun ervaringen met de overgang. Dit op grote schaal ‘uit de kast komen’ van publiekelijk bekende ervaringsdeskundigen is ongetwijfeld één van de aantrekkelijkheden van het boek. Publicitair uitstekend gezien! Verwacht echter geen spectaculaire onthullingen: het zijn stuk voor stuk belevingen en zorgen zoals onze patiënten ze in de spreekkamer ook dagelijks met ons delen. Sommige levendig weergegeven, andere kabbelend verteld. Maar dat is voor die middelbare vrouwen die niet het voorrecht hebben dagelijks spreekuur te mogen doen juist de attractie die van dit boek uitgaat. En misschien voor hun mannen een gelegenheid kennis te nemen van hetgeen hun vrouw doormaakt bij monde van een aantal ‘alfa-vrouwen’.

Maar waarom nog een boek toegevoegd aan de reeds grote

stapel voorlichtende literatuur over het climacterium? Dit boek is niet het zoveelste boek over hoe-om-te-gaan-met-je-opvliegers want de ondertitel luidt *Handboek voor vrouwen in de overgang*. Dit suggereert een zekere mate van compleetheid.

Hebben we ons eenmaal laten verleiden het boek open te slaan, maakt het de beloftes dan ook waar? Die vraag kan bevestigend beantwoord worden. Er is sprake van een uitgebreid scala aan nuttige onderwerpen, gedoseerd en overzichtelijk uiteengezet: opvliegers, blaasproblemen, klachten van ‘het onderkantje’, botontkalking, hart & vaten en ook de behandeling die daarbij past. Gelukkig blijken de auteurs hun stof goed te beheersen: met betrekking tot hormonale therapie worden de meest actuele inzichten met ons gedeeld: “Recente onderzoeken leveren geruststellende resultaten op wanneer oestrogenen niet langer dan vijf jaar gebruikt worden”. Ook de huisarts die aan het woord komt noemt wel de NHG-standaard maar adviseert gelukkig niet te stoppen met HT na een half jaar.

Bij de behandeling van opvliegers staat terecht dat bij allerlei zonder recept verkrijgbare middelen ook bijwerkingen kunnen optreden. Een

regelrechte uitglijder is echter de zin “Van acupunctuur is bewezen dat het zinvol is”. Daar zou beter meer informatie over regelmatige lichaamsbeweging kunnen staan. Als we het dan toch hebben over wat er in een tweede druk zou kunnen worden aangepast: op blz. 167 worden de pleisters met oestrogeen + progesteron genoemd; deze zijn in Nederland helaas uit de verkoop genomen. Dit geldt ook al enige tijd voor de neusspray. En aangezien dit boek mogelijk toch ook door Vlaamse veertigers gelezen zal worden: in België is ook oestradiol-gel beschikbaar die een alternatief voor de E2-pleister kan bieden. Samengevat een onderhoudend, attractief en nuttig boek voor vrouwen van veertig jaar en ouder en voor hun mannen. Hoort in elke buurtbibliotheek en misschien wel in elke wachtkamer..

Pauline Ottervanger en Wilma Smit
MENOBLUES Handboek voor vrouwen in de overgang

Uitgeverij Kosmos Uitgevers

ISBN: 9789021545509

ISBN10: 9021545500

Prijs: € 22,50

Wie doet de bevalling?

T. DE NEEF¹ EN A. FRANX², MET MEDEWERKING VAN A.J. VAN LOON³

¹ Fysicus, onafhankelijk auteur van VOKS2i

² Voorzitter Commissie Indicatoren, lid bestuur Stichting Perinatale Registratie Nederland (namens de NVOG) en gynaecoloog-perinatoloog, Sint Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg

³ Gynaecoloog-perinatoloog, Martini Ziekenhuis, Groningen

INLEIDING

De LVR2 kent twee rubrieken die iets zeggen over de leiding bij een bevalling: wie pakte het kind aan, en wie was eventueel aanwezig als supervisor. Deze rubrieken worden waarschijnlijk niet altijd consistent geregistreerd. We gebruikten LVRinsight voor een nadere analyse.

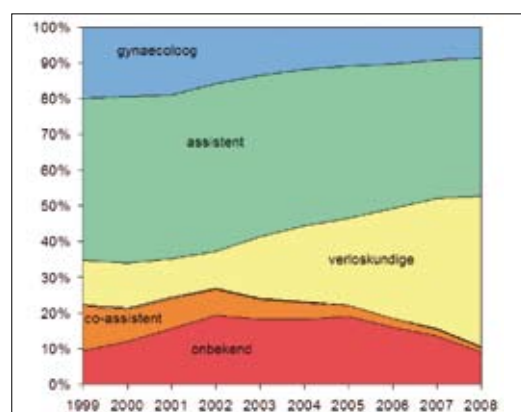
AANPAKKEN EN SUPERVISIE

Wij beschouwen alle 1,2 miljoen tweedelijnsbevallingen van de afgelopen tien jaar. In de regel ontbreekt informatie over de eventuele supervisie indien het kind is aangepakt door een gynaecoloog. Voor die gevallen nemen we de gynaecoloog dan ook als supervisor. Dan blijkt dat de meeste bevallingen plaatsvinden onder supervisie van een gynaecoloog (52% in 2008) of een arts-assistent (22%). Verloskundigen worden bijna niet genoemd als supervisor. Het percentage supervisor 'onbekend' is in tien jaar meer dan verdubbeld, tot 25%. Wie het kind aanpakte wordt aanmerkelijk beter geregistreerd. Dit is slechts voor 10% van de casus onduidelijk. Figuur 1 toont hoe in de afgelopen zes jaar in het ziekenhuis de klinisch verloskundige in opkomst is als accoucheur bij spontaan eindigende bevallingen.

Nadere analyse toont overigens dat er in deze trends geen noemenswaardig verschil is tussen bevallingen die overdag plaatsvinden en bevallingen 's avonds of 's nachts.

Wij vroegen Aren van Loon om commentaar:

De gesignaleerde toename van klinisch verloskundigen als degene die het kind heeft aangepakt komt overeen met de toename, gedurende de afgelopen 10 jaar, van het aantal klinisch verloskundigen dat werkzaam is in de ziekenhuizen. Uit de korte analyse die nu is gedaan wordt tevens duidelijk dat er alerminst een uniforme wijze van registreren lijkt te zijn. Een blik op het meest gebruikte registratiesysteem voor de LVR-2 (Mosos-P van BMA) geeft wellicht de verklaring. Op de plaats waar ingevuld moet worden wie de begeleiding heeft gedaan, moet worden ingevuld wie het kind daadwerkelijk heeft aangepakt (*type persoon en naam*). Een scala aan *types* kan worden ingevuld: leerling-verloskundige, verloskundige, co-assistent, arts-assistent, gynaecoloog. Vervolgens moet worden ingevuld wie de supervisie had (als de gynaecoloog het kind aanpakte, dan staat daar *niemand*) en wordt er nog een verantwoordelijk gynaecoloog ingevuld als die indirecte supervisie had (indien de gynaecoloog het kind aanpakte staat die ook hier). Binnen een ziekenhuis, laat staan tussen ziekenhuizen onderling, lijkt geen consistentie te bestaan in de wijze waarop een en ander wordt ingevuld: aanpak door een leerling-verloskundige of co-assistent wordt door de een als zodanig geregistreerd, een ander meent dat de dan altijd aanwezige verloskundige, arts-assistent of gynaecoloog daar ingevuld moet worden en noemt bij supervisie de gynaecoloog die formeel supervisie had, maar niet aanwezig hoeft te zijn geweest op de verloskamer (indirecte supervisie). Kortom, uit de huidige LVR2 regis-



'Kind aangepakt door' bij spontaan geëindigde bevallingen.

tratie kan onvoldoende betrouwbaar worden afgeleid wie daadwerkelijk de partus begeleidde, wie de supervisie had en aanwezig was en wie indirecte supervisie had. Dat is zorgelijk. Juist nu steeds meer klinisch verloskundigen een plaats krijgen op de afdelingen verloskunde onder de eindverantwoordelijkheid van de gynaecoloog, moet registratie glashelder zijn en niet voor verschillende uitleg vatbaar.

TEN SLOTTE

LVRinsight is inmiddels vrijgegeven voor leden van de NVOG – zie de website. Wij zullen voor volgende afleveringen van deze column een aantal rubrieken uit de LVR2 doorlichten. Suggesties daarvoor van lezers worden ten eerste op prijs gesteld. Onze dank gaat uit naar Stichting Perinatale Registratie Nederland voor de kwantitatieve verificatie van de berekeningen.

CORRESPONDENTIEADRES
E-mail: tdeneef@qolor.nl

Observatie & CTG-bewaking na stomp buiktrauma tijdens de zwangerschap

C.V.M. VERSCHUUR¹, F.W. VAN DER MADE² EN J.A. VAN DER POST³

¹ Co-assistent Verloskunde & Gynaecologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Aios Verloskunde & Gynaecologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

³ Gynaecoloog-perinatoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

De prevalentie van stomp en scherp trauma in de zwangerschap is 6 tot 7%.¹ Naast maternale problematiek zijn premature geboorte, abruptio placentae, letale foetale verwondingen en uterusruptuur belangrijke complicaties na een trauma. Ter discussie staat het aantal uren observatie na trauma wat zinvol is. Met de PICO-methode hebben we onderzocht of bij zwangeren met een stomp trauma (P) vier uur observatie met CTG-registratie (I) in vergelijking met registratie langer dan vier uur (C) voldoet voor het voorspellen van een negatieve zwangerschapsuitkomst.

Om deze PICO te beantwoorden werden de databases geraadpleegd van Cochrane, Pubmed en Trip met onder andere de zoektermen 'trauma AND pregnancy', 'trauma during pregnancy AND management AND abruptio' en 'blunt abdominal trauma AND pregnancy'. Twee artikelen leken relevant waarvan we er één zullen bespreken. Opvallend is dat veel artikelen gerelateerd aan trauma in de zwangerschap naar deze twee gevonden artikelen refereren wat betreft observatieduur na trauma.

In het artikel door Pearlman et al. wordt een prospectieve cohortstudie beschreven² waarbij een groep van 85 vrouwen met verschillende soorten trauma en zwangerschapsduur (12-41 weken) vergeleken wordt met een groep zwangeren gematcht voor leeftijd, zwangerschapsduur, graviditeit en pariteit. Patiënten in de controlegroep werden gekozen

op basis van de ingeschatte waarschijnlijkheid dat deze de follow-up zouden afmaken.

Exclusiecriteria waren een geïsoleerd trauma aan een distale extremititeit. Het protocol van de studie voorzorg onder andere in minimaal vier uur observatie & CTG-registratie en echografisch onderzoek bij een zwangerschapsduur van twintig weken of meer. Tot een zwangerschapsduur van twintig weken werd echografisch onderzoek verricht bij afwezige cortonen, buikpijn of vaginaal bloedverlies. Uitkomstmaten werden gedefinieerd als abruptio placentae, foetale dood binnen zeven dagen na het trauma en start van de partus en/of het breken van de vliezen binnen vier uur na het trauma. De gemiddelde zwangerschapsduur was 29 weken. Van de 85 traumapatiënten hadden 51 patiënten (60%) een verkeersongeval gehad, 22 patiënten (25,9%) waren gevallen en 12 patiënten (14,1%) hadden een stomp of slag op de buik gehad. Bij vijf patiënten ontstond er een abruptio placentae, bij vier patiënten braken de vliezen binnen vier uur, bij acht patiënten startte de partus binnen vier uur na het trauma en één foetus overleed binnen zeven dagen na het trauma als gevolg van een abruptio placentae. Alle abruptio's traden binnen vier uur na het trauma op.

Er is een aantal limitaties van deze studie te noemen. Ten eerste is het een zeer oude studie en is er slechts een klein cohort patiënten onder-

zocht. Verder lijkt er niet gecorrigeerd te zijn voor enkele belangrijke confounders zoals roken of cocaïnegebruik. Tevens is de ernst en het klinisch beloop van de trauma's onduidelijk beschreven, waardoor niet is na te gaan na welk soort trauma welke complicatie optrad. Voorts is het kiezen van de controlegroep op basis van de waarschijnlijkheid dat een patiënt de follow-up afmaakt een mogelijke confounder en zijn de uitkomstmaten zeer nauw gedefinieerd: zo werden bijvoorbeeld patiënten waarbij de vliezen vijf uur na het trauma braken niet geïncludeerd. Hierdoor kunnen patiënten met complicaties gemist zijn die wel degelijk het gevolg zijn van het trauma. Om deze redenen concluderen wij dat er geen evidence based uitspraak is te doen over het aantal uren observatie met CTG-registratie ter uitsluiting van complicaties na stomp trauma in de zwangerschap.

Literatuur

1. *Trauma during pregnancy: outcomes and clinical management.* Chames et al. *Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2008; 51: 398-408.
2. *A prospective controlled study of outcome after trauma during pregnancy.* Pearlman et al. *American Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1990; 162: 1502-10.

CORRESPONDENTIEADRES

C.V.M. Verschuur

E-mail: constantverschuur@hotmail.com

Late zwangerschapsafbreking categorie 2: werkzaamheden van en meldingen bij de centrale deskundigencommissie

G.C.M.L. PAGE-CHRISTIAENS¹, G.G. ZEEMAN² EN J.H.A.M. HUBBEN³

- ¹ Perinatoloog, Divisie Vrouw en Baby Universitair Medisch Centrum Utrecht, lid centrale deskundigencommissie late zwangerschapsafbreking categorie 2 en levensbeëindiging bij ernstig gehandicapte pasgeborenen
- ² Perinatoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen, plaatsvervangend lid centrale deskundigencommissie late zwangerschapsafbreking categorie 2 en levensbeëindiging bij ernstig gehandicapte pasgeborenen
- ³ Hoogleraar Gezondheidsrecht, UMC Groningen en advocaat bij Nijsingh, voorzitter van de centrale deskundigencommissie late zwangerschapsafbreking categorie 2 en levensbeëindiging bij ernstig gehandicapte pasgeborenen

INLEIDING

Op 15 maart 2007 is de *Regeling centrale deskundigencommissie late zwangerschapsafbreking in een categorie 2-geval en levensbeëindiging bij ernstig gehandicapte pasgeborenen* in werking getreden.^{1,2} Vanaf die datum beoordeelt deze commissie de zorgvuldigheid van het handelen van een arts die een late zwangerschapsafbreking in een categorie 2-geval dan wel levensbeëindiging bij een pasgeborene heeft uitgevoerd. De zorgvuldigheidseisen zijn eveneens vastgelegd in de *Regeling*. Relevante stukken en meldingsformulieren zijn te vinden op de website van de commissie (www.lzalp.nl) en op de website van de NVOG (www.nvog.nl).³ Het doel van het instellen van deze commissie is om medische, juridische en ethische expertise terzake ter beschikking te stellen van het Openbaar Ministerie. Zo wordt de toetsing ook medisch inhoudelijk, wordt recht gedaan aan de medische urgentie ('noodtoestand'), wordt de transparantie van de toetsing vergroot en worden de doorlooptijden verkort. Tevens wordt zo de inhoudelijke feedback naar de melder geoptimaliseerd. Dit

wordt concreet bereikt door zo spoedig mogelijk na de melding de zorgvuldigheid van het handelen van de arts te beoordelen, eventueel na het stellen van aanvullende vragen, en daarover te rapporteren aan het College van procureurs-generaal. Het oordeel van de commissie is een advies dat het Openbaar Ministerie betreft bij zijn beslissing al dan niet te vervolgen. Als besloten wordt tot strafrechtelijk onderzoek, dan geschiedt dat onderzoek door de medisch officier van justitie met de portefeuille medische zaken.

DEFINITIE VAN LATE ZWANGERSCHAPS-AFBREKING IN HET ALGEMEEN EN CATEGORIE 2 IN HET BIJZONDER

Onder late zwangerschapsafbreking wordt verstaan een behandeling gericht op het afbreken van een zwangerschap van een levensvatbare vrucht na 24 weken wegens ernstige foetale aandoeningen, met als beoogd gevolg het overlijden van het kind. Een categorie 2-geval betreft een ongeborene bij wie sprake is van aandoeningen die tot ernstige en niet te herstellen functiestoornissen leiden

maar bij wie naar redelijke verwachting een beperkte kans op overleven bestaat. In geval van twijfel, onder meer bij zeldzame afwijkingen waarover weinig literatuurgegevens beschikbaar zijn over het spontane beloop dan wel de overlevingskansen, volgt een melding als zijnde categorie 2.³

STRAFBAARHEID

De afbreking van zwangerschap is in deze situatie in beginsel strafbaar. Een beroep op overmacht in de zin van noodtoestand kan de strafbaarheid van het feit wegnemen.

SAMENSTELLING EN WERKWIJZE COMMISSIE

De commissie⁴ bestaat uit vijf leden waaronder één jurist, tevens voorzitter, drie artsen (gynaecoloog, neonatoloog en kinderneuroloog), en één deskundige inzake ethische of zingevingsvraagstukken. Elk commissielid heeft een plaatsvervanger. Bij elke vergadering zijn alle leden of een plaatsvervanger aanwezig. De commissie vergadert in beginsel eenmaal per maand. Representatie of te woord staan van de pers is

in beginsel voorbehouden aan de voorzitter. De Wet bescherming van persoonsgegevens is van toepassing. Meldingen worden geregistreerd, behandeld en afgedaan met als oordeel: zorgvuldig, onzorgvuldig of onbevoegd. Toetsing vindt plaats aan de hand van de zorgvuldigheidseisen die zijn neergelegd in de regeling. Volgens deze regeling heeft de arts op een zorgvuldige manier de zwangerschap afgebroken indien:

- het een aandoening betreft die in categorie 2 valt, hetgeen betekent dat de aandoening van zodanige aard is dat na de geboorte wordt afgezien van een medische behandeling, omdat medisch ingrijpen naar medisch wetenschappelijke inzichten zinloos is en naar heersend medisch inzicht geen twijfel bestaat over de diagnose en de daarop gebaseerde prognose;
- bij het kind sprake is van een actueel of te voorzien uitzichtloos lijden;
- de moeder uitdrukkelijk heeft verzocht om beëindiging van de zwangerschap wegens lichamelijk of psychisch lijden onder de situatie;
- de arts de ouders volledig op de hoogte heeft gesteld van de diagnose en de daarop gebaseerde prognose. Dit houdt onder andere in dat de arts met de ouders

- tot de overtuiging is gekomen dat er voor de situatie waarin het kind zich bevond geen redelijke andere oplossing was;
- de arts ten minste één andere, onafhankelijke arts heeft geraadpleegd die schriftelijk zijn oordeel heeft gegeven over de hiervoor genoemde zorgvuldigheidseisen. In de plaats van het oordeel van één andere onafhankelijke arts kan worden gesteld het oordeel van een behandelteam;
- de afbreking van de zwangerschap medisch zorgvuldig is uitgevoerd.

Indien een lid van de commissie in het ziekenhuis van de meldend arts werkzaam is of betrokken bij de persoon van de melder of anderszins, trekt hij zich terug en zal zijn plaatsvervanger over de zaak oordelen.

PROCEDURE

De meldende arts meldt de casus als niet-natuurlijke dood en informeert de gemeentelijke lijkschouwer. Deze stuurt de melding naar de commissie. De arts en de gemeentelijke lijkschouwer ontvangen een ontvangstbevestiging. De commissie is gebonden aan de termijnen van de Algemene wet bestuursrecht. De commissie brengt binnen zes weken na ontvangst van de melding schriftelijk haar advies ter kennis van het

College van procureurs-generaal. Verlenging met nog eens zes weken is mogelijk. De meldende arts ontvangt een afschrift. Het Openbaar Ministerie betreft dit advies bij zijn beslissing de arts wel of niet te vervolgen.

WANNEER IS DE COMMISSIE NIET BEVOEGD?

De commissie is niet bevoegd de zorgvuldigheid te beoordelen van het handelen van de arts die een late zwangerschapsafbreking in een categorie 1-geval heeft uitgevoerd. Categorie 1-gevallen betreffen ongeborenen met onbehandelbare aandoeningen waarvan verwacht wordt dat tijdens of kort na de geboorte de dood onontkoombaar zal zijn. Deze verwachting is onder andere gebaseerd op literatuur en voorafgaande ervaring met vergelijkbare casussen. Afbreking van zwangerschap in categorie 1 is niet strafbaar als aan de eisen van de Wet afbreking zwangerschap (WAZ) is voldaan. Deze gevallen worden getoetst op zorgvuldigheid door de beroepsgroep zelf, de NVOG-commissie Late Zwangerschapsafbreking.

WERKZAAMHEDEN 2007-2008

In 2007⁵ zijn drie meldingen ontvangen en in 2008 eveneens drie

| Termijn | Diagnose | Cat | Advies Commissie | Tijdspad | College van pg | Foeticide voor afbreken | Obductie | Maternale component |
|-----------|---|-----|------------------|--|----------------|-------------------------|----------|---------------------|
| 30 wk | Exencephalie (~anencephalie), volledige rachischizis | 1 | Onbevoegd | 11 dagen | - | nee | nee | ja |
| 31 6/7 wk | Hydrocephalie, schedelomtrek 47 cm (45 cm na cefalocentese), intracraniaal proces 10cm/10cm verdacht voor tumor, stuitligging | 1 | Onbevoegd | 2 dagen | - | nee | nee | ja |
| 28 2/7wk | Complexe cerebrale aanlegstoornis: microcephalie, occipitale encephalocèle van 6,5/5 cm, corpus callosum agenesie, Chiari II malformatie Overlevingskans enkele maanden geschat | 2 | Zorgvuldig | 91 dagen (aanvullende informatie gevraagd) | Sepot | ja | ja | nee |
| 31 2/7 wk | Alobaire holoprosencephalie | 2 | Zorgvuldig | 71 dagen | Sepot | ja | ja | nee |
| 28 2/7 wk | Anencephalie | 1 | Onbevoegd | 4 dagen | - | nee | nee | ja |
| 30 4/7 wk | Snel groeiend immatuur teratoom schedel met destructie van de normale anatomie en verdwijnen van kindsbewegingen | 2 | Zorgvuldig | 77 dagen | Sepot | ja | ja | ja |

Tabel. Bron: Jaarverslagen centrale deskundigencommissie late zwangerschapsafbreking categorie 2 en levensbeëindiging bij ernstig gehandicapte pasgeborenen

(tabel). In drie gevallen betrof het een categorie 1-geval. Van de zes meldingen kwamen er vijf uit een academisch ziekenhuis, één uit een groot tweedelijnscentrum.

De categorie 1-gevallen betreffen:

- een anencefalie;
- een zeer grote exencefalie met rachischisis;
- een hydrocefalie met intracraniaal proces van 10 bij 10 cm met kind in stuitligging dat alleen na cefalocentese vaginaal geboren kon worden.

De categorie 2-gevallen betreffen:

- een microcefalie met kleine occipitale encefalokèle, agenesie van het corpus callosum, chiari-II-malformatie;
- een alobaire holoprosencefalie;
- een immatuur teratoom van de schedel.

Bij drie gevallen (extreme hydrocefalie en anencefalie) zou het verder uitdragen van de zwangerschap ook voor moeder aanvullende risico's met zich hebben meegebracht.

Alle meldingen waren zorgvuldig gedocumenteerd, en bevatten een getekende verklaring van de ouders. Een multidisciplinair team was betrokken bij de besluitvorming en daarvan was adequaat verslag gedaan. In drie gevallen had foeticide plaatsgevonden voorafgaand aan de inleiding, waarvan bij één geval sprake was van objectieve pijn bij het ongeboren kind. De wijze waarop foeticide wordt toegepast, is in de commissie onderwerp van bespraak. De commissie heeft haar oordeel verstuurd na respectievelijk 71, 77 en 91 dagen. In dat laatste geval is gewacht op aanvullende informatie. De procureurs-generaal hebben inmiddels alle drie de gevallen geponeerd. Het tijdsinterval tussen verzending van het oordeel van de commissie en de eindbeslissing van het College was 3-8 maanden.

UITBLIJVEN VAN MELDINGEN

De commissie is in belangrijke mate op verzoek van de beroepsgroep in het leven geroepen. De verwachting was dat de commissie enkele tientallen meldingen per jaar zou ontvangen. Dit is niet het geval gebleken. Een mogelijke verklaring

voor het uitblijven van meldingen is de invoering begin 2006 van de 20-weeken echo voor elke zwangere vrouw. De participatiegraad aan de 20-weeken echo zou landelijk blijkens een inventarisatie van de KNOV bij haar leden 85% zijn. Afbreking vóór 24 weken hoeft, als voldaan wordt aan de voorwaarden van de WAZ, niet gemeld te worden bij de commissie, wél bij de Inspectie (kwartaalrapportage). Op 11 november is het jaarrapport WAZ 2007 van de Inspectie verschenen.⁶ Daarin wordt gemeld dat de laatste jaren in de ziekenhuizen sprake is van een relatieve stijging in abortussen in het tweede trimester, vooral in de periode 20 tot 24 weken. In 2005 betrof 7,4% van alle zwangerschapsafbrekingen in een ziekenhuis een afbreking tussen 20 en 24 weken (n = 140). In 2007 was dit gestegen tot 11,5% (n = 227).

Het is aannemelijk dat deze stijging gerelateerd is aan de invoering van het structureel echoscopisch onderzoek (SEO). In de WAZ-registratie worden op dit moment geen gegevens over de relatie tussen prenatale diagnostiek en afbreken van zwangerschap vastgelegd. De beschikbare data onderbouwen de suggestie van een relatie echter wel. Zo vinden relatief veel van deze afbrekingen tussen 20 en 24 weken plaats in academische centra, komt in deze gevallen de verwijzing vaak van een verloskundige of een ander ziekenhuis, en wordt vaak een consultatie bij een klinisch genetisch centrum of een kinderspecialist (zoals kindercardioloog) opgegeven.

SAMENGEVAT

Er zijn bij de commissie Late Zwangerschapsafbreking categorie 2 in 2007 en 2008 zes meldingen binnengekomen. Bij drie daarvan betrof het een categorie 1-geval. In deze gevallen heeft de commissie zich niet bevoegd verklaard en de casussen terugverwezen naar de lijkschouwer en de melder met het advies de casus ter toetsing te melden bij de commissie categorie 1 van de NVOG. In twee gevallen was er twijfel of het een categorie-2- of -1-geval betrof en is de casus terecht bij de commissie gemeld. In totaal heeft de commissie zich in drie casussen bevoegd verklaard

en de late zwangerschapsafbreking als zorgvuldig beoordeeld. De termijnen voor het afronden van de casus zijn sinds het instellen van de commissie korter geworden en de terugrapportage aan behandelaars is transparant. Behandelaars ontvangen een afschrift van het advies van de commissie aan het Openbaar Ministerie binnen de daarvoor gestelde termijnen. Het doel van de commissie is het Openbaar Ministerie te voorzien van een deskundig oordeel over de zorgvuldigheid van het handelen van de arts, de transparantie te verbeteren, en zodoende ook de meldingsbereidheid te bevorderen. Op grond van bovenstaande lijken deze doelstellingen gehaald te zijn veronderstellend dat de meldingsbereidheid onder gynaecologen groot is gebleven. Gelijktijdig met het instellen van de commissie is ook het beleid ten aanzien van echoscopisch onderzoek in de zwangerschap in Nederland ingrijpend veranderd. Het is aannemelijk dat daardoor het aantal gevallen van late zwangerschapsafbreking categorie 2 in Nederland is gedaald. Ook is niet uit te sluiten dat het opstellen van een richtlijn geleid heeft tot zorgvuldiger afwegen door de behandelteams en via die weg tot een daling van het aantal late zwangerschapsafbrekingen categorie 2. Melding van gevallen van late zwangerschapsafbreking is ook voor de beroepsgroep belangrijk omdat daarmee een bijdrage wordt geleverd aan de ontwikkeling van professionele normen op dit terrein.

Literatuur

1. *Regeling centrale deskundigencommissie late zwangerschapsafbreking in een categorie 2-geval en levensbeëindiging bij pasgeborenen.* Staatscourant 51, 13 maart 2007.
2. *Aanwijzing vervolgbeslissing levensbeëindiging niet op verzoek en late zwangerschapsafbreking.* Staatscourant 46, 6 maart 2007.
3. *Modelprotocol Medisch handelen Late Zwangerschapsafbreking,* NVOG, 2007.
4. *Dorscheidt JHHM. De centrale deskundigencommissie inzake levensbeëindiging bij pasgeborenen; enkele juridische reflecties.* Tijdschrift voor gezondheidszorg en ethiek 2007;17:72-7.
5. *Jaarverslag 2007 van de cen-*

trale deskundigencommissie
late zwangerschapsafbreking en
levensbeëindiging bij pasgeborenen.
www.lzalp.nl

6. Inspectie voor de Gezondheidszorg.
Jaarrapportage 2007 van de Wet
afbreking zwangerschap. Den Haag,
2008. Ook via http://www.igz.nl/15451/1166039/2008-11_2007_Wet_afbreking_1.pdf.

nl/15451/1166039/2008-11_2007_
Wet_afbreking_1.pdf.

SAMENVATTING

De centrale deskundigencommissie late zwangerschapsafbreking categorie 2, in 2007 ingesteld door de minister van justitie en de staatssecretaris van VWS, heeft over 3 casus van late zwangerschapsafbreking categorie 2 geadviseerd. In alle 3 de gevallen bleek sprake van zorgvuldig handelen van de arts, en is de casus door de procureurs generaal geseponeerd. Twee casus zijn binnen 3-4 maanden door het openbaar ministerie afgehandeld, de derde casus na 8 maanden.

SUMMARY

The central committee late termination

of pregnancy category 2, installed in 2007 by the minister of justice and the secretary of state of the department of health has advised on 3 cases of late termination of pregnancy category 2 (newborns with a limited chance of survival and extremely severe untreatable disabilities). In all 3 cases the treating physicians were judged to have proceeded with care and all three cases were dismissed, 2 cases within 3-4 months, the third case within 8 months.

TREFWOORDEN

late zwangerschapsafbreking,
melding, toetsing

KEYWORDS

late termination of pregnancy,
reporting, reviewing

BELANGENVERSTRENGELING

Geen

CORRESPONDENTIEADRES

G.C.M.L. Page-Christiaens
Divisie Vrouw en Baby
Universitair Medisch Centrum Utrecht,
Locatie WKZ
Postbus 85090
3508 AB Utrecht
Telefoon: 088-7556426/4844
E-mail: l.christiaens@umcutrecht.nl

Commentaar op het artikel:

Late zwangerschapsafbreking categorie 2: werkzaamheden van en meldingen bij de centrale deskundigencommissie

Achter de schermen: Een kritisch zelfportret van de centrale commissie

D.P. ENGBERTS

Jurist en ethicus, Sectie Ethiek en Recht van de Gezondheidszorg, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

De discussie over levensbeëindigend handelen door artsen heeft twee brandpunten:

het ene focust op het dilemma dat een arts ervaart als hij het lijden van zijn patiënt niet meer adequaat kan bestrijden zonder het leven van die patiënt te beëindigen. Het andere stelt de zelfbeschikking van de patiënt centraal, een benadering die het accent niet legt op het medisch handelen maar op de autonomie van de mens die zelf bepaalt wanneer het genoeg is geweest. Om redenen van politieke haalbaarheid, maar zeker ook vanwege de (onterecht) bedenkelijke reputatie die Nederland op dit punt in het buitenland had opgebouwd, is bij de totstandkoming van de euthanasiewet¹ gekozen voor een strikt euthanasiebegrip waarin het uitdrukkelijke verzoek van de betrokken patiënt centraal staat. Daarmee werd levensbeëindigend handelen door artsen in geval van niet-wilsbekwame patiënten buiten de nieuwe wettelijke regeling gesloten. Uiteraard was daarmee de problematiek niet de wereld uit. Met het oog daarop zegde de regering in 1997 toe dat er een centrale commissie zou komen die zou adviseren over de wenselijkheid van strafrechtelijke vervolging van artsen die levensbeëindigend hadden gehandeld bij wilsonbekwame patiënten en dat hadden gemeld bij de centrale commissie. Pas in 2006 werd een centrale commissie ingesteld waarover in het artikel van

Page-Christiaens et al. wordt gerapporteerd. Daarbij moet worden bedacht dat het aandachtsgebied van deze centrale commissie is beperkt tot late zwangerschapsafbrekingen categorie 2 en pasgeborenen. Voor de problematiek rond dementierenden, comateuzen en verstandelijk gehandicapten – waarop de toezegging ook betrekking had – is nog niets geregeld en ook niet op afzienbare termijn te verwachten. Page-Christiaens et al. geven een beschrijving van de bestaande regeling en geven impliciet ook aan dat deze regeling geen succes is. Daarvoor zijn twee denkbare verklaringen, die beide alleen bij wijze van veronderstelling kunnen worden geformuleerd. De ene is dat door de invoering van de 20-wekenecho een groot deel van de problematiek wordt 'weggevangen' in het reguliere WAZ²-circuit. De andere verklaring is dat artsen late zwangerschapsafbrekingen van categorie 2 niet melden omdat zij onvoldoende vertrouwen hebben in deze meldingsprocedure. De eerste verklaring is goeddeels feitelijk van aard en zou impliceren dat er geen empooi meer is voor deze centrale commissie. Daarmee zou de kwestie juridisch buiten beeld komen, waarbij de vraag is of dat moreel gezien ook een overtuigende 'oplossing' zou zijn. De andere mogelijke verklaring nodigt uit tot meer commentaar. Als het aan vertrouwen schort, dan moet worden bedacht hoe dat

vertrouwen zou kunnen toenemen. Bijvoorbeeld door openbaar te maken langs welke lijnen de discussies in de centrale commissie verlopen, door bekend te maken hoe door het Openbaar Ministerie (OM) de adviezen van de centrale commissie worden gewogen, door te expliciteren in hoeverre het OM kan worden beïnvloed door politiek gemotiveerde beleidsmakers, kortom: door duidelijk(er) te maken hoe zeker een meldend arts kan zijn van straffeloosheid na melding van een late zwangerschapsafbreking categorie 2. Het is wel te begrijpen dat de centrale commissie zich niet vrij voelt daarover uitlatingen te doen, maar dat werpt de vraag op of zij zich wel in die positie had moeten laten brengen. Als serieus zou worden geprobeerd de beroepsgroep te overtuigen van nut en noodzaak van de centrale commissie zou dat onontkoombaar ook een discussie impliceren over de door haar gehanteerde zorgvuldigheidscriteria. Die criteria doen – begrijpelijk genoeg – denken aan die uit de euthanasiewet en de WAZ, maar laten ook een aantal interessante nuances zien. Het eerste criterium bepaalt dat het bij de foetus moet gaan om een zodanig ernstige afwijking dat na de geboorte van medische behandeling zou zijn afgezien, 'omdat medisch ingrijpen naar medisch wetenschappelijke inzichten zinloos is'. Door het gebruik van het dubbelzinnige begrip 'medisch

zinloos' wordt hier een inhoudelijke positiebepaling ontweken. Immers, 'medisch zinloos' omvat twee categorieën van handelen: enerzijds zinloos in de betekenis van effectloos, anderzijds zinloos in de betekenis van ongewenst. Dat effectloos handelen achterwege moet blijven, staat niet ter discussie. Wat ongewenst is, raakt echter aan levensbeschouwelijke en morele standpunten en daarover doen 'medisch wetenschappelijke inzichten' geen uitspraken.

Opmerkelijk is ook het criterium dat sprake moet zijn van 'lichamelijk of psychisch lijden' van de zwangere vrouw. Omwille van de symmetrie met de WAZ is kennelijk gezocht naar een criterium in analogie met de 'noodsituatie', maar dat heeft een merkwaardige consequentie. Namelijk deze, dat het klaarblijkelijk niet voldoende is dat de vrouw tot de slotsom komt dat het beste, dat zij voor haar ongeboren kind kan doen, is het een leven besparen dat enkel, of hoofdzakelijk, bestaat uit lijden en afhankelijkheid. Nee, naast deze onontkoombaar verdrietige conclusie, moet bovendien vaststaan dat zij lichamelijk of psychisch lijdt. Alsof het daarop aankomt en meer nog: alsof dat ook niet het geval zou kunnen zijn.

Het vierde criterium handelt over het informeren van de ouders over diagnose en prognose van het ongeboren kind. Dat spreekt voor zichzelf. Merkwaardig is dat daarop volgt: 'Dit houdt onder andere in dat de arts met de ouders tot de overtuiging is gekomen dat er voor de situatie waarin het kind zich bevond geen redelijke andere oplossing was.' Hier is een 'overtuiging' doorslaggevend en daarmee is het criterium geloofwaardiger dan de 'medisch wetenschappelijke inzichten' uit het eerste criterium. Overigens is het wel de vraag hoe nog van strafbaarheid sprake zou kunnen zijn als er 'geen redelijke

andere oplossing was'. Wie zou iemand kunnen verwijten dat hij heeft gekozen voor de enig denkbare redelijke oplossing? Eerder werd gezegd dat het zeer geringe aantal meldingen bij de centrale commissie zou kunnen worden verklaard door de invoering van de 20-wekenecho of door een gebrek aan vertrouwen bij de beroepsgroep. Mede gelet op de meer inhoudelijke kanttekeningen die naar aanleiding daarvan werden gemaakt, kan een verdere veronderstelling worden overwogen: Misschien leent deze thematiek zich niet voor een commissiegewijze behandeling die uitmondt in een advies, waarna het OM moet beslissen over eventuele strafvervolging. Anders gezegd: wellicht komen hier de grenzen van het recht in zicht.

Alle relevante verhoudingen waarin mensen hun leven vorm geven worden genormeerd door het recht – uitgezonderd de vriendschap. Vriendschap is een verhouding tussen mensen die zich afspeelt aan gene zijde van extern afdwingbare normen. Wellicht is de vertrouwensrelatie tussen een arts en aanstaande ouders van een kind dat lijdt aan een onbehandelbare ernstige aandoening ook zo'n domein waar het recht zich niet over zou moeten willen uitstrekken. Wellicht zou het al dan niet afbreken van een gevorderde zwangerschap in deze benarde omstandigheden moeten worden toevertrouwd aan ouders en arts, ervan uitgaande dat niet lichtvaardig tot afbreking zal worden besloten (het is een gewenste zwangerschap; zo niet dan zou afbreking al hebben plaatsgevonden binnen de door de WAZ gestelde kaders). Waarom zou ouders en arts niet mogen worden toevertrouwd om in onderling overleg, op basis van hun persoonlijke respectievelijk professionele betrokkenheid, vast te stellen wat onder de gegeven omstandigheden

de minst slechte oplossing is? In laatste instantie geeft de rapportage vanuit de centrale commissie aanleiding de hele thematiek op dit fundamentele niveau te heroverwegen.

CONCLUSIE

De thematiek van de late zwangerschapsafbreking categorie 2 raakt de betrokkenen tot in de kern van hun bestaan, persoonlijk dan wel professioneel. Daarbij wordt ook de onderlinge verwevenheid van recht en ethiek zichtbaar alsmede de grens die beide domeinen soms van elkaar scheidt. Eigenlijk is dat niet verwonderlijk. Omdat – anders dan bij de euthanasieproblematiek in strikte zin – bij de late zwangerschapsafbreking de benadering vanuit het perspectief van de zelfbeschikking niet een bevredigend concept oplevert, ligt de nadruk op de kwaliteit van het professionele handelen, waaronder begrepen de communicatie tussen arts en ouders. Het recht zou zich daaraan dienstbaar kunnen maken door te bepalen dat dat het domein van de moraal is. De beschrijving van de inrichting en werkwijze van de centrale commissie biedt alle aanleiding om de gedachtevorming over deze thematiek verder te brengen.

Noten

1. *Voluit: Wet toetsing levensbeëindiging op verzoek en hulp bij zelfdoding; Staatsblad 2001, 194.*
2. *Voluit: Wet afbreking zwangerschap; Staatsblad 1981, 257 (nadien op onderdelen gewijzigd).*

CORRESPONDENTIEADRES

Prof. mr. dr. D.P. Engberts, jurist en ethicus
Leids Universitair Medisch Centrum
Sectie Ethiek en Recht van de Gezondheidszorg
Postbus 9600
2300 RC Leiden

BOEG: Bezinning Op Eindtermen Gynaecologen

J. VAN LITH, N. VAN DER LEE EN F. SCHEELE

U bent hierover geïnformeerd in het voorjaar en het Bestuur verheugt zich over alle enthousiaste reacties. Doel van het project BOEG is het aanpassen van onze opleiding op de te verwachten toekomst. De maatschappij verandert en daarmee ook de patiënt en de dokter. Hierdoor verandert de inhoud van ons vak.

Hierbij een paar voorbeelden van mogelijke veranderingen.

Er zal vergrijzing optreden. Dit heeft gevolgen voor het vak Gynaecologie. Er zal onder andere meer prolapsproblematiek zijn. De oudere patiënt zal echter niet alleen een gynaecologisch probleem hebben, maar ook tal van andere problemen. Dit totaalpakket van problemen vraagt om een multidisciplinaire aanpak. Kortom de zorg wordt ingewikkelder en er zal meer samenwerking tussen diverse specialismen moeten plaatsvinden.

De gynaecoloog krijgt een leidende rol binnen een complex ingericht team. Een deel van het huidige werk van de gynaecoloog zal worden verricht door bijvoorbeeld klinisch verloskundigen, Physician Assistants en Nurse Practitioners. De feminisatie van de vakgroep en de normalisering van de werktijden zullen naar verwachting leiden tot een grotere vraag naar deeltijdwer-

ken. Om een continuïteit van zorg te waarborgen zal een maatschap meer maten moeten hebben met meer overdrachtsmomenten. Hierdoor worden hogere eisen gesteld aan een efficiënte samenwerking. Daarnaast zijn ook wereldwijd spelende maatschappelijke factoren als individualisering, informatisering, globalisering en grenzen aan groeimogelijkheden van belang.

De projectgroep heeft een plan van aanpak geschreven, dat u kunt terugvinden op de NVOG-website onder commissies-commissie BOEG. In dit plan zijn zes fasen voorzien, die in 2,5 jaar doorlopen worden: 1. inventarisatie van de breedte, 2. kiezen van focus, 3. uitwerking door taakgroepen, 4. verbinding van taakgroepen leidend tot een advies, 5. van profiel tot eindtermen en 6. inbedding in onderwijskundig format van HOOG.

De eerste fase van toekomstverkenning is gestart. Een flink aantal leden is benaderd om deze toekomstverkenning mee uit te voeren. Dat wordt gedaan aan de hand van een vragenlijst en interviews, waarbij gevraagd wordt een beeld te geven van het vak in het jaar 2025. Onderwerpen die bijvoorbeeld

specifiek aandacht krijgen zijn de arts-patiëntrelatie, de invloed van demografische veranderingen op de patiëntenpopulatie, overname van delen van het vak door andere specialismen, verandering in samenwerkingsvormen zoals vakgroepen en maatschappen.

Taakgroepen vanuit de volgende vijf aandachtsgebieden: Obstetrie, Algemene gynaecologie en Bekkenbodenzorg, Algemene gynaecologie en Endoscopische behandeling, Oncologische gynaecologie, en Fertiliteit zullen vervolgens met de uitkomsten aan de slag gaan. De taakgroepen zijn zo divers mogelijk samengesteld.

Tevens wordt aan de hand van literatuuronderzoek en interviews met stakeholders zoals patiënten, beleidsmakers en aanpalende specialismen gewerkt aan een meervoudig perspectief dat dient als aanvullende informatie verzameld om de taakgroepen te voeden.

Het Bestuur geeft hoge prioriteit aan BOEG, het is een zeer belangrijk project om de toekomst van ons mooie vak zelf vorm te geven. Met alle enthousiaste reacties en inzet van veel leden tot nu toe kunnen we de toekomst met vertrouwen tegemoet zien.

Naar professionalisering voor het maken van richtlijnen

F.J.L. REIJNDERS¹, M.G.A.J. WOUTERS², B.W.J. MOL³ EN J.J. DUVEKOT⁴

¹ Secretaris Bestuur NVOG, gynaecoloog, Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem

² Voorzitter Koepel Kwaliteit, gynaecoloog, VUmc, Amsterdam

³ Voorzitter commissie Richtlijnen, gynaecoloog, AMC, Amsterdam

⁴ Voorzitter werkgroep Otterlo, gynaecoloog, Erasmus MC, Rotterdam

Sinds bijna vijftien jaar maakt de NVOG richtlijnen voor het klinisch handelen. Doel van het maken van richtlijnen is om het klinisch handelen te standaardiseren naar de laatste wetenschappelijke inzichten. De eerste richtlijnen van onze vereniging werden gemaakt door enthousiastelingen die gedreven door hun liefde voor het vakgebied op een onderwerp waar zij expert in waren de laatste wetenschappelijke inzichten vastlegden. Vaak hadden deze richtlijnopstellers zelf onderzoek gedaan over het onderwerp of waren zij hier nog mee bezig.^{1,2}

Sinds de totstandkoming van de eerste richtlijn heeft het aantal richtlijnen binnen de NVOG een grote vlucht genomen. Inmiddels zijn er 78 richtlijnen door de NVOG vastgesteld, en werd daarnaast nog aan een groot aantal multidisciplinaire richtlijnen bijgedragen door gynaecologen. Afgesproken is dat een richtlijn, nadat zij vastgesteld is door de ledenvergadering van onze beroepsvereniging, een geldigheidsduur van vijf jaar heeft. Deze bepaling heeft problemen gegeven in de zin dat het lang niet altijd mogelijk bleek om vijf jaar na vaststelling met een herziening te komen, hetgeen resulteerde in een groot aantal richtlijnen die over de houdbaarheidsdatum heen gingen en daarmee niet meer geldig waren.

Een belangrijke ontwikkeling was dat binnen de Verloskunde de werkgroep Otterlo het orgaan werd om richtlijnen voor te bereiden. 'De

Otterlo' bestaat uit vertegenwoordigers van de tien perinatologische centra, aangevuld met perinatologen werkzaam in tweedelijnsziekenhuizen, en zorgt voor een grote stroom nieuwe en herziene richtlijnen op het gebied van Verloskunde. Het is een groot goed dat het proces van het opstellen van richtlijnen gedragen wordt door zo'n grote groep professionals, die ook nog eens over het hele land verdeeld is. Een flinke stap voorwaarts was het besluit van de NVOG de richtlijnen te ontwikkelen aan de hand van het AGREE-instrument, hiermee werd elke richtlijn volgens een vast stramien ontwikkeld.³

Bij het opstellen van NVOG-richtlijnen spiegelen de makers zich vaak aan buitenlandse richtlijnen, met name de Engelse NICE Guidelines. Deze richtlijnen zijn aanmerkelijk uitgebreider dan onze richtlijnen. Eén verklaring voor dit verschil is het verschil in budget. Tot voor kort werd het maken van NVOG-richtlijnen eigenlijk niet gefinancierd en waren we blij als de halfjaarlijkse vergadering van de werkgroep Otterlo van een natje, een droogje en een slaapje voorzien kon worden. Recentelijk is hierin verandering gekomen omdat na jarenlang getouwtrek de twee kwartjes die per DBC gereserveerd worden voor kwaliteitsbeleid de beroepsgroep bereikt hebben. Via de Stichting Kwaliteitsgeld Medisch Specialisten (SKMS) komt per specialistenvereniging een vast bedrag per jaar ter beschikking

(voor de NVOG is dit iets meer dan € 200.000,=) en daarnaast is het mogelijk om multidisciplinaire projecten zoals plannen voor multidisciplinaire richtlijnen in te dienen bij een gezamenlijk fonds van de SKMS.

Hoe gaan we om met het beschikbaar komen van dergelijke middelen die overigens ook gepaard gaan met hogere kwaliteitseisen aan de richtlijnen en andere kwaliteitsprojecten? De commissie Richtlijnen heeft in overleg met het NVOG-bestuur gemeend dat er geprofessionaliseerd en gestandaardiseerd moet worden. Het is niet meer de gynaecoloog die al het werk rondom het opstellen van een richtlijn moet verrichten, maar hij wordt hiervoor ondersteund door andere professionals die literatuur zoeken en interpreteren, tabellen met resultaten van studies (zgn. evidence tabellen) opstellen en indicatoren formuleren. Daarnaast kan ook in de manier van werken een verbeterslag gemaakt worden. Het is de vraag of het voorbereiden van een conceptdocument dat direct besproken wordt in een groep van meer dan twintig professionals wel de meest effectieve en efficiënte manier is om tot een goede richtlijn te komen. Het gebruik van internetapplicaties om documenten van tevoren te delen en te bespreken alsmede punten van overeenstemming en punten van verschil te detecteren, biedt enorme mogelijkheden, die we nu niet benutten. De gynaecoloog kan zich

concentreren op interpreteren van de zoekresultaten, het destilleren van de conclusies en aanbevelingen en blijft ook verantwoordelijk voor het totale eindproduct.

De NVOG heeft daarom besloten om in de vorm van een pilot per september 2009 twee richtlijnondersteuners aan te stellen en ze te betrekken bij het maken van richtlijnen van onze vereniging, zowel monodisciplinair als multidisciplinair. Ook de door ZonMW gefinancierde herziening van de Verloskundige Indicatie Lijst (VIL) zal op deze manier ondersteund worden.

Het profiel van deze richtlijnondersteuners is dat zij arts-assistent niet in opleiding zijn, enige jaren ervaring hebben in de klinische praktijk van ons vakgebied en nu voor enkele jaren vrijgesteld worden om dit werk te doen. Ze worden hierin begeleid door een team waarin naast medische expertise ook ondersteuning door het bureau NVOG geboden wordt als mede expertise op het gebied van richtlijnontwikkeling (Teus van Barneveld werkzaam bij de Orde). Op die manier wordt geprobeerd om de gynaecoloog/richtlijnontwikkelaar zo veel mogelijk te ontlasten en te ondersteunen, terwijl aan de andere kant geborgd wordt dat de op te stellen documenten voldoen aan de laatste kwaliteitseisen.

Daarnaast wordt ingezet om het opstellen van richtlijnen, zoals dit voor de verloskunde gebeurt via de werkgroep Otterlo, ook vorm te geven voor de benigne gynaecologie en de voortplantingsgeneeskunde. Voor de voortplantingsgeneeskunde is een multidisciplinair richtlijnenproject, dat onder leiding van Jan Kremer wordt uitgevoerd, een prima startpunt om een dergelijk overlegorgaan in het leven te roepen. Voor de benigne gynaecologie vormt zich onder leiding van Paul van Kesteren eenzelfde club die in september voor het eerst bijeen is gekomen. Oncologie is al jaren goed georganiseerd binnen de WOG. Ook hier zal binnenkort gesproken worden over een vergelijkbare afstemming met de commissie Richtlijnen.

Tot slot dient nog vermeld te worden dat speciale aandacht bestaat voor multidisciplinaire richtlijnen die meer en meer gemaakt gaan worden. Het probleem bij deze multidisciplinaire richtlijnen is dat er meerdere beroepsverenigingen bij betrokken zijn, en dat de autorisatie van deze richtlijnen niet goed geregeld is. Ook hier zal in de nabije toekomst een oplossing voor gevonden moeten worden. Zoals gezegd betreft het hier een pilot waarbij over één jaar geïnventariseerd zal worden of deze formule verbetering betreft van de huidige situatie, en waar verdere mogelijk-

heden tot verbetering mogelijk zijn. De commissie Richtlijnen en het NVOG-bestuur realiseren zich dat de ingeslagen weg een verandering betekent. Ze staan open voor alle suggesties voor verbetering. Eind 2010 berichten zij u opnieuw.

Noten

1. Dr. C.A.H. Janssen *et al.* Richtlijn menorrhagie http://nvog-documenten.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=534
2. Dr. W.M. Ankum, *Tubaire EUG, diagnostiek en behandeling* http://nvog-documenten.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=635
3. *Leidraad opstellen Richtlijnen* http://nvog-documenten.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=775

Coauteurs

- T.A. van Barneveld: adviseur Orde, klinisch epidemioloog
- C.F. la Chapelle: anios/richtlijnondersteuner, LUMC, Leiden
- V.L.F. van Dooren: directeur NVOG
- J. Gianotten: commissie Richtlijnen, gynaecoloog, Kennemer Gasthuis, Haarlem
- P.J.M. van Kesteren: voorzitter werkgroep Benigne Gynaecologie, gynaecoloog, OLVG, Amsterdam
- J.J.M. van Lith: begeleider richtlijnondersteuner, gynaecoloog, LUMC, Leiden
- M.M.J. Wiegerinck: anios/richtlijnondersteuner, AMC, Amsterdam

AUTEUR: S.F.P.J. COPPUS

E-MAIL: S.COPPUS@MMC.NL

Overgewicht bij de subfertiele man niet van invloed op semenkwaliteit

Duits FH, van Wely M, van der Veen F, Gianotten J.
Fertil Steril 2009; [Epub ahead of print].

Deze prospectieve cohortstudie werd verricht om het effect van BMI op semenkwaliteit in een subfertiele populatie te onderzoeken. Hiervoor werden tussen 2000 en 2007 alle mannen van subfertiele paren geïncludeerd. Mannen met een bekende oorzaak van spermatogeen falen of obstructie werden geëxcludeerd, evenals mannen bij wie het fertilitetsonderzoek een retrograde ejaculatie, obstructieve azoöspermie, Y-chromosoomdeletie of numerieke of structurele chromosoomafwijkingen liet zien. Twee semenanalyses werden geanalyseerd conform de WHO-richtlijn. Mannen werden op basis van BMI in 4 groepen onderverdeeld: $< 20 \text{ kg/m}^2$, ≥ 20 en $< 25 \text{ kg/m}^2$, ≥ 25 en $< 30 \text{ kg/m}^2$, en $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. De relatie tussen semenparameters, BMI en potentiële confounders als leeftijd, aantal sigaretten/dag, alcoholgebruik (ja/nee), cryptorchidisme in de voorgeschiedenis en diabetes mellitus werd bestudeerd met behulp van regressieanalyse (generalized linear model). In totaal werden 1466 mannen geïncludeerd, waarvan er 1401 geanalyseerd konden worden. 35 mannen hadden een BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$, 633 een BMI tussen de 20 en 25 kg/m^2 , 587 tussen 25 en 30 kg/m^2 , en 146 mannen hadden een BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$. Ongecorrigeerd werd geen relatie gevonden tussen BMI en percentage motiele spermatozoa, morfologie, concentratie, totaal aantal spermatozoa, noch de VCM. Wel bleek het volume significant lager in de groep mannen met overgewicht (BMI 25-30 kg/m^2). Dit effect verdween echter bij multivariabele analyse.

Quintero stadium 1 TTTS: Lasertherapie of expectatief beleid?

Wagner MM, Lopriore E, Klumper FJ, Oepkes D, Vandenbussche FP, Middeldorp JM.
Am J Obstet Gynecol 2009; 201(3): 286.e1-6.

Deze studie had als doel de perinatale overleving, neonatale morbiditeit en langetermijnuitkomst te bepalen in monochoriale gemelli zwangerschappen gecompliceerd door stadium 1 TTTS, welke met laserchirurgie dan wel conservatief behandeld werden. Alle casus tussen augustus 2000 en december 2007 welke verwezen werden naar een gespecialiseerd derdelijnscentrum werden retrospectief geïncludeerd. Patiënten werden initieel conservatief behandeld (wekelijkse echoscopie), tenzij er klinische symptomen van polyhydramnion waren dan wel progressie naar stadium 2 of meer, in welke gevallen foetoscopische laserchirurgie werd verricht met coagulatie van vaatanastomoses. Indien laser behandeling plaatsvond binnen 48 uur na presentatie werden casus in deze groep geanalyseerd. In totaal werden 50 vrouwen geïncludeerd, waarvan 40% behandeld werd met laserchirurgie en 60% conservatief. Met conservatieve behandeling was bij 17% van de patiënten sprake van progressie naar stadium 2 of meer, bij 60% zag men regressie van het ziektebeeld en bij 23% bleef de ziekte stabiel. Alle gevallen van progressie werden behandeld met laserchirurgie. De perinatale overleving van beide kinderen dan wel ten minste 1 kind was respectievelijk 65% en 85% in de lasergroep, versus 77% en 97% in de conservatieve behandelgroep ($p=0.52$ en $p=0.29$). Neurologische ontwikkelingsstoornissen op de lange termijn werden vaker gezien bij overlevende kinderen waarbij conservatief behandeld was (23%) dan bij de kinderen waarbij laserchirurgie had plaatsgevonden (0%), hetgeen statistisch significant bleek ($p=0.03$). Gezien de retrospectieve aard van deze studie is er echter een aantal methodologische beperkingen, gerelateerd aan zowel de kleine steekproef alsmede de mogelijkheid van selectiebias, hetgeen een gerandomiseerde studie in deze specifieke patiëntpopulatie noodzakelijk maakt.