

**wereld
student**

stage

leren

studeren

**afstu-
deren**

**cursus
volgen**

**samen-
vatting**

TEFL

taal



**Share
Knowledge**

Choose right

**Develop
Talent**

Cooperate

WWW.JOHO.NL

Zelfstudieopdrachten

ZO 3 Ethiek van geavanceerd genomonderzoek

Genetisch onderzoek speelt in toenemende mate een rol in de geneeskunde, ook (en misschien wel juist) rondom de voortplanting. Het is mogelijk om paren met kinderwens al vóór de conceptie te testen op dragerschap voor verschillende genetische aandoeningen, om hen zo meer opties te geven een kind met die aandoening te voorkómen. Ook tijdens de zwangerschap kan genetisch onderzoek worden gedaan naar de foetus, en kunnen verschillende genetische afwijkingen aan het licht komen. Tenslotte kan de zuigeling na de geboorte ook worden onderzocht op genetische afwijkingen; in principe kan zelfs worden gezocht naar aanleg voor ziekte die zich pas verderop in het leven mogelijk zullen openbaren, zoals macula degeneratie. Maar willen we die allemaal weten? Geeft dit soort onderzoek werkelijk zinvolle handelingsopties? Is het mogelijk om (aanstaande) ouders voldoende te informeren om van een echt informed consent te kunnen spreken?

Bij een verantwoord screeningsaanbod wegen de voordelen van screening op tegen de nadelen.

- Voordelen van dragerschapsscreening:
 - Het bieden van 'zinvolle handelingsopties'
 - Het mogelijk maken van 'betekenisvolle reproductieve keuzes'
 - ü Afzien van zwangerschap
 - ü Adoptie
 - ü Pre-implantatie genetische diagnostiek
 - ü Voortplanting met donor-gameten
 - ü Prenatale diagnostiek, eventueel gevolgd door abortus
 - Het vergroten van de reproductieve autonomie
 - En dus niet: preventie van erfelijke afwijkingen (daar kunnen mensen die nu leven met erfelijke afwijkingen zich miskend door voelen)
- Nadelen van dragerschapsscreening:
 - Maatschappelijke kosten of nadelen (o.a. vals-positieve uitslagen en daaropvolgend onnodig onderzoek)
 - Nadelige psychosociale gevolgen

Bij de afweging van voor- en nadelen in de evaluatie van een screeningsaanbod zijn twee bekende ethische principes betrokken:

- Weldoen
- Niet-schaden

Dragerschapsscreening op CF en hemoglobinopathieën zou deel kunnen uitmaken van een (nog te implementeren) kinderwensconsult. In zo'n consult krijgen wensouders adviezen over leefstijl en wordt er onderzoek gedaan naar genetische risicofactoren. De counseling met betrekking tot genetische risico's mag niet directief zijn.

Directiviteit in de houding van een arts (of verloskundige of genetische counselor) betekent dat hij of zij probeert de patiënt (of adviesvrager) van een bepaalde (door de arts geprefereerde) handelingswijze te overtuigen. Denk bijvoorbeeld aan een arts die probeert een adviesvrager ervan te overtuigen zich te laten screenen, of, in het geval een positieve uitslag, tot abortus over te gaan. De wensen en ideeën van de patiënt moeten leidend zijn, niet die van de arts.

Genetische counseling mag niet directief zijn omdat de patiënt wellicht anders denkt over abortus, of over de kwaliteit van het leven met een beperking, dan de arts. De patiënt mag zich niet gedwongen voelen beslissingen te nemen die ingaan tegen zijn of haar idee van

een goed leven. Bovendien heeft de patiënt ook recht op niet-weten, en mag hij er altijd voor kiezen af te zien van medische tests.

Het gaat hier over het respect voor de autonomie van de patiënt. Het recht op niet-weten is daarvan afgeleid. Het gaat hier om een moreel principe, niet een juridisch recht. In juridische termen wordt respect voor de autonomie ook wel 'het recht op een privésfeer' genoemd (dat is wel een (grond)recht), of wordt gesproken van 'zelfbeschikkingsrecht'.

Het primaire doel van de hielprik is het voorkomen van ernstige gezondheidsschade bij het kind door een vroegtijdige opsporing van behandelbare ziekten van de kinderleeftijd. Informatie over dragerschap in de levensfase van een pasgeborene is niet direct relevant omdat dragerschap van recessieve aandoeningen geen klachten veroorzaakt bij het kind zelf. Kennis van dragerschap is pas van belang bij de voortplanting, en dan alleen in het geval de partner drager is van dezelfde aandoening. Wel is het indirect relevant. Bij dragerschap is minstens 1 ouder drager, mogelijk de tweede ook. Geboorte van een aangedaan broertje of zusje is wel van invloed op het leven van de drager.

Bij de hielprik kan dragerschap op CF of hemoglobinoopathieën worden vastgesteld. Het gaat dan om een nevenbevinding.

Nevenbevindingen zijn bevindingen die buiten het oorspronkelijke doel van de test vallen. Dit zijn onverwachte bevindingen, die niet van tevoren zijn besproken met de patiënt. De patiënt heeft dan ook geen geïnformeerde toestemming (informed consent) gegeven. Het ethische dilemma luidt als volgt: enerzijds heeft de patiënt een recht om niet te weten, zeker wanneer de informatie schadelijk voor hem is; en anderzijds heeft de patiënt wellicht een recht om wel te weten, zeker als de nevenbevinding klinisch relevant is en als gezondheidsschade kan worden voorkomen door de gevonden afwijking te behandelen. Goed hulpverlenerschap houdt in het voorkomen van gezondheidsschade (het principe van niet-schaden), maar ook het respecteren van de autonomie van de patiënt, door hem of niet niet ongewenst, ongewild, te voorzien van mogelijk schadelijke informatie. Dit conflict van morele plichten zorgt ervoor dat het niet duidelijk is of de arts zo'n nevenbevinding wel of niet moet vertellen aan de patiënt. In de praktijk zal dat afhangen van de context: gaat het om een bevinding waarvan de klinische betekenis helder is, gaat het om een ziekte die behandelbaar is, etc.?

In Nederland wordt preconceptuele dragerschapsscreening vanuit de reguliere gezondheidszorg (nog) niet systematisch aangeboden. Commerciële partijen zijn inmiddels al wel begonnen met het aanbieden van (vaak heel brede) dragerschapstests. Problemen die hierbij kunnen ontstaan:

- Commerciële partijen zijn in mindere mate dan overheidsinstanties gehouden aan bepaalde kwaliteitsnormen. Soms ontbreekt het toezicht op de kwaliteit van tests, de laboratoria en de informatievoorziening. Commerciële partijen bieden vaak geen of onvoldoende counseling aan.
- Het aanbod door commerciële partijen voldoet niet altijd aan de voorwaarden voor verantwoorde screening, zoals we die kennen uit de medische setting. Commerciële partijen bieden vaak heel brede tests aan, voor uiteenlopende ziekten waarvan niet vaststaat dat de voordelen van screening opwegen tegen de nadelen.

Het rapport 'Het duizend dollar genoom: een ethische verkenning' geeft aan dat het idee om de hielprik zodanig uit te breiden dat het hele genoom bij de geboorte al in kaart wordt gebracht, in strijd is met het principe van respect voor autonomie. Personen moeten namelijk zelf kunnen beslissen welke informatie zij over hun genoom of genetische risico's willen ontvangen. Kinderen kunnen dit zelfbeschikkingsrecht nog niet uitoefenen, maar dat zullen zij wel kunnen zodra zij volwassen zijn. Daarom moet genetische screening, waar mogelijk, worden uitgesteld volgens het rapport.

De huidige hielprik is niet in strijd met dit ethische principe wanneer het kind er direct belang bij heeft, doordat direct preventief ingegrepen of behandeld kan worden (weldoen). Omdat neonaten nog niet in staat zijn zelf te beslissen (en daarom nog geen recht op respect voor

autonomie hebben), beslissen de ouders (vertegenwoordigers) voor het kind, waarbij ze het belang van het kind moeten dienen. Het is niet in het belang van het kind te testen op een ziekte die pas veel later in het leven zal optreden; dan kan gewacht worden tot het kind oud genoeg is om zelf een autonome beslissing hierover te nemen.

Recht op een open toekomst: we mogen de toekomstige rechten (en dan met name zelfbeschikkingsrechten) van kinderen niet inperken. Wij moeten kinderen helpen uitgroeien tot autonome individuen, die zelf keuzes over hun leven kunnen maken. Dat houdt dus ook in: de beslissing tot genoomonderzoek uitstellen totdat het kind, eenmaal volwassen, zelf die keuze kan maken, over wat hij wel en niet wil weten (en wat hij met die kennis wil doen).

Bij een genoombreed onderzoek kan een genetische aanleg voor een laat in het leven optredende onbehandelbare ziekte worden gevonden. Het verkrijgen van zulke informatie kan schadelijk zijn.

- Sociale schade: problemen met het afsluiten van levensverzekeringen, aanvullende ziektekostenverzekeringen, hypotheek, problemen met het vinden van werk.
- Psychologische schade: de sociale impact van de testuitslag en eventuele psychische gevolgen daarvan.

Door bij array-onderzoek of whole-genome sequencing gebruik te maken van filters kan bepaalde genetische informatie (tijdelijk) voor artsen en ouders worden afgeschermd. Informatie waarvan de klinische betekenis en de klinische bruikbaarheid onduidelijk is, kan weinig (medisch) voordeel opleveren voor de patiënt, maar wel ongerustheid veroorzaken. Om onnodige schade bij de patiënt te voorkomen, wordt die uitgefilterd. Men kan ook een zogenaamde targeted array doen, waarbij alleen een bepaalde set genen getest wordt.

Momenteel worden pasgeborenen alleen gescreend op ziekten die onmiddellijk behandeld moeten worden om ernstige gezondheidsschade bij het kind te kunnen voorkomen. Er zijn echter twee redenen voor een uitbreiding van het huidige aanbod naar ziekten van de kinderleeftijd die niet behandelbaar zijn.

- Kennis van een genetische aanleg zou ouders, kinderen en artsen de zorgen, de moeite en de onzekerheid besparen die de weg naar een diagnose van een erfelijke aandoening in de huidige situatie vaak met zich meebrengt.
- Vroegtijdige kennisname van een erfelijke afwijking zou bovendien voor de reproductieve keuzes van ouders relevant kunnen zijn.

Zwangeren krijgen rond de 20^e week van hun zwangerschap een Structureel Echoscopisch Onderzoek (SEO) aangeboden. Het belangrijkste (formele) doel van de SEO is het bieden van informatie die van belang is bij de reproductieve keuzevrijheid van zwangeren. Dus niet: preventie van erfelijke ziekten.

Bij onbegrepen bevindingen wordt sinds kort geavanceerd genoombreed onderzoek ingezet. Bij genoombreed onderzoek is vooraf niet duidelijk wat de mogelijke uitkomsten zullen zijn. Het ethische probleem hierbij is dat het vrijwel onmogelijk is om van (een klassieke invulling van) geïnformeerde toestemming te spreken, wanneer vooraf onduidelijkheid bestaat over de mogelijke uitkomsten van de test.

Een bijkomend probleem is dat de klinische betekenis van veel uitkomsten niet geheel duidelijk zal zijn. Het is dan dus onduidelijk of er zinvolle handelingsopties zijn. Het wordt voor zwangeren (en hun artsen) heel moeilijk om in te schatten wat er (fenotypisch) aan de hand zal zijn met hun kindje, en om op deze onzekerheid een reproductieve keuze te baseren. Daarmee valt het doel, de rationale van de screening, weg. Dit geldt alleen voor die betreffende niet goed te duiden bevinding, niet voor het hele onderzoek.

In het rapport wordt ook gesproken over pre-implantatie genetische screening (PGS) van embryo's bij IVF-behandelingen. PGS kan worden gebruikt voor de selectie van buiten de baarmoeder ontstane embryo's voor (terug)plaatsing. Als voor PGS genoombrede technologieën worden gebruikt, dan wordt er niet alleen informatie gegenereerd over zwangerschapskansen, maar ook over een groot aantal ziekten en andere (deels) erfelijke eigenschappen, waaronder niet aan ziekten gerelateerde eigenschappen. Probleem hierbij is: als we geavanceerde technologieën gaan gebruiken voor embryoselectie, dan zullen onze selectiecriteria voor verantwoorde screening worden verruimd op steeds meer ongewenste, moreel problematische wijze. Bijvoorbeeld: de selectiecriteria zullen zich langzamerhand uitbreiden van zwangerschapskansen naar onbehandelbare erfelijke ziekten, en vervolgens ook naar behandelbare erfelijke ziekten of naar aanleg voor complexe ziekten, en uiteindelijk zullen embryo's wellicht ook worden geselecteerd op haar- en oogkleur of cognitieve vermogens.

Hellend vlak argument: het type argument waarin wordt beweerd dat een gegeven situatie een reeks andere situaties zal veroorzaken, welke uiteindelijk zal leiden tot een onwenselijke situatie. Dit argument is niet zonder meer geldig, maar het kan bruikbaar zijn, omdat het ons wijst op mogelijke consequenties, waarvan we ons (nu alvast) kunnen afvragen of ze wel of niet wenselijk zijn en wat we kunnen ondernemen om die eventueel te voorkomen.

Met behulp van PGS zou gemakkelijk het geslacht van het toekomstige kindje kunnen worden bepaald.

Argument voor/tegen:

- Het recht op een open toekomst voor het kind: dat niet al door de ouders helemaal bepaald is hoe hun kind moet zijn.
- Reproductieve autonomie van de ouders
- Kans op maatschappelijke disbalans tussen jongens en meisjes
- Niet wenselijk om voor God te spelen (maar waarom mag dat dan wel t.a.v. andere selectiecriteria?)
- Niet-schaden: alleen om die reden IVF doen gaat te ver

Casus 1:

Els Zwart (35 jaar) is zwanger van haar eerste kind. Ze is heel blij met deze zwangerschap, want ze vond zichzelf al wat oud worden. Els krijgt de 20-weeken echo aangeboden en stemt hierin toe. Ze wil graag weten of alles goed is met haar kindje. De uitkomst van de echo is echter niet zo duidelijk: de arts vermoedt een afwijking en stelt voor aanvullend onderzoek te doen, waarbij ook naar genetische afwijkingen zal worden gekeken. Els stemt toe.

De genetici vinden geen verklaring voor de afwijkende echo-beelden, maar zien wel dat de foetus (een meisje) aanleg heeft voor erfelijke borst- en eierstokkanker: er wordt een BRCA mutatie gevonden.

Els is niet bekend met borstkanker in de familie (maar zij heeft, behalve haar moeder en twee jongere zusjes, ook nauwelijks vrouwelijke familieleden). De moeder van haar partner is aan borstkanker overleden toen hij 10 was, hij heeft daarna korte tijd in een pleeggezin doorgebracht.

Het is duidelijk dat Els vooral hoopt dat haar kind gezond zal zijn – met een abortus zou ze het 'best moeilijk' kunnen hebben, heeft ze al eens tegen de arts gezegd. De arts moet de uitkomsten van de test met Els en haar partner bespreken.

Etappe 1: in kaart brengen en focussen

1. Is de casus duidelijk, ontbreken er belangrijke feiten of missen we de kennis daarover, feiten die de casus heel anders zouden kleuren?

2. Wat is de belangrijkste morele vraag, en zijn we het hierover eens?

De casus is duidelijk. Waarschijnlijk is de BRCA-mutatie afkomstig van de partner – dat kan worden onderzocht, als de partner daarin toestemt. Dat zou betekenen dat de partner zelf een (heel klein) risico heeft op borstkanker, maar ook dat eventuele volgende kinderen 50% risico zullen hebben op het erven van de mutatie. Van belang is de vraag of de partner

zussen heeft of andere vrouwelijke familieleden, die een sterk verhoogd risico op borstkanker hebben. Die vrouwen moeten eigenlijk een screeningsadvies krijgen. Voor erfelijke borstkanker zijn in principe behandelmogelijkheden beschikbaar, vooral op het gebied van preventie. Abortus is daarom niet de enige optie. Het meisje zou aanvankelijk gemonitord kunnen worden en later in het leven kunnen besluiten tot profylactische mastectomie en salpino-oophorectomie, hoe ingrijpend dat ook voor haar zal zijn. Els en haar partner zijn niet voorbereid op erfelijke borstkanker en hebben geen toestemming gegeven voor genetisch onderzoek naar deze aandoening. Zij verkeerden in de veronderstelling dat het onderzoek zich zou richten op de afwijkingen die gezien waren op de echo.

Etappe 2: routes beschrijven

3. Wie zijn bij de morele vraag betrokken en wat is het perspectief van ieder van hen?

Els wil gerustgesteld worden omtrent de gezondheid van hun kindje; de partner, zijn eventuele vrouwelijke familieleden en eventuele volgende kindjes hebben een medisch belang bij het verkrijgen van deze informatie; de arts heeft belangrijke klinisch-relevante informatie over een behandelbare aandoening, waarvan hij of zij niet zeker weet of de patiënt en haar partner (en diens familieleden) daarvan willen weten.

Het toekomstige kind heeft hier ook een groot belang. Als er niet voor abortus wordt gekozen, is het dan in het belang van het kind dat het te horen krijgt dat zij een BRCA mutatie heeft? En zo ja, op welke leeftijd? Misschien wil ze dat liever niet weten – ze heeft immers ook een recht op niet-weten en heeft zelf niet om dit onderzoek gevraagd.

4. Wie heeft welke verantwoordelijkheid en op grond van waarvan?

De arts heeft de verantwoordelijkheid gezondheidsschade bij zijn of haar patiënten te voorkomen, en heeft informatie ter beschikking die daarbij van belang is. De arts heeft anderzijds ook de verantwoordelijkheid respect te hebben voor de autonomie van zijn patiënten, en hun recht om niet te weten te respecteren. De ouders zijn verantwoordelijk voor het maken van keuzes omtrent het wel of niet willen ontvangen van genetische informatie, en voor keuzes rond de voortplanting.

5. Welke keuzemogelijkheden (handelingsalternatieven) zijn er?

De arts kan zwijgen of spreken, en zou beide handelingsalternatieven op verschillende manieren kunnen invullen.

Etappe 3: argumenten uitwisselen en uitpluizen

6. Welke argumenten voeren de betrokkenen aan, en ontbreken er nog argumenten?

In deze casusbeschrijving worden argumenten door de betrokkenen niet gegeven.

7. Welke argumenten zijn relevant om een beslissing te kunnen nemen, en waarop zijn die argumenten gebaseerd?

Twee belangrijke argumenten die bij een beslissing van belang zijn, zijn al genoemd: het recht op niet weten van de ouders (Els en partner), en weldoen (door eventuele aangedane familieleden te screenen/behandelen). Ook kan gesteld worden dat deze kennis voor Els haar reproductieve keuzes vergroot: ze zou bijvoorbeeld tot abortus kunnen besluiten, of bij toekomstige zwangerschap tot pre-implantatie genetische diagnostiek. In 2008 is er discussie gevoerd of een BRCA mutatie voldoende reden was voor PGD. Inmiddels is het als indicatie voor PGD geaccepteerd.

Het principe van niet-schaden zou in deze casus twee kanten op kunnen werken: schaden door het ongewild verstrekken van mogelijk schadelijke informatie, en schaden door niet in te grijpen in een aandoening die in principe voorkomen kan worden – niet alleen bij de foetus maar ook bij eventuele familie. De arts kan zich verantwoordelijk voelen, omdat hij nu eenmaal informatie in bezit heeft, die belangrijk is voor de gezondheid.

Het belang van het toekomstige kind speelt ook mee: enerzijds heeft zij ook een recht op niet-weten, anderzijds heeft zij er medisch belang bij om het wel te weten. Als het niet aan de ouders wordt verteld, is de kans dat zij het te weten komt klein, maar als het wel aan de ouders wordt verteld, is het nauwelijks mogelijk haar nog de keuze te geven het al dan niet te weten.

Vrouwelijke familieleden zouden misschien ook (nu) moeten worden benaderd, maar daarvoor zou de medewerking van de partner toch wenselijk zijn. Als zij benaderd zou worden, zou dat kunnen impliceren dat de partner toch meer te weten komt dan hij wilde weten.

8. Wat is het gewicht van deze argumenten ten opzichte van elkaar?

Weldoen is het sterkste argument: het spreekt duidelijk vóór ingrijpen, vóór vertellen, vóór de opties bespreken en een plan maken voor de toekomstige gezondheid van het meisje. Ook reproductieve autonomie speelt een rol: zou Els de zwangerschap af mogen laten breken om deze reden? In elk geval zullen ze bij eventuele volgende kinderen geïnformeerde keuzes kunnen maken (pre-implantatie genetische diagnostiek bijvoorbeeld).

Het recht op niet-weten bestaat altijd, maar het is op zichzelf niet doorslaggevend: het zou kunnen dat de ouders dit recht helemaal niet willen uitoefenen, dat zij juist heel graag deze informatie te weten willen komen. De arts zou natuurlijk kunnen proberen te onderzoeken of zij deze informatie te weten zouden willen komen, door in een gesprek voorzichtig vragen te stellen. Het principe van niet-schaden kan hierbij sturend zijn.

Een heel belangrijke les die hieruit getrokken kan worden is in elk geval dat ouders voorafgaand aan de test geïnformeerd hadden moeten worden over de mogelijkheid dat er onverwachte bevindingen zouden kunnen zijn, en dat vooraf had kunnen worden besproken hoe ze hier tegenover zouden staan (wat ze wel en niet zouden willen weten). Dan had hun autonomie makkelijker gerespecteerd kunnen worden).

Tegenwoordig wordt in het ErasmusMC al bij informed consent gevraagd wat ouders met nevenbevindingen willen. Landelijk wordt er nog aan richtlijnen hierover gewerkt.

Etappe 4: besluiten nemen

9. Welke keuzemogelijkheid verdient op grond van deze weging de voorkeur?

Beslissing: vertellen van de nevenbevinding verdient de voorkeur, tenzij de arts tijdens een (voorbereidend) gesprek sterk de indruk krijgt dat de ouders het niet willen weten.

Dan is er een volgend probleem: het meisje zelf en de eventuele vrouwelijke familieleden van de partner hebben belang bij deze informatie.

Etappe 5: uitkomst checken

10. Klopt dit besluit met ieders beleving, of zijn we er toch niet gelukkig mee, en waardoor komt dat dan?

Dit besluit lijkt het juiste, gezien de preventieve mogelijkheden en de morele plicht om gezondheidsschade te voorkomen bij het meisje en vrouwelijke familieleden. Het meisje kan later in haar leven geïnformeerd worden, wanneer ze oud genoeg is om zelf te beslissen over behandeling. We hebben gepleit voor een voorzichtige aanpak, waarbij de ouders de gelegenheid krijgen hun recht op niet-weten uit te oefenen, mochten zij dit willen. Het wordt heel ingewikkeld als de ouders aangeven niets te willen weten, omdat er vrouwelijke familieleden zijn die zijn gebaat bij deze informatie. Misschien dat de partner toch worden gevraagd (misschien in een iets rustiger stadium) mee te weken bij de benadering van deze familieleden.

11. Zijn we bereid het mee uit te voeren als dat van ons gevergd zou worden?

12. Kunnen we het besluit op televisie uitleggen als dat van ons gevraagd zou worden?

Op televisie zou u dit uitleggen met een beroep op de behandelbaarheid van erfelijke borstkanker. Dit meisje is nog heel klein, nog ongebooren, maar later krijgt zij (met zeer hoge waarschijnlijkheid) borstkanker. Dat weten we nu. Daar kunnen we wat aan doen door er straks op tijd bij te zijn. Dit is mogelijk levensreddende informatie. En tevens van belang voor volgende kinderen in dit gezin, en voor eventuele zussen of nichtjes van de partner. Els en partner hebben niet gevraagd om deze informatie, maar, als zij eenmaal van de schrik zijn bekomen, kunnen zij misschien dankbaar zijn dat die onverhoopt beschikbaar is gekomen, omdat zij hiermee hun dochttertje heel goed kunnen helpen.

ZO 4 Perinatale sterfte in Nederland

Het overlijden van een foetus tijdens de zwangerschap, tijdens de bevalling of van de baby daarna is voor ouders een dramatische gebeurtenis en laat ook zorgverleners niet onberoerd. We noemen dat perinatale sterfte. In Nederland zijn dan tussen de 1600-1700 kinderen per jaar. Na een perinatale sterfte is het belangrijk de oorzaak vast te stellen, na te gaan of er sprake is van zogenoemde substandaard care factoren. Ook de risico's voor een eventuele volgende zwangerschap dienen te worden ingeschat om een plan van aanpak te kunnen maken om herhaling te voorkomen.

Perinatale sterfte = sterfte per 1000 dood- en levendgeborenen vanaf een zwangerschapsduur van 22 weken tot 7 dagen post partum. Perinatale sterfte is de som van foetale sterfte en vroeg neonatale sterfte.

Foetale sterfte = het aantal doodgeborenen (ante en durante partu) per 1000 totaal geboren.

Vroege neonatale sterfte = sterfte in de eerste week postpartum per 1000 levendgeborenen. De gemiddelde perinatale sterfte in het laatste decennium daalt licht van 9,7 promille naar 9,4 promille. De verhouding tussen foetale en neonatale sterfte is 70%:30%. Sterfte tijdens de baring is naar verhouding gering (ongeveer 0,5 promille).

Persoonsgebonden risico's op perinatale sterfte:

- Nullipariteit
- Niet-westerse etniciteit
- Roken
- Meerlingzwangerschap
- Maternale leeftijd boven de 40 jaar
- Gestoorde obstetrische voorgeschiedenis (tweemaal een IUGR en een pre-eclampsie)

Perinatale sterfte blijkt hoger te zijn in de 4 grote steden. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn:

- Meer vrouwen met een niet-westerse achtergrond: etniciteit gerelateerde verschillen kunnen te maken hebben met taal, sociaal-culturele verschillen en biologische kenmerken.
- Wonen in achterstandswijken (vooral voor westerse vrouwen): achterstandsproblematiek heeft mogelijk te maken met een ongezonde leefstijl en inadequaat zorggebruik.

In de ziekenhuizen blijkt de optelsom van de intrapartum- en vroegneonatale sterfte hoger te zijn gedurende de nacht dan overdag. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn:

- Minder ervaren zorgverleners aanwezig in de nacht
- Senior zorgverleners op afstand (gynaecoloog, anesthesioloog, kinderarts)
- Vermoeidheid van zorgverleners
- Minder overleg van junior zorgverlener met senior zorgverlener
- Andere verwijspatronen tussen de eerstelijns en tweedelijns zorgverleners

Casus: 40 jarige G2P1 bezoekt uw spreekuur tijdens haar 2^o zwangerschap bij een amenorroeduur van 37+2 weken. Bekend met chronische hypertensie, maar gebruikt geen antihypertensivum. Rookt 10 sigaretten per dag. Haar 1^o zwangerschap eindigde in een spoedkeizersnede i.v.m. foetale nood tijdens de baring bij 36 weken. Die baring was ingeleid wegens een ernstige pre-eclampsie die bij 35 weken ontstond. Daarbij werd een dysmature zoon geboren die het nu goed maakt.

LO: bloeddruk 160/110 mmHg, fundus van de uterus reikt tot halverwege navel-xyphoid. Laatste antenatale controle vond 4 weken geleden plaats. Fundus van de uterus reikte toen

tot 1/4 van de afstand navel-xyphoïd. Bij echoscopisch onderzoek moet u een intra-uteriene vruchtdood constateren.

Anamnestiche vragen:

- Wanneer heeft u voor het laatst het kind voelen bewegen?
- Was het leven voelen tot dat moment normaal of werd het al minder (minder dan 10 bewegingen per dag)?
- Heeft u vaginaal bloed- of vochtverlies?
- Heeft u pijn in de onderbuik (Gehad)?
- Heeft u hoofdpijn (vooral voor in het hoofd), pijn in de bovenbuik (bandgevoel) of klachten met het zien? Bent u misselijk en heeft u gebraakt? Heeft u jeuk?
- Heeft u eerste trimester risicobepalende screening ondergaan en wat was de uitslag daarvan?
- Was het zogenaamde structureel echoscopisch onderzoek van het kind bij 20 weken zonder afwijkingen?

Patiënte geeft aan al meerdere dagen hoofdpijn te hebben (vooral frontaal).

Standaard additioneel onderzoek:

- Echo-onderzoek: foetale biometrie, estimated fetal weight, hoeveelheid vruchtwater, foetale anatomie voor eventuele congenitale afwijkingen, aanwezigheid foetale hydrops, positie placenta, (retro) placentaire structuur van de placenta
- Evalueren reflexen van de vrouw
- Laboratoriumonderzoek:
 - Onderzoek naar foetomaternale transfusie (HbF)
 - Bloed voor virologisch onderzoek: Toxoplasmose, Rubella, Cytomegalie, Herpes, Q-koorts en Parvo B19.
 - Random glucose
 - Routine-onderzoek bij de verdenking pre-eclampsie: Hb, trombocyten, kreatinine, urinezuur, ALAT, eiwitbepaling in de urine
- Bespreken om een amniocentese of een chorionvillusbiopsie te doen voor cyogenetisch onderzoek.

Mevrouw wordt direct opgenomen in het ziekenhuis. Er blijkt sprake te zijn van 2 gram proteïnurie per 24 uur. Bloedonderzoek geeft geen afwijkingen. Bij navraag heeft patiënte het kind 2 dagen daarvoor nog heeft voelen bewegen. Na het normaliseren van de bloeddruk met antihypertensiva wordt de baring ingeleid. Er wordt een dysmature dochter geboren. Bij uitwendig onderzoek geef afwijkingen aan het kind.

Het is belangrijk de doodsoorzaak vast te stellen omdat dat kan helpen in de rouwverwerking en nodig om de kans op eventuele herhaling in een volgende zwangerschap in te schatten.

Het onderzoek wat moet worden voorgesteld:

- Schouwing
- Babygram
- Obductie
- Schedelobductie (apart toestemming voor vragen): bij de verdenking op cerebrale afwijkingen als alternatief een MRI.
- Pathologisch onderzoek van de placenta
- Een stukje navelstreng afnemen voor cytogenetisch onderzoek als er geen amniocentese of chorionvillusbiopsie is verricht.
- Indien de verdenking op een infectie: vagina-rectum kweek, foetale oropharynxkweek, placentakweek en kweek van vruchtwater.

De placenta wordt geboren en u besluit de placenta aan te bieden voor pathologisch-anatomisch onderzoek.



Er is sprake van een placenta-infarct. Een infarct is een gebied van ischemische necrose in de placenta, veroorzaakt door afsluiting van spiraalarteriën.

Na enkele weken komt het echtpaar voor nacontrole. Bij onderzoek van de organen van het kind zijn aanwijzingen voor intra-uteriene asfyxie gevonden.

Het echtpaar vraagt of deze sterfte niet voorkomen had kunnen worden, en of er in de verloskundige zorg misschien fouten zijn gemaakt. Ze wisten niet dat hoofdpijn en het minder goed voelen bewegen van het kind belangrijke alarmsymptomen zijn.

Doodsoorzaak:

- When: antepartum stepte bij 37 weken
- What: foetale asfyxie bij foetale groeivertraging door placenta-insufficiëntie
- Why: placenta parenchym pathologie; placentaire infarctering

Substandaard zorg = omstandigheid in het zorgproces waarbij de zorg in ongunstige zin afwijkt van de standaarden, richtlijnen, protocollen of gangbare zorg en die de potentie heeft de uitkomst negatief te beïnvloeden.

Factoren in deze casus:

- Geen additioneel onderzoek bij negatieve discrepantie bij de antenatale controle bij 33 weken.
- Te lang interval van 4 weken naar volgende controle bij een vrouw met meerdere risico's op een foetale groeivertraging en het ontwikkelen van pre-eclampsie (IUGR in de vorige zwangerschap, chronische hypertensie, ernstige pre-eclampsie in de vorige zwangerschap, roken, maternale leeftijd).
- Geen instructies voor het geval de foetus minder goed gaat bewegen
- Geen instructies met betrekking tot klachten van een zich ontwikkelende pre-eclampsie.

Het echtpaar vraagt wat de kans is dat in een eventueel volgende zwangerschap weer een intra-uteriene vruchtdood optreedt.

Die kans is tenminste 2maal zo groot. De kans is waarschijnlijk groter vanwege de chronische hypertensie, het roken en de gecompliceerde obstetrische voorgeschiedenis.

De vrouw vertelt dat een zus van haar een trombose heeft doorgemaakt. Aan de hand van dit gegeven is het belangrijk om trombofilie-onderzoek te doen, 3 maanden of langer na de zwangerschap. Dit onderzoek laat geen afwijkingen zien.

Adviezen ten aanzien van een eventuele volgende zwangerschap:

- Stoppen met roken
- Medische indicatie
- Indicatie prenatale diagnostiek i.v.m. maternale leeftijd
- Frequentie antenatale controles met speciale aandacht voor de foetale groei en de maternale bloeddruk
- Goede instructies over de alarmsymptomen in relatie tot de foetale conditie en een zich ontwikkelende pre-eclampsie.
- Reguliere periconceptionele foliumzuursuppletie.

Preconceptiezorg: zorg waarin advies wordt gegeven voor een volgende zwangerschap.

ZO 5 Hydrops foetalis

Hydrops foetalis wordt gekenmerkt door aanwezigheid van overmatige hoeveelheid vocht bij de foetus. Dit beeld manifesteert zich door gegeneraliseerd subcutaan oedeem en een vochtcollectie in meer dan één lichaamsholte (pericard-, pleura- en/of buikholte). Hoewel hydrops in sporadische gevallen van voorbijgaande aard is, is in het algemeen de perinatale sterfte ervan hoog (50-98%). Klassiek wordt de onderverdeling immunologische versus niet-immunologische hydrops foetalis gehanteerd.

De thans gebruikelijke echoscopie bij zwangerschapscontroles maakt dat hydrops foetalis vaker en vroeger dan voorheen wordt ontdekt, zodat de geschatte prevalentie van 1:1500 waarschijnlijk het beste met de praktijk overeenstemt.

Het antenatale echografische beeld van een hydrops foetalis manifesteert zich door gegeneraliseerd oedeem van de huid en een vochtcollectie in meer dan één lichaamsholte (pericard-, pleura- en/of buikholte). Verder kan een polyhydramnion en een oedemateuze placenta worden gezien.

Pathofysiologische mechanismen die aanleiding tot hydrops foetalis kunnen geven:

- Verhoogde centraal veneuze druk bij decompensatio cordis door bijv. myocarditis/myopathie (virusinfecties, stofwisselingsziekten) of ernstige foetale anemie (beenmergdepressie door Parvo B19-infectie, ernstige thalassemie)
- Verminderde veneuze "return" door een proces in de thorax, waardoor wederom een verhoogde centraal veneuze druk ontstaat
- Verminderde intravasculaire colloïd osmotische druk door bijv. verlies van eiwit in de derde ruimte (darm, buikholte)

Meest voorkomende oorzaken van een hydrops foetalis:

- Focale afwijkingen: 19-26%
 - Cardiale aandoeningen:
 - ü Hartafwijkingen
 - ü Ritmestoornissen
- Gegeneraliseerde afwijkingen:
 - Chromosoomafwijkingen (trisomie 13, 18 en 21) 35%
 - Ernstige foetale anemie (ernstige thalassemie, beenmergdepressie door Parvo B19-infectie) 10-27%

Met de invoering van anti-D-immunoprofylaxe sinds de jaren zeventig van de vorige eeuw is de incidentie van immunologische hydrops, die veroorzaakt wordt door (resus)iso-immunisatie, sterk verminderd. Niet-immunologische hydrops foetalis, een verzamelnaam waarmee alle andere oorzaken van hydrops worden aangeduid, is daarmee relatief belangrijker geworden. Deze zogenaamde niet-immunologische hydrops foetalis kan worden veroorzaakt door vele, uiteenlopende aandoeningen. Een groot aantal gevallen van hydrops blijft ook na uitgebreid onderzoek onverklaard.

Indien er sprake is van hydrops foetalis kan soms al met een behandeling worden begonnen:

- Foetale ritmestoornissen: indien er sprake is van een supraventriculaire tachycardie kan de aanstaande moeder met digoxine worden behandeld. Het hartritme van de foetus kan hierdoor worden vertraagd waardoor de hydrops afneemt of niet meer toeneemt.
- Foetale anemie: in geval van een foetale anemie kunnen seriële intra-uteriene transfusies worden verricht.

Een pasgeborene met hydrops foetalis is vaak respiratoir insufficiënt. Dit kan het gevolg zijn van:

- Compressie van de longen door pleurale effusie (veel vocht in de borstholte) of een ruimte-innemend proces in de thorax
- Oedeem van de longen
- Hoogstand van het diafragma door veel ascites
- IRDS bij prematuriteit (tekort aan surfactant)