

INTRA-UTERIENE STERFTE

Versie 1.0

Verantwoording

NVOG

1. Omschrijving van het probleem

Protocolen over de te verrichten diagnostiek na een intra-uteriene sterfte (IUVD) verschillen niet alleen per land, maar ook per kliniek. Ze zijn vaak zeer uitgebreid en ad hoc ontstaan.¹⁻⁴ Het merendeel van de gebruikte diagnostiek om de oorzaak van een IUVD te achterhalen is nooit op evidence en/of doelmatigheid beoordeeld. Deze richtlijn behandelt welke diagnostiek ingezet kan worden om de doodsoorzaak vast te kunnen stellen. Het weten van de doodsoorzaak is van belang voor ouders in het proces van rouwverwerking, het geeft inzicht in waarom het kind is overleden, het is van belang voor het vaststellen van een eventueel herhalingsrisico en voor begeleiding van eventuele toekomstige zwangerschappen. Daarnaast stelt het ons in staat obstetrische zorg zowel landelijk als internationaal te vergelijken en geeft het inzicht in mogelijke preventie van doodgeboorte. Het verrichten van diagnostische testen is niet los te zien van de algemene opvang en begeleiding van ouders van een voor de geboorte overleden kind, de classificatie van de doodsoorzaak, de rol van de Perinatale Audit (<http://www.perinataleaudit.nl/>) en het advies voor de volgende zwangerschap.

2. Analyse van de beschikbare kennis

Het overlijden van een kind voor de geboorte, een intra-uteriene sterfte (IUVD) is voor ouders en hulpverleners een dramatische gebeurtenis. Jaarlijks overlijden in Nederland 1200 tot 1500 kinderen vóór de bevalling na een zwangerschapsduur van 22 weken.⁵ Ondanks uitgebreid onderzoek naar de doodsoorzaak blijft de oorzaak in 20-50% van de sterftes onbegrepen. Internationaal loopt dit aandeel op tot twee derde van de intra-uteriene sterftes.^{1,6} Veel van de onderzoeken zijn duur en bovendien belastend voor de patiënte. Op basis van eigen ervaringen en gegevens uit de literatuur bestond de indruk dat een deel van de onderzoeken niet bijdragen aan het stellen van de doodsoorzaak. De Groningse ZOBAS-studie (Zinnig Onderzoek Bij Antepartum Sterfte) heeft met medewerking van 50 klinieken in Nederland tussen 2002 en 2008 ruim 1000 paren met een IUVD geanalyseerd.⁷ De verrichte diagnostiek na een IUVD bestond uit: uitgebreid bloedonderzoek van moeder en kind, stollingsonderzoek van moeder en vader, bacteriologisch en virologisch onderzoek van moeder en kind, macroscopisch en microscopisch onderzoek van de placenta, obductie en cytogenetisch onderzoek van het kind en in enkele gevallen MRI en babygram. Eenlingzwangerschappen van > 20 weken zwangerschapsduur waarbij een IUVD voor de partus werd vastgesteld werden geïnccludeerd. Iedere IUVD werd met behulp van alle beschikbare gegevens (klinisch en diagnostisch) door een multidisciplinair panel besproken waarin de doodsoorzaak werd geclassificeerd volgens het Tulip classificatiesysteem.⁸ De doodsoorzaak werd gedefinieerd als die initiële aantoonbare pathofysiologische entiteit die de keten van gebeurtenissen met als gevolg de dood onomkeerbaar in gang heeft gezet. Daarnaast werd door het panel bepaald welke diagnostiek waardevol was voor het vaststellen van deze doodsoorzaak. Waardevol werd als waardevol gedefinieerd indien een abnormale diagnostische uitslag een doodsoorzaak vaststelde of een normale diagnostische uitslag een bepaalde doodsoorzaak uitsloot als daar (klinisch) een verdenking op was. Eveneens werden bijdragende en risicofactoren vastgesteld.

Pathologisch onderzoek

In overeenstemming met andere onderzoeken werd de grote waarde van obductie aangetoond.⁹⁻¹² In 69% van de intra-uteriene sterftes werd obductie verricht, waarbij in 52% van deze obducties afwijkingen werden gezien. In 73% van de obducties werd een doodsoorzaak aangetoond of sloot deze een bepaalde doodsoorzaak uit. Internationaal dalen de obductiepercentages de laatste jaren. Het is van groot belang dat de behandelend arts of verloskundige de ouders met een intra-uteriene sterfte zorgvuldig counsellor over het laten verrichten van een obductie en het maken van een babygram. In het geval van verdenking op skeletdysplasie wordt het aanvragen van een skeletstatus geadviseerd. Indien geen toestemming voor volledig obductie wordt gegeven wordt geadviseerd de mogelijkheid van een gedeeltelijke obductie met de ouders te bespreken. Het is gebruikelijk voor schedelobductie apart toestemming te moeten vragen. Eerder onderzoek heeft laten zien dat routine macroscopisch en histologisch onderzoek van de placenta na IUVD een noodzakelijke aanvulling was op obductie zowel voor het bevestigen van klinische als obductiebevindingen.¹³⁻¹⁵ Daarnaast was placentaonderzoek waardevol in 96%.⁷ Placentaonderzoek en obductie zijn belangrijk om informatie te geven over oorzaken van foetale sterfte. Het is daarbij essentieel de patholoog van relevante klinische informatie te voorzien (zie standaard aanvraagformulier: <http://www.perinataleaudit.nl/>).

Beeldvormend onderzoek

Enkele studies hebben de waarde van MRI onderzoek als alternatief voor obductie beschreven,¹⁶ met name voor cerebrale pathologie.¹⁷ Uiteraard blijft obductie de gouden standaard. In Nederland worden nog heel weinig MRI-onderzoeken na foetale sterfte verricht.⁷ Wellicht is dit te verklaren door het relatief hoge obductiepercentage in Nederland, maar zeker ook door onbekendheid van klinici met de mogelijkheid van MRI-onderzoek na foetale sterfte. Ook hebben radiologen weinig ervaring met het beoordelen van deze MRI's. MRI wordt met name geadviseerd als de ouders geen toestemming voor obductie geven¹⁸ of indien er antepartum bij echoscopisch onderzoek of bij externe foetale schouwing postpartum verdenking bestaat op cerebrale congenitale afwijkingen .¹⁸ Na het vaststellen van de IUVD is het raadzaam vóór de inleiding van de baring structureel echoscopisch onderzoek te verrichten om na te gaan of er een verdenking is op congenitale afwijkingen.

Cytogenetisch onderzoek

In enkele studies werden in 6-12% van de sterftes chromosomale afwijkingen gerapporteerd.¹⁹⁻²² In Nederland werd bij 13% van de casus een chromosomale afwijking vastgesteld.⁷ Voorwaarde voor chromosomenonderzoek is het aanslaan van de fibroblastenkweek. De vooraf kans op een chromosomale afwijking is minstens 32 keer zo hoog als die bij levendgeborenen. Het percentage aangeslagen kweken was na invasief verkregen weefsel in de vorm van amniocentese of chorionvillusbiopsie significant hoger (85%) dan bij postpartum verkregen weefsel (28%, $p < 0.001$). Het hanteren van selectiecriteria (morfologische afwijkingen, small for gestational age, leeftijd van de moeder, maceratie) voor het verrichten van cytogenetisch onderzoek postpartum werd niet zinnig bevonden omdat het slagingspercentage van kweken van postpartum verkregen weefsel laag was en omdat 5% van de foetussen zonder morfologische afwijkingen toch een chromosoomafwijking bleek te hebben. Cytogenetisch onderzoek werd na obductie en placentaonderzoek in 29% als waardevol onderzoek aangemerkt waarbij de uitslag een doodsoorzaak aantoonde of uitsloot indien daar (klinisch) een verdenking op bestond. Geadviseerd wordt bij alle intra-uteriene sterftes (moleculair) cytogenetisch onderzoek te verrichten middels antepartum verkregen weefsel. Tevens wordt geadviseerd materiaal voor eventueel aanvullend onderzoek in de toekomst veilig te stellen in de vorm van een celkweek invriezen en het bewaren van supernatant. Indien ouders afzien van amniocentese of indien deze niet succesvol is wordt geadviseerd weefsel van de navelstreng voor de fibroblastenkweek te gebruiken. Dit heeft een hoger slagingspercentage dan ander foetaal weefsel.²³ Als het kind geboren is, is het raadzaam lichtfoto's te maken van het gelaat (en face en en profile beiderzijds), het gehele kind en specifieke detailopnames van aangeboren afwijkingen, als die aanwezig zijn. De klinisch geneticus kan dan soms later alsnog à vu de diagnose stellen.

Onderzoek naar foetomaternale transfusie

Eerder werd gepubliceerd dat foetomaternale transfusie in 3% van de intra-uteriene sterftes de oorzaak van het overlijden is.²⁴ In de ZOBAS-studie werd foetomaternale transfusie alleen als doodsoorzaak aangewezen indien er bij placentaonderzoek of obductie eveneens tekenen waren van foetale anemie. Dat bleek in slechts 1% van de casus het geval. In 12% van de sterftes was er echter wel sprake van een foetomaternale transfusie. Dit is vergelijkbaar met een eerder gerapporteerde 8%. Mogelijk gaat het hier ook om sterftes ten gevolge van acute foetomaternale transfusie waarbij shock kan leiden tot overlijden en er nog geen tekenen van anemie zichtbaar zijn. Gezien deze bevindingen zou men geneigd zijn om alleen te testen op foetomaternale transfusie indien hierop een verdenking is. Echter omdat het technisch onmogelijk is om op een later moment uit spijtserum (nadat placenta- en obductiegegevens bekend zijn) een foetomaternale transfusie aan te tonen, wordt geadviseerd bij alle sterftes, vóór inductie van de bevalling (kan ook foetomaternale transfusie veroorzaken) dit onderzoek in te zetten.

Infectie onderzoek

Foetale sterfte is geassocieerd met bacteriële, virale en protozoaire infecties. Infecties kunnen echter ook bij levendgeborenen kinderen worden aangetoond. Het meest overtuigende bewijs van een infectieuze oorzaak van de sterfte zijn obductiebevindingen van infectie in verschillende organen en/of histologische bevindingen van infectie in de placenta samen met een positieve kweek van een organisme dat potentieel in staat is om een foetale sterfte te veroorzaken.²⁵ Solitaire chorioamnionitis is onvoldoende om een infectie als oorzaak voor een sterfte aan te wijzen. In slechts 2% van de gevallen waren obductie of placenta bevindingen in staat om de diagnose van intra-uteriene infectie te ondersteunen als doodsoorzaak, ⁷ vergelijkbaar met andere

studies.^{10,26} Petersson et al rapporteerden infecties in 24% van de foetale sterftes na 22 weken zwangerschapsduur, waarbij vooral een groep B Streptokok werd aangetoond.² Verschillen in de percentages doodsoorzaak ten gevolge van infecties kunnen mogelijk worden verklaard door het gebruik van strikte infectiecriteria in de ZOBAS-studie, verschil in geografische prevalentie van infecties en verschil in gebruikte technieken voor het opsporen van infecties. Op basis van recente resultaten kan routinescreening op infecties na foetale sterfte niet worden ondersteund.⁷ Geadviseerd wordt om standaard maternaal bloed voor virologisch onderzoek af te nemen en te bewaren voor analyse op Toxoplasmose, Rubella, Cytomegalie, Herpes (TORCH), Q-koorts en Parvo B19 als er klinisch een verdenking is op een intra-uteriene infectie of als er tekenen van infectie bij obductie of placentaonderzoek worden gevonden. Daarnaast wordt geadviseerd maternale, foetale en placentaire kweken alleen af te nemen indien er een klinische verdenking is op een infectie. Gezien de recente ontwikkelingen in de infectiediagnostiek wordt geadviseerd vruchtwater in te zetten voor infectiediagnostiek inclusief PCR bepalingen bij een klinische verdenking op een infectie, indien het centrum beschikt over mogelijkheden voor de bepaling hiervan.

Stollingsonderzoek

Een aantal studies beschouwen maternale trombofiele afwijkingen als risicofactor voor foetale sterfte, terwijl andere studies dit niet aantonen.²⁷⁻³¹ Als hypothese geldt dat maternale trombofiele afwijkingen kunnen leiden tot infarcten in de placenta die op haar beurt kunnen resulteren in placenta-insufficiëntie en foetale sterfte. Op basis van Nederlandse resultaten kan geconcludeerd worden dat behalve de maternale von Willebrandfactor zowel erfelijke als verworven trombofiele afwijkingen niet vaker voorkomen bij ouders met een foetale sterfte dan in de normale populatie en niet geassocieerd zijn met een placentaire oorzaak van de foetale sterfte versus andere oorzaken. Binnen de placentaire doodsoorzaken werd wel een associatie gevonden tussen abruptio placentae, infarcten in de placenta en verlaagde spiegels van Antithrombine, totaal proteïne S en verhoogde von Willebrandfactor. Deze resultaten geven geen onderbouwing voor het routinematig screenen op erfelijke en verworven trombofilie na foetale sterfte.³² Bij vrouwen met een IVD én een familieanamnese van erfelijke trombofilie of een eigen voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie wordt dit wel geadviseerd, met name om maternale trombo-embolieën in de toekomst te voorkomen.²⁹ Testen van trombofilie bij vrouwen met een foetale sterfte veroorzaakt door placentaire infarcten of abruptio placentae kan worden overwogen. Doodsoorzaak ten gevolge van placentaire infarcten werd in de alleen toegewezen als het percentage infarcten in het parenchym in relatie tot het gewicht van de placenta waarschijnlijk werd geacht de dood te kunnen veroorzaken.³² Significante infarcten werden gedefinieerd als elk percentage infarcten in preterm sterftes en in een a terme placenta van normaal gewicht ten minste 30% infarcten.^{32,33} Screening op trombofilie moet alleen worden aangeboden in die gevallen waarbij een zinvolle therapie kan worden aangeboden. En zolang er geen gerandomiseerde gecontroleerde studies zijn die de voordelen van antistollingstherapie bij vrouwen met een bekende thrombofile factor in relatie tot late foetale sterfte aantonen moet men terughoudend zijn met het voorschrijven van een potentieel schadelijke interventie aan zwangere vrouwen.

Onderzoek naar maternale ziekten

In 10% van de foetale sterftes wordt deze geassocieerd met maternale ziekten.³⁴ Testen op maternale ziektes bij asymptomatische vrouwen wordt vaak verricht.⁴ Recent werden hypertensie en diabetes gerelateerde ziekten in respectievelijk 15% en 4% aangetoond.⁷ Om een maternale ziekte als doodsoorzaak aan te wijzen werden strikte criteria aangehouden. Diabetes gerelateerde ziekte als oorzaak van de foetale sterfte was zeldzaam. Een verhoogd HbA1c werd in 8% gevonden, waarvan 61% onbekend was met diabetes. Slechts één sterfte werd veroorzaakt door schildklier gerelateerde ziekte. Op basis van deze gegevens is testen op maternale ziekte alleen zinvol indien er een verdachte anamnese is of er klinische verdenking bestaat. Bij verdenking op diabetes gerelateerde ziekte (macrosomie: geboortegewicht > P95 of > 4500 gram (of in VG), polyhydramnion, BMI > 30 (kg/m²) bij de eerste prenatale controle, eerstegraads familielid met diabetes) wordt geadviseerd een HbA1c te bepalen en een 75grams orale glucosetolerantietest te verrichten, die een globaal beeld geeft van de gemiddelde glucosespiegel gedurende een voorafgaande periode van ongeveer twee maanden (zie NVOG richtlijn: diabetes en zwangerschap) Indien sprake is van onverklaarde foetale hydrops is het zinnig om onderzoek in te zetten naar erythrocytenimmunisatie, Toxoplasmose, Rubella, Cytomegalie, Herpes (TORCH), Parvovirus B19 (bij voorkeur in vruchtwater) en hemoglobine-electroforese te verrichten om andere oorzaken van foetale hydrops uit te sluiten. Daarnaast wordt geadviseerd om vruchtwater te bewaren voor eventueel onderzoek naar metabole ziekten. Indien er tijdens de zwangerschap maternale jeukklachten bestonden zonder huidafwijkingen wordt geadviseerd maternale galzure zouten in te zetten om een eventuele zwangerschapscholestase aan te tonen, waarbij > 40umol/L random geassocieerd wordt met het optreden van foetale complicaties (zie NVOG richtlijn: zwangerschapscholestase NVOG).

Naar aanleiding van de resultaten van de ZOBAS studie en de literatuur^{35,36} is een flowchart voor diagnostiek opgesteld om de doodsoorzaak na foetale sterfte te achterhalen. Obductie, placentaonderzoek en cytogenetisch onderzoek vormen de basisonderzoeken. Aanvullend diagnostisch onderzoek wordt geadviseerd op basis van de resultaten van deze onderzoeken en/of anamnese en/of symptomen.

Het inzetten van diagnostische onderzoeken is gericht op het vaststellen van de doodsoorzaak. Classificatie van de doodsoorzaak kan op verschillende manieren plaatsvinden. Voor een uitvoerige beschrijving van de achtergrond en rol van sterfteclassificatie wordt verwezen naar de recente uitgave: "Perinatale Audit en klinisch pathologisch onderzoek" van het landelijk bureau Perinatale Audit en de Werkgroep Kinderpathologie der Lage Landen (WKPLL), zie de website: <http://www.perinataleaudit.nl/>.

Flowchart diagnostiek bij foetale sterfte om de doodsoorzaak te achterh.

Onderzoek antepartum

volledige documentatie van algemene en obstetrische anamnese, huidige zwangerschap, verricht prenataal onderzoek,

maternale en paternale familieanamnese

☐

counseling van ouders over belang obductie, placentaonderzoek en cytogenetisch onderzoek

☐

voor inductie van de baring amniocentese of chorionvillusbioptie voor (moleculair) cytogenetisch onderzoek en veiligstellen materiaal voor eventueel aanvullend onderzoek in toekomst: celweek invriezen en bewaren supernatant

structureel echoscopisch onderzoek naar congenitale afwijkingen

☐

bloedonderzoek: lokaal standaardonderzoek voor een bevalling voor bewaking moeder: zoals Hb, Bloedgroep Rhesus

Kleihauer Betke of flowcytometrie inzetten voor aantonen foetomaternale transfusie

verzamelen en bewaren spijserserum voor maternale virusserologie; selectief analyseren

☐

Onderzoek postpartum

schouwing, liefst door expert (patholoog, klinisch geneticus, kinderarts)

vastleggen van uiterlijke kenmerken d.m.v. lichtfoto's (gelaat en profiel bdz, en face, gehele foetus en afwijkingen)

vastleggen geboortegewicht en gewicht placenta.

☐

indien geen invasieve cytogenetische diagnostiek is verricht, stukje navelstreng insturen voor (moleculair) cytogenetisch onderzoek en veiligstellen materiaal

☐

aanvraag voor macroscopisch en microscopisch onderzoek placenta voorzien van relevante klinische informatie samen met placenta/vliezen/navelstreng insturen voor pathologisch onderzoek.

☐

indien ante/postpartum verdenking op cerebrale congenitale afwijkingen ® MRI

☐

aanvraagformulier obductie volledig invullen, voorzien van klinische informatie en samen met kind voor obductie inclusief babygram

☐

indien geen toestemming voor volledig obductie: overleg over gedeeltelijke obductie, schouwing door expert op gebied van congenitale afwijkingen inclusief lichtfoto's, MRI en babygram

Selectief onderzoek op indicatie

verdenking maternale ziekte tijdens de zwangerschap:

verdenking gestoorde schildklierfunctie ® TSH, FT4

verdenking diabetes gerelateerde ziekte (macrosomie (in VG), familie anamnese van diabetes, obesitas) ®

75 grams orale glucosetolerantietest, HbA1c

maternale jeukklachten ® galzure zouten

☐

verdenking drugs gebruik: toxicologie screen bloed/urine

□

indien tekenen van onverklaarde foetale hydrops ® irregulaire antilichamen, TORCH en Parvo B19 serologie en

Hbelectroforese, vruchtwater bewaren voor eventueel onderzoek naar metabole ziekten

□

indien klinische verdenking op infectie: vagina-rectum kweek, foetale oropharynxkweek, placentakweek inzetten,

maternale virusserologie bepalen en eventueel vruchtwater voor infectiediagnostiek op TORCH en Parvo B19

indien tekenen van infectie bij placentaonderzoek of bij obductie ® maternale virusserologie bepalen en eventueel vruchtwater voor infectiediagnostiek op TORCH en Parvo B19

□

indien positieve maternale familieanamnese voor erfelijke trombofilie, of eigen anamnese van tromboembolie ®

trombofilie screening drie maanden postpartum

□

bij congenitale afwijkingen de ouders verwijzen voor genetische counseling

Voor alle IUVD: multidisciplinaire classificatie bijeenkomst ter voorbereiding van perinatale audit

3. Conclusies, minimale vereiste zorg en kernaanbevelingen

- de werkgroep is van mening dat er een lokaal protocol moet zijn voor diagnostiek na intra-uteriene sterfte. [bewijskrachtniveau D];
- de werkgroep is van mening dat ouders voorgelicht en gecounseld moeten worden over het belang van obductie, placentaonderzoek en (moleculair) cytogenetisch onderzoek. Deze onderzoeken behoren tot het basisonderzoek voor alle intra-uteriene sterftes. [bewijskrachtniveau C];
- verder onderzoek dient selectief plaats te vinden op basis van de uitkomsten van obductie, placentaonderzoek en (moleculair) cytogenetisch onderzoek of op basis van anamnese en klinische bevindingen. [bewijskrachtniveau C];
- de werkgroep is van mening dat alle foetale sterftes multidisciplinair geanalyseerd en besproken dienen te worden.
(zie: <http://www.perinataleaudit.nl/>). [bewijskrachtniveau D].

4. Literatuur

1. Goldenberg RL, Kirby R, Culhane JF. Stillbirth: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;16:79-94.
2. Petersson K, Bremme K, Bottinga R et al. Diagnostic evaluation of intrauterine fetal deaths in Stockholm 1998-99. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81:284-292.
3. Silver RM, Varner MW, Reddy U et al. Work-up of stillbirth: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:433-444.
4. Smith GC, Fretts RC. Stillbirth. *Lancet.* 2007;370:1715-1725.
5. The Netherlands Perinatal Registry. Doodgeborenen (intra uteriene vruchtdood en intra partum sterfte) per 1000 geboren na een zwangerschapsduur = 22 weken van 2002 tot 2007. 2009.
6. Fretts RC. Etiology and prevention of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1923-1935.
7. Korteweg FJ. *Fetal death: classification and diagnostic work-up.* PhD thesis University of Groningen, 2010.
8. Korteweg FJ, Gordijn SJ, Timmer A et al. The Tulip classification of perinatal mortality: introduction and multidisciplinary inter-rater agreement. *BJOG.* 2006;113:393-401.
9. Gordijn SJ, Erwich JJ, Khong TY. Value of the perinatal autopsy: critique. *Pediatr Dev Pathol.* 2002;5:480-488.
10. Incerpi MH, Miller DA, Samadi R, Settlege RH, Goodwin TM. Stillbirth evaluation: what tests are

- needed? *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:1121-1125.
11. Saller DN, Jr., Lesser KB, Harrel U, Rogers BB, Oyer CE. The clinical utility of the perinatal autopsy. *JAMA.* 1995;273:663-665.
 12. Gordijn SJ, Erwich JJ, Khong TY. The perinatal autopsy: pertinent issues in multicultural Western Europe. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;132:3-7.
 13. Gordijn SJ, Dahlstrom JE, Khong TY, Ellwood DA. Histopathological examination of the placenta: key issues for pathologists and obstetricians. *Pathology.* 2008;40:176-179.
 14. Korteweg FJ, Erwich JJ, Holm JP et al. Diverse placental pathologies as the main causes of fetal death. *Obstet Gynecol.* 2009;114:809-817.
 15. Rayburn W, Sander C, Barr M, Jr., Rygiel R. The stillborn fetus: placental histologic examination in determining a cause. *Obstet Gynecol.* 1985;65:637-641.
 16. Brookes JA, Hall-Craggs MA, Sams VR, Lees WR. Non-invasive perinatal necropsy by magnetic resonance imaging. *Lancet.* 1996;348:1139-1141.
 17. Wright C, Lee RE. Investigating perinatal death: a review of the options when autopsy consent is refused. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:F285-F288.
 18. Alderliesten ME, Peringa J, van der Hulst VP, Blaauwgeers HL, van Lith JM. Perinatal mortality: clinical value of postmortem magnetic resonance imaging compared with autopsy in routine obstetric practice. *BJOG.* 2003;110:378-382.
 19. Goldenberg RL, Kirby R, Culhane JF. Stillbirth: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;16:79-94.
 20. Pauli RM, Reiser CA, Lebovitz RM, Kirkpatrick SJ. Wisconsin Stillbirth Service Program: I. Establishment and assessment of a community-based program for etiologic investigation of intrauterine deaths. *Am J Med Genet.* 1994;50:116-134.
 21. Petersson K, Bremme K, Bottinga R et al. Diagnostic evaluation of intrauterine fetal deaths in Stockholm 1998-99. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81:284-292.
 22. Silver RM. Fetal death. *Obstet Gynecol.* 2007;109:153-167.
 23. Korteweg FJ, Bouman K, Erwich JJ et al. Cytogenetic analysis after evaluation of 750 fetal deaths: proposal for diagnostic workup. *Obstet Gynecol.* 2008;111:865-874.
 24. Laube DW, Schauburger CW. Fetomaternal bleeding as a cause for "unexplained" fetal death. *Obstet Gynecol.* 1982;60:649-651.
 25. Goldenberg RL, Thompson C. The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:861-873.
 26. Benirschke K, Robb JA. Infectious causes of fetal death. *Clin Obstet Gynecol.* 1987;30:284-294.
 27. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med.* 2002;347:19-25.
 28. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med.* 1999;340:9-13.
 29. Middeldorp S. Thrombophilia and pregnancy complications: cause or association? *J Thromb Haemost.* 2007;5 Suppl 1:276-282.
 30. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003;361:901-908.
 31. Robertson L, Wu O, Langhorne P et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006;132:171-196.
 32. Korteweg FJ, Erwich JJ, Folkeringa N et al. Prevalence of parental thrombophilic defects after fetal death in relation to cause. *Obstet Gynecol.* 2010;116:355-364.
 33. Fox H. Pathology of the Placenta. second ed. London: Saunders Company; 1997.
 34. Simpson LL. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Semin Perinatol.* 2002;26:42-50.
 35. Reddy UM, Goldenberg R, Silver R et al. Stillbirth classification- Developing an international consensus for research: Executive summary of a national institute of child health and human development workshop. *Obstet Gynecol.* 2009;114:901-914.
 36. Flenady V, Silver RM, Incerpi M et al. Essential diagnostic work-up of stillbirths. In: Facchinetti F, Dekker GA, Saade G. Stillbirth: Understanding and management. London: Informa Healthcare UK Ltd; 2009: 1-28.

5. Colofon

Obstetrie en Gynaecologie, is vastgesteld in de 608^e ledenvergadering d.d. 21 september 2011 te Utrecht. Deze richtlijn is namens de obstetrische werkgroep Otterlo opgesteld door F.J. Korteweg, J.P. Holm, J.J.H.M. Erwich, A. Timmer (patholoog), K. Bouman (klinisch geneticus).

NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum niveau van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden.

Ze hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

Dagtekening, 21 september 2011

NVOG

Postbus 20075

3502 LB Utrecht

www.nvog.nl

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl).