

FDG-PET bij de diagnostiek van dementerende patiënten (lichte tot matig ernstige vormen) die een gespecialiseerd centrum voor diagnostiek en behandeling van dementerende patiënten bezochten.<sup>1</sup>

De auteurs gebruikten een model waarin de veranderingen in effectiviteit, uitgedrukt in voor kwaliteit gecorrigeerde extra levensjaren (QALY's), vergeleken werd met de toename in kosten. In het model werd de toegevoegde waarde van PET vergeleken met die van 'single photon'-emissiecomputertomografie (SPECT; hersendoorbloeding) en 'dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced'-MRI, ten opzichte van het reguliere klinisch onderzoek (inclusief inventarisatie van cognitieve en functionele status, laboratoriumtests, en blanco CT-onderzoek van de hersenen). In het model werd ervan uitgegaan dat de diagnose 'ziekte van Alzheimer' gevolgd zou worden door medicamenteuze behandeling met de cholinesteraseremmer donepezil.

Wat betreft de beeldvormende technieken bleek in dit model FDG-PET niet kosteneffectiever te zijn dan het klinische standaardonderzoek, terwijl dit wel het geval was voor MRI, echter tegen een hoge prijs (\$ 598.800,- per QALY). De hoogste kosteneffectiviteitsgraad werd behaald door alle demente-

rende patiënten te behandelen, zonder aanvullende klinische en beeldvormende diagnostiek naar de oorzaak van de demantie. Echter, zoals de auteurs al aangaven, is deze strategie onaanvaardbaar wegens de bijwerkingen van de medicatie.

De auteurs concluderen dat FDG-PET in de diagnostiek van de ziekte van Alzheimer niet kosteneffectief is. Waarschijnlijk wordt dit grotendeels verklaard doordat de medicamenteuze behandeling met cholinesteraseremmers weinig effectief is. Een effectievere behandeling zal de noodzaak van een juiste diagnose vergroten en aldus sneller kosteneffectief zijn. Daarnaast wordt in toenemende mate onderzoek verricht naar mogelijkheden om therapierespons bij alzheimerpatiënten te voorspellen. Recente SPECT-studies tonen een verband tussen veranderingen in muscarinereceptoren en respons op cholinesteraseremmers.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> McMahon PM, Araki SS, Sandberg EA, Neumann PJ, Gazelle GS. Cost-effectiveness of PET in the diagnosis of Alzheimer disease. *Radiology* 2003;228:515-22.

J. BOOIJ

G.J. DEN HEETEN

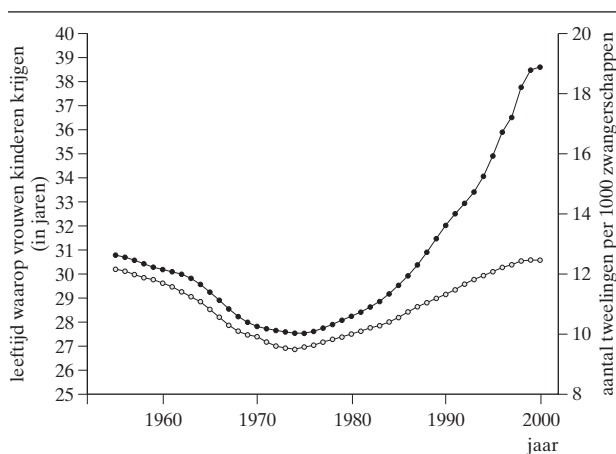
## Ingezonden

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten; stukken die langer zijn dan 1 kolom druks komen niet voor plaatsing in aanmerking.)

### Meerlingzwangerschappen; epidemiologie en beleid

In hun overzicht over de epidemiologie van meerlingen in Nederland (2003:1952-5) vragen Braat et al. aandacht voor een belangrijk probleem, namelijk de sterke stijging van het percentage voornamelijk meereïge meerlingzwangerschappen in ons land. Geheel terecht werd de rol van toegenomen toepassing van kunstmatige voortplantingstechnieken als belangrijke oorzaak aangegeven. Al zeer lang is echter bekend dat ook de leeftijd van de moeder en de pariteit (het aantal malen dat een vrouw is bevallen) een positief verband hebben met de kans op een meereïge zwangerschap.<sup>1, 2</sup> De nauwe relatie tussen maternale leeftijd en kans op een tweeling is voor Nederland geïllustreerd in de figuur.

De figuur laat zien dat tussen 1955 en 1975 de maternale



Maternale leeftijd (---) en tweelingfrequentie (---) in Nederland, 1955-2000.

leeftijd daalde. Niet in de figuur te zien, maar uit CBS-publicaties bekend, is de gelijktijdige afname van het aantal kinderen per vrouw en dus van de pariteit (de proportie kinderen met rangnummer 4 of hoger was in 1950 nog 31% en daalde naar 6% in 1975). Die twee factoren leidden tot een afname van de twee-eïge tweelingfrequentie. Na 1975 begon de maternale leeftijd weer te stijgen, terwijl de pariteit nagenoeg ongewijzigd bleef (5% kinderen met rangnummer 4 of hoger in 2002). De toename van het aantal meerlingzwangerschappen na 1975 is dus vermoedelijk uitsluitend toe te schrijven aan de stijging van de maternale leeftijd en de groeiende toepassing van vruchtbaarheidsbevorderende technieken. De vraag rijst derhalve: hoe groot is de bijdrage van de twee factoren aan de stijging van het aantal tweelinggeboorten tussen 1975 en 2002?

Om dat te kunnen vaststellen hebben wij de gegevens afkomstig uit de Landelijke Verloskundige Registratie 2e lijn (LVR-2) geanalyseerd; hierin wordt 98% van alle bevallingen in een ziekenhuis geregistreerd en dus vrijwel alle meerlingbevallingen. Deze cijfers zijn ter beschikking gesteld door de Stichting Perinatale Registratie Nederland. Sinds 1994 wordt in dit registratiesysteem gemeld op welke wijze de conceptie van de zwangerschap heeft plaatsgevonden. Hierbij wordt onder meer onderscheid gemaakt tussen natuurlijke conceptie, conceptie na ovulatie-inductie (OI) en/of intra-uteriene inseminatie (IUI) en conceptie na in-vitrofertilisatie (IVF) of intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI).

Met het doel om trends in de tijd te detecteren en de relatieve bijdragen van de verschillende conceptievormen aan toename van meereïge tweelingen na te gaan telden wij aantallen jongen-meisje- en meisje-jongentweelinggeboorten in 1995 en 2002 en keken ook naar maternale leeftijd. In het LVR-registratiesysteem zijn twee-eïge tweelingen namelijk alleen met zekerheid te herkennen bij ongelijk geslacht. Wij veronderstelden dat deze selectie representatief zou zijn voor de hele groep twee-eïge tweelingen. De tabel geeft een overzicht van de bevindingen.

Aantal in de Landelijke Verloskundige Registratie 2e lijn (LVR-2) geregistreerde ongelijkgeslachtelijke tweelingbevallingen en maternale leeftijd (in jaren), verdeeld naar wijze van conceptie over de jaren 1995 en 2002 in Nederland

conceptiewijze	aantal tweelingen		verschil (%)	bijdrage aan toename (in %)
	1995	2002		
natuurlijk maternale leeftijd	578 30,6	755 31,5	177 (31) 0,9 (3)	56
ovulatie-inductie/intra- uteriene inseminatie maternale leeftijd	107 30,9	136 31,7	29 (27) 0,8 (3)	9
in-vitrofertilisatie/- intracytoplasmatische sperma-injectie maternale leeftijd	174 33,1	286 33,1	112 (64) 0	35
<b>totaal</b>	<b>859</b>	<b>1 177</b>	<b>318 (37)</b>	

Over de periode 1995-2002 was er een toename van ongeveer 37%, wat overeenkomt met de algemene toename van tweelinggeboorten in Nederland over die periode (2003:1952-5).<sup>2</sup> De toename in de IVF/ICSI-groep was met 64% het sterkst in vergelijking met die in de OI/IUI- en natuurlijke-bevruchtinggroep (27 en 30% respectievelijk). Echter, de bijdrage van natuurlijk geconcipeerde twee-eiige tweelingen aan de totale stijging was met 56% veruit het belangrijkste. De bijdrage van IVF/ICSI was 35% en van OI/IUI slechts 9%. Op grond van deze cijfers moet worden vastgesteld dat de belangrijkste bijdrage aan de toename van twee-eiige tweelingen in Nederland geleverd wordt door natuurlijke conceptie. In deze groep steeg de maternale leeftijd over de periode van 7 jaar significant ( $p < 0,001$ ) met ongeveer 1 jaar, terwijl die in de IVF/ICSI-groep gelijkbleef ( $p = 0,35$ ). Ook in de OI/IUI-groep steeg de leeftijd statistisch significant. Aangezien pariteit, zoals gezegd, nog slechts een te verwaarlozen rol kan hebben gespeeld, is toegenomen maternale leeftijd derhalve debet aan de stijgende incidentie van natuurlijke geconcipeerde twee-eiige tweelingen.

Overigens bleek op grond van de LVR-2-cijfers ook een goede indruk te kunnen worden verkregen omtrent hoge-meerlingbevallingen (drieling of meer). In 2001 en 2002 samen waren dat er 18 na IVF, 34 na OI/IUI en 66 na natuurlijke conceptie. In 1995 en 1996 samen waren het er respectievelijk 57, 40 en 47.

Vandaag de dag hangt dus ook het merendeel van de hoge-meerlingen samen met natuurlijke conceptie en niet met IVF of OI/IUI. Terwijl het aantal hoge meerlingen na natuurlijke conceptie sterk steeg – wat gepaard ging met een toename van de maternale leeftijd met circa 0,25 jaar –, daalde het aantal na IVF sterk en na OI/IUI enigszins. Het staat vast dat de kans op een meerling bij vrouwen boven de 35 jaar 2-3 keer zo hoog is als bij vrouwen onder de 25.<sup>2</sup>

Uit onze cijfers blijkt duidelijk dat het afgelopen decennium de grootste toename van tweelingen en hogere meerlingen op het conto moet komen van de natuurlijke conceptie en waarschijnlijk samenhangt met de hogere maternale leeftijd. Ons inziens verdient het aanbeveling om bij de preventie van meerlingegeboorten aan dit aspect van reproductieve veroudering veel meer aandacht te besteden.

#### LITERATUUR

<sup>1</sup> Allen G, Parisi P. Trends in monozygotic and dizygotic twinning rates by maternal age and parity. Further analysis of Italian data, 1949-1985, and rediscussion of US data, 1964-1985. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1990;39:317-28.

<sup>2</sup> Lambalk CB, Koning CH de, Braat DDM. The endocrinology of dizygotic twinning in the human. *Mol Cell Endocrinol* 1998;145:97-102.

C.B.LAMBALK  
R.SCHATS  
O.P.BLEKER  
P.M.ELFERINK  
J.F.ORLEBEKE

Amsterdam, december 2003

In onze publicatie hebben wij erop gewezen dat het uitstelgedrag van de Nederlandse vrouw leidt tot meer meerling-zwangerschappen. Wij stellen dat dit enerzijds komt doordat een hogere leeftijd de kans op een meerling doet toenemen en anderzijds doordat fertilititeitsbevorderende behandelingen bij vrouwen op een hogere leeftijd vaker voorkomen. Een in 1998 gepubliceerde studie over de epidemiologie van meerlingen in Nederland liet zien dat in de periode 1975-1985 de toename van tweelingen vrijwel geheel het gevolg was van de toegenomen leeftijd, maar in 1998 kon die toename maar voor de helft door de leeftijd worden verklaard.<sup>1</sup> De toename van het aantal meerlingzwangerschappen was grotendeels het gevolg van IUI en in mindere mate van IVF.

Collegae Lambalk et al. geven aan dat zij een groter belang toekennen aan de factor leeftijd, met name als het om de hogere meerlingen gaat. Zij komen tot die gedachte aan de hand van de LVR-2-registratie, waarin de wijze van conceptie wordt vastgelegd.

Wij zijn wat minder overtuigd van de betrouwbaarheid en de waarde van dit item, met name voorzover het de tweelingen in die registratie betreft. Ook uit de gegevens van Lambalk et al. lijkt het aantal spontane drielingen in het geheel niet toe te nemen, immers in de jaren vóór de moderne voortplantingstechnieken waren er volgens CBS-gegevens nooit meer dan 20 drielinggeboorten per 100.000 geboorten per jaar in Nederland. Lambalk et al. tellen nu 66 spontane drielingen per 2 jaar (2001 en 2002 samen), wat neerkomt op 33 per jaar en ongeveer 16 per 100.000 geboorten.

Wat de betrouwbaarheid van tweelinggeboorten betreft, valt het heel moeilijk te begrijpen dat er in de LVR-2-data bijna tweemaal zoveel drielingen waren na IUI als na IVF, terwijl er tweemaal zo weinig tweelingen waren na IUI ten opzichte van IVF. De LVR wordt ingevuld door de professional die betrokken is bij de partus en dat is vaak een andere (vaak ook in een andere kliniek), dan degene die bij het begin van de zwangerschap betrokken was. Degene die de partus doet, kan daardoor bij het invullen van de LVR de wijze van conceptie (al dan niet IUI/IVF) minder goed paraat hebben.

Voorts merken wij op dat het bij de LVR-cijfers niet gaat om zwangerschappen, maar om geboorten. In de periode 1982-1995 waren van de 133 grote meerlingzwangerschappen waarbij embryo-reductie plaatsvond er 115 voorafgegaan door IVF (24) of IUI (91) en 18 (13,5%) waren spontaan ontstane zwangerschappen.<sup>1</sup> Er is reden om aan te nemen dat het sinds die tijd voorzichtiger uitgevoerde stimulatiebeleid tot een minder groot aantal zwangerschappen van hogere meerlingen heeft geleid.

Wij blijven van mening dat de fertilititeitsbehandelingen als hoofdoorzaak van de hoge meerling moeten worden gezien. Dat neemt niet weg dat wij met Lambalk et al. van mening zijn dat er alle aandacht moet zijn voor de factor leeftijd. Bovendien blijkt ook nu weer hoe belangrijk een goede registratie is. Wij hopen dat met de kortgeleden gestarte landelijke infertilititeitsregistratie (LIR), die gekoppeld zal worden aan de LVR, bovenstaande vragen in de toekomst betrouwbaar kunnen worden beantwoord.

## LITERATUUR

<sup>1</sup> Steegers-Theunissen RPM, Zwertbroek WM, Huisjes AJ, Kanhai HH, Bruinse HW, Merkus HMWM. Multiple birth prevalence in the Netherlands. Impact of maternal age and assisted reproductive techniques. *J Reprod Med* 1998;43:173-9.

D.D.M. BRAAT

Y. SCHÖNBECK

J.A.M. KREMER

Nijmegen, januari 2004

### *Een patiënt met zeer ernstige immuunhemolytische anemie veroorzaakt door diclofenac*

Heyning et al. beschrijven een casus van een 77-jarige man bij wie zich een zeer ernstige immuunhemolytische anemie ontwikkelde kort na de start van diclofenacgebruik (2004:37-9). Het aantonen van diclofenacmetabolieten met de 'microtubecard'-gel-agglutinatie-test als oorzaak voor de hemolytische anemie is interessant. Wij vragen ons af in hoeverre de door hen toegepaste diagnostiek afwijkt van de Sanquin-diagnostiek,<sup>1,2</sup> en in hoeverre hun methode ter beschikking staat van andere ziekenhuizen.

Heyning et al. beschrijven dat de patiënt bij ontslag is geïnstrueerd om in de toekomst nooit meer diclofenac te gebruiken. Hierbij wordt echter niet ingegaan op de mogelijkheid dat deze bijwerking ook zou kunnen optreden bij gebruik van andere NSAID's. Hoewel er in de literatuur geen ondersteuning voor is gevonden, is het op theoretische gronden niet ondenkbaar dat er kruisreactiviteit bestaat met andere NSAID's betreffende het optreden van immuunhemolytische anemie en dan met name de NSAID's die structureel verwant zijn aan diclofenac en behoren tot de groep van de azijnzuurderivaten. In de literatuur zijn casussen beschreven van hemolytische anemie door sulindac, een aan diclofenac verwant NSAID dat behoort tot de azijnzuurderivaten.<sup>3,5</sup> Echter, ook van veelgebruikte NSAID's die niet behoren tot de azijnzuurderivaten, zoals ibuprofen en naproxen (beide propionzuurderivaten), zijn in de literatuur casussen beschreven van ernstige hemolytische anemie.<sup>6,7</sup> De vraag aan de auteurs is of zij zich zouden kunnen verenigen met het advies om uit voorzorg voortaan het gebruik van diclofenac en andere NSAID's te vermijden. Hierbij moet de patiënt er ook op worden gewezen dat diclofenac, ibuprofen en naproxen ook receptvrij verkrijgbare geneesmiddelen zijn.

Het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb heeft in 2001 in het *Geneesmiddelenbulletin* aandacht gevraagd voor hemolytische anemie door diclofenac.<sup>8</sup> Op dat moment beschikte Lareb over 3 meldingen van deze bijwerking. Sinds het verschijnen van deze publicatie zijn nog eens 3 meldingen door Lareb ontvangen van dezelfde bijwerking. De wereldwijde bijwerkingendatabank van de WHO bevat inmiddels 70 meldingen van hemolytische anemie bij gebruik van diclofenac-bevattende geneesmiddelen. In totaal beschikt de WHO-databank over 399 meldingen van hemolytische anemie bij gebruik van NSAID's, waarvan 178 (45%) bij gebruik van azijnzuurderivaten. Het aantal meldingen van diclofenacgeïnduceerde hemolytische anemie bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb en de WHO ondersteunt de suggestie die Heyning et al. weergeven, te weten dat de incidentie hoger ligt dan 1 op de miljoen gebruikers (0,0001%). De officiële productinformatie van diclofenac vermeldt overigens een incidentie van 0,01-0,1%.<sup>9</sup>

## LITERATUUR

<sup>1</sup> Autoimmuun trombocytopenie/granulocytopenie. In: *Vademecum CLB Diagnostisch onderzoek*. Hfdst 6. Amsterdam: Sanquin Diagnostiek; 2003. p. 138-40.

<sup>2</sup> Hemolytische anemieën. In: *Vademecum CLB Diagnostisch onderzoek*. Hfdst 5. Amsterdam: Sanquin Diagnostiek; 2003. p. 118-21.

<sup>3</sup> Girard D, Damon H, Diday M, Vallas M, Meyer F, Savoye B. Anémie hémolytique aiguë immunoallergique induite par le sulindac. *Rev Med Interne* 1994;15:217-8.

<sup>4</sup> Johnson jr FP, Hamilton HE, Liesch MR. Immune hemolytic anemia associated with sulindac. *Arch Intern Med* 1985;145:1515-6.

<sup>5</sup> Mintz PD, Anderson G, Clark S. Immune hemolytic anemia associated with sulindac. *Arch Intern Med* 1986;146:1639.

<sup>6</sup> Hughes JA, Sudell W. Hemolytic anemia associated with naproxen. *Arthritis Rheum* 1983;26:1054.

<sup>7</sup> Guidry JB, Ogburn jr CL, Griffin jr FM. Fatal autoimmune hemolytic anemia associated with ibuprofen. *JAMA* 1979;242:68-9.

<sup>8</sup> Molen-Eijgenraam M van der. Hemolytische anemie door diclofenac. *Geneesmiddelenbulletin* 2001;35:79.

<sup>9</sup> Samenvatting van productkenmerken (1B-tekst). *Voltaren Retard*. Arnhem: Novartis; 2002.

M.VAN DER MOLEN-EIJGENRAAM

W.L. DIEMONT

's-Hertogenbosch,

januari 2004

Wij kunnen ons verenigen met het advies om uit voorzorg voortaan het gebruik van diclofenac en andere NSAID's te vermijden. In de praktijk is de instructie ook in deze vorm aan de patiënt gegeven.

F.H. HEYNING

Leiden, januari 2004

### *Over ziekten en zieken – wetenschappelijke en alternatieve geneeskunde*

Weinigen zullen zich een buil vallen aan de conclusie van Rooijmans en Walvoort: 'alternatieve geneeskunde geneest geen ziekten – maar zij helpt soms wel zieken' (2003:1717-20). Men kan voor alternatieve geneeskunde bijvoorbeeld 'de zegen van de Dalai Lama' invullen of 'een bezoek van oma' zonder dat de juistheid van de zin verandert. Vult men echter het woord 'heelkunde' in, dan wordt de zin onwaar. Zou er iets mis kunnen zijn met de gedachtegang?

De kunst van het genezen is sinds de Oudheid een vak. Een moeilijk vak. In de Oudheid was er nog minder grip op biologische spreiding dan nu. De ruis van het systeem waarmee de arts werkte, was groot en is dat nog steeds. Het vak blijft moeilijk. Men kan proberen door goed waarnemen en gebruik van rationaliteit de ziekte te onderscheiden van de zieke. Aforismen als 'primum non nocere' of 'in dubio abstinere' vormen de neerslag van een rationele houding vroeger, waarbij ervaringen in geneeskunst en -kunde nog niet gescheiden waren.

Wanneer men minder scherp of rationeel te werk wil gaan, worden twee zaken manifest. Ten eerste kan men een gebeurtenis minder goed onderscheiden van de ruis. Het aforisme 'alternatieve geneeskunde geneest geen ziekten, maar helpt soms wel zieken' vormt een voorbeeld. Ten tweede wordt ons vak, onze kunst, niet meer communiceerbaar, maar sociaal. Oppervlakkig gezien blijft men in een goede verhouding staan tot de patiënt. Maar dat is schijn. Wanneer men zijn handelen niet meer kan verantwoorden tegenover de gemeenschap, kan men het ook niet tegenover de patiënt. De door Rooijmans en Walvoort gesignaleerde verbetering bij de bestrijding van 'de alternatieven' wordt zo verklaarbaar.

Toch kennen ook reguliere artsen het placebo-effect en maken er gebruik van. Voor een patiënt is een negatief of positief ervaren placebo-effect niet te onderscheiden van een effect van andere oorsprong en even belangrijk. Voor de arts zijn placebo-effecten moeilijker te onderscheiden van de ruis in het systeem omdat de oorzaak van het effect minder goed bekend is en de effecten vluchtiger kunnen zijn (lijken) dan die met bekende