

Foetale therapie voor spina bifida

A.J. Eggink, H.C.M.L. Rodrigues, L.R. Pistorius, T.H.R. de Jong, J.A. Deprest, D.A. Sival, M.A. Willemsen, R.H. Gooskens, F.J. Walther, C.M.P.C.D. Peeters-Scholte, D. Oepkes.

Foetale therapie kan de prognose voor kinderen die geboren worden met spina bifida verbeteren, maar gaat ook gepaard met risico's voor moeder en kind. In dit artikel willen we een gebalanceerde samenvatting en beoordeling geven van de huidige wetenschappelijke kennis over foetale therapie voor spina bifida. Hiermee hopen we ondersteuning te bieden aan zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor vrouwen die zwanger zijn van een kind met spina bifida. We hebben gebruikgemaakt van de kennis en expertise van deskundigen uit de diverse disciplines die zich bezighouden met de pre- en postnatale zorg voor kinderen met spina bifida. Voor de wetenschappelijke onderbouwing zochten we in PubMed naar publicaties met de zoektermen 'spina bifida', 'myelomeningocele', 'neural tube defect', 'fetal surgery' in de periode van 1 januari 1980 tot en met 31 maart 2012.

Spina bifida

Spina bifida is een sluitingsdefect van de wervelkolom en het ruggenmerg en is de meest voorkomende aangeboren afwijking van het centrale zenuwstelsel. De wereldwijde incidentie bedraagt 1 op 2.000 levendgeborenen^[1]. Spina bifida kan leiden tot ernstige centrale en perifere neurologische afwijkingen. Voor patiënten betekent dit

- Spina bifida is de meest voorkomende aangeboren afwijking van het centrale zenuwstelsel. Het leidt tot centrale en perifere neurologische afwijkingen.
- Patiënten met ernstige spina bifida kunnen een levenslange invaliditeit hebben met afhankelijkheid van medische en sociale hulpverlening.
- Gerandomiseerd onderzoek heeft aangetoond dat voor een selecte groep patiënten het sluiten van het defect bij spina bifida in de foetale periode een betere neurologische uitkomst biedt dan postnatale chirurgie.
- Prenatale chirurgie voor spina bifida geeft een verhoogd risico op prematuriteit en obstetrische complicaties en wordt vooralsnog in Nederland niet gezien als standaardzorg.
- Als spina bifida prenataal wordt vastgesteld, behoort de zwangere vrouw te worden geïnformeerd over de mogelijkheden van prenatale behandeling en zo nodig hiervoor verwezen te worden.

vaak een levenslange afhankelijkheid van medische en sociale zorg^[2-4]. De aandoening gaat veelal gepaard met hydrocefalus en neerwaartse hernië van de kleine hersenen en hersenstam (chiarimalformatie type II). Hoewel veel kinderen niet verstandelijk gehandicapt zijn, kan het IQ wel verlaagd zijn^[5]. Ondanks de huidige intensieve medische zorg overlijdt 15-30% van de kinderen binnen de eerste vijf levensjaren^[6,7]. Door de prenatale screeningsprogramma's wordt spina bifida steeds vaker vastgesteld tijdens de zwangerschap^[8,9]. Tot voor kort bleven de prenatale opties beperkt tot beëindiging van de zwangerschap of een expectatief beleid tot aan de geboorte. In de periode 2007-2009 werd 45% van alle zwangerschappen met foetussen met spina bifida in Noord-Nederland beëindigd; in andere regio's ligt dat getal hoger (bron: www.eurocatnederland.nl onder 'Update: Actuele cijfers aangeboren aandoeningen in Noord Nederland 1981-2009', klikken op 'Algemene cijfers'). De standaardbehandeling van spina bifida is het onmiddellijk postnataal chirurgisch sluiten van het defect. Hiermee wordt een opstijgende infectie of bijkomende secundaire schade aan het centrale zenuwstelsel voor-

Dr. A.J. Eggink is gynaecoloog-perinatoloog (ErasmusMC), drs. H.C.M.L. Rodrigues, ethicus (UMCG, Groningen); dr. L.R. Pistorius, gynaecoloog-perinatoloog (UMCU, Utrecht); drs. T.H.R. de Jong, neurochirurg (Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam); prof.dr. J.A. Deprest, gynaecoloog-perinatoloog (UZ Leuven, België); dr. D.A. Sival, kinderneuroloog (UMCG-Beatrix Kinderziekenhuis, Groningen); prof.dr. M.A. Willemsen, kinderneuroloog (UMC St Radboud, Nijmegen); dr. R.H. Gooskens, kinderneuroloog (UMCU, Utrecht); prof.dr. F.J. Walther, kinderarts-neonatoloog (LUMC-Willem-Alexander Kinderziekenhuis, Leiden); dr. C.M.P.C.D. Peeters-Scholte, kinderneuroloog (LUMC, Leiden); prof.dr. D. Oepkes, gynaecoloog-perinatoloog (LUMC). De coauteurs zijn leden van het PROSPER-consortium.

Correspondentie: a.eggink@erasmusmc.nl.

Met toestemming van auteur en redactie overgenomen uit NTvG 2012; 156:A4924

komen, maar de neurologische afwijkingen verbeteren niet. Bij de meeste patiënten moet direct of op een later tijdstip een ventriculoperitoneale drain worden geplaatst vanwege de aanwezigheid van een hydrocefalus.

Foetale therapie

Spina bifida is progressief tijdens het prenatale leven. Het onbeschermde, zich ontwikkelende ruggenmerg wordt gedurende de zwangerschap blootgesteld aan de voor het ruggenmerg schadelijke chemische en mechanische invloeden van de intra-uteriene omgeving^[10]. Sluiten van het defect tijdens de zwangerschap zou de secundaire schade en verdere liquorlekkage kunnen voorkomen^[11-13]. MOMS-trial (MOMS, Management of myelomeningocele study), de eerste klinische poging tot prenatale behandeling van spina bifida via een laparotomie en incisie van de baarmoeder (hysterotomie) vond plaats in 1997^[14]. Deze behandeling resulteerde in een daling van het aantal drainafhankelijke hydrocefalieën en in opheffing van de herniatio van cerebellum en hersenstam^[14-15]. In 2003 werd een gerandomiseerd onderzoek gestart, de Management of myelomeningocele study of MOMS, waarin prenatale behandeling werd vergeleken met postnatale behandeling voor een welomschreven groep foetussen met spina bifida^[16]. De in- en exclusiecriteria voor foetale therapie van deze studie staan vermeld in tabel 1.

De eerste primaire uitkomstvariabele was overleving

Tabel 1. In- en exclusiecriteria voor foetale therapie voor spina bifida

inclusiecriteria	exclusiecriteria
eenlingzwangerschap niet-afwijkend karyogram	niet geïsoleerde aandoening verkorte cervix of eerdere vroeggeboorte
bovenste niveau van sluitingsdefect tussen T ₁ en S ₁	BMI van moeder ≥ 35 kg/m ²
aanwijzingen voor herniatio van cerebellum en hersenstam op echo of MRI	contra-indicatie voor chirurgie, inclusief eerdere hysterotomie
ventriculomegalie	placenta praevia of abruptio placentae
chirurgie moet kunnen plaatsvinden vóór zwangerschapstermijn 26 0/7 weken	ernstige kyfose
MOMS = 'Management of myelomeningocele study'	

zonder de noodzaak tot het plaatsen van een ventriculoperitoneale drain op de leeftijd van twaalf maanden. De tweede uitkomstvariabele op de leeftijd van dertig maanden was een samengestelde motorische en mentale ontwikkelingscore met correctie voor het niveau van het defect. Secundaire uitkomstmaten waren maternale, foetale en neonatale uitkomsten. In december 2010 werd

de studie voortijdig beëindigd vanwege een significant verbeterde uitkomst na foetale chirurgie. Op dat moment (na 183 geïncludeerde vrouwen) waren de resultaten bekend van 158 en 134 kinderen van respectievelijk twaalf en dertig maanden oud^[16] (tabel 2). In de prenataal behandelde groep was bij 40% van de kinderen van twaalf maanden een drain geplaatst vergeleken met 83% in de postnataal geopereerde groep^[16]. Verder was er een duidelijke verbetering in de motorische ontwikkeling bij de prenataal geopereerde groep na dertig maanden ten opzichte van de postnataal geopereerde groep. De gemiddelde zwangerschapsduur bij de geboorte was 34,1 (SD:3,1) in de prenatale-chirurgiegroep en 37,3 (SD:1,1) weken in de postnatale-chirurgiegroep. Complicaties, zoals het vroegtijdig breken van de vliezen, oligohydramnion en amnion-chorionseparatie, vergroten het risico op vroeggeboorte. Bij 10% van de moeders werd tijdens de sectio caesarea een gedeeltelijke of complete dehiscentie van het uteriene litteken gevonden^[16]. Ondanks dat er maar één gerandomiseerde studie is, levert de MOMS-trial voldoende bewijs om prenatale behandeling van spina bifida te overwegen, naast een expectatief beleid of zwangerschapsafbreking. Studies die zijn verricht vóór de MOMS-trial laten ook op de lange termijn positieve uitkomsten zien van foetale behandeling^[15].

Risico's foetale behandeling

Bij dit type foetale chirurgie introduceert men een aantal risico's die er niet zouden zijn bij een afwachtend beleid. Zo kan iatrogene vroeggeboorte tot neonatale sterfte leiden. De zwangere vrouw zelf loopt ook een aantal risico's ten gevolge van bijvoorbeeld algehele anesthesie en tocolyse, het optreden van chorioamnionitis of littekendehiscentie. De open foetale chirurgie heeft ook gevolgen voor een volgende zwangerschap: deze moet per electieve sectio caesarea plaatsvinden. Het risico op een uterusruptuur in een volgende zwangerschap is nog niet goed gekwantificeerd.

Expertisecentrum in Leuven

Tijdens de studieperiode bouwden de drie deelnemende Amerikaanse centra een enorme expertise op met open foetale chirurgie bij deze aandoening. Het aantal centra dat deze nieuwe behandelvorm aanbiedt, moet bij voorkeur ook in Europa beperkt blijven tot centra die al ervaring hebben met andere vormen van foetale chirurgie. Idealiter moeten deze centra door ervaren teams uit andere expertisecentra worden bijgestaan. Het voordeel van deze aanpak is dat een voldoende aantal patiënten per centrum wordt gewaarborgd, wat het leerproces verkort en de kans op goede resultaten verhoogt^[17]. Verder dienen deze centra zich ook strikt te houden aan de operatietechniek en de selectiecriteria die in de MOMS-

trial werden gebruikt^[18]. In Nederland is er vooralsnog geen centrum dat deze therapie gaat aanbieden. Het ziekenhuis Gasthuisberg van de Katholieke Universiteit Leuven staat bekend als een groot interventiecentrum voor foetale therapie met een uitgebreide expertise op gebied van foetale operaties. Hier worden patiënten op dezelfde manier behandeld als in de MOMS-trial, waarbij artsen van het Children's Hospital of Philadelphia deel

verwezen naar een academisch centrum.

Ten derde blijft binnen de Nederlandse academische centra het huidige standaardbeleid bestaan. Een multidisciplinair team doet de counseling op basis van de individuele bevindingen en de functionele prognose voor het kind. De sociale en emotionele begeleiding door een maatschappelijk werker of psycholoog is hier een onderdeel van. De mogelijkheid van foetale therapie behoort te

Tabel 2. Belangrijkste uitkomsten van de MOMS-trial, waarin pre- en postnatale behandeling van spina bifida bij neonaten werd vergeleken

uitkomsten	prenatale chirurgie (n = 78)	postnatale chirurgie (n = 80)
maternale uitkomsten		
amnion-chorionseparatie; n	20	0
oligohydramnion; n	16	3
abruptio placentae; n	5	0
chorioamnionitis; n	2	0
spontaan breken vliezen; n	36	6
bloedtransfusie bij bevalling; n	7	1
status hysterotomielitteken bij partus; n/n totaal		
intact	49/76	
erg dun	19/76	
gedeeltelijke dehiscentie	7/76	
complete dehiscentie	1/76	
foetale en neonatale uitkomsten		
perinatale sterfte; n	2	2
zwangerschapsduur bij de geboorte in wk; gemiddelde (SD)	34,1 (3,1)	37,3 (1,1)
'respiratory distress'-syndroom; n/n totaal	16/77	5/80
uitkomsten kind bij leeftijd 12 mnd		
plaatsing ventriculoperitoneale drain; n	31	66
herniatie van kleine hersenen en hersenstam; n/n totaal	45/70	66/69
chirurgie voor 'tethered cord'-syndroom; n/n totaal	6/77	1/80
uitkomsten kind bij leeftijd 30 mnd		
	(n = 64)	(n = 70)
'Bayley mental development index'-score; n/n totaal*		
≥ 50	60/62	59/67
≥ 85	46/62	45/67
'Bayley psychomotor development index'-score; n/n totaal*		
≥ 50	29/62	23/67
≥ 85	10/62	4/67
zelfstandig lopen bij onderzoek; n/n totaal	26/62	14/67

MOMS = 'Management of myelomeningocele study'

* Een hogere score betekent beter functioneren.

uitmaken van het behandelteam. Voor Nederland bestaat de mogelijkheid om patiënten voor foetale behandeling naar Leuven te verwijzen.

Uitgangspunten voor verwijzing naar Leuven

Om een zwangere vrouw vanuit Nederland te verwijzen naar het ziekenhuis Gasthuisberg in Leuven is een aantal punten van belang. Ten eerste dienen zorgverleners goed op de hoogte te zijn van de uitkomsten van de MOMS-trial en van de voor- en nadelen van foetale therapie om te voorkomen dat er onjuiste verwachtingen worden gewekt. Ten tweede vindt verwijzing naar Leuven plaats vanuit de academische centra. Dit betekent dat iedere zwangere vrouw bij wiens foetus spina bifida is vastgesteld, wordt

worden besproken met de zwangere vrouw, zonder dat dit een aanbeveling voor foetale therapie impliceert. Het beëindigen van de zwangerschap vóór de 24e zwangerschapsweek of een expectatief beleid tot aan de geboorte zijn andere opties. Het is belangrijk te vertellen dat foetale therapie geen genezing betekent, maar dat hoogstens verdere neurologische uitval tijdens de zwangerschap kan worden voorkomen. De voor- en nadelen en risico's van foetale therapie moeten aan bod komen. Ook wordt geadviseerd om na deze huidige zwangerschap minimaal 18-24 maanden niet zwanger te worden; iedere volgende bevalling moet plaatsvinden door middel van een primaire sectio caesarea^[19]. Het is belangrijk aan te geven dat ondanks de beschreven resultaten en de mogelijkheid van

foetale chirurgie in Leuven, foetale therapie in Nederland nog geen standaardzorg is.

Ten slotte kan een zwangere vrouw worden verwezen als aan de in- en exclusiecriteria wordt voldaan (zie tabel 1), bij voorkeur vóór de 22e week. Na de foetale behandeling vinden de verdere prenatale controles en partus plaats in het academische centrum van verwijzing. Een electieve sectio caesarea is geïndiceerd vanwege het risico op littekendehiscentie of uterusruptuur. Als geen prenatale behandeling heeft plaatsgevonden, lijkt het gerechtvaardigd een vaginale partus na te streven, mits er een hoofdligging is en het sluitingsdefect niet groot^[20].

Nederlandse multidisciplinaire werkgroep

Het is belangrijk dat er in Nederland consensus wordt bereikt over het aanbieden van foetale therapie en dat een beleidsverandering breed wordt gedragen door de diverse disciplines. Daartoe is een landelijke multidisciplinaire werkgroep opgericht, het 'Prospective spina bifida registry of outcome after intrauterine surgery'(PROSPER)-consortium. Naast het samenstellen van voorlichtingsmateriaal voor zorgverleners en patiënten zal een follow-upprogramma worden opgezet om alle kinderen met spina bifida te kunnen volgen. Foetale behandeling van spina bifida mag worden beschouwd als een experimentele interventie, waarvoor nog zeer beperkte bewijskracht bestaat en moet vooralsnog niet worden gezien als standaardtherapie. Aangezien er momenteel alleen kortetermijnresultaten bekend zijn, is het belangrijk dat deze patiëntengroep gedurende lange tijd wordt gevolgd en dat de uitkomsten worden vergeleken met kinderen die postnataal zijn behandeld. Mogelijk treden er op latere leeftijd alsnog verklevingen binnen het wervelkanaal of afhankelijkheid van de ventriculoperitoneale drain op. Ook is nog onvoldoende bekend over de blaas- en darmfunctie na foetale chirurgie^[21]. Hetzelfde geldt voor de mogelijk negatieve gevolgen van vroeggeboorte die pas op de langere termijn zichtbaar worden.

Conclusie

Foetale chirurgie verbetert de neurologische uitkomst bij een selecte groep ongeboren patiënten met spina bifida. Dit gaat echter wel gepaard met een verhoogde kans op vroeggeboorte en op complicaties in de huidige en eventueel volgende zwangerschappen. Voor de Nederlandse zwangere is er de mogelijkheid te worden verwezen naar het ziekenhuis Gasthuisberg in Leuven voor foetale behandeling van spina bifida.

LEERPUNTEN

- Foetale chirurgie kan bij een selecte groep ongeboren patiënten met spina bifida een verbetering van de neurologische uitkomst geven.

- Foetale behandeling gaat wel gepaard met een verhoogde kans op vroeggeboorte en op complicaties in de huidige en eventueel volgende zwangerschappen.
- Ondanks de positieve resultaten van één gerandomiseerd onderzoek moet foetale therapie voor spina bifida in Nederland vooralsnog niet worden gezien als standaardzorg.
- Counseling over foetale therapie voor spina bifida moet plaatsvinden in een academisch centrum en in multidisciplinair verband, zodat aanstaande ouders goed worden voorgelicht en een weloverwogen keuze kunnen maken. ■

Literatuur

1. Northrup H, Volcik KA. Spina bifida and other neural tube defects. *Curr Probl Pediatr.* 2000;30:313-32
2. Verhoef M, Lurvink M, Barf HA, et al. High prevalence of incontinence among young adults with spina bifida: description, prediction and problem perception. *Spinal Cord.* 2005;43:331-40
3. Verhoef M, Barf HA, Vroege JA, et al. The ASPINE study: preliminary results on sex education, relationships and sexual functioning of Dutch adolescents with spina bifida. *Eur J Pediatr Surg.* 2000;10(Suppl 1):53-4
4. Verhoef M, Barf HA, Post MW, Van Asbeck FW, Gooskens RH, Prevo AJ. Functional independence among young adults with spina bifida, in relation to hydrocephalus and level of lesion. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48:114-9
5. Barf HA, Verhoef M, Jennekens-Schinkel A, Post MW, Gooskens RH, Prevo AJ. Cognitive status of young adults with spina bifida. *Dev Med Child Neurol.* 2003;45:813-20
6. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *N Engl J Med.* 1999;341:1509-19
7. Steinbok P, Irvine B, Cochrane DD, Irwin BJ. Long-term outcome and complications of children born with meningomyelocele. *Childs Nerv Syst.* 1992;8:92-6
8. Nicolaides KH, Campbell S, Gabbe SG, Guidetti R. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. *Lancet.* 1986;328:72-4
9. Van der Vossen S, Pistorius LR, Mulder EJ, et al. Role of prenatal ultrasound in predicting survival and mental and motor functioning in children with spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34:253-8
10. Drewek MJ, Bruner JP, Whetsell WO, Tulipan N. Quantitative analysis of the toxicity of human amniotic fluid to cultured rat spinal cord. *Pediatr Neurosurg.* 1997;27:190-3
11. Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, et al. In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida. *Nat Med.* 1995;1:342-7
12. Eggink AJ, Roelofs LA, Feitz WF, et al. In utero repair of an experimental neural tube defect in a chronic sheep model using biomatrices. *Fetal Diagn Ther.* 2005;20:335-40
13. Walsh DS, Adzick NS, Sutton LN, Johnson MP. The Rationale for in utero repair of myelomeningocele. *Fetal Diagn Ther.* 2001;16:312-22
14. Adzick NS, Sutton LN, Crombleholme TM, Flake AW. Successful fetal surgery for spina bifida. *Lancet.* 1998;352:1675-6
15. Danzer E, Gerdes M, Bebbington MW, Koh J, Adzick SN, Johnson MP. Fetal myelomeningocele surgery: preschool functional status using the Functional Independence Measure for children (WeeFIM). *Childs Nerv Syst.* 2011;27:1083-8
16. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011;364:993-1004
17. Oepkes D. Foetale therapie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2009;153: B78
18. Bebbington MW, Danzer E, Johnson MP, Adzick NS. Open fetal surgery for myelomeningocele. *Prenat Diagn.* 2011;31:689-94
19. Wilson RD, Lemerand K, Johnson MP, et al. Reproductive outcomes in subsequent pregnancies after a pregnancy complicated by open maternal-fetal surgery (1996-2007). *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:209.e1-6
20. Cuppen I, Eggink AJ, Lotgering FK, Rotteveel JJ, Mullaart RA, Roelveland N. Influence of birth mode on early neurological outcome in infants with myelomeningocele. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;156:18-22
21. Bauer SB. Prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011;364:2554-5