

Prof.dr. D. Oepkes

Venit fetus ad medicum



Universiteit Leiden

Venit fetus ad medicum

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. D. Oepkes

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de
Verloskunde, in het bijzonder de Foetale Therapie
aan de Universiteit Leiden
op maandag 14 mei 2012.



Universiteit Leiden

Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Met deze rede aanvaard ik de benoeming tot hoogleraar aan de Universiteit Leiden bij de Faculteit der Geneeskunde, onderdeel van het Leids Universitair Medisch Centrum, het LUMC, om werkzaam te zijn op het vakgebied *Verloskunde, in het bijzonder foetale therapie*.

De titel van deze rede is: Venit fetus ad medicum, Latijn voor : “Komt een foetus bij de dokter..”

Wij zijn allemaal wel eens ziek geweest. Sommigen zijn helaas nu ziek, een enkeling is recent ernstig ziek geweest, en anders worden we het waarschijnlijk wel een keer. Ook in de eerste 9 maanden van ons leven, als ongeboren kind, of foetus, kunnen we ziek zijn. Ongeveer 1 op de 20 kinderen komt met een ziekte of afwijking ter wereld. Als dokters en andere zorgverleners werkzaam in het vakgebied Foetale Therapie willen we graag ons uiterste best doen de zieke foetus genezen, of beter maken, waar en wanneer dit zinvol is.

Meneer de Rector Magnificus, leden van het College van Bestuur. Ik ben u zeer erkentelijk voor het besluit deze leerstoel in te stellen.

Leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, leden van de benoemingscommissie, van het bestuur van Divisie 3, en vooral de hooggeleerde Van Lith. Ik dank u allen voor uw steun bij het tot stand komen van mijn benoeming.

De eerste 10 minuten gaan over Verloskunde. Als hoogleraar Verloskunde wil ik graag mijn optimistische visie op ons vak met u delen.

Erna enkele aspecten van de foetale therapie. Een kort stukje historisch besef, bewondering en eerbetoon aan de pioniers. Maar vooral de toekomst. Plannen, spannende nieuwe mogelijkheden, ethische aspecten, onderzoek en subsidiegeld, de

patiënt centraal, de noodzaak tot behoud van centralisatie, en over topreferente zorg.

Verloskunde

We zoeken nog een naam die het hele gebied bestrijkt; van zorg voor iedere vrouw die zwanger wil worden, tot en met minstens 2 jaar na de bevalling. Ons gezamenlijk doel is **een gezond kind en een gelukkige moeder**.

In de 9 maanden in de baarmoeder wordt een groot deel van de gezondheid in de rest van het leven bepaald. Een ongunstig milieu in de baarmoeder verandert vaak vele regelmechanismen in het lichaam. Dit kan leiden tot gedrags- en psychische problemen, overgewicht, suikerziekte en hart- en vaatziekten. Oorzaken zijn schadelijke stoffen vanuit de moeder, of een slechte placenta, of beide, zoals bij het uitermate stuitende probleem van de rokende zwangere. Een derde grote veroorzaker van latere gezondheidsproblemen is de te vroege geboorte. De vierde hoofdoorzaak van ziekte en sterfte is de congenitale of ‘aangeboren’ afwijking. Deze groep omvat erfelijke ziekten, aanlegstoornissen en verworven ziekten zoals virusinfecties.

In 1 op de 6 zwangerschappen zijn één of meer van deze vier problemen aanwezig. Een recent openbaar debat had als titel: “Baby’s maken helpt niet tegen de vergrijzing”. Mijn stelling is: “*Gezonde* baby’s maken helpt heel goed tegen de medische problemen en de kosten van de vergrijzing”.

Meer Geld naar Verloskunde; een goede investering!

Elke euro die in de zorg wordt gestopt, wordt met een rendement van 30% terugverdiend (Pomp 2010). De zorg kost de gemiddelde Nederlander over zijn hele leven 340.000 euro maar hij krijgt daar gezondheid en welzijn voor terug ter waarde van minstens 450.000 euro. Verschuiving van een deel van dit geld, van de laatste levensfase, waar het nu vooral aan op gaat, naar de eerste paar jaar van het leven kan een indrukwekkende *overall* winst opleveren.

Kosten-effectiviteit wordt berekend aan de hand van gewonnen QALY's.

Quality-adjusted life-years gained. Eén QALY is het equivalent van 1 jaar langer leven in perfecte gezondheid dankzij een interventie. Waar zijn de meeste QALY's te winnen? Juist, in de verloskunde! Een interventie in de zwangerschap, die leidt tot een mens die gezond 80 jaar wordt, in plaats van sterfte rond de geboorte, geeft een winst van 80 QALY's.

Een voorbeeld: Wij doen onderzoek naar screening van zwangeren op HPA-1bb. Dit is een bloedplaatjes-bloedgroep die bij 1 op 50 zwangeren voorkomt. Een deel van deze zwangeren maakt antistoffen tegen bloedplaatjes van de foetus, die daardoor hersenbloedingen kan krijgen, met sterfte of handicaps bij 35 kinderen per jaar, of 20/100.000 geboorten. Als we de vrouwen met antistoffen tijdig opsporen, kunnen we die hersenbloedingen voorkomen met medicijnen. Per jaar kan dit programma 1800 QALY's winnen. Promovendus Marije Kamphuis heeft berekend dat dit 7 miljoen euro kost, dat is 3900 euro per QALY (Kamphuis 2010). Dat is echt een koopje. Ter vergelijking: aan baarmoederhalskanker overlijden 1,6 vrouwen per 100.000. Het vaccinatieprogramma tegen humaan papillomavirus ter voorkoming van die sterfte kost 53.500 euro per gewonnen QALY.

Betere uitkomsten door Foetale Therapie

De foetale sterfte is in Nederland relatief hoog; 50% hoger dan in Vlaanderen bijvoorbeeld. Jaarlijks sterven in ons land 1155 foetussen. Ons LUMC programma voor foetale therapie levert een grote bijdrage aan het verlagen van die sterfte. In het LUMC redden we jaarlijks 30 kinderen met foetale bloedtransfusies. We behandelen 45 tweelingen met het tweelingtransfusiesyndroom. Zonder behandeling zouden alle 90 foetussen overlijden. Wij redden er nu 80%, of 76 per jaar met onze laserchirurgie. Met onze overige behandelingen, inbrengen van slangetjes in de borstkas of in de blaas, laseren van tumoren, medicijnen voor hartritmestoornissen redden we ongeveer 10 kinderen per jaar. Gemiddeld redden we dus jaarlijks 115

kinderen. Op het totaal van 1155 betekent dit, dat **zonder ons programma de foetale sterfte in Nederland 10% hoger zou uitvallen.**

Zijn dit dan ook *healthy survivors*? Het LUMC is internationaal befaamd om onze lange termijn follow-up studies, onder leiding van dr. Enrico Lopriore. Het LOTUS onderzoek, van promovendi Irene Lindenburg, Janine van Klink en Esther Verduin, toonde aan dat ruim 95% van de 300 kinderen die als foetus bloedtransfusies kregen op een gemiddelde leeftijd van 8 jaar een normale ontwikkeling had (Lindenburg 2012). Janine van Klink's systematische literatuurstudie naar uitkomst na laserchirurgie voor TTS liet een normale ontwikkeling zien bij 87% van de kinderen (Van Klink 2011).

Wat kunnen we nog meer doen om de uitkomsten van zwangerschappen te verbeteren?

We kunnen beter ons best doen!

Het bewijs hiervoor komt van de gerandomiseerde trials onder leiding van prof. Ben Willem Mol, de Consortiumstudies. In veel studies bleek achteraf geen verschil in uitkomst tussen de groep die de nieuwe behandeling kreeg en de controlegroep. Was dit teleurstellend? Nee! In beide groepen, ook de controlegroep, was de uitkomst veel beter dan was verwacht. Dat stemt mij optimistisch!

Een voorbeeld. In de STAN trial werd vooraf aangenomen dat 3,5% van de kinderen geboren wordt met zuurstoftekort, ofwel een lage pH waarde (Westerhuis 2010). Men hoopte met bewaking met een nieuw apparaat, de STAN, die 3,5% terug te brengen tot 2,1%. Na de studie bleek dat in de STAN groep 0,7% een lage pH had. Dat is prachtig zou je zeggen, en dat is het ook. Echter, in de standaardzorggroep had maar 1,1% een lage pH, in plaats van de verwachte 3,5%. STAN was hiermee niet beter dan geen STAN, maar zorg in de studie was beter dan zorg buiten de studie.

Patiënten in studies, ongeacht in welke arm ze zitten, zijn beter af dan mensen die niet aan studies meedoen. Dit betekent dat, als we ons best doen, zoals we blijkbaar doen als we aan studies meedoen, we de uitkomsten van bevallingen ook zonder nieuwe apparaten kunnen verbeteren!

Moeten we “de lat dan hoger leggen”? Bas Haring schreef dat de lat hoger leggen alleen maar betekent dat minder mensen erover heen kunnen springen, niet dat iedereen hoger gaat springen. Betere prestaties krijg je door mensen op te tillen, voor te doen hoe ze hoger kunnen springen, of door ze beter te trainen. Dat kunnen en moeten we in de verloskunde ook doen.

De historie van de foetale therapie is buitengewoon boeiend. Ik zal me hier beperken tot de ontstaansgeschiedenis van het LUMC als landelijk centrum voor foetale therapie.

Foetale bloedarmoede en geelzucht bij pasgeborenen met Rhesusziekte waren tot de jaren '60 hoofdoorzaken van perinatale sterfte. Nieuw-Zeelander William Liley publiceerde in 1963 over de eerste foetale bloedtransfusies. De jonge Leidse gynaecoloog Jack Bennebroek Gravenhorst reisde hierop direct af naar Nieuw Zeeland. Terug in Leiden zette hij het foetale bloedtransfusieprogramma op, aanvankelijk met overlevingspercentages rond 30%, opklimmend tot 70% begin jaren '80. Prof. Bennebroek Gravenhorst is de *godfather* van de Nederlandse foetale therapie. Zijn pioniersgeest en doorzettingsvermogen hebben ons centrum gemaakt wat het nu is; het grootste en beste Rhesuscentrum ter wereld. Hooggeleerde Bennebroek Gravenhorst, beste Jack, ik heb hier veel bewondering voor. Je was mijn promotor 19 jaar geleden. Ik ben er trots op met deze leerstoel enigszins in je voetsporen te mogen treden, dank!

Al tientallen jaren verrichten we zo'n 90 intra-uteriene transfusies per jaar, de overleving benadert de 100%. Met Bennebroek Gravenhorst en later Humphrey Kanhai aan het roer hebben

we een buitengewoon gemotiveerd en ervaren team opgebouwd van gespecialiseerde verpleegkundigen, arts-echoscopisten, neonatologen, bloedbankspecialisten en gynaecologen, en hiermee de hoogst mogelijke kwaliteit bereikt. Review-artikelen, hoofdstukken in tekstboeken, *invited lectures* wereldwijd, als het over Rhesusziekte gaat vraagt men de specialisten uit Leiden. We mogen er trots op zijn, en, collega's in het land, laten we er ook zuinig op zijn.

Alweer 12 jaar verrichten we de laserbehandeling voor het tweelingtransfusiesyndroom, of TTS. Bij eenige tweelingen zijn de foetussen door bloedvatverbindingen op de placenta met elkaar verbonden. Als hierdoor meer bloed van één foetus, de donor, naar de ander, de ontvanger stroomt, ontstaat TTS. De ontvanger krijgt teveel vruchtwater, wat tot extreme vroeggeboorte kan leiden. Overbelasting van de hartjes kan tot sterfte leiden. Mijn eerste buitenlandse voordracht, in 1990 in Londen, ging over een studie naar foetale bloedstroom bij TTS. Deze voordracht eindigde met: het is jammer dat er nog geen goede behandeling voor deze ernstige complicatie is.

In 1992 gingen Kanhai, Vandenbussche en ik naar een congres in Evian, Frankrijk. Daar vertelde Julian DeLia over zijn uitvinding. Hij bracht de zwangere onder algehele narcose, sneed de buik van de zwangere open en haalde de baarmoeder deels uit de buik. Met een kleine endoscoop, een buisje met een camera, ging hij de baarmoeder in, en met een laser brandde hij de vaatverbindingen dicht. Een van de grote visionairs en pioniers van ons vak, Kypros Nicolaides uit Londen, zag de potentie van deze behandeling, en ontwikkelde een vrouwriendelijker variant met alleen plaatselijke verdoving. Toen de Leidse jonge honden hiervan hoorden wilden die dit direct ook in Leiden gaan doen, maar we werden teruggefloten door de wijze baas Kanhai. Achteraf heel verstandig, toen we een jaar of 6 later hier toch begonnen, met hulp van prof. Jan Deprest uit Leuven, waren veel kinderziektes al door anderen opgelost. Inmiddels zijn we een wereldwijd bekend lasercentrum, met topresultaten, en een veel geciteerde wetenschappelijke output.

Hooggeleerde Kanhai, hooggeleerde Vandenbussche, Humphrey en Frank, tijdens die gedenkwaardige autorit naar Frankrijk, precies 20 jaar geleden, werd op de achterbank even mijn opleidingsplaats geregeld, dat kon toen nog. Ik hoop dat het feit dat ik nu hier sta voor jullie betekent dat die beslissing juist was. Ik ben jullie beiden zeer erkentelijk voor alle samenwerking sindsdien.

Historie: overige foetale therapieën

Met de opkomst van de echoscopie in de jaren '70 werden foetale afwijkingen steeds beter en eerder vastgesteld. Leiden was hier vroeg bij. In 1978 publiceerde onze echo-specialist Robertjan Meerman met Marc Keirse de eerste echoscopische diagnose van het Potter syndroom: een foetus zonder nieren (Keirse 1978). Tien jaar later kwam ik in de vrouwenkliniek, en leerde van Robertjan de echoscopie, en van Marc Keirse de wetenschap. Ik ben hen eeuwig dank verschuldigd.

6

Wat ook met de eerste generaties echo-apparatuur te zien was, waren vochtophopingen in de foetus. Vocht op de echo is zwart. Een grote volle blaas duidt op een plasbuisobstructie. Onbehandeld leidt dit meestal tot sterfte van het kind kort na de geboorte, vooral door onderontwikkelde longen. Begin jaren tachtig ontwikkelde Charles Rodeck in Londen hiervoor een behandeling. Via een 3 mm dikke naald bracht hij een slangetje, een *shunt*, in de blaas, die de urine afvoerde naar het vruchtwater. Deze techniek werkt ook bij vochtophopingen in de foetale borstholte. In Toronto heb ik ervaring met deze methode opgedaan, en sinds mijn terugkeer in 2001 naar Leiden doen Frans Klumper en ik 5 tot 10 van deze blaas- of borstholte shunts per jaar.

Onderzoek; veiligheid voor zwangere en foetus

In de afgelopen 10-15 jaar hebben we ons best gedaan de diagnostiek en therapie beter, maar ook veiliger te maken.

Mijn promotieproject over echoscopie bij foetale bloedarmoede leidde uiteindelijk tot een internationaal multicentre-

onderzoek, waarin we aantoonde dat de vruchtwaterpuncties zoals 45 jaar eerder door Liley geïntroduceerd, beter door niet-invasief, veilig Dopplersonderzoek kon worden vervangen (Oepkes 2006). De bijgaande *editorial* in de New England Journal of Medicine had als titel: “*time to put the needles away*”.

Ook de door Kanhai opgezette onderzoekslijn over foetale bloedplaatjes, met fraaie proefschriften van Celine Radder en Eline van den Akker heeft geleid tot het vrijwel uitbannen van riskante navelstrengpuncties bij deze ziekte. En dat terwijl wij juist zo goed zijn in navelstrengpuncties.

Peter Schielen van het RIVM vroeg mij laatst waarom ik zo geïnteresseerd was in de nieuwe test voor prenatale diagnostiek, de DNA-test in bloed van zwangeren. Mijn antwoord was dat het past in onze traditie om puncties zo veilig mogelijk te maken, in dit geval zelfs overbodig. Daarnaast is het LUMC lab van de Genetica met Elles Boon en Bert Bakker van topniveau op dit gebied. We streven ernaar, met een landelijk consortium, met een enthousiaste coördinerende rol van onze promovendus Joanne Verweij, om deze veilige en naar verwachting zeer betrouwbare test zo snel mogelijk aan de Nederlandse zwangere te kunnen aanbieden. Het liefst al volgende week.

Dit zijpad brengt me op de recente onderzoeksvisiting. Evenals 5 jaar geleden werd er wat zorgelijk gekeken bij de diversiteit van onze projecten. Is het niet verstandig te focussen op één of hooguit twee speerpunten? Ik deel de mening van prof. Piet Borst dat echte vooruitgang in de wetenschap vaak voorkomt uit het springen op zijpaden, onverwachte vondsten nader analyseren en juist het talent van mensen die dat kunnen en willen te stimuleren. “De mooiste wetenschappelijke bloemen groeien buiten de afgeperkte tuinen”, zegt Borst.

Geld

Zeker nu de hooggeleerde Klasen hier als Rector Magnificus in functie zit, moet ik wel een halve pagina van mijn oratie besteden aan sturing en organisatie van de financiering van gezond-

heidsonderzoek. Dankzij de Medical Delta, met het Erasmus-MC en de TU Delft, met name John van den Dobbelsteen, Paul Breedveld en Jenny Dankelman, doen we opgewekt en hoopvol mee aan de topsector Life Sciences & Health, aan de *roadmaps*, we sturen op synergie met het midden- en kleinbedrijf, we werken samen in thema's met maximale impact, afijn een heel nieuw jargon. Recent bezochten vijf TU Delft studenten onze afdeling. Na een week meekijken zeiden zij, we willen dat slangetje, dat *shuntje* voor de behandeling van foetale blaasobstructie verbeteren. Na twee weken (!) hadden zij een fantastisch ontwerp gemaakt, waarvan elk foetaal therapiecentrum direct de waarde zal inzien. Of een Nederlands midden- of kleinbedrijf dit ook ziet, daar ben ik benieuwd naar. Dat had demissionair minister Verhagen ons voorgespiegeld. De overheids-subsidiekraan gaat vrijwel dicht. Jullie vragen maar geld aan bedrijfjes, en als die dan ooit winst maken, hoeven ze minder belasting te betalen... De al genoemde Piet Borst heeft ook hier gelijk als hij dit "gigantische schuimklopperij waarachter 700 miljoen bezuiniging wordt verborgen" noemt.

Onze hoop is dat we deze en andere innovaties kunnen onderbrengen in een groot thema als iMIT-perspectiefprogramma met de Medical Delta-club. Voor dat laatste moet er een combinatie van *micro-medical engineering* en optische fibertechnologie in, dus, dames en heren TU studenten, willen jullie nog een kleine aanpassing maken?

Louise Fresco beschreef het recent heel treffend (NRC 15-02-2012). Een florerende kenniseconomie gaan we met de plannen van Verhagen niet krijgen. Als wetenschappers moeten we de burgers en de politiek ervan overtuigen dat het goed is voor de samenleving, als we ruimhartig geld investeren in jonge onderzoekers met goede ideeën, en in excellente onderzoeksgroepen met beoordeling achteraf, zonder volledig dichtgetimmerde *calls* en tijd- en geldroevende bureaucratie, in een open cultuur. De samenleving kan er echt wel op vertrouwen dat we maatschappelijke relevantie ook zonder dwang en controle hoog in het vaandel hebben.

Foetale Therapie en Onderzoek; biobanking en basic science.

Wij integreren zorg en onderzoek steeds meer. Vrijwel alle patiënten kunnen en willen ook meedoen aan een of meerdere studies. Het nauwkeurig en compleet bijhouden van diagnostiek, behandelingen en uitkomsten is bijzonder leerzaam. We willen kostbaar materiaal als bloed, vruchtwater, placenta's, vaak oneerbiedig 'restmateriaal' genoemd, niet verloren laten gaan. De waarde van data- en materiaalopslag, *biobanking* genoemd, stijgt als die gegevens gecombineerd kunnen worden met gegevens die elders worden verzameld, door de neonatologie, de genetica, de immunohematologie en de pathologie. In het LUMC is de potentie voor dit type onderzoek zeer groot. Ook hier kan internationale samenwerking, zoals met het Karolinska Instituut, de waarde nog vergroten.

Ik verwacht hiermee een groei van onze *basic science* activiteiten, op het gebied van moleculaire biologie, genetica, immunohematologie en stamcelstudies, mede door de brugfunctie die onze fellow Marjon de Boer op dit gebied kan vervullen, en door de samenwerking met mijn Utrechtse jaargenoot, de immer enthousiaste Jaap Jan Zwaginga.

Topkwaliteit datamanagement hiervoor is in het LUMC verzekerd in de vorm van de Promise-database van Ronald Brand. Hooggeleerde Brand, beste Ronald, al bij mijn eerste artikelen mocht ik van je hulp gebruik maken, ik hoop op een nog lange en vruchtbare samenwerking.

De ethiek

De foetale therapie heeft zich vooral gericht op ziekten die zonder behandeling tot sterfte van de foetus leiden, maar die met succesvolle foetale behandeling uitzicht geven op een gezond, normaal leven van het kind. Zoals de bloedtransfusies en de laserbehandeling bij tweelingen. In de praktijk doen zich hier zelden ethische dilemma's voor.

Sommige foetale ziekten leiden bij afwachten ook tot sterfte, waarbij een interventie wel levensreddend kan zijn, maar waar-

bij geen restloze genezing of *gezonde* overleving te verwachten is. In de volwassenengeneeskunde is dit overigens heel vaak zo. Bedenkt u zelf maar even een voorbeeld.

Bij foetale geneeskunde wordt dit zogenaamde inruilen van mortaliteit voor morbiditeit gezien als een ethisch probleem. Bijvoorbeeld bij de behandeling met een *shuntje* van de blaasobstructie van de foetus heeft zeker de helft van de overlevers ernstige nierschade. Tijdens een college aan de TU Delft vroeg een student: “waarom kiezen ouders voor deze behandelingen als de afloop vaak zo slecht is, je kan toch ook een abortus doen?”. Desgevraagd was vrijwel iedereen in de zaal het met hem eens, ook de meisjes.

Ik legde de studenten uit dat wij ons houden aan het devies: “Het is de arts geboden menselijk leven te behouden, te sparen en te verlengen, waar en wanneer dat zinvol is”. De zwangere is onze primaire patiënt, zij komt naar ons toe met een hulpvraag, maar we hebben ook een zorgplicht voor de foetus als toekomstig kind. Samen met de zwangere, de vertegenwoordiger van de wilsonbekwame foetus, handelen we op geleide van wat we samen in de *best interest* van het toekomstige kind vinden. In Nederland mag een vrouw, tot aan de levensvatbare fase, de zwangerschap laten beëindigen, als zij in een noodsituatie verkeert. Deze noodsituatie wordt niet juridisch getoetst. De vrouw is baas in eigen buik.

Bij *counseling* bespreken we in ons multidisciplinaire team altijd alle opties met de zwangere. Ook die van zwangerschapsafbreking. *Counseling* is iets anders dan informeren, het is helpen beslissen met veel aandacht voor de individuele keuzen en omstandigheden van de zwangere, door hierin goed getrainde professionals. De 21-jarige techniekstudenten konden zich nog niet inleven in het “genadeloos ingewikkelde dilemma”, zoals journalist Maarten Slagboom dat noemde, van ouders die met een ernstige ziekte bij hun foetus geconfronteerd worden. Ik raadde hen aan Slagboom's boek *Echo* te lezen.

Nieuw concept: foetale chirurgie bij niet-levensbedreigende ziekten.

Er zijn foetale ziekten die niet tot spontane sterfte leiden, maar wel tot blijvende handicaps. Bij ziekten die in de loop van de zwangerschap progressief zijn, steeds meer schade geven, met een heel ernstig eindresultaat, kunnen we overwegen om al voor de geboorte in te grijpen, zelfs als er hierbij een kans is dat de foetus direct of indirect door de behandeling overlijdt. Twee voorbeelden.

Foetale hartchirurgie

Het hypoplastisch linker hart syndroom houdt in dat de belangrijkste hartkamer, de linker, bij de geboorte zo onderontwikkeld is dat het kind na enkele zware en riskante operaties moet overleven op alleen de rechter hartkamer. Zo'n 65% van de kinderen overleeft alle operaties. Overlevers hebben vaak gedragsproblemen door hersenbeschadiging, en na een jaar of 20 zien we falen van de rechter kamer. Dan is harttransplantatie de enige optie, waarbij tekort aan donoren en kanker door medicijnen tegen afstoting grote problemen bij zijn.

Het links hypoplastisch hart kan veroorzaakt worden dooreen ernstig vernauwde klep in de aorta. Dit kan als de linker kamer nog niet gekrompen is, in de foetale fase worden behandeld, door met een naald een ballonnetje in te brengen om de klep op te rekken. Als de bloedstroom door de klep toeneemt, kan de kamer meegroeien en kan na de geboorte een hart met twee functionerende kamers aanwezig zijn. Ook kan de bloedstroom naar de foetale hersenen verbeteren. Een paar jaar geleden zijn we in het LUMC ook met de voorbereidingen hiervoor begonnen, in het CAHAL samenwerkingsverband tussen VU, AMC en LUMC, met Marry Rijlaarsdam, Nico Blom en Mark Hazekamp.

De ballondilatatie van de foetale aortaklep slaagt technisch bij 75% van de foetussen. Bij overlevende kinderen wordt bij 30-50% na de geboorte een hart met twee functionerende kamers gevonden. Het dilemma is dat 12% van de foetussen tijdens de

operatie overlijdt. Vroeger werd gezegd dat dit onacceptabel was. Het hypoplastisch linker hart leidt zelden tot spontaan overlijden vóór de geboorte, en wordt in principe operabel genoemd. Dan moet je voor de geboorte geen risicovolle ingreep doen zei men.

Nu kijken we er anders naar. Zowel voor het kind, als voor de ouders is het een groot drama als na een periode van zware operaties, pijn en langdurige ziekenhuisopnames het kind op de leeftijd van 8 maanden alsnog overlijdt. Om je kind te verliezen omdat er niet op tijd een donorhart is, is buitengewoon traumatisch. In de film “John Q” gijzelt Denzel Washington ziekenhuispersoneel om een harttransplantatie voor zijn zoon af te dwingen. Zijn vertwijfelde uitroep “*I am not going to bury my son, my son is going to bury me!*” is een van de meest dramatische Hollywood scenes.

We vinden dat we naar het totale traject moeten kijken, vanaf het moment van diagnose, vaak nu de 20 weken echo, tot minstens de jong volwassen leeftijd. De *overall* overleving, foetaal, neonataal, op kinderleeftijd en later, en kwaliteit van leven in die hele periode moeten we beoordelen, en dan een vergelijking maken tussen een zorgprogramma zónder en mét een foetale interventie. Dit vereist gedegen wetenschappelijk onderzoek, met voldoende aantallen. We hebben hiervoor een internationaal samenwerkingsverband opgericht (www.ifcir.org) waar alle foetale cardiale behandelcentra in de wereld aan meedoen, zodat we hopelijk al over een paar jaar weten of we op de goede weg zijn.

Spina bifida

Het tweede enigszins vergelijkbare voorbeeld is de spina bifida, het open ruggetje. Dit is ook een aangeboren afwijking die niet te genezen is, en leidt tot problemen met lopen, plassen en ontlasting, en seksueel functioneren. De verstoring van de circulatie van het hersenvocht kan leiden tot een waterhoofdje. Een Amerikaanse studie liet recent een betere uitkomst zien bij kinderen die al in de baarmoeder waren geopereerd. Er was

minder vaak een *shunt* voor het waterhoofdje nodig, en de beenfunctie was beter (Adzick 2011).

Voor deze foetale operatie wordt de baarmoeder geopend, vergelijkbaar met een keizersnede. Vruchtwaterlekkage en vroegtijdige weeën komen erna veel voor. Het litteken blijft een zwakke plek, met kans op uitscheuren bij weeën, ook in volgende zwangerschappen. Gemiddeld werden de kinderen na de foetale operatie bij 34 weken geboren, met daardoor kans op schade aan longen, darmen en hersenen. De nog onbeantwoorde vraag is, net als bij de foetale hartoperaties, of *overall* de voordelen opwegen tegen de nadelen.

We hebben een landelijke werkgroep opgericht en een informatiefolder ontwikkeld. Doel is om in elk UMC de *counseling* op eenzelfde, genuanceerde wijze te voeren. Als de zwangere foetale chirurgie overweegt, dan wordt zij naar prof. Jan Deprest in Leuven verwezen, die deze operaties uitvoert op dezelfde wijze als in de studie, met (nog) assistentie van de Amerikaanse chirurgen. We verwachten dat jaarlijks 5 tot 10 Nederlandse zwangeren in Leuven deze operatie zullen ondergaan. Wij gaan de uitkomsten van zowel deze groep, als van kinderen die na de geboorte geopereerd worden, nauwkeurig volgen.

Daarnaast worden in Medical Delta-verband technieken ontwikkeld voor minimaal invasieve foetale chirurgie. Projectleider is de Rotterdamse en gelukkig ook deels Leidse gynaecoloog dr. Alex Eggink, samen met onze foetale hartspecialist dr. Monique Haak *de* hoop voor de toekomst van foetaal therapeutisch Nederland.

Als de Leuvense foetale chirurgie over een aantal jaren een succes blijkt, en onze technische mogelijkheden worden veilig toepasbaar voor de moeder, dan gaan we deze behandeling *mogelijk* ook in Nederland bieden. Als de aantallen gering blijven, is het waarschijnlijk beter dat deze zorg maar in enkele Europese centra geconcentreerd blijft.

Dat brengt mij op het onderwerp Centralisatie; de patiënt centraal is de foetale therapie centraal.

Nederland is een voorbeeldland in de wereld, met één centrum voor foetale therapie voor 16 miljoen mensen. Waarom behoort dit zo te blijven?

- Al 45 jaar kan dit centrum de vraag naar foetale therapie in ons land probleemloos aan. Er is voor zowel diagnostiek, als voor elk type foetale behandeling geen wachtlijst, iedereen uit heel Nederland kan dezelfde dag terecht en zo nodig dezelfde dag geopereerd, het hele jaar door.
- De reisafstand is voor patiënten en voor de behandeling, inclusief voor- en nazorg, geen probleem. Binnen 2-2,5 uur kan elke patiënt uit Nederland in ons centrum zijn. Wij horen vaak van zwangeren; “al moet ik elke dag komen, ik wil het beste voor mijn baby”.
- De ervaring van het team met het diagnostische voor- en natraject, counseling, optimale selectie en optimale timing van procedures is een minstens even essentieel onderdeel van een topreferentiecentrum als de kunde en ervaring van de individuele operateur. Het duurt vele jaren voordat dit is opgebouwd, en wordt alleen voldoende onderhouden door voldoende aantallen.
- De kwaliteit van deze hoogcomplex, laagvolumezorg kan alleen gehandhaafd blijven met voldoende ingrepen per operateur, waarbij 20 per persoon per jaar een geaccepteerde en logische ondergrens is.
- De meting van de kwaliteit is alleen betrouwbaar mogelijk bij voldoende aantallen per kliniek en per operateur.
- Dit alles wordt ook ondersteund door de trend naar Europese samenwerking en, voor zeldzame ingrepen, zelfs Europese centralisatie. Eén foetaal therapiecentrum per land is het beste voor de kwaliteit, dus voor de patiënt. Wij werken samen in een alliantie met Stockholm en Leuven. We doen onder andere audits, we wisselen fellows uit, we hebben teleconferenties, overleggen bij moeilijke cases en doen multicentre-onderzoek. Dit verzekert scherp blijven op het hoogste niveau. Hier is geen concurrentie voor nodig. Anderen zoals Dublin, Glasgow, Praag en Milaan hebben zich al gemeld voor aansluiting.

In veel andere vakken, zoals de oncologie, wordt vaak moeizaam en *top-down* gedwongen gecentraliseerd. Iedereen ziet het nut wel, maar vindt; “centraliseren prima, maar dan wel in mijn centrum”. De politiek durft *top-down* dwang steeds minder aan, vanwege de langdurige en dure rechtszaken. De foetale therapie is al goed geregeld. Op geheel vrijwillige basis, door de verstandige en verantwoordelijke beroepsgroep zelf. Nederland heeft hiermee een voorbeeldfunctie in Europa en de wereld, men kijkt met bewondering en enige jaloezie naar onze centralisatie van foetale therapie. Laten we dit, *in het belang van de patiënt*, vooral zo houden.

Topreferente zorg, wat is dat?

Topreferente zorg gaat over hoogtechnologische diagnostiek en behandeling van zeldzame aandoeningen. Topreferente zorg is vernieuwende zorg, met een verbinding met onderzoek en innovatie. Het is zeer specialistische patiëntenzorg met bijzondere diagnostiek en behandeling, waarvoor geen doorverwijzing meer mogelijk is, het zogenaamde ‘last resort’. Patiënten die deze zorg ondergaan maken gebruik van het allernieuwste medisch kennen en kunnen. Er is een vanzelfsprekende, interregionale verwijzingsrelatie met een hoog aantal specialist-naar-specialist verwijzingen.

De vier kenmerken van topreferente zorg zijn infrastructuur, vernieuwend, multidisciplinair en continuïteit; dit laatste houdt in dat de topreferente zorg gegarandeerd is ook als een gespecialiseerde medewerker de organisatie verlaat.

Leden van de Raad van Bestuur van het LUMC. Ik ken geen ander voorbeeld in de Nederlandse Universitaire gezondheidszorg van een vakgebied wat zó naadloos aansluit bij alle kenmerken en voorwaarden voor topreferente zorg dan de Foetale Therapie in het LUMC. Uw steun bij het tot stand komen van deze leerstoel en van mijn benoeming toont uw visie en vertrouwen in de afdeling Verloskunde. Ons doel is om nog meer dan de afgelopen jaren te laten zien dat wij één van de pieken in de topreferente zorg zijn, waar het LUMC mee kan excelleren.

Dankwoord

Een kort woord van dank tenslotte. Enkelen onder u heb ik tijdens mijn rede al kunnen danken. Graag wil ik u, iedereen hier in de zaal, danken.

Niet alleen omdat u vandaag naar mij bent komen luisteren, maar vooral omdat u allen op uiteenlopende wijze heeft bijgedragen aan mijn opvoeding, mijn educatie en mijn levenservaring tot nu toe. Hierdoor heb ik de kans gekregen hier te mogen staan.

Bijzondere dank gaat uit naar de vele patiënten die soms op een vrij smalle basis hun vertrouwen in ons team stelden. Zowel de mooie momenten na succesvolle behandeling als het leed van sterfte of ernstige ziekte in gezinnen die op een betere uitkomst hadden gehoopt blijven mijn bron van inspiratie en motivatie voor dit heel bijzondere werk.

Ook dank aan alle verwijzers, die ons de mogelijkheid boden hun patiënten te helpen. Veel dank voor het vertrouwen en de prima samenwerking, we gaan hier nog een schepje bovenop doen de komende jaren.

In de geest van Hippocrates wil ik vooral mijn vele leermeesters bedanken. Mijn keuze voor dit vak ontstond in Amersfoort, tijdens het co-schap onder leiding van Joop Gras, Christine Vermeulen en de helaas jong overleden Wouter Egmond. Daar raakte ik ook onder de indruk van de echte wetenschap, uitgelegd door de jonge promovendus Rick Grobbee. Bijzonder dankbaar ben ik ook de 'bazen' in mijn eerste baan, in het Militair Hospitaal, het MHAM, te Utrecht, de gynaecologen Lottie Lubsen, Ineke van Seumeren en speciaal een van mijn grote voorbeelden: Philip Stoutenbeek.

Gelukkig waren in de jaren '90 de Haagse maatschappen nog niet zo groot, zodat ik mijn Haagse opleiders persoonlijk kan bedanken: Jan Lind, Frans Kok en Joep Dörr uit het Westeinde, en Maddy Smeets, Cas Holleboom, Robert Verweij en Piet Hein Kolkman uit het Bronovo.

Ik heb ook veel geleerd van alle mede-assistenten in opleiding, veel dank allemaal, en op deze plaats wil ik de enorme waarde van het zogenaamde oudste-jongste systeem in het dienstrooster benadrukken, dit moet in ere worden hersteld en niet meer losgelaten!

Met veel van mijn opleiders uit het AZL, nu LUMC, werk ik nog dagelijks samen, ik dank ze daarom hier collectief maar niet minder gemeend.

Het team van de foetale geneeskunde in het LUMC is een indrukwekkende groep van supergemotiveerde mensen, met een unieke combinatie van gedrevenheid en toch gezelligheid. Jullie zijn het die mij dagelijks met plezier naar het werk laten komen, en met tevredenheid weer naar huis laten gaan. Veel dank, en we gaan nog vele jaren zo door!

Zoals al meerdere collega's in het openbaar hebben uitgesproken, ben ik ook van mening dat onze groep Verloskunde-stafleden in het LUMC de leukste vakgroep van Nederland is.

Mijn meest belangrijke opleiders zijn natuurlijk mijn ouders, Kees en Rieks, gelukkig in volle gezondheid hier op de eerste rij, jullie waren de basis voor alles. En zelfs van mijn broer Hans wil ik nu wel toegeven heb ik veel geleerd, zoals eehh.... Ik ben op woensdag geboren, maar ik voel mij een zondagskind met de mooie en probleemloze jeugd die jullie mij gegeven hebben.

Ik zal niet beweren dat ik een ideale schoonzoon ben, maar ik durf wel te stellen dat ik ideale schoonouders heb. Piet en Maria, iedereen wordt jaloers als ik over jullie vertel. Voor mij en ons gezin zijn jullie van onschatbare waarde.

Eline, jij bent echt het beste wat mij is overkomen, wat hebben wij een mooi leven samen. Trouwen met een collega is echt een aanrader.

En dan ook nog de leukste, mooiste en liefste kinderen, onze blonde zoon Teun van bijna 5, die ook dokter wil worden, en

onze eigenwijze 2-jarige dochter Marieke, die nu in de zaal hiernaast ongetwijfeld zegt:” ik ben nie eigepijs”. Nu papa deze mijlpaal heeft bereikt krijgt hij vast veel meer tijd voor jullie...

Meneer de Rector Magnificus, dames en heren,
In het begin van mijn rede sprak ik over het ontbreken van een goede naam voor het hele vak van mensen helpen van de eerste gedachte aan kinderwens tot aan de peuterleeftijd. We zullen hiervoor een prijsvraag uitschrijven, maar ik heb alvast een suggestie:
Nieuw Leven Geneeskunde.

Ik heb gezegd.

Referenties

- Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011; 364(11): 993-1004.
- Kamphuis MM, Paridaans N, Porcelijn L, De Haas M, Van Der Schoot CE, Brand A, Bonsel GJ, Oepkes D. Screening in pregnancy for fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia: systematic review. *BJOG* 2010; 117: 1335-43.
- Keirse MJ, Meerman RH. Antenatal diagnosis of Potter syndrome. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 64S-67S.
- Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, Van Klink JM, Verduin E, Van Kamp IL, Walther FJ, Schonewille H, Doxiadis II, Kanhai HH, Van Lith JM, Van Zwet EW, Oepkes D, Brand A, Lopriore E; LOTUS study group. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 141.e1-8.
- Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, Windrim R, Kingdom J, Beyene J, Kanhai HH, Ohlsson A, Ryan G; DIAMOND Study Group. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 156-64.
- Pomp M. Een beter Nederland. De gouden eieren van de gezondheidszorg. Balans, 2010.
- Van Klink JM, Koopman HM, Oepkes D, Walther FJ, Lopriore E. Long-term neurodevelopmental outcome in monozygotic twins after fetal therapy. *Early Hum Dev.* 2011; 87: 601-6.
- Westerhuis ME, Visser GH, Moons KG, et al. Cardiotocography plus ST analysis of fetal electrocardiogram compared with cardiotocography only for intrapartum monitoring: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 1173-80.

PROF.DR. D. OEPKES (1960)



- 1987 Artsexamen, Rijksuniversiteit Utrecht
- 1987-1988 Eerste luitenant-arts afdeling Gynaecologie en Verloskunde, Militair Hospitaal dr. A. Matthijssen, Utrecht
- 1988-1993 Arts-echoscopist en onderzoeker afdeling Verloskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
- 1993 Promotie (cum laude) Ultrasound and Doppler in the management of red cellalloimmunization
- 1993-1999 Opleiding tot gynaecoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Westeinde Ziekenhuis en Bronovo Ziekenhuis
- 1999-2001 Fellow Maternal-Fetal Medicine, Mt. Sinai Hospital en Hospital for Sick Children, Toronto, Canada
- 2001-2012 Gynaecoloog-perinatoloog afdeling Verloskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
- 2012-heden Hoogleraar Verloskunde in het bijzonder Foetale Therapie, Leids Universitair Medisch Centrum

Na de studie Geneeskunde in Utrecht kon dr. Dick Oepkes zich bekwalen in de echoscopie tijdens de dienstplicht, onder leiding van dr. Stoutenbeek in het MHAM te Utrecht. Tijdens ruim 4 jaar uitvoeren van geavanceerd ultrageluidonderzoek en daarop gebaseerd wetenschappelijk werk bij de sectie Prenatale Diagnostiek in het LUMC werd de basis gelegd voor zijn interesse in de foetale geneeskunde. Na de opleiding tot gynaecoloog specialiseerde hij zich verder in die richting, en in de foetale therapie, tijdens het fellowship Maternal-Fetal Medicine in Toronto. De wetenschappelijke interesse verschoof van geavanceerde diagnostiek naar de uitdagende nieuwe mogelijkheden van het in de baarmoeder behandelen van het ongeboren kind. Naast het zoeken naar veilige methoden en het ontwikkelen van innovatieve technieken ligt zijn belangstelling ook bij het kritisch evalueren, samen met de collega's van de sectie Neonatologie, van veelbelovende vernieuwingen, waarbij vooral de lange termijn gezondheid van de behandelde kinderen een essentiële parameter is. Naast de verwachtingen op deze gebieden wordt in deze oratie nadrukkelijk het belang belicht van centralisatie van de hoog complexe, laag-volume foetale therapie, een typisch voorbeeld van topreferente zorg.

