
**Preconceptiezorg:
voor een goed begin**





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies *Preconceptiezorg: voor een goed begin*
Uw kenmerk : PG/ZP2.518.824
Ons kenmerk : -1338/VR/tvdk/778-B
Bijlagen : 1
Datum : 20 september 2007

Geachte minister,

Graag bied ik u hierbij aan het advies *Preconceptiezorg: voor een goed begin*.

Het advies geeft een overzicht van de stand van wetenschap met betrekking tot verschillende componenten van preconceptiezorg. Dit overzicht is op *evidence based* wijze en in samenwerking met het Dutch Cochrane Centre tot stand gekomen. Gezien de breedte van het onderwerp is het advies getoetst in meerdere beraadsgroepen van de Gezondheidsraad.

De commissie concludeert op basis van de gevonden wetenschappelijke inzichten dat preconceptieadvisering over voeding, leefwijze, ziekten, geneesmiddelengebruik, arbeidsomstandigheden en erfelijke factoren inmiddels als goede zorg kan worden beschouwd. Daarom zou het wenselijk zijn preconceptiezorg aan alle aanstaande ouders aan te bieden. Een algemeen programma hiervoor acht de commissie zinvol. Ik onderschrijf de conclusies van de commissie.

Hoogachtend,

prof. dr. M. de Visser,
Vice-voorzitter

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 59 15
E-mail: v.ruiz@gr.nl

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

Preconceptiezorg: voor een goed begin

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2007/19, Den Haag, 20 september 2007

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

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

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



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



INAHTA

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

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

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. *Preconceptiezorg: voor een goed begin*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/19.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. *Preconception care: a good beginning*. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2007; publication no. 2007/19.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-657-0

Inhoud

Samenvatting *11*

Executive summary *17*

1 Inleiding *23*

1.1 Adviesaanvraag *23*

1.2 Werkwijze van de commissie *24*

1.3 Indeling van het advies *26*

2 Preconceptiezorg: één concept, vele vormen *27*

2.1 Prevalentie van negatieve zwangerschapsuitkomsten *27*

2.2 Het concept preconceptiezorg *30*

2.3 Denkraam voor preconceptiezorg *31*

2.4 Een korte geschiedenis van de preconceptiezorg *33*

2.5 Nederlandse initiatieven op het gebied van de preconceptiezorg *35*

2.6 Grote verscheidenheid in buitenlandse preconceptiezorg *37*

3 Voeding en genotmiddelen *41*

3.1 Voeding *41*

3.2 Genotmiddelen *48*

3.3 Conclusies en aanbevelingen over voeding en genotmiddelen *50*

4	Arbidsomstandigheden	53
4.1	Arbidsomstandighedenwet	54
4.2	Chemische factoren	56
4.3	Fysische en algemene factoren	60
4.4	Conclusies en aanbevelingen over arbidsomstandigheden	62

5	Ziekten, geneesmiddelen en overige gezondheidgerelateerde factoren	65
5.1	Ziekten	66
5.2	Geneesmiddelen	73
5.3	Overige gezondheidgerelateerde factoren	76
5.4	Conclusies en aanbevelingen over ziekten, geneesmiddelen en andere gezondheidgerelateerde factoren	79

6	Genetische factoren	81
6.1	Genetische afwijkingen	81
6.2	Risicofactoren	84
6.3	Mogelijkheden voor risicobepaling en interventie	86
6.4	Conclusies en aanbevelingen over genetische factoren	94

7	Ethische en juridische aspecten	95
7.1	Ethische aspecten	95
7.2	Juridische aspecten	102
7.3	Conclusies over ethische en juridische aspecten	114

8	Op weg naar een programma voor preconceptiezorg in Nederland	117
8.1	Oordeel van de commissie over de waarde van preconceptiezorg	117
8.2	Kwaliteitscriteria en gewenste elementen	118
8.3	Integratie van de verschillende elementen	121
8.4	Naar een programma voor preconceptiezorg	121
8.5	Conclusie en aanbeveling	129

9	Algemene conclusies en aanbevelingen	131
9.1	Stand van wetenschap	131
9.2	Huidige toepassing onderzoeksresultaten	132
9.3	Optimale verspreiding preconceptiezorg en betrokken beroepsgroepen	133
9.4	Ethische overwegingen	133
9.5	Inhoudelijke eisen	134
9.6	Ten slotte	135

Literatuur *137*

Bijlagen *153*

- A De adviesaanvraag *155*
- B De commissie *159*
- C Verantwoording werkwijze *161*
- D Afkortingen en termen *165*

Samenvatting

Adviesaanvraag

De afgelopen jaren is de aandacht voor preconceptiezorg als middel om de gezondheid van toekomstige ouders en kinderen te bevorderen groeiende. Dit, in combinatie met de relatief hoog blijvende perinatale sterfte in Nederland, vormde de aanleiding voor de minister van VWS om de Gezondheidsraad te verzoeken een advies uit te brengen over preconceptiezorg.

De minister vroeg de raad om een overzicht van de stand van wetenschap over preconceptiezorg te geven. Ook wilde hij weten in hoeverre de beschikbare kennis al wordt toegepast, in Nederland en daarbuiten. Een volgende vraag was welke inhoudelijke eisen men zou moeten stellen aan een programma voor preconceptiezorg. Tot slot verzocht de minister de Gezondheidsraad om in te gaan op de wijze waarop zoveel mogelijk ouders in spe bereikt zouden kunnen worden, welke beroepsgroepen en instanties daarbij betrokken zouden moeten worden, en welke ethische overwegingen aan de orde zijn bij preconceptiezorg.

In samenwerking met het Dutch Cochrane Centre is de wetenschappelijke literatuur systematisch doorzocht met preconceptiezorg als belangrijkste zoekterm. Dit heeft geresulteerd in een beperkte selectie van onderwerpen waarvoor voldoende literatuur beschikbaar is van hoge bewijskracht. Op basis daarvan zijn *evidence based* aanbevelingen gedaan op het gebied van voeding en genotmiddelen, arbeidsomstandigheden, ziekten en geneesmiddelen. Verder worden genetische factoren en ethische en juridische aspecten besproken. Tot slot schetst de

commissie die dit advies opstelde een programma voor preconceptiezorg zoals zij dat de minister aanraadt in Nederland in te voeren.

Eén concept, vele vormen

Het doel van preconceptiezorg is allereerst de verbetering van de gezondheid van moeder en kind. Eventuele gezondheidswinst op het niveau van de volksgezondheid en kostenbesparingen zijn belangrijke afgeleiden daarvan.

Preconceptiezorg wordt in dit advies gedefinieerd als het geheel aan maatregelen ter bevordering van de gezondheid van de aanstaande moeder en haar kind, die – willen ze effectief zijn – bij voorkeur vóór de conceptie moeten worden genomen. Preconceptiezorg is daarmee multidisciplinair, met aandacht voor leefwijze (onder andere voeding en genotmiddelen), arbeidsomstandigheden, ziekten en geneesmiddelengebruik en genetische factoren.

Preconceptiezorg heeft verschillende vormen die elkaar aanvullen. Sommige zijn op individuele ouders in spe gericht, bij andere worden bijvoorbeeld alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd collectief aangesproken.

Individuele preconceptiezorg kan algemeen, maar ook specialistisch zijn. Algemeen is het zogenoemde preconceptieconsult waarbij paren die een kind zouden willen krijgen een gesprek met een huisarts of verloskundige hebben. Die geeft hen, na inventarisatie van de aanwezige risicofactoren, een combinatie van voorlichting die gericht is op gedragsverandering (bijvoorbeeld stoppen met roken) en niet-directieve informatie ter bevordering van hun keuzevrijheid (bijvoorbeeld over erfelijkheidsonderzoek). Als daar aanleiding toe lijkt, kunnen aanstaande ouders vervolgens ook doorverwezen worden voor specialistische preconceptiezorg. Dit gebeurt bij een verhoogd risico op complicaties tijdens de zwangerschap of op een nadelige zwangerschapscuitkomst.

Voorbeelden van collectieve maatregelen op het gebied van preconceptiezorg zijn rubellavaccinatie, jodering van keukenzout, stralingsbescherming en voorlichtingscampagnes over het gebruik van foliumzuur.

Voeding en genotmiddelen

Een gezonde, gevarieerde voeding is belangrijk voor alle mensen, dus ook voor hen die een kind willen krijgen. Met een gezonde voeding wordt grotendeels voldaan aan de behoeften van een (vroeg)zwangere vrouw. Enkele voedingsstoffen zijn echter al voor de conceptie van bijzonder belang. Zo is het belangrijk minimaal vier weken voor de beoogde conceptie met foliumzuursuppletie (0,4 mg per dag) te beginnen ter vermindering van de kans op een kind met een neuralebuis-

defect. Daarnaast dient de hoeveelheid vitamine D in het lichaam op peil te zijn. Vooral vrouwen die weinig aan zonlicht worden blootgesteld of die een zeer donkere huid hebben, wordt vitamine D suppletie aanbevolen. Het eten van leverproducten wordt afgeraden om een teveel aan vitamine A te voorkómen.

Genotmiddelen kunnen ouders in spe het beste laten staan. Van tabak en alcohol zijn nadelige effecten aangetoond op zowel de vruchtbaarheid als op het ongeboren kind. Ook het gebruik van geestverruimende middelen moet worden ontraden.

Arbeidsomstandigheden

Blootstelling aan hoge concentraties chemische agentia is schadelijk voor de gezondheid van alle mensen. Dit geldt in het bijzonder voor mensen met een kindwens en zwangere vrouwen vanwege de mogelijk nadelige effecten op het ongeboren kind. Er zijn aanwijzingen dat blootstelling aan hoge concentraties van bijvoorbeeld bestrijdingsmiddelen, organische oplosmiddelen en cytostatica, een verhoogde kans op miskramen en aangeboren afwijkingen kan geven. Voor nadelige effecten op zwangerschapsuitkomsten van preconceptionele blootstelling aan fysische factoren zoals lage doses ioniserende straling en lawaai en andere factoren zoals ploegendiensten, zijn vooralsnog geen duidelijke aanwijzingen gevonden. Veel stress voor de bevruchting kan wel schadelijk zijn. In de arboret zijn al maximale blootstellingsniveaus voor chemische en fysische factoren en regels voor ploegendiensten voor zwangere vrouwen opgenomen.

Bij naleving van de arboretregels voor een veilige werkplek (beschermende kleding, afzuiginstallaties, regels omtrent ploegendiensten) zal de blootstelling aan chemische, fysische en andere factoren binnen veilige marges blijven.

Ziekten, geneesmiddelen en andere gezondheidgerelateerde factoren

In ieder preconceceptieconsult zal moeten worden nagegaan of een toekomstig ouderpaar een aandoening heeft, dan wel een risico loopt op een aandoening die van invloed is op de zwangerschap of andersom.

Voor infectieziekten is de vaccinatiestatus van met name rubella ('rode hond') van belang. Eventueel kan preconceptioneel gerevaccineerd worden. Bestaande seksueel overdraagbare aandoeningen moeten preconceptioneel behandeld worden. Bij HIV seropositiviteit zal het medicatiebeleid besproken moeten worden.

Voor vrouwen met diabetes is het van belang om voor de conceptie hun bloedsuikerniveaus goed onder controle te hebben. Het is aangetoond dat dit resulteert in betere zwangerschapsuitkomsten, zoals minder complicaties en minder aangeboren afwijkingen. Bij epilepsie is het van belang de medicatie zo mogelijk om te zetten naar één geneesmiddel of, indien de vrouw aanvalsvrij is, misschien zelfs af te bouwen. Dit vermindert het risico op aangeboren afwijkingen.

Voor overig geneesmiddelengebruik geldt dat op individuele basis en altijd onder begeleiding van een arts of apotheker bekeken moet worden of medicatie mogelijk schadelijk is, en in dat geval is aan te passen of zo mogelijk is af te bouwen.

Andere gezondheidgerelateerde factoren die een verhoogd risico geven op nadelige zwangerschapsuitkomsten zijn over- en ondergewicht en een relatief hoge leeftijd van de vader of moeder.

Genetische factoren

Preconceptionele advisering over genetische factoren zal in de eerste plaats een goede persoonlijke en familieanamnese vergen. Op basis daarvan kan eventueel doorverwijzing naar een klinisch genetisch centrum plaatsvinden. Het doel van preconceptionele advisering is hier het vergroten van de handelingsopties bij een belaste genetische achtergrond: meer tijd om na te denken over dragerschapsonderzoek en/of prenataal onderzoek of over consequenties van het al dan niet afzien van een zwangerschap.

In het advies wordt dieper ingegaan op dragerschapsscreening voor cystic fibrosis en hemoglobinopathieën, omdat deze genetische aandoeningen bij verschillende bevolkingsgroepen in Nederland relatief veel voorkomen. Geadviseerd wordt de wenselijkheid en doelmatigheid van algemene dragerschapsscreening voor deze aandoeningen in een proefonderzoek nader vast te stellen.

Ethische en juridische aspecten

Preconceptiezorg kan een belangrijke bijdrage leveren aan twee waarden, die juist voor (toekomstige) ouders relevant zijn: enerzijds de gezondheid en daarmee het welzijn van kind en moeder, en anderzijds de vrijheid tot het krijgen van kinderen. Het brede karakter van dit type zorg, brengt een verscheidenheid aan ethische en juridische aspecten met zich mee. Sommige ethische en juridische vragen zijn nu nog moeilijk te beantwoorden. Bijvoorbeeld: hoe verhoudt de

wens mensen zo goed mogelijk te informeren zich tot het recht van diezelfde mensen om niet alles te hoeven weten (zoals hun kans op een genetische aandoening)? Programma's voor preconceptionele zorg dienen dan ook regelmatig geëvalueerd te worden waarbij ook deze mogelijke gevolgen aandacht verdienen. Voor een zorgvuldige uitvoering van preconceptionele zorg wordt een aantal aanbevelingen gedaan, zoals het gelaagd aanbieden van informatie en het maken van een helder onderscheid tussen voorlichting gericht op gedragsverandering bij beïnvloedbare risico's en niet-directieve informatie die erop gericht is mensen te helpen weloverwogen beslissingen te nemen over het krijgen van kinderen bij de aanwezigheid van onbeïnvloedbare risico's. Met betrekking tot de juridische aspecten geldt dat de Wet geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO), de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) en de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) en de grondwettelijke bepalingen over zelfbeschikking, privacy en volksgezondheid ook voor preconceptionele zorg onverkort van toepassing zijn.

Programma voor preconceptionele zorg

Veel van de in dit advies besproken wetenschappelijke inzichten worden ook nu al aan aanstaande ouders overgedragen in de vorm van prenatale voorlichting. De meeste informatie kan echter beter al voor de conceptie gegeven worden, omdat dan meer gezondheidswinst te behalen is.

De commissie adviseert de minister dan ook om een centraal gecoördineerd programma voor preconceptionele zorg op te laten zetten. Daarmee kunnen de meeste ouders in spe bereikt worden. Ook kunnen zo de effectiviteit, doelmatigheid en sociale gevolgen van deze zorg het beste gevolgd worden. De verschillende componenten (adviezen en interventies met betrekking tot voeding en genotmiddelen, arbeidsomstandigheden, ziekten en geneesmiddelengebruik en erfelijkheidsaspecten) dienen daarbij niet als losse onderdelen, maar geïntegreerd te worden aangeboden.

Ook een goede kennisinfrastructuur is van cruciaal belang. De commissie dringt aan op protocollering van preconceptionele zorg in medische richtlijnen. Daarnaast meent zij dat de betrokken beroepsgroepen bijscholing nodig zullen hebben en adviseert zij een goede gegevensverzameling op te zetten, alsmede de ontwikkeling van een communicatiestrategie voor de voorlichting van de doelgroep.

Voor de organisatie van de zorg zullen nog keuzes gemaakt moeten worden over de beroepsgroepen die de algemene individuele preconceptionele zorg gaan aanbieden. Dit kan eventueel per regio bekeken worden. De commissie beveelt ver-

der een centrale regie aan voor monitoring, kwaliteitsborging en kennisinfrastructuur.

Conclusie

De zorg voor een kind begint al voor de zwangerschap. Preconceptiezorg biedt een mogelijkheid om op eenvoudige wijze vrouwen én mannen beter op een zwangerschap voor te bereiden. Hiermee is niet alleen de gezondheid van het toekomstige kind gebaat, maar zeker ook die van de toekomstige ouder(s) zelf. Het is derhalve aan te bevelen deze vorm van geprogrammeerde zorg aan te bieden aan alle mensen in Nederland die een kind willen krijgen.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Preconception care: a good beginning. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2007; publication no. 2007/19

Request for advice

Recent years have seen increasing attention focused on preconception care as a means of promoting the health of prospective parents and their children. It was this trend, together with the persistence of relatively high perinatal mortality in the Netherlands, that prompted the Minister of Health, Welfare and Sport to request that the Health Council produce an advisory report on preconception care.

The Minister asked the Council to review the current level of knowledge concerning preconception care. He also wished to know to what extent the available knowledge is already being applied, both in the Netherlands and elsewhere. A further question raised was which specific requirements a programme of preconception care would need to meet. Finally, the Minister asked the Health Council to investigate how one might reach the maximum possible number of parents-to-be, what professional groups and other bodies would need to be involved, and what ethical considerations arise in connection with preconception care.

In collaboration with the Dutch Cochrane Centre, a systematic review has been conducted of the scientific literature, using preconception care as the principal search term. This has generated a limited selection of topics on which sufficient literature with the highest level of evidence is available. In the light of the results, evidence-based recommendations have been made with regard to food, alcohol, tobacco and other recreational drugs, working conditions, illness and

medication. Also discussed are genetic factors and ethical and legal matters. Finally, the Committee that produced this advisory report outlines a programme of preconception care which it advises the Minister to introduce in the Netherlands.

One concept, many forms

The aim of preconception care is, first and foremost, to improve the health of mother and child. Any public health benefits and cost savings are important spin-offs.

Preconception care is defined in this advisory report as the entire raft of measures to promote the health of the mother-to-be and her child. If they are to be effective, these measures should preferably be undertaken prior to conception. Preconception care is therefore multidisciplinary, encompassing lifestyle (including food, drink, tobacco and other recreational drugs), working conditions, illness, medication and genetic factors.

Preconception care has various, complementary forms. Some are aimed at individual parents-to-be, while others may, for example, collectively target all women of child-bearing age.

Individual preconception care can either be of a general or specialist nature. One general measure is the so-called preconception consultation, whereby couples who would like to have a child have a discussion with a GP or midwife. After having identified and assessed the risk factors, he/she gives them a combination of advice that is aimed at changing behaviour (e.g. to stop smoking) and non-directive information aimed at promoting their freedom of choice (e.g. about genetic testing). If necessary, prospective parents can then also be referred for specialist preconception care. This applies to situations where there is an increased risk either of complications during the pregnancy or of an adverse pregnancy outcome.

Examples of collective measures in the field of preconception care are rubella vaccination, iodisation of salt, radiological protection and education campaigns on the use of folic acid.

Food, drink, tobacco and other recreational drugs

A healthy, varied diet is important for everyone, and therefore also for people who wish to have a child. A healthy diet is, to a large extent, also sufficient to meet a woman's needs during early pregnancy. However, certain nutrients are already particularly important before conception. It is, for example, important to

begin taking folic acid supplements (0.4 mg per day) at least four weeks before the planned conception in order to reduce the risk of having a child with a neural tube defect. Furthermore, the level of vitamin D in the body needs to be adequate. Vitamin D supplementation is recommended, especially for women with little exposure to sunlight or who have a very dark skin. Finally, women wishing to become pregnant are advised to refrain from eating liver products in order to avoid an excess of vitamin A.

Parents-to-be are best advised to abstain from all recreational drugs. Tobacco and alcohol have been shown to have adverse effects both on fertility and on the unborn child. The use of hallucinogenic drugs is also inadvisable.

Working conditions

Exposure to high concentrations of chemical agents is detrimental to the health of all people. This is, however, especially relevant to people who would like to have a child and to pregnant women, because of the possible adverse effects on the unborn child. There are indications that exposure to high concentrations of such compounds as pesticides, solvents and cytostatics is associated with an increased risk of miscarriage and congenital abnormalities. Thusfar no indications have been found suggesting adverse effects of preconception exposure to such physical factors as low dosages of ionising radiation and noise and to other factors such as shift work on pregnancy outcomes. Stress before conception, however, can be harmful. The Occupational Health and Safety Act (*Arbowet*) already includes maximum exposure levels for chemical and physical factors and rules governing shiftwork for pregnant women.

Compliance with the occupational health and safety regulations (protective clothing, extractor systems) should keep exposure to both chemicals and physical factors within safe limits.

Illness and medication

During every preconception consultation it should be investigated whether either of the future parents has – or is at risk of developing – an illness that might affect the pregnancy, or vice versa.

As far as infectious diseases are concerned, rubella ('German measles') vaccination status is particularly important. If necessary, booster vaccinations can be given prior to conception. Pre-existing sexually transmissible diseases must be treated prior to conception. In the case of HIV-seropositive individuals, it will be necessary to discuss medication policy.

It is important that women with diabetes should have their blood-sugar levels well under control in advance of conception. Tight glycaemic control has been shown to result in better pregnancy outcomes, in terms of fewer complications and fewer congenital abnormalities. In the case of epilepsy, it is important to switch to monotherapy (if possible) or, if the woman is episode-free, perhaps even to phase out medication completely. This reduces the risk of congenital abnormalities.

As far as the use of other medicines is concerned, it will be necessary to consider (on an individual basis and always under the supervision of a doctor or pharmacist) whether medication may possibly be harmful and, if this is the case, to adjust the dosage or, where possible, phase it out.

Other health related factors with an adverse effect on pregnancy outcomes are obesity, anorexia and a relatively high paternal or maternal age.

Genetic factors

Preconceptional genetic counselling will in the first instance require a proper personal and family history, followed – if necessary – by referral to a clinical genetics centre. The aim of preconception counselling here is to extend the range of options available to individuals with an unfavourable genetic background and to give them more time to consider carrier screening and/or antenatal screening or the consequences of opting for (or against) pregnancy.

The advisory report takes a closer look at carrier screening for cystic fibrosis and haemoglobinopathies, since these genetic disorders are relatively common among various population groups in the Netherlands. It would be advisable to carry out a study to further explore the desirability and efficiency of general carrier screening for these disorders.

Ethical and legal matters

Preconception care can contribute to two values which are especially relevant to (future) parents: firstly, the health and well being of the child and its mother and secondly, the freedom to have children. The broad character of this type of care raises a variety of ethical and legal issues. Some ethical and legal questions are difficult to answer at this stage. One such example is the conflict between the desire to provide people with the best possible information about lifestyle and health and their right “not to know” everything (e.g. about the possible presence of a genetic disorder). Preconception care programmes should therefore be regularly evaluated, taking these possible consequences into account, e.g. in conjunc-

tion with research into the health effects of preconception care. A number of recommendations are made with a view to ensuring the careful delivery of preconception care (e.g. adopting a phased approach to the provision of information and making a clear distinction between advice that is aimed at modifying behaviour in cases where risks can be influenced and non-directive information aimed at increasing reproductive autonomy where they cannot). As far as the legal aspects are concerned, it should be pointed out that the existing statutory framework set out in the WGBO [Medical Treatment Agreement Act], WBO [Population Screening Act] and WMO [Medical Research Involving Human Subjects Act] and in the provisions of the Constitution with regard to self-determination, privacy and public health is also fully applicable to preconception care.

Preconception care programme

Many of the scientific insights discussed in this advisory report are already also being communicated to prospective parents in the form of antenatal education. However, it would be better if most of the information were provided prior to conception, since this would offer greater health benefits.

The Health Council therefore advises the Minister to set up a centrally coordinated programme of preconception care, pointing out that this approach will reach the greatest number of parents-to-be. This strategy will also create the most favourable conditions for monitoring the effectiveness, efficiency and social consequence of this care programme. Furthermore, the various components of the programme (advice and interventions relating to food, drink, tobacco and other recreational drugs, working conditions, illness and the use of medicines and genetic aspects) should not be provided as separate elements but as an integrated healthcare concept.

A sound knowledge infrastructure is also crucially important. The Committee urges that preconception care should be enshrined in medical guidelines. It also believes that the professional groups concerned will require supplementary training and recommends that a proper database should be established and a communications strategy should be developed in order to provide information to the target group.

The organisation of preconception care will necessitate choices as to which professional groups are to deliver the general, individual preconception care. It may be possible to consider this question at regional level. Furthermore, the Committee recommends central governance with regard to monitoring, quality assurance and knowledge infrastructure.

Conclusion

Preconception care offers a simple means of improving the preparedness of women *and men* for pregnancy. This will benefit not only the health of the future child, but certainly also that of the prospective parent(s). It would therefore be advisable to offer this form of programmatic care to anybody in the Netherlands who wishes to have a child.

Inleiding

1.1 Adviesaanvraag

De afgelopen jaren is de belangstelling voor preconceptiezorg in ons land groeiende. Zo werd begin 2004 tijdens de Bilderberg Conferentie 'Preconceptiezorg voor ouders van straks' geconstateerd dat de voorlichting aan aanstaande ouders nog erg versnipperd en summier was. De minister van VWS uitte de wens met deskundigen in gesprek te gaan over de vraag hoe een optimale voorbereiding op zwangerschap eruit zou moeten zien. Daarnaast werd op 1 oktober 2004 de Stichting Preconceptiezorg Nederland* opgericht, die zich buigt over de vraag hoe paren met een kinderwens beter kunnen worden bereikt en voorgelicht. In de voorbereiding van deze oprichting kwam de Vereniging Samenwerkende Ouderen Patiëntenorganisaties (VSOP) met de suggestie om de Gezondheidsraad om advies te vragen over de implementatie van preconceptiezorg, en met name over die aspecten waarover nog wetenschappelijke en/of ethische controversen bestaan. Dit, in combinatie met de relatief hoog blijvende perinatale sterfte in ons land, vormde de aanleiding voor de minister van VWS om de Gezondheidsraad te verzoeken een advies uit te brengen over preconceptiezorg (bijlage A).

De zorg voor moeder en kind begint meestal als de vrouw tussen de acht en twaalf weken zwanger is. Dan gaat zij voor het eerst naar de verloskundige hulp-

* De Stichting Preconceptiezorg wordt gedragen door de VSOP, KNOV, NACG, NVOG, VKGN, GGD-Nederland en bestuurd door personen op voordracht van deze organisaties.

verlener (verloskundige, gynaecoloog of verloskundig actieve huisarts) en krijgen zij en haar partner informatie over leefwijze, ziekten en geneesmiddelengebruik. Ook wordt dan gesproken over eventuele genetische aandoeningen in de familie. Bij een mogelijk verhoogd risico op aangeboren afwijkingen en bij vrouwen ouder dan 35 jaar wordt prenatale diagnostiek aangeboden. Sinds 1 januari 2007 worden voorts alle zwangere vrouwen geïnformeerd over de mogelijkheid van prenatale screening op downsyndroom en neuralebuisdefecten en andere aangeboren, structurele afwijkingen door middel van respectievelijk de combinatietest (bloedonderzoek en een nekplooiemeting) tussen de negende en veertiende week van de zwangerschap en een echo rond de twintigste week van de zwangerschap. Deze prenatale screening valt, samen met de controles tijdens de zwangerschap, onder de prenatale zorg.

Veel aangeboren afwijkingen en zwangerschapscomplicaties ontstaan echter al voor of in de eerste weken van de zwangerschap. Enkele factoren die hierbij een rol spelen, zijn genetische aanleg, leefwijze en geneesmiddelengebruik. Als hieraan vóór de conceptie op een systematische, geïntegreerde wijze aandacht besteed wordt, kan men spreken van preconceptiezorg.

De minister gaf in zijn adviesaanvraag aan dat door verbetering en vervroeging van de voorlichting over risico's aanstaande ouders zijns inziens (meer) maatregelen zouden kunnen nemen die een goede zwangerschapsuitkomst zouden bevorderen. Hij maakte daarbij wel de aantekening dat toepassing van deze voorlichting draagvlak bij zowel de ouders als de betrokken beroepsgroepen vergt.

De minister verzocht de Gezondheidsraad hem een overzicht te geven van de stand van de wetenschap over de bevordering van de gezondheid van moeder en kind, middels zorg die al vóór de zwangerschap begint. Daarnaast vroeg hij de raad in hoeverre de beschikbare onderzoeksresultaten worden toegepast in de huidige praktijk in Nederland en in andere westerse landen, en aan welke eisen preconceptiezorg zou moeten voldoen. Tot slot vroeg de minister de raad hoe de meeste aanstaande ouders bereikt kunnen worden, welke beroepsgroepen en instanties daarbij betrokken zouden moeten worden, en welke ethische overwegingen spelen bij preconceptiezorg.

1.2 Werkwijze van de commissie

Voor de beantwoording van de vragen van de minister werd een commissie ingesteld, bestaande uit deskundigen uit de verschillende vakgebieden die met preconceptiezorg te maken hebben of krijgen (bijlage B). De commissie is elf maal bijeen geweest.

Voor de eerste selectie van onderwerpen heeft de commissie onder andere gebruik gemaakt van de *US Guide to Clinical Preventive Services* en de *Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care*.^{1,2} Vervolgens is in samenwerking met het Dutch Cochrane Centre systematisch gezocht naar literatuur over de effectiviteit van de verschillende vormen van preconceptiezorg, en over risicofactoren bij de vroege zwangerschap en embryonale en foetale groei. De volledige verantwoording van de systematische, *evidence based* werkwijze staat beschreven in bijlage C.

Waar mogelijk is de literatuur systematisch geanalyseerd en ingedeeld naar de mate van bewijskracht.⁴ Helaas is er op het gebied van preconceptiezorg (nog) weinig literatuur van het hoogste bewijsniveau voorhanden; het aantal systematische reviews op basis van meerdere kwalitatief goede gerandomiseerde klinische *trials* is beperkt. Het is om zowel ethische als praktische redenen moeilijk gerandomiseerd, vergelijkend klinisch onderzoek te doen in de preconceptionele setting. Ook is preconceptiezorg een nog relatief jong vakgebied, waardoor het aantal publicaties rond dit begrip beperkt is.

Omdat de nadruk van de adviesaanvraag op preconceptiezorg als (nieuw) zorgconcept lag, heeft de commissie gekozen voor een literatuurselectie op een hoog aggregatieniveau met preconceptiezorg als primaire zoekterm, waarbij zoveel mogelijk de studies met de hoogste bewijsniveaus werden gebruikt voor dit advies. De keuze voor het zoeken en selecteren van literatuur op deze manier heeft als nadeel dat hierdoor mogelijk literatuur gemist wordt over individuele risicofactoren en interventies die óók relevant zijn voor of in de eerste weken na de conceptie. Het zoeken op individuele risicofactoren leverde echter welhaast encyclopedische hoeveelheden literatuur op, die dan ook nog voornamelijk over de rol van deze factoren tijdens de zwangerschap bleken te gaan. De Clinical Committee van het Amerikaanse Select Panel on Preconception Care hoopt in het najaar van 2007 een *evidence based* document uit te brengen waarin op meer risicofactoren en aandoeningen wordt ingegaan. De Gezondheidsraadcommissie verwijst daarnaar vooruit voor aanvullende informatie over andere mogelijk relevante onderwerpen voor preconceptieadvisering (bijvoorbeeld hypertensie, harten- en vaatziekten, auto-immuunziekten, eetstoornissen, socio-economische status, fysieke beperkingen).

Voor de hoofdstukken over voeding, genotmiddelen, arbeidsomstandigheden, ziekten, geneesmiddelen en een aantal andere gezondheidgerelateerde factoren binnen het specifieke kader van de preconceptiezorg was voldoende literatuur te vinden voor een goed overzicht. Dat was niet zo voor de genetische factoren en erfelijkheidsvoorlichting in de preconceptiezorg. De commissie achtte dit onderwerp echter dermate belangrijk dat toch een hoofdstuk hierover in het advies is

opgenomen. In de voorbereiding van de adviesaanvraag werd bovendien besloten het onderwerp van de dragerschapcreening op cystic fibrosis en hemoglobi-nopathieën, dat op het werkprogramma van de Gezondheidsraad voor 2004 stond, in dit advies te bespreken. Dit onderwerp sluit ook aan bij de opmerking in de adviesaanvraag van de minister over het belang van bekendheid met drager-schap voor deze aandoeningen. Het advies is getoetst in de beraadsgroepen Genetica, Geneeskunde en Gezondheidsethiek en Gezondheidsrecht en in de Raad voor Gezondheidsonderzoek.

1.3 Indeling van het advies

In hoofdstuk 2 wordt de context geschetst waarin preconceptiezorg is ontstaan, gevolgd door een definiëring van dit begrip en de vormen waarin deze zorg kan worden aangeboden. Het hoofdstuk besluit met een opsomming van initiatieven op het gebied van de preconceptiezorg, zowel in Nederland als daarbuiten. In de hoofdstukken 3 tot en met 6 komen, op basis van de stand der wetenschap, verschillende groepen risicofactoren en de bijbehorende mogelijke interventies aan de orde, evenals de effectiviteit en doelmatigheid daarvan. De risicofactoren en interventies worden geclusterd in categorieën, gerangschikt in een volgorde van voornamelijk exogene (in principe beïnvloedbare) naar voornamelijk endogene (minder of niet beïnvloedbare) risicofactoren. Achtereenvolgens komen aan bod: voeding en genotmiddelen (hoofdstuk 3), arbeidsomstandigheden (hoofdstuk 4), ziekten, geneesmiddelen en andere gezondheidgerelateerde factoren (hoofdstuk 5) en genetische factoren (hoofdstuk 6). In de hoofdstukken 3 tot en met 6 formuleert de commissie inhoudelijke aanbevelingen. In hoofdstuk 7 worden de ethische en juridische aspecten besproken. In hoofdstuk 8 worden de randvoorwaarden, kwaliteitscriteria en keuzemomenten voor een programma voor pre-conceptiezorg beschreven, naast de belangrijkste punten uit de inhoudelijke aanbevelingen uit de eerdere hoofdstukken. Hoofdstuk 9 besluit dit advies met een samenvattend antwoord op de adviesaanvraag. Bij het komen tot aanbevelingen zijn er naast het wetenschappelijke bewijs vaak andere aspecten van belang: voorkeuren van consumenten en patiënten; beschikbaarheid van speciale expertise; organisatorische aspecten; maatschappelijke consequenties; kosten. De uiteindelijk geformuleerde aanbevelingen zijn het resultaat van het beschikbare wetenschappelijke bewijs in combinatie met deze overwegingen.

Preconceptiezorg: één concept, vele vormen

Niet elke zwangerschap leidt tot de geboorte van een gezond kind zonder beperkingen. Er kunnen aangeboren afwijkingen aan het licht komen, kinderen kunnen te licht zijn bij geboorte, en sommige sterven nog voor ze ter wereld komen of kort daarna. Om de kans op negatieve zwangerschapsuitkomsten te beperken, zijn allerlei initiatieven ontstaan. Het begon met prenatale zorg voor zwangere vrouwen en hun ongeboren kind. Inmiddels is er ook de zogenoemde preconceptiezorg die erop gericht is om paren die een kind willen krijgen onder zo gunstig mogelijke omstandigheden met een zwangerschap te laten beginnen.

Dit hoofdstuk geeft achtergrondinformatie over het vóórkomen van negatieve zwangerschapsuitkomsten zoals aangeboren afwijkingen, laag geboortegewicht en perinatale sterfte. Vervolgens definieert de commissie het concept preconceptiezorg en presenteert zij een denkraam waarin de verschillende vormen van preconceptiezorg gepositioneerd zijn. Het hoofdstuk sluit af met een beschouwing over de initiatieven die er in Nederland en in het buitenland op het gebied van de preconceptiezorg zijn ontstaan.

2.1 Prevalentie van negatieve zwangerschapsuitkomsten

2.1.1 Aangeboren afwijkingen

Het in februari 2006 uitgekomen TNO-rapport *Aangeboren afwijkingen in Nederland 1996-2004* laat zien dat in de bestudeerde periode niet opvallend meer

kinderen met afwijkingen op orgaanstelselniveau geboren werden.⁵ Het aantal neuralebuisdefecten is in dezelfde periode gedaald van 12,3 per 10 000 kinderen in 1997 naar 6,3 per 10 000 kinderen in 2004. Volgens de onderzoekers hangt deze daling waarschijnlijk samen met een toename in het gebruik van foliumzuur en met een verbeterde vroege prenatale diagnostiek. Op Europees niveau is ook een lichte daling van de prevalentie van neuralebuisdefecten te zien: van 10,1 in 1996 naar 9,7 in 2002.⁶ Een aantal andere afwijkingen zal in Nederland de komende jaren echter nauwellettend gevolgd worden, omdat daar mogelijk wel sprake is van een stijging. Het gaat om het downsyndroom en afwijkende lichamelijke kenmerken (uitwendige dysmorfie) zonder vastgestelde chromosomale afwijking. De TNO-studie rapporteert tot slot een significante positieve relatie tussen aangeboren afwijkingen bij het kind en de volgende factoren: leeftijd van de moeder, pariteit (het aantal kinderen dat een vrouw gebaard heeft), etniciteit, epilepsie of diabetes bij de moeder, miskramen in de anamnese, IVF/ICSI-behandeling en andere vruchtbaarheidsbehandelingen en meerlingen. Dus bijvoorbeeld: hoe ouder de moeder, hoe groter de kans op afwijkingen bij het kind. Een ander voorbeeld: moeders die voordat ze zwanger werden al een chronische aandoening zoals diabetes of epilepsie hadden, hebben een grotere kans op een kind met gezondheidsproblemen.

Uit cijfers van EUROCAT blijkt dat ook op Europees niveau een stijging waarneembaar is in de prevalentie van chromosomale afwijkingen: van 32,5 per 10 000 in 1996 naar 35,0 per 10 000 in 2002. Deze toename is niet te verklaren door betere opsporing. Mogelijk speelt de gestegen maternale leeftijd een rol.⁶

Het *March of Dimes Global Report on Birth Defects* uit 2006 noemt als vijf wereldwijd meest frequent voorkomende ernstige aangeboren afwijkingen: aangeboren hartafwijkingen, neuralebuisdefecten, de hemoglobinoopathiën sikkelcelanemie en thalassemie, downsyndroom en glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie.⁷ Samen maken deze afwijkingen een kwart uit van alle aangeboren afwijkingen met een genetische component. In Nederland liggen de verhoudingen overigens anders: cystic fibrosis komt hier vaker voor, en hemoglobinoopathiën en glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie juist minder.

Wereldwijd worden als belangrijkste niet-genetische oorzaken voor aangeboren afwijkingen gezien: alcoholgebruik; jodiumdeficiëntie; rode hond of syfilis tijdens de zwangerschap. De prevalentie van aangeboren afwijkingen is beduidend hoger in landen met een laag tot modaal inkomen dan in rijke landen met een bruto nationaal jaarinkomen van meer dan \$10 065 per capita.

2.1.2 Laag geboortegewicht

Een andere nadelige zwangerschapsuitkomst is laag geboortegewicht (< 2,5 kg). Kinderen met een laag geboortegewicht hebben een grotere kans op zuurstoftekort bij de geboorte, een te lage bloedsuikerspiegel (hypoglycaemie) vlak na de geboorte, een verhoogd overlijdensrisico en een verhoogd risico op ontwikkelingsstoornissen. In een review van de wereldwijde *evidence* wordt vermeld dat in de westerse landen een laag geboortegewicht voornamelijk veroorzaakt wordt door roken, een laag gewicht van de moeder en ondervoeding tijdens de zwangerschap.⁸ Het Unicef-rapport *Low birthweight – Country, regional and global estimates* uit 2004 laat zien dat Europa het werelddeel is met het laagste aantal pasgeborenen met een laag geboortegewicht: 6,4 procent van alle pasgeborenen.⁹ Voor Nederland lag dat percentage in 2004 iets hoger: 7,1 procent.³ Wereldwijd heeft 15,5 procent van de pasgeborenen een laag geboortegewicht.⁹

2.1.3 Perinatale sterfte

In 2003 werd gerapporteerd dat Nederland binnen de Europese Peristat-studie de laagste daling in het perinatale sterftcijfer had van de vijftien deelnemende EU-landen.¹⁰ Een overzicht van babysterfte (sterfte van levend geboren kinderen onder de 1 jaar oud) van US Health laat zien dat Nederland wereldwijd zijn koppositie als land met de op één na laagste babysterfte is kwijtgeraakt.¹¹ Wereldwijd is in de periode 1960-2003 de babysterfte gedaald, ook in Nederland (van 17,9 naar 4,8 per 1000 levend geboren kinderen). In landen als Hong Kong en Singapore is de sterfte echter verder gedaald dan in Nederland (naar 2,5 of minder per 1000).¹¹

Hoewel er grote verschillen bleken te bestaan tussen de landen in de manier waarop data werden verzameld, de uitgebreidheid en volledigheid van de data-verzameling en de definities van de data-items, constateerden Buitendijk en Nijhuis in hun bespreking van de Peristat-resultaten dat de gemaakte vergelijkingen relatief betrouwbaar zijn.¹² Zij voeren verschillende verklaringen aan voor de tamelijk hoge Nederlandse perinatale sterfte aan het begin van de eenentwintigste eeuw: de hoge maternale leeftijd, meer meerlingzwangerschappen (mede door de hogere maternale leeftijd), een groot aandeel allochtone zwangere vrouwen, relatief weinig prenatale diagnostiek en screening en een terughoudend interventiebeleid bij ernstige vroeggeboorte. Met name de invloed van maternale leeftijd en een behoudend klinisch beleid op perinatale sterfte wordt bevestigd in een regionale cohortstudie in de Zaanstreek.¹³ In een systematische review over

de etiologie en preventie van doodgeboorten werden naast maternale leeftijd ook obesitas voor de zwangerschap en een lage socio-economische status als meest prevalentie risicofactoren genoemd.¹⁴

In verschillende van bovengenoemde studies wordt preconceptionele zorg – advisering genoemd als een veelbelovende preventieve interventie om de prevalentie van aangeboren afwijkingen en doodgeboorte (verder) te doen dalen en de gezondheid van zwangere vrouwen te verbeteren.^{5,7-9,13,14}

2.2 Het concept preconceptionele zorg

Preconceptionele zorg strekt zich uit van ruim vóór, tot de eerste weken na de conceptie. Sommigen spreken daarom liever van periconceptionele zorg. Om te benadrukken dat deze zorg liefst vóór de conceptie begint, geeft de commissie in dit advies de voorkeur aan het gebruik van de term preconceptionele zorg.

Voor preconceptionele zorg zijn verschillende definities geformuleerd. De Weerd en Steegers definiëren in 2002 preconceptionele zorg als volgt: ‘Preconceptionele zorg omvat het geheel van maatregelen die men al vóór de conceptie kan nemen ter bevordering van de gezondheid van de (aanstaande) moeder en haar kind’.¹⁵ Deze definitie wordt ook gehanteerd in het leerboek *Klinische Genetica*.¹⁶ Het American College of Obstetricians and Gynecologists omschrijft in 2005 preconceptionele zorg als: ‘... *optimizing women's health and knowledge before planning and conceiving a pregnancy (...) to reduce the risk of adverse health effects for the woman, fetus, or neonate*’.¹⁷ In de literatuur staan ook andere omschrijvingen, zoals het actief voorbereiden van de zwangerschap teneinde een zo goed mogelijke omgeving aan te bieden aan de jongste embryonale cellen.¹⁸ In de MeSH Database van Pubmed is in 1992 als definitie van *preconception care* opgenomen: ‘*An organized and comprehensive program of health care that identifies and reduces a woman's reproductive risks before conception through risk assessment, health promotion, and interventions*’.¹⁹

De commissie heeft, mede op basis van bovenstaande definities, voor dit advies de volgende definitie geformuleerd:

Preconceptionele zorg is het geheel aan maatregelen ter bevordering van de gezondheid van de (aanstaande) moeder en het aanstaande kind die, willen ze effectief zijn, bij voorkeur vóór de conceptie moeten worden genomen.

De woorden ‘moeten’ en ‘bij voorkeur’ in de definitie van de commissie verdienen nadere uitleg. Met ‘moeten’ wordt niet bedoeld dat mensen met kinderwens (wettelijk) verplicht zijn of zouden moeten worden om deze maatregelen te

nemen of te accepteren, maar dat degenen die de maatregel willen nemen dat bij voorkeur pre- en/of periconceptioneel moeten doen. De voorkeur berust op de evidentie dat juist toepassing in deze periode van belang is voor het bereiken van een maximaal rendement of bijvoorbeeld maximale keuzevrijheid indien er meerdere handelingsopties zijn.

Maatregelen die in verband met de gezondheid van moeder en kind beter of net zo goed na de eerste weken van de zwangerschap genomen kunnen worden, zijn het domein van de prenatale zorg. Sommige maatregelen zijn niet alleen pre-conceptioneel, maar ook prenataal en soms ook postnataal nuttig. Een voorbeeld hiervan is het afzien van roken. Preconceptiezorg is zo gezien een onderdeel van de zorgketen voor (aanstaande) moeder en kind, en beoogt dat zij bij de overdracht naar de prenatale zorg in optimale conditie verkeren.

Bij het inventariseren van mogelijke risicofactoren dienen overigens beide aanstaande ouders te worden betrokken, omdat de gezondheid, leefwijze en genetische ‘bagage’ van beiden invloed hebben op de uitkomst: de gezondheid van het toekomstige kind en de moeder.

2.3 Denkraam voor preconceptiezorg

Preconceptiezorg kan in verschillende organisatievormen plaatsvinden: als algemene individuele preconceptiezorg, als specialistische individuele preconceptiezorg, en in de vorm van collectieve maatregelen (schema 1). Collectieve preconceptiemaatregelen en elementen van specialistische individuele preconceptiezorg (hoewel sporadisch aanwezig en onvoldoende georganiseerd) bestaan al langer; eigenlijk is alleen de algemene individuele preconceptiezorg geheel nieuw.

Individuele preconceptiezorg	Algemene individuele preconceptiezorg	Voor alle paren met kinderwens (bijv. individueel advies om te stoppen met roken, familieanamnese)
	Specialistische individuele preconceptiezorg	Voor: a) paren met kinderwens van wie reeds bekend is dat zij een grote kans hebben op negatieve zwangerschapsuitkomst ^a of b) paren die doorverwezen worden vanuit de algemene individuele preconceptiezorg na risicobepaling (bijv. ziekten in de familie, geneesmiddelengebruik, bijzondere arbeidsomstandigheden toekomstige moeder)
Collectieve maatregelen met consequenties op het terrein van de preconceptie		Voor: a) iedereen (bijv. stralingsbescherming) of b) alle paren met kinderwens (bijv. landelijke foliumzuurcampagnes)

^a NB: terugverwijzing nodig naar algemene individuele preconceptiezorg voor specialismen die geen algemene preconceptiezorg bieden (bijv. klinische genetica, interne geneeskunde)

Schema 1 Denkraam preconceptiezorg: gehanteerde termen en onderlinge positionering.

2.3.1 *Algemene individuele preconceptiezorg*

Deze hulpverlening door huisarts, verloskundige of jeugdgezondheidszorgmedewerker is toegankelijk voor alle paren met een kinderwens. Het gaat hier om algemene, op de toekomstige zwangerschap gerichte, voedings- en leefwijzeadviezen (foliumzuursuppletie, stoppen met roken en alcoholgebruik). Een ander onderdeel van deze algemene zorg is risicobepaling, omdat bij paren die een kind willen krijgen veelal tevoren niet bekend is of zij een verhoogd risico hebben en waaruit dit bestaat. Ook kan op het niveau van de algemene zorg desgewenst nader onderzoek in gang gezet worden, zoals het bepalen van de vitamine D status of van de titer van antistoffen tegen rodehond. De algemene zorg is laagdrempelig en veronderstelt een fijnmazig (landelijk) netwerk, zoals dat reeds voor verloskundige zorg, huisartsenzorg en jeugdgezondheidszorg aanwezig is.

2.3.2 *Specialistische individuele preconceptiezorg*

Bij een bekend of gevreesd hoog risico wordt een ouderpaar met kinderwens doorverwezen naar de specialist in de tweede en derde lijn. Voorbeelden zijn: consultatie van een gynaecoloog wegens een voorgaande zwangerschapscomplicatie, van een klinisch geneticus vanwege een erfelijkheidsvraag, van een diabetoloog vanwege diabetes mellitus bij een vrouw met een kinderwens of van een bedrijfsarts bij te hoge werkdruk of fysiek te zwaar werk. Hierbij is coördinatie van de verschillende consultaties door één professional van cruciaal belang. Als door ernstige pathologie bij de aanstaande moeder of een hoger risico op een nadelige zwangerschap uitkomst de zwangerschap en bevalling door een gynaecoloog begeleid moeten worden, zal de coördinatie van de genoemde consultaties bij voorkeur ook door de gynaecoloog plaatsvinden.

2.3.3 *Collectieve maatregelen*

Bij collectieve maatregelen wordt een groep mensen als geheel aangesproken en wordt de maatregel niet individueel bepaald. Het communiceren van deze maatregelen kan in zekere zin ongericht plaatsvinden, bijvoorbeeld via de media. Voorbeelden van collectieve maatregelen met effecten op het gebied van preconceptiezorg zijn: rubellavaccinatie, jodering van keukenzout, stralingsbescherming en voorlichtingscampagnes over het gebruik van foliumzuur. Een deel van deze maatregelen is van toepassing op alle vrouwen (en vaak ook mannen), ongeacht of ze al dan niet kinderen willen krijgen. Zij komen daarom in veel

gevallen ook ten goede aan paren met een ongeplande zwangerschap. Een aantal van deze maatregelen is ook niet primair met een preconceptioneel zorgoogmerk genomen, zoals de jodering van keukenzout, maar komt de gezondheid van moeder en kind wel ten goede.

2.3.4 *Een dubbele keten*

Uit het bovenstaande moge blijken dat preconceptiezorg bij uitstek een voorbeeld van dubbele ketenzorg is. Ten eerste sluiten de zorg in de ‘nulde’ (jeugdgezondheidszorg), eerste (algemene zorg door huisartsen, verloskundigen), tweede en derde lijn (gynaecologen, kinderartsen, klinisch genetici) op elkaar aan, vullen zij elkaar aan en staan zij met elkaar in verbinding. Daarnaast vormt preconceptiezorg het begin van de keten preconceptiezorg – prenatale zorg – kraamzorg – neonatale zorg en jeugdgezondheidszorg. Bij de uiteindelijke inrichting van de infrastructuur voor preconceptiezorg is dit beeld van dubbele ketenzorg cruciaal voor het welslagen van de implementatie ervan.

2.3.5 *Normatief kader*

Het doel van preconceptiezorg is eerst en vooral het behoud of de verbetering van de gezondheid van moeder en kind. Dit doel wordt nagestreefd met een combinatie van voorlichting die gericht is op gedragsverandering (bijvoorbeeld met betrekking tot leefwijze) en niet-directieve informatie ter bevordering van de reproductieve autonomie (bijvoorbeeld met betrekking tot erfelijkheidsonderzoek). Ook in termen van gezondheidswinst staat voor de commissie het belang van het individuele paar en het kind centraal. Eventuele gezondheidswinst op het niveau van de volksgezondheid en kostenbesparingen zijn belangrijke afgeleiden daarvan.

2.4 **Een korte geschiedenis van de preconceptiezorg**

Met de ontwikkeling van de moderne praktijk van obstetrie en gynaecologie in het begin van de vorige eeuw kwam de nadruk op de prenatale zorg te liggen, met betrekkelijk weinig aandacht voor de gezondheid en zorg vóór de conceptie. In de laatste dertig jaar is dit langzaam aan het veranderen.

De Jong-Potjer en Elsinga geven in hun proefschrift *Preconception counselling in general practice* uit 2006 in tabelvorm een overzicht van internationale en nationale preconceptiezorginitiatieven door de jaren heen.²⁰ Dit overzicht laat zien dat de moderne individuele preconceptiezorg in de tweedelijns gezondheids-

zorg is ontstaan. De oudste genoemde, Britse publicatie uit 1980 betrof een enkel preconceptieconsult door de gynaecoloog voor vrouwen met problemen met eerdere zwangerschappen of pogingen zwanger te worden.²¹ Geïntegreerde preconceptiezorg, dat wil zeggen preconceptiezorg met aandacht voor meerdere aspecten (voeding én geneesmiddelengebruik én genotmiddelen) is het eerst ontwikkeld en geëvalueerd voor vrouwen die voor hun zwangerschap al diabetes mellitus of epilepsie hadden.^{22,23} Duidelijk bleek dat preconceptiezorg de zwangerschapsuitkomsten sterk kan verbeteren.

Eind jaren zeventig en begin jaren tachtig van de vorige eeuw werden de eerste grote *trials* uitgevoerd naar de werkzaamheid van preconceptieel innemen van foliumzuur ter voorkoming van neuralebuisdefecten, zoals spina bifida. Dit gebeurde onder meer in Hongarije en het Verenigd Koninkrijk.^{24,25} In de jaren negentig was inmiddels duidelijk dat foliumzuur het aantal gevallen van spina bifida met tweederde kon verminderen en kregen vrouwen het advies om voor de (geplande) conceptie foliumzuur te nemen.²⁶

In Nederland ging in 1984 op instigatie van de VSOP een landelijke campagne van SIRE van start: 'Erfelijkheidsvoorlichting. Zorg dat U de weg weet'. De campagne bestond uit een landelijke advertentiecampaïne, een brochure *Wat je van erfelijkheid moet weten voordat je aan kinderen denkt* en informatie aan alle huisartsen. Deze campagne kreeg een grote respons en heeft ongetwijfeld bijgedragen aan de introductie van het concept van preconceptiezorg.

In de jaren negentig van de vorige eeuw werden in Nederland de eerste ervaringen opgedaan in een poliklinische setting, waarbij de preconceptiezorg werd gegeven door huisartsen of specialisten.^{27,28} De zorg was hierbij voornamelijk gericht op gynaecologische en genetische risicofactoren. Tegenwoordig zijn er meer vormen van preconceptiezorg en neemt de bewustwording rond en de vraag naar preconceptiezorg snel toe. Zo worden in diverse UMC's vanuit verschillende invalshoeken (gynaecologie, klinische genetica) preconceptieel consulten aangeboden. Het Erasmus MC en het Erfocentrum hebben samen de goed bezochte webapplicatie *Zwangerwijzer* ontwikkeld. In 2004 is de Stichting Preconceptiezorg in het leven geroepen met als doel het bevorderen van laagdrempelige preconceptieel consultatie in Nederland. Verloskundigen zien een duidelijke rol voor de beroepsgroep in de preconceptieadvisering. Ook buiten de gezondheidszorg en de patiëntenverenigingen wordt preconceptiezorg bepleit.²⁹⁻³⁵

In de volgende twee paragrafen komen verschillende van de hierboven aangestipte initiatieven wat gedetailleerder aan bod. Eerst die in Nederland, vervolgens die in het buitenland.

2.5 Nederlandse initiatieven op het gebied van de preconceptiezorg

De specialistische individuele preconceptiezorg in de tweede en derde lijn is de oudste vorm van individuele preconceptiezorg in Nederland. Verschillende specialismen zijn hier al geruime tijd mee bezig, bijvoorbeeld in de vorm van spreekuren bij de afdeling gynaecologie in verschillende universitair medische centra waaronder het Erasmus MC en het UMC St. Radboud.^{30,35} Van hieruit zijn de eerste initiatieven voor experimentele spreekuren voor geïntegreerde algemene individuele preconceptiezorg genomen.

In Nijmegen liet een studie in de periode 1996-2000 zien dat preconceptiezorg in de tweede lijn bijdroeg aan het minimaliseren van risicofactoren voor een minder gunstige zwangerschapsuitkomst bij vrouwen met een verhoogd risico daarop. De vrouwen uit het onderzoek waren voornamelijk door hun gynaecoloog of huisarts naar het preconceptiespreekuur verwezen vanwege een gecompliceerde obstetrische voorgeschiedenis, een chronische aandoening of vanwege een aangeboren afwijking bij een eerder kind. De preconceptiezorg bestond uit het geven van uitgebreide voorlichting en het behandelen van gediagnostiseerde (metabole) afwijkingen.²⁸

In de periode 1999-2005 is in Leiden een onderzoek verricht naar preconceptieadviesing in de huisartsenpraktijk.²⁰ Daaruit bleek dat bijna alle paren wel één risicofactor hebben waarvoor in de preconceptiefase persoonlijk advies nodig is. Het nut van een systematische, geïntegreerde aanpak van preconceptiezorg bleek uit het feit dat de kennis over risicofactoren en -gedrag beter was bij vrouwen die preconceptieadviesing hadden ontvangen. Voor het welslagen van preconceptiezorg stellen de onderzoekers dat toekomstige ouders én huisartsen zich bewuster moeten zijn van risicofactoren die vóór de zwangerschap al 'aangepakt' moeten worden. Daarnaast dienen vrouwen op tijd bereikt te worden en moet het programma voor de zorgverlener uitvoerbaar en acceptabel zijn.

Sinds de jaren negentig van de vorige eeuw zijn ook de eerste stappen gezet om tot een daadwerkelijke invoering van algemene individuele preconceptiezorg te komen. Zo hebben de afdelingen gynaecologie en klinische genetica van het Academisch Ziekenhuis Maastricht destijds een spreekuur voor algemene individuele preconceptiezorg opgezet.³⁶ In 2002 heeft het Erasmus MC vervolgens het initiatief genomen om samen met het Erfocentrum te komen tot de interactieve website *Zwangerwijzer*. Deze site is een zelftest op gezondheidsrisico's voor vrouwen en mannen met een kinderwens.²⁹ De testresultaten kunnen naar een zorgprofessional gemaild worden, ter voorbereiding van een preconceptiecon-

sult. Het Erfocentrum geeft daarnaast op zijn site preconceptie-informatie onder de titel *ZwangerStraks*, alwaar ook een link naar *Zwangerwijzer* is opgenomen.³⁷

In oktober 2004 werd de Stichting Preconceptiezorg opgericht met als doel het bevorderen van laagdrempelige preconceptionele consultatie in Nederland. De stichting wordt gedragen door de VSOP, KNOV, NACG, NVOG, VKGN, GGD-Nederland en wordt bestuurd door zes personen die daartoe door hun organisatie zijn voorgedragen.³⁰

De GGD Amsterdam heeft onlangs de vijfdelige *Groeigids* uitgebreid met een zesde deeltje *Kinderwens*, met daarin informatie voor de preconceptiefase.³⁸ Bij de ouder- en kindcentra van deze organisatie bestaat de mogelijkheid voor deelname aan een kinderwensspreekuur.

Voor de algemene individuele preconceptiezorg lopen hiernaast in de eerstelijnszorg inmiddels twee grote projecten. Op 1 oktober 2006 is een zesmaands project van de KNOV van start gegaan. Meer dan twintig verloskundigenpraktijken uit het hele land boden in deze periode gratis kinderwensspreekuren aan. De ervaringen van deze praktijken zullen worden gebruikt voor de landelijke invoering van het kinderwensspreekuur in verloskundigenpraktijken en voor verbetering van de ontwikkelde materialen. De resultaten van deze *pilot* zullen naar verwachting in het najaar van 2007 worden gepubliceerd.³²

In Rotterdam loopt sinds september 2006 een *pilot* voor preconceptiezorg, een initiatief van het Prenataal Centrum Rijnmond (samenwerkingsverband tussen de afdeling Verloskunde en Vrouwenziekten van het Erasmus MC en StarMDC, in Rotterdam-Noord).³⁹ Een voorlichtingscampagne verwijst de Rotterdamse paren met kindwens naar de website *Zwangerwijzer* (zie boven). De ingevulde vragenlijst wordt doorgemailed naar het Prenataal Centrum Rijnmond. Tevens kan daar een afspraak gemaakt worden voor een consult. De consulten worden gevoerd door getrainde verloskundigen op basis van vooraf vastgestelde, medisch inhoudelijke protocollen. Afhankelijk van aanwezige risicofactoren vindt verwijzing plaats naar betrokken deelspecialisten in de eerste, tweede of derde lijn.

Geconcludeerd kan worden dat in Nederland inmiddels een zekere verscheidenheid aan preconceptiezorgvormen bestaat. Vergelijkend onderzoek hiervan heeft nog niet plaatsgevonden, zodat niet duidelijk is of er verschillen in doelmatigheid zijn en zo ja welke en in welke mate. Verder is op internet een hele reeks ‘onofficiële’ zwangerschapssites te vinden. Op deze sites is soms ook preconceptie-informatie te vinden (bijv. kindjeopkomst.nl, babypret.net). De kwaliteit van de informatie op dit type sites is overigens niet altijd even hoog.

Dat er in Nederland draagvlak bestaat voor de invoering van preconceptiezorg blijkt uit een aantal recent verschenen standpunten van verschillende organisaties.

De Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV) stelde in 2005 dat door preconceptiezorg veel problemen in de foetale ontwikkeling en in de zwangerschap voorkomen kunnen worden.³³

De Organization for Sickle Cell Anemia Relief (OSCAR) en de Vereniging van Samenwerkende Ouder en Patiëntenverenigingen (VSOP) zien in preconceptiezorg een manier om toekomstige ouders in een vroeg stadium te kunnen informeren over erfelijke aandoeningen en handelingsopties.^{40,41}

Initiatieven in de Nederlandse preconceptiezorg zijn duidelijk in opmars. Er is echter nog het nodige te verbeteren. Door onder meer de grote variatie in initiatieven is er weinig zicht op het bereik en de (wetenschappelijke) kwaliteit ervan. Daarnaast is nog onduidelijk in hoeverre sprake is van een algemeen concept en van een goed georganiseerde zorgketen.

2.6 Grote verscheidenheid in buitenlandse preconceptiezorg

De buitenlandse preconceptiezorg overziend, valt de grote verscheidenheid op. Wat er aan preconceptiezorg wordt aangeboden, wordt door verschillende beroepsgroepen uitgevoerd (huisartsen, verpleegkundigen, gynaecologen). Daarnaast kan het per land verschillen welk onderdeel de nadruk krijgt (bijvoorbeeld foliumzuurcampagnes of stoppen met roken). Ook is preconceptiezorg eigenlijk nergens, op Hongarije na, geïntegreerd in een compleet programma. Hieronder wordt ingegaan op de initiatieven in verschillende landen.

In praktisch alle landen wordt geadviseerd om foliumzuur te slikken en zijn in medische richtlijnen aanbevelingen opgenomen voor preconceptionele informatievoorziening aan vrouwen met epilepsie en diabetes mellitus. Verder wordt in verschillende landen screening aangeboden op hemoglobinopathieën (afhankelijk van de prevalentie van die aandoening in het betreffende land of in een migrantengroep) en is genetische *counseling* voor de zwangerschap mogelijk bij familiale erfelijke aandoeningen. Dit alles maakt echter geen deel uit van een geïntegreerd zorgconcept dat actief wordt aangeboden aan paren in de vruchtbare leeftijd en/of aan paren met een kinderwens. Het zijn op zichzelf staande items.⁴²

In Hongarije is tussen 1984 en 1994 ervaring opgedaan met een programma voor preconceptiezorg, dat bestond uit *counseling*, medisch onderzoek en interventies. Het programma bleek effectief voor de introductie van periconceptionele foliumzuursuppletie en voor het verminderen van roken en alcoholgebruik. Het aantal aangeboren afwijkingen was in de groep vrouwen die preconceptiezorg

kregen beduidend lager dan verwacht: 20,6/1000 in plaats van 35/1000 pasgeborenen.⁴³ Inmiddels is het een landelijk zorgprogramma, waarin de preconceptiezorg gegeven wordt door daartoe geschoolde verpleegkundigen.

In het Verenigd Koninkrijk ondersteunt een particuliere organisatie ouders in spe en zorgprofessionals met informatie en scholing over de preconceptiefase.⁴⁴ Verder zijn in de jaren tachtig van de vorige eeuw twee preconceptieklinieken operationeel geweest, waarvan die in Glasgow nog actief is in de vorm van een *pre-pregnancy advice service*, ondergebracht in het Queen Mother's Hospital.^{42,45}

Wallonië kent het Office de la Naissance et de l'Enfance (ONE), een overheidsinstelling belast met de bescherming en bevordering van de gezondheid van vrouwen en kinderen. Vanwege het lage geboortecijfer en de prevalentie van aangeboren afwijkingen (2 tot 3 procent van alle levend geboren kinderen) heeft ONE onlangs een plan gelanceerd om de haalbaarheid te bepalen van een Waals programma voor preconceptiezorg. De bedoeling is dit te implementeren via prenatale zorg, kinder- en gynaecologische klinieken en huisartsen, in samenwerking met centra voor klinische genetica en *counseling*.^{46,47}

Ook de Verenigde Staten hebben (nog) geen geïntegreerd programma. De CDC hebben in april 2006 aanbevelingen uitgebracht voor het verbeteren van de preconceptionele gezondheid van vrouwen en is samen met 35 organisaties (verzekeraars, wetenschappelijke en beroepsorganisaties, maatschappelijke organisaties; the Select Panel on Preconception Care) een traject gestart om preconceptiezorg breed en als geïntegreerd programma op te zetten en te implementeren.⁴⁸ Daarbij wordt ook ruim aandacht besteed aan financiering, monitoring en onderzoek. De rol van de CDC daarin is coördinerend en faciliterend. Een belangrijk verschil tussen de benadering van de CDC en de commissie die het Nederlandse advies heeft voorbereid, is dat het CDC-advies vanuit een visie op *public health* is geschreven. Voor Nederland gaat de Gezondheidsraadcommissie in de eerste plaats uit van gezondheidswinst en handelingsopties voor individuen met kinderwens.

In Azië heeft Hong Kong de beste preconceptiezorgvoorzieningen, opgestart door de Family Planning Association of Hong Kong (FPAHK) in 1998. Deze *pre-pregnancy preparation service* (uitgevoerd in particuliere klinieken) integreert medische interventies, *counseling* en voorlichting voor paren met een kinderwens. Jaarlijks doen vier- tot vijfduizend mensen een beroep op deze dienst. Het programma is zelfvoorzienend met een tarief van ongeveer USD \$ 75 voor één consult en bloedonderzoek op onder andere HIV. Het lage tarief is mogelijk doordat de kosten voor het programma worden gedeeld met andere programma's van de FPAHK, gericht op seksualiteit en voortplanting.^{42,47}

China kende tot 2003 een verplicht gezondheidsonderzoek voordat paren konden trouwen. Daarbij werd gezondheidsvoorlichting gegeven en werd onder meer getest op HIV. In 2003 is de verplichting vervallen, waarop een drastische daling volgde van het aantal paren dat gebruik maakt van deze voorziening. In vervolg daarop is gekeken of en hoe preconceptiezorg beter geïmplementeerd kan worden. Hoewel Chinese vrouwen wel belangstelling hebben, strandt het initiatief op obstakels in het gezondheidszorgstelsel, gebrek aan coördinatie tussen de overheid en beroepsorganisaties en veel tegenstrijdige gezondheidsinformatie in de media.⁴²

Geconcludeerd kan worden dat preconceptiezorg in het buitenland op zeer uiteenlopende manieren ingevuld wordt. Bovendien is de belangstelling ervoor groeiende.

Voeding en genotmiddelen

In dit hoofdstuk komen allereerst voedingsstoffen aan de orde die van bijzonder belang zijn voor de gezondheid van vrouwen die zwanger willen worden. In de loop van 2007 en 2008 zal de Gezondheidsraad een aantal adviezen uitbrengen over het toevoegen van microvoedingsstoffen aan de voeding, waarin ook aandacht zal worden geschonken aan de plaats van microvoedingsstoffen in de fase voorafgaand aan de zwangerschap.

Een andersoortig risico dat verbonden is aan voeding, vormen infecties door het eten van mogelijk besmet voedsel (ongepasteuriseerde melk, rauwmelkse kaas, rauw of onvoldoende gaar vlees of vis). Voor de gevolgen van dergelijke infecties wordt verwezen naar hoofdstuk 5 over ziekten en geneesmiddelen. In hetzelfde hoofdstuk wordt ook aandacht geschonken aan de nadelige gevolgen van onder- en (ernstig) overgewicht voor het tot stand komen van de zwangerschap en voor het toekomstige kind.

In dit hoofdstuk worden verder nog genotmiddelen besproken die van invloed zijn op de uitkomst van een zwangerschap.

3.1 Voeding

3.1.1 Voeding in het algemeen

Het belang van goede voeding voor de algehele gezondheid van de mens staat sinds jaar en dag buiten kijf. Veel onderzoek is verricht naar een gezond voe-

dingspatroon.⁴⁹ De meest recente inzichten staan beschreven in de *Richtlijnen goede voeding*, die in december 2006 door de Gezondheidsraad zijn uitgebracht.⁵⁰ De resultaten van het steeds voortdurende onderzoek worden naar de praktijk vertaald door onder andere het Voedingscentrum.⁵¹

Zwangere en zogende vrouwen hebben een andere, vaak grotere, behoefte aan specifieke voedingsstoffen. Hier wordt in de Nederlandse voedingsnormen waar nodig reeds rekening mee gehouden.⁵²⁻⁵⁶ Specifieke aandacht voor vegetariërs en veganisten is bij de meeste voedingsnormen niet nodig. Bij de voedingsnormen gaat het om de behoefte aan voedingsstoffen en die wordt bij een gevarieerde voeding voor de meeste stoffen niet beïnvloed door de voedselkeuze.

Een uitzondering is de voedingsnorm voor eiwit. De aminozuursamenstelling van het voedingseiwit is bij veganisten en lacto-ovovegetariërs kwalitatief iets minder goed dan bij mensen die ook vlees of vis eten. In het algemeen is de eiwitbehoefte van lacto-ovovegetariërs, die wel zuivelproducten en eieren eten, daardoor 1,2 maal hoger en die van veganisten, die alleen plantaardig voedsel eten en 1,3 maal hoger dan de eiwitbehoefte van mensen die gemengde voeding eten.⁵⁴ Omdat de consumptie van eiwit in Nederland vrijwel altijd een stuk hoger ligt dan de voedingsnorm is er geen aanleiding om hier in de preconceptiezorg specifiek aandacht aan te besteden.

3.1.2 Vitamines

Foliumzuur (vitamine B₉)

De eerste link tussen een tekort aan foliumzuur en neuralebuisdefecten werd al in 1965 gelegd.⁵⁷ Imiddels staat deze relatie niet meer ter discussie. Een systematische review uit de Cochrane Collaboration constateerde op basis van gerandomiseerde klinische *trials* dat periconceptionele foliumzuursuppletie een sterk beschermend effect heeft tegen het optreden van neuralebuisdefecten.⁵⁸ Hierbij wordt een hoeveelheid van 0,4 mg per dag aangehouden. Op basis van deze systematische review en aanbevelingen van onder andere de CDC en het American College of Obstetricians and Gynaecologists constateert de CDC in *Recommendations to improve preconception health and health care – United States* uit april 2006 wederom dat is aangetoond dat dagelijkse inname van 0,4 mg foliumzuur (of vitaminesupplementen die deze hoeveelheid foliumzuur bevatten) het voorkomen van neuralebuisdefecten met tweederde kan verminderen.⁴⁸ Soortgelijke bevindingen komen ook naar voren uit een onderzoek uit 2004.⁵⁹

Sinds de vaststelling van het gunstige effect van foliumzuur op het voorkomen van neuralebuisdefecten zijn begin jaren negentig van de vorige eeuw

wereldwijd maatregelen genomen om het periconceptionele gebruik van foliumzuur door vrouwen met een actuele kinderwens te vergroten. Tien tot vijftien jaar later blijkt echter uit verschillende publicaties dat nog steeds te weinig vrouwen (op tijd) foliumzuur innemen, waardoor de verwachte afname in neuralebuisdefecten beperkt bleef. Zo laten een systematische review uit 2004 en een internationale retrospectieve cohortstudie uit 2005 zien dat in de eenentwintigste eeuw in veel landen minder dan de helft van de vrouwen met een actieve kinderwens foliumzuur inneemt. Wereldwijd bekeken zijn de aanbevelingen voor de inname van foliumzuur rond de conceptie niet gevolgd door de verwachte sterke afname van de geboorteprevalenties van neuralebuisdefecten.^{60,61} Voor Europa constateert het EUROCAT-netwerk dezelfde tendens: ondanks allerlei maatregelen om de inname van foliumzuur te stimuleren, slikt ook het grootste deel van de Europese vrouwen rond de conceptie geen foliumzuur, waardoor in de periode 1980-2000 het aantal kinderen met neuralebuisdefecten over heel Europa slechts licht is gedaald.^{6,62-64} In Nederland, waar circa 85 procent van de zwangerschappen wordt gepland, gebruikt slechts een derde van de vrouwen de aanbevolen hoeveelheid foliumzuur in de geadviseerde periode van minimaal vier weken voor de conceptie tot acht weken daarna.^{64,65} Hoewel de daling in het aantal neuralebuisdefecten in Nederland groter is dan op Europees of mondiaal niveau (van 12,3 per 10 000 kinderen in 1997 naar 6,3 per 10 000 kinderen in 2004 zou het aantal kinderen dat met neuralebuisdefecten wordt geboren nog sterker kunnen dalen als alle vrouwen die zwanger willen worden op tijd met foliumzuursuppletie beginnen.⁵

Een van de oorzaken wordt gezocht in de beperkte effectiviteit van massamediale campagnes. De Gezondheidsraad heeft in 2006 geconstateerd dat deze campagnes alleen effectief kunnen zijn als ze gecombineerd worden met andere doelgerichte activiteiten.²⁸⁴ De Weerd e.a. en Elsinga en De Jong toonden in 2002 en 2006 aan dat persoonlijke preconceptieadviesing, waaronder het advies tot periconceptioneel foliumzuurgebruik, wel effect sorteert.^{20,66}

Voedselverrijking kan een basis leggen onder de foliumzuurvoorziening van vrouwen die zwanger willen worden, maar kan niet voorzien in de volledige behoefte, omdat dan de inname in andere bevolkingsgroepen te hoog wordt. Daarom blijft ook bij voedselverrijking het suppletieadvies voor vrouwen die zwanger willen worden van kracht.^{67,68} In Nederland werd verrijking van voedingsmiddelen met foliumzuur in 2000 door de Gezondheidsraad afgeraden vanwege een mogelijke maskering van een tekort aan vitamine B₁₂. Daarbij werd de maximaal aanvaardbare dosis vastgesteld op 1 mg synthetisch foliumzuur per dag.⁶⁹ Overigens kan een adequate inname van foliumzuur niet voorkomen dat er toch nog kinderen met neuralebuisdefecten geboren zullen worden.

Voor deze commissie voert het te ver om in te gaan op alle voor- en nadelen van voedselverrijking met foliumzuur. Zij verwijst hiervoor naar het eind 2007 te verschijnen Gezondheidsraadadvies over dit onderwerp. Dit laat onverlet dat nu het advies luidt om foliumzuursuppletie actief en persoonlijk aan vrouwen met een kinderwens te adviseren tijdens preconceptieconsulten.

Vitamine A

Vitamine A of retinol behoort tot de groep van vetoplosbare vitamines en is onder andere van belang voor genexpressie, embryonale ontwikkeling, groei, zien en voortplanting. Vitamine A zit bijvoorbeeld in schaaldieren en lever, en wordt toegevoegd aan margarine en verschillende zuivelproducten. In westerse landen is voldoende vitamine A in het voedsel aanwezig om deficiëntiesymptomen te voorkomen. Te hoge inname van vitamine A door zwangere vrouwen is echter geassocieerd met aangeboren afwijkingen van het ongeboren kind. Over de kans op misvormingen door een teveel aan vitamine A werd één systematische review gevonden uit 1998.⁷⁰ Grote studies of meer recente reviews werden niet aangetroffen, behoudens een rapport van de Voedingsraad uit 1994.⁷¹ Uit de systematische review blijkt dat niet duidelijk is wat de teratogene drempelwaarde is van (te) hoge blootstelling aan vitamine A. Voor mensen is teratogeniteit gerapporteerd maar niet bevestigd van 10 000 IU/dag, wat overeenkomt met 3000 µg vitamine A per dag. Voor de zekerheid wordt vrouwen die zwanger willen worden echter geadviseerd de consumptie te beperken tot minder dan 3000 µg/dag. Ook de European Food Safety Agency (EFSA) adviseert vrouwen in de vruchtbare leeftijd minder dan 3000 µg/dag vitamine A te gebruiken.⁷² Medisch noodzakelijke inname van hogere doses dient onder het toezicht van een arts te gebeuren, bijvoorbeeld in het geval van behandeling van huidandoeningen met retinoïnezuur, een sterk teratogeen afgeleide van vitamine A. β-Caroteen (de natuurlijke vorm en metabolisch gezien de voorloper van vitamine A) gaf in geen van de gereviewde studies een teratogeen effect te zien. De Voedingsraad heeft in haar rapport uit 1989 de adequate inname (AI) voor de consumptie van vitamine A tijdens de zwangerschap op 1000 µg per dag gesteld.⁷¹ Meer recent heeft het Amerikaanse Institute of Medicine (IOM) de adequate inname voor zwangere vrouwen vastgesteld op 770 µg en voor vrouwen die borstvoeding geven op 900 µg per dag.⁷³ De Gezondheidsraad zal in een in 2008 te verschijnen advies nader ingaan op voedselverrijking met vitamine A.

In de huidige praktijk krijgen zwangere vrouwen het advies om geen leverproducten of schaaldieren te consumeren. De commissie adviseert deze raad ook te geven aan vrouwen die zwanger willen worden.

Vitamine C en E

In de wetenschappelijke literatuur zijn geen aanwijzingen gevonden voor het belang van specifieke preconceptionele aandacht voor de inname en niveaus van de vitamines C en E, anders dan als onderdeel van een normale, gezonde voeding. Omdat vitamine C en E de laatste tijd echter zeer in de belangstelling staan vanwege hun (vermeende) antioxidatieve effecten tijdens de zwangerschap, wordt hier toch melding gemaakte van een aantal systematische reviews over dat onderwerp.

Rumbold en Crowther onderzochten of vitamine C suppletie de kans verkleint dat er zwangerschapscomplicaties optreden, zoals bloedarmoede bij de moeder, groeibeperking van het kind in de baarmoeder en zwangerschapsvergiftiging (pre-eclampsie). In een systematische review toonden zij aan dat tot op heden het solide bewijs voor zo'n gunstige invloed ontbreekt. Vitamine C suppletie leek zelfs geassocieerd met een verhoogd risico op vroeggeboorte (RR 1,38, 95% CI 1,04-1,82, drie *trials*, 583 vrouwen).⁷⁴ Een tweede systematische review over het mogelijke preventieve effect van vitaminesuppletie op oxidatieve stress gaf aan dat te weinig bewijs voorhanden is om enige uitspraak over de effecten van vitamine E te kunnen doen.⁷⁵ Een systematische review over het effect van antioxidanten, waaronder vitamine C en E, op het ontstaan van zwangerschapsvergiftiging toonde aan dat antioxidanten de kans hierop verkleinen (RR 0,61, 95% CI 0,50-0,75, zeven *trials*, 6082 vrouwen) en het geboortegewicht gunstig beïnvloeden. Ook dit onderzoek liet echter een verhoogd risico op vroeggeboorte zien.^{74,76} De auteurs manen evenwel tot voorzichtigheid bij het interpreteren van de gegevens vanwege de overwegend matige kwaliteit van de bestaande studies. Een gerandomiseerde klinische *trial* uit 2006 onder 1877 zwangere vrouwen die nog niet eerder een kind hadden gebaard, bevestigde de resultaten van de systematische review over het gunstige effect van antioxidanten op het ontstaan van pre-eclampsie.^{76,77} In deze studie werd geen verhoogd risico op vroeggeboorte gevonden. Een tweede recente gerandomiseerde, placebo-gecontoleerde *trial* onder 2410 vrouwen liet geen gunstig effect zien op het voorkomen van zwangerschapsvergiftiging, en zelfs een ongunstig effect op het geboortegewicht.⁷⁸ De commissie concludeert dat extra vitamine C en E niet aanbevolen dient te worden.

Vitamine D

Vitamine D is vereist voor de calciumabsorptie in het lichaam. Via blootstelling van de huid aan zonlicht en door de voeding kan normaal gesproken in de

behoefte aan vitamine D worden voorzien. Om in de eigen calciumbehoefte en die van het kind te kunnen voorzien, heeft een zwangere vrouw extra vitamine D nodig. De Gezondheidsraad heeft in 2000 geadviseerd om de adequate inname van vitamine D voor zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven vast te stellen op 7,5 µg per dag, als de vrouw dagelijks buiten komt, met hoofd en handen in de zon, en op 10 µg per dag als dat niet het geval is. Deze waarden liggen 5 µg per dag hoger dan de waarden voor vrouwen die niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven.⁵³

Een recente Nederlandse retrospectieve studie heeft aangetoond dat de gemiddelde serumconcentratie van vitamine D bij niet-zwangere vrouwen met een niet-westerse achtergrond in Den Haag significant lager is dan bij westerse vrouwen (15,2-26,3 nmol/L versus 52,7 nmol/L, $p < 0,001$, 358 vrouwen).⁷⁹ Van een tekort (deficiëntie) wordt gesproken bij een concentratie lager dan 25 nmol/L. Bij meer dan 50 procent van de onderzochte vrouwen met een niet-westerse achtergrond werd een deficiëntie geconstateerd. Dit patroon wordt ook gevonden in een Amersfoortse studie onder zwangere vrouwen van niet-westerse afkomst en hun pasgeborenen.⁸⁰ Hetzelfde probleem doet zich voor in het Verenigd Koninkrijk.⁸¹ Veel van de al dan niet zwangere vrouwen met geconstateerde vitamine D deficiëntie hebben klachten zoals spierzwakte, vermoeidheid en pijn. Vitamine D deficiëntie bij baby's is geassocieerd met convulsies, rachitis en daarnaast mogelijk met spierzwakte, groeivertraging, vertraagde botrijping, fracturen en een afwijkende aanleg van tandglazuur.^{82,83} De auteurs van de Nederlandse studies pleiten – gezien de ernst van de resultaten – voor screening van zwangere vrouwen met een niet-westerse achtergrond op vitamine D deficiëntie.^{79,80} De eerste aanleg van organen, weefsels en botten waarvoor vitamine D belangrijk is, vindt al in het eerste trimester van de zwangerschap plaats. Een opsporing van vitamine D deficiëntie bij het eerste consult bij de verloskundige hulpverlener, nu meestal tussen de achtste en twaalfde week van de zwangerschap, komt daarom naar de mening van de commissie mogelijk te laat.

De commissie adviseert om bij met name vrouwen van niet-westerse afkomst (met een donkere huid of met weinig blootstelling aan de zon) aandacht te schenken aan de inname van vitamine D. De Gezondheidsraad heeft in 2000 de adequate inname van vitamine D bij afwezigheid van zonlicht (minder dan 15 minuten per dag in de buitenlucht met ten minste handen en gezicht) gesteld op 5 µg per dag voor volwassen mannen en niet zwangere vrouwen. Zoals hierboven al vermeld is de adequate inname voor zwangere vrouwen die niet in de zon komen 10 µg per dag.⁵³ Bij twijfel of de adequate inname wel wordt gehaald, kan eventueel de vitamine D status bepaald worden en zo nodig vitamine D suppletie

worden geadviseerd. Nader onderzoek moet uitwijzen welk suppletieniveau optimaal is.

3.1.3 Mineralen

Jodium

Jodium vormt een essentieel onderdeel van de schildklierhormonen. Jodiumgebrek kan kropziekte tot gevolg hebben, wat gekarakteriseerd wordt door een opgezette schildklier (resulterend in een dikke hals: de krop). Tijdens de (vroeg) zwangerschap zijn schildklierhormonen met name belangrijk voor de vorming van myeline in het centrale zenuwstelsel. Zeer ernstige jodiumdeficiëntie kan mentale retardatie bij het kind veroorzaken, eventueel in combinatie met achtergebleven groei, doofheid en spasme.⁷³

Jodiumdeficiëntie komt vooral voor in ontwikkelingslanden, maar ook in westerse landen wordt het nog wel gezien, zij het in minder ernstige vorm.⁸⁴ Onderzoek in het noordoosten van Engeland heeft bij 3.5 procent van de zwangere vrouwen een jodiumdeficiëntie aangetoond (uitscheiding van jodium in de urine $< 0.05 \mu\text{g}$ jodium/ mmol creatine). Bij ongeveer 40 procent van de zwangere vrouwen in dit onderzoek lag de uitscheiding van jodium in de urine op het grensvlak van deficiëntie ($0.05\text{-}0.10 \mu\text{g}$ jodium/ mmol creatine).⁸⁵ Het IOM heeft de adequate jodiuminname voor zwangere vrouwen op $220 \mu\text{g}$ per dag gesteld en voor vrouwen die borstvoeding geven op $290 \mu\text{g}$ per dag. De maximale jodiuminname is voor zowel zwangere als borstvoeding gevende vrouwen $1100 \mu\text{g}$ per dag.⁷³ Jodium is onder meer aanwezig in zeezout, gejodeerd zout en (sinds 1999) in het meeste brood en de meeste broodvervangers. In het in voorbereiding zijnde Gezondheidsraadadvies over jodium, in de reeks over voedselverrijking met microvoedingsstoffen, zal nader worden ingegaan op de jodiumvoorziening in Nederland, mede op basis van gegevens over de jodiumstatus van de Nederlandse bevolking en op mogelijke beleidsmaatregelen om de voorziening te waarborgen.

In afwachting van dat advies van de Gezondheidsraad, dat naar verwachting in de loop van 2008 zal verschijnen, is het van belang om vrouwen die een kind willen krijgen te wijzen op het belang van een gezonde, gevarieerde voeding.

Zink en magnesium

Twee systematische reviews over suppletie van zink of magnesium tijdens de zwangerschap toonden op basis van de beschikbare studies geen toegevoegd

gezondheidsbevorderend effect van suppletie aan.^{86,87} Een recente herziening van het review over zink liet een bescheiden beschermend effect zien van zinksuppletie op het voorkomen van miskramen. Omdat dit het enige gevonden effect was en de associatie met miskramen mogelijk meer met een slechte(re) voedingstoestand te maken had, adviseerden de auteurs geen zinksuppletie maar meer aandacht voor goede voeding in het algemeen.⁸⁸

IJzer

Over ijzersuppletie tijdens de zwangerschap werden geen systematische reviews gevonden. De gevonden *trials* geven aan dat de basis voor structurele ijzersuppletie bij alle zwangere vrouwen tijdens de zwangerschap onzeker is.⁸⁹⁻⁹¹ Suppletie op basis van tijdens de zwangerschap geconstateerde bloedarmoede (anemie) lijkt vooralsnog afdoende.

3.2 Genotmiddelen

3.2.1 Roken

Al in 1973 rapporteerde de Amerikaanse Surgeon General dat roken schadelijk was voor de gezondheid van moeder en kind. Roken blijkt gerelateerd aan foetale groeivertraging, resulterend in een laag geboortegewicht en babysterfte.⁹² Uit een overzicht van vijf meta-analyses van observationele studies blijken odds ratios voor deze risico's op te lopen van 1.58 voor placenta previa tot 1.77 voor buitenbaarmoederlijke (ectopische) zwangerschap.⁹³ Een systematische review uit 1997 liet bovendien een duidelijke relatie zien tussen passief roken en wiegendood (pooled odds ratio 2,08, 95% CI 1,83-2,38, 39 studies).⁹⁴ Een systematische review uit 2002 toonde daarnaast aan dat passief roken geassocieerd is met een lager geboortegewicht en vroeggeboorte.⁹⁵ Ook de Gezondheidsraad heeft dit gerapporteerd.⁹⁶ Een systematische review uit 2005 toonde dat roken een duidelijk negatief effect heeft op de succeskans van IVF.⁹⁷

Er werd echter ook een beschermend effect gemeld van roken: pre-eclampsie (verhoging van de bloeddruk in combinatie met eiwit in de urine) zou minder vaak voorkomen bij baby's van rokende moeders. De auteurs gaven wel aan dat dit effect biologisch gezien nog niet wordt begrepen en dat zij de negatieve effecten van roken zwaarder vonden wegen.⁹³ Ook zou een methodologisch probleem aan het geobserveerde effect ten grondslag kunnen liggen.

In de CBO-richtlijn *Behandeling van tabaksverslaving* staat dat roken tijdens de zwangerschap aanzienlijke risico's oplevert voor moeder en kind. Aan

rokende zwangere vrouwen moet daarom het dringende en duidelijke advies worden gegeven te stoppen met roken.⁹⁸ De ‘stoppen met roken’-interventies dienen bij voorkeur verder te gaan dan een kort ondersteunend advies. Aangezien het moeilijk is om te stoppen, dient dit advies voor de zwangerschap gegeven en opgevolgd te worden, mede omdat op dat moment (vóór de conceptie) nog medicamenteuze ondersteuning mogelijk is. De Weerd e.a. (2001) toonden aan dat een persoonlijke aanpak hierbij beduidend beter werkte dan alleen een algemeen advies om te stoppen met roken.⁹⁹ De begeleiding van preconceptieel stoppen met roken bleek bovendien kosteneffectief.¹⁰⁰ In een Cochrane systematische review werden 64 onderzoeken samengevat van verschillende interventies die gericht waren op het stoppen met roken door zwangere vrouwen.¹⁰¹ Interventie resulteerde in een significante afname van het roken (RR 0,94, 95% CI 0,93-0,95). Het stoppen met roken resulteerde in minder kinderen met een laag geboortegewicht (RR 0,81 95% CI 0,70-0,94) en minder vroeggeboorten (RR 0,84 95% CI 0,72-0,98).¹⁰¹

De commissie beveelt aan om zowel vrouwen die zwanger willen worden als hun partners voor de conceptie dringend en persoonlijk te adviseren te stoppen met roken en het stoppen zonnig te begeleiden.

3.2.2 Alcohol

Begin 2005 heeft de Gezondheidsraad *evidence based* advies uitgebracht over de risico's van alcoholgebruik bij conceptie, zwangerschap en borstvoeding.¹⁰² Daaruit blijkt dat het gebruik van alcohol voor de zwangerschap is geassocieerd met verminderde vruchtbaarheid van de vrouw. Gebruik voor de conceptie en in de vroege zwangerschap door de vrouw, en voor de conceptie ook door de man, werd gerelateerd aan een verhoogde kans op miskramen en foetale sterfte. De commissie concludeerde dat het niet mogelijk was voor alcoholgebruik door de man en /of de vrouw voor de conceptie een ondergrens vast te stellen, waarvan met zekerheid gezegd kon worden dat er geen effect op vruchtbaarheid en zwangerschap is. Alcoholgebruik tijdens de zwangerschap heeft onder meer gevolgen voor de ‘ademhalings’bewegingen en psychomotorische ontwikkeling van het kind en verhoogt het risico op miskramen, vroeggeboorte, laag geboortegewicht, foetaal alcoholyndroom en foetale sterfte. Sommige afwijkingen zouden al kunnen ontstaan bij een inname van geringe hoeveelheden, en er is een duidelijke dosis-effect relatie. De Gezondheidsraad heeft erop gewezen dat om ieder risico uit te sluiten geen alcohol zou moeten worden gebruikt.¹⁰²

Naar het effect van voorlichting op het alcoholgebruik van zware drinksters is verschillende malen onderzoek verricht. Algehele publieksvoorlichting blijkt

weinig invloed te hebben op vrouwen die tijdens de zwangerschap meer dan vijf à zes glazen per dag gebruiken.¹⁰³ In de Verenigde Staten bleek dat de alcoholinname van deze groep vrouwen slechts afneemt door intensieve voorlichting en begeleiding.^{104,105} Voorlichting heeft meer effect bij matige drinkers. Al langer is bekend dat in periodes met veel publiciteit over de effecten van alcohol op de foetus het percentage vrouwen dat drinkt tijdens en voorafgaand aan de zwangerschap afneemt.^{106,107} Ten slotte blijkt persoonlijke advisering effectiever als die aan beide aanstaande ouders wordt gegeven dan aan de moeder alleen.^{102,108}

In overeenstemming met het eerdere Gezondheidsraadadvies beveelt de commissie aan om aanstaande zwangere vrouwen en hun partners in een preconceptieconsult eerst neutraal geformuleerd goed te vragen of en zo ja hoeveel alcohol men gebruikt en indien van toepassing dit gebruik dringend en persoonlijk af te raden.¹⁰²

3.2.3 *Overige genotmiddelen*

Effecten van het gebruik van andere genotmiddelen dan alcohol en tabak op de conceptie, de zwangerschap en de foetus zijn sterk afhankelijk van het type middel dat gebruikt wordt. Over het gebruik van cannabis, cocaïne, opiaten en amfetaminen zijn voldoende gegevens verzameld om te concluderen dat deze genotmiddelen nadelige effecten hebben. Preconceptieel zijn om te beginnen de nadelige gevolgen voor de vruchtbaarheid relevant.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Maar ernstiger zijn de gevolgen van druggebruik tijdens de zwangerschap voor de gezondheid van het kind, zoals een verhoogde kans op overlijden, laag geboortegewicht, ontweningsverschijnselen na de geboorte en ontwikkelings- en concentratiestoornissen later.¹¹²⁻¹¹⁶ Van andere middelen zoals LSD en hallucinogene paddestoelen is minder bekend over de effecten op het ongeboren kind. Alle druggebruik is evenwel vaak geassocieerd met ernstige psychosociale problemen en verslaving.

De commissie meent dat voldoende bekend is om vrouwen en mannen die een kind willen krijgen het gebruik van alle geestverruimende genotmiddelen dringend te ontraden.

3.3 **Conclusies en aanbevelingen over voeding en genotmiddelen**

3.3.1 *Conclusies en aanbevelingen over voeding*

Een gezonde, gevarieerde voeding is belangrijk voor alle mensen, dus ook voor hen die een kind willen krijgen.

Van de besproken voedingsstoffen is alleen voor foliumzuur en jodium aangetoond dat een juiste spiegel al vóór de conceptie bereikt zou moeten zijn en gehandhaafd zou moeten worden. Voor vitamine D lijkt de commissie dat plausibel. Voor vitamine A geldt dat al vóór de conceptie rekening gehouden moet worden met een maximale inname.

De conclusies met betrekking tot de effecten van deze voedingsstoffen worden hieronder opgesomd:

Voedingsstoffen	Bewijskracht
Inname van 0,4 mg foliumzuur per dag, vanaf ten minste vier weken voor de beoogde conceptie tot acht weken daarna, vermindert het aantal gevallen van neuralebuisdefecten met tweederde. A1 ^{48,58}	Niveau 1
Foliumzuursuppletie heeft ook gunstige effecten op het voorkómen van andere aangeboren afwijkingen dan neuralebuisdefecten. B ⁵⁹	Niveau 3
De aanbevelingen tot het slikken van foliumzuur worden nog onvoldoende uitgedragen en opgevolgd. B ^{60,61}	Niveau 2
Vitamine A kan mogelijk misvormingen veroorzaken in doseringen hoger dan 3000 µg per dag. B ^{70,71}	Niveau 2
Vitamine D deficiëntie komt in Nederland bij meer dan de helft van de niet-westerse vrouwen voor. B ^{79,80}	Niveau 2
Vitamine D deficiëntie in het derde trimester van de zwangerschap is onder andere geassocieerd met convulsies en rachitis bij pasgeborenen. B ^{82,83}	Niveau 2

Op basis van bovenstaande conclusies beveelt de commissie aan om vrouwen met een kinderwens foliumzuursuppletie vanaf ten minste vier weken voor de beoogde conceptie tot acht weken erna te adviseren, evenals vitamine D suppletie voor vrouwen met een niet-westerse achtergrond met een donkere huid of als zij weinig blootgesteld worden aan zonlicht. Daarnaast dient het eten van met name leverproducten ontraden te worden, in verband met de gevaren van te veel vitamine A. Tot slot moet, in afwachting van het advies van de Gezondheidsraad, op het belang van een goede voeding worden gewezen teneinde voldoende jodium binnen te krijgen.

Voor ijzer geldt dat monitoring van hemoglobinewaarden tijdens de zwangerschap afdoende is. Voor magnesium en zink is niet aangetoond dat suppletie voor

of tijdens de zwangerschap noodzakelijk is. Specifiek preconceptieadvies is in deze gevallen niet nodig.

Aan de overige vitamines en mineralen hoeft in de preconceptieadviesing geen specifieke aandacht gegeven te worden, omdat ze – voor zover bekend – voor of in de eerste weken na de conceptie niet op een ander niveau hoeven te zijn in het lichaam van de moeder dan anders. Een advies over normale, gezonde en gevarieerde voeding is voor deze voedingsstoffen voldoende. Zie hiervoor de *Richtlijnen Goede Voeding* van de Gezondheidsraad. Om te bepalen of een toekomstig ouderpaar daadwerkelijk gezond eet kan een dieetanamnese helpen.

3.3.2 Conclusies en aanbevelingen over genotmiddelen

Genotmiddelen	Bewijskracht
Roken, actief dan wel passief, is geassocieerd met laag geboortegewicht en wiegedood. A1 ^{93,94}	Niveau 1
Om effect te sorteren, dienen adviezen om te stoppen met roken persoonlijk begeleid te worden. A1 ^{98,101}	Niveau 1
Begeleiding van preconceptioneel stoppen met roken is kosteneffectief. B ¹⁰⁰	Niveau 3
Alcoholgebruik voor de conceptie heeft nadelige gevolgen voor de vruchtbaarheid van vrouwen én mannen. A1 ¹⁰²	Niveau 1
Alcoholgebruik tijdens de zwangerschap is geassocieerd met het foetaal alcohol-syndroom, miskramen en foetale sterfte. A1 ¹⁰²	Niveau 1
Voorlichting over alcoholgebruik is het meest effectief bij matig gebruik en als die aan zowel man als vrouw wordt gegeven. B ^{105,108}	Niveau 2
Gebruik van cannabis en hard drugs voor de conceptie is geassocieerd met een verminderde vruchtbaarheid van mannen én vrouwen. B ¹⁰⁹⁻¹¹¹	Niveau 2
Druggebruik tijdens de zwangerschap is geassocieerd met verhoogde perinatale sterfte, laag geboortegewicht, ontwikkelingsstoornissen. B ¹¹²⁻¹¹⁶	Niveau 2

Op basis van bovenstaande conclusies meent de commissie dat in de preconceptiezorg dringend geadviseerd dient te worden roken en drugsgebruik al voor de conceptie te staken. Om alle ongewenste effecten van alcohol met zekerheid uit te sluiten, zou bovendien geen alcohol gebruikt moeten worden voor de conceptie.

Arbeidsomstandigheden

In dit hoofdstuk komen arbeidsomstandigheden aan de orde die een negatieve invloed kunnen hebben op het beloop en de uitkomst van de zwangerschap. De kritische periode valt voor veel van deze factoren periconceptioneel, dus zowel voor de bevruchting als in de eerste weken van de zwangerschap, wanneer veel vrouwen (nog) niet weten dat ze zwanger zijn.

Arbeidsomstandigheden die in verband worden gebracht met één of meer negatieve zwangerschapsuitkomsten – zoals miskraam, vroeggeboorte, laag geboortegewicht en aangeboren afwijkingen – kunnen worden onderverdeeld in chemische, fysische en algemene factoren. Voorbeelden van chemische factoren zijn organische oplosmiddelen en bestrijdingsmiddelen. Tot de fysische factoren horen bijvoorbeeld: warmte; koude; ioniserende straling; lawaai; trillingen. Algemene factoren zijn: fysieke belasting; stress; ploegendienst. In dit hoofdstuk komen al deze factoren aan de orde, vooraf gegaan door een korte bespreking van de arbowet. Infecties kunnen ook een arbeidsgerelateerde factor zijn met negatieve zwangerschapsuitkomsten. Deze worden besproken in hoofdstuk 5. De meeste literatuur over de invloed van arbeidsomstandigheden op zwangerschapsuitkomsten gaat over het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Deze kennis staat voor Nederland onder andere samengevat in het *Signaleringsrapport Beroepsziekten 2006*, uitgebracht door het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten.¹¹⁷ In het najaar van 2007 wordt bovendien de richtlijn *Zwangerschap en Werk* verwacht van de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfgeneeskunde. Minder is bekend over de invloed die arbeidsomstandighe-

den tijdens de periconceptieperiode (dus voor en in de eerste weken na de conceptie) hebben op de latere zwangerschapsuitkomst. De literatuur die hierover beschikbaar is, gaat voornamelijk over de eerste weken van de zwangerschap. Waar mogelijk wordt in dit hoofdstuk toch steeds een onderscheid gemaakt tussen invloeden voor de conceptie en invloeden tijdens de vroege zwangerschap.

Bij het formuleren van de aanbevelingen in dit hoofdstuk heeft de commissie het uitgangspunt gehanteerd dat het voor het nemen van maatregelen ter voorkoming van schade door arbeidsomstandigheden in de eerste weken van de zwangerschap veelal te laat is als men wacht tot de zwangerschap is vastgesteld. Veelal wordt dan ook geadviseerd om, indien maatregelen in de vroege zwangerschap nodig zijn, deze zekerheidshalve al voor de conceptie te nemen.

4.1 Arbeidsomstandighedenwet

Volgens de Arbeidsomstandighedenwet (arbowet) zijn werkgevers verplicht hun werknemers onder goede arbeidsomstandigheden te laten werken, zodat deze ideaal gesproken tijdens hun werkzame leven van ongeveer veertig jaar geen noemenswaardige schade oplopen door hun werk.¹¹⁸ Dit geldt in versterkte mate voor kinderwens en zwangerschap. Om zich op dit punt te laten adviseren, zijn de meeste werkgevers aangesloten bij een arbodienst, waar deskundigen hen van de nodige adviezen kunnen voorzien.

4.1.1 Bescherming van werknemers

Voor het nemen van beheersmaatregelen wordt in de arbowet de arbeidshygiënische strategie beschreven. Deze bestaat uit de volgende punten:

- 1 De voorkeur wordt gegeven aan het wegnemen of reduceren van de bron van het probleem (dus het vervangen van een gevaarlijke stof door een minder gevaarlijke of het toepassen van gesloten systemen).
- 2 Als dit niet mogelijk is of onvoldoende reductie van het risico oplevert, komen algemene afscherpende technische maatregelen in beeld (zoals afzui-
ging).
- 3 Vervolgens volgen collectieve, veelal organisatorische en/of procedurele maatregelen (zoals het plaatsen van medewerkers in een afgesloten ruimte van waaruit het proces te volgen is of het geven van tiladviezen)
- 4 Als dat niet lukt, worden persoonlijke beschermingsmiddelen gebruikt, zoals beschermende handschoenen of adembescherming.

Hierbij zorgt de werkgever ervoor dat de werknemers doeltreffend worden ingelicht over de te verrichten werkzaamheden en de daaraan verbonden risico's, alsmede over de maatregelen die erop gericht zijn deze risico's te voorkomen of te beperken. Een goede bron van informatie is de risicoinventarisatie en -evaluatie (RIE), die ieder bedrijf in principe heeft. Een RIE hoort actueel te zijn. Indien de informatie van de RIE verouderd, onduidelijk of onvolledig is, kan de hulp ingeroepen worden van een ter zake deskundige arboprofessional, die een onderzoek kan instellen. Wat betreft chemische agentia staat in de RIE of binnen het bedrijf stoffen worden gebruikt die voorkomen op de lijsten voor carcinogene, mutagene of voor de voortplanting toxische stoffen.¹¹⁹⁻¹²¹

4.1.2 *Bescherming van aanstaande ouders*

Het arbobesluit en de arboregeling (de uitwerking van de algemene regels uit de arbowet) stellen dat bij de begeleiding van paren met een kinderwens of zwangere vrouwen die op hun werk blootgesteld zijn aan chemische stoffen de volgende strategie aangehouden kan worden:

Ten eerste mag er rond de conceptie, tijdens de zwangerschap en in de borstvoedingsperiode geen blootstelling plaatsvinden aan stoffen die een direct genotoxisch werkingsmechanisme hebben. Dat zijn alle mutagene en een belangrijk deel van de carcinogene stoffen. Er kan voor deze stoffen namelijk geen veilig blootstellingsniveau worden vastgesteld.

Ten tweede: voor stoffen waarvan is vastgesteld dat ze schadelijk kunnen zijn voor het ongeboren kind of de zuigeling maar waarbij geen sprake is van een genotoxisch werkingsmechanisme, kan mogelijk wel een veilig blootstellingsniveau worden vastgesteld. Dit vereist echter een hoge mate van vakdeskundigheid die niet bij voorbaat bij elke arboprofessional aanwezig geacht mag worden. Als een veilig blootstellingsniveau toch niet kan worden vastgesteld, geldt het voorzorgprincipe: geen blootstelling.

Ten derde: indien bij het vaststellen van de wettelijke grenswaarde voor de betreffende stof rekening is gehouden met het reprotoxische effect, dan mag tijdens de zwangerschap en borstvoedingsperiode met deze stof worden gewerkt wanneer kan worden aangetoond dat de wettelijke grenswaarde niet wordt overschreden. Hierbij dient in aanmerking te worden genomen dat de wettelijke grenswaarde verouderd kan zijn. Een arboprofessional zou in elk geval ook de Gezondheidsraadadviezen over de betreffende stoffen zorgvuldig moeten raadplegen.

En ten vierde: als er over de mogelijke reprotoxische eigenschappen van een stof onvoldoende gegevens zijn en/of onduidelijkheid bestaat over de veiligheid

van het feitelijke blootstellingsniveau, waarbij ook de opname door de huid in de beschouwing wordt betrokken, dan dient het voorzorgprincipe te worden gehanteerd. Dit betekent dat het advies dan luidt: geen blootstelling.

4.1.3 *Bepaling van regels en de naleving ervan*

Met betrekking tot grenswaarden voor blootstelling was het tot 1 januari 2007 vooral de overheid die grenswaarden vaststelde. Nu is het bedrijfsleven in eerste instantie zelf verantwoordelijk voor het vaststellen van grenswaarden, waarbij opgemerkt moet worden dat alle grenswaarden op een voor de gezondheid veilig niveau vastgesteld moeten worden. Daarbij maakt het niet uit of de grenswaarde door het bedrijfsleven of door de overheid wordt vastgesteld. De overheid zal nog voor een beperkte groep stoffen de grenswaarden vaststellen. In totaal voor 170 stoffen, die opgenomen zijn in bijlage XIII van de arboregeling.

Ook voor de blootstelling aan fysische factoren geven het arbobesluit en de arboregeling richtlijnen en grenswaarden of procesnormen (als geen concrete grenswaarde is vast te stellen).¹²²

Hoewel bij goede naleving van de wet- en regelgeving risicoreductie ook voor paren met kinderwens afdoende zou zijn geregeld, blijkt de naleving in de praktijk nog wel eens tegen te vallen. Weliswaar is er bij grotere organisaties meestal voldoende aandacht voor de werkomstandigheden, maar in het midden- en kleinbedrijf en bij kleine zelfstandigen is arbozorg de laatste jaren vooral gericht op verzuimreductie (en met succes) en niet primair op goede arbeidsomstandigheden rond de conceptie. De aandacht voor arbeidsomstandigheden moet nieuw leven ingeblazen worden, vooral met betrekking tot zwangerschap. De arbeidsinspectie zou mogelijk expliciet kunnen controleren of zwangerschap in het arbobeleid van een bedrijf wordt meegenomen, met name in de RIE.

4.2 **Chemische factoren**

4.2.1 *Organische oplosmiddelen*

Het is al langere tijd bekend dat zwangere vrouwen die tijdens het eerste trimester van hun zwangerschap worden blootgesteld aan organische oplosmiddelen (zoals toluen, xyleen, trichloorethyleen) hiervan – samen met hun (ongeboren) kind – schade kunnen ondervinden. Een meta-analyse uit 1998 van *case control* en cohortstudies waarin vrouwen gedurende het eerste trimester van de zwangerschap waren blootgesteld aan oplosmiddelen gaf een odds ratio voor aangeboren afwijkingen (vijf studies; 7036 patiënten) van 1,64 (95% CI 1,16-2,30) en voor

miskramen (vijf studies, n=2899 patiënten) een odds ratio van 1,25 (95% CI 0,99-1,58).¹²³

Een *case-control* studie onder tweehonderd kinderen toonde een verhoogd risico aan op afwijkingen, wanneer de moeder tijdens de zwangerschap was blootgesteld aan oplosmiddelen. Bij een nadere analyse werd een verhoogd risico gevonden op afwijkingen bij blootstelling aan organische gechlloreerde alifatische oplosmiddelen (bijvoorbeeld tetrachlorethyleen: OR 4,40 (95% CI 1,41-16,15)).¹²⁴

Met betrekking tot de periode voor een eventuele conceptie liet een meta-analyse uit 2005 een associatie zien tussen blootstelling aan organische oplosmiddelen en het krijgen van een kind met een neuralebuisdefect, maar geen verhoogd risico op een miskraam.¹²⁵ Omdat de exacte relatie tussen blootstelling en effect nog niet bekend is, adviseren de auteurs voornamelijk, dat niet alleen vrouwen maar ook mannen met kinderwens hun blootstelling aan organische oplosmiddelen beter kunnen minimaliseren vanaf ten minste drie maanden voor de gewenste conceptiedatum. Deze termijn wordt door de auteurs gehanteerd omdat dat de rijpingstijd van spermatozoën is. Ook een Nederlandse studie uit 2006 liet een relatie zien tussen de blootstelling aan oplosmiddelen en aangeboren afwijkingen bij nakomelingen; schilders leken een hoger risico op aangeboren afwijkingen bij hun nakomelingen te hebben dan timmerlieden.¹²⁶ Uit onderzoek van het Solvent Team van het AMC te Amsterdam blijkt dat de blootstelling aan oplosmiddelen bij vrijetijdsbesteding of bij schilderwerk aan het eigen huis over het algemeen slechts een fractie bedraagt van de gemiddelde beroepsmatige blootstelling*.

Een probleem bij alle genoemde studies is de grote variatie aan oplosmiddelen, blootstellingsniveaus en effecten, waardoor het moeilijk is duidelijke conclusies te trekken, anders dan de conclusie dat er een relatie lijkt te zijn tussen preconceptionele blootstelling aan hoge concentraties organische oplosmiddelen en negatieve zwangerschapsuitkomsten. Rond het uitkomen van dit advies over conceptiezorg zal ook een openbaar conceptadvies over deze stoffen van de Gezondheidsraad verschijnen, getiteld *Occupational exposure to organic solvents: effects on human reproduction*. Daarin wordt nader ingegaan op verschillende groepen oplosmiddelen en hun effecten op de gezondheid van mensen, ook degenen met een kinderwens.

In afwachting van het genoemde advies, waarvan de definitieve versie naar verwachting begin 2008 zal verschijnen, adviseert de commissie om in het preconceptieconsult te vragen of de ouders in spe met organische oplosmiddelen

* Persoonlijke mededeling dr. T. Brand.

werken, en om zo nodig met hen de risico's te bespreken. In principe worden de risico's tot een minimum beperkt als de grenswaarden, gebaseerd op gezondheidskundige advieswaarden voor blootstelling zoals vastgelegd in het arbobe-sluit, worden aangehouden en de arbowet derhalve wordt nageleefd.

In het eerste preconceptieconsult kan ook gevraagd worden naar vrijetijdsbe-steding waarbij blootstelling aan organische oplosmiddelen aan de orde kan zijn.

4.2.2 *Narcosegassen*

Een meta-analyse uit 1997 wees uit dat vrouwen die tijdens hun (vroeg) zwan-gerschap beroepsmatig werden blootgesteld aan hoge doses narcosegassen een verhoogd risico hadden op een miskraam (OR 1,9; 95% CI 1,72-2,09).¹²⁷ Beroepsmatige blootstelling aan lachgas tijdens de (vroeg) zwangerschap werd al in 1994 in verband gebracht met een grotere kans op het krijgen van een kind met een laag geboortegewicht.¹²⁸ Over de blootstelling van mannen en mogelijke nadelige zwangerschapsuitkomsten werd geen literatuur gevonden.

De commissie beveelt aan de beroepsmatige blootstelling aan narcosegassen van vrouwen met een kindervens in een preconceptieconsult te bespreken. In principe worden de risico's tot een minimum beperkt indien men zich houdt aan de gezondheidskundige advieswaarden en de arbowet derhalve wordt nageleefd. De commissie verwijst hiervoor ook naar de eerdere adviezen die hierover door de Gezondheidsraad zijn uitgebracht.¹²⁹⁻¹³⁴

4.2.3 *Chemotherapeutica*

Artsen, verpleegkundigen, apothekers en apothekersassistenten kunnen tijdens hun werk worden blootgesteld aan chemotherapeutica. Veel van deze geneesmid-delen tegen kanker remmen de celdeling. Andere induceren geprogrammeerde celdood, remmen bepaalde enzymen of remmen de aanmaak van bloedvaten. Een groot deel van de chemotherapeutica is daarmee genotoxisch. Onderzocht werd in hoeverre werknemers schade ondervonden van de beroepsmatige pre-conceptionele blootstelling aan deze stoffen.

Saurel-Cubizolles en Job-Spira (1993) deden onderzoek naar de relatie tus-sen buitenbaarmoederlijke zwangerschap en blootstelling aan chemotherapeutica bij twee groepen vrouwelijke werknemers. Het betrof operatiekamerpersoneel, met zeer weinig blootstelling aan cytostatica, en verpleegkundigen van andere afdelingen, met een hogere blootstelling, in ziekenhuizen in Parijs.¹³⁵ In een logistisch regressiemodel vonden zij dat vrouwen die blootgesteld waren aan chemotherapeutica een hoger risico hadden op een buitenbaarmoederlijke zwan-

gerschap dan verpleegkundigen die daaraan niet waren blootgesteld (OR 10,0; 95% CI 2,1-56,2).

Valanis e.a. (1999) deden een *case-control* onderzoek naar de effecten van chemotherapeutica op zelfgerapporteerde miskramen en dood geboren kinderen bij verpleegkundigen en medewerkers in apotheken. Het betrof 7094 zwangerschappen bij 2976 werknemers.¹³⁶ Na correctie voor confounders bleek beroepsmatige blootstelling van de moeder aan chemotherapeutica tijdens de zwangerschap geassocieerd met een grotere kans op een miskraam (OR 1,5; 95% CI 1,2-1,8).

Er zijn duidelijke aanwijzingen dat (net) zwangere vrouwen die tijdens hun werk worden blootgesteld aan chemotherapeutica een grotere kans hebben op een miskraam of een dood geboren kind. De commissie beveelt aan blootstelling van vrouwen aan chemotherapeutica bij voorkeur preconceptioneel (vanaf het moment dat de vrouw zwanger wil worden) te vermijden, omdat ingrijpen als de zwangerschap is vastgesteld te laat is.

4.2.4 Bestrijdingsmiddelen

Verschillende Europese *case-control* studies hebben laten zien dat vrouwen die tijdens de eerste drie maanden van hun zwangerschap blootgesteld waren aan bestrijdingsmiddelen een verhoogde kans hadden op een kind met aangeboren afwijkingen, zoals een gespleten gehemelte of afwijkingen aan het centrale zenuwstelsel.¹³⁷⁻¹³⁹ Bovendien hebben twee *case-control* studies laten zien dat ook preconceptionele blootstelling van de vader leidde tot een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen en foetale sterfte.^{140,141}

De commissie meent dat mannen die een kind hopen te verwekken al ruim voor de gewenste conceptie hun blootstelling aan bestrijdingsmiddelen zouden moeten minimaliseren. 'Ruim' wil zeggen: (gezien de rijpingstijd van zaadcellen) vanaf ten minste drie maanden voor de gewenste conceptie. Ook beveelt de commissie aan om te vermijden dat vrouwen die zwanger willen worden, blootgesteld worden aan hoge concentraties bestrijdingsmiddelen. Ingrijpen als de zwangerschap is vastgesteld, is naar de mening van de commissie te laat.

4.2.5 Metalen

Er is weinig recente literatuur beschikbaar over de effecten van blootstelling aan metalen voor of tijdens de zwangerschap. Niettemin staat een aantal metalen en zouten op de *Niet-limitatieve lijst van voor de voorplanting giftige stoffen*. Daarbij zijn lood en methyalkwikverbindingen het meest schadelijk voor het ongebo-

ren kind. Als ook schadelijk – zij het iets minder – worden op de lijst vermeld: cadmiumzouten, chroom(VI) en enkele verbindingen daarvan, metallisch kwik en nikkelzouten. Tot slot wordt cadmium als mogelijk schadelijk voor het ongeboren kind vermeld.^{121,145}

Blootstelling van aanstaande vaders (en moeders) aan lasdampen van roestvrij staal lijkt schadelijk te zijn vanwege het kankerverwekkende zeswaardige chroom dat daarbij vrijkomt. De literatuur hierover is tot op heden echter niet eenduidig. Hiervoor zijn diverse verklaringen genoemd, zoals volledigheid van de registraties en verschillen tussen onderzochte populaties.¹⁴²⁻¹⁴⁴

De commissie beveelt aan om blootstelling aan metalen die voorkomen op de genoemde niet-limitatieve lijst van voor de voortplanting giftige stoffen preconceptioneel te vermijden. Daarnaast dient zekerheidshalve ook beroepsmatige blootstelling (van mannen en vrouwen) aan lasdampen bij voorkeur preconceptioneel (vanaf het moment dat de vrouw zwanger wil worden) te vermijden, omdat ingrijpen als de zwangerschap is vastgesteld te laat is. Naleving van de arbowet zal in het algemeen de risico's tot een minimum beperken.

4.3 Fysische en algemene factoren

4.3.1 Straling, lawaai, temperatuur, trillingen

Fysische factoren die wellicht invloed hebben op het beloop en de uitkomst van een zwangerschap zijn straling, lawaai, temperatuur, trillingen. Er is weinig of geen literatuur gevonden over de invloed van een beperkte (preconceptionele) blootstelling aan fysische factoren op zwangerschapsuitkomsten. Dit wil niet zeggen dat er geen negatieve effecten kunnen zijn. Van hoge doses ioniserende straling is bijvoorbeeld bekend dat ze schadelijk zijn gedurende de hele zwangerschap. Van lage doses is dit niet aangetoond, maar het zou goed kunnen zijn dat die effecten pas na verloop van tijd optreden. Gezien de methodologische tekortkomingen in de beschikbare studies op dit gebied, is toekomstig goed opgezet onderzoek naar de relatie tussen dergelijke preconceptionele fysische arbeidsomstandigheden en zwangerschapsuitkomsten van belang om een duidelijk beeld te scheppen. Omdat in een aantal studies wel degelijk een invloed van blootstelling tijdens de zwangerschap aan straling, lawaai, temperatuur en trillingen op zwangerschapsuitkomst wordt geconstateerd, is het belangrijk om preventief te werk te gaan.¹⁴⁶⁻¹⁴⁹ In het arbobesluit worden daarom verschillende voorschriften vermeld.¹⁵⁰ Een zwangere werkneemster mag gedurende haar zwangerschap:

- niet aan meer dan 1 mSv straling blootstaan bovenop de altijd aanwezige achtergrondstraling

- niet aan meer lawaai worden blootgesteld dan 80dB gedurende maximaal acht uur per dag
- niet worden blootgesteld aan trillingen met een versnelling boven de 0,25 m/s² gedurende acht uur.

Voor mannen gelden de normale arbonormen.

4.3.2 Stress

In de literatuur zijn aanwijzingen gevonden dat zwangere vrouwen die een hoge psychische belasting ervaren een grotere kans hebben op een miskraam (OR 2,27, 95% CI 0,97-5,27).¹⁵¹

Oths e.a. (2001) vonden dat baby's van wie de moeder veel stress had ervaren in het eerste trimester van de zwangerschap, gemiddeld 190 gram lichter waren bij de geboorte dan kinderen van wie de moeder deze stress niet had ervaren.¹⁵² Dergelijke effecten op het geboortegewicht blijken ook uit de eerste resultaten van de Amsterdam Born Children and their Development (ABCD)-studie: de combinatie van hoge werkdruk, weinig regelmogelijkheden en een lange werkweek (van 32 of meer uren per week) tijdens het eerste trimester van de zwangerschap blijkt gerelateerd te zijn aan een verlaging van het geboortegewicht van ongeveer 150 gram.¹⁵³

4.3.3 Ploegdienst, nachtdienst en fysiek belastend werk

Zwangere vrouwen die in ploegdienst werken, nachtdiensten doen of anderszins fysiek belastend werk hebben, hebben meer risico op vroeggeboorte (RR 1,25).^{146,154,155} Er is geen duidelijke grens bekend vanaf welk moment in de zwangerschap de nadelige effecten van het werken in ploegdienst of nachtdienst gelden. Uit het onderzoek van Croteau blijkt dat aanpassing voor de vierentwintigste week van de zwangerschap de nadelige invloed grotendeels laat verdwijnen.¹⁵⁵ In Nederland mag een zwangere vrouw vanaf de twintigste week van haar zwangerschap geen diensten meer doen tussen 23.00 en 7.00 uur. De negatieve zwangerschapsuitkomsten van fysiek belastend werk zijn te voorkomen door zwangere vrouwen tijdens het tweede en derde trimester van hun zwangerschap fysiek minder te belasten.¹⁵⁴

Voor eventuele nadelige effecten van deze factoren voor de bevruchting of in de vroege zwangerschap zijn met de uitgevoerde literatuursearch geen aanwijzingen gevonden.

4.4 Conclusies en aanbevelingen over arbeidsomstandigheden

4.4.1 Conclusies en aanbevelingen chemische factoren

Chemische factoren	Bewijskracht
Beroepsmatige blootstelling van vrouwen én mannen aan hoge concentraties organische oplosmiddelen voor de bevruchting en voor vrouwen in de vroege zwangerschap leidt tot een verhoogde kans op miskramen of aangeboren afwijkingen bij het kind. B ¹²³⁻¹²⁶	Niveau 2
Beroepsmatige blootstelling aan narcosegassen tijdens de vroege zwangerschap geeft een grotere kans op miskramen. B ¹²⁷	Niveau 2
Er zijn duidelijke aanwijzingen dat vrouwen die in de vroege zwangerschap tijdens hun werk zijn blootgesteld aan chemotherapeutica een grotere kans hebben op een miskraam of een dood geboren kind. B ^{135,136}	Niveau 2
Vrouwen die beroepsmatig zijn blootgesteld aan bestrijdingmiddelen in hun vroege zwangerschap hebben een hoger risico op een kind met afwijkingen aan het zenuwstelsel of een schizis. B ¹³⁷⁻¹³⁹	Niveau 2
Blootstelling van de vader aan pesticiden rond de conceptie verhoogt het risico op foetale sterfte door aangeboren afwijkingen. B ¹⁴¹	Niveau 3
Lood, methylkwikverbindingen, cadmiumzouten, chroom(VI) en enkele verbindingen daarvan, metallisch kwik en nikkelzouten zijn schadelijk voor het ongeboren kind. Cadmium is mogelijk schadelijk voor het ongeboren kind. A ^{145,121}	Niveau 1
Blootstelling van de toekomstige ouders aan lasdampen van roestvrij staal rond de conceptie lijkt extra risico op een miskraam te veroorzaken. B ¹⁴²⁻¹⁴⁴	Niveau 2

4.4.2 Conclusies en aanbevelingen fysische en algemene factoren

Stress	Bewijskracht
Werkstress in het eerste trimester van de zwangerschap wordt in verband gebracht met een grotere kans op een miskraam en een lager geboortegewicht. B ^{152,153} C ¹⁵¹	Niveau 2

Er is geen *evidence* gevonden dat aanleiding geeft tot preconceptionele maatregelen ten aanzien van straling, lawaai, temperatuur en trillingen, anders dan de al bestaande regels voor veilig werken. De commissie beveelt daarom aan, in afwachting van de resultaten van nader onderzoek, de normen in het arbobesluit

te volgen voor de vroege zwangerschap en deze aan te houden zodra de zwangerschap is vastgesteld. Voor mannen kunnen vooralsnog de bestaande arbonormen worden aangehouden.

De commissie concludeert dat op basis van de gevonden *evidence* ploegendienst en nachtwerk preconceptioneel vooralsnog niet ontraden hoeven worden. Opvolging van de in het arbobesluit en de arboregeling vastgestelde normen voor zwangere vrouwen is vooralsnog afdoende. Wel beveelt de commissie aan om stress al voor de conceptie te beperken.

Ziekten, geneesmiddelen en overige gezondheidgerelateerde factoren

In dit hoofdstuk worden ziekten en geneesmiddelen besproken waarover in de wetenschappelijke literatuur* een specifiek advies aan aanstaande ouders gegeven wordt. Dit kan zijn vanwege mogelijke nadelige effecten van de zwangerschap op de aandoening, of juist van de aandoening op de gezondheid van de toekomstige moeder en/of haar kind.

In hoofdstuk 1 is al aangegeven dat voor dit advies is gezocht op literatuur van het hoogste niveau van bewijskracht, met preconceptiezorg als beperkende zoekterm. Dit heeft ertoe geleid dat niet alle aandoeningen die in preconceptieconsulten aandacht verdienen in dit hoofdstuk zijn opgenomen. Voorop staat dat een bestaande (chronische) aandoening altijd in een eerstelijns preconceptieconsult besproken moet worden en dat zonodig verwezen moet worden naar de tweede lijn. Bij de ontwikkeling van preconceptiezorg zal door onderzoek verder duidelijk worden welke aandoeningen al voor de conceptie aandacht verdienen en welke net zo goed of beter in de prenatale zorg gevolgd kunnen worden.

* In hoofdstuk 1 en bijlage C staat de precieze werkwijze beschreven.

5.1 Ziekten

5.1.1 Infectieziekten

De systematische literatuursearch zoals die voor dit advies is uitgevoerd, leverde weinig literatuur op over infectieziekten tijdens de preconceptiefase. Voor voedsel- en huisdiergerelateerde infectieziekten is daarom gebruik gemaakt van de informatie van het Voedingscentrum. Voor aandoeningen in het rijksvaccinatieprogramma is gebruik gemaakt van de website *Rijksvaccinatieprogramma* van het RIVM en het Gezondheidsraadadvies *Toekomst van het rijksvaccinatieprogramma*.^{156,157}

Overdracht via voedsel of (huis)dier

Zwangere vrouwen worden bij hun eerste bezoek aan de verloskundige en via een grote diversiteit aan folders en websites gewezen op de gevaren van infectieziekten die men kan oplopen via voedsel of huisdieren. Op de website van het Voedingscentrum worden verschillende micro-organismen die in besmet voedsel kunnen voorkomen genoemd, zoals *Salmonella*, *Campylobacter*, *Listeria*. In alle gevallen geldt dat de bederfelijke, besmette, voedingsmiddelen gekoeld en zo kort mogelijk bewaard dienen te worden. Eieren en vlees moeten voldoende verhit en volledig gegaard worden (bij bijvoorbeeld een barbecue bestaat groter risico op niet voldoende gaar vlees). Vooral kip is in dit opzicht berucht. Melk dient eerst gepasteuriseerd of gesteriliseerd (gekookt) te zijn.⁵¹ Met betrekking tot het contact met (huis)dieren worden twee parasieten genoemd: *Echinococcus multicularis* en *Toxoplasma gondii*. Gezien de ernst van de corresponderende ziekten is het raadzaam voorzichtig te zijn met het eten van wilde bosvruchten, paddestoelen en valfruit (appels, peren, pruimen), met het eten van rauw vlees, het verschonen van kattenbakken en met tuinieren.

De commissie adviseert deze informatie al in een preconceptieconsult aan het aanstaande ouderpaar te geven en te bespreken, zodat mogelijke besmettingen in de vroege zwangerschap voorkomen kunnen worden.

Seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA)

Indien bekend is dat de aanstaande moeder en/of vader met een SOA geïnfecteerd is/zijn, is het van belang om vóór een eventuele zwangerschap maatregelen

te nemen om besmetting van het kind en complicaties bij de aanstaande moeder te voorkomen.^{37,158}

HIV, chlamydia, gonorrhoe, herpes-genitalis, syfilis en hepatitis B kunnen op het kind worden overgebracht tijdens de geboorte indien de moeder geïnfecteerd is. HIV, syfilis en hepatitis B kunnen ook al tijdens de zwangerschap worden overgedragen. Om die reden wordt op dit moment tijdens de zwangerschap altijd gecontroleerd op syfilis en hepatitis B. Als deze SOA op tijd ontdekt worden, kan voorkomen worden dat de baby besmet raakt. Dit kan door medicamenteuze behandeling of door maatregelen te nemen tijdens en vlak na de geboorte (keizersnede, vaccinatie van de pasgeborene). Diagnostisch onderzoek op de aanwezigheid van voornoemde aandoeningen vóór de zwangerschap heeft duidelijk voordelen, omdat de aandoening dan behandeld en genezen kan worden, of eerder nagedacht kan worden over de consequenties van de aandoening voor een zwangerschap en andersom.

Transmissie van HIV van moeder naar kind kan overigens niet alleen tijdens de zwangerschap of de bevalling plaatsvinden, maar ook na de geboorte via de moedermelk. In de richtlijn antiretrovirale behandeling van de Nederlandse Vereniging voor AIDS Behandelaren wordt aangegeven dat in het kader van de preventie van verticale HIV-transmissie sinds 1 januari 2004 alle zwangere vrouwen in Nederland getest worden op HIV-dragerschap.¹⁵⁹ Ook hier is het echter beter vóór een eventuele zwangerschap te weten of een vrouw HIV positief is. Zonder interventie varieert de HIV-transmissie van moeder naar kind tussen 15 en 40 procent. Door toepassing van antiretrovirale therapie, al of niet gecombineerd met een electieve keizersnede, het vermijden van invasieve procedures tijdens de zwangerschap en de bevalling, en het afzien van het geven van borstvoeding, kan de overdracht van HIV van moeder naar kind tegenwoordig beperkt worden tot < 1 à 2 procent. Mede door het succes van de huidige antiretrovirale therapie, kiest een toenemend aantal HIV-geïnfecteerde vrouwen er bewust voor om zwanger te worden, dan wel niet meer af te zien van zwangerschap. Voor gedetailleerde informatie over het beleid bij HIV-positieve zwangere vrouwen wordt naar de genoemde richtlijn verwezen.

De commissie meent dat paren met een kinderwens, bij wie een verhoogd risico op een SOA (met name HIV) vermoed wordt, goed geïnformeerd dienen te worden over mogelijke diagnostiek en over de voordelen van een bepaling vóór een zwangerschap. Ook zouden zij bij voorkeur nog voor de conceptie geïnformeerd moeten worden over behandeling en over eventuele consequenties voor het toekomstige kind.

Infectieziekten in het rijksvaccinatieprogramma

Inenting tegen belangrijke, voor zwangere vrouwen en/of ongeboren kinderen gevaarlijke infectieziekten zijn opgenomen in het rijksvaccinatieprogramma (RPV). In het Gezondheidsraadadvies *Toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma*, dat begin 2007 verscheen, wordt aangegeven tegen welke infectieziekten vaccinaties specifiek preconceptieel gegeven zouden kunnen worden.¹⁵⁶

In de eerste plaats wordt rubella (rode hond) genoemd, dat voor ongeboren kinderen gevaarlijk is en kan leiden tot congenitaal rubella-syndroom (blindheid, doofheid en immuunstoornissen). Tegenwoordig wordt daartegen op 1- en 9-jarige leeftijd gevaccineerd, tegelijk met mazelen en bof.¹⁵⁷ In het genoemde advies wordt aangegeven dat te overwegen is rubella-vaccinatie op te nemen in de preconceptiezorg.

Op dit moment wordt bij het eerste bezoek aan de verloskundige vaak de rubella antistoftiter bepaald in het bloed van de zwangere vrouw. Bij de rodehond-epidemie in 2004-2005 hebben zich geen ziektegevallen voorgedaan bij vrouwen die eerder gevaccineerd waren of bij hun pasgeboren kinderen. Dat gegeven kan gezien worden als versterking van de overtuiging dat een eenmaal doorgemaakte vaccinatie (of infectie) tot zeer langdurige, misschien zelfs levenslange bescherming leidt. In de preconceptiezorg zou de vaccinatiestatus van vrouwen bekeken kunnen worden. Zijn zij binnen het RVP gevaccineerd, dan kan aangenomen worden dat zij afdoende tegen rubella zijn beschermd. Is dit niet het geval, dan kan de antistoftiter bepaald worden. Bij een lage of afwezige titer kan dan voor de conceptie ge(re)vaccineerd worden.

Hetzelfde geldt in principe voor de mazelen. Deze ziekte is vooral gevaarlijk voor zeer jonge kinderen. Als van een vrouw die zwanger wil worden niet zeker is dat zij tegen mazelen is gevaccineerd in het RVP, of de ziekte doorgemaakt heeft, kan de antistoftiter bepaald worden, indien nodig gevolgd door vaccinatie vóór een eventuele zwangerschap.

Sinds circa 1980 wordt een wereldwijde toename waargenomen van het aantal gevallen van kinkhoest door afnemende immuniteit bij oudere kinderen en volwassenen. Vanwege de ernst van de ziekte voor vooral zeer jonge kinderen zou het preconceptieconsult gebruikt kunnen worden om te bepalen welke volwassenen en kinderen in de omgeving van het toekomstige kind (opnieuw) gevaccineerd zouden kunnen worden om de pasgeborene te beschermen tegen kinkhoestinfectie. Het gaat daarbij met name om diegenen die dagelijks in de nabijheid van de baby zullen verkeren.

In afwachting van nadere advisering door de commissie Rijksvaccinatieprogramma van de Gezondheidsraad, beveelt de commissie aan in het preconceptie-

consult de vaccinatiestatus van met name rubella, mazelen en kinkhoest van de toekomstige ouders (en eventuele andere gezinsleden) te bespreken. Op basis van de bevindingen kunnen antistofniveaus worden bepaald en kan eventueel worden ge(re)vaccineerd.

5.1.2 Chronische ziekten

Epilepsie

Een epileptisch insult of toeval is een reactie op een abnormale elektrische ontlasting in de hersenen. Bij herhaalde toevallen is sprake van epilepsie. Ongeveer 1 op de 50 volwassenen ervaart eenmalig een insult, maar bij 1 op de 1500 treden herhalingen op. Insulten kunnen hersen- en spierschade veroorzaken en worden daarom behandeld met anti-epileptica, die echter vaak teratogeen zijn. Vrouwen met epilepsie kunnen, afhankelijk van het type (al dan niet met een erfelijke component), een verhoogde kans hebben op een kind met epilepsie.

In een meta-analyse van tien studies uit 2004 is niet onomstotelijk aangetoond dat epilepsie op zichzelf een hoger risico geeft op aangeboren afwijkingen (OR 1,92; 95% CI 0,92-4,00), hetgeen niet wil zeggen dat epilepsie bij de moeder niet gevaarlijk is voor het ongeboren kind.¹⁶⁰ Een toeval bij de moeder kan problemen veroorzaken bij de bloedsomloop en zuurstofvoorziening van het kind. Bovendien is het risico op een toeval tijdens de bevalling verhoogd. Een recente observationele cohortstudie onder tweeduizend zwangere vrouwen met epilepsie van de EURAP Epilepsy Pregnancy Registry rapporteerde een toename in het aantal toevallen bij 17 procent van de zwangere vrouwen en een afname bij 16 procent. Bij de overige 67 procent trad geen verandering op. Van de vrouwen was 93 procent zelfs aanvalsvrij gedurende de hele zwangerschap.¹⁶¹

Hoewel 90 procent van de zwangere vrouwen met epilepsie een gezond kind ter wereld brengt, is het gebruik van anti-epileptica geassocieerd met een verhoogd risico op een slechte zwangerschapscijfer. In de inleiding van een Cochrane review uit 2004 (waarin de literatuur tussen 1966 en 2003 werd onderzocht) over de meest voorgeschreven en gebruikte anti-epileptica staat beschreven dat blootstelling van het ongeboren kind aan anti-epileptica een verhoogd risico geeft op dood geboren kinderen, perinatale en neonatale sterfte en milde en ernstige lichamelijke aangeboren afwijkingen.¹⁶² Hoewel de schattingen van het exacte risico variëren, lijkt het gebruik van anti-epileptica te resulteren in een twee tot drie maal verhoogd risico op aangeboren afwijkingen in vergelijking met vrouwen die deze geneesmiddelen niet gebruiken. Een onderlinge vergelijking van verschillende anti-epileptica was in deze review niet mogelijk omdat de

meeste studies over individuele middelen van beperkte kwaliteit waren. Polytherapie is vaker geassocieerd met een slechte uitkomst dan monotherapie. Monotherapie met de laagst mogelijke effectieve dosis is daarom te prefereren boven polytherapie.

In (internationale) richtlijnen en preconceptieaanbevelingen wordt al geruime tijd geadviseerd om vrouwen met epilepsie die aanvalsvrij zijn, onder begeleiding van hun neuroloog hun medicatie te laten afbouwen als ze zwanger willen worden. Of om, als afbouwen niet mogelijk is, de medicatie te beperken tot één geneesmiddel in de laagste dosering die nog effectief is om de aandoening onder controle te houden.^{22,163,164} Niet aangetoond is dat nieuwere anti-epileptica klinisch beter en kosteneffectiever zouden zijn dan oudere.¹⁶⁵ Grotere studies met voldoende *power*, waarin ook gekeken wordt naar specifieke aangeboren afwijkingen, zijn nodig om precies te bepalen welk(e) geneesmiddel(en) het minst teratogeen is (zijn).

De Nederlandse Vereniging voor Neurologie geeft in haar richtlijn voor epilepsie aan dat voorlichting over epilepsie en zwangerschap informatie dient te bevatten over onder andere de risico's voor de epilepsie van de moeder, de teratogene risico's van de medicatie en de mogelijkheden deze te verminderen door aanpassing van de medicatie en preconceptionele suppletie met foliumzuur.¹⁶⁶

De commissie beveelt aan om, conform de huidige praktijk, bij epilepsie in de preconceptiefase zo mogelijk over te gaan op monotherapie of, indien de patiënte aanvalsvrij is, te overwegen om de medicatie af te bouwen onder begeleiding van een neuroloog. De vrouw in kwestie dient onder controle te blijven van de specialist (in casu gynaecoloog en neuroloog). In het geval van een mogelijk erfelijke vorm van epilepsie bij de vrouw of de man kan verwijzing naar een klinisch geneticus worden overwogen voor onderzoek en counseling.

Diabetes mellitus

In deze paragraaf wordt alleen bestaande diabetes besproken. Behandeling van zwangerschapsdiabetes valt onder de prenatale zorg. Bij een tweede zwangerschap dient in de preconceptiefase een eerder doorgemaakte zwangerschapsdiabetes wel besproken te worden.

De kinderen van vrouwen met diabetes lopen een verhoogd risico op diabetes en aangeboren afwijkingen. De aangeboren afwijkingen komen tot stand voor de achtste week na conceptie.^{167,168} Daarom wordt alom preconceptiezorg met strenge monitoring van de bloedsuiker (glycaemische controle) rond de conceptie geadviseerd om het aantal aangeboren afwijkingen in deze groep kinderen zoveel mogelijk te beperken.^{23,48} Goede glycaemische controle is overigens

gedurende de hele zwangerschap van belang om complicaties bij de moeder (ontregeling van de ziekte, verslechtering vaatafwijkingen, baringstrauma) of het pasgeboren kind (te laag bloedsuiker, zwaar lichaamsgewicht (macrosomie), ademhalingsproblemen, geboortetrauma) zoveel mogelijk te voorkomen.

Een meta-analyse van studies over preconceptiezorg bij vrouwen met diabetes, die tussen 1970 en 2000 zijn verschenen, toonde aan dat de gepoolde prevalentie van ernstige aangeboren afwijkingen bij kinderen van vrouwen die preconceptiezorg hadden ontvangen beduidend lager was dan wanneer geen preconceptiezorg was ontvangen (2,1 % vs 6,5%, relative risk 0,36 95% CI 0,22-0,59).²³ Dit werd weerspiegeld in de significant lagere eerste-trimester geglycolyseerd hemoglobineniveaus (hiermee wordt het bloedsuikergehalte over een langere periode gemeten) bij de vrouwen die preconceptiezorg ontvingen (gepooled absoluut gemiddelde verschil 2,3%, 95%CI 2,1-2,4), hoewel de auteurs wel heterogeniteit tussen de verschillende studies constateerden.

De American Diabetes Association (ADA) stelde in 2004 dat de zorg voor alle vrouwen met diabetes voorlichting zou moeten bevatten over de risico's van aangeboren afwijkingen bij ongeplande zwangerschappen en onvoldoende glycaemische controle.¹⁶⁹ Ook zou alle vrouwen geadviseerd moeten worden langdurig contraceptieve maatregelen te nemen, totdat voldoende controle is bereikt en de patiënte daadwerkelijk zwanger wil worden. Dit betekent dat de preconceptiezorg actief aan deze vrouwen aangeboden dient te worden in plaats van dat afgewacht wordt totdat de vrouw zelf aangeeft zwanger te willen worden.

Ook de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie en de Nederlandse Diabetes Federatie (NDF) geven in hun respectievelijke richtlijnen voor diabetes en zwangerschap aan dat de zorg voor vrouwen met diabetes die zwanger willen worden vóór de conceptie begint.^{170,171} De NDF stelt ook expliciet dat risico's tijdens een zwangerschap met alle vrouwen met diabetes in de vruchtbare leeftijd actief moeten worden besproken.

Twee kosteneffectiviteitsstudies hebben onafhankelijk van elkaar aangetoond dat, hoewel de kosten per bevalling door preconceptiezorg bij zwangere vrouwen met diabetes omhoog gaan, die kosten ruimschoots worden terugverdiend door de daling van kosten door afname van het aantal complicaties in de zwangerschap en bij de bevalling.^{172,173} Kosten worden eveneens bespaard door daling van het aantal aangeboren afwijkingen en door minder complicaties bij het pasgeboren kind.

De commissie beveelt aan het onderwerp preconceptiezorg tijdig en persoonlijk (en eventueel ongevraagd) met vrouwen met diabetes te bespreken. Goede glycaemische controle moet vóór de conceptie bereikt worden.

Overige chronische ziekten

Epilepsie en diabetes mellitus zijn niet de enige chronische aandoeningen waarbij een zwangerschap mogelijk vergaande effecten op de aandoening heeft en andersom, en waaraan mogelijk risico's verbonden zijn voor het toekomstige kind (bijvoorbeeld hypertensie, schildklieraandoeningen, hart- en vaatziekten bij de moeder). Voor een uitgebreide bespreking hiervan wordt vooruit verwezen naar het in het najaar van 2007 in de VS te verschijnen document *Best Practices in Preconception Care* van de Clinical Committee of the Select Panel on Preconception Care.

In de specifiek op de zoekterm preconceptiezorg afgebakende literatuurschreef die de commissie heeft gebruikt, bleken epilepsie en diabetes mellitus het best onderzocht. Over overige chronische aandoeningen is geen of te weinig voor preconceptiezorg relevante literatuur gevonden. Daarom heeft de commissie zich beperkt tot de twee voornoemde aandoeningen.

Voor alle chronische aandoeningen geldt dat zij een zwangerschap kunnen compliceren en vice versa. In de persoonlijke preconceptionele anamnese zullen deze aspecten besproken moeten worden. Een multidisciplinair behandelplan is geboden, waarbij de gynaecoloog die de beoogde zwangerschap zal begeleiden, de behandeling en begeleiding coördineert.

5.1.3 *Obstetrisch/gynaecologische voorgeschiedenis*

De obstetrisch/gynaecologische voorgeschiedenis van een vrouw kan van invloed zijn op haar vruchtbaarheid en op het verloop van een eventuele zwangerschap en bevalling. Bekende risicofactoren voor een minder goede zwangerschapsuitkomst zijn: afwijkende uitkomsten van eerdere zwangerschappen (herhaaldelijke miskramen, vroeg- of doodgeboorte, keizersnede, laag geboortegewicht of aangeboren afwijkingen bij eerdere kinderen); zwangerschap geassocieerde aandoeningen (zwangerschapsdiabetes, bloedgroepantagonisme, preeclampsie, HELLP syndroom); een belaste gynaecologische voorgeschiedenis (vormafwijkingen van de baarmoeder of de baarmoederhals, operaties door een gynaecoloog in het verleden, DES-gebruik door moeder of grootmoeder).¹⁷⁴

Een vrouw met een belaste (gynaecologische) voorgeschiedenis zou bij een kinderwens doorverwezen moeten worden naar een gynaecoloog. Deze kan dan nog voor de conceptie samen met de toekomstige ouders de problemen bespreken en een eventuele zwangerschap begeleiden. In sommige gevallen (met name bij herhaalde miskramen, een dood geboren kind, langdurige onvruchtbaarheid) kan ook verwijzing naar een klinisch geneticus aangewezen zijn.

Vormafwijkingen in de baarmoeder of baarmoederhals en andere anatomische afwijkingen (bijvoorbeeld bekkenvernuwing) kunnen mogelijk een zwangerschap compliceren, en andersom. Dit geldt ook voor in het verleden doorgemaakte ziekten en ondergane operaties.

Bij eerder doorgemaakte zwangerschappen worden vrouwen met een belaste obstetrische geschiedenis bij een volgende zwangerschap nu meestal vanaf het begin van de zwangerschap al door een gynaecoloog begeleid. De commissie adviseert het vervroegen van die begeleiding (in de vorm van een preconceptieadvies) naar het moment waarop een volgende zwangerschap wordt overwogen.

5.2 Geneesmiddelen

5.2.1 Geneesmiddelengebruik in relatie tot de zwangerschap

Over schadelijke effecten van geneesmiddelen (vrij verkrijgbare en op recept) voor de gezondheid van moeder en kind wordt veel gepubliceerd. Vanwege die effecten is het van belang bij het plannen van zwangerschap ook de eventuele medicatie te betrekken en zonedig aan te passen in overleg met de behandelend arts. Voorlichting over geneesmiddelen kan dienen als waarschuwing, maar ook als geruststelling als het gaat om geneesmiddelen die veilig tijdens de zwangerschap gebruikt kunnen worden.¹⁷⁵

Van veel middelen is echter niet of onvoldoende bekend welke gevolgen het gebruik in de periode rond de conceptie en tijdens de zwangerschap kan hebben, mede doordat zwangere vrouwen worden uitgesloten van geneesmiddelenonderzoek dat gedaan moet worden wil een geneesmiddel toegelaten worden op de markt. Er kunnen schadelijke effecten op het kind zijn. Daarnaast treden er door de zwangerschap ook fysiologische veranderingen op bij de moeder, waardoor de opname en uitscheiding van geneesmiddelen kan veranderen.¹⁷⁶ Hierdoor kan het tijdens zwangerschap moeilijk zijn om de optimale concentraties van geneesmiddelen te bereiken. Soms is bepaling van de plasmaspiegel dan aangewezen, zoals bij het gebruik van anti-epileptica.¹⁷⁷

Veel geneesmiddelen zijn onvoldoende onderzocht om definitieve conclusies over risico's te trekken. Wel is van een beperkte groep middelen het schadelijke effect op de ontwikkeling van de foetus bewezen, terwijl van veel middelen incidentele gegevens over schade zijn gepubliceerd. Enkele bekende voorbeelden van geneesmiddelen die in het verleden tot ernstige aangeboren afwijkingen hebben geleid zijn thalidomide (Softenon), diethylstilbestrol (DES) en isotretinoïne (een van vitamine A afgeleide stof). De Softenonaffaire was in 1963 de aanleiding voor oprichting van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen in

Nederland. In het geval van DES bleken de effecten generaties lang merkbaar. De ervaring met deze zwaar teratogene geneesmiddelen heeft ertoe bijgedragen dat het gebruik van medicatie in de periode rond de conceptie en tijdens de zwangerschap kritischer wordt beoordeeld en dat meer toxicologisch proefdieronderzoek plaatsvindt voordat een middel op de markt wordt toegelaten.^{178,179} Toch ontbreekt het in de meeste gevallen aan gegevens die nodig zijn voor precieze risicoschattingen bij gebruik tijdens zwangerschap.

Het tekort aan informatie over de risico's van geneesmiddelen heeft verschillende oorzaken. In de eerste plaats is veel gepubliceerd onderzoek methodologisch onvoldoende. Sommige publicaties vermelden het totaal aan gevonden aangeboren afwijkingen, maar bevatten geen gegevens over specifieke afwijkingen. Andere onderzoekers hebben verschillende middelen gegroepeerd (bijvoorbeeld serotonine-heropnameremmers), waardoor de mogelijkheid dat bepaalde middelen relatief hoge risico's opleveren niet aan het licht komt. Ook wordt vaak de prevalentie van aangeboren afwijkingen in een groep blootgestelde zwangere vrouwen vergeleken met die in de algemene populatie, terwijl de gemiddelde leeftijd en gezondheid van deze vrouwen verschilt van die in de algemene populatie. In de tweede plaats is het aantal blootgestelde zwangere vrouwen vaak beperkt. Daardoor is de *power* van het onderzoek niet groot genoeg om aangeboren afwijkingen te onderscheiden die niet zo vaak voorkomen, hetgeen meestal het geval is.

In het algemeen geldt dat een (aanstaande) zwangere vrouw bij voorkeur zo min mogelijk geneesmiddelen dient te gebruiken vanwege mogelijke schade aan het ongeboren kind. Dit geldt ook voor vrij verkrijgbare geneesmiddelen, kruiden en homeopathische geneesmiddelen. Er dient daarom altijd overlegd te worden met arts of apotheker of de middelen gebruikt kunnen worden. Uit een Gronings onderzoek bleek dat 80 procent van de zwangere vrouwen ten minste één geneesmiddel kreeg voorgeschreven tijdens de zwangerschap.¹⁸⁰ 1,7 procent van de geneesmiddelen die voor chronische aandoeningen en 2,3 procent van de geneesmiddelen die voor tijdelijk gebruik werden voorgeschreven, werden als schadelijk voor de zwangerschap geclassificeerd. Vooral het voorschrijven van geneesmiddelen voor tijdelijk gebruik aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd zou daarom nog behoudender moeten plaatsvinden.

Soms is het onmogelijk het geneesmiddelengebruik volledig af te bouwen voor een zwangerschap. In dat geval zal per individu bekeken moeten worden hoe en welke geneesmiddelen gebruikt worden tijdens de zwangerschap. De Teratologie Informatie Service, gevestigd bij het RIVM, kan hierbij door artsen, verloskundigen en apothekers geraadpleegd worden. De commissie verwijst ook

naar het boek *Geneesmiddelen, Zwangerschap en Borstvoeding* (RIVM/Stichting Health Base), dat begin 2007 in een vierde editie uitkwam. In het boek is onder andere een hoofdstuk ‘Geneesmiddelen en kinderwens’ opgenomen. Bij elk hoofdstuk staan de geneesmiddelen geordend naar aandoening en wordt een risico-indicatie gegeven. Verder heeft het naslagwerk een alfabetische index van alle besproken geneesmiddelen. Dit zijn vrijwel alle geneesmiddelen die in Nederland en/of België in de handel zijn, zowel onder de handelsnaam als onder de naam van de werkzame bestanddelen.¹⁸¹

Het is van groot belang vrouwen in de vruchtbare leeftijd vóór een eventuele zwangerschap al te wijzen op de risico’s van geneesmiddelengebruik. Meijer e.a. toonden aan dat voorlichting over foliumzuur door apothekers gewaardeerd werd door de doelgroep en tevens goed uitvoerbaar was.¹⁸²

Gelet op de explosieve toename van het gebruik, met name ook door vrouwen in de vruchtbare leeftijd, wordt hieronder ingegaan op twee klassen van geneesmiddelen, waarvan het zeker aanbeveling verdient het gebruik in de pre-conceptiefase te bespreken.

5.2.2 *Antidepressiva*

Een substantieel deel van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd lijdt aan depressie. Een recente meta-analyse van prospectieve vergelijkende studies over antidepressiva liet zien dat gebruik van moderne antidepressiva (geïntroduceerd na 1980) niet tot meer aangeboren afwijkingen leidde dan bij baby’s van vrouwen die geen antidepressiva gebruikten.¹⁸³ Het betrof hier echter een breed scala van verschillende middelen en alle aangeboren afwijkingen werden hier samen genomen. Er was onvoldoende *power* in de afzonderlijke studies om naar individuele geneesmiddelen en specifieke aangeboren afwijkingen te kijken. Recentere studies vinden wél verhoogde risico’s, zoals hartafwijkingen na blootstelling aan paroxetine in het eerste trimester van de zwangerschap en lager geboortegewicht en ademhalingsmoeilijkheden na blootstelling aan SSRI’s in de zwangerschap.^{184,185} Ook worden ernstige ontwenningsverschijnselen en pulmonaire hypertensie waargenomen bij pasgeborenen van wie de moeders tijdens de zwangerschap antidepressiva hebben geslikt.^{186,187} In die situaties waar het gebruik van deze geneesmiddelen wel nodig is voor en tijdens de zwangerschap, dienen de voor- en nadelen van deze behandeling goed met de betreffende vrouwen besproken te worden.

De commissie meent dat waar mogelijk het gebruik van antidepressiva veiligheidshalve voor de conceptie aangepast zou moeten worden. Als de patiënte

klachtenvrij is, kan afbouwen worden overwogen. Dit kan enige maanden vergen.

5.2.3 ACE-remmers

Een andere groep geneesmiddelen die sinds de jaren negentig van de vorige eeuw sterk in opkomst is, is de groep van de ACE-remmers voor de behandeling van hoge bloeddruk. In de loop der jaren is het indicatiegebied voor deze geneesmiddelen uitgebreid en nam het aantal jongere patiënten dat hiermee wordt behandeld toe. In een recente cohortstudie is aangetoond dat gebruik van ACE-remmers in het eerste trimester van de zwangerschap geassocieerd is met een verhoogde kans op aangeboren cardiovasculaire aandoeningen (RR 3.72, 95%CI 1,89-7,30) en afwijkingen aan het zenuwstelsel (RR 4,39, 95% CI 1,37-14,02).¹⁸⁸ Hoewel in Nederland het gebruik van ACE-remmers door (zwangere) vrouwen momenteel zeer laag is, waarschuwt De Leeuw dat ACE-remmers niet in aanmerking komen als behandeling van hypertensie bij vrouwen die zwanger willen worden of dat al zijn.^{189,190} De commissie meent dat vrouwen die ACE-remmers gebruiken, zodra zij zwanger willen worden beter kunnen overgaan op een ander geneesmiddel.

Met betrekking tot geneesmiddelen in het algemeen (inclusief de vrij verkrijgbare) beveelt de commissie aan vrouwen in preconceptieconsulten te wijzen op de risico's van geneesmiddelengebruik. Waar mogelijk dient dit gebruik beperkt te worden. In die situaties waar geneesmiddelen wel nodig zijn voor en tijdens de zwangerschap, dienen de effecten van de behandeling goed met de betreffende vrouwen besproken te worden door huisarts of apotheker en door de betreffende medisch specialist.

Het is echter belangrijk ervoor te zorgen dat degenen die geneesmiddelen echt nodig hebben deze ook voorgeschreven blijven krijgen en ze blijven innemen. Voorkomen moet worden dat vrouwen zonder overleg met hun arts hun medicatie staken.

5.3 Overige gezondheidgerelateerde factoren

5.3.1 Leeftijd van de moeder en de vader

Met het stijgen van de leeftijd neemt de kans op chromosomale afwijkingen toe (zie ook hoofdstuk 6), en mede daardoor de kans op verminderde vruchtbaarheid en meer aangeboren afwijkingen bij de kinderen.¹⁹¹

Uit onderzoek blijkt vooral de kans op numerieke chromosomale afwijkingen (aneuploidie) sterk afhankelijk van de reproductieve leeftijd van de vrouw. Onderzoek bij eiceldonaties liet zien dat de oorzaak van aneuploidie gezocht moet worden in de leeftijd van de eicellen.¹⁹² Onder vrouwen jonger dan 25 jaar is aneuploidie gevonden in 2 procent van de onderkende zwangerschappen, terwijl dat boven de 40 jaar meer dan 25 procent is.

In Nederland krijgen vrouwen op een relatief hoge leeftijd hun eerste kind; in 2006 was de gemiddelde leeftijd 29,4.¹⁹³ In de Europese Unie lag alleen in Spanje de gemiddelde leeftijd waarop vrouwen hun eerste kind kregen.¹⁹⁴ Wat betreft laat moederschap (baringen tussen de 40 en 44 jaar) neemt Nederland in de Europese Unie een middenpositie in. In 2003 waren er in Nederland 7,1 geboorten per 1000 vrouwen van 40 tot 44 jaar oud. In Ierland komt het late moederschap het meest voor met 14,5 geboorten per 1000 vrouwen van 40 tot 44 jaar. In Oost-Europa komt het late moederschap met 3 geboorten per 1000 vrouwen van 40 tot 44 jaar het minst voor.¹⁹⁵ Met het stijgen van de leeftijd neemt de kans op zwangerschap sterk af.¹⁹⁶ De afnemende kans op zwangerschap leidt tot een grotere behoefte aan *assisted reproduction*, met alle bijbehorende negatieve gevolgen zoals meerlingen en vroeggeboorte.

Ook een hoge(re) leeftijd van de vader kan nadelige gevolgen hebben voor het toekomstige kind. Een hogere leeftijd van de vader (> 40 jaar) is (onafhankelijk van de leeftijd van de moeder) geassocieerd met een verhoogde kans op miskramen, de novo dominante erfelijke aandoeningen, autisme en schizofrenie.¹⁹⁷⁻²⁰⁰

De medisch gezien optimale leeftijd om kinderen te krijgen ligt tussen de 25 en 30 jaar. In individuele preconceceptieconsulten zouden aanstaande ouders gestimuleerd kunnen worden om niet te lang (meer) te wachten. Ook familieleden of vrienden kunnen mogelijk hun voordeel doen met een dergelijk advies, doordat degenen die een consult hebben gekregen daarover met hen praten. Bij jonge mensen met een chronische aandoening bestaat vaak wel de kans het zwanger worden op relatief jonge leeftijd te stimuleren, omdat zij in de regel onder regelmatige controle staan van een arts. Daarnaast verdient dit onderwerp ook meer collectieve aandacht. De Raad voor de Volksgezondheid en Zorg (RVZ) heeft in zijn recent verschenen signalement *Uitstel van ouderschap: medisch of maatschappelijk probleem* aangegeven dat alom veel onwetendheid heerst over de (medische) risico's van late zwangerschappen, ook onder hoger opgeleiden. De raad adviseert daarom te zorgen voor voldoende kennis over die risico's. Daarnaast geeft hij aan dat met name vrouwen tegenwoordig een dubbele boodschap krijgen: meer gaan werken en jonger kinderen krijgen. De overheid kan gunstige randvoorwaarden scheppen en hopen dat de afwegingen daardoor anders uit zul-

len vallen en mensen het gevoel krijgen zich eerder kinderen te kunnen veroorloven, qua opleiding, werk en inkomen, carrière en stress.²⁰¹

De commissie sluit zich aan bij de aanbevelingen van de RVZ.

5.3.2 Gewicht voor en tijdens de zwangerschap

Overgewicht en vetzucht (obesitas) kunnen problemen opleveren tijdens de zwangerschap en bij de geboorte. De gebruikelijke maat voor overgewicht en obesitas is de *body mass index* (BMI: gewicht in kilogrammen gedeeld door het kwadraat van de lengte in meters). Overgewicht is er bij een BMI tussen 25 en 30, en obesitas bij een BMI van 30 en hoger.

In 2000 is een overzicht gepubliceerd van twintig onderzoeken naar complicaties in de zwangerschap en geboorte bij vrouwen met overgewicht of obesitas.²⁰² Uit het overzicht blijkt dat de belangrijkste problemen bestaan uit zwangerschapsdiabetes en hypertensie bij de moeder en aangeboren afwijkingen bij het kind. Overgewicht is geassocieerd met een 1,8 tot 6,5 maal hogere kans op diabetes dan bij vrouwen met een normaal gewicht; voor obesitas is dat een factor 1,4 tot 20. De kans op hypertensie is bij obesitas 2,2 tot 21,4 maal verhoogd en de kans op pre-eclampsie 1,2 tot 9,7 maal. Een systematische review uit 2003 toonde eveneens een correlatie aan tussen overgewicht en de kans op pre-eclampsie: het risico verdubbelde met iedere 5-7 kg/m² toename in BMI.²⁰³ Neuraaldefecten zijn 1,5 tot 3,0 maal vaker dan normaal gevonden bij kinderen van moeders met obesitas.²⁰² De mortaliteit onder de pasgeborenen was bij overgewicht verhoogd met een factor 1,1 tot 2,5 en bij obesitas verhoogd met een factor 2,5 tot 3,4.²⁰² In 2004 zijn deze risico's in een prospectieve *multicenter trial* van meer dan 16 000 patiënten bevestigd.²⁰⁴ Het American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) heeft over de preconceptionezorg met betrekking tot obesitas het volgende geadviseerd: *'Obstetricians should provide preconception counselling and education about the possible complications and should encourage obese patients to undertake a weight reduction program before attempting pregnancy'*.²⁰⁵ Het college wijst er tevens op dat onder kinderen van moeders met obesitas waarschijnlijk een verhoogde kans bestaat op het ontwikkelen van overgewicht.

Ondergewicht (BMI < 20) zorgt ook voor problemen. Zo is ondergewicht bij moeders onder andere geassocieerd met een verhoogd risico op miskramen en hart- en vaatziekten en op diabetes bij het kind op latere leeftijd.^{206,207}

De commissie meent dat voor de conceptie gestreefd moet worden naar een normaal BMI, tussen de 20 en 25, eventueel onder begeleiding van huisarts en diëtist.

5.3.3 Fysieke inspanning

Een recente systematische review stelde vast dat regelmatige, matig inspannende lichaamsbeweging tijdens de zwangerschap de fysieke conditie van de (verder gezonde) zwangere vrouw leek te verbeteren of in stand te houden.²⁰⁸ Dit zou betekenen dat vrouwen die zwanger willen worden gewoon kunnen blijven bewegen en sporten. In de review wordt bij sport gesproken van zwemmen, fietsen en grondoefeningen. De (methodologische) kwaliteit van de bekeken elf studies onder 472 vrouwen was echter matig, zodat geen definitieve conclusies konden worden getrokken over positieve of negatieve effecten op de gezondheid van moeder of kind. De auteurs bevelen grotere studies aan om tot betrouwbare aanbevelingen te kunnen komen omtrent de effecten van lichaamsbeweging.

De commissie meent – mede gezien haar eerdere conclusie over fysiek belastend werk – dat een regelmatige, matig inspannende lichaamsbeweging zeker in de preconceptiefase niet ontraden hoeft te worden.

5.4 Conclusies en aanbevelingen over ziekten, geneesmiddelen en andere gezondheidgerelateerde factoren

Ziekten	Bewijskracht
De voorlichting over voedselgerelateerde infectieziekten die nu aan zwangere vrouwen gegeven wordt tijdens hun eerste bezoek aan de verloskundige, kan beter in de preconceptiefase gegeven gaan worden. C ⁵¹ , D: de Commissie	Niveau 3
Diabetes mellitus bij de aanstaande moeder is geassocieerd met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij het kind. B ^{167,168}	Niveau 2
Actief aangeboden preconceptieadviesing bij vrouwen met diabetes mellitus verbetert de zwangerschapuitkomsten. A ^{23,169}	Niveau 1
Preconceptiezorg voor vrouwen met diabetes mellitus is kosteneffectief. B ^{172,173}	Niveau 2
Geneesmiddelen	
De risico's van geneesmiddelengebruik in de zwangerschap zijn niet altijd even duidelijk. B ^{177,179,181}	Niveau 2
Het gebruik van anti-epileptica door de aanstaande moeder is geassocieerd met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. A ¹ ¹⁶²	Niveau 1

Moderne anti-epileptica zijn niet veiliger of kosteneffectiever dan de klassieke geneesmiddelen. A ¹⁶⁵	Niveau 1
Het gebruik van antidepressiva tijdens de zwangerschap is geassocieerd met een verhoogd risico op nadelige zwangerschapsuitkomsten, waaronder aangeboren afwijkingen en ontweningsverschijnselen bij het pasgeboren kind. B ¹⁸⁴⁻¹⁸⁷	Niveau 2
Het gebruik van ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is geassocieerd met een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen bij het kind. B ¹⁸⁸	Niveau 3
<hr/>	
Gezondheidsgerelateerde factoren	
Oudere moeders en vaders hebben een grotere kans op aangeboren afwijkingen bij hun kind. B ^{192,197-200}	Niveau 2
Overgewicht en obesitas bij de zwangere vrouw zijn geassocieerd met een verhoogde kans op nadelige zwangerschapsuitkomsten, zoals pre-eclampsie en aangeboren afwijkingen bij het kind. A ²⁰³⁻²⁰⁵	Niveau 1
Ondergewicht bij de (aanstaande) moeder is geassocieerd met een verhoogd risico op miskramen en bovendien op een verhoogde kans op hart- en vaatziekten bij het kind op latere leeftijd. B ^{206,207}	Niveau 2
Regelmatige, matig inspannende lichaamsbeweging tijdens de zwangerschap lijkt geen nadelige gevolgen voor het verloop en de uitkomsten ervan te hebben. C ²⁰⁸	Niveau 3
<hr/>	

De conclusie uit dit hoofdstuk is dat (chronische) aandoeningen, geneesmiddelengebruik en een ongezond gewicht een nadelige invloed kunnen hebben op de zwangerschap en het ongebooren kind en vice versa. De commissie beveelt daarom aan dat in een preconceptieconsult geneesmiddelengebruik (incidenteel én chronisch), aanwezige en/of doorgemaakte ziekten en bestaand onder- of overgewicht altijd zorgvuldig besproken worden. Tevens meent de commissie dat aandacht voor leeftijd van de toekomstige ouders wenselijk is.

Genetische factoren

In dit hoofdstuk wordt een beknopt overzicht gegeven van de verschillende soorten genetische afwijkingen die zich kunnen voordoen, van de risicofactoren die hierop van invloed zijn, en van de mogelijkheden voor risicobepaling en eventuele interventie. In de gedane literatuursearch met preconceptiezorg als beperkende zoekterm werd weinig of geen specifieke literatuur gevonden over genetische factoren. De commissie achtte dit onderwerp echter van dusdanig belang dat hierover toch een hoofdstuk is opgenomen in het advies. Het hoofdstuk is gebaseerd op literatuur die door de commissie is aangedragen, alsmede op haar ervaring met dit onderwerp. Bij het opstellen van de adviesaanvraag is tevens besloten het destijds op het werkprogramma staande onderwerp van dragerschapscreening op cystische fibrose en hemoglobinopathieën in dit advies te behandelen. Dat gebeurt in dit hoofdstuk.

6.1 Genetische afwijkingen

Genetische afwijkingen zijn het gevolg van veranderingen die zich recent (vlak voor of na de bevruchting) of in een voorgaande generatie in het erfelijk materiaal hebben voorgedaan. Deze afwijkingen kunnen leiden tot lichamelijke en/of verstandelijke beperkingen bij het kind.

6.1.1 *Afwijkingen in het aantal chromosomen*

Afwijkingen in het aantal chromosomen leiden in veel gevallen tot miskramen. Sommige van deze numerieke chromosoomafwijkingen zijn echter wel met het leven verenigbaar. De belangrijkste risicofactor hiervoor is de leeftijd van de moeder (zie ook 5.3.1).

Het bekendste voorbeeld van een numerieke chromosoomafwijking is trisomie 21 ofwel downsyndroom. Hierbij zijn in plaats van twee, drie exemplaren van chromosoom 21 aanwezig in de lichaamscellen. De kans op de geboorte van een kind met het downsyndroom is afhankelijk van de leeftijd van de moeder: bij 25 jaar 1 op de 1250, bij 36 jaar 1 op de 250 en bij 40 jaar 1 op de 100.¹⁶ In Nederland wordt jaarlijks bij ruim tweehonderd kinderen de diagnose gesteld.

Naast downsyndroom zijn van de niet-geslachtsgebonden trisomieën alleen trisomie 18 (edwardsyndroom) en trisomie 13 (patausyndroom) levensvatbaar, al overlijden de aangedane kinderen meestal in het eerste levensjaar.¹⁶

Ook de geslachtschromosomen kunnen in afwijkende aantallen voorkomen, leidend tot bijvoorbeeld klinefeltersyndroom (XXY) en turnersyndroom (XO). Als het kind levend wordt geboren is er bij deze aandoeningen een normale levensverwachting. Wel bestaat een grotere kans op lichamelijke afwijkingen. Kinderen blijven bijvoorbeeld achter in groei en krijgen later vruchtbaarheidsproblemen.

6.1.2 *Afwijkingen in de structuur van chromosomen*

Er zijn verschillende structurele chromosoomafwijkingen. Bij een deletie ontbreekt een stukje chromosoom, terwijl bij een duplicatie een stukje is verdubbeld. Bij een inversie is een stukje chromosomaal materiaal omgekeerd in het chromosoom vastgehecht en bij translocaties worden afgebroken stukjes tussen verschillende chromosomen uitgewisseld.

Van inversies en translocaties hoeft de betreffende persoon zelf niets te merken; de totale erfelijke informatie is dan nog intact. Bij de voortplanting kunnen echter problemen optreden, omdat de vrucht dan te veel of te weinig chromosomaal materiaal kan krijgen. Dit kan herhaaldelijke miskramen, aangeboren afwijkingen en/of verstandelijke beperkingen tot gevolg hebben.

6.1.3 Afwijkingen in het DNA (genmutaties)

Bij genmutaties is één of een beperkt aantal genen gemuteerd. Als één base in een gen is gemuteerd, spreekt men van een puntmutatie. De mutatie kan zich ook over meerdere basen uitstrekken. Soms zijn genmutaties overgeërfd, soms is sprake van een nieuwe mutatie. Genmutaties kunnen resulteren in verschillende typen erfelijke aandoeningen.

Autosomaal dominante aandoeningen

Hierbij manifesteert de corresponderende ziekte zich al bij één gemuteerd allel. Draggers van de mutatie worden dus ziek. Een bekend voorbeeld is de ziekte van Huntington een zeer ernstige aandoening die zich meestal op middelbare leeftijd manifesteert met bewegingsarmoede en progressieve dementie. In families met een autosomaal dominante aandoening ziet men dikwijls dat de ziekte in meerdere generaties voorkomt. Het is echter ook mogelijk dat slechts een persoon de aandoening heeft, bijvoorbeeld als gevolg van een nieuwe mutatie. Heeft een persoon een autosomaal dominante aandoening dan is de kans op het overerven van de aanleg voor dezelfde aandoening bij zijn of haar kind 50 procent.

Autosomaal recessieve aandoeningen

Hierbij zijn twee gemuteerde allelen nodig om ziek te worden. Draggers van één gemuteerd allel zijn derhalve zelf gezond. Bekende voorbeelden zijn cystische fibrose (CF, taaislijmziekte), fenyketonurie (PKU) en de verschillende hemoglobinopathiën. Een kind van twee gezonde dragers van een autosomaal recessieve mutatie heeft 25 procent kans op het hebben van twee aangedane allelen en zo op daadwerkelijk ziek worden. In families met een autosomaal recessieve aandoening beperkt de ziekte zich meestal tot een of meer leden van een enkel gezin.

X-gebonden aandoeningen

Deze aandoeningen manifesteren zich voornamelijk bij mannen, omdat die slechts één X-chromosoom hebben. Voorbeelden zijn de ziekte van Duchenne, een aandoening die gepaard gaat met progressieve spierzwakte en afwijkingen van de hartspier, en hemofilie.

6.1.4 *Multifactoriële aandoeningen*

Aandoeningen kunnen gerelateerd zijn aan mutaties in een enkel gen. Bij veel aandoeningen is het echter een samenspel van meerdere erfelijke factoren en omgevingsfactoren dat bepaalt of iemand ziek wordt. In zulke gevallen wordt gesproken van multifactoriële of complexe aandoeningen. Voorbeelden daarvan zijn diabetes, verschillende hart- en vaatziekten, kanker en meerdere aangeboren afwijkingen. Invloedrijke omgevingsfactoren kunnen zijn de leefwijze (voeding, beweging, gebruik van genotmiddelen) en de arbeidsomstandigheden. Ook de omgeving van de foetus in de baarmoeder kan van grote invloed zijn op het ontstaan van aangeboren afwijkingen en op het al dan niet ontwikkelen van aandoeningen op latere leeftijd.²⁰⁹

6.2 **Risicofactoren**

In deze paragraaf worden de risicofactoren beschreven, die kunnen worden waargenomen zonder nader onderzoek van het paar met kindervwens. Dit betreft zowel de factoren voor het optreden van nieuwe mutaties (mogelijk resulterend in een negatieve zwangerschapsuitkomst), als de risicofactoren die een rol spelen bij aandoeningen die berusten op al langer in de familie of etnische groep bestaande, overgeërfde mutaties.

6.2.1 *Risicofactoren voor numerieke chromosoomafwijkingen en nieuwe mutaties*

De kans op een kind met een numerieke chromosoomafwijking neemt toe naarmate de moeder ouder is. Een gevorderde leeftijd van de vader gaat gepaard met een hogere kans op een kind met een nieuwe genmutatie.^{197,198} Dit is vooral duidelijk geworden door het vergelijken van de leeftijden van vaders van kinderen met een niet eerder in de familie opgetreden autosomaal dominante aandoening, met de leeftijden van vaders in de algemene bevolking.

Nieuwe mutaties kunnen ook veroorzaakt worden door ioniserende straling, bepaalde chemicaliën en geneesmiddelen, zoals cytostatica. Of en zo ja welk gen door een nieuwe mutatie getroffen zal worden, is niet te voorspellen. Hierdoor is het onmogelijk aan te geven welke aandoening zal optreden.

6.2.2 *Risicofactoren voor overgeërfde mutaties*

Er zijn drie risicofactoren bekend voor het krijgen van aandoeningen die berusten op overgeërfde mutaties. Ten eerste: de aanwezigheid van zo'n aandoening bij een van de toekomstige ouders, in zijn of haar familie, of bij een eerder kind. Ten tweede: de etnische achtergrond van een ouderpaar. En ten derde: consanguïteit (bijvoorbeeld door neef/nichthuwelijken).

Aandoeningen bij vader of moeder, in de familie, of bij een eerder kind

Ooit ontstane mutaties kunnen generaties lang overerven. Bij erfelijke aandoeningen kan in een familie sprake zijn van één of meer aangedane personen: een of beide aanstaande ouders, familieleden, een of meer eerdere kinderen. Een paar met kinderwens kan een verhoogd risico op een aangedaan kind hebben, ook als beide partners zelf gezond zijn. Het vaststellen van de hoogte van het risico vereist kennis van de genetica van de betreffende aandoening.

Etnische achtergrond

Behalve de familiare achtergrond, zijn ook de etnische afkomst en soms zelfs de (oorspronkelijke) woonplaats van belang. Sommige aandoeningen komen namelijk meer voor in specifieke groepen of op een bepaalde plaats. Zo komt cystische fibrose (CF) meer voor bij mensen uit Europa, het middellandse zeegebied en het middenoosten. Sikkelcelanemie en thalassemie ziet men juist vaker bij mensen die zelf of waarvan de voorouders afkomstig zijn uit gebieden waar malaria voorkomt of –kwam. Draggers van deze aandoeningen zijn door hun licht afwijkende bloedbeeld minder gevoelig voor de malariaparasiet, zonder dat ze de ziekten (sikkelcelanemie of thalassemie) zelf ten volle ontwikkelen. De ziekte van Tay-Sachs en enkele andere zeldzame aandoeningen treft men vooral bij mensen met een Ashkenazi joodse achtergrond. Ook in bepaalde delen van Nederland komen bepaalde zeldzame erfelijke aandoeningen relatief veel voor. In West-Brabant en Zeeland treft men relatief veel Batten-Spielmeyer-Vogt, een degeneratieve neurologische aandoening. De IJsselmeerregio heeft meer benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC, een goedaardige, steeds terugkerende verstopping van de galgangen in de lever) dan andere delen van het land.

Consanguiniteit

Wereldwijd komt consanguiniteit veel voor.^{210,211} In bijvoorbeeld Turkije gaat het naar schatting om 20 à 25 procent van de huwelijken.²¹² Een huwelijk tussen verwanten wordt vaak gezien als bevorderlijk voor de stabiliteit van de relatie en als sociaal-economisch voordelig.^{211,213} De kans op een autosomaal recessief erfelijke aandoening is bij een neef/nichtrelatie met 2 tot 3 procent verhoogd.²¹⁴ Sterfte voor het elfde levensjaar is met 4,4 procent verhoogd boven het niveau bij niet-verwante ouders.^{214,215} In een deel van de gevallen kan op grond van de familieanamnese of de regio waar de ouders vandaan komen vermoed worden op welke specifieke aandoeningen een verhoogd risico bestaat. Soms is dan gericht onderzoek naar dragerschap van die aandoeningen mogelijk. Als de ouders bloedverwant zijn zonder dat er een bepaalde aandoening bekend is, zal genetisch onderzoek in het algemeen (nog) niet mogelijk zijn.

6.3 Mogelijkheden voor risicobepaling en interventie

6.3.1 *Persoonlijke en familieanamnese*

Bij kinderwens en zwangerschap is het belangrijk aandacht te besteden aan aandoeningen die bij de toekomstige ouders of in de familie voorkomen. Het belang van het navragen van de familiegeschiedenis is onder andere gebleken bij onderzoek in Duitsland, bij vrouwen die voor prenatale diagnostiek kwamen op leeftijdsindicatie of vanwege een abnormale uitslag van de triple test.²¹⁶ Bij ruim tien procent van hen kwam een relevante en significante aandoening die in de familie voorkwam aan het licht. Als zich in een familie eerder een genetisch bepaalde aandoening heeft voorgedaan, kan er een verhoogd risico op de betreffende aandoening bestaan. Bij een autosomaal dominante aandoening is die kans 50 procent voor elk kind als een van de ouders aangedaan is. Ook bij autosomaal recessieve erfelijke ziekten is de kans aanzienlijk als beide ouders drager zijn, namelijk 25 procent voor elk kind. In de persoonlijke en familieanamnese dient ook aandacht besteed te worden aan consanguiniteit.

Het opnemen van de persoonlijke en familieanamnese is een kunst op zich. Men kan niet volstaan met de vraag of er ook erfelijke afwijkingen in de familie voorkomen. Anderzijds is het ook niet uitvoerbaar specifiek naar elk van de vele duizenden erfelijke aandoeningen te vragen. Er bestaan, onder andere bij de klinisch genetische centra en in de literatuur, lijsten met een beperkt aantal vragen waarmee de meeste aanwijzingen voor risicosituaties opgespoord kunnen worden.²¹⁷ In *Zwangerwijzer* wordt middels een vragenlijst ook geïnventariseerd of

en welke aandoeningen eventueel in de families van de toekomstige ouders voorkomen. In twee preconceptie zorg pilotprojecten is/wordt al met de *Zwangerwijzer* vragenlijst gewerkt.^{32,39}

Op dit moment wordt in de zwangerschap bij het eerste bezoek aan de verloskundige hulpverlener meestal wel aandacht besteed aan de familieanamnese. Bij eventuele bestaande aandoeningen kan dan worden vastgesteld of er een verhoogd risico bestaat en of prenatale diagnostiek een optie is.

Het ligt echter voor de hand om (ook) vóór een zwangerschap een familieanamnese af te nemen, zodat bij persoonlijke of in de familie voorkomende aandoeningen tijdig verwezen kan worden naar een klinisch geneticus, eventueel op dragerschap getest kan worden en/of de toekomstige ouders al ver van tevoren kunnen nadenken over de consequenties en opties bij een eventuele (aangedane) zwangerschap. Mutatiedetectie voor een aandoening kan veel tijd vergen. De mutatie(s) moet(en) bekend zijn wil prenatale diagnostiek (een vlokcentest) zin hebben. Pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) kan een alternatief zijn voor prenatale diagnostiek, hoewel ook dan de mutatie bekend moet zijn om opgespoord te kunnen worden.^{32,39,218,219}

De commissie is van mening dat in de preconceptie zorg aandacht moet zijn voor een persoonlijke en familieanamnese van mogelijke erfelijke aandoeningen, alsmede van de etnische afkomst en eventuele consanguïniteit. Als er naar aanleiding van de anamnese aanwijzingen zijn voor een mogelijk verhoogd risico, dient goede voorlichting gegeven te worden over eventuele verwijzing naar een klinisch geneticus. Bij een concreet verhoogd risico op een aangedaan kind dient goede voorlichting beschikbaar te zijn over eventuele handelingsopties.

6.3.2 *Preconceptionele screening*

Op dit moment worden in twee screeningsprogramma's erfelijke aandoeningen opgespoord. De prenatale screening is op 1 januari 2007 van start gegaan. Hierbij worden alle zwangere vrouwen geïnformeerd over de mogelijkheid tot prenatale screening op neuralebuisdefecten en downsyndroom. In de neonatale screening wordt sinds 1 januari 2007 uit de hiel afgenomen bloed (hielprik) van pasgeboren kinderen van enkele dagen oud getest op zeventien veelal erfelijke, zeldzame, maar ernstige aangeboren afwijkingen.

In beide bovenstaande programma's wordt gescreend op aandoeningen op een moment dat de zwangerschap al een feit is of het kind al is geboren. De prenatale screening kan niet naar een preconceptioneel moment verplaatst worden, omdat het risico op downsyndroom of neuralebuisdefecten voor de zwangerschap niet nauwkeurig genoeg te bepalen is, ook al zijn enkele risicofactoren

bekend (maternale leeftijd respectievelijk foliumzuurtekort). Voor de meeste aandoeningen waarop neonataal gescreend wordt, zou theoretisch ook preconceptionele screening aan alle ouders met kinderwens kunnen worden aangeboden omdat van de meeste aandoeningen de betreffende mutaties bekend zijn of omdat dragerschap op een andere manier te bepalen is. Hierbij zouden paren waarvan beide partners drager zijn (met dus bij elk kind 25 procent kans op de betreffende aandoening) de mogelijkheid krijgen zich op de mogelijke komst van een aangedaan kind voor te bereiden, dan wel hun reproductieve beslissingen op deze kennis af te stemmen. Men kan hier echter principiële vraagtekens bij zetten als de betreffende aandoening goed te behandelen is: wat voegt de kennis van dragerschap dan toe (zie ook hoofdstuk 7)? Ook praktische vraagtekens zijn er genoeg als de aandoening uitermate zeldzaam is: is het bijvoorbeeld doenlijk alle mensen met kinderwens – zonder aanwijzingen voor dragerschap uit de persoonlijke of familieanamnese – te screenen op een groot aantal aandoeningen, terwijl de kans op dragerschap uitermate klein is en de drager niet ziek is of wordt?

Voor twee groepen aandoeningen waarop ook neonataal gescreend kan worden of al gescreend wordt, gelden deze beperkingen niet. Zowel cystische fibrose als hemoglobinopathieën (sikkelcelanemie en de thalassemieën) zijn beperkt behandelbaar. Voor cystische fibrose in de zin dat de gemiddelde levensverwachting nog steeds niet langer is dan 30 jaar en voor thalassemie geldt onder andere dat de benodigde bloedtransfusies ernstige bijwerkingen vanwege ijzerstapeling kennen. Zowel cystische fibrose als hemoglobinopathieën komen relatief veel voor, zij het in onderscheiden bevolkingsgroepen. Hieronder wordt op dragerschapsscreening voor beide typen aandoeningen en bij paren met een Ashkenazi joodse achtergrond apart ingegaan.

Cystische fibrose

Het belangrijkste kenmerk van cystische fibrose (CF) is het optreden van chronische longaandoeningen, maar ook de alvleesklier (pancreas) is in de regel aangedaan. De ziekte staat ook bekend als taaislijmziekte. Bij baby's is een meconium ileus een symptoom dat op CF kan wijzen.²²⁰⁻²²² De infecties van de longen treden vaak al op in de eerste levensmaanden, maar de gemiddelde levensverwachting is door verbeterde en intensieve behandelingen gestegen tot ruim dertig jaar. Mannen met CF zijn vaak onvruchtbaar doordat er geen doorgang is van zaadcellen. Bij vrouwelijke patiënten kan zwangerschap extra gezondheidsrisico's met zich meebrengen, bijvoorbeeld door beperkingen in de longfunctie. CF is een autosomaal recessieve aandoening. De mutaties liggen in het gen dat codeert voor de zogenoemde cystische fibrose transmembraan regulator; meer dan dui-

zand verschillende mutaties zijn beschreven.²²³ De ziekte komt onder de blanke bevolking in vergelijking met andere erfelijke aandoeningen vaak voor. De geboorteprevalentie onder de autochtone bevolking is in Nederland ongeveer 1 op 3600 en derhalve is ongeveer 1 op de 30 tot deze groep behorende personen drager van een mutatie.²²⁴ In de Turkse bevolking is naar schatting 1 op de 50 mensen drager. Bij zwarte Afrikanen en bij Aziaten wordt het aantal lager geschat (resp. 1 op 60 en 1 op 90). Screening op dragerschap is mogelijk waarbij in de regel de meest frequent voorkomende mutaties worden onderzocht. Als bij één ouder een van de meer frequente mutaties wordt gevonden en bij de andere niet, kan bij de laatste een uitvoeriger onderzoek naar zeldzame mutaties worden gedaan.

In Nederland is in een wetenschappelijk onderzoek onder 38 000 personen in de leeftijdsgroep tussen 20 en 35 jaar de mogelijkheid tot onderzoek op dragerschap voor CF geboden, indien sprake was van een actuele kinderwens.^{225,226} Voor *pretest counseling* en afname van een mondspeelsel kon een deel van hen terecht bij de huisarts en een ander deel bij de GGD. Dit moest gebeuren binnen een bepaalde termijn (bij de huisarts) of op een bepaalde specifieke datum (bij de GGD). Hoewel deze beperking deelname voor veel paren lastig maakte, waren zowel de deelnemende als niet-deelnemende paren in meerderheid voorstander van de mogelijkheid zich te laten testen (89 respectievelijk 69 procent). Alle gevonden dragers (18 in totaal) en 95 procent van de overige deelnemers zouden, als ze opnieuw voor de keuze geplaatst zouden worden, weer besluiten aan de screening deel te nemen. Van de deelnemers zou 88 procent andere paren aanraden zich ook te laten testen.

Aansluitend op het bovengenoemde onderzoek is vervolgens een studie verricht naar de mogelijkheden voor en barrières bij eventuele implementatie. Ook in dit onderzoek bleken de meeste paren met kinderwens een positieve houding ten aanzien van CF-screening te hebben.²²⁷ Een ruime meerderheid van de ondervraagden acht het wenselijk dat paren die een kind willen krijgen, worden geïnformeerd over de ziekte en over de mogelijkheid een erfelijkheidsconsulting te hebben. Een kleiner deel van de doelgroep neemt deel aan die counseling; 10 procent in het geval van groepsbijeenkomsten en 25 als een persoonlijk consult met de huisarts wordt aangeboden. Van de deelnemers is 89 procent voorstander van het routinematig aanbieden van deze vorm van preconceptionezorg. Bij de niet-deelnemers is dat 69 procent. Voor het onderzoek was relatief weinig tijd beschikbaar, wat kan verklaren dat veel niet-deelnemers als reden opgaven op dat moment geen tijd te hebben.

De meeste huisartsen en GGD-medewerkers bleken bereid mee te werken aan een screeningsprogramma.²²⁸ Het onderzoek heeft geresulteerd in een uit-

voerig implementatieplan dat in 2003 aan ZonMw is aangeboden. Kern van het voorstel was het houden van een grote pilot om te bezien of de gunstige ontvangst van dragerschapscreening die in het wetenschappelijk onderzoek was vastgesteld ook in de praktijk stand zou houden. Het project is in afwachting van het destijds geplande advies van de Gezondheidsraad over dragerschapscreening echter nooit van start gegaan; het onderwerp dragerschapscreening is opgenomen in dit advies, omdat het goed in deze context past.

Het primaire doel van dragerschapscreening is om mensen informatie over risico's te bieden die hen in staat stelt om keuzen te maken over het krijgen van kinderen en de (medische) begeleiding daarbij. Het onderzoek naar de kosten en effecten van dragerschapscreening wees echter ook uit dat dergelijke screening kan resulteren in besparing van kosten van medische zorg.²²⁹

De Gezondheidsraad heeft in zijn advies *Neonatale screening* gesteld dat CF, vanwege het grote aantal vervolgonderzoeken bij de op dat moment beschikbare test, pas in de neonatale screening opgenomen kan worden wanneer er een betere teststrategie beschikbaar is.²³⁰ Bij preconceptionele dragerschapscreening speelt dit probleem niet, omdat bij dragerschapscreening direct mutatie-onderzoek wordt verricht en geen vervolgonderzoek nodig is. Draggers van CF zijn immers niet ziek; de aandoening hoeft dus niet bevestigd te worden.

Een belangrijke vraag is of neonatale screening op CF en preconceptionele screening op dragerschap voor CF als alternatieven gezien moeten worden die elkaar uitsluiten. Zij onderscheiden zich van elkaar in doelstelling en effecten (secundaire preventie bij patiënten versus geïnformeerde keuze voor dragerparen). Er is daarom eerder sprake van elkaar aanvullende methoden dan van alternatieven waartussen al op voorhand door overheid of zorgaanbieders gekozen moet worden. De, ondanks substantiële gezondheidswinst door moderne behandelingen, nog steeds beperkte levensverwachting van kinderen met CF die met neonatale screening worden gevonden is een goede reden om de mogelijkheid voor dragerschapscreening te ondersteunen. Een andere reden kan zijn dat met neonatale screening niet alle aangedane kinderen worden gevonden.

Toetsing van preconceptionele screening op CF aan de criteria die de Gezondheidsraad opstelde voor genetische screening leverde geen principiële bezwaren op. Hetzelfde gold voor toetsing aan internationale criteria.^{20,231-234} Draggerschapscreening op CF is vooralsnog niet vergunningplichtig in het kader van de WBO. Eind jaren negentig heeft de Gezondheidsraad wel voorgesteld bij een eventuele aanpassing van de WBO dragerschapscreening alsnog vergunningplichtig te maken.²³⁵

Waar dragerschapscreening op CF in het buitenland wordt aangeboden, gebeurt dit meestal prenataal. Een preconceptioneel aanbod geeft de deelne-

mende paren meer keuzevrijheid door een groter aantal handelingsopties. Bij een positieve (dus ongunstige) testuitslag, kunnen aanstaande ouders kiezen of ze alsnog gewoon zwanger willen worden, of ze willen afzien van zwangerschap, adoptie overwegen, kunstmatige inseminatie of preïmplantatie genetische diagnostiek bespreken. Al deze opties zijn een gepasseerd station als de zwangerschap eenmaal een feit is. Nederland heeft een hoog percentage geplande zwangerschappen en bij sommigen bestaat aarzeling ten aanzien van een besluit tot abortus in aansluiting aan prenatale diagnostiek.^{65,236} Deze punten in acht nemende, lijkt de mogelijkheid van preconceptionele dragerschapscreening een betere optie dan het aanbod van prenatale screening. Toch zal dragerschapscreening tijdens de zwangerschap beschikbaar moeten blijven voor degenen die zich niet voor de conceptie hebben laten testen en er alsnog gebruik van willen maken.

Hemoglobinopathieën

Afwijkingen in de genen die coderen voor de eiwitketens van hemoglobine, het belangrijkste eiwit in de rode bloedcellen, kunnen leiden tot aandoeningen met ernstige bloedarmoede en beschadigingen van diverse organen.²³⁷⁻²⁴⁰ Kwalitatieve afwijkingen vindt men bij sikkelcelziekte: afwijkende hemoglobinemoleculen zorgen voor abnormale sikkelvormige rode bloedcellen. Kwantitatieve afwijkingen zijn kenmerkend voor thalassemieën. Er zijn dan te weinig rode bloedcellen doordat het hemoglobinemolecuul niet of nauwelijks gevormd kan worden en de rode bloedcellen daardoor te snel worden afgebroken. Hemoglobinopathieën zijn autosomaal recessieve aandoeningen: de patiënten hebben van beide ouders een mutatie geërfd. De geboorteprevalentie van sikkelcelziekte en thalassemie is in Nederland aanzienlijk toegenomen door immigratie uit gebieden waar sinds lang malaria geheerst heeft. Ruim 10 procent van de Nederlandse bevolking is afkomstig of heeft voorouders uit dergelijke gebieden (eerste tot en met derde generatie). In Nederland is 1 op 106 inwoners drager (meer dan 150 000 in totaal) van een mutatie, en lijden 800 patiënten aan sikkelcelziekte of thalassemie major.²⁴¹ De meeste van deze dragers en patiënten zijn afkomstig uit de Nederlandse Antillen en Aruba, Suriname, Indonesië, Ghana en Kaapverdië. De totale geboorteprevalentie van kinderen met hemoglobinopathie is in Nederland naar schatting 60 patiënten per jaar, waarvan ongeveer 80 procent lijdt aan sikkelcelziekte en 20 procent aan thalassemieën.²⁴²

In Nederland wordt sinds 1 januari 2007 met de hielprik neonataal gescreend op sikkelcelziekte, waarbij ongewild ook β -thalassemie opgespoord wordt. Er bestaat evenwel (nog) geen programma voor dragerschapscreening, terwijl die in

het buitenland wel veel wordt aangeboden (Verenigd Koninkrijk, Sardinië, Cyprus). Het aantal kinderen dat met deze aandoening werd geboren is in die landen drastisch gedaald. De voorlichting heeft daar wel veelal een directief karakter. Zo werd op Cyprus, waar de geboorteprevalentie van thalassemie zeer hoog was, een dragerschapsonderzoek geëist voor de kerkelijke inzegening van het huwelijk.

Vaak bestaan dragerschapscreeningprogramma's voor hemoglobinopathieën naast neonatale screening voor deze groep van aandoeningen.^{243,244}

De neonatale screening is in eerste instantie gericht op secundaire preventie: het opsporen van een bestaande aandoening, waarvan de symptomen dan zo snel en goed mogelijk behandeld en complicaties voorkomen (kunnen) worden. Als een aandoening inderdaad wordt aangetoond, betekent dit dat de ouders drager zijn. In het geval van hemoglobinopathieën kan ook gevonden worden dat het kind drager is van de aandoening, wat betekent dat ten minste één van de ouders ook drager is.

Vanaf dan kan die kennis worden meegenomen in de overwegingen bij het al dan niet kiezen voor een volgend kind. In Nederland kan dragerschap van een thalassemie-mutatie soms ook aan het licht komen bij onderzoek naar de oorzaak van bloedarmoede.¹⁶

Preconceptionele screening kan die kennis vroeger en aan meer toekomstige ouders bieden, waardoor zij eerder en langer kunnen nadenken over de mogelijkheden en beperkingen bij het kiezen voor een kind. In Nederland is immigranten uit gebieden waar hemoglobinopathieën voorkomen, gevraagd of zij ingelicht zouden willen worden over een eventueel dragerschap, en of zij in geval van een aangedane foetus voor een selectieve abortus zouden opteren.²⁴¹ Dit onderzoek onder risicogroepen leerde dat een meerderheid voor (preconceptionele) dragerschapscreening was en een groot deel daarvan bij prenatale screening ook selectieve abortus als mogelijke behandelingsoptie zou overwegen. Voorlichting en dragerschapsonderzoek zouden kunnen leiden tot een sterke afname van het aantal patiënten.^{15,245}

Gecombineerde screening op CF en hemoglobinopathieën

Net als bij CF kunnen ook bij hemoglobinopathieën preconceptionele en neonatale screening naast elkaar bestaan en elkaar aanvullen. Daarbij kan gekozen worden tussen het screenen van alle ouderparen die dit wensen, of screening van risicogroepen alleen.

Lakeman e.a. toonden aan dat (aanstaande) ouderparen meestal goed in staat zijn om op een vragenlijst aan te geven voor welke screening (CF en/of hemoglo-

binopathieën) ze in aanmerking denken te zullen komen.²⁴⁶ Uit een door ZonMw gefinancierd onderzoek (door Lakeman e.a.) waarin zo'n gecombineerd aanbod tot screening gedaan wordt aan allochtone en autochtone inwoners van Amsterdam, moet duidelijk worden hoe zij op dit aanbod reageren en of een dergelijke opzet uitvoerbaar is. De resultaten worden naar verwachting in de loop van 2008 gepubliceerd.

Ten aanzien van de randvoorwaarden voor preconceptionele dragerschap-screening op hemoglobinopathieën ziet de commissie weinig of geen verschil met de randvoorwaarden voor preconceptionele dragerschapsscreening op CF.^{230,233}

Terwijl voorlichting over risicofactoren als roken en alcoholgebruik in de regel in de vorm van een dringend, directief advies wordt gegeven, is voorlichting over erfelijkheid in het algemeen niet-directief. Over erfelijkheid wordt voorlichting gegeven waarin aan de orde komt wat de eventuele risico's zijn en welke mogelijkheden er zijn om daarmee om te gaan. Ontvangers van die voorlichting worden daarmee in staat gesteld zelf een geïnformeerde keuze te maken. In de klinische genetica spreekt men daarom over *counseling* in plaats van advisering (zie ook hoofdstuk 7).

Uitsluitend aanbieden van screening op dragerschap voor CF zou in de multiculturele context onvoldoende zijn voor mensen met een niet-westerse achtergrond. Bij hen komt CF minder vaak voor, maar gezien hun land van herkomst zouden ze juist vaak wel op hemoglobinopathieën gescreend kunnen worden.

Paren met een Ashkenazi joodse achtergrond

In Israël en bij Ashkenazi joodse gemeenschappen in het buitenland, bijvoorbeeld in de VS en Canada, wordt dragerschapsscreening aangeboden voor een tiental aandoeningen die in die bevolkingsgroep veel vaker voorkomen dan bij anderen. Het oudste en bekendste voorbeeld hiervan is de ziekte van Tay-Sachs, een onbehandelbare neurodegeneratieve aandoening die tot overlijden op jonge leeftijd leidt. In Nederland melden zich bij de klinisch genetische centra ook met enige regelmaat paren met kinderwens en een Ashkenazi joodse achtergrond die gescreend willen worden. Met in achtneming van de geldende zorgvuldigheidseisen wordt hieraan voldaan. Vergeleken met de hierboven genoemde groepen met een verhoogd risico op CF of hemoglobinopathieën betreft het hier een zeer beperkte groep.

6.4 Conclusies en aanbevelingen over genetische factoren

De aanwezigheid van mogelijke erfelijke aandoeningen bij toekomstige ouders, bij een eerder kind, of in hun familie, is een belangrijke kwestie bij de voorbereiding op een zwangerschap. Goede voorlichting en waar nodig genetische *counseling* zijn onontbeerlijk teneinde paren met een kinderwens tijdig weloverwogen keuzes te laten maken. Een goede persoonlijke en familieanamnese vormen een essentiële pijler voor de preconceptiezorg.

De commissie is van mening dat er voldoende redenen zijn om dragerschapsscreening op CF en hemoglobinopathieën te overwegen: de ernst van CF en hemoglobinopathieën, hun relatief hoge prevalentie, de verwachte toegevoegde waarde als voorziening op de neonatale screening en prenatale en preïmplantatie genetische diagnostiek en de uitgebreide internationale wetenschappelijke literatuur over dragerschapsscreening. Het tot nu toe uitgevoerde onderzoek is echter te beperkt om op grond daarvan al tot landelijke implementatie over te gaan. De commissie beveelt daarom aan de haalbaarheid en effectiviteit van preconceptionele screening op deze aandoeningen in een grote *pilot* te onderzoeken, in samenhang met overige onderdelen van de preconceptiezorg. Binnen die pilot zouden dan verschillende aanbodvarianten (bijvoorbeeld met of zonder onderscheid naar herkomst) met elkaar vergeleken kunnen worden.

De commissie is van mening dat op dit moment alleen CF en hemoglobinopathieën zich lenen voor een breed aanbod van preconceptionele screening op dragerschap. Andere aandoeningen voldoen niet aan de voorwaarden voor een dergelijk aanbod. Er is bijvoorbeeld geen goede screeningsmethode beschikbaar, de aandoening komt niet vaak voor of is minder ernstig, het ontbreekt aan internationale ervaring, of dragerschapsscreening stuit op andere bezwaren. Screening op alle testbare erfelijke aandoeningen is daarom op dit moment volstrekt niet aangewezen.

De commissie is zich bewust van de eisen die preconceptionele screening aan de competenties van hulpverleners in de algemene individuele preconceptiezorg zal stellen. Dit zal scholing en ondersteuning vergen.

Ethische en juridische aspecten

Preconceptiezorg kan een belangrijke bijdrage leveren aan twee waarden, die juist voor (toekomstige) ouders relevant zijn: enerzijds de gezondheid en daarmee het welzijn van kind en moeder, en anderzijds de (reproductieve) autonomie van mensen met een kinderswens. Het brede karakter van dit type zorg brengt een verscheidenheid aan ethische en juridische aspecten met zich mee. Over een aantal afzonderlijke elementen van preconceptiezorg is in de ethische en juridische literatuur reeds het nodige verschenen, zoals over gezondheidsbevordering en (genetische) screening.^{233,247-249} Dit hoofdstuk bespreekt achtereenvolgens de ethische en de juridische aspecten van preconceptiezorg.

7.1 Ethische aspecten

7.1.1 Context

Het bijzondere van preconceptiezorg als integraal zorgconcept is dat verschillende soorten interventies bij elkaar worden gebracht, die elk hun 'eigen' normatieve kader hebben.

- 1 Gezondheidsvoorlichting is primair gericht op het bevorderen van gezond gedrag en het vermijden van risico's. Het doel is om mensen te overtuigen bepaalde (gezonde) keuzen te maken als zij daar niet al bij voorbaat toe neigen. Bij preconceptiezorg is het normatieve karakter van die voorlichting zelfs sterker dan in 'gewone' gezondheidsbevordering, omdat niet alleen de

gezondheid van de ouders zelf, maar ook die van een toekomstig kind in het geding is.

- 2 Voor preconceptiezorg bij mensen die reeds bij een arts onder behandeling zijn – bijvoorbeeld een vrouw met epilepsie – geldt het ‘gebruikelijke’ medisch-ethische kader van de zorgverlener/patiëntrelatie. Zorgverleners hebben een professionele plicht om hun patiënten te wijzen op eventuele risico’s van ziekte of medicijngebruik voor de uitkomst van een eventuele zwangerschap.
- 3 Andere risicofactoren vallen buiten het kader van de arts/patiëntrelatie en zijn moeilijk of in het geheel niet door individuen zelf te beïnvloeden. Bijvoorbeeld risico’s die samenhangen met arbeidsomstandigheden. Het opsporen van dergelijke risico’s dient te leiden tot gezondheidsbeschermende interventies op en rond de werkplek. De verantwoordelijkheid voor die bescherming ligt primair bij de werkgever.
- 4 Genetische aanleg is niet te beïnvloeden. Het aanbieden van informatie over eventuele genetische risico’s en de mogelijkheden tot verdere verwijzing bieden toekomstige ouders echter wel relevante handelingsopties. Als ontdekt wordt dat er een genetisch risico bestaat op een ongunstige zwangerschapsuitkomst, kunnen de betrokkenen vroegtijdig nadenken over verschillende opties: het accepteren van het risico, pre-implantatie of prenatale diagnostiek, kunstmatige inseminatie met donorzaad (KID), adoptie, of het afzien van de kinderwens. Deze keuzemogelijkheden kunnen bijdragen aan de reproductieve autonomie van mensen, hoewel daarbij aangetekend moet worden dat het weet hebben van het dragen van een erfelijke aandoening (ook al wordt de drager niet ziek) zeer belastend kan zijn. Het daadwerkelijk bijdragen aan de reproductieve autonomie van mensen of paren is daarom een uitdaging van formaat.^{250,251}

Diezelfde autonomie heeft belangrijke implicaties voor de wijze waarop het screeningsaanbod wordt gedaan. Aangezien verschillende van de genoemde opties voor veel mensen controversieel zijn, worden in de klinische genetica de mogelijkheden voor screening of genetische testen op non-directieve wijze besproken.^{250,252} De dilemma’s kunnen groot zijn wanneer er na genetisch testen of screening een duidelijk genetisch risico blijkt op een erfelijke aandoening. De *counseling* over de keuzemogelijkheden na een positieve uitslag zal moeten plaatsvinden in specialistische klinisch-genetische centra. De ethische aspecten van dat vervolgtraject vallen buiten het kader van dit advies, daar hierover al uitvoerig is gesproken en gepubliceerd.^{233,253,254}

In het algemeen kan preconceptiezorg gezondheidswinst bieden voor moeder en kind, en stelt het toekomstige ouders in staat om geïnformeerde keuzen te maken met betrekking tot hun kinderwens. Daar staat tegenover dat die kinderwens door velen bij uitstek als privé wordt beschouwd. Is dat een terrein waar overheid en gezondheidszorg mogen – of moeten – interveniëren? Een belangrijk argument waarom de overheid dat zou moeten doen is dat, zoals blijkt uit de voorgaande hoofdstukken, er steeds meer kennis ontstaat over belangrijke risico's voor moeder en kind. Een actief aanbod van preconceptiezorg lijkt de enige mogelijkheid om die kennis voor iedereen goed beschikbaar te maken. Uit oogpunt van rechtvaardigheid is het niet te verantwoorden dat alleen een selecte groep toegang zou hebben tot kennis over risico's rond conceptie en zwangerschap. Door preconceptiezorg actief aan te bieden, kan voorkomen worden dat er grote verschillen in toegang tot preventieve zorg ontstaan. Tegelijkertijd dient een dergelijke interventie niet verder te gaan dan strikt noodzakelijk en voor de adviesvragers wenselijk is. Preconceptiezorg zal daarom een vrijwillig karakter moeten hebben. In de hiernavolgende paragrafen wordt een aantal kanttekeningen bij deze zorg besproken. Die kanttekeningen bieden met name aanleiding om adviesvragers een grote mate van controle te geven over de onderwerpen die in preconceptiezorg aan de orde komen.

7.1.2 *Kennis brengt verantwoordelijkheid met zich mee*

Preconceptiezorg zal er toe leiden dat paren met een kinderwens meer kennis hebben over risicofactoren en handelingsopties om risico's te vermijden. Die kennis brengt ook verantwoordelijkheid met zich mee, en dat roept ethische vragen op. Het is belangrijk om hier een onderscheid te maken tussen risicofactoren die wel en die niet door de betrokkenen te beïnvloeden zijn.

Beïnvloedbare risicofactoren

Naarmate toekomstige ouders beter op de hoogte zijn van de effecten van hun gedrag (zoals voeding, roken, alcohol- en drugsgebruik) op de gezondheid van een toekomstig kind, kunnen zij ook op dat gedrag worden aangesproken. Preconceptiezorg beoogt de kennis over risico's te vergroten en kan daarmee invloed hebben op morele opvattingen van het algemene publiek over welke leefwijze voor aanstaande ouders 'verantwoord' is en welke niet. Zulke opvattingen gaan gepaard met waardering, kritiek, schuldgevoelens. Mensen kunnen zich achteraf afvragen of zij op adequate wijze met de aangeboden voorlichting en zorg zijn omgegaan. Die vraag kan ook door anderen in hun omgeving gesteld worden –

met name als er een kind wordt geboren met een afwijking. Dat kan pijnlijk, stigmatiserend, en vooral ook onterecht zijn, want zelden zal een aangeboren afwijking achteraf zonder meer toegerekend kunnen worden aan keuzes van de ouders. Het opvolgen van preconceptieadviezen over leefwijze kan immers het risico op een ongunstige zwangerschap wel verkleinen, maar niet uitsluiten.

Dit neemt echter niet weg dat als iemand keuzen maakt die een onomstreden negatief effect hebben op de gezondheid van een toekomstig kind, en diegene dus bewust een risico aanvaardt, dit wel degelijk onverantwoord kan zijn (bijvoorbeeld het gebruik van hard drugs). Het principe dat ouders gezondheidsschade aan hun kind zo mogelijk moeten vermijden, is een breed gedeelde vanzelfsprekendheid. Voor een vrouw die zwanger wil worden, kunnen bijvoorbeeld schuldgevoelens over haar rookgedrag belastend, maar niettemin terecht zijn. Dit normatieve karakter kan ook tot uiting komen in de manier waarop informatie gegeven wordt. Voor duidelijk beïnvloedbare risicofactoren in met name de leefwijze zal die niet neutraal-informatief (hoeven) zijn, maar mag gericht zijn op gedragsverandering.^{255,256}

Niet-beïnvloedbare risicofactoren

Niet voor ieder onderwerp waarover voorlichting wordt gegeven – laat staan voor ieder test- of screeningsaanbod – is het terecht als er in de samenleving morele opvattingen over verantwoord/onverantwoord ontstaan. Hoewel geneesmiddelengebruik voor een deel wel beïnvloedbaar is, is het bijvoorbeeld voor vrouwen met een chronische aandoening vaak niet mogelijk deze risicofactor voor aangeboren afwijkingen bij het toekomstige kind te elimineren. Geneesmiddelengebruik is daarmee een minder beïnvloedbare risicofactor. Hetzelfde geldt voor arbeidsomstandigheden. In goed opgezette preconceptiezorg wordt vermeden dat toekomstige ouders zich zelf verantwoordelijk voelen (of door de samenleving als verantwoordelijk worden gezien) voor de risico's die zij zelf moeilijk kunnen beïnvloeden. Verantwoordelijkheid voor risico's in de werksituatie zou daarom direct bij de werkgever neergelegd moeten kunnen worden. Toekomstige ouders moeten met reproductieve vragen terecht kunnen bij de bedrijfsarts, die eventueel de werkgever aanspreekt op diens verantwoordelijkheid.

Ook genetische aanleg of gevoeligheid voor een bepaalde aandoening is niet beïnvloedbaar. Keuzen die ouders maken omtrent genetische diagnostiek en screening in het kader van preconceptiezorg zijn zeer persoonlijk en gaan vaak gepaard met pijnlijke morele dilemma's.²⁵⁷ Genetisch onderzoek kan hen in een situatie brengen waarin zij moeten nadenken over controversiële vervolgstappen: kunstmatige inseminatie met donorzaad; in vitro fertilisatie (IVF) en pre-implan-

tatie genetische diagnostiek (PGD); prenatale diagnostiek en eventuele zwangerschapsafbreking; het afzien van conceptie en zwangerschap. Hier moet vermeden worden dat een keuze om geen gebruik te maken van bijvoorbeeld preconceptionele dragerschapscreening als onverantwoord wordt beschouwd. Informatie over de mogelijkheden van dragerschapscreening zal daarom een heel ander karakter hebben dan voorlichting over leefwijzefactoren. Dit zou geen voorlichtend gesprek moeten zijn dat er op gericht is om de adviesvragers te bewegen specifieke keuzen te maken. De informatie over handelingsopties moet hen juist ondersteunen in het maken van een keuze die zij zelf als goed en verstandig ervaren.

Concluderend: als preconceptiezorg succesvol is, zal het publiek meer kennis hebben over risicofactoren rondom de zwangerschap en over mogelijkheden om die risico's te vermijden. Als mensen kennis hebben over vermijdbare risico's kunnen zij ook op hun (risicovolle) keuzen worden aangesproken. Voorkomen moet worden dat dergelijke oordelen over verantwoordelijkheid ontstaan waar zij niet terecht zijn. In de eerste plaats is het belangrijk dat zorgverleners een helder onderscheid maken tussen voorlichting over beïnvloedbare en onbeïnvloedbare risico's, en dat zij inzien dat communicatie gericht op gezondheidsbevordering een directief karakter kan hebben dat voor andere interventies misplaatst is.

7.1.3 *Informatie is niet louter bevorderend voor autonomie en welzijn*

Respect voor de autonomie van toekomstige ouders stelt eisen aan de inhoud van de aangeboden zorg en de manier waarop die geboden wordt. De inhoud van de aangeboden informatie moet correct en relevant zijn. Bovendien is te overwegen zorgverleners te adviseren rekening te houden met de 'bewijskracht' die er is voor verschillende risicofactoren en de daaraan verbonden adviezen. Dat verhoogt echter wel de complexiteit van de informatie. Naarmate ook meer complexe zaken aan bod komen – zoals de nuancering dat ook bij de beste zorg complicaties kunnen optreden – zal voor sommige mensen de informatie hun keuze eerder bemoeilijken dan ondersteunen. Dit geldt zeker wanneer genetische risicofactoren worden besproken, en de voor- en nadelen van screening aan de orde worden gesteld. De keuzesituatie is dan vooral belastend en van optimale keuzevrijheid is geen sprake. Zorgverleners zullen daarom goed getraind moeten zijn in het aanbieden van informatie en handelingsopties 'op maat'.

Een ander mogelijk nadelig effect van preconceptiezorg is dat aanstaande ouders, doordat zij meer kennis krijgen over risico's, ook meer zorgen ervaren over de goede afloop. Daar staat tegenover dat het ook een geruststelling voor de

aanstaande ouders kan betekenen dat ze alles hebben gedaan om een goede afloop te bevorderen. Onderzoek naar de invloed van preconceptiezorg op de gemoedstoestand van de moeders leert dat ongerustheid over het verloop en de afloop van de zwangerschap slechts in beperkte mate optreedt.^{20,258}

Ook is belangrijk dat het geven van informatie over risicofactoren ongerustheid kan voorkómen of wegnemen, bijvoorbeeld als het gaat over medicijngebruik waarvan bekend is dat het niet schadelijk is voor de gezondheid van moeder en kind. Er is echter een verschil tussen het geven van voorlichting aan mensen die zelf weten dat zij met specifieke verhoogde risico's te maken kunnen hebben, en voorlichting aan groepen die zich vooraf van geen risico bewust waren. In het eerste geval kunnen onzekerheden en onrust worden weggenomen, in het tweede geval zal voorlichting enige ongerustheid ook in de hand werken. Het zonder meer opsommen van alle mogelijke risico's zal de balans tussen gunstige beïnvloeding en ongerustheid teveel in de richting van het laatste kunnen doen doorslaan. Het is duidelijk dat goede voorlichting hoge eisen stelt aan de communicatievaardigheden van zorgverleners. Daarnaast lijkt het noodzakelijk om voorlichting en zorg te beperken tot datgene wat echt belangrijk en goed uit te leggen is. In 2003 heeft de Gezondheidsraad geconcludeerd dat weinig bekend is over de kennis van genetica bij het grote publiek. Wel kwamen toen al bij de huisarts en centra voor klinische genetica regelmatig misverstanden aan het licht. In deze tijd van snelle ontwikkelingen in de genetische diagnostiek roept dit de vraag op of het brede publiek geen sterkere basiskennis van de genetica zou moeten krijgen. De Gezondheidsraad meende in 2003 dat om een elementair kennisniveau over genetica tot stand te brengen, naast algemene voorlichting vooral het onderwijs belangrijk is.²⁵⁹

7.1.4 *Medicalisering*

‘Nieuwe’ medische bemoeienis met aspecten van het dagelijks leven wordt soms bekritiseerd omdat het leidt tot ‘medicalisering’. Dat geldt zeker voor de voorplanting: wat in principe een natuurlijk proces is, wordt meer en meer gecontroleerd met echo's, bloedonderzoek, en andere medische interventies.

Preconceptiezorg is naast de bestaande prenatale zorg een nieuwe stap in de medische benadering van conceptie en zwangerschap, en het wijst toekomstige ouders op risico's, ziekte, en mogelijkheden voor medische controle. Maar is die medicalisering daarmee problematisch?

Medicalisering is een containerbegrip waarin allerlei overwegingen en problemen (zoals beperkingen van autonomie, het ontstaan van onrust, impact op morele oordelen) worden gebundeld.²⁶⁰ In een ethische analyse verdient het de

voorkeur om die mogelijke problemen gewoon te benoemen en een sterk (negatief) gekleurd containerbegrip te vermijden. De Wert gaf in 2004 al aan dat aan het medicaliseringsverwijf geen hard ethisch argument kan worden ontleend tegen (populatiebrede) preconceptiezorg.²⁵⁶ Preconceptiezorg kan ook impact hebben op de betekenis van het (willen) krijgen van kinderen. Idealiter staat in die betekenis niet in de eerste plaats het vermijden van ziekte en het bevorderen van gezondheid centraal. Preconceptiezorg betekent echter dat in een zeer vroeg stadium, bij voorkeur wanneer de kinderwens ontstaat, risico's en ziekte aan de orde worden gesteld. Hoewel de behoefte aan informatie en advies onder vrouwen groot is, is het tegelijkertijd denkbaar dat adviesvragers bij hun prille keuzen omtrent voortplanting een medische kijk willen vermijden.²⁵⁸ Professionals hebben uit oogpunt van goede zorg reden om optimale informatie te bieden opdat adviesvragers alle relevante keuzes weloverwogen kunnen maken. Maar willen paren al die keuzes wel hebben? Preconceptieadviezen en -zorg kunnen het best gelaagd gegeven worden, afgestemd op de behoeften van de ouders in spe. Advies op maat houdt in dat aanstaande ouders wordt uitgelegd dat bepaalde onderdelen van het preconceptiezorgconsult algemeen zijn (bijvoorbeeld een gesprek over algemeen bekende leefwijzerisico's en een inventarisatie van relevante aandoeningen en medicijngebruik), maar dat daarnaast nog andere onderwerpen aan de orde kunnen komen – maar alleen als ouders ook meer informatie daarover wensen. Dat geldt met name voor de mogelijkheid van erfelijkheidsdiagnostiek, verscheidene reproductieve opties en screening op dragerschap van erfelijke aandoeningen. In eerste instantie kan aan ouders beperkt informatie beschikbaar worden gesteld over de mogelijkheid van dit onderzoek, maar nadere informatie volgt pas als ouders te kennen geven daar prijs op te stellen. Dit gelaagde karakter van de informatievoorziening en van de keuzemogelijkheden die aan ouders geboden worden in het pakket van preconceptiezorg, maakt ook duidelijk dat afzien van bepaalde opties of verdere informatie geenszins onverantwoord is (7.1.2).

Een mogelijk gevaar van gelaagde zorg is dat de hulpverlener niet in actie komt als de hulpvrager door gebrek aan kennis en inzicht geen interesse heeft. Hierdoor kunnen zeer reële risico's aan de aandacht ontsnappen. De informatie over risico's en mogelijkheden die te vermijden moet daarom van meet af aan breder zijn dan de algemeen bekende gezondheidsrisico's. De mate van nadruk kan uiteraard van onderwerp tot onderwerp verschillen, en hangt samen met de vraag hoe breed het draagvlak voor een bepaalde interventie is.

7.1.5 *Vertrouwelijkheid; relevantie van informatie voor derden*

Preconceptiezorg zou nadelig kunnen zijn voor cliënten als gegevens over risicofactoren terecht komen bij derden. Dit is bijvoorbeeld het geval als genetische data in handen komen van zorgverzekeraars, of als informatie over ziekte bij hypotheekverstrekkers belandt. Zorgverleners zijn gebonden aan hun geheimhoudingsplicht, en mogen die informatie niet zelf doorspelen. Adviesvragers zullen in sommige gevallen de informatie die zij krijgen (bijvoorbeeld over genetische risico's) wel zelf moeten verstrekken als een verzekeraar daarom vraagt. Naarmate genetische informatie een grotere rol gaat spelen bij risicobepaling door verzekeraars en andere partijen, zullen adviesvragers – vooraf – over deze consequenties van genetisch onderzoek geïnformeerd moeten worden.

Als genetische data van adviesvragers voor hun familieleden van belang kunnen zijn, worden in de klinisch-genetische praktijk de adviesvragers op dat belang gewezen. Zij zijn niet verplicht hun familie te informeren (autonomie), maar onder strikte voorwaarden (grote risico's, aanvaardbare handelingsopties waarmee veel leed kan worden voorkomen, alle andere manieren geprobeerd) kan de arts besluiten dat het belang van familieleden vergt dat de zwijgplicht doorbroken wordt.²⁵⁵

7.2 **Juridische aspecten**

In deze paragraaf wordt preconceptiezorg gezien vanuit juridisch perspectief in aansluiting op de ethische discussie uit de vorige paragraaf. Het brede karakter van preconceptiezorg maakt dat vanuit het oogpunt van het recht zowel algemene uitgangspunten – rechtsbeginselen en grondrechten – als specifieke rechtsnormen een rol spelen. Preconceptiezorg maakt deel uit van de gezondheidszorg, wat maakt dat de rechtsnormen die van toepassing zijn op de gezondheidszorg ook van toepassing zijn op het medisch handelen in het kader van preconceptiezorg.

7.2.1 *Algemeen juridisch kader*

Het algemene juridische kader dat betrekking heeft op preconceptiezorg wordt zowel bepaald door algemene juridische uitgangspunten – waaronder het beginsel van zelfbeschikking en het gelijkheidsbeginsel – als door wettelijke regeling van belangrijke (grond)rechten. Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen individuele en collectieve grondrechten. Individuele grondrechten beogen

bescherming van de burger tegen inbreuken door overheid en samenleving. Individuele grondrechten die hier onder meer een rol spelen zijn het recht op bescherming van de persoonlijke levenssfeer (art. 10 Grondwet) en het recht op onaantastbaarheid van het lichaam (art. 11 Grondwet). Collectieve grondrechten scheppen daarentegen een positieve verplichting voor de overheid. Zo volgt uit art. 22 lid 1 Grondwet dat de overheid maatregelen moet nemen ter bevordering van de volksgezondheid. Hieronder ligt de nadruk op de individuele (grond)rechten.

In het kader van een mogelijk spanningsveld tussen het ‘zorg’- en het ‘bemoeienis’-aspect van preconceptiezorg moet in deze context tevens gewezen worden op het – ongeschreven – (grond)recht op procreatie. Dit is het recht niet gehinderd te worden kinderen te krijgen; het recht om zonder bemoeienis van buitenaf (door overheid of derden) te kunnen beslissen over het al dan niet ‘nemen’ van kinderen. Dit recht wordt onder meer in het verlengde gezien van het recht op respect voor het privé-leven zoals vastgelegd in art. 8 van het Europees Verdrag tot Bescherming van de Rechten van de Mens.²⁶¹ Aangezien het bij preconceptiezorg veelal gaat om een ongevraagd aanbod, waar bovendien een zekere (sociale) druk van kan uitgaan, is niet ondenkbaar dat het recht op procreatie daardoor in het gedrang komt

7.2.2 *Specifiek juridisch kader*

Voor een overzicht van het specifieke juridische kader dat betrekking heeft op preconceptiezorg is het van belang een onderscheid te maken tussen collectieve en individuele preconceptiezorg.

Collectieve preconceptiezorg

Bij collectieve preconceptiezorg worden er maatregelen genomen die gericht zijn op een bepaalde groep mensen die als geheel wordt aangesproken. Het gaat om gezondheidsvoorlichting die kan worden gerealiseerd door middel van onder meer voorlichtingscampagnes, internetsites en artikelen/advertenties in tijdschriften en kranten. Het gaat hier dus om algemene informatie in het kader van preconceptiezorg aan een algemeen publiek (alle mensen met een kinderwens). Daarnaast gaat het om concrete maatregelen zoals vaccinaties in het rijksvaccinatieprogramma en het joderen van zout. Deze maatregelen zijn getroffen ten bate van de algemene volksgezondheid, maar hebben een bijzondere betekenis voor mensen met een kinderwens of zwangere vrouwen. De in dit kader opgezette activiteiten – bijvoorbeeld een campagne om te wijzen op het gevaar van

alcoholgebruik vlak voor de zwangerschap of de genoemde jodering van zout – kunnen worden gezien als een uitvloeisel van de hierboven geschetste positieve grondwettelijke verplichting van de overheid om maatregelen te nemen ter bevordering van de volksgezondheid.

Individuele preconceptiezorg

Bij algemene individuele preconceptiezorg gaat het om individueel bepaalde hulpverlening aan paren met een kinderwens. Die kunnen voor deze zorg terecht bij bijvoorbeeld een huisarts, verloskundige of jeugdarts. Ze doen dat 1) naar aanleiding van collectieve voorlichting, 2) naar aanleiding van een gerichte uitnodiging van huisarts of GGD aan alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd of 3) geheel op eigen initiatief.

Specialistische individuele preconceptiezorg betreft hulpverlening aan paren met een kinderwens van wie bekend is of gevreesd wordt dat er een hoog risico bestaat op een ongunstige zwangerschapsuitkomst. Dergelijke hulpverlening vindt plaats in de tweede lijn (bijvoorbeeld door een gynaecoloog) en in de derde lijn (bijvoorbeeld door een klinisch geneticus).

Op individuele (algemene en specialistische) preconceptiezorg zijn de geldende algemene rechtsnormen voor medisch handelen van toepassing. Allereerst kan hier de Wet Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO) worden genoemd. Hierin zijn de algemene rechten van patiënten neergelegd. De wet beoogt de juridische voorwaarden te creëren voor een goede samenwerking tussen patiënt en arts.²⁶¹ De WGBO behelst een juridische concretisering van het hierboven aangehaalde recht op zelfbeschikking. De WGBO is aan de orde in gevallen waarin een hulpverlener – binnen of buiten de context van een behandelingsovereenkomst – ‘handelingen op het gebied van de geneeskunst’ verricht. Onder deze handelingen worden verstaan ‘alle verrichtingen – het onderzoeken en het geven van raad daaronder begrepen – die rechtstreeks betrekking hebben op een persoon en ertoe strekken hem van een ziekte te genezen, hem voor het ontstaan van een ziekte te behoeden of zijn gezondheidstoestand te beoordelen, dan wel verloskundige bijstand te verlenen’ (art. 7:446 lid 1 en lid 2 a BW). Onder handelingen op het gebied van de geneeskunst vallen ook andere dan de hierboven genoemde handelingen die betrekking hebben op een persoon die worden verricht door een arts in die hoedanigheid (art. 7:446 lid 2 b BW). Deze verruiming heeft met name betrekking op de handelingen die een arts verricht ten behoeve van een gezonde persoon (voor zover deze handelingen niet vallen onder art. 7:446 lid 2 a BW). In de Memorie van Toelichting (MvT) bij dit wets-

artikel wordt naar voren gebracht dat het hier onder meer gaat om voorlichting over zwangerschapspreventie.²⁶²

Uit het bovenstaande volgt dat indien een paar met kinderwens zich meldt bij een hulpverlener voor het verkrijgen van preconceptiezorg en de hulpverlener deze zorg verstrekt de bepalingen van de WGBO gelden. Dit is ook het geval als het enkel advies betreft omtrent voeding- en leefwijze. Dergelijke adviezen, die in het kader van algemene individuele preconceptiezorg worden gegeven, vallen onder het begrip ‘handelingen op het gebied van de geneeskunst’.

De in de WGBO neergelegde patiëntenrechten – zoals het recht op informatie, het recht op niet-weten, het toestemmingsvereiste en het recht op privacy – zullen hieronder met name aan de orde komen bij de bespreking van individuele (algemene en specialistische) preconceptiezorg. Enkel waar relevant zal ook op de juridische aspecten van collectieve preconceptiezorg – die buiten het juridisch kader van de WGBO vallen – worden ingegaan. Naast de WGBO zijn nog enkele andere wetten van belang. Hieronder zal – steeds voorzover relevant in deze context – worden ingegaan op bepalingen van de Wet bescherming persoonsgegevens (WBP), de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO) en de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO).

7.2.3 *Het specifieke karakter van preconceptiezorg*

Veelal wordt in verband met het specifieke karakter van preconceptiezorg gewezen op het aanbodkarakter. Deze zorg wordt ongevraagd aangeboden, bijvoorbeeld door middel van voorlichtingscampagnes en/of het (gericht) uitnodigen van vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Het initiatief ligt hier bij de arts of hulpverlener en niet bij de patiënt, waardoor deze zorg afwijkt van regulier aangeboden zorg. De overeenkomst met het doen van aanbod in het kader van bevolkingsonderzoek dringt zich hier op, aangezien ook in dat geval het initiatief uitgaat van de hulpverlener en niet van de hulpvrager. Net als bevolkingsonderzoek moet het aanbod van preconceptiezorg dan ook met de nodige waarborgen zijn omkleed. Er moeten stringente eisen worden gesteld aan de veiligheid, doeltreffendheid en doelmatigheid.²⁶³ Preconceptiezorg moet in het belang zijn van de betrokkenen en kan alleen aanvaardbaar zijn als de balans van voor- en nadelen voor de betrokkenen duidelijk naar de zijde van de voordelen doorslaat. Het moet de gezondheid van moeder en kind bevorderen en de handelingsopties van de betrokkenen vergroten.

Er is niet altijd sprake van een ongevraagd aanbod. Bij specialistische individuele preconceptiezorg vindt preconceptiezorg veelal plaats naar aanleiding van een hulpvraag. Het gaat hier veelal om paren die vanwege een bepaalde voorge-

schiedenis in de specialistische zorg terecht zijn gekomen: paren van wie bekend is dat er een hoog risico bestaat op een negatieve zwangerschapscijuitkomst. Te denken valt aan voorgaande zwangerschapscijcomplicaties, aan vrouwen die reeds onder behandeling zijn vanwege diabetes of aan paren waar bepaalde erfelijkheidsvragen een rol spelen.

7.2.4 *Recht op informatie en het toestemmingsvereiste*

De informatieplicht van de hulpverlener, zoals deze is neergelegd in de WGBO, is tweeledig: het gaat zowel om een algemene informatieplicht jegens de hulpvrager als om een informatieplicht die gericht is op het verkrijgen van *informed consent* voor een specifieke ingreep of behandeling. Uit de algemene informatieplicht volgt onder andere dat de hulpvrager moet weten welke conclusies de hulpverlener heeft kunnen trekken over zijn gezondheidstoestand en zijn vooruitzichten (welke onderzoeken, behandelingen, algemene prognose) in dit verband.²⁶⁴ In het algemeen geldt dat betrokkenen – paren met een kinderwens – duidelijk, en indien zij dit wensen schriftelijk, moeten worden ingelicht (art. 7:448 lid 1 BW). Met duidelijk wordt niet alleen bedoeld dat de hulpverlener zich in begrijpelijke termen uitdrukt; ook moet hij er alert op zijn dat de betrokkenen de informatie begrepen hebben.²⁶⁵

Het doel van preconceptiezorg is onder meer het vergroten van kennis over risicofactoren en de voorhanden zijnde handelingsopties om risico's te vermijden. De hulpverlener moet zich bij zijn informatieplicht laten leiden door wat betrokkenen 'redelijkerwijze dienen te weten' (art. 7:448 lid 2 BW).²⁶⁵ Als algemene norm kan in deze worden aangehouden dat die inlichtingen over feiten en mogelijkheden moeten worden verstrekt die een redelijk mens in de gegeven omstandigheden verwacht mag worden te overwegen voordat hij een beslissing neemt of die hij nodig heeft voor zijn verdere gedrag.²⁶¹ Alhoewel het redelijkheidscriterium wordt gehanteerd bij het verstrekken van informatie, moet de individuele situatie van betrokkenen niet uit het oog worden verloren. Deze is bepalend voor het verstrekken van (nadere) informatie.²⁶⁶ Zo is er een verschil tussen informatie die wordt verstrekt aan paren met een kinderwens die zelf weten dat ze met specifieke hoge risico's te maken hebben en informatie aan paren die dit vooraf niet weten.

In het eerste geval kan de hulpverlener zijn informatievoorziening afstemmen op de reeds aanwezige voorkennis van het paar over de specifieke risico's. Dit in tegenstelling tot een paar waar mogelijke alle risico's nog in kaart moeten worden gebracht. Daar zal de hulpverlener ervoor moeten waken dat niet te veel informatie (tegelijkertijd) wordt verstrekt waardoor het betrokken paar bijvoor-

beeld onnodig ongerust wordt gemaakt of niet in staat is om aan de hand van de ‘overload’ aan informatie de juiste beslissingen te nemen. Overigens geldt dit laatste in zekere zin ook voor het paar dat al bekend is met specifieke risico’s. Op het moment dat zo’n paar een preconceceptieconsult vraagt, zullen naast de bekende risicofactoren ook de niet-bekende risicofactoren in kaart moeten worden gebracht.

Algemene individuele preconceptiezorg

Bij algemene individuele preconceptiezorg gaat het ten eerste om algemene voedings- en leefwijzeadviezen. Daarnaast heeft deze algemene preconceptiezorg betrekking op risicobepaling van arbeidsomstandigheden, ziekten en geneesmiddelen en genetische aanleg of gevoeligheid voor een bepaalde aandoening. Het doel van het verstrekken van algemene preconceptieinformatie is het vergroten van kennis over mogelijke reproductieve risico’s. Zoals opgemerkt bij de behandeling van de ethische aspecten kunnen voedings- en leefwijzeadviezen een directieve aard hebben. Dergelijke informatie hoeft niet neutraal informatief te zijn aangezien gedragsverandering beoogd wordt. Anders ligt dit bij minder beïnvloedbare risicofactoren zoals geneesmiddelengebruik en arbeidsomstandigheden, en bij niet-beïnvloedbare, genetische risicofactoren. Informatie over de door de commissie voorgestelde mogelijkheid van preconceptionele dragerschapsscreening op cystic fibrosis en hemoglobinopathieën heeft een heel ander karakter. Het dient in het algemeen niet van directieve aard te zijn en moet bovendien ‘gelaagd’ worden aangeboden.

Vanuit juridisch oogpunt is het van belang dat door de wijze waarop informatie wordt verstrekt (directief/niet-directief) het aan de WGBO ten grondslag liggende recht op zelfbeschikking van betrokkenen niet in het gedrang komt. Bij een onderwerp als preconceptionele dragerschapsscreening zullen er daarom hogere eisen aan de inhoud van de informatie worden gesteld.²⁶⁵

Bij een aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening moet er sprake zijn van expliciete geïnformeerde toestemming (*informed consent*), zowel voor deelname aan het onderzoek als voor iedere volgende stap in het screeningstraject. Aangezien het gaat om een ongevraagd aanbod kan niet van stilzwijgende toestemming worden uitgegaan.²⁶⁵ Het toestemmingsvereiste is terug te vinden in art. 7:450 lid 1 BW. De toestemming kan in principe niet verder reiken dan de informatie zich heeft uitgestrekt.²⁶¹

De verstrekte informatie moet dermate toereikend en begrijpelijk zijn dat betrokkenen in staat worden gesteld een weloverwogen keuze te maken. Informatie verstrekken in dergelijke ingewikkelde situaties bestaat niet uit het in één

keer mededelen, maar is een proces van het op de hoogte brengen van betrokkenen.²⁶¹ Voorafgaand aan de screening zal de hulpverlener duidelijk uiteen moeten zetten wat deze precies behelst. Daarbij gaat het in ieder geval om informatie over de aard en het doel van preconceptionele dragerschapsscreening, de gevolgen en risico's en de te verwachten voor- en nadelen van deelname (art. 7:448 lid 2 BW).^{262,266} Hieronder valt ook het verstrekken van informatie over de eventuele implicaties voor bloedverwanten.²⁶¹ In ieder geval moet duidelijk zijn welke gevolgen de uitkomst kan hebben voor het nemen van reproductieve beslissingen. Van belang is hierbij dat de hulpverlener aangeeft dat de uitkomst van de screening psychisch belastend voor de betrokkenen kan zijn. De hulpverlener zal de betrokkenen de tijd moeten geven de verstrekte informatie te verwerken. Het verdient aanbeveling om schriftelijke informatie aan de betrokkenen te verstrekken en in een vervolgspraak de mogelijkheden verder te bespreken.

Blijkt uit de screening dat beide partners drager zijn, dan zal na de test meer gedetailleerde informatie over de voorhanden zijnde handelingsopties moeten worden verstrekt.

Specialistische individuele preconceptiezorg

Wat hierboven uiteen is gezet over algemene individuele preconceptiezorg, geldt ook voor specialistische individuele preconceptiezorg. Juist in de specialistische preconceptiezorg is het van belang om de informatieverstrekking af te stemmen op het individuele geval. Zowel de inhoud van de informatie als de wijze waarop die wordt verstrekt, is sterk afhankelijk van de omstandigheden.²⁶² Enerzijds kan het dan zo zijn dat – gezien hun voorgeschiedenis – diegenen die van specialistische zorg gebruik maken beter geïnformeerd zijn dan diegenen die van algemene individuele preconceptiezorg gebruik maken. Anderzijds kan de complexiteit van de gevallen in de specialistische zorg maken dat er hogere eisen aan de informatievoorziening moeten worden gesteld.

7.2.5 *Recht op niet-weten*

Collectieve preconceptiezorg

Bij de collectieve maatregelen die in het kader van preconceptiezorg worden genomen, kan de vraag rijzen hoe hier moet worden omgegaan met het recht van iedere burger om een eigen invulling aan zijn/haar leven te geven dat tot uiting komt in art. 10 van de Grondwet (bescherming van de persoonlijke levenssfeer). Het kan zijn dat paren met een kindwens niet of slechts gedeeltelijk geïnfor-

meer willen worden over de mogelijkheden van preconceptionele zorg of over de te nemen maatregelen in geval van een kinderwens. Algemene voorlichting in het kader van preconceptionele zorg – bijvoorbeeld over roken, alcoholgebruik, foliumzuur – zal echter in veel gevallen van directieve aard mogen zijn aangezien niet alleen de gezondheid en het welzijn van de moeder, maar ook van het ongeboren kind in het geding is.

Algemene individuele preconceptionele zorg

Als algemene regel bij een behandelingsovereenkomst geldt dat een hulpverlener de plicht heeft te informeren, ook als daar niet om wordt gevraagd. De hulpvrager heeft echter niet de plicht om informatie te ontvangen. Wordt de hulpvrager tegen zijn wil geïnformeerd, dan wordt zijn recht op zelfbeschikking aangetast en wordt zijn recht op bescherming van de persoonlijke levenssfeer geschonden.²⁶¹ Het recht om niet te worden geïnformeerd is neergelegd in art. 7:449 BW. Echter, er moet wel een verzoek zijn van de hulpvrager om niet geïnformeerd te worden. Als een dergelijk verzoek er niet is dan moet de hulpverlener de betrokkene in principe inlichten.²⁶⁵

Hoe moet in het kader van algemene individuele preconceptionele zorg met het recht op niet-weten worden omgegaan? Hoe ‘gelaagd’ moet informatie worden verstrekt, zodat betrokkenen de kans krijgen kenbaar te maken wanneer ze niet verder willen worden geïnformeerd? Het feit dat een paar met kinderwens zich tot een hulpverlener richt voor preconceptionele zorg, geeft aan dat initiële informatievoorziening op prijs wordt gesteld. Het verstrekken van algemeen advies over voeding en leefwijze ligt dan voor de hand. De hulpverlener zou voorts in grote lijnen kunnen aangeven welke mogelijke risico’s in kaart kunnen worden gebracht (arbeidsomstandigheden, medicijngebruik, familie-anamnese en dragerschapsonderzoek) om zo betrokkenen in staat te stellen aan te geven waar zij wel en waar zij niet over wensen te worden geïnformeerd.

Het recht om niet te weten heeft bij erfelijkheidsonderzoek een speciaal gewicht en is in verschillende fasen van het aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening van belang.²⁶¹ Allereerst moet een hulpverlener, indien betrokkenen al direct aangeven geen verdere informatie over de mogelijkheid van preconceptionele dragerschapsscreening te willen ontvangen, hen niet ongewild van verdere informatie voorzien. Voorts moet hij de betrokkenen duidelijk maken dat het ondergaan van preconceptionele dragerschapsscreening een optie is waar ook van kan worden afgezien. En tevens dat ouders in spe, ook nadat de screening al heeft plaatsgevonden, een beroep kunnen doen op het recht om niet te worden geïnformeerd over de uitkomst. Het is van belang voorafgaand aan

preconceptionele dragerschapsscreening zo duidelijk mogelijke afspraken te maken over het al dan niet informeren en de wijze waarop zal worden gehandeld.²⁶¹ Wordt niettemin na het uitvoeren van de screening een beroep op het recht op niet-weten gedaan, dan is de vraag van belang of op dit recht uitzonderingen mogen worden gemaakt. Dit is mogelijk indien het niet-informeren nadeel voor de betrokkene zelf of anderen met zich meebrengt. Er kunnen zich in deze context situaties voordoen waarin een hulpverlener – op grond van een beroep op een conflict van plichten – zich genoodzaakt zou kunnen voelen aan de wens van de betrokkenen om geen informatie te ontvangen, voorbij te gaan.²⁶¹

Specialistische individuele preconceptiezorg

Ook in het kader van de verstrekking van specialistische individuele preconceptiezorg waar zorg veelal wordt verleend naar aanleiding van een specifieke hulpvraag en waar het gebruikelijke juridische kader van de hulpverlener-hulpvrager van toepassing is, is het recht op niet weten onverkort van toepassing.

7.2.6 *Privacy*

Het recht op privacy is terug te vinden in verschillende mensenrechtenverdragen, alsmede in de Grondwet in art. 10 – bescherming van de persoonlijke levenssfeer. Hierboven is reeds aangegeven dat het nemen van collectieve maatregelen op het gebied van preconceptiezorg een spanningsveld kan opleveren met het recht op privacy. Mensen die een kind willen krijgen, kunnen zich – door het (ongevraagd) aanbieden van dergelijke informatie – minder vrij voelen in de door hen te maken keuzes. Daarnaast mogen gegevens over risicofactoren niet zomaar in handen van derden (zoals zorgverzekeraars, werkgevers of hypotheekverstrekkers) komen, aangezien dit nadelig kan zijn voor de betrokkenen.

Bij het verstrekken van – algemene of specialistische – individuele preconceptiezorg spelen zaken als het medisch beroepsgeheim en de bescherming van persoonsgegevens een rol. Het wettelijk kader dat hierop van toepassing is, wordt zowel gevormd door de WGBO als de Wet Bescherming Persoonsgegevens (WBP). De bepalingen in beide wetten vullen elkaar aan.²⁶⁷

De WBP heeft het karakter van algemene privacywetgeving. Op de omgang met (medische) persoonsgegevens in het kader van preconceptiezorg zijn de in de WBP neergelegde algemene uitgangspunten van toepassing. Zo moet er bijvoorbeeld sprake zijn van behoorlijke en zorgvuldige verwerking op grond van een in de wet genoemde grondslag en mag het slechts persoonsgegevens betreffen die relevant en juist zijn. Verzameling van dergelijke gegevens is enkel toe-

gestaan voor gerechtvaardigde doeleinden en identificeerbare persoonsgegevens mogen niet langer worden bewaard dan noodzakelijk met het oog op de gerechtvaardigde doeleinden (art. 6 – 11 WBP).

De WGBO bevat sectorspecifieke bepalingen. Voor de omgang met persoonsgegevens relevante bepalingen in de WGBO betreffen de dossierplicht, de bewaarplicht, het vernietigingsrecht, het inzage-recht en gegevensuitwisseling (art. 7:454-458 BW).

Omgang met persoonsgebonden medische gegevens

Het medisch dossier: Een hulpverlener is verplicht om de in het kader van preconceptiezorg verzamelde gegevens over zijn patiënten die voor een goede hulpverlening noodzakelijk zijn in het betreffende medische dossier op te nemen (art. 7:454 lid 1 BW). Te denken valt aan gegevens over de gezondheid van de toekomstige ouders, eventuele aandoeningen die bij hen of in de familie voorkomen, het verloop van eventuele eerdere zwangerschappen, mogelijke andere risicofactoren (leef- en arbeidsomstandigheden) en de in het kader van preconceptiezorg uitgevoerde onderzoeken waaronder dragerschapsscreening en de uitkomsten van die onderzoeken. Gegevens in het medisch dossier worden vijftien jaar bewaard of zoveel langer als redelijkerwijs uit de zorg van een goed hulpverlener voortvloeit (art 7:454 lid 3 BW). De Gezondheidsraad heeft in 2004 aangedrongen op een aanzienlijk langere bewaartermijn, om zo te voorkomen dat gegevens verloren gaan waarvan later kan blijken dat ze voor nieuwe zorg aan de patiënt of voor wetenschappelijk onderzoek beter bewaard hadden kunnen blijven.²⁶⁸ In het advies wordt onder meer gewezen op nieuwe kennis over het verband tussen aandoeningen en behandelingen rond de geboorte en later in het leven optredende gezondheidsklachten. Met het oog op preventie, diagnose of behandeling van latere klachten kan het dus van groot belang zijn dat bepaalde gegevens uit de perinatale periode bewaard zijn gebleven. De bekende ‘hongerwinterstudie’ (uitgevoerd vanaf de jaren negentig met circa vijftig jaar eerder verzamelde verloskundige dossiers) onderstreept niet alleen het belang van langer bewaren van perinatale gegevens, maar illustreert ook dat niet altijd te voorzien is welke gegevens uit het dossier (veel) later nog van belang kunnen zijn voor zorg of onderzoek.²⁶⁹⁻²⁷³ De huidige bewaartermijn van vijftien jaar heeft een voorlopig karakter. Op grond van een overgangsbepaling mogen tot 1 april 2010 (vijftien jaar na inwerkingtreding van de wet) nog in het geheel geen medische dossiers worden vernietigd. In antwoord op het advies van de Gezondheidsraad heeft de minister laten weten dat vóór die datum een besluit over een mogelijk langere bewaartermijn genomen zal worden.²⁷⁴

Een patiënt kan verzoeken om vernietiging van de door de hulpverlener bewaarde medische gegevens over zijn of haar behandeling. Dit geldt echter niet indien het gegevens betreft waarvan redelijkerwijs aannemelijk is dat de bewaring van aanmerkelijk belang is voor een ander dan de patiënt (art. 7:455 lid 1 en 2 BW). Die ander kan een familielid van de patiënt zijn die met het oog op een erfelijke ziekte (aanmerkelijk) belang heeft bij de bewaring van deze gegevens.²⁶²

Beroepsgeheim. Een hulpverlener die – algemene of specialistische – individuele preconceptiezorg verstrekt, is verplicht tot geheimhouding van gegevens over zijn patiënten. Voor het geven van inlichtingen over de patiënt, of het geven van inzage in of een afschrift van de gegevens in het patiëntendossier is toestemming van de patiënt vereist. Die toestemming is niet vereist als een hulpverlener op grond van een wettelijke bepaling verplicht is informatie te verstrekken of als de inlichtingen verstrekt worden aan personen die rechtstreeks betrokken zijn bij de behandeling van de patiënt. Bij preconceptiezorg zijn veelal verschillende hulpverleners/instellingen betrokken en kan informatieuitwisseling op verschillende niveaus nodig zijn. De te verstrekken informatie moet wel beperkt blijven tot die gegevens die noodzakelijk zijn voor de behandeling (art. 7:457 lid 2 BW).²⁶² In de WBP is verder uitdrukkelijk bepaald dat het bij informatieuitwisseling met andere betrokken hulpverleners/instellingen – voor zover noodzakelijk voor een goede behandeling van de betrokkene – moet gaan om personen die aan de geheimhoudingsplicht gebonden zijn (art. 21 lid 2 WBP).

Omgang met persoonsgebonden medische gegevens over erfelijke eigenschappen

De in het kader van preconceptiezorg verzamelde gegevens over erfelijke aandoeningen kunnen van belang zijn voor verwanten. Het kan dan ook van belang zijn om deze langer te bewaren dan de voor het medisch dossier geldende wettelijke bewaartermijn van vijftien jaar. Het initiatief tot langer bewaren kan zowel bij de hulpverlener liggen als bij de patiënt.^{262,275,276} Een patiënt heeft het recht om de – in het kader van preconceptiezorg verzamelde – gegevens in te zien.

Ten aanzien van medische persoonsgegevens over erfelijke eigenschappen die in het kader van preconceptiezorg worden verzameld, bevat de WBP een specifieke bepaling. Dergelijke gegevens mogen in beginsel alleen worden verwerkt ‘met betrekking tot de betrokkene’ wiens gegevens het betreft, tenzij a) een ‘zwaarwegend geneeskundig belang prevaleert’ – dit kan het geval zijn indien de verkregen erfelijkheidsgegevens van belang kunnen zijn voor derden die, afhan-

kelijk van de concrete omstandigheden, zouden moeten kunnen worden benaderd – of b) de verwerking noodzakelijk is ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek of statistiek (art. 21 lid 4 WBP).²⁶⁷ Op de omgang met medische persoonsgegevens in het kader van statistiek of wetenschappelijk onderzoek zal hieronder worden ingegaan.

Omgang met persoonsgebonden medische gegevens in het kader van statistiek of wetenschappelijk onderzoek

De WGBO bevat een specifieke bepaling over het verstrekken van persoonsgebonden medische gegevens aan derden in het kader van statistiek of wetenschappelijk onderzoek. Op grond van art. 7:458 BW kan dergelijke informatie onder bepaalde voorwaarden zonder toestemming van de betrokkene worden verstrekt. Dit is onder meer het geval als het vragen van toestemming in redelijkheid niet mogelijk is en de uitvoering van het onderzoek met zodanige waarborgen is omkleed dat de persoonlijke levenssfeer van de betrokkene niet onevenredig wordt geschaad (art. 7:458 lid 1 a BW). Hetzelfde geldt als het vragen van toestemming – gelet op de aard en het doel van het onderzoek – in redelijkheid niet kan worden verlangd en de hulpverlener zorg heeft gedragen dat de gegevens in zodanige vorm worden verstrekt dat herleiding tot de betrokkene redelijkerwijs wordt voorkomen (art. 7:458 lid 1 b BW). Voorts moet het onderzoek het algemeen belang dienen, is het noodzakelijk dat het onderzoek niet zonder de betreffende gegevens kan worden uitgevoerd en mag het niet zo zijn dat de betrokkene tegen de verstrekking uitdrukkelijk bezwaar heeft gemaakt (art. 7:458 lid 1 en 2 BW). De WBP bevat soortgelijke bepalingen.

Omgang met lichaamsmateriaal

Wordt in het kader van preconceptionezorg lichaamsmateriaal verkregen – zoals bij bloedafname – dan is art. 7:467 BW van belang. Dergelijke stoffen mogen – mits zij en de daaruit te verkrijgen gegevens niet tot de persoon herleidbaar zijn – voor medisch statistisch of ander medisch wetenschappelijk onderzoek worden gebruikt voor zover de betrokkene hiertegen geen bezwaar heeft gemaakt en het onderzoek met de nodige zorgvuldigheid wordt verricht.

7.2.7 *Preconceptionele dragerschapsscreening en de wet*

Hierboven is reeds aangegeven dat de commissie aanbeveelt om de haalbaarheid en effectiviteit van preconceptionele dragerschapsscreening op CF en hemoglo-

binopathieën in een groot proefbevolkingsonderzoek te onderzoeken. Dergelijke screening is niet vergunningplichtig onder de Wet op het bevolkingsonderzoek (WBO). Bij prenatale screening op deze aandoeningen valt bij een positieve testuitslag alleen te kiezen tussen uitdragen of afbreken van de zwangerschap. Pre-conceptionele dragerschapsscreening op CF en hemoglobopathieën daarentegen valt niet onder de categorie ‘bevolkingsonderzoek naar ernstige aandoeningen waarvoor geen behandeling of preventie mogelijk is’ (artikel 2 lid 1 van de WBO).^{235,277} Bij een positieve uitslag kan immers nog voordat de conceptie een feit is, worden gekozen uit verschillende preventieve handelingsopties. Als toetsingskader geldt dan niet de WBO, maar de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO).

Voorstellen voor dergelijk onderzoek moeten worden verwoord in een onderzoeksprotocol (art. 2 lid 1 WMO). Voordat het proefbevolkingsonderzoek kan worden opgestart, moet door een – door de Centrale commissie voor mensgebonden onderzoek erkende – medisch-ethische toetsingscommissie (METC) een positief oordeel zijn uitgebracht over het onderzoeksprotocol. Hiervoor moet het onder meer ‘redelijkerwijs aannemelijk zijn’ dat het wetenschappelijk onderzoek tot nieuwe inzichten op het gebied van de geneeskunst zal leiden en dat het met het onderzoek te dienen belang in evenredige verhouding staat tot de bezwaren en het risico voor de proefpersoon. (art. 3 WMO).

In art. 6 lid 1 sub a WMO is bepaald dat wetenschappelijk onderzoek zonder schriftelijke *informed consent* verboden is. Voordat toestemming wordt gevraagd, moet de betrokkene op grond van art. 6 lid 3 WMO schriftelijk worden ingelicht over ondermeer het doel en de aard van het onderzoek, alsmede over de aan deelname voor de betrokkene verbonden risico’s en bezwaren. Voort is het van belang dat de informatie op een dusdanige wijze wordt verstrekt dat redelijkerwijs zeker is dat de betrokkene de inhoud heeft begrepen. Tevens is in de WMO aangegeven dat de betrokkene bedenktijd moet krijgen zodat hij of zij op grond van de verstrekte informatie een zorgvuldig overwogen beslissing kan nemen (art. 6 lid 4 WMO).

7.3 Conclusies over ethische en juridische aspecten

7.3.1 Conclusies ethische aspecten

Preconceptiezorg kan gezondheidswinst bieden voor moeder en kind en de (reproductieve) autonomie van toekomstige ouders vergroten. Een zorgvuldig preconceptieaanbod zal echter ook rekening moeten houden met een aantal mogelijke problemen. Een breed aanbod van preconceptiezorg zal waarschijnlijk

(deels onbedoeld) invloed hebben op gedeelde opvattingen over de verantwoordelijkheid van toekomstige ouders voor de gezondheid van hun kind. Vermeden moet worden dat ook keuzen ten aanzien van de kinderwens zelf wat betreft niet-beïnvloedbare factoren (bijvoorbeeld de keuze af te zien van genetische screening) door het publiek als ‘onverantwoord’ worden ervaren. Het is cruciaal dat ouders in spe met name betreffende de niet-beïnvloedbare factoren in vrijheid kunnen beslissen om van preconceptiezorg (en de verschillende mogelijkheden daarbinnen) gebruik te maken of er van af te zien. Wat betreft de beïnvloedbare factoren geldt dit in mindere mate.

Niet iedere keuzemogelijkheid en informatievoorziening is een zinvolle bijdrage aan autonomie. Kiezen kan ook een last zijn, met name als mensen moeite hebben om relevante informatie goed te verwerken. Goede preconceptiezorg stelt daarom hoge eisen aan communicatievaardigheden van zorgverleners. Zij moeten in staat zijn om op een aantal terreinen gezondheidsvoorlichting te bieden die gericht is op gedragsverandering. Ook moeten ze gerichte adviezen kunnen geven, met name over risicofactoren die door de adviesvragers of door anderen goed te beïnvloeden zijn. Op andere terreinen zou een zorgverlener juist in staat moeten zijn om informatie te geven die niet-directief is maar de eigen keuze van de adviesvragers ondersteunt. Informatie over erfelijkheidsdiagnostiek, over verschillende reproductieve opties en over mogelijkheden voor genetische screening zou op een gelaagde manier aangeboden moeten worden, waarbij de adviesvragers controle hebben over de onderwerpen die aan bod komen.

Het is niet mogelijk te voorspellen wat precies de impact zal zijn van preconceptiezorg op sociale opvattingen over verantwoordelijkheid, en in hoeverre het een medische kijk op zwangerschap opdringt bij ouders die dat liever hadden willen vermijden. Ook is het moeilijk om in te schatten in hoeverre informatie over complexe risico's en de daarbij horende keuzen belastend zal zijn. Programma's voor preconceptiezorg dienen dan ook regelmatig geëvalueerd te worden waarbij deze gevolgen aandacht verdienen. Wellicht is onderzoek hiernaar te koppelen aan *outcome research* naar de gezondheidseffecten van preconceptiezorg.

Voor een ethische afweging is ook van belang of de voorgestelde medische interventie ook maatschappelijk te rechtvaardigen is, gezien de kosten die met de interventie gemoeid zijn. Een precieze afweging van de kosten en baten van een programma voor preconceptiezorg en een vergelijking met de huidige situatie vergt een uitvoerige kosten-effectiviteitsanalyse. Deze valt echter buiten de opzet van dit advies. Voor sommige onderdelen van de preconceptiezorg staat al vast dat zij een gunstige kosten-effectiviteit hebben (persoonlijke adviezen en begeleiding met betrekking tot het innemen van foliumzuur en voor het stoppen met

roken), terwijl het voor de hand ligt dat een gecombineerd aanbod doelmatiger zal zijn dan het afzonderlijk naar voren brengen van onderdelen. Echter, voor een geïntegreerd totaalpakket zijn nog geen wetenschappelijk vastgestelde doelmatigheidsgegevens voorhanden.

7.3.2 *Conclusie juridische aspecten*

Preconceptiezorg is er op gericht de gezondheid van moeder en kind te bevorderen en de handelingsopties van betrokkenen te vergroten. Het specifieke karakter van preconceptiezorg hangt samen met het feit dat dergelijke zorg veelal ongevraagd zal worden aangeboden zowel via collectieve als individuele maatregelen. Dit maakt dat een aanbod van preconceptiezorg met voldoende waarborgen moet zijn omkleed.

Vanuit juridisch oogpunt spelen bij een aanbod van preconceptiezorg naast algemene rechtsbeginselen zowel grondrechten een rol als specifieke rechtsnormen die zijn neergelegd in de WGBO en de WBP. Met het oog op het aan de WGBO ten grondslag liggende recht op zelfbeschikking is het van belang dat informatie op dusdanige wijze aan betrokkenen wordt verstrekt dat geen afbreuk aan dit recht wordt gedaan.

Onderscheid moet worden gemaakt tussen informatie over beïnvloedbare en niet-beïnvloedbare risicofactoren. De mate van complexiteit van de te verstrekken informatie is mede bepalend voor de wijze waarop de informatie moet worden aangeboden. Adviezen over leefwijze kunnen directief worden gegeven, maar informatie in relatie tot niet-beïnvloedbare, genetische factoren, bijvoorbeeld over de mogelijkheid van preconceptionele dragerschapsscreening, non-directief en gelaagd moeten worden aangeboden. Ook kan het zijn dat door de complexiteit hogere eisen aan de informatievoorziening moeten worden gesteld. Bij een ongevraagd aanbod van preconceptionele dragerschapsscreening moet er sprake zijn van expliciete geïnformeerde toestemming (*informed consent*).

In verschillende fasen van preconceptiezorg speelt het recht op privacy een rol. Allereerst bij de te nemen collectieve maatregelen waar een mogelijk spanningsveld kan optreden tussen het zorg- en bemoeienisaspect van preconceptiezorg. Daarnaast is het van belang dat medische persoonsgegevens die in het kader van preconceptiezorg worden verkregen afdoende worden beschermd en niet in handen van derden terecht komen. Het medisch beroepsgeheim en de bescherming van persoonsgegevens dienen afdoende te zijn gewaarborgd.

Op weg naar een programma voor preconceptiezorg in Nederland

In dit hoofdstuk komt aan de orde welke waarde naar het inzicht van de commissie aan preconceptiezorg gehecht moet worden; welke inhoud preconceptiezorg gezien de huidige stand van de wetenschap zou moeten hebben en aan welke kwaliteitscriteria het zou moeten voldoen. Daarnaast geeft de commissie een overzicht van de keuzes die gemaakt zullen moeten worden bij implementatie van preconceptiezorg in Nederland.

8.1 Oordeel van de commissie over de waarde van preconceptiezorg

Uit de voorgaande hoofdstukken moge blijken dat preconceptiezorg een veelzijdig zorgconcept is. Het doel is tweeledig: enerzijds gezondheidsbevordering van de toekomstige moeder en haar kind, anderzijds het tijdig bieden van handelingsopties in geval van een verhoogd risico op een minder gunstige zwangerschapsuitkomst. De middelen waarmee die doelen nagestreefd worden, omvatten individuele voorlichting over leefwijze, (chronische) ziekten en geneesmiddelengebruik, genetische aspecten, arbeidsomstandigheden en omgevingsfactoren, risicobepaling, *counseling* en – indien zinvol – (medische) interventies, inclusief mogelijke (genetische) screening, maar ook collectieve maatregelen. Inmiddels is van verschillende preventieve en medische interventies in het kader van preconceptiezorg vastgesteld dat ze effectief en doelmatig zijn. Van een aantal andere interventies is dit nog niet overtuigend aangetoond, waarover later meer.

Het geheel overziende is de commissie van mening dat op voldoende aspecten duidelijk is dat preconceptiezorg een aanmerkelijke gezondheidswinst voor de aanstaande moeder en kind dan wel een grotere reproductieve autonomie voor de ouder(s) met de kinderwens oplevert. De commissie beveelt dan ook aan algemene individuele preconceptiezorg in de Nederlandse gezondheidszorg in te voeren en de collectieve en specialistische individuele preconceptiezorg waar nodig te versterken.

Naast de directe gezondheidswinst voor individuele ouders en kinderen meent de commissie ook dat met preconceptiezorg een volksgezondheidsbelang wordt gediend. Dit belang heeft niet alleen betrekking op de zwangerschapsuitkomst, maar strekt zich verder uit. Te denken valt aan de volgende voorbeelden:

- De meeste reguliere, op leefwijze gerichte programma's zijn bedoeld voor mensen met al redelijk zware problemen. Als het gaat om schadelijke effecten van de leefwijze van de (aanstaande) ouders op (ongeboren) kinderen wordt eerder ingegrepen, door hulpverleners maar ook door ouders in spe ('nultolerantie'). Leefwijzeadviezen in de preconceptiezorg kunnen daarmee bijdragen aan de algehele preventie van een slechte leefwijze.
- De *compliance* bij interventies ten gunste van een kinderwens is groter. Zo zijn ouders in spe gemotiveerder om te stoppen met roken omdat dit in het belang van hun toekomstige kind is.
- Preconceptiezorg heeft gevolgen voor opvattingen over verantwoordelijkheid voor gezondheid, niet alleen van toekomstige ouders maar ook van bijvoorbeeld werkgevers. De overheid onderschrijft die verantwoordelijkheden.

8.2 Kwaliteitscriteria en gewenste elementen

De commissie stelt dat preconceptiezorg het geheel is aan maatregelen (kennisvergroting én interventies) ter bevordering van de gezondheid van de aanstaande moeder en haar kind die – willen ze effectief zijn – bij voorkeur vóór de conceptie moeten worden genomen. In deze paragraaf wordt besproken aan welke kwaliteitscriteria deze zorg moet voldoen en welke componenten in ieder geval deel uit moeten maken van die zorg.

8.2.1 Kwaliteitscriteria

De commissie is van mening dat preconceptiezorg, naast inbedding in een ethische-juridisch kader, aan een aantal deels samenhangende kwaliteitscriteria moet voldoen:

- effectiviteit
- doelmatigheid
- optimaal bereik (idealiter moeten alle paren c.q. mensen met een kinderwens bereikt worden)
- toegankelijkheid (lage psychologische en financiële drempel om een consult te vragen)
- bereikbaarheid (niet ver hoeven reizen voor een consult, geen wachtlijsten)
- juiste en vlotte verwijzing, indien nodig, na risicobepaling
- goede aansluiting op prenatale en neonatale zorg
- effectieve communicatie.

De commissie beveelt aan deze kwaliteitscriteria te bewaken, vanaf het begin van de eventuele implementatie en uitvoering van preconceptiezorg. Ook verdient het aanbeveling meteen vanaf het begin doelmatigheidsonderzoek op te zetten en uit te voeren. Dit alles om de preconceptiezorg actueel en doelmatig te maken en te houden. Inbedding in de keten met prenatale en neonatale zorg is ook een factor van belang, alsmede een goede doorverwijzing en afstemming van preconceptiezorg in de nulde, eerste, tweede en derde lijn.

8.2.2 *Elementen van preconceptiezorg*

De commissie meent dat bij de huidige stand van wetenschap de individuele preconceptiezorg in Nederland momenteel in ieder geval de volgende elementen dient te omvatten:

- Adviezen voor gezonde voeding in het algemeen (hoofdstuk 3)
 - Foliumzuursuppletie (0,4 mg/dag) van minimaal vier weken voor de beoogde conceptie tot en met acht weken daarna (hoofdstuk 3)
 - Een adequate inname van vitamine D van 5 µg per dag voor de conceptie en 10 µg per dag tijdens de (vroeg) zwangerschap voor vrouwen met een niet-westerse achtergrond. Nader onderzoek zal moeten uitwijzen welk suppletie-niveau van vitamine D optimaal is (hoofdstuk 3)
 - Individuele adviezen en zonodig actieve begeleiding teneinde roken, alcohol- en druggebruik te staken (hoofdstuk 3)
 - Bespreking van de arbeidssituatie en indien nodig adviezen met betrekking tot aanpassing daarvan, in overleg met een ter zake deskundige arboprofessionaal (hoofdstuk 4)
 - Indien nodig adviezen voor aanpassing van het geneesmiddelengebruik bij een chronische aandoening, maar ook bij gebruik van vrij verkrijgbare
-

geneesmiddelen. Dit te allen tijde in overleg met of door de betreffende medisch specialist(en) (hoofdstuk 5)

- Adviezen voor een optimale behandeling van bestaande ziekten en in reactie op voorgaande zwangerschapscomplicaties, eveneens te allen tijde in overleg met of door de betreffende medisch specialist(en) (hoofdstuk 5)
- Adviezen over (het preconceptioneel testen op) infectieziekten en vaccinaties (hoofdstuk 5)
- Opsporen van risico's die voortvloeien uit de ziektegeschiedenis van de toekomstige ouders en hun familieleden en eventueel aanbieden van genetische *counseling* en informeren over dragerschapscreening (hoofdstukken 5 en 6)
- Bepalen van de wensen van ouders over welke informatie ze willen beschikken en bepalen in hoeverre ze de verstrekte informatie ook kunnen begrijpen (hoofdstuk 7).

De genoemde elementen geven het minimum bij de huidige stand van de wetenschap weer. Nader en regelmatig overleg binnen wetenschappelijke verenigingen en landelijke commissies zal nodig zijn om de inhoud van de preconceptionezorg in de pas te laten lopen met de wetenschappelijke ontwikkelingen.

8.2.3 *Paren met een niet-westerse achtergrond*

Bij het invoeren van preconceptionezorg verdienen paren, en dan met name de vrouwen daarvan, met een niet-westerse achtergrond extra aandacht. Dit geldt voor de vitamine D status (hoofdstuk 3), infectieziekten en vaccinatiestatus, chronische aandoeningen en geneesmiddelengebruik (hoofdstuk 5) en erfelijke factoren (de mogelijke consequenties van een consanguïen huwelijk en dragerschapscreening met name op hemoglobinoopathiën, hoofdstuk 6). Deze groep zou in een preconceptioneconsult geadviseerd kunnen worden vanaf de vroege zwangerschap zeker een beroep te doen op de prenatale zorg. Ook zou bij zo'n consult de inhoud en werkwijze van de zorg tijdens de zwangerschap uitgelegd kunnen worden. Op dit moment komen veel niet-westerse vrouwen vaak pas in een laat stadium bij de verloskundige.²⁷⁸ In verband met mogelijke taalproblemen is te overwegen voorlichtingsmaterialen in verschillende talen (o.a. Arabisch, Berber, Turks, Engels) uit te geven en 'voorlichters eigen taal en cultuur' (VETC) in te schakelen. Het verdient aanbeveling de effectiviteit van preconceptionezorg voor deze doelgroepen in het algemeen en het gebruik daarin van VETC's in het bijzonder nader te onderzoeken.

8.3 Integratie van de verschillende elementen

De commissie heeft bij preconceptiezorg in Nederland niet de invoering van losse onderdelen op het oog, maar zij bepleit een geïntegreerde benadering, waarin de verschillende onderdelen tegelijkertijd ter sprake kunnen komen. De argumenten voor een geïntegreerde aanpak zijn:

- Een geïntegreerde preconceptiezorg is naar verwachting efficiënter (en kosteneffectiever) dan een versnipperd aanbod van losse componenten.
- Bij een geïntegreerde aanpak is naar verwachting de meeste gezondheidswinst te boeken, omdat eventuele interventies op elkaar kunnen worden afgestemd.
- De informatie en adviezen die de verloskundige hulpverlener tot op heden tijdens het eerste bezoek aan een toekomstig ouderpaar verstrekt (en waarvan is vastgesteld dat een groot deel beter vóór de zwangerschap gegeven kan worden), bestaan grotendeels uit dezelfde componenten als die voor preconceptiezorg worden voorgesteld en vormen zo al een geïntegreerd pakket.
- Aangezien preconceptiezorg welhaast onvermijdelijk invloed heeft op gedeelde oordelen over verantwoordelijkheden is het noodzakelijk dat die zorg heel zorgvuldig en gelaagd wordt aangeboden en ingebed, en niet versnipperd over een veelheid van activiteiten van verschillende hulpverleners die moeilijk stuurbaar zijn.

8.4 Naar een programma voor preconceptiezorg

8.4.1 *Argumenten voor een programma*

Behalve voor het integreren van verschillende informatie- en zorgcomponenten tot één concept voor preconceptiezorg, pleit de commissie tevens voor een programmatische aanpak. De argumenten hiervoor zijn:

- Alleen bij een programmatische aanpak zal algemene individuele preconceptiezorg voldoen aan de eerder genoemde kwaliteitscriteria, waaronder met name bereik en bereikbaarheid.
 - Zonder programmatische aanpak zal het moeilijk zijn bepaalde risicogroepen (zoals mensen met een lage sociaal-economische status of mensen met een niet-westerse achtergrond) te bereiken. Zeker voor hen moet deze zorg niet alleen laagdrempelig en toegankelijk zijn, maar moet zij ook actief worden aangeboden. Het slechts opportunistisch aanbieden van preconceptieadviezing is daarom niet gewenst.
-

- De al genoemde gezondheidswinst voor de toekomstige moeder en haar kind is dusdanig dat die naar verwachting ook op volksgezondheidsniveau zichtbaar zal zijn. Dit op voorwaarde dat preconceptiezorg structureel en gedurende vele jaren wordt aangeboden en algemeen toegankelijk is en veel mensen bereikt.
- Er is een noodzaak tot goed afgestemde, geprotocolleerde ketenzorg met duidelijke afspraken tussen de betrokken beroepsgroepen, die zonder programmatische aanpak moeilijk te realiseren zal zijn.

8.4.2 Organisatorische overwegingen

Bij de algemene individuele preconceptiezorg gaat het om hulpverlening op het niveau van de nulde en eerste lijn, dat wil zeggen om hulp van jeugdarts, huisarts en verloskundige. Deze vormen moeten toegankelijk moet zijn voor alle paren met kinderwens. De zorg zal zowel algemene voedings- en leefwijzeadviezen betreffen, als risicobepaling voor bestaande aandoeningen en geneesmiddelengebruik, arbeidsomstandigheden en genetische aanleg.

Enerzijds ligt het, gelet op de wens preconceptiezorg onderdeel te maken van de keten van prenatale en neonatale zorg, voor de hand te denken aan de verloskundige hulpverleners (i.e. verloskundigen en verloskundig actieve huisartsen) als beroepsgroep voor de algemene individuele preconceptieconsulten, omdat zij immers ook aan het begin staan van de prenatale zorg. Een andere reden is dat verloskundige hulpverleners nu ook al bij het eerste bezoek van een zwangere vrouw veel (voor de preconceptiefase relevante) informatie geven over voeding en aan risicobepaling doen. Eerder in dit advies is aangegeven dat veel van deze informatie beter voor de conceptie gegeven kan worden. Van Heesch e.a. (2006) vonden dat 84 procent van 102 geënquêteerde vroedvrouwen bereid was in de toekomst preconceptiezorg te verlenen.²⁷⁹

Anderzijds is met het oog op de laagdrempeligheid de huisartspraktijk wellicht de meest aangewezen plaats voor preconceptieadvisering. Met name sommige groepen vrouwen met een niet-westerse achtergrond gaan niet zo snel naar een verloskundige, maar bij de huisarts komen deze vrouwen vaak wel.²⁷⁸ Bovendien zijn alle Nederlanders in principe ingeschreven bij een huisarts, zodat uitgaande van zijn patiëntenbestand een actieve, op de persoon gerichte benadering van de doelgroep door periodiek aanbod mogelijk is. Een bezoek aan de huisarts is in zekere zin ook anoniemer. Bij een bezoek aan de verloskundige is een kinderwens evident, maar paren kunnen die wens liever voor zich willen houden en zullen misschien niet het risico willen lopen een bekende bij de verloskundige tegen te komen. Verder beschikt de huisarts via het dossier van zijn

patiënt over informatie over de medische voorgeschiedenis van de betrokkene en idealiter ook van zijn of haar familieleden.

Gaytant e.a. (1998) en Poppelaars e.a. (2004) onderzochten praktijk en toekomstige interesse bij respectievelijk tweehonderd huisartsen en 303 recent gehuwde paren in Nederland.²⁸⁰⁻²⁸² Hoewel ten tijde van het betreffende onderzoek weinig gebruik werd gemaakt van de (theoretische) mogelijkheid tot preconceptionele consultatie, bestond wel interesse voor de introductie van preconceptiesprekuren. Preconceptiezorg past ook goed in de recente ontwikkeling waarbij huisartsen meer preventief onderzoek gaan doen.

Een mogelijke taak voor de jeugdgezondheidszorg ligt bij preconceptieadviesing aan vrouwen, met al een baby, voor een volgende zwangerschap en wellicht ook bij de overgang van de jeugdgezondheidszorg naar de gezondheidszorg voor volwassenen (adolescentenzorg). Ook hier is een actieve, op de persoon gerichte periodieke benadering van de doelgroep mogelijk, omdat de GGD'en, waar de jeugdartsen hun werk doen, toegang hebben tot de gemeentelijke basisadministratie. De nieuw op te richten Centra voor Jeugd en Gezin zouden in de toekomst (bij bijvoorbeeld uitbreiding van hun takenpakket in de richting van preventieve medische zorg) wellicht ook een rol kunnen spelen. Tussen alle genoemde beroepsgroepen zijn uiteraard allerlei samenwerkingsvormen denkbaar, zeker als zij samen gehuisvest zijn in een gezondheidscentrum.

Mocht bij de risicobepaling in de algemene individuele preconceptiezorg blijken dat een toekomstig ouderpaar een verhoogd risico heeft op een minder gunstige zwangerschapsuitkomst, dan dient adequaat verwezen te worden naar de juiste specialist(en). Gynaecoloog, klinisch geneticus, neuroloog, internist/endocrinoloog en/of bedrijfsarts kunnen dan zorg geven die specifiek gericht is op het geconstateerde verhoogde risico. Hierbij is een goede coördinatie van cruciaal belang. In veel gevallen zal de gynaecoloog de aangewezen specialist zijn om die coördinerende rol op zich te nemen. Daarnaast is het voor vrouwen met een (chronische) ziekte zaak dat hun behandelaars, vaak medisch specialisten, ervan doordrongen raken dat zij alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd aandoeningsspecifieke preconceptieadviezen zouden moeten geven. Voor algemene preconceptieadviezen (bijvoorbeeld het slikken van foliumzuur) en verdere risicobepaling moeten zij doorverwijzen naar een gynaecoloog, indien het voor de hand ligt dat de betreffende vrouw als ze zwanger raakt ook bij hem onder controle komt. In andere gevallen kan het paar naar de algemene individuele preconceptiezorg worden verwezen.

De algemene individuele preconceptiezorg moet lokaal georganiseerd en in stand gehouden worden. Als de hulpverleners dit zelf ter hand nemen, ontstaat waarschijnlijk een grote diversiteit aan organisatievormen. Daarmee komt er bij-

voorbeeld ook de mogelijkheid verschillende organisatievormen met elkaar te vergelijken op het voldoen aan de verschillende kwaliteitscriteria, hoewel het uniformeren van de inhoud van de zorg en het aanpassen aan wetenschappelijke ontwikkelingen wellicht extra aandacht zullen vragen. Daarom kan ook gedacht worden aan het op centraal niveau bedenken van lokale organisatievormen.

In alle gevallen zal een lokale of ten minste regionale regisseur of coördinator van de zorg nodig zijn. Als mogelijke regisseurs zijn binnen de commissie genoemd: de GGD'en, de Regionale Ondersteuningsstructuren voor de eerste lijn (ROS'en), en de UMC's. Ook hier zal de keus gemaakt moeten worden of uniform in het hele land dezelfde soort instantie de regisseursrol moet worden toegedacht, of dat ook hier weer diversiteit toelaatbaar is. Uit het oogpunt van bestuurbaarheid heeft de eerste variant (overal dezelfde soort regisseur) waarschijnlijk de voorkeur.

8.4.3 Kennisinfrastructuur

Kwaliteitsbewaking en richtlijnontwikkeling

Zonder goede protocollering en richtlijnen voor verwijzing tussen de hulpverleners, in analogie aan de prenatale zorg, heeft preconceptiezorg naar de mening van de commissie geen kans van slagen.²⁸³ Medisch inhoudelijke kwaliteitsindicatoren en richtlijnen voor algemene individuele preconceptiezorg kunnen worden vastgesteld door een gezamenlijke, landelijke werkgroep van de betrokken beroepsbeoefenaren in de nulde en eerste lijn (verloskundigen, huisartsen, jeugdartsen). Voor de afstemming met protocollering in de tweede en derde lijn zouden in deze werkgroep ten minste ook de gynaecologie, klinische genetica en bedrijfsgeneeskunde vertegenwoordigd moeten zijn. Als startpunt voor een dergelijke werkgroep zou de werkgroep Preconceptiezorg van de gelijknamige Stichting Preconceptiezorg* gebruikt kunnen worden, mits voldoende geoutilleerd.

De kwaliteitsindicatoren en richtlijnen voor specialistische preconceptiezorg dienen te worden opgesteld door de respectievelijke wetenschappelijke verenigingen. In de richtlijnontwikkeling kan tevens aangegeven worden welke beroepsgroep waarvoor verantwoordelijk zal zijn, analoog aan de prenatale zorg. Ook kunnen de verschillende mogelijke verwijzingstrajecten beschreven worden, waarbij de commissie met name ook aandacht vraagt voor de plaats van de

* De uit deskundigen samengestelde werkgroep Preconceptiezorg buigt zich over verschillende aangelegenheden met betrekking tot preconceptiezorg, waaronder richtlijnontwikkeling.

bedrijfsarts. Tot slot pleit de commissie voor een paragraaf over preconceptiezorg in alle medisch specialistische richtlijnen over met name chronische aandoeningen.

Monitoring en gegevensverzameling

Om direct het bereik, de effectiviteit en doelmatigheid van brede preconceptiezorg te kunnen onderzoeken, zouden nader te definiëren kerngegevens landelijk verzameld moeten worden. Deze gegevens kunnen ook worden gebruikt voor kwaliteitscontrole en voor het peilen van de mate van opvolging van richtlijnen. Een dergelijk systeem is ook opgezet bij de prenatale screening.

Aan de hand van de verzamelde gegevens zijn dan de zwangerschapsuitkomsten mét preconceptiezorg te vergelijken met die van de gangbare prenatale zorg zonder preconceptiezorg (*outcome research* aan de hand van *case control* of cohortonderzoek) en kan bekeken worden hoe het nieuwe zorgconcept functioneert, hoe het aansluit bij de prenatale en neonatale zorg, en in hoeverre de verschillende elementen in het preconceptiepakket voldoen.

Onderwerpen voor onderzoek

Omdat van preconceptiezorg op dit moment slechts op onderdelen bekend is dat het effectief is, is het zeer belangrijk parallel aan de invoering van het zorgconcept ruimte te scheppen voor verder effectiviteits- en doelmatigheidsonderzoek. Zo kan de zorg geoptimaliseerd worden door nieuwe onderdelen op te nemen of onderdelen die onvoldoende doelmatig of effectief blijken uit het zorgpakket te halen.

De onderwerpen binnen het huidige preconceptiezorgpakket die de commissie voor onderzoek aangeeft zijn (op volgorde van de hoofdstukken waarnaar verwezen wordt):

- Optimaal niveau van van vitamine D suppletie voor vrouwen met niet-westerse achtergrond (uit hoofdstuk 3)
- (Re)vaccinaties kinkhoest, mazelen, rubella. Hiervan is de vraag of revaccinaties in de vruchtbare leeftijd in het rijksvaccinatieprogramma moeten worden opgenomen, waarmee ze een collectieve maatregel worden, of dat bij een daadwerkelijke kinderwens preconceptionele revaccinatie van moeder en/of gezins- en familieleden en verzorgers voor de bescherming van het toekomstige kind voldoende zal zijn (uit hoofdstuk 5)
- Dragerschapsscreening op CF en hemoglobinopathieën (uit hoofdstuk 6)

- Effecten van preconceptiezorg op de sociaal-maatschappelijke opvattingen over verantwoordelijkheid voor het toekomstige kind en over reproductieve autonomie (uit hoofdstuk 7)
- Onderzoek naar de optimale wijze van attentering van de doelgroep op het bestaan van preconceptiezorg (uit hoofdstuk 8)
- Effectiviteit van communicatie en voorlichting (uit dit hoofdstuk)
- *Outcome research* naar de effectiviteit (en doelmatigheid) van geïntegreerde preconceptiezorg voor verbeterde zwangerschapsuitkomsten en verminderde perinatale sterfte (uit dit hoofdstuk)
- Gezondheidszorgonderzoek naar pakketsamenstelling, bereik en organisatie-structuren (uit dit hoofdstuk).

Opleiding en (na)scholing

Wil de brede integratie van preconceptiezorg in de gezondheidszorg slagen, dan dienen medische disciplines zich bewust te zijn van dit zorgconcept. In alle medische – en wellicht ook paramedische en verpleegkundige – curricula en nascholingsprogramma's dient hier aandacht aan besteed te worden, met name in die beroepsgroepen die uiteindelijk de preconceptiezorg gaan aanbieden. Ook moeten met name medisch specialisten en bedrijfsartsen zich (meer) bewust worden van het feit dat vrouwen (en mannen) in de vruchtbare leeftijd een kinderwens kunnen hebben en dat de behandeling van hun aandoening en/of hun arbeidsomstandigheden daar dan misschien op aangepast moeten worden.

Ter vergroting van de kennis over preconceptiezorg bij de algemene bevolking zou ook in het onderwijs in het kader van de thema's zorg of seksuele voorlichting (meer) aandacht gegeven kunnen worden aan de voorbereiding op de voortplanting, naast de al bestaande voorlichting.

8.4.4 *Communicatie en voorlichting*

Preconceptiezorg start met communicatie en informatie over het optimaliseren van de gezondheid van de toekomstige ouders. Dit aspect valt onder gezondheidsvoorlichting en -opvoeding (GVO), wat een wetenschappelijke discipline op zich is. Het ligt buiten de expertise van de commissie en de opzet van dit advies om diep in te gaan op de wetenschappelijke evidentie van de verschillende voorlichtingsvormen.

Een aantal uitgangspunten om voorlichtingsactiviteiten en materialen effectief te laten zijn, wil de commissie echter wel onder de aandacht brengen. Deze

zijn eerder geformuleerd voor massamediale voorlichting (Gezondheidsraadadvies *Plan de campagne*, maar zijn breder van toepassing.²⁸⁴

- Zorgvuldige analyse van het gezondheidsprobleem, het gerelateerde gedrag en de daarmee verbonden persoonlijke en omgevingsdeterminanten
- Formulering van duidelijke doelen
- Combinatie van voorlichting met andere soorten interventies
- Gebruikmaking van de theoretische en empirische kennis op dit gebied en benutting van de mogelijkheden van nieuwe communicatie- en informatie-technologieën
- De effectiviteit van voorlichtingsactiviteiten, massamediaal én individueel, dient te worden getest en geverifieerd middels monitoring en onderzoek.

Individuele preconceptiezorg

Goede voorlichtingsmaterialen zijn zeer belangrijk. Binnen de bestaande initiatieven is al het een en ander ontwikkeld, zoals de website *Zwangerwijzer* en het deeltje *Kinderwens* uit de groeigids van de GGD'en.²⁰ De kwaliteit van nieuwe materialen dient te worden gewaarborgd en die van de bestaande materialen dient te worden gecontinueerd. De landelijke coördinatie kan hier een belangrijke rol in spelen, net als bij de voorlichting rond prenatale screening.

In verschillende preconceptiezorg-projecten is ervaring opgedaan met manieren om de doelgroep te benaderen. Er zijn globaal drie manieren om mensen op de hoogte te stellen van de mogelijkheid van preconceptiezorg. Ten eerste door vermelding op internet of in het telefoonboek, zodat zoekers de hulpverleners kunnen vinden. *Zwangerwijzer* is hiervan een voorbeeld. Ten tweede door kennisgeving in de media of via huis-aan-huis folders. Het Maastrichtse spreekuur en de Rotterdamse *pilot* maken zich op deze manier bekend. En ten derde kan men mensen die qua leeftijd in aanmerking zouden kunnen komen gericht uitnodigen. Dit gebeurt bijvoorbeeld bij dragerschapscreening op cystische fibrose (CF). In het CF-dragerschapscreening-project bleek geen verschil in opkomst tussen mensen die uitgenodigd waren door de huisarts en mensen die uitgenodigd waren door de GGD.²²⁵ Wat nergens onderzocht is, is de vraag of een eenmalige uitnodiging voldoende is, of dat deze om de zoveel tijd herhaald moet worden (en zo ja: om de hoeveel tijd dat dan zou moeten gebeuren).

Collectieve preconceptiezorg

Bij de invoering van preconceptiezorg als nieuw zorgconcept kunnen landelijke (al dan niet massamediale) voorlichtingscampagnes de algemene bevolking

informereren over het bestaan van preconceptiezorg en waarom het zinvol is een consult te vragen. Dit zou mogelijk analoog aan de voorlichting over prenatale screening kunnen worden gedaan. Een initiatief tot het vragen van een preconceptieconsult moet dan wel meteen opgevolgd kunnen worden.

8.4.5 *Landelijke regie*

Het tot stand brengen van een programma van algemene individuele preconceptiezorg is onmogelijk zonder een gezaghebbende centrale instantie die de regie voert over de kwaliteitsbewaking, (bij- en na)scholing, protocollering, monitoring en eventueel het bedenken van lokale organisatievormen. De commissie denkt dat dit de eerste stap op de weg naar het beoogde doel zal zijn. Als kandidaten voor deze functie zijn in de commissie genoemd GGD-Nederland, de Landelijke Vereniging Georganiseerde eerste lijn, het (Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het) RIVM en de Stichting Preconceptiezorg Nederland. Omdat de verdere invulling een beleidszaak is, onthoudt de commissie zich van het doen van een concreet voorstel maar merkt wel op dat tussen de verschillende kandidaten grote verschillen bestaan in huidige focus en capaciteit.

8.4.6 *Capaciteit*

Voor het welslagen van preconceptiezorg is voldoende professionele capaciteit van cruciaal belang.

Het is niet duidelijk of in de nulde lijn (jeugdgezondheidszorg) voldoende capaciteit aanwezig is om preconceptiezorg erbij te nemen.

Bij de huisartsen zal extra capaciteit moeten worden toegevoegd of kunnen wellicht samenwerkingsverbanden worden gecreëerd.

De verloskundigen nemen preconceptiezorgconsulten al op in hun takenpakket. Op dit moment is er een licht overschot aan verloskundigen, waardoor in deze beroepsgroep de capaciteit voor het verlenen van preconceptiezorg waarschijnlijk voldoende is.²⁸⁵

De specialisten zullen vanuit de preconceptiezorg door huisartsen en verloskundigen mogelijk meer verwijzingen krijgen. Hoeveel meer is nog niet te schatten. Het aantal probleemzwangerschappen zou af kunnen nemen door het tijdig opsporen en elimineren van risicofactoren. Aan de andere kant zou het aantal ook kunnen toenemen doordat mogelijk meer vrouwen met een chronische aandoening zwanger kunnen worden. De effecten op het gebruik van curatieve zorg zijn daarmee nog moeilijk in te schatten. De commissie stelt voor de verwijzingspatronen bij te houden om zo nodig tijdig extra capaciteit te kunnen vrijmaken.

De Stichting Capaciteitsorgaan voor medische en tandheelkundige vervolgopleidingen (kortweg het Capaciteitsorgaan) zou voor de voor preconceptiezorg benodigde capaciteit een raming kunnen maken.

8.4.7 *Financiering*

Het strekt voor deze commissie te ver om gedetailleerd in te gaan op de financiële aspecten van preconceptiezorg. Wel wil zij benadrukken dat toegankelijkheid van de zorg voor alle mensen die een kind willen krijgen essentieel is voor het welslagen van het programma.

Daarnaast zijn monitoring en kwaliteitsbewaking van groot belang voor de bepaling en het behoud van de doelmatigheid van het programma.

8.5 **Conclusie en aanbeveling**

In dit advies komt de commissie op basis van de voorhanden zijnde *evidence* tot het aanbevelen van een programma voor preconceptiezorg. In dat programma worden verschillende onderdelen geïntegreerd aangeboden en wordt gezorgd voor een solide kennisinfrastructuur en goede kwaliteitsbewaking. Voordat een en ander ingevoerd zou kunnen worden moet nog een aantal beleidskeuzes gemaakt worden, vooral met betrekking tot organisatie en financiering, die ook in het advies worden aangegeven.

Algemene conclusies en aanbevelingen

In dit hoofdstuk worden de vragen uit de adviesaanvraag van de minister kort beantwoord en worden aan de hand daarvan de algemene conclusies en aanbevelingen geformuleerd. Voor specifieke en gedetailleerde conclusies en aanbevelingen verwijst de commissie naar de voorgaande hoofdstukken.

9.1 Stand van wetenschap

Vraag 1: Is een overzicht te geven van resultaten van wetenschappelijk onderzoek die van belang zijn voor de bevordering van de gezondheid van moeder en kind, met een beoordeling van de evidentie van de bevindingen?

In de hoofdstukken 3, 4, 5 en 6 wordt een overzicht gegeven van de resultaten van wetenschappelijk onderzoek met betrekking tot gezondheidsbevordering op het gebied van voeding, genotmiddelen en andere gezondheidgerelateerde factoren (hoofdstuk 3), arbeidsomstandigheden (hoofdstuk 4), ziekten, geneesmiddelengebruik en andere gezondheidgerelateerde factoren (hoofdstuk 5) en van genetische risicofactoren (hoofdstuk 6). Dit alles uitsluitend en specifiek bekeken in een preconceptionele setting. Met de gebruikte systematische, *evidence based* zoekstrategie en selectie van de wetenschappelijke literatuur, heeft de commissie zich beperkt tot de onderwerpen waarvoor *evidence* van het hoogste niveau beschikbaar was. Daarmee zijn mogelijk andere relevante onderwerpen voor conceptiezorg in dit advies buiten beeld gebleven. Voor een volledig

overzicht verwijst de commissie naar de in het najaar van 2007 verwachte *evidence based* publicatie van de Clinical Committee of the Select Panel on Preconception Care, waarin ook onderwerpen zijn opgenomen waarvoor minder sterke *evidence* beschikbaar is.

De commissie concludeert dat voldoende duidelijk is aangetoond dat preconceptiezorg op het gebied van voeding, genotmiddelen, arbeidsomstandigheden, begeleiding van aanstaande moeders met een chronische ziekte en geneesmiddelengebruik een duidelijke meerwaarde heeft vergeleken met de bestaande prenatale zorg op deze gebieden. Op onderdelen is aangetoond dat preconceptiezorg bovendien kosteneffectief is (begeleiding stoppen met roken, persoonlijk advies foliumzuursuppletie, preconceptiezorg voor vrouwen met diabetes).

Met de gebruikte zoekstrategie voor literatuur, met preconceptiezorg als bepalende zoekterm, werd weinig literatuur gevonden over genetische factoren. Vanwege het belang van het onderwerp, heeft de commissie gemeend dit onderwerp wel in het advies te moeten betrekken. In het geval van een erfelijk belaste persoonlijke of familie-anamnese meent de commissie dat preconceptieadviseering de reproductieve autonomie van toekomstige ouderparen vergroot en de paren aanvullende handelingsopties biedt. De commissie is ook van mening dat (informatie over) screening op dragerschap van cystische fibrose en hemoglobinopathieën in principe past binnen preconceptiezorg en een duidelijke meerwaarde heeft naast prenatale en neonatale screening.

Alles overwegende beveelt de commissie daarom de structurele invoering aan van preconceptiezorg als nieuw zorgconcept in Nederland.

9.2 Huidige toepassing onderzoeksresultaten

Vraag 2: In hoeverre worden de bedoelde onderzoeksresultaten in de huidige praktijk toegepast, met een overzicht van toepassingen in andere westerse landen?

In Nederland is preconceptiezorg in opmars, getuige het substantiële aantal initiatieven op dit gebied, waarvan een overzicht wordt gegeven in hoofdstuk 2. Ook in het buitenland wordt op verschillende manieren inhoud gegeven aan preconceptiezorg, zij het vaak in de vorm van losse, niet onderling gecoördineerde componenten. Vooral Hongarije, Hong Kong en de Verenigde Staten hebben, dan wel werken aan, een geïntegreerd programma voor algemeen toegankelijke preconceptiezorg. Waar aanwezig, heeft dit goede resultaten.

9.3 Optimale verspreiding preconceptiezorg en betrokken beroepsgroepen

Vraag 3: Hoe kan een optimaal bereik tot stand komen van de voorlichting over risico's, gezondheidsbevordering en eventuele interventies voor en tijdens zwangerschap, inclusief de vraag welke beroepsgroepen/instanties (zoals bijvoorbeeld de jeugdgezondheidszorg) daarin betrokken dienen te worden?

Deze vraag wordt met name beantwoord in hoofdstuk 8. De commissie concludeert uit het wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van advisering en interventie op verschillende gebieden dat een geïntegreerd programma voor preconceptiezorg de meest aangewezen vorm is. Dat wil zeggen: de besproken componenten (voeding, genotmiddelen, ziekten, geneesmiddelen, arbeidsomstandigheden, genetische factoren en informatie over preconceptionele dragerschapsscreening), dienen in één pakket te worden aangeboden teneinde aandacht en toegankelijkheid voor alle componenten te waarborgen. Het verdient aanbeveling preconceptiezorg te organiseren als ketenzorg, in analogie aan de prenatale zorg, waarbinnen richtlijnen worden ontwikkeld voor verwijspatronen en waar de zorg wordt geprotocolleerd en gemonitord.

Zeker in de beginperiode zal preconceptiezorg actief onder de aandacht van de bevolking gebracht moeten worden door middel van voorlichtingscampagnes, maar ook door bijvoorbeeld het (periodiek) uitnodigen van vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

De mogelijk betrokken beroepsgroepen zijn de jeugdgezondheidszorg, verloskundigen, huisartsen, medisch specialisten, bedrijfsartsen en (met name met betrekking tot geneesmiddelengebruik en foliumzuurvoorlichting) apothekers. Verder zouden de zorgverzekeraars, de Stichting Preconceptiezorg, de GGD'en, de ROS'en, beroepsverenigingen, UMC's en het RIVM een rol kunnen spelen. Het zou goed zijn GVO-deskundigen bij het ontwikkelen van een communicatiestrategie te betrekken.

9.4 Ethische overwegingen

Vraag 4: Welke ethische vragen en controverses zijn er bij preconceptiezorg aan de orde?

Centraal staat voor de commissie het belang van het individuele ouderpaar en hun kind in termen van gezondheidswinst en autonomie. Eventuele gezondheids-

winst op het niveau van de volksgezondheid en kostenbesparingen zijn belangrijke afgeleiden daarvan.

In de ethische bespreking van preconceptiezorg in hoofdstuk 7 maakt de commissie onderscheid tussen beïnvloedbare risicofactoren (zoals leefwijze) en niet beïnvloedbare risicofactoren (zoals erfelijke aandoeningen in de familie).

Over de beïnvloedbare risicofactoren concludeert de commissie dat advisering over en aanbevelingen voor eventuele interventies vrij directief gegeven kunnen worden. Hierbij staat het belang van het toekomstige kind op de eerste plaats, en is er een duidelijk te behalen gezondheidswinst. Veel van deze adviezen worden nu ook al bij het eerste bezoek aan de verloskundige hulpverlener gegeven. Voor arbeidsomstandigheden geldt dat, hoewel zij zeker beïnvloedbaar zijn, de invloed van de werknemer of werkneemster vaak gering is. In dat geval moet de werkgever hierop aangesproken kunnen worden.

Voor niet-beïnvloedbare genetische risicofactoren beveelt de commissie een niet-directieve benadering aan. Het doel is niet de eventuele gezondheidswinst maar het bevorderen van reproductieve autonomie. Dat wil zeggen dat door het geven van goede informatie de aanstaande ouders meer handelingsopties wordt geboden ten aanzien van het al dan niet aangaan van een zwangerschap bij een belaste genetische familieachtergrond. Dit geldt zowel bij genetische aandoeningen bij de ouders in spe of in de familie, als bij het informeren over de mogelijkheid van preconceptionele dragerschapscreening. Ook meent de commissie dat met name deze informatie gelaagd gegeven kan worden. Op deze wijze kunnen paren aangeven in hoeverre ze geïnformeerd willen worden, waarmee het recht op niet-weten het best wordt gerespecteerd.

Een eventueel gevoel van sociale drang en medicalisering kan voorkomen worden door preconceptiezorg op basis van vrijwilligheid aan te bieden: iedereen mag komen voor een consult, maar verplicht is het niet.

9.5 Inhoudelijke eisen

Vraag 5: Welke inhoudelijke eisen dienen, gezien het draagvlak dat nodig is voor een doelmatige uitvoering, gesteld te worden aan de preconceptionele voorlichting?

De commissie meent dat preconceptiezorg aan een aantal kwaliteitseisen moet voldoen, die worden besproken in hoofdstuk 8:

- De verschillende componenten dienen effectief te zijn en vastgelegd te worden in *evidence based* richtlijnen. Bij nieuwe inzichten betreffende een mogelijke interventie dient de effectiviteit onderzocht te worden. Als de
-

interventie niet effectief blijkt, kan deze uit het pakket van preconceptiezorg gehaald worden.

- Doelmatigheid is na effectiviteit een belangrijk kwaliteitscriterium. Omdat het zal gaan om een bevolkingsbreed programma is kosteneffectiviteit belangrijk om het betaalbaar te houden.
- Preconceptieconsulten dienen algemeen toegankelijk te zijn. De psychologische en financiële drempel om een consult te vragen, dient zo laag mogelijk te zijn.
- Daarbij hoort dat een toekomstig ouderpaar het liefst in de eigen woonplaats terecht kan voor een consult en dat er geen wachtlijsten bestaan.
- In het ideale geval worden alle mensen met een kinderwens bereikt. Het is in ieder geval wenselijk dat degenen uit groepen met een verhoogd risico op een minder gunstige zwangerschapsuitkomst bereikt worden (zoals paren uit groepen met een lage sociaal-economische status, vrouwen met epilepsie of diabetes).
- Voor het welslagen van de preconceptiezorg als geheel dient, indien nodig, na risicobepaling juiste en vlotte verwijzing plaats te vinden.
- Het in het antwoord op vraag 3 reeds genoemde programma dient goed aan te sluiten op de prenatale en neonatale zorg, wat betreft de kennisinfrastructuur, informatievoorziening en voorlichting, maar ook in de daadwerkelijke zorg.

9.6 Ten slotte

De zorg voor een kind begint al voor de zwangerschap. Dat is de belangrijkste, wetenschappelijk onderbouwde boodschap van dit advies. Preconceptiezorg kan hieraan een bijdrage leveren.

Literatuur

- 1 US Preventive Services Task Force (USPSTF). Obstetric and gynaecologic conditions. <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm>
 - 2 Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The Canadian Guide to Clinical and Preventive Health Care. 1994.
 - 3 Perinatale Registratie Nederland. Stichting Perinatale Registratie Nederland. Bolthoven.
 - 4 Offringa M, Assendelft W, Scholten R. Inleiding in de evidence-based medicine. Klinisch handelen gebaseerd op bewijsmateriaal. Houten/Antwerpen: Bohn Stafleu Van Loghum, tweede, herziene druk; 2003.
 - 5 TNO Kwaliteit van Leven. Aangeboren afwijkingen in Nederland 1996-2004. Gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatale registraties. Leiden: TNO; 2006: 2005-261.
 - 6 Eurocat Website Database. <http://eurocat.ulster.ac.uk/pubdata/tables.html> (data uploaded 7/11/2005). Geraadpleegd 27 juli 2006.
 - 7 March of Dimes: Global report on birth defects. The hidden toll of dying and disabled children. White Plains, New York: March of Dimes Birth Defects Foundation; 2006.
 - 8 Ashdown-Lambert JR. A review of low birth weight: predictors, precursors and morbidity outcomes. *J R Soc Health* 2005; 125(2): 76-83.
 - 9 United Nations Children's Fund and World Health Organisation. Low birthweight: Country, regional and global estimates. New York: UNICEF; 2004.
 - 10 Drife JO, Kunzel W, Ulmsten U, Böszze P, Gupta J, e.a. The Peristat project. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111(suppl 1): S1-S78.
 - 11 National Center for Health Statistics. Health, United States, 2006. With chartbook on trends in the health of Americans. Hyattsville, MD: 2006.
-

- 12 Buitendijk SE, Nijhuis JG. Hoge perinatale sterfte in Nederland in vergelijking tot de rest van Europa. Ned Tijdschr Geneesk 2004; 148(38): 1855-1860.
- 13 Bais JMJ, Eskes M, Bonsel GJ. Determinanten van hoge Nederlandse perinatale sterfte onderzocht in een complete regionale cohort, 1990-1994. Ned Tijdschr Geneesk 2004; 148(38): 1873-1878.
- 14 Fretts RC. Etiology and prevention of stillbirth. Am J Obstet Gynecol 2005; 193(6): 1923-1935.
- 15 de Weerd S, Steegers EA. The past and present practices and continuing controversies of preconception care. Community Genet 2002; 5(1): 50-60.
- 16 Schrandt-Stumpel CTRM, Curfs LMG, Van Ree JW. Klinische Genetica. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2005.
- 17 ACOG Committee Opinion number 313, September 2005. The importance of preconception care in the continuum of women's health care. Obstet Gynecol 2005; 106(3): 665-666.
- 18 Moos MK. Preconceptional health promotion: a health education opportunity for all women. Women Health 1989; 15(3): 55-68.
- 19 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=mesh>
- 20 de Jong-Potjer LC, Elsinga J. Preconception counselling in general practice. Proefschrift, Leiden [Proefschrift]. 2006.
- 21 Chamberlain G. The prepregnancy clinic. Br Med J 1980; 281(6232): 29-30.
- 22 Morrell MJ. Guidelines for the care of women with epilepsy. Neurology 1998; 51(5 Suppl 4): S21-S27.
- 23 Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. QJM 2001; 94(8): 435-444.
- 24 Czeizel A, Rode K. Trial to prevent first occurrence of neural tube defects by periconceptional multivitamin supplementation. Lancet 1984; 2(8393): 40.
- 25 Laurence KM, James N, Miller MH, Tennant GB, Campbell H. Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. Br Med J (Clin Res Ed) 1981; 282(6275): 1509-1511.
- 26 Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. MMWR Recomm Rep 1992; 41(RR-14): 1-7.
- 27 Preconceptioneel advies door de huisarts: ervaringen opgedaan met de Preconceptie Polikliniek Maastricht. Patient Care: het tijdschrift voor de huisarts 1996; 23(6): 52-55.
- 28 de Weerd S, Wouters MG, Mom-Boertjens J, Bos KL, Steegers EA. Preconceptionele advisering: evaluatie van een polikliniek in een academisch ziekenhuis. Ned Tijdschr Geneesk 2001; 145(2125): 2130.
- 29 <http://www.zwangerwijzer.nl>
- 30 <http://www.preconceptiezorg.nl>
- 31 de Weerd S, van der Bij AK, Cikot RJ, Braspenning JC, Braat DD, Steegers EA. Preconception care: a screening tool for health assessment and risk detection. Prev Med 2002; 34(5): 505-511.
- 32 KNOV. Voornemen pilot najaar 2006-voorjaar 2007 eerstelijns verloskundigen. http://www.knov.nl/nieuws/2006/verloskundigen_starten_me/index.xml
-

- 33 Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen. KNOV-standpunt Preconceptiezorg. Bilthoven: KNOV; 2005.
- 34 PvdA. Plan: Dring onnodige kindersterfte in Nederland terug! 2006. Den Haag.
- 35 Wildschut HIJ, Van Vliet-Lachotzki EH, Boon BM, Lie Fong S, Landkroon AP, Steegers EAP. Preconceptiezorg: een onlosmakelijk onderdeel van zorg voor moeder en kind. Ned Tijdschr Geneeskd 2006; 150(24): 1326-1330.
- 36 Schrandt-Stumpel C. Preconception care: challenge of the new millennium? Am J Med Genet 1999; 89(2): 58-61.
- 37 <http://www.zwangerstraks.nl>
- 38 GGD Amsterdam. Groeigids: Kinderwens. Amsterdam: GGD; 2006.
- 39 http://www.erasmusmc.nl/content/persberichten/persbericht060818_preconceptiezorg.htm
- 40 Organization for Sickle Cell Anemia Relief. Brief aan VSOP inzake Multi etnische organisatie voor patiënten en dragers van sikkelcelziekte en thalassemie. Amsterdam: OSCAR Nederland; 2005.
- 41 VSOP. Advies preconceptiezorg. Soestdijk: VSOP; 2004.
- 42 Boulet SL, Parker C, Atrash H. Preconception care in international settings. Matern Child Health J 2006; 10(5 Suppl): 29-35.
- 43 Czeizel AE, Dobo M, Dudas I, Gasztonyi Z, Lantos I. The Hungarian periconceptional service as a model for community genetics. Community Genet 1998; 1(4): 252-259.
- 44 <http://www.foresight-preconception.org.uk>
- 45 www.nhs.gov.uk/content/default.asp?page=s762&loc_id=25&loc_serv_id=1780
- 46 <http://www.ONE.be>
- 47 Ebrahim SH, Lo SS, Zhuo J, Han JY, Delvoye P, Zhu L. Models of preconception care implementation in selected countries. Matern Child Health J 2006; 10(5 Suppl): 37-42.
- 48 Johnson K, Posner SF, Biermann J, Cordero JF, Atrash HK, Parker CS e.a. Recommendations to improve preconception health and health care--United States. A report of the CDC/ATSDR Preconception Care Work Group and the Select Panel on Preconception Care. MMWR Recomm Rep 2006; 55(RR-6): 1-23.
- 49 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Ons eten gemeten. Bilthoven: RIVM; 2004.
- 50 Gezondheidsraad. Richtlijnen goede voeding. Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: 2006/21.
- 51 <http://www.voedingscentrum.nl>
- 52 Voedingsraad. Nederlandse voedingsnormen 1989 (2e druk). Den Haag: Voorlichtingsbureau voor de Voeding; 1992.
- 53 Gezondheidsraad. Voedingsnormen: calcium, vitamine D, thiamine, riboflavine, niacine, pantotheenzuur, biotine. Den Haag: Gezondheidsraad; 2000: 2000/12.
- 54 Gezondheidsraad. Voedingsnormen: energie, eiwitten, vetten en verteerbare koolhydraten. Den Haag: Gezondheidsraad; 2001: 2000/19.
- 55 Gezondheidsraad. Voedingsnormen: vitamine B6, foliumzuur en vitamine B₁₂. Den Haag: Gezondheidsraad; 2003: 2003/04.
- 56 Gezondheidsraad. Richtlijn voor de vezelconsumptie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: 2006/03.
-

- 57 Hibbard ED, Smithells RW. Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet* 1965; i: 1254-1256.
- 58 Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3): CD001056.
- 59 Botto LD, Olney RS, Erickson JD. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural tube defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004; 125(1): 12-21.
- 60 Botto LD, Lisi A, Robert-Gnansia E, Erickson JD, Vollset SE, Mastroiacovo P e.a. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? *BMJ* 2005; 330(7491): 571-573.
- 61 Ray JG, Singh G, Burrows RF. Evidence for suboptimal use of periconceptional folic acid supplements globally. *BJOG* 2004; 111(5): 399-408.
- 62 Eurocat. Special report: Prevention of neural tube defects by periconceptional folic acid supplementation in Europe. 2003.
- 63 Eurocat. Special report: Prevention of neural tube defects by periconceptional folic acid supplementation in Europe (update van 2003). 2005.
- 64 Meijer WM, de Walle HEK. Verschillen in foliumzuurbeleid en prevalentie van nerale buisdefecten in Europa; aanbevelingen voor voedselverrijking in een EUROCAT-rapport. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(2561): 2564.
- 65 de Walle HE, de Jong-van den Berg LT, Cornel MC. Periconceptional folic acid intake in the northern Netherlands. *Lancet* 1999; 353(9159): 1187.
- 66 de Weerd S, Thomas CM, Cikot RJ, Steegers-Theunissen RP, de Boo TM, Steegers EA. Preconception counseling improves folate status of women planning pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 99(1): 45-50.
- 67 Dietrich M, Brown CJ, Block G. The effect of folate fortification of cereal-grain products on blood folate status, dietary folate intake, and dietary folate sources among adult non-supplement users in the United States. *J Am Coll Nutr* 2005; 24(4): 266-274.
- 68 De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh SH, Lowry RB, Sibbald B e.a. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007; 357(2): 135-142.
- 69 Gezondheidsraad. Risico's van foliumzuurverrijking. Den Haag: Gezondheidsraad; 2000: 2000/21.
- 70 Miller RK, Hendrickx AG, Mills JL, Hummler H, Wiegand UW. Preconceptional vitamin A use: how much is teratogenic? *Reprod Toxicol* 1998; 12(1): 75-88.
- 71 Voedingsraad. Vitamine A en Teratogeniteit. Den Haag: Voedingsraad; 1994: 1994/14.
- 72 European Food Safety Authority. Scientific Committee on Food. Scientific panel on dietetic products, nutrition, and allergies. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. 2006.
- 73 Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington D.C.: National Academy Press; 2001: January 2001.
- 74 Rumbold A, Crowther CA. Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; Issue 1: Art.No. CD004072. 2005.
-

- 75 Rumbold A, Crowther CA. Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; Issue 2: Art.No. CD004069. 2005.
- 76 Rumbold A, Crowther CA. Antioxidants for preventing preeclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; Issue 4, Art. No. CD004227. 2005.
- 77 Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med* 2006; 354(17): 1796-1806.
- 78 Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9517): 1145-1154.
- 79 van der Meer I, Karamali NS, Boeke AJ, Lips P, Middelkoop BJ, Verhoeven I e.a. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(2): 350-353.
- 80 Wielders JP, van Dormael PD, Eskes PF, Duk MJ. [Severe vitamin-D deficiency in more than half of the immigrant pregnant women of non-western origin and their newborns]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150(9): 495-499.
- 81 Ford L, Graham V, Wall A, Berg J. Vitamin D concentrations in an UK inner-city multicultural outpatient population. *Ann Clin Biochem* 2006; 43(Pt 6): 468-473.
- 82 Dijkstra SH, Arpaci G, Huijsman WA, Boot AM, van den Akker ELT. Convulsies bij allochtone pasgeborenen door hypovitaminose D bij de moeder. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(5): 257-260.
- 83 Prentice A. Micronutrients and the bone mineral content of the mother, fetus and newborn. *J Nutr* 2003; 133(5 Suppl 2): 1693S-1699S.
- 84 Mahomed K, Gulmezoglu AM. Maternal iodine supplements in areas of deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2): CD000135.
- 85 Kibirige MS, Hutchison S, Owen CJ, Delves HT. Prevalence of maternal dietary iodine insufficiency in the north east of England: implications for the fetus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89(5): F436-F439.
- 86 Mahomed K. Zinc supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1997, Issue 3, Art. No.: CD000230. 1997.
- 87 Makrides M, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD000937. 2001.
- 88 Mahomed K, Bhutta Z, Middleton P. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *The Cochrane Collaboration*; 2006: Art No CD000230, DOI; 10.1002/14651858.CD000230.pub3.
- 89 Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(4): 773-781.
- 90 Milman N, Bergholt T, Eriksen L, Byg KE, Graudal N, Pedersen P e.a. Iron prophylaxis during pregnancy -- how much iron is needed? A randomized dose- response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84(3): 238-247.
-

- 91 Siega-Riz AM, Hartzema AG, Turnbull C, Thorp J, McDonald T, Cogswell ME. The effects of prophylactic iron given in prenatal supplements on iron status and birth outcomes: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(2): 512-519.
- 92 US Department of Health EaW. The health consequences of smoking. Washington DC: DHEW; 1973: DHEW/HSM 73-8704.
- 93 Castles A, Adams EK, Melvin CL, Kelsch C, Boulton ML. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. *Am J Prev Med* 1999; 16(3): 208-215.
- 94 Anderson HR, Cook DG. Passive smoking and sudden infant death syndrome: review of the epidemiological evidence. *Thorax* 1997; 52(11): 1003-1009.
- 95 Lindbohm ML, Sallmen M, Taskinen H. Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28 Suppl 2: 84-96.
- 96 Gezondheidsraad. Volksgezondheidsschade door passief roken. Den Haag: Gezondheidsraad; 2003: 2003/21.
- 97 Klonoff-Cohen H. Female and male lifestyle habits and IVF: what is known and unknown. *Hum Reprod Update* 2005; 11(2): 179-203.
- 98 CBO. CBO-richtlijn Behandeling van tabaksverslaving Februari 2004. <http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/tabakv-rl-2004.pdf>
- 99 de Weerd S, Thomas CM, Cikot RJ, Steegers EA. Maternal smoking cessation intervention: targeting women and their partners before pregnancy. *Am J Public Health* 2001; 91(11): 1733-1734.
- 100 de Weerd S, Polder JJ, Cohen-Overbeek TE, Zimmermann LJ, Steegers EA. Preconception care: preliminary estimates of costs and effects of smoking cessation and folic acid supplementation. *J Reprod Med* 2004; 49(5): 338-344.
- 101 Lumley J, Oliver SS, Chamberlain C, Oakley L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1004, Issue 3. Art. No.: CD001055. 2004.
- 102 Gezondheidsraad. Risico's van alcoholgebruik bij conceptie, zwangerschap en borstvoeding. Den Haag: Gezondheidsraad; 2004: 2004/22.
- 103 Weiner L, Morse BA, Garrido P. FAS/FAE: focusing prevention on women at risk. *Int J Addict* 1989; 24(5): 385-395.
- 104 Hankin JR. Fetal alcohol syndrome prevention research. *Alcohol Res Health* 2002; 26(1): 58-65.
- 105 Reynolds KD, Coombs DW, Lowe JB, Peterson PL, Gayoso E. Evaluation of a self-help program to reduce alcohol consumption among pregnant women. *Int J Addict* 1995; 30(4): 427-443.
- 106 Kuzma JW, Kissinger DG. Patterns of alcohol and cigarette use in pregnancy. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1981; 3(2): 211-221.
- 107 Streissguth AP, Darby BL, Barr HM, Smith JR, Martin DC. Comparison of drinking and smoking patterns during pregnancy over a six-year interval. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145(6): 716-724.
- 108 Chang G, McNamara TK, Orav EJ, Koby D, Lavigne A, Ludman B e.a. Brief intervention for prenatal alcohol use: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105(5 Pt 1): 991-998.
-

- 109 Bracken MB, Eskenazi B, Sachse K, McSharry JE, Hellenbrand K, Leo-Summers L. Association of cocaine use with sperm concentration, motility, and morphology. *Fertil Steril* 1990; 53(2): 315-322.
- 110 Mueller BA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE. Recreational drug use and the risk of primary infertility. *Epidemiology* 1990; 1(3): 195-200.
- 111 Santen FJ, Sofsky J, Bilic N, Lippert R. Mechanism of action of narcotics in the production of menstrual dysfunction in women. *Fertil Steril* 1975; 26(6): 538-548.
- 112 Bandstra ES, Morrow CE, Vogel AL, Fifer RC, Ofir AY, Dausa AT e.a. Longitudinal influence of prenatal cocaine exposure on child language functioning. *Neurotoxicol Teratol* 2002; 24(3): 297-308.
- 113 Held JR, Riggs ML, Dorman C. The effect of prenatal cocaine exposure on neurobehavioral outcome: a meta-analysis. *Neurotoxicol Teratol* 1999; 21(6): 619-625.
- 114 Hulse GK, Milne E, English DR, Holman CD. The relationship between maternal use of heroin and methadone and infant birth weight. *Addiction* 1997; 92(11): 1571-1579.
- 115 Hulse GK, Milne E, English DR, Holman CD. Assessing the relationship between maternal opiate use and neonatal mortality. *Addiction* 1998; 93(7): 1033-1042.
- 116 Rizk B, Atterbury JL, Groome LJ. Reproductive risks of cocaine. *Hum Reprod Update* 1996; 2(1): 43-55.
- 117 Nederlands Centrum voor Beroepsziekten. Signaleringsrapport Beroepsziekten 2006. Amsterdam: Nederlands Centrum voor Beroepsziekten; 2006.
- 118 Arbeidsomstandighedenwet 1998, Staatsblad nr. 184, 1999, laatstelijk gewijzigd in 2006 (Staatsblad nr 673, 2006). 2007.
- 119 Lijst van kankerverwekkende stoffen en processen. <http://eb.sdu.nl/eb/show.do?key=SC78886&type=op>
- 120 Lijst van mutagene stoffen. <http://eb.sdu.nl/eb/show.do?key=SC78887&type=op>
- 121 Niet-limitatieve lijst van voor de voortplanting giftige stoffen. http://home.szw.nl/navigatie/dossier/dsp_dossier.cfm?set_id=128&doctype_id=27
- 122 Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid. Samen beter aan de slag. De Nieuwe Arbowet. Den Haag. 2007.
- 123 McMartin KI, Chu M, Kopecky E, Einarson TR, Koren G. Pregnancy outcome following maternal organic solvent exposure: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Ind Med* 1998; 34(3): 288-292.
- 124 Laumon B, Martin JL, Collet P, Bertucat I, Verney MP, Robert E. Exposure to organic solvents during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Reprod Toxicol* 1996; 10(1): 15-19.
- 125 Logman JF, de Vries LE, Hemels ME, Khattak S, Einarson TR. Paternal organic solvent exposure and adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Am J Ind Med* 2005; 47(1): 37-44.
- 126 Hooiveld M, Haveman W, Roskes K, Bretveld R, Burstyn I, Roeleveld N. Adverse reproductive outcomes among male painters with occupational exposure to organic solvents. *Occup Environ Med* 2006; 63(8): 538-544.
- 127 Bolvin J. Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gasses: A meta-analysis. 1997: 54.
-

- 128 Department of Health and Human Services. NIOSH Alert. Controlling exposures to nitrous oxide during anesthetic administration. NIOSH Publication 94-100. Cincinnati: Department of Health and Human Services; 1994.
- 129 Gezondheidsraad. Halothaan. Den Haag: Gezondheidsraad; 2002: 2002/14OSH.
- 130 Health Council of the Netherlands: Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). Enflurane, Isoflurane and Cyclopropane. The Hague: Health Council of the Netherlands; 1998: 1998/16WGD.
- 131 Health Council of the Netherlands: Committee for Compounds toxic to reproduction. Halothane; Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. The Hague: Health Council of the Netherlands; 2000: 2000/02OSH.
- 132 Health Council of the Netherlands: Committee for Compounds toxic to reproduction. Nitrous oxide; Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. The Hague: Health Council of the Netherlands; 2000: 2000/03OSH.
- 133 Health Council of the Netherlands: Committee for Compounds toxic to reproduction. Isoflurane; Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. The Hague: Health Council of the Netherlands; 2002: 2002/13OSH.
- 134 Health Council of the Netherlands: Committee for Compounds toxic to reproduction. Enflurane; Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. The Hague: Health Council of the Netherlands; 2002: 2002/12OSH.
- 135 Saurel-Cubizolles MJ, Job-Spira N, Estryn-Behar M. Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs. *Lancet* 1993; 341(8854): 1169-1171.
- 136 Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med* 1999; 41(8): 632-638.
- 137 Blatter BM, Roeleveld N, Zielhuis GA, Mullaart RA, Gabreels FJ. Spina bifida and parental occupation. *Epidemiology* 1996; 7(2): 188-193.
- 138 Garcia AM, Fletcher T, Benavides FG, Orts E. Parental agricultural work and selected congenital malformations. *Am J Epidemiol* 1999; 149(1): 64-74.
- 139 Lorente C, Cordier S, Bergeret A, de Walle HE, Goujard J, Ayme S e.a. Maternal occupational risk factors for oral clefts. Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group. *Scand J Work Environ Health* 2000; 26(2): 137-145.
- 140 Pierik FH, Burdorf A, de Muinck Keizer-Schrama SM, Wolffenbuttel KP, Nijman JM, Juttman RE e.a. The cryptorchidism prevalence among infants in the general population of Rotterdam, the Netherlands. *Int J Androl* 2005; 28(4): 248-252.
- 141 Regidor E, Ronda E, Garcia A, Dominguez V. Paternal exposure to agricultural pesticides and cause specific fetal death. *Occup Environ Med* 2006; 63(8): 538-544.
- 142 Hjollund NH, Bonde JP, Hansen KS. Male-mediated risk of spontaneous abortion with reference to stainless steel welding. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21(4): 272-276.
-

144 Preconceptiezorg: voor een goed begin

- 143 Hjollund NH, Bonde JP, Jensen TK, Henriksen TB, Andersson AM, Kolstad HA e.a. Male-mediated spontaneous abortion among spouses of stainless steel welders. *Scand J Work Environ Health* 2000; 26(3): 187-192.
- 144 Hjollund NH, Bonde JP, Ernst E, Lindenberg S, Andersen AN, Olsen J. Spontaneous abortion in IVF couples--a role of male welding exposure. *Hum Reprod* 2005; 20(7): 1793-1797.
- 145 Europese Richtlijn 92/85/EEG. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31992L0085:NL:HTML>
- 146 McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, Cherry NM, Nolin AD, Robert D. Prematurity and work in pregnancy. *Br J Ind Med* 1988; 45(1): 56-62.
- 147 Murray LJ, O'Reilly DP, Betts N, Patterson CC, Davey SG, Evans AE. Season and outdoor ambient temperature: effects on birth weight. *Obstet Gynecol* 2000; 96(5 Pt 1): 689-695.
- 148 Nurminen T, Kurppa K. Occupational noise exposure and course of pregnancy. *Scand J Work Environ Health* 1989; 15(2): 117-124.
- 149 Wells JC, Cole TJ. Birth weight and environmental heat load: a between-population analysis. *Am J Phys Anthropol* 2002; 119(3): 276-282.
- 150 Beleidsregel 1.42. <http://wetten.overheid.nl/cgi-bin/sessioned/browsercheck/continuation=05968-002/session-065657355913974/action=javascript-result/javascript=yes>
- 151 Fenster L, Schaefer C, Mathur A, Hiatt RA, Pieper C, Hubbard AE e.a. Psychologic stress in the workplace and spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 1995; 142(11): 1176-1183.
- 152 Oths KS, Dunn LL, Palmer NS. A prospective study of psychosocial job strain and birth outcomes. *Epidemiology* 2001; 12(6): 744-746.
- 153 Vrijkotte TGM, van der Wal M, van Eijdsden M. First trimester employment, working conditions and birth weight: a prospective cohort study. *Aangeboden voor publicatie*. 2007.
- 154 Mozurkewich EL, Luke B, Avni M, Wolf FM. Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2000; 95(4): 623-635.
- 155 Croteau A, Marcoux S, Brisson C. Work activity in pregnancy, preventive measures, and the risk of delivering a small-for-gestational-age infant. *Am J Public Health* 2006; 96(5): 846-855.
- 156 Gezondheidsraad. De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma: naar een programma voor alle leeftijden. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007: 2007/02.
- 157 RIVM. Rijksvaccinatieprogramma. <http://www.rivm.nl/rvp/>
- 158 <http://www.soaaid.nl>
- 159 NVAB. Richtlijn Antiretrovirale behandeling. Utrecht: Nederlandse Vereniging van AIDS behandelaren (NVAB); 2006.
- 160 Fried S, Kozer E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf* 2004; 27(3): 197-202.
- 161 Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006; 66(3): 354-360.
- 162 Adab N, Tudur SC, Vinten J, Williamson P, Winterbottom J. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3): CD004848.
-

- 163 Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46 Suppl 9: 117-124.
- 164 Finnish Medical Society Duodecim. Systemic diseases in pregnancy. In: EBM Guidelines. Evidence Based Medicine. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publications Ltd; 2005:
- 165 Wilby J, Kainth A, Hawkins N, Epstein D, McIntosh H, McDaid C e.a. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005; 9(15): 1-iv.
- 166 Werkgroep Richtlijnen Epilepsie. Epilepsie. Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling. Samengesteld door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en de Nederlandse Liga tegen Epilepsie. 2006.
- 167 Mills JL, Baker L, Goldman AS. Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh gestational week. Implications for treatment. *Diabetes* 1979; 28(4): 292-293.
- 168 Reece EA, Homko CJ. Why do diabetic women deliver malformed infants? *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43(1): 32-45.
- 169 American Diabetes Association. Preconception care of women with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1: S76-S78.
- 170 Nederlandse vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Richtlijn diabetes mellitus en zwangerschap, no 32. Utrecht: 2001.
- 171 Werkgroep Diabetes en Zwangerschap van de Nederlandse diabetes Federatie. Richtlijnen behandeling Diabetes en zwangerschap. Leusden: Nederlandse Diabetes Federatie; 2000.
- 172 Elixhauser A, Weschler JM, Kitzmiller JL, Marks JS, Bennert HW, Jr., Coustan DR e.a. Cost-benefit analysis of preconception care for women with established diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16(8): 1146-1157.
- 173 Herman WH, Janz NK, Becker MP, Charron-Prochownik D. Diabetes and pregnancy. Preconception care, pregnancy outcomes, resource utilization and costs. *J Reprod Med* 1999; 44(1): 33-38.
- 174 Wildschut HIJ. Preconceptional antecedents of a high risk pregnancy. In: Saunders, editor. High risk pregnancy management options. Elsevier; 2005.
- 175 Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998; 338(16): 1128-1137.
- 176 Frederiksen MC. Physiologic changes in pregnancy and their effect on drug disposition. *Semin Perinatol* 2001; 25(3): 120-123.
- 177 Weiner CP, Buhimschi C, Swaan P. Drug-prescribing challenges during pregnancy. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2005; 15(3): 157-165.
- 178 ICH. HP registered use of ICH (International Conference on Harmonisation) of technical requirements for the registration of pharmaceuticals for human use. Detection of toxicity to reproduction for medicinal products. *Fed Reg* 1994; 59: 48746.
- 179 Jacqz-Aigrain E, Koren G. Effects of drugs on the fetus. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10(2): 139-147.
-

- 180 Bakker MK, Jentink J, Vroom F, Van Den Berg PB, de Walle HE, de Jong-van den Berg LT. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG* 2006; 113(5): 559-568.
- 181 Stichting Health Base en Teratologie Informatiecentrum RIVM. Geneesmiddelen, zwangerschap en borstvoeding, 4e editie. Bilthoven: Houten; 2007.
- 182 Meijer WM. Drug safety in pregnancy (doctoral Thesis). Groningen. 2006.
- 183 Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14(12): 823-827.
- 184 Kallen B, Otterblad OP. Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect. *Reprod Toxicol* 2006; 21(3): 221-222.
- 185 Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(8): 898-906.
- 186 Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL e.a. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; 354(6): 579-587.
- 187 Sanz EJ, las-Cuevas C, Kiuru A, Bate A, Edwards R. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005; 365(9458): 482-487.
- 188 Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS e.a. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354(23): 2443-2451.
- 189 de Jong-van den Berg LT, Bakker MK, de Walle HE, Van Den Berg PB. Duidelijk verhoogd risico op congenitale afwijkingen door het gebruik van angiotensineconverteerend-enzym(ACE)-remmers in de zwangerschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150(40): 2222-2223.
- 190 de Leeuw PW. Duidelijk verhoogd risico op congenitale afwijkingen door het gebruik van angiotensineconverteerend-enzym(ACE)-remmers in de zwangerschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150(29): 1605-1607.
- 191 den Ouden L, Verloover-Vanorick P, Bruinse H. Zwangerschappen op oudere leeftijd: gevolgen voor moeder en kind. In: Beets G, Bouwens A, Schippers J, editors. *Uitgesteld ouderschap*. Amsterdam: Thesis Publishers; 1997: 41-47.
- 192 Warburton D. Biological aging and the etiology of aneuploidy. *Cytogenet Genome Res* 2005; 111(3-4): 266-272.
- 193 Centraal Bureau voor de Statistiek. Geboorte; rangnummer kind, TFR en leeftijd moeder. 2006; <http://statline.cbs.nl/StatWeb>
- 194 Raad van Europa. Recent demographic developments in Europe, 2005. Straatsburg: Council of Europe Publishing; 2006.
-

- 195 Centraal Bureau voor de Statistiek. Bevolkingstrends. Nederland en Europa. Vroege en late
vruchtbaarheid. Heerlen/Voorburg: CBS; 2005.
- 196 te Velde E. Zwanger worden in de 21ste eeuw: steeds later, steeds kunstmatiger. Oratie. Utrecht:
Rijksuniversiteit, 1991.
- 197 Jung A, Schuppe HC, Schill WB. Are children of older fathers at risk for genetic disorders?
Andrologia 2003; 35(4): 191-199.
- 198 Kuhnert B, Nieschlag E. Reproductive functions of the ageing male. *Hum Reprod Update* 2004;
10(4): 327-339.
- 199 Byrne M, Agerbo E, Ewald H, Eaton WW, Mortensen PB. Parental age and risk of schizophrenia: a
case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(7): 673-678.
- 200 Reichenberg A, Gross R, Weiser M, Bresnahan M, Silverman J, Harlap S e.a. Advancing paternal age
and autism. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(9): 1026-1032.
- 201 Raad voor de Volksgezondheid en Zorg. Uitstel van ouderschap: medisch of maatschappelijk
probleem? Den Haag: Raad voor de Volksgezondheid en Zorg; 2007.
- 202 Galtier-Dereure F, Boegner C, Bringer J. Obesity and pregnancy: complications and cost. *Am J Clin
Nutr* 2000; 71(5 Suppl): 1242S-1248S.
- 203 O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic
overview. *Epidemiology* 2003; 14(3): 368-374.
- 204 Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH e.a. Obesity, obstetric
complications and cesarean delivery rate--a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol*
2004; 190(4): 1091-1097.
- 205 ACOG Committee Opinion number 315, September 2005. Obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol*
2005; 106(3): 671-675.
- 206 Helgstrand S, Andersen AM. Maternal underweight and the risk of spontaneous abortion. *Acta
Obstet Gynecol Scand* 2005; 84(12): 1197-1201.
- 207 Painter RC. The pathophysiology of cardiovascular disease after prenatal exposure to maternal
malnutrition during the Dutch famine. *Academisch proefschrift, Amsterdam [Proefschrift]*. 2006.
- 208 Kramer MS, McDonald SW. Aerobic exercise for women during pregnancy. *Cochrane Database of
Systematic Reviews* 2006; Issue 3, Art. No. CD 000180. 2006.
- 209 Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007; 261(5): 412-417.
- 210 Bittles AH. Consanguineous marriage and childhood health. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45(8):
571-576.
- 211 de Costa CM. Consanguineous marriage and its relevance to obstetric practice. *Obstet Gynecol Surv*
2002; 57(8): 530-536.
- 212 Tuncbilek E. Clinical outcomes of consanguineous marriages in Turkey. *Turk J Pediatr* 2001; 43(4):
277-279.
- 213 Modell B, Darr A. Science and society: genetic counselling and customary consanguineous marriage.
Nat Rev Genet 2002; 3(3): 225-229.
-

- 214 Jaber L, Halpern GJ, Shohat M. The impact of consanguinity worldwide. *Community Genet* 1998; 1(1): 12-17.
- 215 Bittles AH, Neel JV. The costs of human inbreeding and their implications for variations at the DNA level. *Nat Genet* 1994; 8(2): 117-121.
- 216 Meschede D, Albersmann S, Horst J. The practical importance of pedigree analysis in women considering invasive prenatal diagnosis for advanced maternal age or abnormal serum screening tests. *Prenat Diagn* 2000; 20(11): 865-869.
- 217 Bennet RL, Motulsky AG, Bittles AH, e.a.. Genetic counseling and screening off consanguineous couples and their offspring: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2002; 11(97): 119.
- 218 Gezondheidsraad. Preïmplantatie genetische diagnostiek en screening. Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: 2006/01.
- 219 Sermon K, Van Steirteghem A, Liebaers I. Preimplantation genetic diagnosis. *Lancet* 2004; 363(9421): 1633-1641.
- 220 De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J e.a. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61(7): 627-635.
- 221 Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361(9358): 681-689.
- 222 Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting GR. Cystic Fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, e.a., editors. *The metabolic & molecular bases of inherited disease (International edition)*. New York: McGraw-Hill; 2001: 5121-5187.
- 223 Bobadilla JL, Macek M, Jr., Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat* 2002; 19(6): 575-606.
- 224 Scheffer H, van den Ouweland AM, Veeze HJ. Van gen naar ziekte: van verminderd functionerend chloride-iontransport naar cystische fibrose. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145(14): 686-687.
- 225 Henneman L, Bramsen I, van Kempen L, van Acker MB, Pals G, van der Horst HE e.a. Offering preconceptional cystic fibrosis carrier couple screening in the absence of established preconceptional care services. *Community Genet* 2003; 6(1): 5-13.
- 226 Henneman L. Wenselijkheid en haalbaarheid van preconceptionele screening op dragerschap voor cystische fibrose. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; 148: 618-621.
- 227 Weijers-Poppelaars FAM. Preconceptional cystic fibrosis carrier screening. Opportunities for implementation [Proefschrift]. Amsterdam: VU; 2004.
- 228 Poppelaars FA, Henneman L, Ader HJ, Cornel MC, Hermens RP, van der WG e.a. How should preconceptional cystic fibrosis carrier screening be provided? Opinions of potential providers and the target population. *Community Genet* 2003; 6(3): 157-165.
- 229 Weijers-Poppelaars FA, Wildhagen MF, Henneman L, Cornel MC, Kate LP. Preconception cystic fibrosis carrier screening: costs and consequences. *Genet Test* 2005; 9(2): 158-166.
- 230 Gezondheidsraad. Neonatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005: 2005/11.
-

- 231 Henneman L, Poppelaars FA, ten Kate LP. Evaluation of cystic fibrosis carrier screening programs according to genetic screening criteria. *Genet Med* 2002; 4(4): 241-249.
- 232 de Wert G. Screening op dragerschap van cystische fibrose. Een ethisch commentaar. *Ned Tijdschr Obst Gynaecol* 1996; 109: 1-8.
- 233 Gezondheidsraad: Commissie Screening erfelijke en aangeboren aandoeningen. *Genetische screening*. Den Haag: Gezondheidsraad; 1994: 1994/22.
- 234 van de Laar J, ten Kate LP. Preconceptionele screening op dragerschap voor cystische fibrose; toetsing aan de Gezondheidsraadcriteria voor genetische screening. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140(9): 487-491.
- 235 Gezondheidsraad. Proeve toepassing Wet bevolkingsonderzoek: cystische Fibrose. Den Haag: Gezondheidsraad; 1996: 1996/20.
- 236 Meijer WM, de Walle HEK. Verschillen in foliumzuurbeleid en prevalentie van neuralebuisdefecten in Europa; aanbevelingen voor voedselverrijking in een EUROCAT-rapport. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 149: 2561-2564.
- 237 Fixler J, Styles L. Sick cell disease. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49(6): 1193-210, vi.
- 238 Giordano PC, Breuning MH. Van gen naar ziekte; van hemoglobinegenen naar thalassemie en sikkelcelanemie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;(144): 1910-1913.
- 239 Lo L, Singer ST. Thalassemia: current approach to an old disease. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49(6): 1165-91, v.
- 240 Weatherall DJ, Clegg JB, Higgs DR, Wood WG. The Hemoglobinopathies. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, e.a., editors. *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. (International edition). New York: McGraw-Hill; 2007: 4571-4636.
- 241 Giordano PC, Dihal AA, Hartevelde CL. Estimating the attitude of immigrants toward primary prevention of the hemoglobinopathies. *Prenat Diagn* 2005; 25(10): 885-893.
- 242 Giordano PC, Bouva MJ, Hartevelde CL. A confidential inquiry estimating the number of patients affected with sickle cell disease and thalassemia major confirms the need for a prevention strategy in the Netherlands. *Hemoglobin* 2004; 28(4): 287-296.
- 243 Cao A. Carrier screening and genetic counselling in beta-thalassemia. *Int J Hematol* 2002; 76 Suppl 2: 105-113.
- 244 van Rhee MA, Holm JP, Niermeijer MF. Dragerschapsonderzoek naar hemoglobinopathieën: de Nederlandse situatie vergeleken met de Engelse. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142(18): 996-997.
- 245 Modell B, Kuliev A. The history of community genetics: the contribution of the haemoglobin disorders. *Community Genet* 1998; 1(1): 3-11.
- 246 Lakeman P, Henneman L, Bezemer PD, Cornel MC, ten Kate LP. Developing and optimizing a decisional instrument using self-reported ancestry for carrier screening in a multi-ethnic society. *Genet Med* 2006; 8(8): 502-509.
- 247 Callahan D, Jennings B. Ethics and public health: forging a strong relationship. *Am J Public Health* 2002; 92(2): 169-176.
- 248 Roberts MJ, Reich MR. Ethical analysis in public health. *Lancet* 2002; 359(9311): 1055-1059.
-

- 249 Verweij M. Tobacco discouragement: a non-paternalistic argument. In: Dawson AJ, Verweij M,
editors. Ethics, prevention, and public health. Oxford: Oxford University Press; 2007: 179-197.
- 250 de Wert G, de Wachter M. Mag ik uw genen paspoort? Ethische aspecten van dragerschapsonderzoek
bij de voortplanting. Baarn: Uitgeverij Ambo BV; 1990.
- 251 de Wert G. Erfelijkheidsonderzoek bij de mens: ethische aspecten van diagnostiek, screening en
behandeling. Den Haag: Rathenau Instituut; 1994.
- 252 <http://www.erfocentrum.nl>
- 253 Gezondheidsraad. Erfelijkheid: maatschappij en wetenschap. Over de mogelijkheden en grenzen van
erfelijkheidsdiagnostiek en genetherapie. Den Haag: Gezondheidsraad; 1989: 1989/31.
- 254 de Wert G. Met het oog op de toekomst: voortplantingstechnologie, erfelijkheidsonderzoek en ethiek.
Proefschrift Erasmus Universiteit Rotterdam [Proefschrift]. Amsterdam: Thela Thesis; 1999.
- 255 de Wert G, Schrande-Stumpel C, De Nijs Bik H. Klinische genetica en genetische screening: een
ethische verkenning. In: Schrande-Stumpel CTRM, Curfs LMG, Van Ree JW, editors. Klinische
Genetica. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2005:
- 256 de Wert G. Ethiek van preconceptionzorg. In: Heineman M, Bleker O, Evers J, Heintz A, editors.
Obstetrie en gynaecologie: de voortplanting van de mens. Maarssen: Elsevier/Gezondheidszorg;
2004: 25-33.
- 257 van den Boer-van den Berg J. De juiste keuze...: morele dilemma's van toekomstige ouders.
Proefschrift Rijksuniversiteit te Leiden [Proefschrift]. Baarn: ten Have; 1997.
- 258 de Weerd S, van der Bij AK, Braspenning JC, Cikot RJ, Braat DD, Steegers EA. Psychological
impact of preconception counseling: assessment of anxiety before and during pregnancy. Community
Genet 2001; 4(3): 129-133.
- 259 Gezondheidsraad. Publiekskennis genetica. Den Haag: Gezondheidsraad; 2003: 2003/05.
- 260 Verweij M. Medicalization as a moral problem for preventative medicine. Bioethics 1999; 13(2): 89-
113.
- 261 Leenen HJJ, Gevers JKM. Handboek gezondheidsrecht. Deel I. Rechten van mensen in de
gezondheidszorg. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum; 2000.
- 262 Sluijters B, Biesart M, de Groot G, Kalkman-Bogerd L. Gezondheidsrecht -Tekst & Commentaar.
Deventer Kluwer; 2004.
- 263 ZorgOnderzoek Nederland. Evaluatie Wet op het bevolkingsonderzoek. Den Haag: ZorgOnderzoek
Nederland; 2000.
- 264 van Lomwel A, van Veen E-B. De WGBO. De betekenis voor de hulpverleners in de
gezondheidszorg. Lelystad: Koninklijke Vermande; 1999.
- 265 Sluijters B, Biesart M. De geneeskundige behandelingsovereenkomst. Deventer: Kluwer; 2005.
- 266 Gezondheidsraad. Prenatale screening: Downsyndroom, neurale buisdefecten, routine-echoscopie.
Den Haag: Gezondheidsraad; 2001: 2001/11.
- 267 Tweede Kamer. Memorie van Toelichting bij artikel 21 WBP, TK 1997-1998, 25892, nr. 3. 117. 1998.
- 268 Gezondheidsraad. Bewaartermijn patiëntgegevens. Pleidooi voor wetswijziging. Den Haag:
Gezondheidsraad; 2004: 2004/08.
-

- 269 Lumey LH, Ravelli AC, Wiessing LG, Koppe JG, Treffers PE, Stein ZA. The Dutch famine birth cohort study: design, validation of exposure, and selected characteristics of subjects after 43 years follow-up. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1993; 7(4): 354-367.
- 270 Lumey LH, Stein AD, Ravelli AC. Timing of prenatal starvation in women and offspring birth weight: an update. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 63(2): 197.
- 271 Lumey LH, Stein AD. In utero exposure to famine and subsequent fertility: The Dutch Famine Birth Cohort Study. *Am J Public Health* 1997; 87(12): 1962-1966.
- 272 Roseboom T, van der Meulen J, Ravelli A. De samenhang tussen prenatale blootstelling aan de Hongerwinter en medische bevindingen op lange termijn. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144(52): 2488-2491.
- 273 Susser E, Hoek HW, Brown A. Neurodevelopmental disorders after prenatal famine: The story of the Dutch Famine Study. *Am J Epidemiol* 1998; 147(3): 213-216.
- 274 Tweede Kamer. Wijziging van enige bepalingen van het Burgerlijk Wetboek omtrent de overeenkomst inzake geneeskundige behandeling en van artikel IV van dewet van 17 november 1994, Stb. 837. Memorie van Toelichting. Den Haag; 2004-2005, 30 049 3.
- 275 College Bescherming Persoonsgegevens. Informatieblad, nummer 35A, december 2006.
- 276 KNMG. www.knmg.nl/vademecum
- 277 Gezondheidsraad. Wet bevolkingsonderzoek: de reikwijdte (1): ernstige recessief erfelijke ziekten, familiale hypercholesterolemie, aneurysma aortae abdominalis. Rijswijk: Gezondheidsraad; 1996: 1996/23.
- 278 Alderliesten M, Vrijkotte T, van der WM, Bonsel G. Late start of antenatal care among ethnic minorities in a large cohort of pregnant women. *BJOG* 2007; D01: 10.1111/j.1471-0528.2007.01438.x.
- 279 van Heesch PN, de WS, Kotey S, Steegers EA. Dutch community midwives' views on preconception care. *Midwifery* 2006; 22(2): 120-124.
- 280 Gaytant MA, Cikot RJ, Braspenning JC, Grol RP, Merkus JM, Steegers EA. [Preconception counseling in family practice; a survey of 100 family physicians]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142(21): 1206-1210.
- 281 Poppelaars FA, Ader HJ, Cornel MC, Henneman L, Hermens RP, van der WG e.a. Attitudes of potential providers toward preconceptional cystic fibrosis carrier screening. *J Genet Couns* 2004; 13(1): 31-44.
- 282 Poppelaars FA, Henneman L, Ader HJ, Cornel MC, Hermens RP, van der WG e.a. Preconceptional cystic fibrosis carrier screening: attitudes and intentions of the target population. *Genet Test* 2004; 8(2): 80-89.
- 283 Verloskundig vademecum 2003. Eindrapport van de Commissie Verloskunde van het College voor zorgverzekeringen. Apeldoorn: VDA-groep; 2003.
- 284 Gezondheidsraad. Plan de campagne - bevordering van gezond gedrag door massamediale voorlichting. Den Haag: Gezondheidsraad; 2006: 2006/16.
- 285 Wiegiers T, Janssen B. Monitor verloskundige zorgverlening: eindrapport. Utrecht: NIVEL; 2006.
-

-
- A De adviesaanvraag
 - B De commissie
 - C Verantwoording werkwijze literatuur search en formulering conclusies met levels of evidence
 - D Afkortingen en termen

Bijlagen

De adviesaanvraag

Brief van 5 november 2004 (kenmerk PG/ZP2.518.824) van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de voorzitter van de Gezondheidsraad.

Op 29 januari 2004 heb ik ter gelegenheid van de Bilderberg Conferentie *Preconceptiezorg voor ouders van straks* in mijn openingstoespraak ten overstaan van de bij die gelegenheid verzamelde deskundigen de wens geuit met hen in gesprek te willen gaan over hoe we aanstaande ouders beter kunnen voorlichten over preconceptiezorg (bijlage 1). Het doel van preconceptiezorg is dat ouderparen zich optimaal kunnen voorbereiden op een zwangerschap, ter vermindering van het risico op erfelijke en aangeboren aandoeningen. Om dat te bereiken dient er adequate informatievoorziening te zijn over risico's, gezondheidsbevordering en eventuele interventies. Op dit moment is die voorlichting nog erg versnipperd.

Op 1 oktober jl. is de Stichting Preconceptiezorg Nederland opgericht, waarin de volgende zeven organisaties deelnemen: de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties betrokken bij erfelijkheidsvraagstukken (VSOP), de Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV), de Nederlandse Associatie voor Community Genetics (NAGC), de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG), de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) en GGD-Nederland. De betrokken partijen buigen zich over de vraag hoe paren met een kinderswens beter kunnen worden bereikt en voorgelicht. Al eerder, op 7 april 2004, heeft de VSOP een Advies preconceptiezorg opgesteld (bijlage 2) waarin aan de genoemde stichting taken worden toegedacht gericht op nadere uitwerking van inhoud en structuur van de preconceptiezorg, en waarin de suggestie werd gedaan om de Gezondheidsraad om advies te verzoeken ten aanzien van implementatie van

preconceptiezorg, met name gericht op die onderdelen waarop nog belangrijke wetenschappelijke en/of ethische dilemma's of controversen bestaan.

In het kader van de discussie over het beleid rond de prenatale screening heeft de Tweede Kamer op 29 juni 2004 de motie van het lid Ormel c.s. aangenomen, waarin de Kamer verzoekt de regering te streven naar vermelding op de verpakking van anticonceptiva van het advies om foliumzuur te gebruiken, zodra men stopt met het gebruik van anticonceptiva vanwege een zwangerschapswens. Staatssecretaris Ross-Van Dorp heeft in reactie hierop toegezegd te zullen bekijken hoe zij dit verzoek kan invullen (bijlage 3). Inmiddels wordt voor de periode 2005-2007 een foliumzuurcampagne voorbereid. De contouren van een dergelijke campagne zijn echter nog niet ingevuld. Ik hecht eraan hierbij zo goed mogelijk aan te sluiten bij de hiervoor aangeduide inzichten in het veld met betrekking tot een brede invulling van de preconceptiezorg in Nederland - een zorg die méér omvat dan foliumzuurprofylaxe alleen.

Wetenschappelijk onderzoek heeft inzicht opgeleverd in factoren die van belang zijn voor een goed verlopende zwangerschap en in maatregelen die de gezondheid van moeder en kind bevorderen. Onderzoek naar risico's heeft aangetoond dat een deel daarvan samenhangt met de leefstijl. In het bijzonder roken en alcoholgebruik beïnvloeden de zwangerschap nadelig. Andere risico's vloeien voort uit medicijngebruik en uit het in aanraking komen met agentia die normaliter geen schade veroorzaken. Een deel van de kennis op deze terreinen wordt wel toegepast, maar niet algemeen en vaak onvolledig. Het is bijvoorbeeld bekend dat slechts een deel van de betrokkenen foliumzuur gebruikt. Een ander deel begint met gebruik in een later stadium, namelijk als er reeds een zwangerschap is (en de vrouw zich voor advies heeft gewend tot een verloskundige of huisarts). Veelal bereikt informatie over infecties (rauw voedsel, kattenbak) een vrouw eveneens pas nadat zij zwanger is geworden. Ook informatie over erfelijke ziekten wordt slechts in beperkte mate benut. Van belang zijn de kennis over dergelijke aandoeningen in de familie, inzicht in de risico's van consanguïniteit en bekendheid met dragerschap (bijvoorbeeld van aandoeningen als cystic fibrosis en sikkelcelziekte).

Het niet of in een laat stadium toepassen van de beschikbare kennis blijkt voor een belangrijk deel op onbekendheid te berusten. Door verbetering van de voorlichting over risico's zouden aanstaande ouders (meer) maatregelen kunnen nemen die een goede zwangerschapsuitkomst bevorderen. In de huidige situatie bereikt die voorlichting slechts een deel van de betrokkenen. Toepassing van de voorlichting vergt draagvlak bij zowel aanstaande ouders als de betrokken beroepsgroepen en sectoren als de jeugdgezondheidszorg. Acceptatie van de preconceptiezorg is immers een noodzakelijke voorwaarde voor een doelmatige uitvoering. Voor het draagvlak is onder meer vereist dat de kwaliteit gewaarborgd is.

Dit leidt tot de volgende vragen ten aanzien van de preconceptiezorg:

- is een overzicht te geven van resultaten van wetenschappelijk onderzoek die van belang zijn voor de bevordering van de gezondheid van moeder en kind, met een beoordeling van de evidentie van de bevindingen?
- in hoeverre worden de bedoelde onderzoeksresultaten in de huidige praktijk toegepast, met een overzicht van toepassingen in andere westerse landen?
- hoe kan een optimaal bereik tot stand komen van de voorlichting over risico's, gezondheidsbevordering en eventuele interventies voor en tijdens zwangerschap, inclusief de vraag welke beroepsgroepen/instanties (zoals bijvoorbeeld de jeugdgezondheidszorg) daarin betrokken dienen te worden?
- welke ethische vragen en controverses zijn ten aanzien van preconceptiezorg aan de orde?
- welke inhoudelijke eisen dienen, gezien het draagvlak dat nodig is voor een doelmatige uitvoering, gesteld te worden aan de preconceptionele voorlichting?

Hoogachtend,

w.g.

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

H. Hoogervorst

De commissie

-
- prof. dr. L.P. ten Kate, emeritus hoogleraar klinische genetica, VU Medisch Centrum, Amsterdam, *voorzitter*
 - prof. dr. W.J.J. Assendelft, hoogleraar huisartsgeneeskunde, Leiden
 - dr. T. Brand, bedrijfsgeneeskundige, Coronel Instituut, Academisch Medisch Centrum Amsterdam
 - drs. P.C. Groeneveld, directie Publieke Gezondheid, VWS, Den Haag, *adviseur*
 - prof. dr. R.A. Hirasing, hoogleraar jeugdgezondheidszorg, VU Medisch Centrum, Amsterdam / medewerker TNO Kwaliteit van Leven, Leiden
 - A.M. van Huis, verloskundige, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - prof. dr. L.T.W. de Jong-van den Berg, hoogleraar sociale farmacie en farmaco-epidemiologie, Universiteit Groningen
 - prof. dr. M. Offringa, hoogleraar klinische epidemiologie en kindergeneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
 - drs. Y. Poortman, bioloog, secretaris-generaal International Genetic Alliance of Parent and Patient Organisations, voormalig directeur VSOP, Soestdijk
 - prof. dr. C.T.R.M. Schrander-Stumpel, hoogleraar klinische genetica, Universiteit Maastricht
 - prof. dr. E.A.P. Steegers, hoogleraar verloskunde en prenatale geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam
 - dr. D. Stemerding, docent wetenschap en samenleving, Universiteit Twente
-

- prof. dr. S.P. Verloove-Vanhorick, hoogleraar preventieve en curatieve gezondheidszorg voor kinderen, LUMC / medewerker TNO Kwaliteit van Leven, Leiden
- dr. M.F. Verweij, ethicus, Universiteit Utrecht
- dr. P.A. Bolhuis, Gezondheidsraad, *secretaris (tot 1 januari 2006)*
- dr. ir. V.W.T. Ruiz van Haperen, Gezondheidsraad, *secretaris (vanaf 1 februari 2006)*

Met bijzondere dank aan dr. M. Deutekom van het Dutch Cochrane Centre te Amsterdam voor haar bijdragen aan de systematische search, selectie en verwerking van de literatuur en aan mr. L.F. Stultiens van de Gezondheidsraad voor haar bijdrage aan de paragraaf juridische aspecten in hoofdstuk 7.

De Gezondheidsraad en belangen

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

Verantwoording werkwijze

literatuur search en formulering conclusies met levels of evidence

Medewerkers Dutch Cochrane Centre en Medische Bibliotheek AMC,
Amsterdam

- dr. M. Deutekom, DCC
- dr. M. van de Paardt, Medische Bibliotheek AMC
- dr. R.J.P.M. Scholten, directeur, DCC

Databases

- PubMed/Medline
- EMBase
- Cochrane Database of Systematic Reviews
- PsychLit

Strategie

- 1 Centraal uitgangspunt: preconceptiezorg (als selectiecriteria)
 - 2 Inventarisatie van beschikbare internationale adviezen, position papers, policy statements over preconceptiezorg (grijze literatuur)
 - 3 Deze en hierin naar voren komende literatuur, mits goed samengevat, gebruikt
 - 4 Search naar systematic reviews
-

- 5 Relevante referenties hieruit ook gebruikt
- 6 Aangevuld met literatuur aangedragen door commissieleden en andere deskundigen
- 7 Literatuur ingedeeld naar onderwerp / risicofactor
- 8 Op grote onderwerpen de kwaliteit van de SRs bepaald en samengevat (bijv alcohol, foliumzuur)
- 9 Voor andere, 'kleinere' onderwerpen is bij afwezigheid van SR's gekeken naar het bestaan van grote studies (cohort, case-control studies). Indien deze aanwezig waren is gekeken of evidence based conclusies te trekken waren. Bij sommige onderwerpen heeft de commissie moeten volstaan met het vaststellen dat er (nog) geen SRs zijn en dat, indien uit de beschikbare individuele onderzoeken geen eenduidige evidence-conclusie te trekken was (o.a. vanwege methodologische heterogeniteit van de studies), meer onderzoek nodig zal zijn.
- 10 Tot slot is de vertaalslag gemaakt van de conclusies op basis van 'evidence' naar 'aanbevelingen'. Dit was een expliciet proces, waarbij de commissie in consensus de evidence heeft overwogen in relatie tot andere relevante factoren, zoals voorkeuren van consumenten en patiënten, beschikbaarheid van speciale expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Op basis van de totale overweging heeft de commissie haar aanbevelingen geformuleerd.

Filters zoekstrategie: preconceptie zorg en systematic review}

Preconceptiezorg:

Zoekterm: ((preconception care[mesh] OR preconception* OR prepregnancy* OR pre-pregnancy* OR periconception* OR peri-conception*))

Systematic review:

(Bron: University of Rochester): Filter: (((((((("Meta-Analysis"[MeSH Terms] OR meta-analysis[pt]) OR medline[tiab]) OR (((metaanalyses[tiab] OR metaanalysis[tiab]) OR metaanalytic[tiab]) OR metaanalytical[tiab]) OR metaanalytically [tiab])) OR "meta analysis"[All Fields]) OR (((overview[tiab] OR overview/literature[tiab]) OR overviewed[tiab]) OR overviewer[tiab]) OR overwiewing[tiab]) OR overviews[tiab])) OR clinical trial[pt]) OR multicenter study[pt]) OR evaluation studies[pt]) OR validation studies [pt]) OR review[pt]) OR (systematic review[All Fields] OR systematic reviews[All Fields]))

Periode van zoeken

De selectie van grijze literatuur vond doorlopend plaats, tussen mei 2005 en juni 2007.

De systematische literatuursearch naar systematische reviews en grote studies met de term preconceptiezorg als selectie criterium omvatte alle literatuur in de genoemde databases t/m oktober 2006.

Op onderdelen is de literatuur aangevuld met artikelen uit de periode oktober 2006 – mei 2007.

Mate van bewijskracht van de literatuur

Bron: CBO: Levels of Evidence (http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/handleiding_ebro/article20060207153532/view)

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose ^a
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkappwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiëntcontrole onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen, zoals de commissie preconceptiezorg		

^a Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Formuleren van conclusies uit de literatuur

Aan de hand van het beschikbare bewijs werden vervolgens conclusies geformuleerd met een aanduiding van niveau van bewijskracht, volgens onderstaande indeling:

Mate van bewijskracht van de conclusies

Niveau 1	Gebaseerd op één systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde, onderzoeken van niveau A2
Niveau 2	Gebaseerd op één onderzoek van niveau A2 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde, onderzoeken van niveau B
Niveau 3	Gebaseerd op één onderzoek van niveau B of C
Niveau 4	Gebaseerd op de mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Met dank aan dr. D.T. Ubbink, DCC, mw. dr. A. Goossens, DCC en mw. dr. L. Hooft, DCC voor hun adviezen met betrekking tot de zoekstrategie en hun bijdragen in de selectie van de literatuur.

Afkortingen en termen

D.1 Afkortingen

<i>ACE</i>	Angiotensin-Converting Enzyme
<i>ACOG</i>	American College of Obstetricians and Gynecologists
<i>ADA</i>	American Diabetes Association
<i>AIDS</i>	Acquired immunodeficiency syndrome
<i>BMI</i>	Body mass index, het gewicht in kilogrammen gedeeld door het kwadraat van de lengte in meters
<i>CDC</i>	Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta GA)
<i>CF</i>	Cystisch fibrose, cystic fibrosis, taaislijmziekte
<i>CI</i>	Confidence interval
<i>DCC</i>	Dutch Cochrane Centre
<i>DES</i>	Diethylstilbestrol
<i>DNA</i>	Deoxyribonucleic acid
<i>EBRO</i>	Evidence based richtlijn ontwikkeling
<i>EFSA</i>	European Food Safety Agency
<i>EU</i>	Europese Unie
<i>EURAP</i>	European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy
<i>EUROCAT</i>	European Registration Of Congenital Anomalies and Twins
<i>GR</i>	Gezondheidsraad

<i>HELLP</i>	Hemolyse, Elevated Liver enzymes, Low Platelets
<i>HIV</i>	Human Immunodeficiency Virus
<i>ICSI</i>	intra cytoplasmatische sperma injectie
<i>IOM</i>	Institute of Medicine (Washington DC)
<i>IVF</i>	In vitro fertilisatie
<i>KNOV</i>	Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen
<i>MeSH</i>	Medical Subject Headings
<i>MMWR</i>	Morbidity and Mortality Weekly Report (uitgave CDC)
<i>NACG</i>	Nederlandse Associatie voor Community Genetics
<i>NFD</i>	Nederlandse Diabetes Federatie
<i>NVOG</i>	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
<i>OR</i>	Odds ratio
<i>PGD</i>	Pre-implantatie Genetische Diagnostiek
<i>PKU</i>	Phenylketonuria
<i>RIVM</i>	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
<i>RR</i>	Relative risk
<i>RVP</i>	Rijksvaccinatieprogramma
<i>RVZ</i>	Raad voor de Volksgezondheid en Zorg
<i>SOA</i>	Seksueel overdraagbare aandoeningen
<i>SSRI</i>	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; selectieve serotonine heropname remmer
<i>TIS</i>	Teratologie Informatie Service
<i>UMC</i>	Universitair Medisch Centrum
<i>VKGN</i>	Vereniging Klinische Genetica Nederland
<i>VSOP</i>	Vereniging van Samenwerkende Ouder- en Patiëntenverenigingen
<i>VWS</i>	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

D.2 Termen

Aneuploidie

Een afwijkend aantal chromosomen in de vrucht

Autosomaal

Betrekking hebbend op de 'gewone' chromosomen, dus niet gebonden aan de geslachtschromosomen X en Y

Conceptie

Bevruchting

Congenitaal

Aangeboren

Consanguiniteit

Bloedverwantschap

Convulsies

Aanvalsgewijze stuiptrekkingen

Diabetes mellitus

Suikerziekte

Ectopische zwangerschap

Buitenbaarmoederlijke zwangerschap

Founder effect

Reductie van de genenpool en verandering van genfrequenties, door de vorming van een nieuwe populatie wanneer een klein aantal organismen / individuen wordt geïsoleerd van de oorspronkelijke populatie.

Genetic drift

De fundamentele neiging van allelen tot willekeurige variatie van frequentie in de tijd, door statistische variatie alleen (dus niet door natuurlijke selectie of founder effect)

Glycaemische controle

Controle over de bloedsuikerspiegel bij patiënten met suikerziekte

Hemoglobinopathieën

Verzamelnaam voor aandoeningen met een afwijkend hemoglobine, het eiwit dat de zuurstof bindt in het bloed

Insult

Epileptische aanval

Maternaal

Van de moeder

Paternaal

Van de vader

Periconceptie

De periode van 4 weken voor tot 4 weken na de bevruchting (waarin een vrouw doorgaans niet weet of / dat zij zwanger is)

Placenta previa

Een placenta (moederkoek) die voor de baarmoedermond ligt

Pre-eclampsie

Verhoging van de bloeddruk tijdens de zwangerschap, in combinatie met eiwit in de urine en/of vochtophoping

Rachitis

Engelse ziekte, een aandoening met o.a. vergroeiingen in de botten als gevolg van een tekort aan vitamine D

Reproductieve autonomie

Het kunnen nemen van eigen, weloverwogen beslissingen op het gebied van de voortplanting

Spina bifida

Open ruggetje

Vitamine deficiëntie

Tekort aan een bepaalde vitamine