

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/25280>

Please be advised that this information was generated on 2018-11-15 and may be subject to change.

Zwangerschap na eiceldonatie

D.E.S.BOKS EN D.D.M.BRAAT

Dames en Heren,

Eiceldonatie is een vorm van in-vitrofertilisatie (IVF), waardoor vrouwen zonder eigen (bruikbare) eicellen zwanger kunnen worden. In 1984 werd het eerste kind geboren na een zwangerschap die was ontstaan na eiceldonatie.¹

De indicatie betreft meestal een te vroege menopauze en soms een ernstige erfelijke aandoening in de familie van de vrouw. De laatste jaren bestaat de neiging het indicatiegebied uit te breiden. Dit betekent dat eiceldonatie nu ook wel wordt toegepast bij premenopauzale vrouwen die weinig of geen oöcyten hebben bij reguliere IVF en bij postmenopauzale vrouwen (leeftijd > 40 jaar). Met name vanuit de VS² en Italië³ worden succesvolle zwangerschappen gemeld bij vrouwen op hoge leeftijd. De Gezondheidsraad heeft onlangs een advies uitgebracht waarin voorgesteld wordt de leeftijdsgrens voor IVF met donoreicellen in Nederland te verhogen tot 45 jaar en in bepaalde centra tot 48 jaar.⁴

In deze les willen wij het obstetrische beloop bespreken van enkele patiënten die in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt zwanger werden na IVF met eiceldonatie.

Patiënt A, een 31-jarige vrouw, was draagster van N.-opticusatrofie van Leber (LOA), een mitochondriaal overervende aandoening. Bij draagsters krijgt 50% van de zonen LOA en alle dochters zijn draagster; van draagsters is bekend dat zij zelf een kans van 20% hebben om LOA te krijgen. Vanwege de grote kans op overerving verzocht het echtpaar om eiceldonatie. Patiënte had een 40-jarige vriendin met een voltooid gezin die als donor wilde fungeren. Het verzoek werd ingewilligd. Na de IVF werden 3 embryo's getransplanteerd, hetgeen resulteerde in een tweelingzwangerschap. Wegens de leeftijd van de donor werd prenatale diagnostiek verricht. Bij amniocentese werd 2 maal een normaal vrouwelijk karyogram gevonden. Bij echoscopisch onderzoek werd bij één kind een ernstige omfalocoele gezien. Bij 26 5/7 week bleek dit kind intra-uterien te zijn overleden. Op dat moment was er bij patiënte ook een milde preëclampsie (diastolische bloeddruk: 90-95 mmHg; proteïnurie: 1,7 g/l); zij werd opgenomen. Bij 27 5/7 week kwam patiënte spontaan in partu en beviel zij vaginaal

van een gezonde premature dochter met een gewicht van 1040 g (P₂₅-P₅₀), die zich verder goed ontwikkelde. Het 2e kind was een levenloze dochter met een gewicht van 500 g (P_{2,3}) met een duidelijke omfalocoele. Obductie werd niet toegestaan. Het bloedverlies bij de bevalling bedroeg 100 ml.

Bij patiënt B, een vrouw van 26 jaar, was de menopauze te vroeg ingetreden als gevolg van een chromosomale afwijking (haar karyotype luidde in formule: 46,X, del (X)(q22,q28); in woorden: 46 chromosomen waaronder 1 X-chromosoom en een deletie tussen regio 2 band 2 en regio 2 band 8 van de lange arm van het andere X-chromosoom). Als donor fungeerde een 35-jarige zus van patiënte, met een normaal chromosomenpatroon en een voltooid gezin. Na transplantatie van 3 embryo's ontstond een intacte eenlingzwangerschap, die verder ongestoord verliep. Patiënte beviel bij 40 6/7 week spontaan vaginaal van een gezonde zoon met een gewicht van 3470 g (P₅₀-P₇₅). Het bloedverlies bedroeg 500 ml.

Patiënt C, een 31-jarige vrouw, had een te vroege menopauze, eveneens op basis van een afwijkend chromosomenpatroon (karyotype: 45,X,-X/46,XX/47,XXX; dat wil zeggen: mozaïekpatroon met naast een normale vrouwelijke cellijn (46,XX) tevens een cellijn met 45 chromosomen waaronder 1 X-chromosoom (45,X,-X) en een cellijn met 47 chromosomen waaronder 3 X-chromosomen (47,XXX)). Patiënte werd zwanger na anonieme eiceldonatie van een 31-jarige donor. Vier embryo's werden getransplanteerd; dit resulteerde in een eenlingzwangerschap. Bij 30 weken kreeg patiënte eclampsie. Na hemodynamische stabilisatie werd een sectio caesarea verricht, waarbij een zoon werd geboren met een gewicht van 1400 g (P₂₅-P₅₀). Patiënte herstelde zonder restverschijnselen. Moeder en zoon maakten het bij latere controle goed.

Patiënt D, een 34-jarige vrouw, had een te vroege menopauze door onbekende oorzaak; zij had een normaal chromosomenpatroon. Zij werd zwanger na anonieme eiceldonatie van een 29-jarige donor. Na transplantatie van 3 embryo's ontstond een eenlingzwangerschap. Bij 33 weken kreeg zij preëclampsie (diastolische bloeddruk: 100 mmHg; proteïnurie: 2,5 g/l). Patiënte werd opgenomen en behandeld met bedrust. Bij 37 weken werd de baring ingeleid. Wegens niet-vorderende uitdrijving werd een vacuümextractie verricht, waarbij een meisje werd geboren met een gewicht van 2930 g (P₅₀-P₇₅). De placenta moest manueel worden verwijderd. Het bloedverlies bedroeg 500 ml.

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, afd. Obstetrie en Gynaecologie, Rotterdam.

Mw.D.E.S.Boks, arts (thans: assistent-geneeskundige, Ziekenhuis Broново, afd. Obstetrie en Gynaecologie, Den Haag); mw.dr.D.D.M.Braat, gynaecoloog (thans: Academisch Ziekenhuis Sint-Radboud, afd. Gynaecologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen).

Correspondentieadres: mw.dr.D.D.M.Braat.

Patiënt E, een 28-jarige vrouw, had in het verleden een dubbelzijdige adnexectomie ondergaan wegens een pseudomucineus cystenadenoom en endometriose. De donor was een 26-jarige vriendin die een voltooid gezin had. Twee embryo's werden getransplanteerd, hetgeen resulteerde in een eenlingzwangerschap, die ongecompliceerd verliep. Bij 40 weken kwam patiënte spontaan in partu. Wegens niet-vorderende uitdrijving werd een forcipale extractie verricht, waarbij een zoon werd geboren met een gewicht van 3700 g (P₇₅). De placenta werd spontaan geboren; ten gevolge van een nabloeding uit een hypotone uterus bedroeg de hoeveelheid bloedverlies 1500 ml.

In tegenstelling tot het gebruik in andere landen wordt eiceldonatie in Nederland op niet-commerciële basis verricht. Eicellen kunnen anoniem worden gedoneerd, meestal door vrouwen die zelf een IVF-behandeling ondergaan en door de ovariumstimulatie veel follikels hebben en die bereid zijn enkele eicellen af te staan. Mede door de mogelijkheid van cryopreservatie van embryo's willen IVF-patiënten zelf al hun verkregen eicellen laten bevruchten en zo mogelijk laten invriezen, teneinde hun kans op een zwangerschap te vergroten, en neemt de anonieme donatie af. De meeste eiceldonoren zijn dan ook niet anoniem: doorgaans gaat het om een zus of een vriendin die bereid is hormonale stimulatie te ondergaan, gevolgd door een follikelaspiratie zoals bij een reguliere IVF-behandeling. De acceptor wordt tegelijkertijd behandeld met oestrogenen en progestativa, eventueel na voorbehandeling met een luteïniserend-hormoon-'releasing'-hormoon-analoon (als zij een eigen cyclus heeft). Meestal betreft dit een standaard-schema. Vaak wordt tevoren een proefcyclus geïnduceerd, waarbij door middel van een endometriumbiopsie beoordeeld wordt of het histologische beeld overeenkomt met de dag van de artificiële cyclus. Na fertilisatie van de eicel met het semen van de partner van de acceptor worden 1 of meer embryo's in de uterus van de acceptor gebracht. Vroeger werden wel eens 4 bevruchte eicellen teruggeplaatst, tegenwoordig bedraagt dit vrijwel altijd maximaal 2 in verband met het risico dat een grote meerlingzwangerschap ontstaat, waarbij de kans op een goede ontwikkeling van de kinderen in utero klein is.

Bij de beschreven patiënten is gebleken dat een zwangerschap ontstaan na eiceldonatie niet geheel te beschouwen is als een gewone zwangerschap. Bij patiënten A, C en D trad (pre)eclampsie op. In de periode 1988-1994 bleek in ons ziekenhuis bij 10 van de 26 ontstane zwangerschappen na eiceldonatie (pre)eclampsie te ontstaan. Ook elders lijkt er een verhoogde incidentie van (pre)eclampsie te zijn bij zwangerschappen ontstaan na eiceldonatie,⁵ terwijl reguliere IVF geen^{6,7} of slechts een geringe kans op hypertensieve complicaties heeft. Hoewel meerlingzwangerschappen predisponeren tot het ontstaan van hypertensieve complicaties, kan de verhoogde incidentie bij eiceldonatie daar maar ten dele aan worden toegeschreven.

Mogelijk spelen andere, bijvoorbeeld immunologi-

sche, factoren een rol, analoog aan de verhoogde incidentie van (pre)eclampsie bij zwangerschappen ontstaan na kunstmatige inseminatie met donorsemen.⁸ HLA-typing van de eiceldonator, de acceptor en haar partner zal hier in de toekomst hopelijk meer duidelijkheid in brengen. Daarbij dient men ook nog rekening te houden met het al dan niet aanwezig zijn van bloedverwantschap tussen donor en acceptor.

Bij patiënt E trad een fluxus post partum op (meer dan 1000 ml). Bij in totaal 7 van de genoemde 26 zwangerschappen ontstond een fluxus; ook elders wordt een hogere dan normale frequentie beschreven.⁹ Het percentage fluxus na reguliere IVF bedraagt slechts 6.¹⁰ Behalve aan het vaker vóórkomen van meerlingzwangerschappen kan men ook denken aan de placentatie, die na IVF wat anders verloopt dan bij een spontane zwangerschap. Zo is een vergrote kans op een placenta bilobata en een excentrische navelstrenginsertie beschreven,¹¹ wat zou kunnen wijzen op een oppervlakiger innesteling na embryo-transplantatie. Men zou kunnen speculeren dat bij eiceldonatie ook insufficiënte hormonale suppletie zou kunnen bijdragen aan een suboptimale placentatie en aan fluxus. Vergelijkend onderzoek naar de placentatie bij IVF-, eiceldonatie- en spontane zwangerschappen kan mogelijk tot een beter begrip van deze complicatie leiden.

In Nederland is de leeftijdsgrens voor IVF ongeveer 40 jaar, terwijl in het buitenland ook postmenopauzale vrouwen worden behandeld. Bij hen wordt, ondanks het feit dat zij geselecteerd zijn op een goede gezondheid, een groot percentage (pre)eclampsie (42) en diabetes gravidarum (17) beschreven.^{2,3} Als men de leeftijdsgrens in Nederland verhoogt, zou men tevens de uitkomst van deze zwangerschappen prospectief dienen te bestuderen.

Dames en Heren, met deze voorbeelden uit de hedendaagse voortplantingstechnologie hebben wij willen illustreren dat zwangerschappen ontstaan na IVF met eiceldonatie ook bij relatief jonge vrouwen met aanzienlijke risico's gepaard kunnen gaan. Deze mogelijke complicaties dienen zorgvuldig te worden besproken met paren die voor eiceldonatie in aanmerking willen komen. Wij zijn van mening dat vrouwen die zwanger zijn geworden na eiceldonatie tijdens de zwangerschap specialistische begeleiding behoeven en niet thuis dienen te bevallen.

Wij danken mw.F.E.van den Broek-Thiebout, in-vitrofertilisatiearts, mw.ir.G.J.Huisman, embryoloog, en dr.F.K.Lotgering, gynaecoloog, voor hun bijdrage aan dit artikel, en prof.dr. J.M.W.M.Merkus, gynaecoloog, voor zijn commentaar op het manuscript.

ABSTRACT

Pregnancy after oocyte donation. – Five women, aged 31, 26, 31, 34, and 28 years, became pregnant after oocyte donation and in-vitro fertilization. One was a carrier of Leber's optical atrophy, three had had an early menopause (in two because of chromosomal abnormalities), and one had had bilateral

ovarian extirpation because of a cystadenoma and endometriosis. Three developed (pre-)eclampsia during pregnancy and one had a serious fluxus post partum. One twin died in utero, the other children were healthy. In the Netherlands in-vitro fertilization (with or without egg-donation) takes place up to the age of about 40. Regarding the high incidence of obstetrical complications in women under 40, raising the age limit could lead to even more pregnancy problems. Candidates for oocyte donation should be informed about these risks, furthermore they should not deliver at home.

LITERATUUR

- ¹ Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature* 1984;307:174-5.
- ² Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Pregnancy after age 50: application of oocyte donation to women after natural menopause. *Lancet* 1993;341:321-3.
- ³ Borini A, Bafaro G, Violini F, Bianchi L, Casadio V, Flamigni C. Pregnancies in postmenopausal women over 50 years old in an oocyte donation program. *Fertil Steril* 1995;63:258-61.
- ⁴ Commissie Herziening Planningsbesluit IVF. Het Planningsbesluit IVF. Publicatienr 1997/03. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997.

- ⁵ Pados G, Camus M, Steirteghem A van, Bonduelle M, Devroey P. The evolution and outcome of pregnancies from oocyte donation. *Hum Reprod* 1994;9:538-42.
- ⁶ Verlaenen H, Cammu H, Derde MP, Amy JJ. Singleton pregnancy after in vitro fertilization: expectations and outcome. *Obstet Gynecol* 1995;86:906-10.
- ⁷ Olivennes F, Rufat P, Andre B, Pourade A, Quiros MC, Frydman R. The increased risk of complication observed in singleton pregnancies resulting from in-vitro fertilization (IVF) does not seem to be related to the IVF method itself. *Hum Reprod* 1993;8:1297-300.
- ⁸ Need JA, Bell B, Meffin E, Jones WR. Pre-eclampsia in pregnancies from donor inseminations. *J Reprod Immunol* 1983;5:329-38.
- ⁹ Bilett A, Abdalla H, Wren M, Letarch E, Kores L, Irvin R. The outcome of ovum donation pregnancies [abstract]. *J Ass Reprod Genet* 1995;12(Suppl 3):74S.
- ¹⁰ Beerendonk CCM, Bom MGDJ, Alberda ATh. Zwangerschapsresultaten na in vitro-fertilisatie in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:1138-41.
- ¹¹ Jauniaux E, Englert Y, Vanesse M, Hiden M, Wilkin P. Pathologic features of placentas from singleton pregnancies obtained by in vitro fertilization and embryo transfer. *Obstet Gynecol* 1990;76:61-4.

Aanvaard op 17 maart 1997

Commentaren

Stemmingsstoornissen in de dagelijkse praktijk; de Noord-Amerikaanse consensusverklaring over de onderbehandeling van depressie

H.LAMBERTS EN I.M.OKKES

Iedere klinisch werkzame arts kan te maken krijgen met patiënten die last hebben van stemmingsstoornissen, moeilijk te interpreteren lichamelijke klachten, cognitieve stoornissen, slaap- of eetproblemen – al dan niet als onderdeel of als gevolg van een andere aandoening.^{1 2} Het omgaan met zulke problemen is dus niet principieel aan psychiaters en huisartsen voorbehouden: ook bijvoorbeeld internisten, kinderartsen, gynaecologen, dermatologen en neurologen hebben daar regelmatig mee te maken. Meer in het algemeen zal overigens geen enkele medisch specialist de scheiding tussen lichaam en geest nog zo stringent hanteren dat psychische reacties en emoties van patiënten als problemen worden gezien die buiten het terrein van het eigen specialisme liggen: vrij algemeen erkent men dat patiëntenzorg zonder expliciete aandacht voor psychische problemen in essentie tekortschiet.

Toch zijn er aanwijzingen dat het in de praktijk soms tegenvalt. Vooral van stemmingsstoornissen wordt in dit

tijdschrift gerapporteerd dat ze vaak niet worden onderkend en dat ze als dat wel gebeurt, vaak onvoldoende worden behandeld.³⁻⁷ Daarbij gaat het vooral om angst en depressie. In het bijzonder in de VS is de laatste jaren met nadruk gewezen op de ernstige persoonlijke, maatschappelijke en economische gevolgen van een depressie. Toenemend ongeduld over het uitblijven van een substantiële verbetering in de benadering van deze stoornis terwijl goede behandelingsmogelijkheden wel aanwezig zijn, is er mede aanleiding toe geweest dat op initiatief van de National Depressive and Manic-Depressive Association een consensusverklaring over de onderbehandeling van depressie is opgesteld; deze verklaring is recentelijk gepubliceerd.⁸⁻¹⁰

Depressies – zo stelt de verklaring – kosten de Amerikaanse economie jaarlijks 43 miljard dollar, tegen 66 miljard voor coronaire hartziekten en 'slechts' 18 miljard voor chronische longaandoeningen; depressie behoort daarmee tot de tien duurste ziekten in de VS. De verklaring gaat in op de vraag hoe het komt dat er te weinig verbetering is opgetreden en op de vraag wat daaraan gedaan zou moeten worden.

OORZAKEN

Bij de oorzaken gaat het om elkaar versterkende factoren die te maken hebben met de patiënt, de hulpverle-

Universiteit van Amsterdam/Academisch Medisch Centrum, vakgroep Huisartsgeneeskunde, Meibergdreef 15, 1105 AZ Amsterdam.
Prof.dr.H.Lamberts, huisarts; mw.dr.I.M.Okkes, taalkundige en co-projectleider Transitieproject.
Correspondentieadres: prof.dr.H.Lamberts.