

Meerlinggeboorten in Nederland

Tina J. Glasner, Catharina E.M. van Beijsterveldt, Gonneke Willemsen en Dorret I. Boomsma

Het aantal tweelinggeboorten is in de periode 2005-2011 afgenomen van 18,6 naar 15,9 per 1000 bevallingen.

De toename van het aantal tweelingen in de jaren 80 en 90 van de vorig eeuw is niet uitsluitend het gevolg van een stijging van het aantal twee-eiige tweelingen, maar ook van een lichte stijging van het aantal eeneiige tweelingen.

Bij IVF-behandelingen wordt steeds vaker slechts 1 embryo geplaatst. Hierdoor daalt het aantal twee-eiige tweelingen; het ontstaan van eeneiige tweelingzwangerschappen wordt hiermee niet voorkomen.

In totaal is het aantal tweelingzwangerschappen na IVF gedaald van 803 in 2003 (21,7% van het totaal aantal zwangerschappen na IVF) naar 381 (8,5%) in 2011.

Hoewel de perinatale sterfte in de afgelopen jaren sterk is afgenomen, is het risico op doodgeboorte of zuigelingensterfte nog steeds duidelijk groter voor meer- dan voor eenlingzwangerschappen.

De gemiddelde zwangerschapduur van zowel een- als twee-eiige tweelingen is gedaald.

Al vele jaren worden de stijgende en dalende trends in het aantal meerlinggeboorten met grote interesse gevolgd. Al in 1928 merkte oogarts en geneticus Van Waardenburg in het *NTvG* op dat '[t]weelingen zich [...] de laatste jaren in een hernieuwde belangstelling [verheugen]'.¹ Nog in hetzelfde jaar verscheen in het *NTvG* een tweedelige publicatie, waarin Sanders de frequentie van meerlinggeboorten in Nederland in de periode 1870-1924 opmerkelijk gedetailleerd beschreef.^{2,3} Uit deze gegevens, die zijn gebaseerd op cijfers van het CBS, blijkt dat het aantal tweelinggeboorten in de 19e en vroege 20e eeuw schommelde tussen ongeveer 11,5 en 14 per 1000 bevallingen. In de jaren daarna zijn met enige regelmaat artikelen verschenen waarin een toe- of afname van het aantal meerlingzwangerschappen en de daaraan ten grondslag liggende epidemiologische factoren worden besproken.⁴

Naar aanleiding van de recentste trendwijzigingen in het aantal meerlinggeboorten geven wij in dit artikel een update van de huidige situatie.

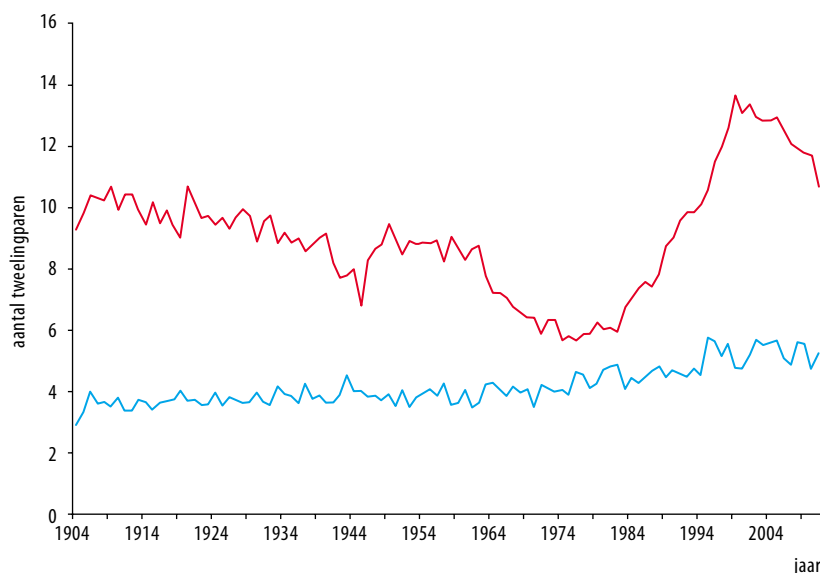
RECENTE ONTWIKKELINGEN

Vanaf het eind van de jaren 70 van de vorige eeuw is het aantal tweelingen continu gestegen en in het begin van de 21e eeuw bereikte dit een historisch hoogtepunt van meer dan 18 tweelinggeboorten per 1000 bevallingen.⁵ Recente cijfers van het CBS laten in de afgelopen jaren echter weer een daling zien.⁵ In de periode 2005-2011 nam het aantal tweelinggeboorten af van 18,6 naar 15,9

Vrije Universiteit Amsterdam, afd. Biologische Psychologie/
Nederlands Tweelingen Register, Amsterdam.

Dr. T.J. Glasner, methodoloog; dr. C.E.M van Beijsterveldt en
dr. G. Willemsen, psychologen; prof.dr. D.I. Boomsma,
psycholoog-gedragsgenicus.

Contactpersoon: dr. T.J. Glasner (t.j.glasner@vu.nl).



FIGUUR 1 Aantal een- (—) en twee-eiige tweelingparen (—) per 1000 bevallingen in Nederland in de periode 1904-2011 (bron: CBS).

per 1000 bevallingen. Het aantal twee-eiige tweelingen daalt al sinds het jaar 2000 (figuur 1).

Hoewel het aantal tweelingen nog steeds duidelijk hoger ligt dan in de jaren 60 en 70, was het aantal twee-eiige tweelingparen in 2011 met 10,7 per 1000 bevallingen niet meer wezenlijk hoger dan 100 jaar eerder (10,4 per 1000 bevallingen in 1911). Aangezien meerlinggeboorten gepaard gaan met een relatief groot aantal risicofactoren bij de zwangerschap en bevalling, wordt deze daling in het algemeen gezien als een positieve ontwikkeling.

TWEELINGEN

Vaak worden schommelingen in het aantal tweelingen vooral gezien als het gevolg van een toe- of afname van het aantal twee-eiige tweelingen, terwijl het aantal een-eiige tweelingen wereldwijd redelijk constant is: ongeveer 3,5-4 per 1000 bevallingen.⁶ In de afgelopen decennia is in Nederland echter ook het aantal een-eiige tweelingen toegenomen (zie figuur 1). In de periode 1995-2011 lag het aantal een-eiige tweelingen gemiddeld op 5,3 per 1000 bevallingen, terwijl dit 3,8 was in de periode 1904-1980. Vanaf de tweede helft van de jaren 90 is dit aantal echter niet verder meer gestegen.

Het aantal een-eiige tweelingen wordt geschat met de formule van Weinberg.⁷ Deze formule is gebaseerd op de aanname dat bij twee-eiige tweelingen de kans op het krijgen van een tweeling van gelijk geslacht, dat wil zeggen: de combinaties meisje-meisje of jongen-jongen, gelijk is aan de kans op een tweeling van ongelijk geslacht,

de combinaties jongen-meisje of meisje-jongen. Aangezien een-eiige tweelingen altijd van hetzelfde geslacht zijn, kan men hun aantal berekenen door het aantal tweelingen van ongelijk geslacht af te trekken van het aantal tweelingen van gelijk geslacht. Hoewel de juistheid van deze veronderstelling soms in twijfel wordt getrokken, is recentelijk aangetoond dat schattingen die op basis van de formule van Weinberg worden gemaakt, tamelijk accuraat zijn.^{8,9}

EENEIIGE TWEELINGZWANGERSCHAPPEN

Over de oorzaken van het ontstaan van een-eiige tweelingen is weinig bekend. Tot nu toe wordt ervan uitgegaan dat het hierbij min of meer om een toevallige gebeurtenis gaat, mits de zwangerschap op natuurlijke wijze is ontstaan. Er zijn echter aanwijzingen dat de kans op het krijgen van een een-eiige tweeling kan toenemen door het gebruik van bepaalde geassisteerde voortplantingstechnieken. Al in de jaren 80 werd een verhoogd aantal een-eiige tweelingen na ovulatie-inductie en na IVF-behandelingen gesignaleerd.^{10,11} Ook nieuwere vormen van deze vruchtbaarheidsbehandelingen, vooral intracytoplasmatische sperminjectie (ICSI), zijn in verband gebracht met een hogere incidentie van een-eiige tweelingen.¹² De precieze oorzaak van deze associatie is echter nog niet gevonden.

TWEE-EIIGE TWEELINGZWANGERSCHAPPEN

Moederleeftijd Bij het ontstaan van twee-eiige tweelingzwangerschappen speelt een aantal bekende factoren een rol. De leeftijd van de moeder wordt als de belang-

rijkste 'natuurlijke' factor beschouwd.⁶ Voor moeders ouder dan 35 jaar is de kans op een tweelingzwangerschap naar schatting 2,5 keer zo hoog als voor moeders jonger dan 25 jaar.¹³ Toe- en afnames van de gemiddelde maternale leeftijd gaan dan ook meestal gepaard met veranderingen in het aantal twee-eiige tweelingzwangerschappen (figuur 2).

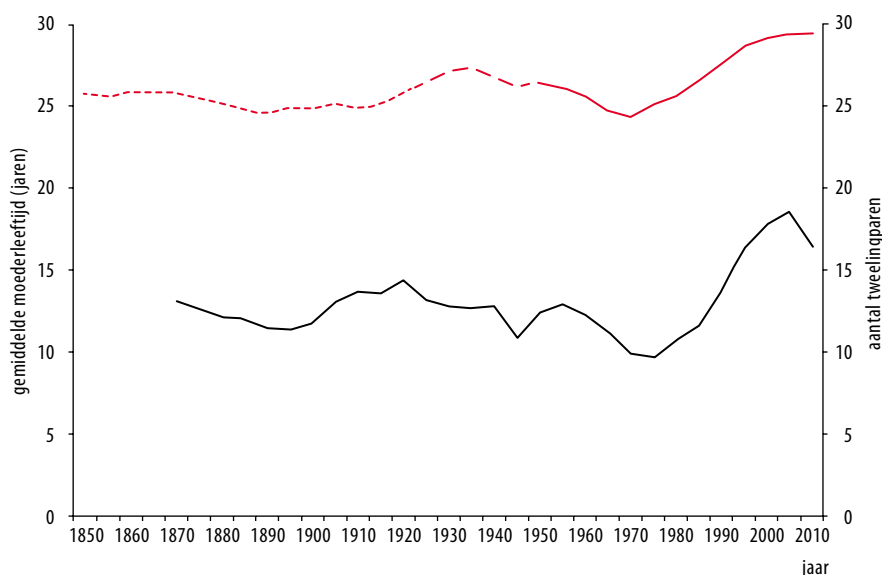
Lengte, BMI en gedragsfactoren Ook de lichaamslengte van de moeder, haar BMI (gecorrigeerd voor lengte, leeftijd, etniciteit en aantal eerdere zwangerschappen),^{14,15} en gedragsfactoren, zoals roken,¹⁴ hebben invloed op het ontstaan van spontane twee-eiige tweelingzwangerschappen. Lange vrouwen, vrouwen met een hoge BMI en vrouwen die vóór of tijdens de zwangerschap roken, hebben bijvoorbeeld een verhoogd risico op het krijgen van een tweeling. Er zijn aanwijzingen dat de prevalentie van roken tijdens de zwangerschap in de periode 2001-2010 sterk is afgenomen.¹⁶ Het blijft echter moeilijk om het effect van dergelijke leefstijlveranderingen op het meerlingpercentage te kwantificeren.

Ondervoeding Er zijn aanwijzingen dat ondervoeding kan leiden tot een lagere kans op een twee-eiige tweeling. In de periode 1940-1945 daalde het aantal twee-eiige tweelingparen in Nederland van ongeveer 9 naar minder dan 7 per 1000 bevallingen.¹⁷ Dit patroon werd ook in andere gebieden gezien waar de bevolking tijdens de Duitse bezetting honger leed, maar niet in landen en streken waar in dezelfde periode relatief weinig voedseltekorten ontstonden.¹⁷

Vruchtbaarheidsbehandelingen Naast deze natuurlijke factoren speelt sinds enkele decennia waarschijnlijk het gebruik van vruchtbaarheidsbehandelingen een grote rol, zoals ovulatie-inductie al dan niet gepaard met IVF of ICSI. De snelle toename van het aantal twee-eiige tweelingen vanaf de jaren 80 tot en met de eerste jaren van het nieuwe millennium kan gedeeltelijk worden verklaard door het toegenomen gebruik van deze technieken.⁴ Uit de landelijke IVF-cijfers van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie blijkt dat het aantal tweelingzwangerschappen na behandeling met IVF, ICSI of cryopreservatie in de periode 2003-2011 gedaald is van 803 (21,7% van het totaal aantal zwangerschappen na deze behandelingen) naar 381 (8,5%).¹⁸ De recente terugloop van het aantal tweelingzwangerschappen – bij een gelijkblijvende gemiddelde moederleeftijd – is deels te verklaren door een conservatiever IVF-beleid, waarbij steeds vaker slechts 1 embryo wordt geplaatst. Daarnaast kunnen echter ook andere, voornamelijk onbekende, factoren een rol hebben gespeeld in deze ontwikkeling.

PERINATALE STERFTE EN VROEGGEBORTE

Hoewel de perinatale sterfte in de afgelopen decennia sterk is gedaald, laten recente cijfers van het CBS over de periode 1996-2010 zien dat het risico op doodgeborte of sterfte binnen 4 weken postnataal voor meerlingen nog steeds ongeveer 3,5 keer zo hoog lag als voor eenlingen. Ter vergelijking: uit de sterftcijfers die Sanders rappor-



FIGUUR 2 Aantal tweelingparen per 1000 bevallingen (—) (bron: CBS) en de gemiddelde leeftijd van de moeder bij de geboorte van het 1e kind. Bronnen voor gemiddelde moederleeftijd: Historische Steekproef Nederland (- - - - -), Netherlands Kinship Panel Study (- - - - -) en CBS (—).

LEERPUNTEN

- De dalende trend in het aantal twee-eiige tweelinggeboorten in Nederland komt waarschijnlijk door de geleidelijke wijziging van het IVF-beleid, waarbij meestal nog maar 1 embryo wordt geplaatst.
- Het ontstaan van eeneiige tweelingzwangerschappen na vruchtbaarheidsbehandelingen blijft een belangrijk aandachtspunt.
- Hoewel de overlevingskansen van meerlingen in de afgelopen decennia sterk zijn verbeterd, is de gemiddelde duur van meerlingzwangerschappen afgenomen.

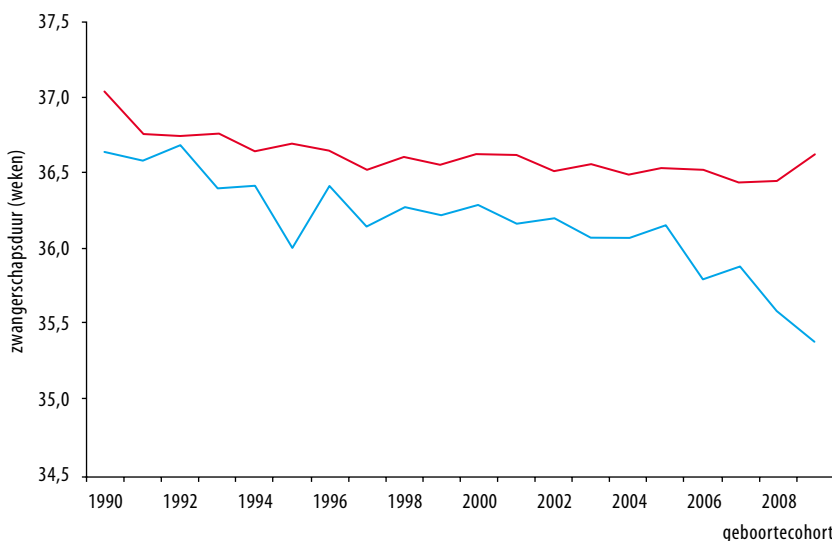
teert over de periode 1900-1924 blijkt dat ook toen het risico om 'levenloos [te worden] aangegeven' ongeveer 3 keer zo hoog was voor twee- als voor eenlingen en zelfs bijna 8 keer zo hoog voor hogere meerlingen.³ De sterfte binnen deze laatste groep bedroeg in die periode 25-35%. Vaak heeft het hogere sterfterisico bij meerlingen te maken met een combinatie van vroeggeboorte en een laag geboortegewicht.¹⁹ De afgelopen jaren heeft zich een opmerkelijke trend voorgedaan: zowel in Nederland als in België neemt de gemiddelde duur van de tweelingzwangerschap af.²⁰ Uit recente onderzoeksgegevens van het Nederlands Tweelingen Register (NTR) blijkt dat dit met name geldt voor eeneiige zwangerschappen, maar dat het ook twee-eiige tweelingzwangerschappen betreft (figuur 3).

Het gemiddelde geboortegewicht van tweelingen is echter niet in gelijke mate gedaald. Conform de ontwikke-

ling bij eenlingzwangerschappen,²¹ is in dezelfde periode het gemiddelde geboortegewicht van tweelingen die na een zwangerschapsduur van minimaal 32 weken worden geboren licht gestegen.²⁰ Het gemiddelde geboortegewicht van tweelingen die na een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken worden geboren, is echter gedaald, voor zowel eenling- als tweelingzwangerschappen. De verklaring hiervoor is waarschijnlijk dat door verbeteringen in de prenatale diagnostiek en in de neonatale zorg tegenwoordig in een eerder stadium van de zwangerschap kan worden ingegrepen, wanneer de groei van een of beide foetussen achterblijft bij de verwachtingen.²¹ Uit onderzoek van het NTR blijkt dat de meeste meerlingen hun groeiachterstand in de loop van hun jeugd inhalen.²²

NEDERLANDS TWEELINGEN REGISTER

In Nederland neemt momenteel ongeveer 40% van de pasgeboren meerlingen deel aan het NTR-onderzoek.²³ Hieruit blijkt dat de lichamelijke en gedragsmatige ontwikkeling van speciale groepen meerlingen, zoals kinderen geboren na IVF-behandeling, ook na een periode van 12 jaar niet afwijkt van die van spontane meerlingen. De aandacht in het tweelingonderzoek gaat nu in toenemende mate uit naar bijzondere groepen twee- en meerlingen, zoals eeneiige tweelingen die discordant zijn voor psychiatrische aandoeningen of voor genetische afwijkingen. Dit onderzoek verschaft waardevolle informatie over bijvoorbeeld de-novomutaties en epigenetische processen.^{24,25}



FIGUUR 3 Gemiddelde duur van een- (—) en twee-eiige tweelingzwangerschap (—) in de periode 1990-2009 (bron: Nederlands Tweelingen Register, NTR).

CONCLUSIE

De toename van het aantal tweelinggeboorten in de jaren 80 en 90 is niet uitsluitend het gevolg van een stijging van het aantal twee-eiige tweelingen. Door diverse nieuwe vruchtbaarheidsbehandelingen is ook het aantal eeneiige tweelingen licht gestegen. De recente afname van het aantal twee-eiige tweelingen wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de geleidelijke overgang naar een conservatiever IVF-beleid, waarbij steeds vaker slechts 1 embryo wordt geplaatst. Hierdoor wordt echter het ontstaan van eeneiige tweelingzwangerschappen niet voorkomen; het aantal eeneiige tweelingen blijft dus redelijk constant. Het risico op doodgeboorte of zuigelingensterfte is nog

steeds duidelijk groter bij meer- dan bij eenlingzwangerschappen.

Belangenconflict: formulieren met belangenverklaringen zijn beschikbaar bij dit artikel op www.ntvg.nl (zoeken op A5962; klik op 'Belangenverstrengeling'). Financiële ondersteuning voor dit artikel: D.I. Boomsma ontving onderzoek-subsidies van NWO, ZonMw en de European Research Council.

Aanvaard op 24 april 2013

Citeer als: *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2013;157:A5962

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK**

LITERATUUR

- 1 Waardenburg PJ. De tegenwoordige stand van het tweelingenvraagstuk. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1928;72:1883-94.
- 2 Sanders J. Enkele cijfers betreffende meerlinggeboorten. Eerste mededeling. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1928;72:2882-87.
- 3 Sanders J. Enkele cijfers over meerlinggeboorten. Tweede mededeling. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1928;72:4669-73.
- 4 Braat DDM, Schönbeck Y, Kremer JAM. Meerlingzwangerschappen; epidemiologie en beleid. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2003;147:1952-5.
- 5 Wobma E, Garssen J. Aantal meerlingen neemt af. *CBS Webmagazine* 18 mei 2011.
- 6 Hoekstra C, Zhao ZZ, Lambalk CB, et al. Dizygotic twinning. *Hum Reprod Update.* 2008;14:37-47.
- 7 Weinberg W. Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Mehrlingsgeburten beim Menschen. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology.* 1901;88:346-430.
- 8 Fellman J, Eriksson AW. Weinberg's differential rule reconsidered. *Hum Biol.* 2006;78:253-75.
- 9 Hardin J, Selvin S, Carmichael SL, Shaw GM. The estimated probability of dizygotic twins: a comparison of two methods. *Twin Res Hum Genet.* 2009;12:79-85.
- 10 Derom C, Derom R, Vlietinck R, van den Berghe H, Thiery M. Increased monozygotic twinning rate after ovulation induction. *Lancet.* 1987;329:1236-8.
- 11 Edwards RG, Mettler L, Walters DE. Identical twins and in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1986;3:114-7.
- 12 Vitthala S, Gelbaya TA, Brison DR, Fitzgerald CT, Nardo LG. The risk of monozygotic twins after assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2009;15:45-55.
- 13 Lambalk CB, De Koning CH, Braat DDM. The endocrinology of dizygotic twinning in the human. *Mol Cell Endocrinol.* 1998;145:97-102.
- 14 Hoekstra C, Willemsen G, van Beijsterveldt CEMT, Lambalk CB, Montgomery GW, Boomsma DI. Body composition, smoking, and spontaneous dizygotic twinning. *Fertil Steril.* 2010;93:885-93.
- 15 Reddy UM, Branum AM, Klebanoff MA. Relationship of maternal body mass index and height to twinning. *Obstet Gynecol.* 2005;105:593-7.
- 16 Lanting CI, van Wouwe JP, van den Burg I, Segaar D, van der Pal-de Bruin KM. Roken tijdens de zwangerschap: trends in de periode 2001-2010. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2012;156:A5092.
- 17 Bulmer MG. Twinning rate in Europe during the war. *BMJ.* 1959;1:29-30.
- 18 Smeenk J, Kremer J. Landelijke IVF-cijfers 1996-2011. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie; 2013
- 19 Alexander GR, Salihu HM. Perinatal outcomes of singleton and multiple births in the United States, 1995-98. In: Blickstein I, Keith LG, editors. *Multiple pregnancy: Epidemiology, gestation and perinatal outcome.* 2nd ed. London: Taylor & Francis; 2005.
- 20 Gielen M, van Beijsterveldt CEM, Derom C, Vlietinck R, Nijhuis JG, Zeegers MPA, et al. Secular trends in gestational age and birthweight in twins. *Hum Reprod.* 2010;25:2346-53.
- 21 Visser GHA, Eilers PHC, Elferink-Stinkens PM, Merkus HMWM, Wit JM. New Dutch reference curves for birthweight by gestational age. *Early Hum Dev.* 2009;85:737-44.
- 22 Estourgie-van Burk GF, Bartels M, Boomsma DI, Deleamarre-van de Waal HA. Body size of twins compared with siblings and the general population: from birth to late adolescence. *J Pediatr.* 2010;156:586-91.
- 23 Van Beijsterveldt CEM, Groen-Blokhuis M, Hottenga JJ, Franić S, Hudziak JJ, Lamb D, et al. The Young Netherlands Twin Register (YNTR): longitudinal twin and family studies in over 70,000 children. *Twin Res Hum Genet.* 2013;16:252-67.
- 24 Zwijnenburg PJG, Meijers-Heijboer H, Boomsma DI. Identical but not the same: The value of discordant monozygotic twins in genetic research. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010;153B:1134-49.
- 25 Van Dongen J, Slagboom PE, Draisma HHM, Martin NG, Boomsma DI. The continuing value of twin studies in the omics era. *Nat Rev Genet.* 2012;13:640-53.