
Foetale therapie

Update van de stand van de wetenschap





Aan Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding MTA-signalement *Foetale therapie*
Uw kenmerk :
Ons kenmerk : U-5228/WD/tvdk/589-G3
Bijlagen : 1
Datum : 27 mei 2008

Geachte minister,

Graag bied ik u hierbij een signalement aan van de kerncommissie MTA van de Gezondheidsraad. Het gaat om een *update* van de stand van de wetenschap op het terrein van de foetale therapie. Het eerdere advies van de Gezondheidsraad daarover dateert uit 1990. In de ruim vijftien jaar die sindsdien zijn verstreken hebben zich belangrijke nieuwe ontwikkelingen voorgedaan, met name op het gebied van de minimaal invasieve chirurgie en de medicamenteuze therapie, waarbij voor de foetus bedoelde geneesmiddelen via de moeder worden toegediend. Het signalement geeft een overzicht van de nu in Nederland toegepaste vormen van foetale therapie, waarbij steeds is aangegeven of het om een aanvaarde of experimentele behandeling gaat en hoe sterk de wetenschappelijke onderbouwing is. Verder geeft het informatie over in het buitenland lopende onderzoeken, onder meer naar foetale therapie bij spina bifida, en over mogelijke toekomstige ontwikkelingen op het gebied van foetale stamcel- en genterapie.

Sinds de introductie van de bloedgroepimmunisatie in 1965 is de foetale therapie in Nederland geconcentreerd geweest in het Academisch Ziekenhuis in Leiden, nu het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Anders dan in sommige buitenlandse centra is het beleid van de betrokken artsen steeds terughoudend geweest als het ging om riskante innovaties. Knelpunten in de kwaliteit van de zorg hebben zich daarbij niet voorgedaan. Het gaat om zeldzame ingrepen die vragen om schaarse expertise en een goede infrastructuur. Zoals in het signalement terecht wordt opgemerkt, is het belangrijk de kwaliteit van deze zorg ook voor de toekomst veilig te stellen. Concentratie, zoals die in de praktijk reeds vorm heeft gekregen, kan daar ook verder aan bijdragen. Ook het pleidooi voor een kwaliteitsnorm en de argumentatie daarvoor onderschrijf ik: het gaat om een gevoelig terrein waar transparantie en verantwoording van medisch handelen des te belangrijker zijn.

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 65 75
E-mail: wj.dondorp@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl



Onderwerp : Aanbieding MTA-signalement *Foetale therapie*
Ons kenmerk : U-5228/WD/tvdk/589-G3
Pagina : 2
Datum : 27 mei 2008

De in dit signalement beschreven ontwikkelingen roepen ook voor het beleid relevante ethische en juridische vragen op. In een later dit jaar afzonderlijk uit te brengen signalement van het Centrum voor Ethiek en Gezondheid (CEG) zal de Gezondheidsraad daar nader op ingaan.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. J.A. Knottnerus

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 65 75
E-mail: wj.dondorp@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

Foetale therapie

Update van de stand van de wetenschap

Signalement

Kerncommissie *Medical Technology Assessment*

Vorbereid door
dr. D. Oepkes, gynaecoloog-perinatoloog LUMC

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2008/10, Den Haag, 27 mei 2008

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Foetale therapie. *Update* van de stand van de wetenschap. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/10.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Fetal therapy. Update on the current level of knowledge. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2008; publication no. 2008/10.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-708-9

Inhoud

Samenvatting *11*

Executive summary *13*

1 Inleiding *15*

1.1 Achtergrond *15*

1.2 Eerder advies Gezondheidsraad *15*

1.3 Doel van dit signalement *16*

1.4 Verantwoording *16*

1.5 Leeswijzer *17*

2 Geschiedenis van de foetale therapie *19*

2.1 Belangrijke ontwikkelingen *19*

2.2 Voorbeelden van behandelingen *23*

2.3 Ontwikkelingen in de neonatologie: gevolgen voor foetale therapie *26*

3 Stand van zaken in Nederland *29*

3.1 Non-invasieve foetale behandeling: foetale farmacotherapie *30*

3.2 Minimaal invasieve foetale behandeling middels naald-insertie *38*

3.3 Minimaal invasieve foetale therapie middels endoscopie (foetoscopie) *43*

4	Foetale therapie in het buitenland	49
4.1	Foetoscopische trachea-occlusie (tijdelijke afsluiting van de luchtpijp)	49
4.2	Foetale hartklepdilatatie	50
4.3	Open foetale chirurgie voor foetale tumoren	52
4.4	Open foetale chirurgie voor neuraalbuisdefecten	53

5	Foetale therapie in de laboratoriumfase	55
5.1	Stamceltherapie	55
5.2	Gentherapie	57
5.3	Foetale chirurgie met een operatierobot	58
5.4	Tissue-engineering	58

6	Waarborgen van kwaliteit	61
6.1	Concentratie	61
6.2	Transparantie	62

	Literatuur	65
--	------------	----

	Bijlagen	71
A	Kerncommissie MTA	73
B	Niveaus van bewijskracht	75

Samenvatting

Met echoscopisch onderzoek kunnen veel afwijkingen van de foetus tijdens de zwangerschap worden vastgesteld. Enkele foetale ziekten kunnen ook al vóór de geboorte behandeld worden. Eerder heeft de Gezondheidsraad in 1990 advies uitgebracht over deze ontwikkelingen. Dit signalement geeft een *update* van de stand van de wetenschap, in Nederland en daarbuiten. Daarnaast wil het een bijdrage leveren aan de discussie over de vraag hoe een hoge kwaliteit van zorg op het terrein van de foetale therapie ook in de toekomst verzekerd kan blijven.

De meest uitgevoerde invasieve foetale behandelingen zijn de intra-uteriene bloedtransfusie voor ernstige foetale bloedarmoede en foetoscopische lasercoagulatie van bloedvaten op de placenta van tweelingen met het tweelingtransfusiesyndroom. Het gaat in Nederland jaarlijks om respectievelijk 100 en 45 ingrepen.

Non-invasieve behandeling van de foetus door toediening van medicijnen aan de moeder is onder andere mogelijk voor hartritmestoornissen, schildklierafwijkingen en bij antistoffen tegen bloedplaatjes. Per aandoening betreft dit vijf tot tien zwangerschappen per jaar. Enkele malen per jaar wordt een foetus behandeld door via een dikke naald een afvoerbuisje (*shunt*) in de borstholte of de blaas te plaatsen. In Nederland wordt open foetale chirurgie, waarbij de buik en baarmoeder worden geopend en na operatie van de foetus weer gesloten, niet verricht.

De in Nederland uitgevoerde foetale behandelingen zijn niet of weinig invasief. De risico's van die behandelingen voor de zwangere zelf zijn zeer gering. Meestal wordt pas voor foetale behandeling gekozen als afwachten en pas na de

geboorte behandelen vrijwel zeker tot een slechte afloop leidt. Bij de meerderheid van de in ons land uitgevoerde foetale behandelingen geldt bovendien dat bij succes de kans op volledige gezondheid van de kinderen groot is. Een nieuwe veelbelovende toepassing is het al voor de geboorte behandelen van zeldzame stofwisselingsziekten. Dat gebeurt door de zwangere een speciaal dieet of voedingssupplementen te geven.

In het buitenland wordt momenteel onderzoek gedaan naar foetale behandeling van een breuk in het middenrif, open rug en hartklepvernauwing. De resultaten laten nog wel drie tot vijf jaar op zich wachten. Mochten deze studies gunstige resultaten laten zien dan zal daarnaar ook in Nederland vraag ontstaan. Stamcel- en gentherapie zijn nog in de laboratoriumfase, maar anticiperen op toepassing bij menselijke foetussen lijkt verstandig.

Gelet op de geringe aantallen en de complexiteit van (invasieve) foetale therapie zijn concentratie in een klein aantal centra, volledige en transparante rapportage, gedegen wetenschappelijk onderzoek en (internationale) samenwerking belangrijke voorwaarden. Essentieel voor een juiste beoordeling van het nut en de nadelen van foetale therapie is het volgen en onderzoeken van de behandelde kinderen later in hun leven.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Fetal therapy. Update on the current level of knowledge. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2008; publication no. 2008/10

The use of ultrasound scans during pregnancy can detect numerous fetal abnormalities. Some fetal diseases can even be treated before birth. The Health Council published an advisory report on these developments in 1990. This horizon scanning/early warning report gives an update on the current level of knowledge in the Netherlands and beyond. It aims to contribute to the debate on how to safeguard high quality care in the field of fetal therapy in the future.

The most commonly performed invasive fetal treatments are intra-uterine blood transfusion for severe fetal anaemia and the fetoscopic laser coagulation of blood vessels in the placenta of twins with twin-to-twin transfusion syndrome. The number of such procedures carried out in the Netherlands each year are 100 and 45 respectively.

Non-invasive treatment of the fetus by the administration of medications to the mother can be used for conditions such as cardiac arrhythmias, thyroid abnormalities and the production of anti-platelet antibodies. Each of these disorders involves five to ten pregnancies per year. Each year, a few fetuses are treated by using a large-gauge hypodermic needle to insert a shunt (drainage tube) into their thoracic cavity or bladder. Open fetal surgery, in which the mother's abdomen and uterus are opened and then closed-up again once the operation on the fetus is complete, is not carried out in the Netherlands.

Those fetal treatments which are carried out in the Netherlands are either non-invasive or only marginally so. Such treatments pose only a very slight risk to the pregnant mothers themselves. The decision to proceed with fetal treatment

is usually only taken in cases where delaying treatment until after birth is virtually certain to lead to an adverse outcome. Furthermore, most of the children who successfully undergo fetal treatments in the Netherlands have a good chance of being completely healthy. One promising new application is the pre-natal treatment of rare metabolic diseases. This involves keeping pregnant mothers on a special diet or giving them food supplements.

Research is currently being conducted abroad into treating fetuses for diaphragmatic hernias, spina bifida and heart valve stenosis. However, the results of this work will not be available for another three to five years. Should these studies produce favourable results, then the Netherlands will also experience increasing demand for these procedures. Stem-cell therapy and gene therapy are still in the laboratory stages, but it seems sensible to assume that these techniques too will eventually be applied to the treatment of human fetuses.

Given the complexity of fetal therapy (and of invasive fetal therapy) and the small numbers involved, the preconditions for such treatment would be concentration in a small number of centres, complete and transparent reporting, sound scientific research, and cooperation at national and international level. Any proper assessment of the pros and cons of fetal therapy requires that the children receiving treatment be monitored for many years and that they be tested from time to time as they grow up.

Inleiding

1.1 Achtergrond

De meeste pasgeboren kinderen zijn gezond. In ongeveer vijf procent van de zwangerschappen (10 000 per jaar) heeft de foetus echter een al vroeg in de zwangerschap verworven ziekte of afwijking. Die zijn van zeer uiteenlopende aard. Het gaat onder meer om infecties, anatomische afwijkingen aan organen, genetische syndromen en chromosomale afwijkingen. Sommige zijn onschuldig of gaan vanzelf over, anderen veroorzaken ernstige handicaps of zijn levensbedreigend. De bijdrage van deze groep aan de totale perinatale sterfte is met 19 tot 27 procent aanzienlijk.^{1,2}

Met echoscopisch onderzoek kunnen de meeste congenitale afwijkingen al relatief vroeg in de zwangerschap worden vastgesteld. Voor enkele foetale ziekten en afwijkingen is het mogelijk om al vóór de geboorte een zinvolle therapeutische interventie te verrichten. Daarover gaat dit signalement.

1.2 Eerder advies Gezondheidsraad

In zijn in 1990 verschenen advies *De ongeborene als patiënt* heeft de Gezondheidsraad de toenmalige stand van de wetenschap op het gebied van foetale therapie in kaart gebracht.³ Door de verbetering van de echoscopie begon de ontwikkeling op dit terrein juist meer vaart te krijgen. Het advies van de raad was terughoudend. Open chirurgie (waarbij de baarmoeder wordt geopend) werd als

(nog) veel te riskant van de hand gewezen en zou eerst in dieronderzoek nader moeten worden beproefd. Ook naar minder riskante ingrepen via gesloten (chirurgische of medicamenteuze) procedures zou eerst meer onderzoek gedaan moeten worden. Alleen de behandeling van bloedgroepimmunisatie werd als bewezen waardevol beschouwd.

1.3 Doel van dit signalement

Dit signalement voorziet in de behoefte aan een *update* van de stand van de wetenschap. Het laat zien hoe het terrein van de foetale therapie zich na het verschijnen van het advies van de Gezondheidsraad verder heeft ontwikkeld, in Nederland en daarbuiten. In de tweede plaats beoogt het een bijdrage te leveren aan de noodzakelijke discussie over de vraag hoe de in ons land hoge kwaliteit van de zorg op dit terrein ook in de toekomst kan worden verzekerd.

De ontwikkelingen op dit gebied roepen ook ethische en juridische vragen op. Wat betekent het dat de foetus steeds vaker ook als patiënt kan worden gezien? Hoe verhoudt zich dat tot de abortusdiscussie? Wat is op dit gebied wel en niet de verantwoordelijkheid van de arts? En van de zwangere? Welke regelgeving is van toepassing en is die adequaat? In een afzonderlijk door het Centrum voor Ethiek en Gezondheid (CEG) uit te brengen signalement zal de Gezondheidsraad nader op die normatieve aspecten ingaan.

1.4 Verantwoording

Dit signalement wordt uitgebracht door de Commissie *Medical Technology Assessment* (MTA) van de Gezondheidsraad (samenstelling: zie bijlage A). De tekst is voorbereid door dr. D. Oepkes, gynaecoloog – perinatoloog in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Schriftelijk commentaar op een eerdere versie is ontvangen van

- dr. G.C.M.L. Page-Christiaens, gynaecoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht;
- dr. F.P.H.A. Vandenbussche, gynaecoloog, Leids Universitair Medisch Centrum;
- dr. T.J. de Koning, kinderarts metabole ziekten, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Het signalement is getoetst in de beraadsgroepen Genetica en Geneeskunde.

1.5 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 wordt de geschiedenis van de foetale therapie beschreven. Het huidige aanbod in Nederland en dat in het buitenland komt aan de orde in de hoofdstukken 3 en 4. In hoofdstuk 5 wordt kort ingegaan op experimentele nieuwe varianten, zoals foetale stamcel- en genterapie. Hoofdstuk 6, ten slotte, onderstreept een aantal aspecten die van belang zijn voor het handhaven en optimaliseren van de kwaliteit van deze zorg, zoals centralisatie, wetenschappelijk onderzoek en transparantie.

Bij de hoofdstukken over specifieke interventies wordt bij elke interventie het niveau van bewijskracht genoemd (volgens de indeling van de *U.S. Preventive Services Task Force*) Een verklaring van de gehanteerde aanduidingen is opgenomen in bijlage B.

Geschiedenis van de foetale therapie

De historie van de foetale therapie hangt sterk samen met de ontwikkeling van technieken om de foetus in beeld te brengen. Tot de jaren zestig was de zwangere baarmoeder een ‘black box’. Soms kon door uitwendige palpatie een tweeling of een overmatige hoeveelheid vruchtwater (hydramnion) vermoed worden. Meestal echter kwam pas na de geboorte aan het licht of sprake was van een kind met afwijkingen.

Binnen twintig jaar echter veranderde het onzichtbare bestaan van de foetus in zichtbaar leven, waarbij duidelijk werd dat vele ziekten en aandoeningen al voor de geboorte ontdekt konden worden. Al snel na het enthousiasme over de nieuwe diagnostische mogelijkheden kwam bij artsen en zwangeren de vraag op of sommige ziekten misschien al voor de geboorte behandeld konden worden. In enkele decennia veranderde de verloskunde in perinatologie (zorg rondom de geboorte) of ook wel: maternale en foetale geneeskunde. Dankzij de beeldvormende technieken werd de foetus een zichtbaar ‘mensje’, en de zieke foetus een patiëntje.

2.1 Belangrijke ontwikkelingen

2.1.1 De jaren zestig: röntgen

De eerste beeldvormende technieken waren gebaseerd op röntgenstraling. Met een eenvoudige buikoverzichtfoto kon informatie worden verkregen over meer-

lingen, ligging en foetale skeletafwijkingen. Betere informatie werd verkregen door vooraf contrastvloeistoffen in het vruchtwater in te spuiten. Een in water oplosbaar contrastmiddel werd door de foetus opgedronken, zodat het maag-darmstelsel kon worden afgebeeld. Vetoplosbaar contrast hechtte zich aan de huid van de foetus, en gaf een afbeelding van de contouren. Toepassingen hiervan waren onder andere het vaststellen van hydrops foetalis bij bloedgroepimmunisatie, en placentaalokalisatie bij verdenking op een voorliggende placenta.

In het begin van de jaren zestig ontwikkelde Liley in Nieuw Zeeland een methode om bloedgroepimmunisatie al voor de geboorte te behandelen. Deze ziekte, die leidt tot ernstige progressieve bloedarmoede bij de foetus, was toen nog een van de hoofdoorzaken van perinatale sterfte. Bij overlevende aangedane kinderen kwam ernstige neurologische schade door kernicterus (ernstige geelzucht) frequent voor. Liley gebruikte de röntgen-amniografie om een naald in de foetale buikholte te plaatsen, en daardoorheen bloed in de foetus te brengen. Deze eerste succesvolle foetale therapie zorgde samen met ontwikkelingen in de diagnostiek en in de neonatologie voor een sterke daling in de door bloedgroepimmunisatie veroorzaakte perinatale sterfte.

In dezelfde periode vonden in de VS experimenten plaats waarbij de baarmoeder deels werd geopend, een been van de foetus naar buiten werd gebracht en bloed via een katheter in een bloedvat van het been werd ingebracht om zo de bloedarmoede te bestrijden. Deze eerste toepassing van ‘open foetale chirurgie’ had slechte resultaten en grote nadelen voor de moeder. Die aanpak werd dan ook snel weer verlaten, ten gunste van de veel veiligere en elegantere methode van Liley.

In 1965 heeft Bennebroek Gravenhorst, later hoogleraar verloskunde te Leiden, de methode tijdens een stage bij Liley geleerd en bij terugkomst in Nederland geïntroduceerd.

2.1.2 *De jaren zeventig: opkomst van de echoscopie*

In de jaren zeventig kwam de obstetrische echoscopie op, waarmee diagnostiek naar meerlingen, placentaalokalisatie en foetale groei meting mogelijk werd zonder potentieel gevaarlijke stralenbelasting (zoals bij het gebruik van röntgenapparatuur). Ondanks de naar de huidige standaard zeer beperkte kwaliteit van de beeldvorming werd het mogelijk foetale structurele afwijkingen te diagnosticeren, zoals een open schedel (anencefalie), open rug (neuraalbuusdefect) en ontbreken van de nieren. In 1980 werd in Duitsland de routine-echo ingevoerd. Bij elke zwangere werd twee en later drie maal tijdens de zwangerschap echo-onderzoek verricht. In de aanvang van de zwangerschap voor termijnbepaling, detectie

van meerlingen en grove structurele afwijkingen; in het derde trimester om groeiproblemen vast te stellen.

In de eerste 25 jaar van toenemend gebruik van obstetrische echoscopie werd veel aandacht en onderzoek besteed aan mogelijke nadelige effecten van het ultrageluid op de foetus. Internationale richtlijnen en ingebouwde limieten in de apparatuur hebben geleid tot de huidige overtuiging dat bij normaal diagnostisch gebruik echoscopie geen risico's voor de foetus heeft.

2.1.3 *De jaren zeventig en tachtig: foetoscopie*

In 1974 was Hobbins uit de VS de eerste die een endoscoop de baarmoeder inbracht om de foetus te kunnen zien.⁴ Begin jaren tachtig voerde Rodeck in Londen navelstrengpuncties uit onder direct zicht. Een enkele millimeters dunne optiek met lichtbron werd onder lokale verdoving in de baarmoeder gebracht. Deze methode wordt foetoscopie genoemd. De belangrijkste toepassing was het relatief veilig aanprikken van de navelstreng voor bloedonderzoek en voor bloedtransfusie.

2.1.4 *De jaren tachtig en negentig: hoge resolutie echoscopie*

De beeldkwaliteit van de echoscopie nam zeer snel toe, en maakte foetoscopie al snel overbodig. Daffos in Parijs, en Bang in Kopenhagen introduceerden echogeleid aanprikken van de navelstreng, voor foetaal bloedonderzoek en voor bloedtransfusies.

Vrijwel alle foetale structurele afwijkingen konden met de hoge resolutie van de echoscopieapparatuur 'gezien' worden, vaak al vroeg in de zwangerschap. Er volgde een groot aantal publicaties over vroege detectie van foetale aandoeningen. Steeds betere diagnostische mogelijkheden leidden tot de vraag of voor sommige ziekten interventie bij de foetus, dus nog in de baarmoeder, de uitkomst voor het kind kon verbeteren.

Zowel obstetrici (in Europa) als kinderchirurgen (in de VS) zochten naar mogelijkheden om de zieke foetus te behandelen. In eerste instantie werd gezocht naar behandelingen uit de kinderchirurgie die al bij de foetus uitgevoerd zouden kunnen worden. Twee belangrijke voorbeelden zijn de open foetale chirurgie voor een breuk in het middenrif (hernia diafragmatica), en het plaatsen van een afvoerbuisje (*shunt*) bij diverse foetale vochtophopingen. Aan het eind van dit hoofdstuk wordt de historie hiervan samengevat.

2.1.5 *De jaren negentig : foetoscopie revisited*

Een ernstige zwangerschapscomplicatie die alleen vóórkomt bij eeneiige tweelingen is het tweelingtransfusiesyndroom (TTS). Hierbij delen beide foetussen een placenta, en bestaan vaatverbindingen op en in de placenta waardoor bloed van de ene foetus naar de ander kan stromen. Bij 15 procent van de eeneiige tweelingen met een gedeelde placenta (monochoriale tweeling) treedt een chronische bloedtransfusie van een foetus (de donor) naar de ander (de ontvanger) op. Dit leidt tot overvulling van de ontvanger, die hierop reageert door overmatige urineproductie (en dus te veel vruchtwater), en ondervulling van de donor die stopt met plassen. Ook worden beide hartjes door deze toestand overbelast.

Zonder ingrijpen leidt dit door de overmatige hoeveelheid vruchtwater bij een foetus tot sterke uitzetting van de baarmoeder, weeën en vroeggeboorte, of door overbelasting van het hart tot overlijden van een of beide foetussen. De diagnose kan met echoscopie worden gesteld, maar behandeling bleef tot voor kort beperkt tot het herhaald aftappen van het teveel aan vruchtwater bij de ene foetus (amniodrainage). Met deze symptoombestrijding werd soms uitstel van de vroeggeboorte bereikt, maar de uitkomst van deze zwangerschappen was toch vaak slecht.

In 1990 rapporteerde DeLia een behandeling voor TTS die de oorzaak aanpakt. Met een foetoscopische techniek, eerst uitgebreid getest bij schapen en resusapen, bracht hij de vaatverbindingen op het placentaoppervlak in beeld, en met een laserdraad via een werkkanaal door hetzelfde instrument schroefde hij de vaten dicht. Deze techniek werd verfijnd door Nicolaidis en Ville te Londen, en zij beschreven goede resultaten in 1995. Op basis van deze successen gingen meerdere centra voor foetale geneeskunde, vooral in Europa (Londen, Hamburg, Leuven, Parijs), dezelfde behandeling uitvoeren. In Leiden werd in 2001 begonnen met deze lasertherapie voor TTS. In 2004 werd een grote gerandomiseerde multicentre trial (de 'Eurofoetus trial') gepubliceerd waarbij de foetoscopische laserbehandeling werd vergeleken met de 'traditionele' methode van herhaald aftappen van het teveel aan vruchtwater.⁵ De laserbehandeling bleek beter dan amniodrainage. Behalve een hoger overlevingspercentage was er vooral een veel lager aantal kinderen met neurologische schade in de lasergroep.

Het samenwerkingsverband van Europese centra van de pioniers van de endoscopische TTS-behandeling, de Eurofoetus groep, droeg ook bij aan de totstandkoming van een registratie van andere foetoscopische ingrepen (zie hoofdstuk 3). Een van de initiatiefnemers van deze groep, Deprest uit Leuven, verrichtte veel fundamenteel en dierexperimenteel onderzoek naar de foetale

endoscopische chirurgie in al haar facetten, vooral naar het nog steeds voornaamste probleem van vruchtwaterlekkage of gebroken vliezen na foetoscopie. Naast de behandeling van TTS richt hij zich vooral op foetoscopische interventie bij de foetus met de ernstigste vorm van hernia diafragmatica. Zijn methode komt neer op het tijdelijk afsluiten van de foetale luchtpijp (trachea), waardoor de longen zich met vocht vullen en daardoor de darmen in de buikholte terugduwen. Na jaren van experimenten met zwangere schapen wordt deze aanpak, momenteel in studieverband, nu ook bij mensen toegepast (zie hoofdstuk 3).

2.1.6 *Eind jaren negentig tot heden: foetale MRI*

Een recente ontwikkeling in de beeldvorming is de zeer snelle (*ultrafast*) MRI. MRI (magnetic resonance imaging) maakt gebruik van magneetvelden en kernspinfenomenen, waarmee menselijke weefsels gedetailleerd kunnen worden afgebeeld. De MRI-techniek bestaat al langer, maar de foetale bewegingen maakten scherpe beelden onmogelijk tenzij de foetus medicamenteus 'stilgelegd' werd. Met krachtige computers kunnen de beelden nu zeer snel verkregen en bewerkt worden, en via berekeningen vanuit meerdere vlakken worden beoordeeld. Vooral beelden van de foetale hersenen zijn met MRI beter te verkrijgen dan met echoscopie. Met de recente verbetering van andere beeldvormende technieken, vooral in de 3D-echoscopie, wordt het voordeel van MRI mogelijk weer minder.

Hoewel er nog weinig langetermijnstudies zijn, wordt aangenomen dat gebruik van (1,5 Tesla) MRI in het tweede en derde trimester van de zwangerschap veilig is.^{6,7}

Naast de genoemde foetale therapieën zijn de afgelopen veertig jaar veel experimenten gedaan, soms alleen in het (dieren)laboratorium, soms bij de humane foetus. Om uiteenlopende redenen zijn de meeste van deze experimenten weer gestaakt. Uit historisch oogpunt, en omdat de ingrepen in tegenstelling tot veel andere ingrepen bij grote aantallen zwangeren verricht zijn, worden hieronder twee belangrijke voorbeelden besproken.

2.2 **Voorbeelden van behandelingen**

2.2.1 *1980-2004: opkomst en 'ondergang' van foetale hernia-diafragmatica-chirurgie*

Een aangeboren breuk of gat in het middenrif komt vrij vaak voor (1 op 5000 geboorten). Hierbij komen maag, darmen en soms een deel van de lever vanuit

de buikholte in de borstholte te liggen, waardoor het hart en de longen in de verdrukking komen. De longontwikkeling komt hierdoor in gevaar, en het kind kan kort na de geboorte sterven omdat het niet goed kan ademhalen. Een kort na de geboorte uitgevoerde operatie kan – mits de longen niet te ernstig onderontwikkeld zijn – levensreddend zijn. Hierbij wordt de borstholte geopend, de darmen terug in de buikholte gebracht en het gat in het middenrif dichtgehecht.

Voor echt onvoldoende ontwikkelde longen (longhypoplasie) bestaat echter geen behandeling. In de jaren tachtig overleed dan ook 50 tot 70 procent van de pasgeborenen met deze ziekte. Toen bleek dat de aandoening al voor de geboorte echoscopisch kon worden vastgesteld, bedacht kinderchirurg Harrison uit San Francisco dat de operatie die hij vaak met spoed bij zeer benauwde neonaten moest uitvoeren, misschien ook al vóór de geboorte kon worden verricht. Hiermee hoopte hij dat de longhypoplasie kon worden voorkomen.

Zijn groep verrichtte veel vooronderzoek, laboratoriumwerk en dierproeven, alvorens de operatie bij de menselijke foetus uit te voeren.⁸ Hierbij werd een aangepaste vorm van een keizersnede toegepast, waarbij na opening van de baarmoeder en vliezen een armpje (voor *monitoring*) naar buiten werd gebracht, en een deel van de foetale borstkas zichtbaar gemaakt werd. De operatie werd op dezelfde wijze verricht als bij de pasgeborene. Vervolgens werden vliezen en baarmoeder weer gehecht, vruchtwater toegevoegd en medicatie voor weeënremming gegeven.

De onderzoeksgroep besteedde veel werk aan het verminderen van de complicaties, zoals de vruchtwaterlekkage, gebroken vliezen en de vaak optredende vroeggeboorte. De bij de ingreep geopende vliezen bleken niet meer te kunnen dichtgroeien. Vruchtwaterlekkage geeft een hoog risico op een opstijgende infectie vanuit de vagina, met infectie van de foetus en op gang komen van de baring tot gevolg. De gevolgen voor de foetus zijn vooral afhankelijk van de zwangerschapsduur waarbij dit gebeurt. Alle zwangeren die deze operatie ('open foetale chirurgie' genoemd) ondergingen, bleven tot aan de geboorte opgenomen. Zij kregen langdurig antibiotica en weeënremmende medicijnen. Vanwege het litteken in de baarmoeder moest de geboorte, evenals volgende geboorten bij deze patiënten, altijd per geplande keizersnede plaatsvinden. Deze nadelen voor de zwangere zelf vormden voor de meeste Europese artsen een reden om dergelijke operaties niet uit te voeren, naast tegenvallende conclusies over het nut van de ingreep.

Een prospectieve studie liet 75 procent overleving zien in de prenataal geopereerde groep. Echter, in de controlegroep van neonataal geopereerde kinderen overleefde 86 procent. In de loop van de studie was de neonatale chirurgie,

beademing en intensive care zodanig verbeterd dat feitelijk geen reden meer leek te bestaan voor prenatale operaties, zeker niet middels open foetale chirurgie.⁹

Een technisch grote stap werd gezet door vervanging van de open chirurgie door een endoscopische techniek, waarbij de foetale trachea tijdelijk werd afgesloten. Hierdoor kon vocht geproduceerd door de longen niet naar het vruchtwater weglopen, maar zetten de longen uit. Dit zorgde dan voor terugduwen van de darm vanuit de borstkas terug de buik in. Ook werd veel onderzoek gedaan naar betere selectie van foetussen met een slechte prognose, die mogelijk wel konden profiteren van prenatale operatie. Na voorbereidend onderzoek werd een door het National Institute of Health (NIH) gesponsorde gerandomiseerde studie verricht met deze methode. Opnieuw deed zich hetzelfde fenomeen voor: de uitkomst van de prenataal geopereerde groep bleek goed, met 73 procent overleving, maar in de controlegroep overleefde 77 procent.¹⁰ Dit leek, na 25 jaar onderzoek, het einde van foetale therapie voor hernia diafragmatica te betekenen. Echter, een subgroep van de foetussen met een hernia diafragmatica, degenen met zeer kleine longen en met een groot deel van de lever in de borstkas, heeft nog steeds een zeer slechte prognose. Voor deze groep wordt vooral in Europa (Deprest, Leuven) gewerkt aan prenatale interventies, met nog minder invasieve endoscopische technieken (zie hoofdstuk 3).

2.2.2 1982-heden: foetale shunttherapie: van enthousiaste introductie tot zorgvuldige en beperkte plaatsbepaling

Foetale aandoeningen waarbij zich veel vocht op abnormale plaatsen bevindt, zijn echoscopisch gemakkelijk op te sporen. Voorbeelden hiervan zijn een sterk overvulde urineblaas (megablaas) bij een blaasuitgangobstructie, een waterhoofdje (hydrocefalus) en vochtophoping in de borstkas (hydrothorax). Door de grote druk die hierbij vaak optreedt kunnen organen worden beschadigd (nieren, hersenen, longen) of kan de hartfunctie bedreigd worden. Foetale of neonatale sterfte, of levenslange handicaps kunnen het gevolg zijn. Bij neonaten met dergelijke aandoeningen wordt door de kinderarts of kinderchirurg een *drain* of *shunt* (kunststof slangetje) ingebracht zodat het vocht kan afvloeien.

In de jaren tachtig werd door Rodeck een *shunt* ontwikkeld die onder echo-geleide via een dikke naald in de overvulde foetale urineblaas kon worden gebracht.¹¹ Dit twee millimeter dikke siliconen slangetje heeft aan beide uiteinden een krul (*double pigtail*), en een 'geheugen' voor deze vorm. Het slangetje wordt uitgerold in de inbrengnaald gestopt, nadat de naald door de huid van de zwangere en door de baarmoederwand in de foetale blaas gebracht is. Het slangetje wordt opgeduwd tot de eerste krul in de blaas zit, vervolgens wordt de naald

teruggetrokken zodat de tweede krul buiten de foetus, in het vruchtwater komt te liggen. Via de open verbinding kan het overtollige vocht afvloeien.

Dezelfde techniek werd toegepast bij de abnormale vochtophoping in de foetale borstholte en de hersenen. De leden van de in 1982 door Harrison opgerichte *International Fetal Medicine and Surgery Society* (IFMSS) hielden een registratie bij van deze ingrepen. Al snel bleek dat de toepassing bij het waterhoofdje geen goede optie was.

Na de geboorte is het inbrengen van een *shunt* bij kinderen met een waterhoofdje een standaardbehandeling, maar prenataal bleek dit teveel complicaties en geen aantoonbare winst voor het kind op te leveren. De *shunt*behandeling wordt nog wel uitgevoerd bij blaasobstructies en vocht in de borstholte. Voorzover de techniek nog wordt toegepast, gebeurt dat in samenhang met een zorgvuldige wetenschappelijke beoordeling van de (lange termijn-) uitkomsten (zie hoofdstuk 3).

2.3 Ontwikkelingen in de neonatologie: gevolgen voor foetale therapie

2.3.1 *Succesvolle behandeling van steeds jongere en steeds lichtere babies*

De term neonatologie werd in de jaren zestig ingevoerd. De overlevingskans van een baby van 1000 gram was toen vijf procent. Tegenwoordig is die 95 procent.¹² Verbeterde ondersteuning van hart- en longfunctie en de mogelijkheid tot voeding via een infuus hebben geleid tot een verschuiving van de grens van levensvatbaarheid tot 24 weken, 500 gram of zelfs eronder. Het meeste onderzoek werd en wordt verricht naar verbetering van methoden om de vele complicaties van vroeggeboorte te voorkomen of te behandelen. Hieronder worden enkele van de belangrijkste ontwikkelingen in de neonatologie beschreven.

2.3.2 *Vooruitgang in de neonatale zorg: belangrijkste voorbeelden*

De te vroeg van de placenta losgekoppelde pasgeborene moet gaan ademen, gaan drinken en zijn temperatuur op peil houden. De couveuse en de voeding per infuus waren grote sprongen voorwaarts in de neonatale zorg. De vele ontwikkelingen in de ondersteuning van de ademhaling zijn cruciaal geweest voor de toename in overlevingskansen van vroege prematuren. De continue positieve drukbeademing en toediening van surfactant om de longblaasjes open te houden zijn al jaren standaard op de neonatale intensive care. Met geavanceerde technieken zoals *high frequency oscillation*, vloeistofbeademing, stikstofmonoxide en extracorporele membraanoxygenatie (ECMO, hartlongmachine) kunnen kinderen met

zeer slechte longfunctie toch vaak in leven gehouden worden. Voorzichtiger beademing, met accepteren van hogere koolzuurgehalten in het bloed van de neonat (gentle ventilation) heeft vooral bij pasgeborenen met een breuk in het middenrif tot minder complicaties, minder noodzaak tot gebruik van ECMO en betere overleving geleid.¹³

Een ernstig gevolg van longschade door vroeggeboorte of te kleine longen is de blijvende hoge bloeddruk in de longvaten. Dit is sinds kort beter te behandelen met nieuwe medicijnen zoals sildenafil.

Hartchirurgie bij pasgeborenen heeft ook steeds betere resultaten. Vooruitgang op vele gebieden draagt hier aan bij.¹⁴ Een toenemend aantal ingrepen kan worden verricht via een katheter die door de bloedvaten naar het hart wordt geleid.¹⁵ Dit kan geheel of gedeeltelijk een open hartoperatie vervangen. Betere hartlongmachines, filters en medicijnen tegen ontstekingsreacties en betere bescherming van de hartspier en de hersenen tijdens de operatie spelen alle een rol. De onderontwikkelde linker hartkamer werd tot in de jaren tachtig nog als een vrijwel fatale aangeboren hartafwijking gezien. In een Nederlands centrum werd in de jaren 1999 tot 2005 een overleving van 74 procent gehaald. Met technische verbetering zoals de Sano-shunt is nog steeds een stijgende trend in de overleving te zien.¹⁶ De bovengenoemde ontwikkelingen op gebied van beademing hebben ook een gunstige invloed op de uitkomst van hartoperaties.

Minimaal invasieve chirurgie met endoscopische technieken heeft niet alleen bij volwassenen en foetussen een grote vlucht genomen, ook voor neonatale operaties wordt dit steeds vaker gebruikt.¹⁷ De verbeteringen in perioperatieve zorg gaan ook gepaard met uitvoeren van operaties bij steeds jongere en kleinere prematuren. Succesvolle operaties zoals aan fistels tussen de slokdarm en de luchtpijp zijn al beschreven bij kinderen onder 1000 gram.¹⁸

Een geheel nieuwe richting van onderzoek waar veel van verwacht wordt zijn de genetische en gen-omgeving interactie studies.¹⁹ Met technieken als *genomics*, *proteomics*, *metabolomics* kunnen geheel nieuwe inzichten in oorzaken van ziekten, gevolgen van prematuriteit en behandeling ervan aan het licht komen.²⁰

2.3.3 Neonatale versus foetale therapie

De betere zorg en uitkomsten bij prematuur geboren kinderen beïnvloeden ook de discussie over foetale therapie. De afweging of een zieke foetus nog in de baarmoeder behandeld moet worden of dat premature geboorte en behandeling erna beter is hangt af van de effecten van de prematuriteit, van het risico van een prenatale ingreep voor de zwangere zelf, en van het verschil in prognose na foetale en neonatale behandeling. Daarbij komt dat door verbetering op vele gebie-

den ook operaties in de vroege neonatale fase steeds veiliger geworden. Als behandeling na de geboorte van een voldragen kind ook maar enigszins mogelijk is met een redelijke prognose zal dit altijd de voorkeur hebben boven foetale behandeling, met de daaraan verbonden risico's op vroeggeboorte en nadelen voor de zwangere.

In centra voor foetale therapie is multidisciplinair overleg en behandeling door een team van specialisten de standaard. Wel is er verschil tussen de situatie in Europa en die in de Verenigde Staten. In Europa is de gynaecoloog degene die zowel de diagnostiek als de eventuele behandeling van de foetus uitvoert. Hij of zij is ook de hoofdbehandelaar en coördinator van het multidisciplinaire management. In de VS doet de radioloog de beeldvorming en is de kinderchirurg degene die de foetus behandelt. De kinderchirurg is in de VS ook vaak de coördinator. Met de recente oprichting van het *North American Fetal Therapy Network* (NAFTNET), een initiatief van de gynaecologen, lijkt daar nu verandering in te komen. De Europese nadruk op de primaire verantwoordelijkheid van de gynaecoloog geeft uitdrukking aan de opvatting dat de belangen van de zwangere steeds voorop moeten staan. Wellicht heeft het hier genoemde onderscheid er mede aan bijgedragen dat experimenten met open foetale chirurgie in Europa vrijwel nergens zijn uitgevoerd.

Nauwe samenwerking tussen alle specialisten, ook allen die na de geboorte bij de zorg voor het betreffende kind betrokken zijn, is een voorwaarde voor optimale zorg. Alleen door volledig op de hoogte zijn van de modernste inzichten in zowel prenatale als neonatale behandelingen kan het team een afgewogen advies aan de ouders geven over de opties voor hun zieke foetus.

Voor beide vormen van behandeling, foetaal en neonataal, geldt dat met nieuwe mogelijkheden meer kinderen overleven dan vroeger. Een deel van deze kinderen zal niet gezond zijn, maar met permanente schade door het leven moeten gaan. Soms wordt deze schade als zo ernstig beoordeeld, door zorgverleners, door de ouders of door de omgeving, dat twijfel ontstaat of de behandeling niet beter achterwege had kunnen blijven. Essentieel voor deze discussie, en belangrijk voor beoordeling van zowel de foetale als neonatale behandelingen, is het nauwkeurig volgen en in kaart brengen van de gezondheid en ontwikkeling van alle behandelde kinderen.²¹

Stand van zaken in Nederland

Dit hoofdstuk bevat een beknopt overzicht van de huidige in Nederland beschikbare mogelijkheden voor prenatale, intra-uteriene behandeling van foetale ziekten. De in Nederland uitgevoerde foetale behandelingen hebben zich tot op heden beperkt tot niet-invasieve en minimaal invasieve ingrepen. In de hieronder volgende paragrafen worden die beide soorten ingrepen achtereenvolgens besproken.

Niet-invasief betekent hier het gebruik van toediening van medicatie aan de moeder, waarbij de medicatie via de placenta de foetus bereikt. De term minimaal invasief wordt hier gebruikt voor behandeling waarbij een naald of een dun (< 5 mm diameter) buisvormig instrument in de baarmoeder wordt gebracht. Hierbij worden de belasting en het risico voor de zwangere zelf minimaal geacht.

De meeste genoemde behandelingen worden alleen in academische centra uitgevoerd. Voorafgaand aan foetale behandelingen wordt multidisciplinair overleg gevoerd met neonatologen, genetici en afhankelijk van de betreffende aandoening met andere specialisten (kindercardiologen, kinderneurologen etc.). Er wordt zorgvuldig afgewogen of de foetale behandeling beter is dan de alternatieven. Deze alternatieven zijn algemeen: een expectatief beleid met zo mogelijk behandeling na de geboorte, het kind vroegtijdig geboren laten worden en dan na de geboorte behandelen, en indien binnen de wettelijk hiervoor bestaande grenzen het afbreken van de zwangerschap. Deze worden, met de te verwachten consequenties, in het team en met de aanstaande ouders besproken. Ondersteuning hierbij op psychosociaal gebied, veelal door een maatschappelijke werkende, is

eveneens gebruikelijk. Er bestaat (nog) geen specifieke registratie van foetale behandelingen in Nederland. Aanbevelingen hiervoor worden beschreven in hoofdstuk 6.

3.1 Non-invasieve foetale behandeling: foetale farmacotherapie

Met non-invasieve foetale behandeling worden die vormen van interventie bedoeld waarbij medicatie, aan de moeder toegediend, via de placenta de foetus bereikt. Soms is orale toediening mogelijk, meestal is intramusculaire of intraveneuze toediening aan de zwangere nodig. Formeel zijn deze laatste twee opties ook enigszins invasief, maar in dit kader wordt, conform internationaal gebruikelijke terminologie, met invasief bedoeld dat een naald of groter instrument in de baarmoeder wordt ingebracht. Zwangeren krijgen soms ook medicijnen of dieetadviezen ter *preventie* van foetale ziekten, zoals periconceptioneel foliumzuur om de kans op een neuraalbuisdefect te verlagen of antibioticatherapie tijdens de zwangerschap of geboorte ter voorkoming van foetale of neonatale infecties. Dit type preventieve behandeling wordt in dit rapport buiten beschouwing gelaten.

De risico's voor de zwangere zelf zijn, naast de bij elk medicament mogelijke allergische reactie, afhankelijk van de primaire werking en bijwerkingen van de middelen. Een overzicht met een analyse van de wetenschappelijke 'evidence' voor middelen en dosering werd gepubliceerd door de Canadese farmacoloog Koren en collega's.²² Zij pleiten voor goed gecontroleerde studies, met gerandomiseerde placebo-gecontroleerde trials. Gezien de zeldzaamheid van de meeste aandoeningen is internationale samenwerking nodig.

3.1.1 Toediening van corticosteroiden

Indicatie 1: dreigende vroeggeboorte tussen 25 en 34 weken.

- Toediening: twee injecties met betamethason in bil of bovenbeen van de zwangere met 24 uur interval.
- Werking: versnelde longrijping van de foetus en beschermend effect op andere organen in geval van vroeggeboorte binnen tien dagen na toediening.
- Status: al sinds de jaren zeventig algemeen geaccepteerde, bewezen nuttige behandeling, opgenomen in richtlijn 3 van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG).
- Risico voor de zwangere: tijdelijke ontregeling van de suikerhuishouding, kans op vocht achter de longen bij bepaalde risicogroepen en combinaties met andere middelen.

- Bewijskrachtniveau: level I.
- Aantal zwangeren jaarlijks in Nederland behandeld: geschat 2000-4000.

Indicatie 2: corticosteroïden in de vorm van dexamethason worden ook gebruikt in zwangerschappen met een risico op congenitale bijnierhyperplasie, ook aangeduid als adrenogenitaal syndroom. De incidentie van deze erfelijke ziekte is 1 op 15 000-18 000 geboorten. Het gaat om een autosomaal recessief overervende aandoening. Dat wil zeggen dat als beide ouders drager zijn, zij een kans hebben van 1 op 4 om een kind met die aandoening te krijgen. Tengevolge van een enzymdefect in de aanmaak van de bijnierschorshormonen wordt de bijnierschors constant gestimuleerd, met een vergroting van de bijnier, een tekort aan cortisol (stresshormoon) en aldosterone, en een overmaat aan mannelijke hormonen (androgenen) als resultaat. Bij meisjes treedt een ‘vermannelijking’ of virilisatie van de uitwendige geslachtsorganen tijdens de foetale ontwikkeling op. Hierdoor kan een meisje bij de geboorte voor een jongetje worden aangezien. Het hoog androgenengehalte geeft eveneens aanleiding tot functionele stoornissen in de hersenen in ontwikkeling.

Dexamethason kan de virilisatie tegengaan. Als de ziekte in de familie bekend is – meestal omdat een eerder kind aangedaan bleek te zijn – kan in een volgende zwangerschap een behandeling worden gegeven. De medicatie wordt zo vroeg mogelijk in de zwangerschap gestart, het foetale geslacht is dan nog niet bekend. Vanaf zeven weken kan uit matернаal plasma, dus non-invasief, het foetale geslacht bepaald worden. Als de foetus een jongen blijkt te zijn wordt de medicatie gestopt. Bij meisjes wordt dan met een vlokentest bepaald of de foetus aangedaan is (25 procent kans), zo niet dan wordt de medicatie gestopt.

- Toediening: oraal.
- Werking: voorkóming van virilisatie bij de vrouwelijke foetus.
- Status: geaccepteerde behandeling, meestal door klinisch genetici gecoördineerd.
- Risico voor de zwangere: de gebruikte hoge doses steroïden hebben bij langdurig gebruik soms ernstige bijwerkingen voor de zwangere zoals een Cushing syndroom, hypertensie en ontregelde suikerhuishouding. Er wordt al vroeg in de zwangerschap gestart, vaak voordat het geslacht van de foetus bekend is. Als duidelijk is dat de foetus een jongetje is, of een niet-aangedaan meisje, wordt de medicatie gestaakt, maar in meer dan 80 procent van de gevallen wordt het enkele weken ‘voor niks’ gegeven.
- Bewijskrachtniveau: level II-2.
- Aantal zwangeren in Nederland behandeld: geschat 10-20 per jaar.

3.1.2 Toedienen van anti-aritmica (medicijnen die een verstoord hartritme normaliseren: digoxine, flecaïnide, sotalol, amiodaron, betasympaticomimetica)

Indicatie: levensbedreigende foetale hartritmestoornissen.

- Toediening: oraal of intraveneus aan de zwangere.
- Werking: verbetert het ritme van het foetale hart.
- Status 1: Voor supraventriculaire tachycardie (continu te snelle hartslag) met dreigend of evident hartfalen en een zwangerschapsduur waarbij geplande vroeggeboorte gevolgd door neonatale behandeling een slechte prognose heeft (<32 weken), is deze behandeling het experimentele stadium voorbij. Met de juiste voorzorgen zijn de maternale risico's zeer gering. Door Oudijk e.a. werden recent de klinische aspecten van deze foetale behandeling, inclusief lange termijn follow-up studies beschreven.²³ Elk academisch centrum voert deze behandeling uit en heeft een protocol voor deze behandeling.
- Status 2: Voor foetale bradycardie (te trage hartslag) met hartfrequentie onder de 55 slagen per minuut leidend tot hartfalen wordt, experimenteel, enkele malen per jaar betasympaticomimetica gebruikt. Hiermee stijgt de foetale hartfrequentie in geringe mate, maar dit kan net voldoende zijn. Hiermee kan tijd gewonnen worden tot de foetus 'rijp' genoeg is om geboren te worden en een pacemaker te krijgen. Deze middelen worden al vele tientallen jaren in de verloskunde gebruikt als weeënremmer, met bekende geringe bijwerkingen voor de zwangere (hartkloppingen, hoofdpijn). Het succespercentage is laag en vooral afhankelijk van de onderliggende oorzaak van de bradycardie. Is als laatste redmiddel bij hartfalen te overwegen, met goede voorlichting over de matige prognose. Bij overleving zijn deze kinderen aangewezen op een pacemaker.
- Risico voor de zwangere: elk anti-aritmicum kan zelf ook ritmestoornissen induceren. Genoemde medicamenten worden ook bij volwassenen met ritmestoornissen gebruikt, en het bijwerkingenspectrum is voor elk middel goed bekend. Mogelijke bijwerkingen zijn misselijkheid, braken, buikpijn, hoofdpijn, moeheid, depressie, visusstoornissen, hartritmestoornissen. Controles van spiegels en effecten op het hart van de zwangere, evenals vooraf uitsluiten van cardiale ziekten bij de zwangere zelf, zijn belangrijk. Medebehandeling door een cardioloog is daarom nodig.
- Bewijskrachtniveau: level II-3.
- Aantal zwangeren jaarlijks in Nederland behandeld: 10-20.

3.1.3 Intraveneus toedienen van immunoglobuline (IVIG)

Indicatie: foetale en neonatale alloïmuun trombocytopenie (FNAIT).

- Toediening: wekelijks intraveneus aan de zwangere in de tweede helft van de zwangerschap tot aan de geboorte.
- Werking: preventie van perinatale hersenbloedingen. De ziekte wordt gekenmerkt door een te laag aantal bloedplaatjes (trombocytopenie), veroorzaakt door antistoffen tegen foetale bloedplaatjes bij de zwangere. De antistoffen worden gevormd bij zwangeren die negatief zijn voor een antigeen op bloedplaatjes, na contact (zwangerschap) met bloed van de voor dit antigeen positieve foetus. De foetus heeft dit kenmerk dan van de vader geërfd. Het mechanisme van de ziekte lijkt op dat van het bloedgroepimmunisatie. Bij FNAIT veroorzaken de antistoffen vaak al in de eerste zwangerschap ernstige verschijnselen. De foetale of neonatale hersenbloedingen hebben vaak blijvende schade en handicaps tot gevolg. FNAIT komt bij 1 op 2000 geboorten voor. Er bestaat (nog) geen screeningsprogramma voor, zodat behandeling in de zwangerschap vrijwel altijd plaatsvindt nadat in de vorige zwangerschap een aangedaan kind werd geboren, of bij zussen of dochters van vrouwen die een aangedaan kind hebben gehad.
- De behandeling met IVIG werkt goed. In een recente serie van 98 zwangerschappen werden geen hersenbloedingen gezien.²⁴
- Status: Internationaal geaccepteerde behandeling sinds 1988, standaard bij deze aandoening. Patiënten worden behandeld in het LUMC of in andere ziekenhuizen in nauw overleg met en coördinatie door het LUMC. Klinische en laboratoriumstudies worden al vele jaren verricht, in een samenwerkingsverband van de afdeling verloskunde van het LUMC, Sanquin Leiden en Sanquin Amsterdam. De wetenschappelijke evaluatie is beschreven in proefschriften van C.M. Radder²⁵ en E.S.A. van den Akker.²⁶
- Risico voor de zwangere: IVIG is een humaan multidonor (>1000 donoren) bloedplasma product maar wordt als veilig beschouwd. Klinisch kan bij eerste toediening enige hoofdpijn en misselijkheid optreden. Zwangeren worden voor de toediening gedurende zes tot tien weken, soms in de ernstigste gevallen 20 weken, wekelijks enkele uren opgenomen voor de toediening per infuus. De kosten bedragen 2500-3000 euro per week bij de huidige standaard dosis van 1 gr/kg matернаal gewicht.
- Bewijskrachtniveau: level II-3.
- Aantal zwangeren jaarlijks in Nederland behandeld: 5-10.

3.1.4 Toediening van antivirale of antiparasitaire medicatie

Indicatie: bewezen virale of parasitaire infectie bij de zwangere met hoge kans op of al aangetoonde infectie bij de foetus.

- **Werking:** Als de zwangere een infectie oploopt kan het voor haar eigen gezondheid belangrijk zijn die medicamenteus te behandelen, zoals gebeurt bij syfilis. De therapie is dan niet primair op de foetus gericht, maar heeft als mede-voordeel dat de kans op transmissie door de placenta kleiner wordt. Perinatale sterfte aan congenitale syfilis is veel lager in de groep vrouwen die tijdig (eerste helft zwangerschap) met penicilline werd behandeld. Bij niet behandelde vrouwen met syfilis wordt een veel groter percentage infectie in het hersenvocht van de pasgeborenen gezien vergeleken met behandelde vrouwen. In Nederland worden alle zwangeren gescreend op syfilis en zo snel mogelijk behandeld met penicilline indien infectie wordt aangetoond. Het mede-behandelen van de foetus is hierbij feitelijk geen discussiepunt. Voor vroege syfilis bij zwangeren is de huidige richtlijn om te behandelen met benzathine benzylpenicilline 2,4 miljoen IE op dag één, acht en vijftien, omdat een eenmalige behandeling mogelijk een slechtere uitkomst zou hebben voor de neonat. Het aantal gerapporteerde gevallen van congenitale syfilis in Nederland was in 1990 zes en in 1995 nul (sinds 1999 niet meer aangifteplichtig). Jaarlijks wordt bij het RIVM nul tot drie maal een test op congenitale syfilis aangevraagd.
- Bij virusinfecties die geen behandeling behoeven voor de zwangere zelf, zoals Parvovirus B19, varicella of cytomegalie is antivirale therapie of immunoglobulines vooralsnog niet bewezen zinvol gebleken om de foetale uitkomst te verbeteren.
- Toxoplasmose-infectie in de zwangerschap is een complex onderwerp. In Nederland is ongeveer 65 procent van de jonge vrouwen seronegatief (nog geen infectie doorgemaakt) en dus vatbaar.²⁷ Hygiëne en leefregeladviezen zijn standaard. De infectie kan een miskraam veroorzaken, groeiachterstand of ernstige schade aan het zenuwstelsel, doofheid en blindheid. De kans op doorgeven van de infectie naar de foetus (transmissie) varieert van 20 procent tot 80 procent, is vroeg in de zwangerschap lager, maar de gevolgen zijn dan ernstiger.²⁸ In de Zuid-Hollandse TIP-studie eind jaren 80 werd een incidentie van acht congenitale infecties per 10 000 seronegatieve zwangeren gevonden.²⁹ De conclusie van dit onderzoek was dat screening niet zinvol was.

Uit de gegevens van PALGA (de pathologie-databank) blijkt dat er 14 doodgeborenen waren met toxoplasmose tussen 1996 en 2006. De gemiddelde incidentie van toxoplasmose is 1,2 meldingen per 1000 meldingen van doodgeborenen. De meeste voor de geboorte geïnfecteerde kinderen hebben echter bij de geboorte geen symptomen. De oogontsteking (chorioretinitis) die wel vaak voorkomt kan later in het leven wel tot ernstige visusstoornissen leiden.

Om inzicht te krijgen in het vóórkomen van congenitale toxoplasmose onder levendgeborenen, voerde het RIVM in 2007 een éénmalige studie uit. Hiervoor worden hielprikbloedmonsters uit 2006 van 10 000 willekeurig gekozen levend geboren baby's getest op specifieke IgM-antistoffen gericht tegen *Toxoplasma*. De resultaten van dit onderzoek worden in 2008 verwacht.³⁰ Diagnostiek bij verdenking op een infectie met *Toxoplasma* is niet eenvoudig, alle tests hebben onzekerheden. Meting van meerdere immunoglobulines en herhaling na drie weken is vaak nodig. Bij afwezigheid van echoscopische afwijkingen zoals een waterhoofdje of verkalkingen in de hersenen is foetale toxoplasmose alleen vast te stellen via een vruchtwaterpunctie en een PCR-test op *Toxoplasma*. In Frankrijk waar toxoplasmose vaker voorkomt wordt dit veelvuldig gedaan. Amerikaanse onderzoekers berekenden dat elke foetale behandeling na diagnose door vruchtwaterpunctie bij zwangeren met aanwijzingen voor toxoplasmose gepaard zou gaan met 18,5 miskramen door de punctie.³¹

Spiramycine wordt als routine voorgeschreven aan de zwangere met een actieve infectie, al dan niet in combinatie met sulfonamiden. Omdat de placenta als infectiebron kan blijven fungeren wordt de behandeling tot aan de bevalling voortgezet. Of spiramycine in voldoende mate bij de foetus terecht komt staat niet vast, maar het middel lijkt wel de kans op schade door foetale infectie te verminderen.³² Pyrimethamine wordt op grond van mogelijke teratogene effecten in Nederland niet voorgeschreven tijdens de zwangerschap. In andere Europese landen gebeurt dit wel, maar slechts bij bewezen foetale infectie bij een zwangerschap van meer dan 16 weken.³⁰

- Toediening: afhankelijk van het type infectie, bij syfilis penicilline per intramusculaire injectie, bij toxoplasmose is spiramycine in tabletvorm verkrijgbaar.
 - Status: Behandeling van zwangeren met syfilis of toxoplasmose is een standaard aanbeveling van het RIVM.
 - Risico voor de zwangere: Bij syfilis is behandeling ook belangrijk voor de zwangere zelf. Bij toxoplasmosebehandeling is met name goede uitleg, en bij afwezigheid van echoscopische afwijkingen benadrukken van de vaak goede
-

uitkomst belangrijk. Het testen op toxoplasmose in de zwangerschap heeft belangrijke nadelen. Het kan leiden tot veel vruchtwaterpuncties die een beperkte voorspellende waarde hebben, en miskramen kunnen veroorzaken. Zwangeren kunnen door onterecht grote angst voor een kind met afwijkingen verzoeken om afbreking van de zwangerschap.³³

- Bewijskrachtniveau: level II-2.
- Aantal jaarlijks in Nederland behandeld: onbekend, geschat <10.

3.1.5 Toediening van thionamiden: Propylthiouracil (PTU)

Indicatie: foetale hyperthyroidie (te snel werkende schildklier), meestal bij zwangeren met de schildklierziekten M. Graves of M. Hashimoto waarbij maternale schildklierstimulerende antistoffen (TSI) de foetale schildklier beïnvloeden. Foetale thyreotoxicose (acute vergiftiging met teveel aan schildklierhormoon) heeft een gerapporteerde mortaliteit van 16 procent, en kan tot groei problemen, struma (vergroete schildklier, ook wel krop genoemd) en skeletafwijkingen leiden.³⁴ Een versnelde foetale hartslag kan de clinicus op het spoor brengen. Een foetaal struma kan het slikken bemoeilijken, met toename van de hoeveelheid vruchtwater tot gevolg. Overigens kan in zeldzame gevallen ook een foetale hypothyreoïdie (te traag werkende schildklier) een struma veroorzaken. Soms is dit het gevolg van PTU behandeling van de zwangere met M. Graves. Om die reden wordt een zo laag mogelijke dosis aanbevolen. Er zijn enkele case-reports over succesvolle behandeling hiervan met wekelijks levothyroxine injecties in het vruchtwater.³⁵

- Toediening: oraal, 100-600 mg/dag. Alternatief: carbimazol.
 - Werking: normaliseert de foetale schildklierfunctie. Effect is eenvoudig te beoordelen aan de foetale hartfrequentie. Navelstrengpuncties om schildklierhormonen te bepalen zijn niet noodzakelijk, en gezien de risico's niet aan te bevelen. Er zijn vele case-reports over succesvolle behandeling.³⁵
 - Status: gezien de ernst van de ziekte voor de foetus en de geringe bijwerkingen voor de zwangere een geaccepteerde behandeling, in samenwerking met de internist/endocrinoloog.
 - Risico voor de zwangere: door de PTU kan een de schildklier van de zwangere traag gaan werken, hetgeen behandeling met schildklierhormoon vereist. Andere bijwerkingen zijn jeuk en huiduitslag, soms koorts, misselijkheid en braken, en in zeldzame gevallen een daling van de witte bloedcellen.
 - Bewijskrachtniveau: level II-3.
 - Aantal zwangeren jaarlijks behandeld in Nederland: onbekend, geschat 1-3.
-

3.1.6 *Substitutie of restrictie-dieet bij erfelijke foetale stofwisselingsziekten*

Indicatie: er zijn vele erfelijke stofwisselingsziekten waarbij een genetisch defect resulteert in het ontbreken van een enzym, waardoor de aanmaak of afbraak van bepaalde eiwitten verstoord wordt. Het gevolg is dan een tekort of juist teveel aan dat eiwit, met vaak ernstige gevolgen voor de gezondheid van de foetus of het kind. Deze ziekten zijn vaak recessief of dominant overervend, wat een hoge herhalingskans (25 of 50 procent) impliceert. Als een specifieke ziekte in de familie van de zwangere bekend is, kan met een vlokkentest de diagnose bij de foetus gesteld worden.

In Nederland kiezen zwangeren daarna vaak voor afbreking van de zwangerschap, maar bij een aantal ziekten kan ook prenatale therapie worden toegepast om de gevolgen voor de foetus te verminderen of te voorkomen. Voorbeelden van succesvol prenataal behandelde stofwisselingsziekten zijn: methylmalonic acidemia (MMA) (behandeld met vitamine B12), carboxylase deficiënties (behandeld met biotine), 3-phosphoglycerate-dehydrogenase (3-PGDH) deficiëntie (behandeld met L-serine).³⁶ De verwachting is dat in de komende jaren het aantal stofwisselingsziekten dat prenataal ontdekt kan worden sterk zal toenemen. Voor een aantal van deze aandoeningen is de verwachting dat prenatale interventie nuttig kan zijn.

- Toediening en werking: afhankelijk van de ziekte kan met beperking of juist extra toediening van bepaalde eiwitten of vitaminen, dus via het dieet van de zwangere, getracht worden de afwijkende concentraties van de betreffende stof in de foetus te normaliseren.
 - Status: in de literatuur zijn uitsluitend case-reports te vinden, waarbij selectie-bias, het alleen rapporteren van successen, een rol speelt. Families waarin dergelijke stofwisselingsziekten voorkomen zullen in Nederland vrijwel altijd bekend zijn bij een klinisch geneticus, die geacht mag worden op de hoogte te zijn van eventuele ontwikkelingen op gebied van diagnostiek en behandeling. Dit is nog een experimentele behandeling die per casus grote zorgvuldigheid en multidisciplinair overleg vereist, inclusief medisch-ethische toetsing. Het is een mogelijk belangrijke ontwikkeling, ook met het oog op een verwachte toename van het prenataal te diagnosticeren afwijkingen. De recent door de Gezondheidsraad bepleite introductie van preconceptionele advisering waarbij ook testen op dragerschap van genetische aandoeningen aan de orde kan komen kan ook bijdragen aan deze toename.
 - Momenteel wordt in ons land neonataal gescreend op 16 zeldzame stofwisselingsziekten. Dit wordt gedaan om zo snel mogelijk na vaststellen van de
-

ziekte te kunnen starten met dieet of andere behandeling, om onherstelbare schade door de ziekte te voorkomen. Bij deze ziekten is meestal sprake van een afwezig of niet functionerend enzym, waardoor ophoping van schadelijke stoffen plaatsvindt. Tijdens de zwangerschap wordt de foetus hiervoor vaak beschermd doordat de moeder wel de betreffende stof maakt of de schadelijke stof via de placenta afvoert. Een van de ziekten waarop gescreend wordt is galactosemie. Aangedane kinderen kunnen galactose (melksuiker) niet goed afbreken. Ophoping van galactose kan ernstige geelzucht, neurologische schade, staar en vruchtbaarheidsproblemen veroorzaken. Met een galactose-arm dieet kan dit grotendeels voorkomen worden. Er zijn echter aanwijzingen dat de ziekte al in het foetale leven schade kan veroorzaken, onder andere aan de ovaria en de ooglen.^{35,37} Galactoser restrictie tijdens de zwangerschap kan mogelijk van voordeel zijn voor de foetus met galactosemie. Dit suggereert dat de screening op galactosemie, en theoretisch ook van andere vergelijkbare ziekten, wellicht vervroegd zou kunnen worden van na de geboorte tot vroeg in de zwangerschap of zelfs ervoor.

- Risico voor de zwangere: de betreffende eiwitten of vitamines zijn in het algemeen niet schadelijk voor de zwangere zelf. Doseringen zijn meestal in de praktijk vastgesteld, en gezien de zeldzaamheid van elke aandoening op zich is onderzoek naar de beste behandeling moeilijk. Dit is meteen het grootste probleem bij deze foetale therapie: controleren van het effect van de behandeling en inschatting van de kans op volledig of gedeeltelijk succes is zeer moeilijk. Nauwkeurige registratie, follow-up en gezien de zeldzaamheid van de aandoeningen, internationale samenwerking zijn hiervoor belangrijk.
- Bewijskrachtniveau: level III.
- Aantal jaarlijks in Nederland behandeld: 0-1.

3.2 Minimaal invasieve foetale behandeling middels naald-insertie

Met minimaal invasieve foetale behandeling middels naaldinsertie wordt een categorie interventies bedoeld die plaatsvinden door inbrengen van een dunne (0,7 tot 1,1 mm) naald in de baarmoeder. De risico's van deze techniek voor de zwangere zelf zijn vergelijkbaar met die van de bekende vruchtwaterpunctie. De complicatiekans, waarmee vooral de kans op een miskraam veroorzaakt door de procedure wordt bedoeld, wordt in Nederland op 0,5 procent geschat. Voor prenatale diagnostiek worden jaarlijks in Nederland ongeveer 8000 vruchtwaterpuncties met dit type naald verricht, waarbij maternale risico's verwaarloosbaar worden geacht. Het zijn poliklinische ingrepen, die onder lokale verdoving van de huid worden verricht en meestal 15 tot 30 minuten in beslag nemen.

3.2.1 Intra-uteriene bloedtransfusie

Indicaties: erythrocytenimmunisatie, Parvovirus B19 infectie, ernstige foetomaternale transfusie.

- Deze aandoeningen veroorzaken, via verschillende mechanismen, ernstige bloedarmoede bij de foetus.³⁸ Bij erythrocytenimmunisatie heeft de zwangere antistoffen tegen rode bloedcellen van de foetus gevormd. Deze passeren de placenta en breken de rode bloedcellen af, met als gevolg ernstige bloedarmoede. Een Parvovirus B19 infectie, ofwel vijfde ziekte, is een veel voorkomende kinderziekte die meestal vanzelf overgaat. Als een zwangere de infectie krijgt, kan het virus de foetus bereiken. Het virus heeft een voorkeur voor snel delende cellen zoals in het beenmerg van de foetus. Dit verstoort de daar plaatsvindende bloedaanmaak, met bloedarmoede tot gevolg. Een andere oorzaak van foetale bloedarmoede is een acute of chronische bloeding in de placenta. Het foetale bloed komt in de circulatie van de moeder terecht, aantoonbaar met de Kleihauer test die foetale van volwassen bloedcellen kan onderscheiden. Als de foetus veel bloed verliest naar de moederlijke circulatie toe (foetomaternale transfusie) kan ernstige foetale bloedarmoede en sterfte optreden.

Zonder behandeling gaat door ernstige bloedarmoede de hartfunctie achteruit, waardoor de foetus vocht gaat vasthouden (hydrops), en kan overlijden. Dit is het ‘final common pathway’ van alle bovengenoemde oorzaken. Het vroegtijdig geboren laten worden van de foetus, met als doel de bloedtransfusie na de geboorte te kunnen geven, is een alternatief. Vóór 32-34 weken heeft intra-uteriene behandeling betere resultaten.

Deze behandeling geldt als het grote voorbeeld van succesvolle foetale therapie. Het overlevingspercentage bij tijdig behandelde foetussen ligt ruim boven de 90 procent. Tijdig wil zeggen voordat ernstige hydrops ontstaat.³⁹ De lange termijn ontwikkeling van deze kinderen is in erythrocytenimmunisatie-groep volgens verschillende onderzoekers gelijk aan die van gezonde kinderen.^{40,41} De combinatie van een zeer slechte prognose bij niets doen, en de bij erythrocytenimmunisatie grote kans op een gezond kind is reden dat deze behandeling standaard zorg is geworden.³⁹

- Werking: symptomatische behandeling bij ernstige foetale bloedarmoede.
 - Bijwerkingen/nadelen: Het risico op complicaties van de ingreep voor de foetus werd in een grote studie op 1,6 procent per ingreep berekend.⁴² Er is momenteel geen alternatief. De prognose bij afwachten is voor de ernstig geïmmuniseerde groep zeer slecht.
-

- Er zijn twee lange termijn follow-up studies bij kinderen die als foetus leden aan een Parvovirus B19 infectie en behandeld werden met intra-uteriene transfusies. In één studie werd een goede uitkomst bij alle overlevende kinderen gezien.⁴³ In recent onderzoek werden neurologische afwijkingen gevonden bij vijf van de 16 overlevende kinderen, in twee daarvan waren de afwijkingen ernstig.⁴⁴ Ook in Canada en Utrecht zijn recent bij enkele overlevende kinderen na intra-uterien behandelde Parvovirusinfectie hersenafwijkingen geconstateerd (Ryan en Pistorius, persoonlijke mededeling).
- Status: geaccepteerde standaard behandeling bij erythrocytenimmunisatie, opgenomen in richtlijn 50 van de NVOG. In Nederland geïntroduceerd in 1965 (zie hoofdstuk 2), en in moderne vorm sinds 1987 ongeveer 1500 maal uitgevoerd in het LUMC. Recente wetenschappelijke evaluatie door I.L. van Kamp.³⁹
- Risico voor de zwangere: Voor de moeder is het punctierisico zoals bovenbeschreven vrijwel nihil, zij kan wel additionele antistoffen vormen die latere bloedtransfusies aan haar zelf moeilijker kunnen maken.
- Bewijskrachtniveau: level II-3.
- Als behandeling voor foetale anemie door Parvovirus B19 ook internationaal geaccepteerd.^{45,46} Ook als zodanig vermeld in nieuwe landelijke richtlijn van de IGZ over infectieziekten in de zwangerschap. Recente wetenschappelijke evaluatie door T.R. de Haan.⁴⁷
- Aantal zwangeren jaarlijks in Nederland behandeld: voor erythrocytenimmunisatie 40, voor Parvovirus B19 infectie 3-12 (in epidemiejaren >10), voor foetomaternale transfusie 1-3.

3.2.2 *Intra-uteriene trombocytentransfusie*

Indicaties: alloïmuun trombocytopenie (FNAIT), Parvovirus B19 infectie.

- Werking: preventie van (hersens)bloedingen bij laag aantal foetale bloedplaatjes (<50 x10⁹/L).
 - Bijwerkingen/nadelen: kans op bloedingen bij navelstrengpunctie indien trombocyten niet tijdig gegeven kunnen worden. Om die reden wordt de trombocytentransfusie bij FNAIT vrijwel niet meer gebruikt, daar non-invasieve therapie met IVIG (zie boven bij 3.1.3) zeer goede resultaten bleek te hebben. Bij Parvovirus B19 infectie wordt naast de ernstige bloedarmoede vaak ook lage bloedplaatjes gevonden. De trombocytentransfusie wordt hier alleen gebruikt in combinatie met bloedtransfusie.
 - Status: deze behandeling wordt bij FNAIT steeds minder vaak uitgevoerd, omdat de resultaten van non-invasieve therapie even goed of zelfs beter (vei-
-

liger) zijn.^{24,48,49} Bij Parvovirus B19 infectie worden de trombocyten gereed gehouden tijdens de bloedtransfusieprocedure, maar niet gegeven tenzij naast de bloedarmoede sprake is van ernstige foetale trombopenie. In een recente studie speculeren de Haan e.a. dat deze trombocytransfusie misschien beter achterwege kan blijven.⁴⁷

- Risico voor de zwangere: Voor de moeder is het punctierisico zoals bovenbeschreven vrijwel nihil, zij kan wel additionele antistoffen vormen die latere bloedtransfusies aan haar zelf moeilijker kunnen maken.
- Bewijskrachtniveau: level III.
- Aantal zwangeren jaarlijks in Nederland behandeld: 5-10.

3.2.3 *Directe intravasculaire foetale anti-aritmica toediening (via navelstrengpunctie)*

Indicaties: falen van transplacentaire behandeling (zie 3.1.2) en dreigende vruchtdood bij zwangerschapsduur onder de 32 weken.⁵⁰

- Werking: als boven. Als medicatie worden amiodaron en adenosine gebruikt.
- Bijwerkingen/nadelen: het complicatierisico van de navelstrengpunctie van 1-2 procent. De kans op korte en lange termijn succes is nog onvoldoende duidelijk door ontbreken van studies met grote aantallen.
- Status: Heeft een plaats als ‘salvage’ therapie, een laatste redmiddel als de andere opties niet werken en de foetus dreigt te overlijden aan hartfalen.
- Risico voor de zwangere: Voor de moeder is het punctierisico zoals bovenbeschreven vrijwel nihil.
- Bewijskrachtniveau: level III.
- Aantal zwangeren jaarlijks in Nederland behandeld: 0-3.

3.2.4 *Interstitiële lasercoagulatie*

Indicatie: ter onderbreking van de bloedstroom naar een levensbedreigende tumor, vooral gebruikt bij de acardiacus-tweeling (andere naam: *twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence*). Dit is een bijzonder type eeneiige tweeling, waarbij een foetus zich al vroeg in de zwangerschap abnormaal ontwikkelt. De bloedstroom in de navelstreng van die foetus verloopt in de omgekeerde richting, het hart en de bovenste lichaamshelft zijn onderontwikkelt. Deze ‘foetus’ heeft geen levenskans. Door het ontbreken van een kloppend hart wordt deze foetus *acardiacus* genoemd. Het hart van de andere foetus moet ook de bloedstroom naar de ander in stand houden, en loopt daardoor gevaar overbelast te raken.

Grote goed doorbloede tumoren van foetale weefsels of van de placenta kunnen eenzelfde soort overbelasting voor het foetale hart veroorzaken.

- Werking: bij dreigende overbelasting van het hart of mechanische effecten van een tumor die door een groot bloedvat gevoed wordt, kan met lasercoagulatie het bloedvat dichtgebrand worden. Zonder behandeling wordt de kans op overleving van het normale kind bij een acardiacus-tweeling op 50 procent geschat, met behandeling stijgt dit naar 70-80 procent.^{51,52} Behandeling bij de zeldzame foetale of placentaire tumoren is uitsluitend in enkele case-reports beschreven, onvoldoende vaak om cijfers over succes of risico's te kunnen geven.
- Bijwerking/nadelen: de laserfiber wordt door een 18 G (1,1 mm) naald ingebracht onder echogeleide. De laser wordt in het weefsel van de tumor/acardiacus ('interstitieel') enkele malen gedurende enkele seconden aangezet, waarbij door warmteontwikkeling coagulatie optreedt. De lokale warmteontwikkeling in de acardiacus zal geen risico voor de zwangere of de andere foetus opleveren, omdat de acardiacus door vruchtwater omgeven wordt. In een systematische review, over 32 artikelen met totaal 72 casus⁵³ werd de interstitiële laser als meest veilige en eerste keus optie bij behandeling van acardiacus tweelingen aangemerkt. Een nieuwe ontwikkeling is het gebruik van Radio Frequency Ablation (RFA), waarbij via een 17 G (1,2 mm) naald drie elektroden worden ingebracht waartussen het weefsel 'gekookt' wordt en de bloedstroom tot stilstand komt.⁵⁴
- Status: sinds 2000 in toenemende mate gebruikt bij deze zeldzame complicatie van monochoriale tweelingen.⁵⁵ In Nederland (LUMC) enkele tientallen malen uitgevoerd, resultaten komen overeen met buitenlandse ervaringen. Publicatie is in voorbereiding. Vooral gezien de geringe aantallen is de behandeling nog experimenteel te noemen. De intra-uteriene behandeling van acardiacus in het algemeen (meerdere technieken mogelijk, zie ook onder) wordt wel als geaccepteerde optie aanvaard, zoals ook blijkt uit opnemen hiervan in richtlijn 13 van de NVOG.
- Risico voor de zwangere: Voor de moeder is het punctierisico zoals bovenbeschreven vrijwel nihil. Het gebruik van de laser via een naald, met alleen echoscopische controle, heeft een potentieel risico voor de zwangere. Als de laser door het weefsel waar de naald is ingebracht heen brandt zou het op de baarmoederwand of erdoorheen terecht kunnen komen. Met echo kan dat mogelijk niet op tijd 'gezien' worden. Aangezien de ingreep onder lokale verdoving gebeurt zal de zwangere dit wel direct voelen. Theoretisch is het gebruik van RFA veiliger voor de zwangere, de energie blijft tussen de uit-

einden van de 'electroden'. Er zijn voor zover bekend geen maternale complicaties van interstitiële laser of RFA gepubliceerd.

- Bewijskrachtniveau: level II-2.
- Aantal zwangeren jaarlijks in Nederland behandeld: 3-8.

3.3 Minimaal invasieve foetale therapie middels endoscopie (foetoscopie)

Deze term wordt zowel in als buiten de verloskunde gebruikt voor endoscopische en vergelijkbare methoden, waarbij buisvormige instrumenten met diameters van 1 cm of minder percutaan ingebracht worden. In Europese landen worden bij foetale therapie endoscopen en andere instrumenten met een diameter tussen de één en drie millimeter gebruikt, in de Verenigde Staten gebruikt men soms instrumenten van vijf millimeter. In de meerderheid van de ingrepen wordt tegenwoordig volstaan met lokale analgesie. Soms wordt gekozen voor locoregionale (epidurale analgesie, ruggenprik) of algehele analgesie.

De techniek werd in 1974 voor het eerst beschreven.⁴ Sindsdien zijn duizenden foetoscopische ingrepen verricht. De laatste 15 jaar wordt foetoscopie het meest toegepast bij de behandeling van het tweeling-transfusie syndroom (TTS). Sinds 2000 zijn vele series met patiëntenaantallen tussen 100 en 200 per studie gepubliceerd. In deze publicaties werd melding gemaakt van twee casus waarbij een bloeding van de baarmoederwand behandeling met bloedtransfusie nodig maakte. In de Leidse ervaring (februari 2008) met ruim 300 foetoscopische ingrepen trad bij één zwangere na de ingreep longoedeem op, die na behandeling met diuretica snel verdween. Andere lichamelijke gevaren voor de zwangere zijn tot nu toe niet gepubliceerd. Van het inbrengen van het instrument, altijd onder continu echozicht uitgevoerd, zijn ook geen grote risico's voor de zwangere te verwachten. Van het gebruik van het laserlicht is dit ook niet het geval. Onoordeelkundig of onvoorzichtig gebruik kan, hoewel tot op heden niet gepubliceerd, wel tot schade aan de baarmoeder of zelfs erbuiten liggende organen leiden.

3.3.1 Laser-coagulatie van placentaire anastomosen

Indicatie: tweelingtransfusiesyndroom (TTS).

- Werking: Bij alle monochoriale tweelingen zijn vaatverbindingen tussen de twee foetus aanwezig op de placenta. Bij 15 procent van deze tweelingen ontstaat door die vaatverbindingen een onbalans in de bloedstroom, waarbij de ene foetus (de donor) chronisch bloed verliest aan de andere (de ontvanger). De ontvanger ontwikkelt hierdoor een overmaat aan vruchtwater en diens
-

hart raakt overbelast. Door vroeggeboorte of hartfalen sterft zonder therapie 63-80 procent van de foetussen. Het onder foetoscopisch zicht met laser dichtbranden van de vaatverbindingen is de enige therapie die de oorzaak van TTS aanpakt. Een grote gerandomiseerde studie liet zien dat deze techniek beter is dan de traditionele herhaalde vruchtwaterdrainage.⁵ Met laserbehandeling is de overlevingskans van minstens een foetus in recente series van erkende experts 73 tot 90 procent⁵⁶⁻⁵⁸, in Nederland (LUMC) 84 procent.⁵⁹

- Bijwerkingen/nadelen: de meest voorkomende complicatie is voortijdig gebroken vliezen, met een verhoogde kans op vroeggeboorte. In de eerste Leidse serie van 100 casus werden in 13 gevallen binnen twee weken na de ingreep gebroken vliezen vastgesteld, met in acht gevallen perinatale sterfte van beide kinderen.
- Status: sinds de publicatie van de Eurofoetus trial ⁵ is deze ingreep eerste keus behandeling bij TTS, ook opgenomen in richtlijn 13 van de NVOG.
- Risico voor de zwangere: bloeding in de buikwand of baarmoederwand, enkele casus van tijdelijk vocht in de longen.
- Bewijskrachtniveau: level I.
- Lange termijn follow-up studies laten een percentage van 6 tot 17 procent ernstige neurologische afwijkingen zien.⁶⁰ De uitkomst is beter dan met de traditionele vruchtwaterdrainage, en ook beter als er in een vroeger stadium behandeld wordt. Prematuriteit is duidelijk geassocieerd met de kans op neurologische afwijkingen, zoals ook geldt voor eenlingen en dichoriale tweelingen. Wetenschappelijke evaluatie in proefschriften van E. Lopriore⁶¹, J. van den Wijngaard⁶², J.M. Middeldorp⁶³ en M. Sueters.⁶⁴
- Aantal zwangeren jaarlijks in Nederland behandeld: 40-50.

3.3.2 *Navelstrengcoagulatie bij monochoriale meerlingen met één afwijkende foetus*

Indicatie: monochoriale zwangerschappen waarbij één foetus de kans op gezond overleven van (een) andere in gevaar brengt; een ernstige maar niet letale ziekte of afwijking heeft en de ouders niet wensen dat dit kind levend geboren wordt. Of: acardiacus (zie 3.2.4).

- Werking: bij intra-uterien overlijden van één foetus van een monochoriale tweeling is de kans aanzienlijk dat de andere foetus kort erna ook overlijdt (12 procent) of ernstige neurologische schade oploopt (18 procent).⁶⁵ Als bij een foetus van een monochoriale tweeling wordt vastgesteld dat er door aangeboren afwijkingen of door een zeer slechte placentafunctie een grote kans is op spontaan intra-uterien overlijden, kan de andere foetus beschermd wor-

den door de navelstreng van de afwijkende foetus te coaguleren. Dit is ook een optie bij de al boven beschreven acardiacus, als alternatief voor de interstitiële laser.

- Als bij één foetus ernstige congenitale afwijkingen worden vastgesteld zonder grote kans op spontaan overlijden kan door de ouders verzocht worden om ‘selectieve reductie’: het laten overlijden van het aangedane kind conform de keuze van zwangerschapsafbreking bij eenlingen met ernstige afwijkingen. Bij dichoriale tweelingen kan dit plaatsvinden middels injectie van kaliumchloride via een dunne naald in de circulatie van de aangedane foetus. Bij monochoriale tweelingen kan dit niet vanwege de vaatverbindingen. Navelstrengcoagulatie is dan het enige alternatief.
- Bijwerking/nadelen: de risico’s van de ingreep zijn gelijk aan die bij foetoscopische laserbehandeling bij TTS; hetzelfde instrumentarium wordt gebruikt.
- Status: sinds ongeveer 10 jaar wordt deze techniek voor de genoemde indicaties in veel centra in de wereld gebruikt. Twee recente cohortstudies (met 80 en 46 patiënten) laten een overleving van de gezonde foetus zien van 70-83 procent. In het LUMC zijn (februari 2008) 66 zwangeren voor deze indicaties behandeld, met een vergelijkbare overleving (ter publicatie aangeboden). Deze behandeling wordt ook als optie genoemd in de richtlijn meerlingen (nr. 13) van de NVOG, en lijkt het experimentele stadium voorbij.
- Bewijskrachtniveau: level II-3.
- Risico voor de zwangere: in verband met identiek instrumentarium in principe gelijk aan risico bij laser voor TTS.
- Aantal zwangeren jaarlijks in Nederland behandeld: 10.

3.3.3 *Thoraco-amniotische (van borstholte naar vruchtwater) shunt*

Indicatie: abnormale vochtophoping in de foetale borstkas (hydrothorax en cysteuze longtumoren) met hartfalen.

- Werking: Vochtophoping in de borstholte kan leiden tot verplaatsing en compressie van het hart en aanvoerende bloedvaten, van de slokdarm en van de longen. Een *shunt* wordt met één zijde in de vochtophoping geplaatst, het andere uiteinde van dit siliconen slangetje van twee millimeter diameter komt uit in de vruchtholte waar het vocht naartoe draineert. Hierdoor vermindert de compressie op genoemde structuren. Deze techniek is sinds de jaren tachtig in gebruik, en toegepast bij enkele honderden casus. Er is consensus dat de ingreep alleen geïndiceerd is als behalve de vochtcollectie in de borstholte ook algehele hydrops (vochtophoping in andere lichaamsholten zoals

buik en huid) ontstaat, als teken van hartfalen en dreigende sterfte. In die situatie is de prognose bij afwachtend beleid somber, met sterfte in 80 tot 100 procent van de gevallen. Twee recente overzichtartikelen laten bij goed geselecteerde casus een overleving zien van 60-70 procent.^{66,67} Belangrijk is dat bij een geïsoleerde hydrothorax of een geïsoleerde longtumor, een groot deel van deze kinderen bij overleving een goede gezondheid hebben. Voordat de beslissing tot aanbieden van therapie genomen wordt, is het van groot belang geassocieerde afwijkingen zoveel mogelijk uit te sluiten. Ook moet worden benadrukt dat prenataal onderzoek beperkingen heeft. Na de geboorte komen soms ziekten aan het licht die eerder niet op te sporen waren.

- Bijwerking/nadelen: het instrument om de *shunt* in te brengen heeft dezelfde diameter als de foetoscoop, met dezelfde kans op voortijdig breken van de vliezen (10-15 procent).
- Status: indien de hydrothorax of longcyste tot hydrops leidt, en de foetus geen andere afwijkingen heeft, wordt plaatsen van een *shunt* internationaal als een geaccepteerde behandelingsoptie gezien.
- Risico voor de zwangere: het instrument heeft vrijwel dezelfde diameter als de foetoscoop voor laser bij TTS, met vergelijkbare kans op bloedingen in de buikwand of de baarmoederwand, en enkele gevallen van voorbijgaand longoedeem zijn bekend. Ook in deze groep zijn bij de ongeveer 200 gepubliceerde casus geen ernstige maternale risico's beschreven.
- Bewijskrachtniveau: level II-2.
- Aantal zwangeren jaarlijks in Nederland behandeld: 3-7.

3.3.4 *Vesico-amniotische (van blaas naar vruchtwater) shunt*

Indicatie: Geïsoleerde complete blaasuitgang-obstructie met (doordat de foetus niet kan plassen) afwezigheid van vruchtwater.

- Werking: bij jongetjes komen aangeboren klepjes in de plasbuis (urethra) voor, die al vroeg in de zwangerschap een typisch echoscopisch beeld veroorzaken. Omdat de foetus niet kan plassen hoopt de urine zich op in de (mega-)blaas, met vaak ook stuwings van de nieren. Vanaf de veertiende week is de hoeveelheid vruchtwater afhankelijk van de foetale urineproductie. Als de foetus niet kan plassen ontstaat complete afwezigheid van vruchtwater. Dit veroorzaakt een gestoorde longontwikkeling en vergroeiingen van de ledematen. Bij een afwachtend beleid sterft het kind vaak direct na de geboorte aan longhypoplasie. De chronische stuwings van de nieren leidt vaak al in een vroeg stadium tot nierschade. Bij overlevers bestaat een grote kans op ernstige nierschade. In de jaren tachtig werd met dezelfde techniek als
-

boven beschreven bij de hydrothorax, een *shunt*behandeling uitgevoerd, met plaatsen van een slangetje in de foetale blaas, met drainage naar het vruchtwater.¹¹ Analyse van 73 casus uit een internationale registratie⁶⁸ liet 41 procent overleving zien. In de jaren negentig werd de selectie aangescherpt, waarbij naar een optimale uitkomst werd gestreefd door alleen *shunting* aan te bieden bij mannelijke foetus met een normaal karyotype, ontbreken van andere afwijkingen en als er bij herhaalde urine-analyse geen aanwijzingen zijn dat al ernstige nierschade is ontstaan (de ‘goede prognosegroep’.⁶⁹ Enkele lange termijn follow-up studies laten in de volgens die criteria geselecteerde groep een overleving van 60 procent zien, met bij de helft van de overlevende kinderen matige tot ernstige blijvende nierschade, en vaak achterblijven in groei.^{70,71} Longproblemen in die groep waren zeldzaam. Een recent overzichtartikel vond bij 210 gepubliceerde pogingen tot *shunt*-plaatsing bij deze indicatie dat de ingreep vier maal mislukte, en er 28 maal een complicatie optrad (drie maal foetale sterfte door de procedure).⁷² Deze analyse liet ook zien dat in de ‘goede prognosegroep’ de uitkomst na *shunting* niet veel beter was dan bij een niet-behandelde controlegroep. Juist in de groep met een slechte prognose die toch met een *shunt* behandeld was, was de kans op overleving ruim acht maal hoger dan zonder behandeling. De opzet van de meeste studies was echter matig van kwaliteit, en vooral de samenstelling van de controlegroepen dubieus. Exacte uitkomstdata konden niet worden berekend door onvolledige of dubbelpublicaties, maar de ruwe data toonden 132 overlevers van 342 foetussen (39 procent), waarvan 73 procent met gerapporteerde normale nierfunctie. De auteurs hebben inmiddels het initiatief genomen tot een gerandomiseerde trial (de PLUTO-studie: www.pluto.bham.ac.uk), waarvoor de inclusie echter traag verloopt.

- Bijwerkingen/nadelen: de techniek heeft dezelfde complicatiekansen als bij de thoraco-amniotische *shunt*, met een geschatte kans van 10-15 procent op gebroken vliezen. De procedure-gerelateerde foetale sterfte wordt op 4-5 procent geschat.⁷³ Verplaatsing of disfunctioneren van de *shunt* komt bij 30-50 procent van de gevallen voor.⁷³ Een belangrijk kritiekpunt bij deze vorm van foetale therapie is dat deze wel de kans verhoogt op overleving, maar dat de gezondheid van deze kinderen op lange termijn vaak slecht te noemen is, met groeistoornissen, slechte nierfunctie en in de loop van de adolescentie noodzaak tot niertransplantatie.
- Status: bij het stellen van de diagnose wordt deze vorm van behandeling door een aantal zorgverleners wel genoemd bij de counseling, en soms volgt dan verwijzing naar een centrum. De meeste zwangeren beslissen al voor of na verwijzing, na het horen van bovenbeschreven informatie, tot een verzoek

om afbreking van de zwangerschap. Het is aan te bevelen deze behandeling alleen aan te bieden in het kader van wetenschappelijk onderzoek, zoals de PLUTO-studie.

- Bewijskrachtniveau: level II-3.
- Risico voor de zwangere: het instrument heeft vrijwel dezelfde diameter als de foetoscoop voor laser bij TTS, met vergelijkbare kans op bloedingen in de buikwand of de baarmoederwand, en enkele gevallen van voorbijgaand long-oedeem zijn bekend. Ook in deze groep zijn bij de gepubliceerde casus geen ernstige maternale risico's beschreven.
- Aantal zwangeren jaarlijks in Nederland behandeld: 0-2.

Foetale therapie in het buitenland

Alle bovenbeschreven in Nederland beschikbare behandelingen worden ook in de meeste Westerse landen verricht. Enkele vormen van foetale therapie worden in Nederland (nog) niet uitgevoerd, maar wel in enkele buitenlandse centra. Het betreft vooral complexe en nog in onderzoeksfase zijnde behandelingen, die mogelijk in de toekomst wel in Nederland beschikbaar kunnen komen. De mede door het internet steeds beter geïnformeerde zwangere kan aan haar Nederlandse zorgverlener om informatie of zelfs verwijzing vragen. Bij de gedachtevorming over eventuele introductie van nieuwe methoden en de daaraan te stellen voorwaarden, is kennis over deze buitenlandse ontwikkelingen van belang. Om deze reden worden de momenteel in het buitenland lopende studies die in de fase van toepassing bij de menselijke foetus zijn, hier kort beschreven.

4.1 Foetoscopische trachea-occlusie (tijdelijke afsluiting van de luchtpijp)

Indicatie: ernstige hernia diafragmatica (breuk in het middenrif).

- Deze relatief frequente aandoening (1 op 2400 geboorten) kan vaak, en steeds beter, in de neonatale fase succesvol behandeld worden (zie hoofdstuk 2). Vooral verbeterde beademingstechnieken liggen hieraan ten grondslag. De grote buitenlandse centra noemen overlevingspercentages boven de 80 procent of zelfs 90 procent. Een recente prospectieve studie uit 51 topcentra, waaronder Nederlandse, liet een overleving van 69 procent zien.⁷⁴ Een zeer

slechte prognosegroep (<25 procent overlevingskans), geselecteerd op basis van meting van de gecompriëerde long, heeft betere overlevingskans na foetale behandeling met tijdelijke plaatsing van een ballonnetje in de trachea (luchtpijp), via een foetoscoop. De pionier van deze techniek in Leuven, Deprest, bereidt een gerandomiseerde trial voor, samen met de groep van Nicolaidis uit Londen. Ook in de Verenigde Staten is een gerandomiseerde studie in voorbereiding.

- Werking: door tijdelijke (van 28 tot 34 weken) afsluiting van de foetale luchtpijp groeien de foetale longen snel en worden de darmen, die door de breuk in het middenrif naar de borstholte verplaatst zijn, teruggeduwd. Mogelijk wordt ook de longfunctie verbeterd.
- Nadelen/bijwerkingen: de risico's van de techniek zijn vooral de voortijdig gebroken vliezen en de kans op vroeggeboorte. Het instrument is identiek aan dat bij foetoscopische laser bij TTS. De ingreep wordt bij latere zwangerschapsduur uitgevoerd waardoor bij vroeggeboorte toch overleving mogelijk is.
- Status: experimenteel, na afloop van een gerandomiseerde trial zal duidelijk worden of deze techniek toekomst heeft. Tot die tijd is verwijzing van patiënten uit Nederland naar Leuven een optie.
- Risico voor de zwangere: Het instrument is identiek aan de foetoscoop voor laser bij TTS, met vergelijkbare kans op bloedingen in de buikwand of de baarmoederwand, en op voorbijgaand longoedeem.
- Bewijskrachtniveau: level III.

4.2 Foetale hartklepdilatatie

Indicaties: ernstige aortaklepvernauwing, longslagaderklepvernauwing met intact tussenschot tussen de kamers (ernstige vernauwing van een hartklep). Deze afwijkingen van een hartklep leidt tot onderontwikkeling van een van de hartkamers. Kinderen met deze aandoening worden meestal wel levend geboren, maar moeten een serie complexe hartoperaties ondergaan waarbij het eindresultaat een hart met maar één in plaats van twee kamers is. De vijfjaarsoverleving in deze groep is 40-65%. Kinderen lopen risico's op trombose, ritmestoornissen en er is zorg over mentale ontwikkeling.⁷⁵ De opzet van de foetale therapie is het oprekken van de nauwe klep met een ballonnetje, waardoor de kamer kan groeien. Dan zou bij de toch altijd na de geboorte noodzakelijke operatie het hart twee functionerende kamers kunnen hebben. Bij longslagadervernauwing komen in bijna de helft van de gevallen fistels naar de kransslagaders voor, met een

risico op acuut hartfalen bij behandeling na de geboorte. Deze risico's zouden kleiner kunnen zijn als de klep vroeg in de zwangerschap wordt opgerekt.

Een tweede indicatie is het voortijdig sluiten van de klep tussen de boezems. Dit komt soms voor bij een ernstig vernauwde aortaklep, of bij een omgekeerde aanleg (transpositie) van de grote vaten. Als de klep tussen de boezems sluit vóór de geboorte kan dit tot hydrops en foetale sterfte leiden, of (vaker) tot sterfte kort na de geboorte, tenzij deze klep zeer snel (minuten) na de geboorte opengemaakt kan worden. Om deze spoedoperatie te voorkomen zou vlak voor de geboorte de gesloten klep met een ballonnetje opengemaakt kunnen worden.

- Werking: onder echogeleide kan een 18 G (1,1 mm) naald tot in het foetale hart worden gebracht, waardoorheen een ballonkatheter wordt ingebracht tot op de plaats van de te nauwe klep. Door enkele malen opblazen van de ballon kan de vernauwde klep worden verwijld.
 - Bijwerkingen/nadelen: de ingreep is technisch lastig en blijkt te zijn mislukt in ongeveer de helft van de gepubliceerde gevallen. Bij technisch succes is een traject met vervolgooperaties leidend tot een hart met twee kamers toch vaak niet mogelijk, en omgekeerd is bij technisch falen soms wel een reparatie waarbij twee kamers behouden blijven mogelijk. Acute sterfte is een reëel gevaar omdat door het hartzakje en de hartspeer geprikt wordt. De diameter van de naald (18G) is gering, de kans op gebroken vliezen is erg klein (zie boven).
 - Status: experimenteel. Een review uit 2007 spreekt van 'een area full of uncertainties'.⁷⁵ In het begin van de jaren negentig werd de ingreep al enkele malen uitgevoerd in Londen, maar weer verlaten wegens tegenvallende resultaten. De groep uit Boston heeft recent de methode weer nieuw leven ingeblazen, en voert momenteel de meeste experimenten uit. In het totaal hebben zij 105 (pogingen tot) ballondilataties uitgevoerd. Men zoekt naar verbeteringen vooral in de patiëntselectie en de juiste timing van de ingreep. Lange termijnresultaten van overlevers zijn nog niet beschikbaar. Met de steeds beter wordende resultaten van de kinderhartchirurgie is het de vraag of deze ingreep ooit een plaats zal krijgen als geaccepteerde foetale behandeling. De behandeling is ook in Leuven enkele malen met succes uitgevoerd. De samenwerkende obstetrie en kindercardiologiegroepen van het LUMC, VUmc en AMC hebben besloten dat eventuele kandidaten voor een dergelijke ingreep voorlopig het aanbod krijgen om de optie in Leuven te gaan bespreken. Internationaal wordt ook aangedrongen op zorgvuldige documentatie, registratie, lange termijn follow-up en publicatie van alle prenataal behandelde casus.⁷⁵
 - Bewijskrachtniveau: level III.
-

- Risico voor de zwangere: Gezien het gebruik van een 18 G (1,1 mm) naald is het punctierisico zoals bovenbeschreven vrijwel nihil.

4.3 Open foetale chirurgie voor foetale tumoren

Met open foetale chirurgie wordt bedoeld een operatie waarbij onder algehele narcose de buik van de zwangere wordt geopend, waarna de baarmoeder en de vliezen worden geopend over een lengte van vijf cm of meer, zodat de foetus direct bereikbaar is voor een operatieve ingreep die feitelijk dezelfde is als bij die aandoening na de geboorte zou plaatsvinden. Na operatie van de foetus worden de baarmoeder en de buik van de zwangere weer gesloten. Opname en weeënremming tot aan de geboorte zijn dan noodzakelijk. De geboorte, en alle latere bevallingen van de moeder, vinden plaats per primaire sectio. De techniek werd ontwikkeld in San Francisco, en wordt in de VS vooral uitgevoerd door kinderchirurgen die daar zijn opgeleid (Philadelphia, Cincanetti, Houston). Behalve in Frankrijk is deze ingreep niet in Europa overgenomen.

Indicaties: grote foetale tumoren met hydrops.

- Bij longtumoren wordt de ingreep aangeboden als vrijwel vaststaat dat de foetus zonder deze behandeling al in het tweede trimester overlijdt. Bij grote solide tumoren waarbij hydrops, als teken van hartfalen en dreigende sterfte optreedt, is deze therapie momenteel de enige mogelijkheid.
 - Werking: de ziekte van de foetus wordt primair behandeld zoals ook na de geboorte gebeurt.
 - Bijwerkingen/nadelen: de zwangere moet een grote buikoperatie ondergaan, en belangrijker, er wordt een forse opening in het bovenste deel van de baarmoeder gemaakt. Dit betekent dat een vaginale bevalling, of zelfs weeën, gevaarlijk zijn wegens kans op een baarmoederruptuur. Dit geldt ook voor vervolgzwangenschappen. Daarnaast treedt altijd vroeggeboorte als complicatie op. De zwangeren blijven onder strikte controle van het centrum, vaak met langdurige opname en medicatie voor weeënremming.
 - Status: voor de zeldzame grote solide longtumoren met dreigende sterfte van de foetus is de open foetale chirurgie voor een kleine groep Amerikaanse zwangeren acceptabel. In Europa wordt deze ingreep niet uitgevoerd. De grootste serie werd gepubliceerd door de groep van Adzick uit Philadelphia.⁷⁶ Van 22 casus was de overleving 50 procent, met goede longfunctie bij de overlevende kinderen.
 - Risico voor de zwangere: De ingreep heeft aanzienlijke nadelen voor de zwangere zelf. De foetale operatie lijkt voor de zwangere op een keizersnede,
-

en zij zal bij de geboorte ook per keizersnede verlost dienen te worden. Ook elke volgende zwangerschap zal per keizersnede moeten worden beëindigd.

- Bewijskrachtniveau: level II-3.

4.4 Open foetale chirurgie voor neuraalbuisdefecten

Bij neuraalbuisdefecten (open rug) werd foetale chirurgie ontwikkeld in de hoop dat de beschadiging van het blootliggende ruggenmerg door de chronische inwerking van het vruchtwater verminderd kon worden. Later bleek dat bij prenataal geopereerde kinderen de beschadiging van het ruggenmerg niet werd voorkomen, maar dat de kans op een veel voorkomende complicatie, een waterhoofdje, minder was en gemiddeld later optrad. Nadat bijna 180 open foetale operaties waren verricht, werd in 2003 in de VS een gerandomiseerde studie gestart. Foetale chirurgie tussen 20 en 26 weken wordt vergeleken met traditionele operatie na de geboorte (MOMS trial). De lange termijn follow-up (minstens 2 jaar na de geboorte) moet uitsluitsel geven over de vraag of de voordelen tegen de nadelen opwegen.

In de VS is afgesproken dat buiten de drie centra die aan de trial meedoen, geen enkel ander centrum foetale chirurgie voor neuraalbuisdefecten zullen doen totdat de MOMS trial geanalyseerd is. Dit zal zeker nog tot 2012 of 2013 duren. Ook in Europa wacht men deze studie af. Voor neuraalbuisdefecten is de foetale chirurgie in een beslissende maar nog steeds experimentele fase. Alleen bij evident succes van de MOMS trial maakt deze therapie een kans in Europa.

Een belangrijk verschil met deze therapie ten opzichte van de meeste andere die hier beschreven worden is dat geen genezing, maar alleen vermindering van de symptomen bereikt kan worden. De 'prijs' die betaald moet worden bij foetale chirurgie is vroeggeboorte en zelfs sterfte door de ingreep, bij zwangerschappen die zonder interventie geen verhoogde kans op deze uitkomsten hebben. Bruner, een van de pioniers van deze ingreep schreef recent:

Aspiring institutions must remember that intrauterine repair of myelomeningocele is elective surgery and does not save life. Even under the best of conditions, it can only threaten life.⁷⁷

- Werking: vroege sluiting van het defect in de rug zou de secundaire schade door blootstelling van het ruggenmerg aan het vruchtwater kunnen verminderen. Mogelijk hebben prenataal geopereerde kinderen minder snel een *shunt* voor een waterhoofdje nodig.
- Bijwerkingen/nadelen: vroeggeboorte en perinatale sterfte door de foetale operatie.

- Status: moratorium in afwachting van de resultaten van de MOMS trial.
- Risico voor de zwangere: elke ingreep heeft aanzienlijke nadelen voor de zwangere zelf. De foetale operatie lijkt voor de zwangere op een keizersnede, en zij zal bij de geboorte ook per keizersnede verlost dienen te worden. Ook elke volgende zwangerschap zal per keizersnede moeten worden beëindigd.
- Bewijskrachtniveau: level II-2.

Foetale therapie in de laboratoriumfase

5.1 Stamceltherapie

Stamcellen zijn voorlopers van cellen die specifieke weefsels vormen in het lichaam. In theorie kunnen deze cellen worden ingebracht in het lichaam en zich dan door locale prikkels ontwikkelen tot weefsel waar bij ziekte een tekort of een defect aan bestaat. Stamcellen kunnen afkomstig zijn van volwassenen (beenmerg), van pasgeborenen uit het navelstrengbloed, van foetussen of van embryo's. Embryonale stamcellen kunnen zich in principe eindelijk delen, om pas bij een bepaald 'signaal' te gaan specialiseren. In de transplantatiegeneeskunde worden de stamcellen uit beenmerg van volwassenen en navelstrengstamcellen al langer gebruikt bij tekorten aan bloedvormende cellen bij beenmergafwijkingen en vormen van erfelijke bloedarmoede.

Bij volwassenen en kinderen treedt ook bij stamceltherapie een afweerreactie op als het lichaam de cellen als 'vreemd' herkent. De ontvanger moet vooraf een immuunsysteem-onderdrukkende behandeling ondergaan, met vele bijwerkingen en complicaties. De hoop was en is dat bij toediening van stamcellen aan de foetus (die minder afweer tegen vreemde cellen heeft) de weefsels die uit de stamcel gaan groeien niet door het lichaam worden afgestoten. Hiermee zou een groot aantal ziekten, vooral van de bloedvormende weefsels maar theoretisch van vele andere, in een vroeg stadium behandeld kunnen worden. Sommige genetische aandoeningen veroorzaken al in het foetale stadium ernstige schade. Met steeds betere en vroegere diagnostiek van deze ziekten (bijvoorbeeld stofwisselings-

ziekten en bloedziekten als alfa-thalassemie) komt de vraag van ouders naar foetale behandeling als alternatief voor zwangerschapsafbreking vaker voor.

5.1.1 Mesenchymale stamcellen

Een recente ontwikkeling is het onderzoek naar mesenchymale stamcellen (MSC), die kunnen differentiëren in onder meer bot, kraakbeen, spiercellen en zenuwcellen. Deze MSC's groeien gemakkelijk in het laboratorium, en hebben afweeronderdrukkende eigenschappen die ze voor transplantatie geschikt zouden maken. Een zorg is wel dat ze ook de afweer tegen kankercelgroei kunnen remmen.

De ontwikkelingen in het laboratorium gaan echter langzaam. Zelfs de jonge foetus blijkt toch al een zekere mate van afweer tegen vreemde cellen te hebben. Alleen bij een specifieke zeer zeldzame erfelijke ziekte (*Severe Combined Immuno Deficiency*, SCID, hierbij is eigen afweer geheel afwezig) is foetale behandeling in enkele gevallen succesvol gebleken.

In 2005 publiceerde de groep uit Stockholm een casus van een vrouwelijke foetus met osteogenesis imperfecta (dit veroorzaakt zwak botweefsel waardoor veel botbreuken optreden, ook al voor de geboorte), waarbij bij 32 weken zwangerschap mannelijke donor-MSC's werden ingebracht. Op de leeftijd van 9 maanden was in een botbiopt van het meisje ruim 7 procent van de cellen afkomstig van de donor-MSC's. Klinisch ging het met het kind beter dan verwacht mocht worden zonder de stamceltherapie.⁷⁸ Overige studies naar intra-uteriene toepassing van MSC's zijn voor zover bekend alleen verricht bij schapen, konijnen, geiten, koeien, honden en muizen. Onderzoekers beschrijven tegenvallende resultaten als gevolg van zeer lage percentages donorcellen die na transplantatie daadwerkelijk functioneren in het behandelde dier.

5.1.2 Gebruik van gemodificeerde stamcellen

Een nieuwe ontwikkeling is de combinatie van stamcel- en gentherapie, waarbij de stamcellen genetisch gemodificeerd worden om afstoting tegen te gaan. Klinische trials van toepassing bij humane foetussen lijken nog vele jaren weg. Zelfs als deze uitgevoerd gaan worden is het essentieel dat lange termijn uitkomsten worden afgewacht, omdat nadelige effecten (bv. ontwikkeling van kanker) pas veel later aan het licht komen. Onderzoekers van Harvard stellen in een recent artikel dat eerst goede studies bij zwangere apen verricht moeten worden alvorens een humane trial verantwoord kan zijn.⁷⁹

5.2 Genterapie

Veel ziekten hebben een enkel gendefect als oorzaak. Met de huidige mogelijkheden van genetische manipulatie kunnen genen in cellen worden ingebracht. Hiermee bestaat theoretisch de mogelijkheid vele ziekten, inclusief kanker en erfelijke aandoeningen te genezen. Het *Journal of Gene Medicine* beheert een wereldwijde database voor klinische studies met genterapie. De database bevat momenteel meer dan 1300 trials, waarvan tien in Nederland. De meeste zijn fase I studies in de kankergeneeskunde.

5.2.1 Ziekten met progressieve achteruitgang

Preventie van invaliditeit door ziekten waarbij een gendefect zorgt voor langzaam progressieve achteruitgang, zoals taaislijmziekte (cystische fibrose, CF), de ziekte van Huntington en Duchenne spierdystrofie, zou met tijdig inbrengen van cellen met het goede gen mogelijk zijn. Het zo vroeg mogelijk inbrengen van de juiste genen, bijvoorbeeld al in het foetale leven, zou evenals bij stamceltherapie de kans op acceptatie van het lichaam van het vreemde materiaal kunnen verhogen. De stamcellen zelf zouden als doel van de genterapie gebruikt kunnen worden. Als cellen met het goede gen zich kunnen vermenigvuldigen voordat 'foute' cellen al in grote getale aanwezig zijn zou het succes kunnen verhogen. Een ander mogelijk gebruik van gen- of stamceltherapie is het zo vroeg inbrengen van 'vreemd' materiaal dat de foetus hiertegen geen afweer ontwikkelt, zodat later na de geboorte het kind veilig met ditzelfde vreemde materiaal getransplanteerd kan worden. Eigen cellen van de foetus zouden ook in het laboratorium genetisch gemodificeerd kunnen worden, en dan opnieuw worden ingebracht. Dit is in principe veiliger, omdat alleen de cellen in het laboratorium direct aan de (virale) vector worden blootgesteld.

5.2.2 Dierexperimenteel onderzoek

Vele technische problemen en tegenvallers zoals ontwikkeling van leukemie en levertumoren na genterapie maken dat de vooruitgang van genterapie nogal traag verloopt. Om genen in te brengen wordt meestal gebruik gemaakt van virussen, gepaard gaand met risico's op infecties, miskramen en deleties in genen. Daarnaast is injectie bij jonge foetussen, bv. in de lever of de trachea, moeilijk en risicovol. Bij recente schapenstudies werd een foetale sterfte tussen

drie en 15 procent gevonden.⁸⁰ Deze risico's veroorzaken lastige dilemma's bij het ontwerpen van humane studies.

Vooralsnog bevindt zich ook de foetale genterapie in het dierexperimentele stadium.^{80,81} Door de trage ontwikkeling doet zich mogelijk hetzelfde fenomeen voor als bij de foetale therapie voor hernia diafragmatica; de ontwikkelingen in de postnatale behandelingen gaan zodanig snel dat de noodzaak voor foetale therapie met de daarbij behorende gevaren straks misschien niet meer bestaat.

Betere (veiliger en meer expressie gevende) vectoren zijn hard nodig, en zoals bij alle genoemde foetale interventies, veiliger methoden om deze in de baarmoeder en de foetus in te brengen.

5.3 Foetale chirurgie met een operatierobot

Op afstand bestuurbare operatierobots (zoals het Da Vinci, ZEUS of AESOP systeem) bestaan al meer dan tien jaar. In dierexperimenten is hiermee ook foetale chirurgie getest.⁸² De voordelen ten opzichte van de open chirurgie zijn het gebruik van endoscopische technieken waarmee toch een volledige operatie verricht kan worden. Het vermijden van een grote snede in de baarmoeder is natuurlijk een voordeel, maar toch is het hierbij nog nodig om minstens drie endoscopie-instrumenten in te brengen. De diameters van deze instrumenten zijn 5 tot 10 mm, en de risico's op gebroken vliezen en voortijdige partus zijn hiermee aanzienlijk. Vooralsnog is de robotchirurgie daarom nog niet geschikt voor gebruik in de humane zwangerschap.⁷⁷

5.4 Tissue-engineering

Een Europees samenwerkingsverband met Nederlandse deelname uit Nijmegen (UMC St. Radboud en Groningen (UMCG) werkt aan 'soft tissue engineering' met het oog op therapeutische toepassing bij pasgeborenen en mogelijk al in de baarmoeder (www.eurostec.eu). De bedoeling is om met in het laboratorium geproduceerde weefsels sluitingsdefecten te repareren. Te denken valt onder meer aan buikwanddefecten, hernia diafragmatica, urogenitale afwijkingen en spina bifida. Het aan te brengen materiaal bestaat uit een matje van collageen, waarop zich vervolgens lichaamseigen cellen kunnen nestelen en dat uiteindelijk geheel vervangen wordt door weefsel van het kind zelf. Men verwacht dat die manier van repareren minder complicaties geeft dan de huidige chirurgische aanpak. Het project is begonnen in 2007; in de eerste fasen gaat het nog uitsluitend om preklinisch (ook dierexperimenteel) onderzoek. Wel is de bedoeling uiteinde-

lijk de stap naar de kliniek te kunnen zetten. Men denkt daarbij niet alleen aan toepassing bij pasgeborenen, maar ook aan foetale therapie.

Zoals beschreven bij de foetale chirurgie voor neuraalbuisdefecten (zie 4.4) zijn nog veel technische verbeteringen nodig om foetale behandeling van niet-levensbedreigende aandoeningen acceptabel te maken. Als de in het hier genoemde onderzoeksproject ontwikkelde reparatiemethode een succes blijkt, én er worden manieren gevonden om die ook veilig bij de foetus toe te passen, dan kan de nu nog ongunstig lijkende balans van voor- en nadelen in de toekomst mogelijk naar de positieve kant omslaan.

Waarborgen van kwaliteit

Intra-uteriene bloedtransfusie bij zwangeren met ernstige bloedgroepimmunisatie was ruim dertig jaar de enige invasieve foetale therapie in Nederland. Vanaf het begin (1965) gebeurde dat in het Academisch Ziekenhuis in Leiden, nu het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Met aantallen van 30 tot 40 behandelde zwangeren per jaar en de in Nederland relatief geringe reisafstanden voor patiënten, is nooit de behoefte ontstaan aan een tweede centrum.

In het afgelopen decennium zijn er enkele indicaties voor foetale therapie bijgekomen, en mogelijk volgen er in de toekomst meer. Nu het terrein zich uitbreidt, is van belang de kwaliteit van de zorg op dit complexe en in diverse opzichten gevoelige terrein ook voor de toekomst te waarborgen. Dit slothoofdstuk benoemt enkele belangrijke aspecten.

6.1 Concentratie

Gezien het geringe aantal foetale therapeutische ingrepen dat jaarlijks in ons land verricht wordt, is concentratie een belangrijk en voor de hand liggend instrument voor kwaliteitsborging. De meest frequent uitgevoerde foetale behandeling, de intra-uteriene bloedtransfusie, wordt zo'n 90 maal per jaar verricht. Laserbehandeling voor het tweelingtransfusiesyndroom (TTS), de op één na meest toegepaste therapie, wordt 40-50 maal per jaar toegepast. Verwijzing voor deze ingrepen, vooral bij TTS, vinden vaak plaats in in een laat stadium, met noodzaak tot ingrijpen binnen 24 uur. Een centrum kan alleen continue zorg bieden als

minstens twee ervaren operateurs beschikbaar zijn. Voor de invasieve foetale therapie lijkt het daarom raadzaam om het aantal centra in Nederland te beperken. Bovendien geldt, net als bij andere vormen van complexe zorg, dat niet alleen de ervaring van de operateur de kwaliteit bepaalt, maar dat een heel team nodig is dat die zorg inclusief voor- en natraject begeleidt. Bij intra-uteriene transfusies zijn zowel ervaren echoscopisten voor de diagnostiek, gespecialiseerde bloedbankartsen, verpleegkundigen voor de logistiek en operatieassistentie als gespecialiseerde neonatologen noodzakelijk.

Harde getallen over hoeveel operaties precies onder supervisie van een ervaren operateur verricht zouden moeten worden zijn ook met deze studies moeilijk te geven, maar dit betreft waarschijnlijk enkele tientallen per jaar.⁵⁹ Het ligt ook voor de hand te veronderstellen dat een ruime ervaring met minder complexe echogeleide of endoscopische ingrepen van voordeel is voor de leercurve van de uitvoerder.

Voor niet-invasieve medicamenteuze foetale therapie geldt het pleidooi voor concentratie in mindere mate. Een belangrijk verschil is dat er geen chirurgische handelingen worden verricht die oefening en training vereisen en gevoelig zijn voor leercurves. Dat neemt niet weg dat, gezien de kleine aantallen waar het ook hier om gaat, de nauwe relatie met foetale diagnostiek, de ervaring met de ziektebeelden en de nodige multidisciplinaire benadering, beperking tot de academische centra voor de hand ligt. Laagdrempelig overleg of verwijzing naar een centrum met meer ervaring op een bepaald gebied kan voor de patiënt van voordeel zijn.

De genoemde argumenten voor centralisatie van complexe zorg bij zeldzame aandoeningen kunnen ook leiden tot de conclusie dat voor sommige vormen van bijzonder behandelingen concentratie in slechts enkele centra in Europa wenselijk kan zijn. Met de vervagende grenzen en toenemende uniforme Europese regelgeving zou dit voor sommige vormen van foetale therapie in de komende jaren een reële situatie kunnen worden. Het stimuleren van samenwerkingsverbanden, met gecoördineerde aanpak van bijzondere patiëntenzorg en wetenschappelijk onderzoek in Europees verband lijkt zeer wenselijk.

6.2 Transparantie

Naast concentratie is transparantie belangrijk. Juist omdat het hier een zo gevoelig terrein betreft, waar goede zorg voor de zwangere direct samenhangt met beslissingen waarbij ook het leven en de gezondheid van haar toekomstige kind in het geding zijn, is publieke verantwoording essentieel. Daarbij gaat het er om te laten zien dat dergelijke beslissingen zorgvuldig worden genomen, op basis

van een multidisciplinaire beoordeling van de behandelingsmogelijkheden en na zorgvuldige counseling, en ook dat de verdere ontwikkeling van de indicatiestelling gebeurt op basis van gedegen wetenschappelijk onderzoek.

Om daar gestalte aan te geven zou de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) samen met de andere betrokken beroepsgroepen een kwaliteitsnorm voor foetale therapie kunnen opstellen. Die zou uitdrukking moeten geven aan wat op dit moment geldt als 'best practice'. Nader uit te werken elementen daarin zijn onder meer:

- directe (spoed)verwijzing van zwangeren die mogelijk in aanmerking komen voor foetale therapie naar een van de acht academische centra of direct naar een centrum waar de desbetreffende therapie beschikbaar is;
- een zorgvuldig en voor zover de tijd toelaat zo compleet mogelijk proces van diagnostiek;
- zorgvuldige counseling en *informed consent* van de zwangere gebaseerd op objectieve informatie over bevindingen, prognose en behandelingsopties, gebaseerd op actuele wetenschappelijke gegevens over de korte en lange termijn gevolgen voor moeder en kind;
- de voor elk type behandeling noodzakelijke expertise en het multidisciplinaire karakter van besluitvorming en behandeling;
- centrale registratie van alle verrichtingen;
- uitvoering van experimentele foetale interventies zo veel mogelijk in het kader van goed opgezet prospectief wetenschappelijk onderzoek;
- wetenschappelijke evaluatie van verrichte ingrepen, gericht op verbetering van gebruikte methoden;
- lange termijn follow-up van foetaal behandelde kinderen;
- internationale samenwerking op het gebied van onderzoek, evaluatie en follow-up;
- condities voor verwijzing naar buitenlandse centra voor vormen van foetale therapie die in Nederland niet beschikbaar zijn;
- regelmatige visitatie van de behandelcentra door onafhankelijke deskundigen.

Literatuur

- 1 Bais JM, Eskes M, Bonsel GJ. [The determinants of the high Dutch perinatal mortality in a complete regional cohort, 1990-1994]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2004; 148(38): 1873-1878.
 - 2 Alderliesten ME, Stronks K, van Lith JM, Smit BJ, van der Wal MF, Bonsel GJ e.a. Ethnic differences in perinatal mortality A perinatal audit on the role of substandard care. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;
 - 3 Gezondheidsraad. Het ongeboren kind als patiënt : invasieve diagnostiek en behandeling van de foetus. Den Haag: Gezondheidsraad; 1990: 1990/05.
 - 4 Hobbins JC, Mahoney MJ, Goldstein LA. New method of intrauterine evaluation by the combined use of fetoscopy and ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118(8): 1069-1072.
 - 5 Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351(2): 136-144.
 - 6 De Wilde JP, Rivers AW, Price DL. A review of the current use of magnetic resonance imaging in pregnancy and safety implications for the fetus. *Prog Biophys Mol Biol* 2005; 87(2-3): 335-353.
 - 7 Bulas D. Fetal magnetic resonance imaging as a complement to fetal ultrasonography. *Ultrasound Q* 2007; 23(1): 3-22.
 - 8 Harrison MR, Adzick NS, Longaker MT, Goldberg JD, Rosen MA, Filly RA e.a. Successful repair in utero of a fetal diaphragmatic hernia after removal of herniated viscera from the left thorax. *N Engl J Med* 1990; 322(22): 1582-1584.
 - 9 Harrison MR, Adzick NS, Bullard KM, Farrell JA, Howell LJ, Rosen MA e.a. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VII: a prospective trial. *J Pediatr Surg* 1997; 32(11): 1637-1642.
-

- 10 Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, Kitterman JA, Sandberg PL, Farmer DL e.a. A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med* 2003; 349(20): 1916-1924.
- 11 Nicolini U, Rodeck CH, Fisk NM. Shunt treatment for fetal obstructive uropathy. *Lancet* 1987; 2(8571): 1338-1339.
- 12 Philip AG. The evolution of neonatology. *Pediatr Res* 2005; 58(4): 799-815.
- 13 Migliazza L, Bellan C, Alberti D, Auriemma A, Burgio G, Locatelli G e.a. Retrospective study of 111 cases of congenital diaphragmatic hernia treated with early high-frequency oscillatory ventilation and presurgical stabilization. *J Pediatr Surg* 2007; 42(9): 1526-1532.
- 14 El-Zein C, Ilbawi MN. Recent Advances in Neonatal Cardiac Surgery. *World J Surg* 2008; 32(3): 340-345.
- 15 Bokenkamp R, Hazekamp MG, Schalijs MJ, Clur SA, Ottenkamp J, Blom NA. [Percutaneous implantation of a pulmonary valve in 3 children with surgically corrected cardiac anomalies]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151(46): 2580-2585.
- 16 Hazekamp MG, Rijlaarsdam ME, Schoof PH, Wald AA, Blom NA, Ottenkamp J. [Favourable results with surgical treatment in 43 children with hypoplastic left-heart syndrome or similar disorders, 1999-2005]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150(35): 1930-1935.
- 17 Georgeson KE, Robertson DJ. Minimally invasive surgery in the neonate: review of current evidence. *Semin Perinatol* 2004; 28(3): 212-220.
- 18 Seitz G, Warmann SW, Schaefer J, Poets CF, Fuchs J. Primary repair of esophageal atresia in extremely low birth weight infants: a single-center experience and review of the literature. *Biol Neonate* 2006; 90(4): 247-251.
- 19 Noble L. Developments in neonatal technology continue to improve infant outcomes. *Pediatr Ann* 2003; 32(9): 595-603.
- 20 Cotten CM, Ginsburg GS, Goldberg RN, Speer MC. Genomic analyses: a neonatology perspective. *J Pediatr* 2006; 148(6): 720-726.
- 21 Lally KP, Engle W. Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2008; 121(3): 627-632.
- 22 Koren G, Klinger G, Ohlsson A. Fetal pharmacotherapy. *Drugs* 2002; 62(5): 757-773.
- 23 Oudijk MA, Gooskens RH, Stoutenbeek P, De Vries LS, Visser GH, Meijboom EJ. Neurological outcome of children who were treated for fetal tachycardia complicated by hydrops. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24(2): 154-158.
- 24 van den Akker ES, Oepkes D, Lopriore E, Brand A, Kanhai HH. Noninvasive antenatal management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: safe and effective. *BJOG* 2007; 114(4): 469-473.
- 25 Radder CM. Management of fetal alloimmune thrombocytopenia. [Proefschrift]. Leiden: 2004.
- 26 van den Akker ES. Fetal thrombocytopenia: preventive strategies [Proefschrift]. Leiden: LUMC; 2008.
-

- 27 Kortbeek LM, De Melker HE, Veldhuijzen IK, Conyn-Van Spaendonck MA. Population-based
Toxoplasma seroprevalence study in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 2004; 132(5): 839-845.
- 28 Koppe JG, Loewer-Sieger DH, de Roever-Bonnet H. Results of 20-year follow-up of congenital
toxoplasmosis. *Lancet* 1986; 1(8475): 254-256.
- 29 Conyn-van Spaendonck MAE. Prevention of congenital toxoplasmosis in the Netherlands
[Proefschrift]. Rotterdam: 1991.
- 30 RIVM. *Infectieziektenbulletin* 2007; 18(10): 344-347.
- 31 Bader TJ, Macones GA, Asch DA. Prenatal screening for toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 1997;
90(3): 457-464.
- 32 Stray-Pedersen B. Treatment of toxoplasmosis in the pregnant mother and newborn child. *Scand J
Infect Dis Suppl* 1992; 84: 23-31.
- 33 Khoshnood B, De VC, Goffinet F, Leroy V. Prenatal screening and diagnosis of congenital
toxoplasmosis: a review of safety issues and psychological consequences for women who undergo
screening. *Prenat Diagn* 2007; 27(5): 395-403.
- 34 Nachum Z, Rakover Y, Weiner E, Shalev E. Graves' disease in pregnancy: prospective evaluation of a
selective invasive treatment protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1): 159-165.
- 35 Bringman JJ, Philips OP. Pharmacological therapy. In: van Vugt JMG, Shulman LP, editors. *Prenatal
Medicine*. New York: Taylor & Francis; 2006: 399-417.
- 36 de Koning TJ, Klomp LW, van Oppen AC, Beemer FA, Dorland L, van den Berg I e.a. Prenatal and
early postnatal treatment in 3-phosphoglycerate-dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2004; 364(9452):
2221-2222.
- 37 Holton JB. Effects of galactosemia in utero. *Eur J Pediatr* 1995; 154(7 Suppl 2): S77-S81.
- 38 Oepkes D, Adama van Scheltema P. Intrauterine fetal transfusions in the management of fetal anemia
and fetal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12(6): 432-438.
- 39 van Kamp I, Klumper FJ, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, Kanhai HH. Treatment of fetal
anemia due to red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands, 1988-
1999. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(8): 731-737.
- 40 Janssens HM, de Haan MJ, van Kamp I, Brand R, Kanhai HH, Veen S. Outcome for children treated
with fetal intravascular transfusions because of severe blood group antagonism. *J Pediatr* 1997;
131(3): 373-380.
- 41 Hudon L, Moise KJ, Jr., Hegemier SE, Hill RM, Moise AA, Smith EO e.a. Long-term
neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for the treatment of fetal hemolytic
disease. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(4): 858-863.
- 42 van Kamp I, Klumper FJ, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, Vandenbussche FP e.a.
Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell
alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(1): 171-177.
- 43 Dembinski J, Haverkamp F, Maara H, Hansmann M, Eis-Hubinger AM, Bartmann P.
Neurodevelopmental outcome after intrauterine red cell transfusion for parvovirus B19-induced fetal
hydrops. *BJOG* 2002; 109(11): 1232-1234.
-

- 44 Nagel HT, de Haan TR, Vandenbussche FP, Oepkes D, Walther FJ. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 2007; 109(1): 42-47.
- 45 Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn* 2004; 24(7): 513-518.
- 46 de Jong EP, de Haan TR, Kroes AC, Beersma MF, Oepkes D, Walther FJ. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Clin Virol* 2006; 36(1): 1-7.
- 47 de Haan TR. Clinical and virological aspects of human parvovirus B19 infection during gestation [Proefschrift]. Leiden: LUMC; 2007.
- 48 Kanhai HH, Porcelijn L, Engelfriet CP, Reesink HW, Panzer S, Ulm B e.a. Management of alloimmune thrombocytopenia. *Vox Sang* 2007; 93(4): 370-385.
- 49 van den Akker ES, Oepkes D. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22(1): 3-14.
- 50 Roest AA, Vandenbussche FP, Klumper FJ, Oepkes D, Rijlaarsdam ME, Blom NA. [Treatment of foetal supraventricular tachycardia with antiarrhythmic medication administered through the umbilical vein]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152(7): 389-392.
- 51 Lewi L, Gratacos E, Ortibus E, Van SD, Carreras E, Higuera T e.a. Pregnancy and infant outcome of 80 consecutive cord coagulations in complicated monochorionic multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(3): 782-789.
- 52 Robyr R, Yamamoto M, Ville Y. Selective feticide in complicated monochorionic twin pregnancies using ultrasound-guided bipolar cord coagulation. *BJOG* 2005; 112(10): 1344-1348.
- 53 Tan TY, Sepulveda W. Acardiac twin: a systematic review of minimally invasive treatment modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22(4): 409-419.
- 54 Moise KJ, Jr., Johnson A, Moise KY, Nickleleit V. Radiofrequency ablation for selective reduction in the complicated monochorionic gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(2): 198-5.
- 55 Wong AE, Sepulveda W. Acardiac anomaly: current issues in prenatal assessment and treatment. *Prenat Diagn* 2005; 25(9): 796-806.
- 56 Yamamoto M, El ML, Robyr R, Leleu F, Takahashi Y, Ville Y. Incidence and impact of perioperative complications in 175 fetoscopy-guided laser coagulations of chorionic plate anastomoses in fetofetal transfusion syndrome before 26 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3 Pt 2): 1110-1116.
- 57 Huber A, Diehl W, Bregenzer T, Hackeloer BJ, Hecher K. Stage-related outcome in twin-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser coagulation. *Obstet Gynecol* 2006; 108(2): 333-337.
- 58 Quintero RA, Ishii K, Chmait RH, Bornick PW, Allen MH, Kontopoulos EV. Sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20(10): 763-768.
-

- 59 Peeters S, Oepkes D, Lopriore E, Klumper FJ, Vandenbussche FP, Middeldorp JM. Fetoscopic laser coagulation in twin-to-twin transfusion syndrome: the learning curve. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(6): S 162.
- 60 Lopriore E, Middeldorp JM, Sueters M, Oepkes D, Vandenbussche FP, Walther FJ. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(3): 231-234.
- 61 Lopriore E. Follow-up of monochorionic twins [Proefschrift]. Leiden: LUMC; 2006.
- 62 Van den Wijngaard. Models of twin to twin transfusion syndrome. [Proefschrift]. Amsterdam: AMC; 2007.
- 63 Middeldorp JM. Fetoscopic interventions in complicated monochorionic twin pregnancies. [Proefschrift]. Leiden: LUMC; 2007.
- 64 Sueters M. Ultrasound studies in monochorionic pregnancies [Proefschrift]. Leiden: LUMC; 2007.
- 65 Ong SS, Zamora J, Khan KS, Kilby MD. Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review. *BJOG* 2006; 113(9): 992-998.
- 66 Deurloo KL, Devlieger R, Lopriore E, Klumper FJ, Oepkes D. Isolated fetal hydrothorax with hydrops: a systematic review of prenatal treatment options. *Prenat Diagn* 2007; 27(10): 893-899.
- 67 Knox EM, Kilby MD, Martin WL, Khan KS. In-utero pulmonary drainage in the management of primary hydrothorax and congenital cystic lung lesion: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(5): 726-734.
- 68 Manning FA, Harrison MR, Rodeck C. Catheter shunts for fetal hydronephrosis and hydrocephalus. Report of the International Fetal Surgery Registry. *N Engl J Med* 1986; 315(5): 336-340.
- 69 Johnson MP, Bukowski TP, Reitleman C, Isada NB, Pryde PG, Evans MI. In utero surgical treatment of fetal obstructive uropathy: a new comprehensive approach to identify appropriate candidates for vesicoamniotic shunt therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(6): 1770-1776.
- 70 McLorie G, Farhat W, Khoury A, Geary D, Ryan G. Outcome analysis of vesicoamniotic shunting in a comprehensive population. *J Urol* 2001; 166(3): 1036-1040.
- 71 Freedman AL, Johnson MP, Gonzalez R. Fetal therapy for obstructive uropathy: past, present, future? *Pediatr Nephrol* 2000; 14(2): 167-176.
- 72 Clark TJ, Martin WL, Divakaran TG, Whittle MJ, Kilby MD, Khan KS. Prenatal bladder drainage in the management of fetal lower urinary tract obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2003; 102(2): 367-382.
- 73 Wilson RD, Johnson MP. Prenatal ultrasound guided percutaneous shunts for obstructive uropathy and thoracic disease. *Semin Pediatr Surg* 2003; 12(3): 182-189.
- 74 Lally KP, Lally PA, Lasky RE, Tibboel D, Jaksic T, Wilson JM e.a. Defect size determines survival in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2007; 120(3): e651-e657.
- 75 Gardiner HM. In-utero intervention for severe congenital heart disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22(1): 49-61.
- 76 Adzick NS. Management of fetal lung lesions. *Clin Perinatol* 2003; 30(3): 481-492.
-

- 77 Bruner JP. Intrauterine surgery in myelomeningocele. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12(6): 471-476.
- 78 Le Blanc K., Gotherstrom C, Ringden O, Hassan M, McMahon R, Horwitz E e.a. Fetal mesenchymal stem-cell engraftment in bone after in utero transplantation in a patient with severe osteogenesis imperfecta. *Transplantation* 2005; 79(11): 1607-1614.
- 79 Santolaya-Forgas J, De Leon-Luis J, Wilkins-Haugh L. Celocentesis for in utero stem cell therapy: where we now stand and future directions. *Am J Perinatol* 2007; 24(5): 277-281.
- 80 David AL, Peebles D. Gene therapy for the fetus: is there a future? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22(1): 203-218.
- 81 Coutelle C, Themis M, Waddington SN, Buckley SM, Gregory LG, Nivsarkar MS e.a. Gene therapy progress and prospects: fetal gene therapy--first proofs of concept--some adverse effects. *Gene Ther* 2005; 12(22): 1601-1607.
- 82 Aaronson OS, Tulipan NB, Cywes R, Sundell HW, Davis GH, Bruner JP e.a. Robot-assisted endoscopic intrauterine myelomeningocele repair: a feasibility study. *Pediatr Neurosurg* 2002; 36(2): 85-89.
-

-
- A Kerncommissie MTA
-
- B Niveaus van bewijskracht

Bijlagen

Kerncommissie MTA

-
- prof. dr. J.A. Knottnerus, voorzitter Gezondheidsraad, Den Haag, *voorzitter*
 - prof. dr. G.H. Blijham, hoogleraar interne geneeskunde, voorzitter raad van bestuur, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. dr. P.M.M. Bossuyt, hoogleraar klinische epidemiologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - prof. dr. H.R. Büller, hoogleraar vasculaire geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - prof. dr. J. Dekker, hoogleraar paramedische zorg, VU Medisch Centrum, Amsterdam
 - prof. dr. J. Kievit, hoogleraar medische besliskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
 - prof. dr. F.F.H. Rutten, hoogleraar gezondheidseconomie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
 - dr. A. Boer, plaatsvervangend directeur Zorg, College voor Zorgverzekeringen, Diemen, *adviseur*
 - dr. G.L. Engel, Nederlandse Federatie van UMC's (voorheen geheten: VAZ), Utrecht, *adviseur*
 - dr. G.H.M. ten Velden†, Gezondheidsraad, Den Haag, *secretaris*
-

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Niveaus van bewijskracht

Bij de hoofdstukken over specifieke interventies wordt bij elke interventie het niveau van bewijskracht genoemd. Daarbij is de volgende indeling gehanteerd, ontleend aan de *U.S. Preventive Services Task Force**.

Level I : Properly conducted randomized controlled trial (RCT)

Level II-1 : Well-designed controlled trial without randomization

Level II-2 : Well-designed cohort or case-control analytic study

Level II-3 : Multiple time series with or without the intervention; dramatic results from uncontrolled experiments

Level III : Opinions of respected authorities, based on clinical experience; descriptive studies or case reports; reports of expert committees

* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat3.section.30953#30978>
