

ntog 03

2018
sinds 1889

GYNAECOLOGIE, ONCOLOGIE, PERINATOLOGIE EN VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE

Met o.a.

- Entrustable Professional Activities
- Ontwikkeling in kwaliteitsdocumenten
- Kwaliteitsborging van opleidingen
- Embryonale gezondheid en virtual reality
- Het zikavirus op Curaçao
- (Pre)maligniteit cervix behandelen met therapeutische vaccinatie?
- Gezamenlijke intakebespreking, betere uitkomsten?
- Laparoscopisch herstel maternale hernia diafragmatica
- Recidief melanoom zonder abnormaal bloedverlies
- Een eerlijk en menselijk beeld over Down
- Aan welke consortiumstudie kan uw patiënt deelnemen?

Colofon

V. Mijatovic, hoofdredacteur (mijatovic@ntog.nl)
 W.M. Ankum, voorzitter deelredactie gynaecologie
 J.W. Ganzevoort, voorzitter deelredactie perinatologie
 R.M.F. van der Weiden, voorzitter deelredactie vpg
 S.J. Tanahat, redacteur vpg
 B.B. van Rijn, redacteur perinatologie
 F. Vernooij, rubrieksredacteur NOBT, BOBT
 R. van de Laar, rubrieksredacteur NOBT, BOBT
 B. Groen, namens VAGO
 J. van 't Hooft, redacteur Crown Initiative
 A.A. de Ruigh, rubrieksredacteur UNO
 A.W. Kastelein, rubrieksredacteur UNO
 M.J. Janssen, illustraties
 A.C.M. Louwes, bureauondersteuning NVOG

DEELREDACTIES

E.A. Boss, rubrieksredacteur NOBT
 S.F.P.J. Coppus, rubrieksredacteur NOBT
 J.J. Duvekot, perinatoloog
 O.W.H. van der Heijden, perinatoloog
 K.D. Lichtenbelt, klinisch geneticus
 L.L. van Loendersloot, voortplantingsgeneeskunde
 A.L. Metz-Berends, voortplantingsgeneeskunde
 M.H. Mochtar, voortplantingsgeneeskunde
 A.C.J. Ravelli, epidemioloog
 W.B. de Vries, kinderarts-neonataloge
 Ph.Th.M. Weijnen, gynaecoloog

UITGEVER & REDACTIESECRETARIAAT

GAW ontwerp+communicatie b.v.
 Generaal Foulkesweg 72, 6703 BW Wageningen
 Judica Velema (bureauredacteur)
 Jelle de Gruyter (eindredacteur & uitgever)
 0317 425880 | redactie@ntog.nl | www.ntog.nl

ABONNEMENTEN

Standaard € 195,- per jaar. Studenten € 86,50 per jaar.
 Buitenland € 295,- per jaar. Losse nummers € 26,-.
 Abonnementen lopen per jaar van 1 januari t/m 31 december.
 Aanmelden en opzeggen van abonnementen en
 adreswijzigingen s.v.p. doorgeven aan de uitgever.

ADVERTENTIES

Brickx, Kranenburgweg 144, 2583 ER Den Haag,
 070 3228437 | www.brickx.nl
 E.J. Velema | 06 4629 1428 | eelcojan@brickx.nl

OPPLAGE, VERSCHIJNING & VOLGENDE EDITIE

1900 ex., 8 x per jaar. NTOG vol. 131#4 verschijnt 3 juni 2018.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervaelvoudigd of openbaar gemaakt, in enige vorm of enige wijze, digitaal noch analoog, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Redactie en uitgever verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; uitgever en auteurs kunnen evenwel op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. Redactie en uitgever aanvaarden dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

RICHTLIJNEN VOOR AUTEURS

Zie www.ntog.nl

BEELD OMSLAG

LTI, UMC Utrecht

ADVERTEERDERS IN DIT NUMMER

Astellas | *Betmiga*
 Memdis Pharma | *Premeno*
 MSD | *Bridion (advertoir)*
 Bayer | *Kyleena*

ISSN 0921-4011

Inhoud

Editorial

- 108 **Vertrouwen in de toekomst**
 dr. Velja Mijatovic

NVOG-bestuur

- 109 **Enquête**
 dr. P.H. Boekkooi

Kort nieuws

- 110 **53e Gynaecongres: inschrijving geopend! | Leading the Change en ZonMw GGG grote trials | Bas bedankt, Wessel succes! | HIPEC bij behandeling van ovariumcarcinoom | NVOG-kennisagenda | 'Wet foetaal weefsel' | Zorgen om invoering implantatenwet | Grand opening! | Oproep: Schellekens-trofee voor beste proefschrift | Owee**

Ingezonden

- 112 **Reactie op 'Pudendusneuralgie, minder bekende oorzaak chronische bekkenpijn'**
 dr. R.M.F. van der Weiden en drs. A.W.M. Broekman

Koepel Opleidingen

- 113 **Teach the teacher: Entrustable Professional Activities**
 prof. dr. F. Scheele en dr. A.J. Goverde

Koepel Kwaliteit

- 114 **Ontwikkelingen op het gebied van kwaliteitsdocumenten**
 dr. J.J. Duvekot, dr. C.E. Schmeink, dr. L.M. Moolenaar *et al.*

Actueel

- 116 **Kwaliteitsborging van opleidingen in de verloskunde en gynaecologie in Europa**
 em. prof. Jhr dr. J.W. Wladimiroff
Commentaar op het Europese visitatiesysteem
 prof. dr. F. Scheele

Oorspronkelijke artikelen

- 118 **Embryonale gezondheid en virtuele realiteit**
 dr. M. Rousian, dr. N. Exalto, dr. A.H.J. Koning *et al.*

- 124 **Het zikavirus op Curaçao**
 drs. M.J.E. van den Akker, drs. M.M. van Anel, drs. H. Holtsema *et al.*

- 128 **(Pre)maligniteit van de cervix behandelen met therapeutische vaccinatie**
 drs. F.L. Komdeur, drs. S. van de Wall, drs. A. Singh, prof. dr. C.A.H.H. Daemen *et al.*

- 133 **Gezamenlijke intakebespreking, betere uitkomsten?**
 drs. V. Veth, dr. J. van Dillen, A. Leenders

- 140 **Laparoscopisch herstel van maternale hernia diafragmatica in de zwangerschap**
 drs. S.I. Stegwee, dr. H.M.E. Quarles van Ufford, drs. A.P.M. Luijten, dr. W. Hermes

- 144 **Een recidief melanoom in de uterus zonder abnormaal vaginaal bloedverlies**
 drs. L. Martens, dr. A.M. Meijerink, dr. M.C.R.F. van Dijk, drs. L.R. Bartelink

Column Mieke Kerkhof

- 148 **Het wiel van geboorte en dood**

Nederlands Onderzoek in Buitenlandse Tijdschriften

- 149 **M-OVIN | Filmpje colposcopie verhelderend maar niet angst- en pijnreducerend**
 dr. Floor Vernooij en dr. Rafli van de Laar (*redactie*)

Zuiderland

- 150 **Een eerlijk en menselijk beeld over Down**
 drs. Marcel Zuiderland

Update Nederlands Onderzoek - Consortiumstudies deel I

- 152 **Aan welke consortiumstudie kan uw patiënt deelnemen? PEOPLE | EVA | BAM | FOAM | IVF 38* | ZinEnZwanger/CoSy | Antarctica 2**
 drs. Annemijn de Ruigh en drs. Arnoud Kastelein (*redactie*)

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE

Het NTOG is het officiële tijdschrift van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de Dutch Society of Perinatal Medicine. De NVOG heeft als doel het wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de voortplanting en van de vrouwenziekten te bevorderen, de optimale toepassing van kennis en kunde in de uitoefening van het specialisme Obstetrie en Gynaecologie te stimuleren en de maatschappelijke belangen van beoefenaars van het specialisme

Obstetrie en Gynaecologie en in het bijzonder van haar leden te behartigen. De vereniging wil dit doel bereiken door het houden van wetenschappelijke bijeenkomsten; het publiceren van wetenschappelijke artikelen; het houden van toezicht op de nascholing van opgeleide specialisten; het behartigen van de belangen van de specialisten, alsmede de beoefenaars van dit specialisme, en in het bijzonder de leden van de NVOG, bij daarvoor in aanmerking komende organen en instanties.



dr. Velja Mijatovic

Vertrouwen in de toekomst

Ieder van ons heeft te maken met een keur aan administratieve lasten en regels die ons werk dagelijks beïnvloeden. Anno 2018 kijken dokters noodgedwongen meer naar hun computerscherm dan naar hun patiënten. En, waarom is het nodig dat een dokter vijftien keer moet klikken in het voorschrijfsysteem voor het uitschrijven van één recept, waarbij daarna ook nog aanvullende administratie verricht moet worden voor DBC, WBGGO, etc.? Al deze administratieve last is niet alleen frustrerend voor zorgverleners, maar leidt ook tot hoge kosten, aldus de in 2017 opgerichte beweging *Ontregel de Zorg*. Dat er wat gedaan moet worden aan deze 'geëxplodeerde zorgbureaucratie' is inmiddels ook in Den Haag doorgedrongen. Met de vorming van het kabinet Rutte III werd in het regeerakkoord de wens opgenomen om de bureaucratie in de zorg radicaal aan te pakken.

Dit is ook hard nodig als we naar de resultaten kijken van een recente enquête die de *Federatie Medisch Specialisten* samen met de VvAA in het kader van *Ontregel de Zorg* heeft gehouden onder ruim 3000 medisch specialisten en aios. De respondenten van deze enquête geven aan dat zij elke werkweek gemiddeld 40% van hun tijd kwijt zijn aan administratieve handelingen. Hiervan wordt 36% als zinnig ervaren. Als meest onzinnig en tijdrovend worden genoemd: alle handelingen ten behoeve van kwaliteitskeurmerken, ziekenhuisaccreditaties en het registreren van indicatoren voor toezicht en transparantie. In 75% van de gevallen wordt opgemerkt dat ICT-systemen onvoldoende faciliteren in het gebruikersgemak waardoor 70% van de ondervraagden het gevoel heeft 'dubbel werk' te verrichten. Het zal u

dan ook niet verbazen dat ruim 90% van de respondenten aangeeft dat de zorgbureaucratie ten koste gaat van de patiëntenzorg én het werkplezier. Daarbij, als we de uitkomsten van dit onderzoek samenvatten dan kunnen we concluderen dat de impact van 40% administratieve last, waarvan meer dan de helft niet zinnig is, zich bij een vijfdaagse werkweek vertaalt in ruim één hele dag onzinnige tijdsbesteding voor medisch specialisten en aios. De oplossingen liggen voor de hand en de volgende drie werden het meest genoemd door de bevroegde collega's: verbeteren van de gebruiksvriendelijkheid van het EPD, meer administratieve ondersteuning waardoor meer tijd vrijkomt voor de arts-patiëntcontacten, en het afschaffen van indicatoren en kwaliteitssystemen die weinig tot niets zeggen over de daadwerkelijke kwaliteit van zorg of niet bijdragen aan het verbeteren van de zorg.

Hoe is het zover kunnen komen dat we nu de zorg moeten 'ontregelen'? De groeiende administratiedruk is veroorzaakt door een jarenlang proces van politieke keuzes, wetgeving, eisen van zorgverzekeraars en toezichthouders maar ook door certificerings- en accreditatie-eisen van eigen medisch-specialistische beroepsverenigingen en organisaties zoals NIAZ en het Amerikaanse JCI. Met andere woorden: de zorgbureaucratie is het gevolg van een op hol geslagen kwaliteitsdenken. Er moet steeds meer worden gemeten en er moeten steeds meer gegevens komen. Prof. Armand Girbes, intensivist aan het VUmc, beschrijft de uitwassen van dit systeem als volgt: "Protocolen, administratieve regelzucht en procesmanagers tasten de unieke relatie tussen dokter en patiënt aan waarbij uitingen van gestold wantrouwen ten

grondslag liggen aan de reeks formulieren en regels die de zorg overspoelen. We vliegen Amerikanen in om Amerikaanse audits (lees, JCI) uit te voeren. Dat moet je niet willen, dan haal je nog meer wantrouwen je zorgsysteem binnen. En, met dit wantrouwen open je ook een deur naar een claimcultuur die de kosten van de zorg nog verder opjaagt."

Hoe nu verder? Sinds januari van dit jaar werkt de *Federatie van Medisch Specialisten*, met steun van het ministerie van VWS, aan een agenda die leidend wordt in het terugdringen van onzinnige administratieve handelingen. Dit gebeurt in zogenaamde 'schrapp- en verbeter sessies' in samenwerking met verzekeraars, beroepsverenigingen en toezichthouders. Op 27 maart overhandigden zorgverleners ruim zestig schrappunten aan minister Bruins voor Medische Zorg en deden een dringend beroep aan het kabinet om de 40% van de tijd die zorgverleners nu besteden aan administratie, minimaal te halveren.

Peter de Groof, initiatiefnemer van de beweging *Ontregel de Zorg*, gaf onlangs de volgende boodschap mee:

"*Professional*, stap naar voren en pak de ruimte; toezichthouders, verzekeraars en andere 'derden': stap naar achteren en geef ruimte. Dit is ook de rode draad in het schrapp- en verbeterplan van *Ontregel de Zorg*".

Ondertussen liet NIAZ weten, in reactie op de bijeenkomst van 27 maart, dat ze bereid is tot aanpassing van de accreditatie eisen in het kader van *Ontregel de Zorg*.

Om met het motto van de regering te besluiten: dit alles geeft '*vertrouwen in de toekomst*'.

Enquête



dr. P.F. Boekkooi penningmeester NVOG

Bent u ook zo enquête-moe? Na elk vakantieverblijf, restaurantbezoek, treinreisje of toiletbezoek komen er een paar vragen per mail of – nog erger – per telefoon over je ervaringen. Het doel is duidelijk: vrijwel altijd acquisitie of *seeding* (geldt ook voor de farmaceutische enquetes).

Ook de NVOG vraagt vaak uw medewerking aan enquêtes van onze (aspirant-)leden; altijd goedbedoeld met een mooie onderzoeksvraag. Gelukkig zijn de meeste leden wel bereid de enquêtes in te vullen en zo hun bijdrage te leveren aan lopend onderzoek van onze leden.

Nu hebben wij als bestuur u recent ook lastig gevallen met een enquête: over de voortgang van de implementatie van de *Zorgstandaard integrale verloskunde*. De *Zorgstandaard* is vastgesteld door het Zorginstituut en het is vooral een bestuurlijk goed doorgepoldeerd document.

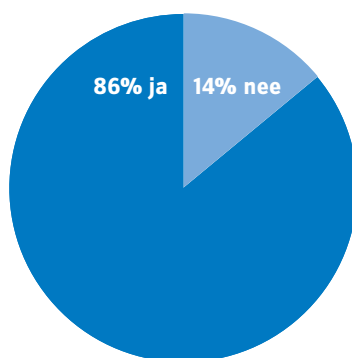
Maar hoe werkt het nu in de praktijk in de VSV's? Daartoe was er een implementatieplan geschreven met een aantal deadlines. Wij hebben u gevraagd hoe het staat met die zaken die volgens het implementatieplan per 1 januari 2018 geregeld zouden moeten zijn in uw VSV.

En velen van u hebben als NVOG-lid deze enquête ingevuld en zo een prachtige bijdrage geleverd: 216 leden, verspreid over 74 van de 78 VSV's. Ook waren er veel aios die invulden!

En in de vrije ruimte werden opmerkingen gemaakt waar we echt wat mee kunnen. Het onderwerp *Zorgstandaard* leeft dus binnen de NVOG. Op 4 april jl. hebben we in een goed bezochte en zeer interactieve thema-ALV de resultaten besproken, samen met diverse zorgverzekeraars en een vertegenwoordiger van de ziekenhuisbestuurders.

Het bleek dat maar liefst ruim 75% van de leden op de hoogte of betrokken is bij de implementatie van de *Zorgstandaard*.

Ook blijkt dat men in vrijwel alle VSV's in Nederland bezig is met de implementatie van de *Zorgstandaard*. Goede berichten dus. Maar er zijn ook verbeterpunten aan te wijzen.



Q23. Ervaart u belemmeringen bij het implementeren van de *Zorgstandaard*?

Zoals U ziet in Q23, worden er belemmeringen ervaren. Dit betreft bijvoorbeeld gebrek aan tijd en aan financiën. Ook werd vaak genoemd gespletenheid in de eerste lijn, waarbij eerstelijnsverloskundigen meer bezig zijn met het elkaar beconcurreren, dan met integrale verloskunde. Ook dat moeten we onder ogen zien.

Een andere opvallende bevinding was dat bij ca 65% van de VSV's niet alle zwangeren besproken worden, maar bijvoorbeeld alleen die zwangeren die door de eerstelijnsverloskundige worden aangedragen. Wij vonden het, tijdens de vaststelling van de *Zorgstandaard*, als bestuur belangrijk dat in de VSV's wél alle zwangeren besproken worden en daar hebben we ons ook hard voor gemaakt.

Tijdens de positieve discussie op 4 april bleek dat, waar dit wel gebeurt, het leidt tot meer gezamenlijk verantwoordelijkheidsgevoel, en dat er wel degelijk relevante zaken gevonden werden tijdens de gezamenlijke bespreking. Het is slechts een korte greep uit de enquête, maar het geeft een beeld van de praktijk.

Al met al is het bijzonder te zien dat er, voor het eerst in vele jaren, overal werk wordt gemaakt van integrale verloskunde. Ook veel lokale variatie.

Zo werd vaak genoemd dat door onderling binnen een VSV samen te werken, het vertrouwen (meestal) toeneemt en dat het doorlopen van het proces deel van de oplossing is. Daarom blijkt ook niet alles in landelijke richtlijnen te vatten.

Wij steken als bestuur veel tijd in overleggen binnen het College Perinatale Zorg, op het ministerie van VWS, met alle zorgverzekeraars, de NVZ, de IGJ, waarbij wij altijd, repetitief, pleiten voor verbetering van kwaliteit van de geboortezorg.

Maar ook moeten we aandacht vragen voor onze positie: door de hoeveelheid MDO's en alle tijd die we daarin steken, wordt onze tijdsbesteding binnen de verloskunde anders. Ook de toenemende 24-7 beschikbaarheid van gynaecologen moeten we weer onder de aandacht brengen; het is niet alleen liefdewerk oud-papier.

Tot slot, wat gaan we doen met de resultaten van de enquête waar u uw tijd en energie in heeft gestoken? Met de gegevens gaan wij naar het *College Perinatale Zorg* en het *ministerie van VWS* om verbeterpunten aan te geven en zo de VSV's te ondersteunen.

53e Gynaecongres: inschrijving geopend!

Op donderdag 24 mei geven de pijlers FMG en Oncologie inhoud aan het wetenschappelijk programma. De pijler FMG heeft in het programma gekozen voor *Van Safe Motherhood in Afrika tot geavanceerde behandeling van kanker in de zwangerschap in Nederland*, 'Nieuws van onze werkgroepen' en een update over zwangerschapscomplicaties zoals vasa previa en placenta previa.

De pijler Oncologie besteedt in de ochtend aandacht aan het vulva- en cervixcarcinoom; in de middag wordt de aandacht gericht op het ovarium- en endometriumcarcinoom. De pijler Oncologie heeft in de ochtend ook een parallelprogramma voor oncologieverpleegkundigen waar de geriatrie, seksualiteit en *shared decision making* centraal staan.

Op vrijdag 25 mei is het de beurt aan de pijlers VPG en Benigne Gynaecologie. VPG bespreekt in de ochtend onder meer alle *ins* en *outs* van fertiliteitspreservatie; de focus wordt in de middag verlegd naar een scala aan onderwerpen, waaronder een presentatie van Anja Pinborg uit het Deense Hvidovre Hospital. Onder de titel *Gezond ouder worden* komen bij de pijler Benigne Gynaecologie achtereenvolgens aan de orde het effect van hormonen en de lichamelijke effecten van ouder worden. In de middag staat de *Kwaliteit in de gynaecologische chirurgie* op het programma. Arts-ondernemer Erik-Jan Vlieger sluit de middag af met de lezing *Werk aan de winkel!*

Inschrijven voor het congres kan via: gynaecongres.nl/registratie.
Inschrijven voor de feestavond kan via www.nvog.nl/vakinformatie/gynae-congres-feestavond/
Meer info: gynaecongres@nvog.nl



Bas bedankt, Wessel succes!

Op 9 april jl. vond er een voorzitterswissel plaats bij de NTOG-deelredactie perinatologie. Na ruim twee jaar voorzitter geweest te zijn, gaf Bas van Rijn het voorzitterschap door aan Wessel Ganzevoort. Bas heeft bijgedragen aan de uitbreiding van de deelredactie die nu vier leden telt. Voorts heeft hij met diverse redactionele commentaren en editorials de discussie rondom de geboortezorg in het NTOG vorm gegeven. De redactie dankt Bas hiervoor. Gelukkig blijft Bas nog wel betrokken bij het NTOG als lid van de deelredactie perinatologie. Wessel heeft inmiddels zijn sporen verdiend in het NTOG: eerst als lid van de redactieraad, daarna als lid van de deelredactie perinatologie en nu als voorzitter van deze deelredactie. Wij wensen Wessel veel succes toe in zijn nieuwe functie! *Bron: redactie NTOG*

HIPEC bij behandeling van ovariumcarcinoom

In het recent gepubliceerde artikel Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for ovarian carcinoma in de NEJM is te lezen dat de behandeling met HIPEC bij het ovariumcarcinoom een zeer duidelijk langere recidiefvrije periode en langere overall overleving laat zien, zonder toename van bijwerkingen of verslechtering van kwaliteit van leven. De Pijler Oncologie heeft naar aanleiding van deze publicatie een standpunt opgesteld en tracht hiermee deze toepassing snel opgenomen te krijgen in het basispakket. Het standpunt is een voorloper van richtlijnmodule 'rol HIPEC bij het ovariumcarcinoom', die op dit moment wordt ontwikkeld. In deze module zal tevens een paragraaf Organisatie van zorg worden opgenomen. De verwachting is dat de conceptrichtlijnmodule in het najaar 2018 ter becommentariëring aan de leden wordt voorgelegd.

Bron: NVOG

NVOG-kennisagenda

2020-2023

Het is weer tijd voor het opstellen van een nieuwe NVOG-kennisagenda! Voor deze nieuwe kennisagenda vragen wij u om kennislacunes te formuleren die u tegenkomt in de dagelijkse praktijk. U kunt 1 tot maximaal 5 kennislacunes indienen; de deadline is gesteld op vrijdag 4 mei. U dient voor elke kennislacune de enquête opnieuw in te vullen via de volgende link: <https://nl.surveymonkey.com/r/kennislacunesNVOG>.

Leading the Change en ZonMw GGG grote trials

De Koepel Wetenschap laat weten dat er vijf studies in het programma Leading the Change (LTC) zijn ingediend en twee studies in het ZonMW-programma GGG grote trials. Hieronder het overzicht. Op dit moment worden door de pijlers ook de studievoorstellen voor de open rondes van ZonMW in september geselecteerd.

Studie	Hoofdaanvrager
LTC (gyn) ELEANOR (endometriumablatie met/zonder IUD?)	dr. P. Geomini
LTC (gyn) HYPP (wel/niet hyaluronzuur bij een sectio?)	prof. dr. J. Huirne
LTC (fmg) Big Baby trial (inleiden/expectatief bij macrosomie?)	dr. J. Duvekot
LTC (fmg) ANNIE (wel niet AB bij epiduraal met koorts?)	dr. E. van Leeuwen
LTC (onco) S-OvHypoc (bij welke patient met ovca HYPEC?)	dr. W. van Driel
GGG (vpg) Letrozole en/of metformine bij PCOS?	prof. dr. M. Goddijn
GGG (fmg) ASA ter preventie vroeggeboorte/PE	dr. M. Oudijk

'Wet foetaal weefsel' naar Tweede Kamer

Onlangs is het voorstel tot wijziging van de 'Wet foetaal weefsel' in verband met het mogelijk maken van het bewaren en gebruiken van foetaal weefsel ten behoeve van de opsporing en vervolging van ernstige zedenmisdrijven' naar de Tweede Kamer verzonden. Daarmee is het voorstel openbaar. Het voorstel maakt het mogelijk voor artsen om foetaal weefsel te bewaren als zij het vermoeden hebben dat de

betrokken vrouw slachtoffer is van een ernstig zedenmisdrijf. Het wetsvoorstel moet het mogelijk maken om foetaal weefsel dat na een abortus beschikbaar komt, te bewaren en gebruiken voor strafrechtelijke doeleinden. Het wetsvoorstel regelt ook dat er geen toestemming nodig is van een bepaalde categorie vrouwen. Het gaat daarbij om vrouwen jonger dan zestien jaar of wilsonbekwame vrouwen. Deze wetswijziging legt artsen overigens geen verplichting op: het beroepsgeheim blijft volledig in stand.

Bron: Tweede Kamer

Zorgen om invoering implantatenwet

Binnenkort staat het wetsvoorstel waarmee zorgverleners verplicht worden implantaatgegevens aan te leveren aan het landelijke implantatenregister (LIR) op de agenda van de Tweede Kamer. Het wetsvoorstel houdt in dat alle ziekenhuizen vanaf 1 juli 2018 wettelijk verplicht zijn om vanuit het EPD-implantaten te registreren in het landelijke implantatenportaal van VWS. Momenteel leveren gynaecologen, evenals de orthopeden, cardiologen en plastisch chirurgen, de implantaatgegevens aan via ons eigen kwaliteitsregister (NGR, voorheen POMT), aan het LIR. Voor de gynaecologie betreft dit registratie van het gebruik van de prolaps mesh en incontinentie sling.

Met de ingang van 1 juli 2018 moet dit dus vanuit het EPD geleverd worden aan het LIR. De NVOG heeft samen met de orthopeden, cardiologen en plastisch chirurgen en de FMS meerdere malen haar zorgen geuit over de administratielast die hiermee gepaard gaat. Vanuit de FMS worden diverse kamerleden benaderd in de hoop dit onder de aandacht te brengen bij de minister.

Bron: NVOG

Grand opening!

De Cochrane gynaecology and fertility (CGF) group is opgericht in 1996 en komt voort uit het samengaan van twee eerdere groepen: de Menstrual Disorders Group en de Subfertility Group. Sinds jaar en dag is Cindy Far-



Elena Kostova (l) en Madelon van Wely.

quhar de coordinating editor van de CGF group die samen met managing editor Helen Nagels vanuit Auckland Nieuw-Zeeland deze Cochrane-groep aanstuurt. Momenteel is de groep verantwoordelijk voor maken en onderhouden van meer dan 300 systematic reviews. In 2016 organiseerde de groep een grandioos jubileumcongres in Oxford om het 20-jarig bestaan van de groep te vieren. Daarbij kwam aan de orde dat het veel werk was voor het kantoor in Nieuw-Zeeland. Om het werk te verdelen is besloten een satelliet buiten Nieuw-Zeeland op te zetten en de keus is gevallen op Nederland. Begin dit jaar zijn daarom Madelon van Wely en Elena Kostova in

Amsterdam begonnen met de Nederlandse satelliet van de CGF Group. Deze satelliet zal beginnen met de systematic reviews over de effectiviteit en veiligheid van IUI bij onverklaarde subfertiliteit en interventies bij vrouwen met PCO-S. Het satellietkantoor werd op 29 maart j.l. feestelijk geopend! Meer info: <http://cgf.cochrane.org/> of 020-5661018.

Bron: F. Mol

Oproep: Schellekens-trofee voor beste proefschrift

Met de vernieuwing van het Gynaecologisch congres wordt ook de verkiezing en uitreiking van de bekende Louis Schellekens trofee voor het beste proefschrift aangepast aan de moderne, transparante tijd.

De Wim Schellekens Stichting stimuleert wetenschappelijk onderzoek in onze vereniging door toekenning van deze eervolle trofee en bijbehorende geldprijs van 1000 euro, aan de auteur van het beste proefschrift van de laatste twee jaar.

De stichting werd in 1994 opgericht ter nagedachtenis aan dr. W.M.J. Schellekens door zijn zoon dr. Louis A. Schellekens, die van 1959-1992 als gynaecoloog in Heerlen en Nijmegen werkte. Vanaf 2018 wordt het wetenschappelijk programma van het voorjaarscongres

steun ons!

Iedere zwangerschap verdient een goede afloop! Helaas worden ook in Nederland dagelijks baby's geboren die niet gezond zijn. Dit veroorzaakt intens verdriet. Fonds Gezond Geboren financiert wetenschappelijk onderzoek om dit leed te voorkomen. Help ons in de strijd tegen vroeggeboorte, groeivertraging, aangeboren afwijkingen en babysterfte en word donateur!

fonds  gezond geboren

van de NVOG gekoppeld aan de succesvolle pijlerdagen. In mei 2018 zullen de pijlers Gynaecologische Oncologie en Voortplantingsgeneeskunde de Louis Schellekens trofee uitreiken aan het beste proefschrift in dat aandachtsgebied, verschenen in de twee jaar voorafgaand aan die pijlerdag. In het voorjaar 2019 zijn dan de pijlers FoetoMaternale Geneeskunde en Benigne Gynaecologie weer aan de beurt.

De wetenschapscommissies van elke pijler vragen de hoogleraren van die pijler om de proefschriften van hun promovendi tijdig naar die commissie op te sturen. Elke pijler kiest vervolgens een top drie, gebaseerd op een score (1-5) van de aspecten originaliteit, relevantie, impactfactor / citation index van de gepubliceerde artikelen. Elk pijler-bestuur nodigt de drie auteurs uit om op hun pijlerdag een korte presentatie (maximaal vijf minuten) van hun werk te houden. De winnaar wordt bepaald aan de hand van de score die de wetenschapscommissie heeft gegeven (50%) en de mening van de aanwezigen in de zaal die na de presentaties van de drie kandidaten kunnen stemmen (50%). De pijlervoorzitter reikt de prijs uit, een verslag met foto verschijnt in het eerstvolgende NTOG. Derhalve, recent gepromoveerden, en (co-)promotores, *save the date* van het voorjaarscongres! Namens de NVOG dankt de Koepel Wetenschap de Wim Schellekens Stichting voor deze mooie stimulans voor goed onderzoek in ons vak. *Dick Oepkes, vz. Koepel Wetenschap.*

Reactie op 'Pudendusneuralgie, een minder bekende oorzaak van chronische bekkenpijn'

dr. R.M.F. van der Weiden en drs. A.W.M. Broekman gynaecologen, Franciscus Gasthuis, Rotterdam

Als iatrogene oorzaak voor het ontstaan van een (acute) pudendus neuralgie kan de onjuiste plaatsing van de hechtingen door het ligamentum sacrospinale bij de sacrospinale fixatie worden toegevoegd. Na deze ingreep is bij een aanzienlijk percentage van de patiënten sprake van passagere pijnklachten in het verzorgingsgebied van de nervus pudendus. Wanneer de hechtingen te dicht bij de spina ischidica worden geplaatst kan een pudendus neuralgie optreden. Dit zagen wij bij een patiënte die een sacrospinale fixatie van de vaginatop onderging. Postoperatief hevige en persisterende pijnklachten conform de beschrijving in het artikel. Na 18 dagen werden langs vaginale weg de 3 hechtingen door het ligament verwijderd. Deze waren op ongeveer 1 cm van de spina ischidica geplaatst. Nadien volgde een intensief behandelingstraject op de pijnpolikliniek. Uiteindelijk was patiënte na 5 maanden klachtenvrij. Ter voorkoming van verergering van de klachten door de in het themanummer genoemde mechanismen is snel handelen in deze gevallen essentieel.

Naschrift van de auteurs

Graag willen wij de collegae van der Weiden en Broekman danken voor hun reactie en aanvulling op het artikel. De sacrospinale fixatie is inderdaad een ingreep waarbij als gevolg van het plaatsen van een hechting te dichtbij de spina ischidica nervus pudendus neuralgie kan ontstaan. Vanuit anatomische studies weten we dat de nervus pudendus zich gemiddeld 6 mm mediaal van de spina bevindt. De richtlijn is dan ook om de hechtingen > dan 1,5 cm mediaal van de spina te plaatsen. Deze iatrogene schade kan ook optreden bij het plaatsen van een vaginale mesh waarbij de armen van de mesh ook worden bevestigd aan het sacrospinale ligament. Ook dan is snel handelen geboden om te voorkomen dat de klachten van chronische aard gaan worden.

drs K.J. Schweitzer
dr M.I.J. Withagen

'Pudendusneuralgie, een minder bekende oorzaak van chronische bekkenpijn' (NTOG 2018; 131: 82-85).

O wee

Waar het hoofd van vol is...

De oudste assistent op de afdeling is op huizenjacht. Binnenkort zwaait zij af als gynaecoloog en vertrekt ze naar een andere regio. Tijdens de supervisie krijg ik een brief onder ogen, die zij schreef over een spiraalinsertie. In haar echoverslag staat: 'Mirena in funda.'

Mieke Kerkhof

Zelf iets opmerkelijks, grappigs, wetenswaardigs, ontroerends meegemaakt? Stuur uw tekst naar m.kerkhof@jzbz.nl onder vermelding van O wee. Beperk u tot 120 woorden. De redactie behoudt zich het recht voor om wijzigingen aan te brengen, die de leesbaarheid van het stukje optimaliseren.

Teach the teacher

Entrustable Professional Activities

prof. dr. F. Scheele gynaecoloog, OLVG West, Amsterdam
dr. A.J. Goverde voortplantingsgeneeskundige, UMC Utrecht

Na de conciliumvergadering op 16-2-2018 vond een Teach the teacher plaats over Entrustable Professional Activities.

Werken met *Entrustable Professional Activities* (EPA's) zijn voor onze gynaecologen een al uit de vorige eeuw bekend verschijnsel en sluit aan op de bekwaamverklaring.¹ Onze bekwaamverklaringen waren destijds vooral gericht op technische vaardigheden zoals kunstverlossingen en operaties. Na de adaptatie van *CanMEDS* werd het gangbaar om ook aandacht te geven aan communicatie, samenwerking en organisatie rondom de technische vaardigheden. Daarover werd vaak niet gerapporteerd in het portfolio², maar spelenderwijs was de *CanMEDS*-taal al wel doorgedrongen in de gesprekken over functioneren en mate van bekwaamheid.

Het portfolio voor de opleiding *Obstetrie en Gynaecologie* zoals vormgegeven in E-pass is inmiddels verbeterd. De structurering van de opleiding in EPA's (de thema's uit BOEG) met de daaronder vallende *Nested EPA's* is beter herkenbaar. Als voorbeeld: de sectie als *Nested EPA* onder de gecompliceerde bevalling als overkoepelende EPA. De bekwaamheidsniveaus zijn ook duidelijk herkenbaar, met ijkpunten na jaar twee en jaar vier. Daarentegen blijkt in de praktijk grote variatie te bestaan bij opleidingsklinieken met betrekking tot de afgegeven bekwaamverklaringen. Met name die van het zelfstandig functioneren: om bijvoorbeeld, zonder supervisie, een sectio of een laparoscopie daadwerkelijk te kunnen effectueren. Daar is nog wel verbetering te maken.

Om op ons systeem te reflecteren is een workshop over EPA's vanuit de kindergeneeskunde georganiseerd.

De opleiding kindergeneeskunde is nu ook ingericht met EPA's. Vergelijking leert dat het opleidingsprogramma Obstetrie en Gynaecologie meer EPA's (thema's) omvat dan dat van de kindergeneeskunde en dat geldt ook voor de *Nested EPA's*. Internationaal is er veel discussie over de mate van detaillering van bekwaamverklaring: hoe alomvattend moet een EPA zijn? Een goede knoop leggen is voor ons te klein, polidoen wel erg groot. Te gedetailleerd leidt tot veel bureaucratie en als onnodig ervaren werk. Omgekeerd geldt dat wanneer een EPA te ruim is opgesteld, het als instrument ongeschikt kan worden voor bekwaamverklaring en daarmee de functionele betekenis verliest. Het is bij curriculumbouw en bij de aanpassing van portfolio's die een vertaling van de opleidingspraktijk zijn, de kunst om de juiste balans te vinden tussen detaillering en overzichtelijkheid van de EPA's^{3,4}.

In de discussie bleek dat onze opleiders de EPA's van de kinderartsen onhandig groot vonden. Het vernieuwde E-pass van onze opleiding gynaecologie wordt des te meer omarmd nu dit gespiegeld kan worden aan de opleiding van een vooruitstrevend buurspecialisme. Met BOEG lijkt nog steeds sprake te zijn van een opleidingscurriculum dat de juiste balans heeft gevonden in de onderverdeling in EPA's en bekwaamverklaringen. Op basis van de recente oratie van Pim Teunissen⁵ en het recent verschenen *Europees gynaecologen curriculum EBCOG-PACT*⁶ zal opnieuw een evaluatie van BOEG worden verricht. Daarbij komt ook weer de balans tussen detaillering en gebruik van grotere lijnen voor de bekwaamverklaring aan bod. In EBCOG-PACT is een vereenvoudigde toetsprocedure voor bekwaamverkla-

ring beschreven waar we mogelijk gebruik van kunnen maken. Het blijft zoeken naar de beste weg. Al met al leidt dit er wel toe, dat we als Nederlandse gynaecologen de voorhoede van het opleiden vormen, landelijk tussen de disciplines en ook internationaal.

Referenties

1. ten Cate, O., Scheele F. *Competency-based postgraduate training: can we bridge the gap between theory and clinical practice?* Acad Med. 2007 Jun;82(6):542-547.
2. Loon KA van, Teunissen PW, Driessen EW, Scheele F. *The Role of Generic Competencies in the Entrustment of Professional Activities: A Nationwide Competency-Based Curriculum Assessed.* J Grad Med Educ. 2016 Oct;8(4):546-552.
3. Loon KA van, Driessen EW, Teunissen PW, Scheele F. *Experiences with EPAs, potential benefits and pitfalls.* Med Teach. 2014 Aug;36(8):698-702.
4. Driessen E, Scheele F. *What is wrong with assessment in postgraduate training? Lessons from clinical practice and educational research.* Med Teach. 2013 Jul;35(7):569-574
5. www.amsterdamresearch.org/web/reproduction-and-development/news-6/tonen-op-amsterdam-reproduction-and-development/oratie-prof.-dr.-pim-teunissen-leren-helen.htm
6. Scheele F, van der Aa JE, Goverde AJ Eds. *EBCOG-PACT*. ISBN 978-94-6323-234-0

Ontwikkelingen op het gebied van kwaliteitsdocumenten

dr. J.J. Duvekot voorzitter commissie Kwaliteitsdocumenten, gynaecoloog Erasmus MC Rotterdam

dr. C.E. Schmeink aios cluster Nijmegen

dr. L.M. Moolenaar aios cluster Rotterdam

dr. E.M.E. den Breejen senior adviseur/teamleider Kennisinstituut van Medisch Specialisten

Alweer enige tijd geleden is de NVOG-commissie Richtlijnen omgedoopt in de Commissie Kwaliteitsdocumenten. Reden hiervan was dat steeds meer andersoortige kwaliteitsdocumenten ontwikkeld werden. Naast richtlijnen ontstonden standaarden, nota's, reglementen, modelprotocollen en allerlei andere stukken met betrekking tot kwaliteit binnen ons vak. Vanuit de Federatie Medisch Specialisten is de terminologie voor dit soort stukken nu teruggebracht tot zes begrippen: richtlijn, kwaliteitsstandaard, standpunt, leidraad, kwaliteitsnorm en protocol.

Op dit moment wordt er gestart met en gewerkt aan vele modulaire richtlijnherzieningen en standpunten op het gebied van oncologie, voortplantingsgeneeskunde, gynaecologie en perinatologie. De definities van de verschillende kwaliteitsdocumenten zijn te vinden op de site van de NVOG onder Kwaliteitsdocumenten. Hier is tevens

per aandachtsgebied een globaal overzicht van de herzieningen te vinden.

Recent is er een nieuwe loot aan de stam bijgekomen: *consultkaarten* en *keuzehulpen*. Een uiting van de toegenomen betrokkenheid van patiënten bij zowel het opstellen van kwaliteitsdocumenten als bij het meebeslissen over hun eigen behandelingsopties. Beide vormen van instrumenten zijn bedoeld om onze patiënten nog beter te kunnen voorlichten en tot gezamenlijke besluitvorming te komen. Op *consultkaart.nl* staan er inmiddels twee: *Stuitbevalling* en *Veel bloedverlies tijdens ongesteld zijn*. Nieuwe consultkaarten zoals *Asymptomatische GBS-draagsters*, *Behandeling van gevorderd ovariumcarcinoom* en *Nazorg bij ovariumcarcinoom* zijn in ontwikkeling. Een probleem waar wij ons wel zorgen over maken is dat keuzehulpen en consultkaarten gemaakt door commerciële partijen als paddenstoelen uit de grond schieten, zonder goedkeuring of medewerking van onze vereniging.

CATS-AIOS pilotproject

De commissie Kwaliteitsdocumenten begeleidt toch vooral richtlijnen. Een project dat net werd afgesloten, was het zogenaamde *CATS-AIOS pilotproject*. Een project waarbij twintig uitgangsvragen in een bijzondere opzet het licht zagen. De pilot was gefinancierd door de *Stichting Kwaliteitsgeden Medisch Specialisten* (SKMS). Met de verdere professionalisering van richtlijnontwikkeling en de verbeterde toegankelijkheid van de richtlijnen via de landelijke *richtlijndatabase.nl* wil de NVOG haar richtlijnen zo *up-to-date* mogelijk houden en is zij overgegaan op modulair onderhoud. Het doel van dit pilotproject was na te gaan of en hoe aios-gynaecologie betrokken kunnen worden bij het maken van richtlijnmodules door middel van een uitgebreide *Critical Appraisal of a Topic* (CATS).

Een CAT is de beschrijving van het resultaat van de volgende vier stappen:

1. de klinische vraag vertaald in een wetenschappelijke vraagstelling van het PICO-formaat (P=patiëntengroep, I=interventie, C=Comparison, ofwel de vergelijking, O=Outcome, ofwel de uitkomst(maat));
2. het verrichten van een *search* naar relevante literatuur;
3. het selecteren van relevante studies;
4. het kritisch evalueren van de gevonden relevante studies.

CATS zijn onderdeel van de meeste opleidingscurricula. De NVOG vindt het belangrijk dat aios al in een vroeg stadium van de opleiding tot gynaecoloog betrokken worden bij het kwaliteitsbeleid van de NVOG en zo een bijdrage leveren aan de verbetering van de kwaliteit van zorg. Daartoe heeft zij een pilot aangevraagd bij de SKMS.



UW KIND LIGT IN EEN STUIT: VAGINALE STUITBEVALLING OF GEPLANEDE KEIZERSNEDE?

Bent u langer dan 36 weken zwanger en ligt uw kind in een stuitligging?

Deze Consultkaart kan u en uw arts helpen om de keuze tussen een stuitbevalling en een keizersnede te bespreken.

BEHANDELMOEGELIJKHEIDEN	VROEGE STUITBEVALLING	GEPLANEDE KEIZERSNEDE
Heer gaat de bevalling? • U bevakt in het ziekenhuis. Er zijn ongeveer 5 mensen bij, onder andere een gynaecoloog en een kinderarts. • U kunt meerdere mensen bij de bevalling aanwezig laten zijn. • Wilt u iets tegen de pijn? Dan kan dat. U kunt ook een ruggengriep krijgen. • Als uw ontlasting niet voldoende doet gaat of als de conditie van uw kind niet goed is, dan wordt er alomg een keizersnede gedaan. Dit gebeurt bij ongeveer 50 van de 100 (50%) vrouwen. • Vaak wordt er een knip gemaakt en soms moet de arts, als uw kind al gedeeltelijk geboren is, extra helpen door uw kind vast te pakken en te draaien.	• Een keizersnede is een grote operatie aan uw buik. Er zijn ongeveer 10 mensen bij. • Er mag meestal maar 1 persoon met u mee naar de operatiekamer (een partner of iemand anders). • Meestal krijgt u een ruggengriep en blijft u dus wakker. • De keizersnede wordt gepland in de week voor de uitgerekende datum. Begint de bevalling voor de geplande datum? Dan wordt de keizersnede op dat moment gedaan.	
Wat zijn de risico's voor mijn kind? • Ongeveer 23 van de 1000 kinderen (2,3%) moeten door problemen direct na de geboorte opgenomen worden op de kindersafdeling in het ziekenhuis. De meeste kinderen hebben hierdoor later geen problemen.	• Ongeveer 3 van de 1000 kinderen (0,3%) moeten door problemen direct na de geboorte opgenomen worden op de kindersafdeling in het ziekenhuis. De meeste kinderen hebben hierdoor later geen problemen.	• Minder dan 0,5 van de 1000 kinderen (0,05%) overlijdt rondom de geboorte.
Wat zijn de risico's voor mijn kind? • Net als bij een geplande bevalling bij een kind in hoofdgang, krijgen ongeveer 10 van de 1000 moeders (1%) complicaties. Bijvoorbeeld veel bloedverlies, ontstekingen of trombose. • Na een vaginale bevalling ligt het 95 van de 100 moeders (95%) om nog een keer vaginale te bevallen. Dit kan bij de verloskundige. Een thuisbevalling is avertueel mogelijk.	• Ongeveer 10 van de 1000 moeders (1%) krijgen complicaties. Bijvoorbeeld veel bloedverlies, ontstekingen of trombose. • U kunt bij een volgende zwangerschap kiezen tussen opnieuw een geplande keizersnede of een vaginale bevalling. De meeste gynaecologen adviseren een vaginale bevalling. Een vaginale bevalling ligt bij 75 van de 100 vrouwen (75%). • Een volgende bevalling is altijd bij een gynaecoloog vanwege een zeer kleine kans (0,3%) op het scheuren van het litteken. • Hoe meer keizersnedes, hoe groter de kans op een ruggengriep.	• Bij een geplande keizersnede zijn de risico's voor uw kind het kleinste. • In veel ziekenhuizen is een 'gentle' keizersnede mogelijk. U, uw partner en uw kind blijven dan zoveel mogelijk samen en u kunt uw kind meteen borstvoeding geven. Bij een 'gevoerd' keizersnede kan het zijn dat u van uw kind het eerste uur niet ziet. • Het herstel voor uw kind duurt langer. U blijft meestal 2 of 3 dagen in het ziekenhuis. De eerste dagen heeft u hulp nodig bij de zorg voor uzelf en voor uw kind. • De bevalling moet niet te snel gaan. Als de bevalling te snel gaat is het mogelijk dat een keizersnede niet meer lukt en dat een vaginale bevalling weliger is.
Wat zijn de risico's voor een miskleef? • Bij een vaginale stuitbevalling zijn de risico's voor uw kind het kleinste. • U kunt uw kind na de bevalling direct borstvoeding geven. • Zijn er geen problemen tijdens de bevalling? Dan kunt u vaak dezelfde dag weer naar huis.	• De kind is niet te groot en heeft geen relatief groot hoofd. • Uw kind ligt niet in een voelging en het hoofdje ligt niet naar achter gebogen. • Er is een ervaren gynaecoloog die u kan helpen.	

De Consultkaart Stuitbevalling is ontwikkeld met ondersteuning van het Kennisbureau van de Federatie Medisch Specialisten.
Voor meer informatie zie www.consultkaart.nl.









Naast werken aan de op te leveren modules heeft er ook een procesevaluatie plaatsgevonden, die beschreven is in de blauwdruk van dit pilotproject. Deze blauwdruk kan gebruikt worden als leidraad door wetenschappelijke verenigingen indien men aios wil betrekken bij richtlijnontwikkeling. De ingestelde stuurgroep startte met het omzetten van alle 83 NVOG-richtlijnen in losse modules. De modules werden vervolgens per pijler/aandachtsgebied (benigne gynaecologie, obstetrie, voortplantingsgeneeskunde en oncologie) geprioriteerd, om zo een selectie te kunnen maken op basis van de urgentie tot updaten van de modules door de aios. Uiteindelijk werden er twintig modules voor het CATS-AIOS-project aangewezen. Tevens werd via het Concilium, de opleiders en de *Vereniging Assistenten Gynaecologie & Obstetrie* (VAGO) een verzoek uitgezet tot werven van aios. De aios werden waar mogelijk aan een module gekoppeld op basis van interessegebied. Daarnaast werden zij aan een gynaecoloog met dit aandachtsgebied gekoppeld. De aios werden voorbereid op hun taak door voorlichting over het project en de te volgen werkwijze volgens EBRO (*Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling*).

De aios konden gedurende de uitwerking van de PICO en de searchstrategie een beroep doen op de literatuurspecialist. Tevens was een adviseur van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten beschikbaar voor methodologische vragen. Een naslagwerk t.a.v. het opstellen van een *search*, uitwerking van de modules, een gebruik voor de uitwerking en het gebruik van de GRADE-methode (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) werd beschikbaar gesteld. Na het vervaardigen van een definitief concept werden de modules door de stuurgroep, aangevuld met leden van de Commissie Kwaliteitsdocumenten van de NVOG, beoordeeld op kwaliteit en inhoud en werd een advies gegeven t.a.v. toetsing-plaatsing. Een aantal van deze modules is inmiddels voorbij gekomen. Totaal hebben twintig aios uitgangsvragen uitgewerkt binnen het project,

Aanbevelingen n.a.v. de pilot

- Communiceer vooraf realistische tijdsbelasting voor de aios en de medisch specialist en waarborg gereserveerde tijd in de opleiding van de aios
- Helder geformuleerde set uitgangsvragen
- Projectorganisatie met daaraan gekoppeld duidelijk gecommuniceerde tijdslijnen
- Bouw start-stop-criteria in aan de hand van tijdslijnen per fase van het proces
- Zorg voor continue afstemming met betrokken medisch specialist, informatiespecialist, methodologisch ondersteuner en aios
- Zorg voor voldoende gereserveerde tijd ten aanzien van ondersteuning van de search en methodologisch ondersteuning

Voor de hele blauwdruk zie: www.nvog.nl > Leden NVOG > Koepels en pijlers > Koepel Kwaliteit > Cie Kwaliteitsdocumenten > Informatie

waaronder achttien zogenaamde interventievragen, één diagnostische vraag en één prognostische vraag. De laatste twee uitgangsvragen werden niet volledig uitgewerkt, vanwege vroegtijdige stopzetting van het proces op verzoek van de aios. De kwaliteit van de opgeleverde producten werd gedurende het proces getoetst aan de criteria van Richtlijnen 2.0, de GRADE-criteria en het AGREE-instrument (*Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation in Europe*). De kwaliteit van het opgeleverde product en de tijdsduur tot het opleveren van het eindproduct was sterk wisselend en zeer afhankelijk van de samenwerking tussen de aios, de gynaecoloog en de methodoloog gedurende het proces.

Naast het opleveren van deze modules werd ook het proces geëvalueerd.

De belangrijkste evaluatiepunten zijn:

- werf aios voor een concreet onderwerp, zodat dit aansluit bij zijn/haar interessegebied;
- geef een reële, ruimere (50 uur per module) tijdsinvestering en planning mee;
- stem deelname niet alleen met de AIOS af, maar ook met de opleider;
- bouw zo mogelijk gereserveerde tijd in de opleiding van de AIOS in.

Andere adviezen voor een goede voortgang van de ontwikkeling van de module zijn: fasering van de EBRO-cursus in drie dagdelen (bij start, na search en bij eerste concept), deelname van de betrokken gynaecologen aan de EBRO-cursussen, duidelijke deadlines stellen en het organiseren

van een laagdrempelig inlooppreekuur voor methodologische vragen.

Uit deze pilot kan geconcludeerd worden dat het betrekken van aios bij het onderhoud van richtlijnmodules een mooie aanvulling is binnen de opleiding. Leermomenten voor de aios liggen met name op het gebied van het vormgeven van de wetenschappelijke vraagstelling en de onderliggende PICO, het opstellen van een goede searchstrategie, het toepassen van de geformuleerde inclusiecriteria op de gevonden literatuur(selectie) en het kritisch beoordelen van het onderliggende bewijs middels GRADE. Met de aanbevelingen, zoals geformuleerd in de blauwdruk (zie kader), zou er wellicht op termijn ruimte kunnen zijn voor het inbedden van de ontwikkeling en onderhoud van richtlijnmodules binnen de opleiding gynaecologie.

Bovenstaand pilotproject is zomaar een voorbeeld van de vele projecten die vanuit de Commissie Kwaliteitsdocumenten worden geïnitieerd en aangestuurd. De toekomst zal door verdere protocollering om steeds meer kwaliteitsdocumenten vragen. Een belangrijke vraag is hoe dit proces beheersbaar moet worden gehouden. Het CATS-AIOS-project kan leiden tot een betere efficiëntie. Wij houden u op de hoogte.

Contact
kwaliteit@nvog.nl

Kwaliteitsborging van opleidingen in de verloskunde en gynaecologie in Europa

em. prof. Jhr dr. J.W. Wladimiroff voorzitter EBCOG-commissie visitatie opleidingen in de verloskunde en gynaecologie

Wij leven in een verenigd Europa, maar er zijn verschillen in praktijkvoering, organisatie en financiering van zorgverlening, en visie op opleiding. Harmonisatie van medisch-specialistische opleidingen in Europa zou de kwaliteit van zorgverlening ten goede kunnen komen.

De European Board & College of Obstetrics & Gynaecology (EBCOG) heeft vanaf het begin in 1996, als een van haar hoofddoelen, ingezet voor de beschrijving van minimumvereisten voor de opleiding in ons vakgebied met invoering van een logboek, alsmede kwaliteitsborging middels opleidingsvisitaties binnen Europa. Recentelijk is een nieuw opleidingscurriculum en een Fellowship examen (EFOG) ontwikkeld. In dit artikel de ervaringen met het EBCOG-visitatieprogramma gedurende de laatste ruim twintig jaar.

Kwaliteitsborging

Het programma *EBCOG-kwaliteitsborging van opleidingen in de Verloskunde & Gynaecologie door middel van visitaties* werd in 1996 gestart. In een aantal landen waaronder het VK, Ierland, Zweden, Denemarken en ons land bestond al een nationaal visitatiesysteem. De eerste EBCOG-visitaties vonden in Noorwegen en Slovenië plaats. Het EBCOG-visitatieprogramma is geheel vrijwillig.

De focus van een visitatie

De visitatie duurt een dag. Er zijn drie visitatoren: twee seniorcollega's benoemd door EBCOG en een aios benoemd door het *European Network of Trainees in Obstetrics & Gynaecology* (ENTOG). Bij voorkeur komt een van de EBCOG-visitatoren uit het land van de aanvraag. De visitatoren ontvangen van te voren relevante informatie over de opleiding op de betreffende afdeling.

Een gesprek vindt plaats met de opleider en stafmedewerkers over de uitvoering van de opleiding. In sommige landen bestaat geen nationaal aanvaard opleidingsprogramma en in de meeste landen is geen beschrijving van de gewenste eindtermen. Een belangrijk onderdeel van de visitatie is de ervaring van de aios inzake het verkrijgen van praktische en theoretische vaardigheden, inzet van opleider en staf betrokken bij de opleiding en kwaliteit van voortgangsgesprekken. Er is inzage in het logboek. Tevens vindt een onderhoud plaats met de ziekenhuisdirectie over onder meer patiënten veiligheidsaspecten, eventuele financiële steun voor aanschaf van apparatuur relevant voor de opleiding, juridische bescherming van de AIOS en de Europees werktijden-directive.

Het visitatierapport vermeldt naast eventuele aanbevelingen voor verdere verbetering, tevens de sterke aspecten van de opleiding in de betreffende afdeling. Sommige aanbevelingen kunnen niet op afdelingsniveau worden opgelost. Een voorbeeld is een disbalans tussen het verloskundig en gynaecologisch deel van het nationaal opleidingsprogramma.

Het visitatierapport gaat vervolgens met een advies van de voorzitter van de EBCOG-visitatiecommissie naar de *EBCOG Executive Board* voor besluitvorming. De maximale accreditatieduur is vier jaar met de mogelijkheid van een verlenging voor drie jaar gebaseerd op de uitkomst van een papieren visitatie aan het eind van het vierde jaar. Daarna dient weer een visitatie op locatie plaats te vinden.

Wat is tot nu toe bereikt?

Sinds 1996 zijn meer dan 220 visitaties in de verloskunde en gynaecologie verricht in 24 Europese landen. Het oorspronkelijke plan was dat na vijf tot tien visitaties in een bepaald

land, de nationale vereniging voor verloskunde en gynaecologie het visitatiesysteem zou overnemen. Dit heeft alleen plaatsgevonden in Noorwegen, Portugal en Frankrijk. In Frankrijk werd wegens een herziening van de opleidingsstructuur het visitatieproces tijdelijk stopgezet.

De belangrijkste reden voor het niet kunnen invoeren van een visitatiesysteem op nationaal niveau is het feit dat in vele Europese landen de beroepsgroep zelf beperkt zeggenschap heeft over de vorm en inhoud van de opleiding.

Ontwikkelingen

Dit heeft geleid tot twee ontwikkelingen. EBCOG heeft enkele jaren geleden via de nationale verenigingen voor verloskunde en gynaecologie contact gezocht met de overkoepelende organisaties voor medisch-specialistische opleidingen. EBCOG visiteert nu in samenwerking met vertegenwoordigers van de beroepsgroep en overkoepelende organisaties voor medisch-specialistische opleidingen met succes in Italië en Polen.

De andere ontwikkeling is de invoering van het model van gedeelde verantwoordelijkheid waarbij de visitaties wel door de nationale vereniging voor worden geregeld en uitgevoerd, maar de eindverantwoordelijkheid voor het visitatieproces en het besluit tot accreditatie bij EBCOG ligt. Voorbeelden zijn Tsjechië en Slowakije en binnenkort mogelijk ook Vlaams België.

In deze drie landen/regios zijn alle opleidingscentra door EBCOG gevisiteerd en geaccrediteerd. EBCOG hoopt op den duur een zelfde constructie aan te gaan met de Baltische staten en Griekenland.

Commentaar op het Europese visitatiesysteem

prof. dr. F. Scheele *council member EBCOG, projectleider PACT*

Ondersteuning implementatie nieuw opleidingscurriculum

Een heel recente ontwikkeling waar het EBCOG-visitatieprogramma aan bijdraagt is de implementatie van het nieuwe EBCOG-opleidingscurriculum voor de verloskunde en gynaecologie dat door onze landgenoten, Angelique Goverde en Fedde Scheele met brede Europese inbreng en financiële steun vanuit de EU is ontwikkeld en onlangs door de EBCOG Council en de UEMS is aanvaard. Gegeven de bovengenoemde variaties in organisatie van de gezondheidszorg en opleiding in Europa, vormt dat proces in de komende jaren de grote uitdaging voor EBCOG.

Tot slot

EBCOG blijft streven naar harmonisatie in Europa van de kwaliteit van opleiding met als uiteindelijk doel een meer gelijkvormige verloskundige en gynaecologische zorgvoorziening. Het EBCOG-visitatieprogramma heeft wel geleerd dat verschillen in socio-demografische factoren binnen Europa moeten worden geaccepteerd. Het visitatiesysteem zelf is op onderdelen eveneens aan verandering onderhevig. Een Europa-brede kwaliteitsborging van de opleiding in de verloskunde en gynaecologie blijft een uitdaging.

Europa wordt ieder jaar weer belangrijker voor ons. Hoewel gezondheidszorg en de opleidingen daarvoor volgens de Europese wet aan de landen gelaten wordt, geldt wel dat er vrije mobiliteit van artsen door Europa is toegestaan. Dus we hebben zeker te maken met andere culturen en andere zorgsystemen als er gynaecologen worden binnengehaald uit andere landen. Dat is eigenlijk ook heel leuk, want je kunt van elkaar leren. Het Nederlandse systeem heeft aparte trekjes zoals een tamelijk extreem utiliteitsbeginsel: we proberen alleen te doen wat nuttig is. Geen *check up* met een kleine kans op het vinden van relevante aandoeningen bijvoorbeeld. Andere landen hebben soms heel zinnige varianten op ons zorgsysteem. Als je alleen al bedenkt wat patiënten naar België drijft? Zouden we daar wat kunnen leren? Terwijl het best gangbaar is een tijdje in de tropen te werken, doen we dat maar zelden in een land als Polen of Roemenië, terwijl daar echt heel interessante dingen te beleven zijn. Afijn, de Europese mobiliteit zal naar verwachting toenemen. Het is dan erg handig als er afspraken zijn wat Europese gynaecologen als gemeenschappelijke competenties hebben. Waar kun je op rekenen? Daar zijn binnen EBCOG duidelijke afspraken over gemaakt. In het kakelverse curriculum EBCOG-PACT (*Program for Achieving Consensus in Training*) is een variant op ons landelijke curriculum BOEG te vinden. Van iedere, zich Europeaan noemende, gynaecoloog wordt verwacht dat die zich volgens de normen van PACT laat scholen. Juriy Wladimiroff is de initiator, vormgever en uitvoerder van het EBCOG-visitatiesysteem. Een systeem dat moet leiden tot accreditatie kan allerlei doelen nastreven. Het eerste doel waar je aan denkt bij een Nederlandse visitatie is het verbeteren van kwaliteit. In

Europa is standaardisatie mogelijk een belangrijker doel. Leeft iedereen zo goed mogelijk naar de normen van PACT? Wat moet er aangepakt worden om die normen van PACT te behalen? Kan ieder Europees centrum de gynaecologen die in het te accrediteren centrum worden opgeleid vertrouwen op hun competentie? Systemen voor accreditatie zijn ook te waarderen als veranderinstrumenten. Onderwijsvernieuwingen staan vaak voor belangrijke idealen. De harde praktijk kan daar niet altijd enthousiast in meegaan. Passieve weerstand en enig cynisme vanuit de kliniek zijn voorspelbare verschijnselen als het over serieuze aanpassingen van de opleiding tot gynaecoloog gaat. Vroeger was natuurlijk altijd beter en wie zou ons als beroepsgroep de les lezen? In het geval van PACT heeft Nederland geluk. PACT is het zusje van BOEG. Er zijn echter heel wat landen waar geen opleidingscultuur is, waar gynaecologen in opleiding worden ingezet als loonslaven en het leerproces wordt getraineed, want waarom zou je concurrenten helpen creëren? Het visitatiesysteem zoals beschreven door Wladimiroff is een vitaal veranderinstrument binnen de opleiding tot Europese gynaecoloog. Bij de visitatie toon je in dit geval je ambitie om te voldoen aan het Europese ideaal: PACT. Landen die erbij willen horen zullen zich inzetten. Landen die niet willen, staan in een weinig fortuinlijke exit-stand. Prof. dr. Juriy Wladimiroff verdient alle respect voor een extreem belangrijke bijdrage aan het verder ontwikkelen van de Europese eenwording, ook binnen ons vak!

Een overzicht

Embryonale gezondheid en virtuele realiteit

dr. M. Rousian *aio, postdoc*dr. N. Exalto *perinatoloog*dr. A.H.J. Koning *bioinformaticus*prof. dr. E.A.P. Steegers *perinatoloog**Allen Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam, Nederland*

In de laatste decennia is het duidelijk geworden dat abnormale embryonale en placentaire groei en ontwikkeling van invloed zijn op het zwangerschapsverloop, de gezondheid van de pasgeborene en zelfs op de gezondheid van het kind en de adolescent.¹⁻³

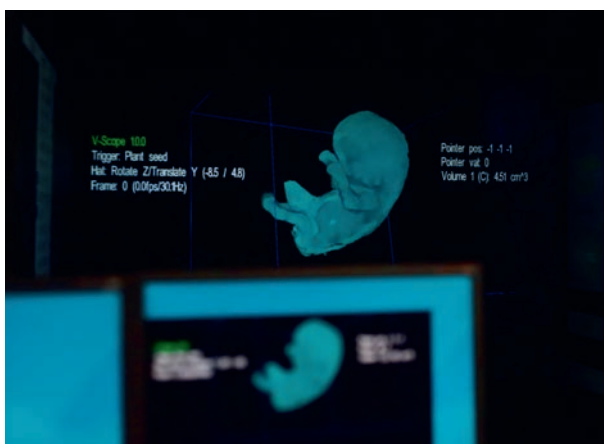
Driedimensionale virtuele realiteit

Naast de introductie van transvaginale echoscopie, heeft ook driedimensionale (3D) echoscopie een grote *impact* gehad op de visualisatie van de vroege zwangerschap.^{4,5} De meerwaarde ervan werd, na de introductie in de jaren 80, voornamelijk onderzocht voor de visualisatie van de contouren van de foetus in het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Door de jaren is het duidelijk geworden dat 3D-datasets ook kunnen worden gebruikt bij de monitoring van de groei en ontwikkeling van het embryo en de foetus, waarbij tevens verschillende organen gevisualiseerd kunnen worden. Het grootste probleem van 3D-echoscopie blijft echter het bekijken van een 3D-dataset op een tweedimensionaal (2D) medium, zoals een computerscherm of papier, waardoor de toegevoegde waarde van de derde dimensie niet volledig kan worden benut. Op de afdeling Verloskunde en Prenatale Geneeskunde van het Erasmus MC in Rotter-

dam wordt gebruik gemaakt van twee innovatieve virtuele realiteit (VR-) systemen, namelijk de Barco-I-Space (figuur 1) en het zelf ontwikkelde desktop-VR-systeem (figuur 2). Beide systemen maken het mogelijk om diepte waar te nemen en te interacteren met de 3D-dataset op een unieke manier die resulteert in een werkelijke 3D-ervaring.^{6,7} Dit biedt mogelijkheden om onze kennis met betrekking tot embryonale groei en ontwikkeling uit te breiden op een zeer gedetailleerde manier. In dit artikel geven wij een overzicht over wat we geleerd hebben met VR over de embryonale periode (tabel 1).

Embryonale voeding

Studies gebaseerd op data, gegenereerd vanuit de pathologie en echoscopie, hebben laten zien dat de intervillieuze circulatie in de periferie van de placenta ongeveer in de negende week van de zwangerschap start en pas na de twaalfde week continu en diffuus aanwezig is.^{8,9} De uterine klieren zijn actief tot het einde van het eerste trimester en hun secreties worden afgegeven aan de intervillieuze ruimte. De klieren zijn dan ook een belangrijke bron van nutriënten tijdens de organogenese. De organogenese is een periode waarin anaerobe verbranding plaatsvindt en de zuurstofcon-



Figuur 1. Het I-Space-VR-systeem waarin een negen weken oud embryo wordt bestudeerd. Het volume van het blauw gesegmenteerde embryo wordt rechts op het scherm weergegeven.



Figuur 2. Onderzoeker bekijkt met behulp van een joystick interactief het 3D-VR-beeld van een embryo van negen weken zwangerschapsduur. De onderzoeker draagt een 3D-bril om diepte (die op deze afbeelding niet te zien is) waar te nemen.

centratie in het embryo laag gehouden moet worden voor een optimale celdeling, programmering en differentiatie.¹⁰⁻¹³ De fysiologie van embryonale voeding komt tot uitdrukking in een constante groei van het humane embryo tot de achtste zwangerschapsweek en een exponentiële groei in het traject hierop volgend.¹

Placenta

3D-VR maakt het mogelijk om de placenta en uteriene vasculatuur te visualiseren en kwantificeren.¹⁴⁻¹⁶ Oppenraaij *et al.*¹⁷ hebben aangetoond dat reeds in het eerste trimester van de zwangerschap villeuze vascularisatie in het chorion verhoogd is, bij vrouwen die roken in vergelijking met vrouwen die niet roken tijdens de zwangerschap. Het villeuze volume is in deze studie gemeten door gebruik te maken van optische projectie tomografie en het Barco-I-Space VR-systeem: dus met behulp van een in-vitromethode. Visualisatie en kwantificatie kan ook op een reproduceerbare en valide manier worden onderzocht door gebruik te maken van 3D-echoscopiedatasets (= *in vivo*), met of zonder dopplersignalen. 3D-echoscopiedatasets zijn beschikbaar van jonge zwangerschappen die eindigen in een miskraam. Het trofoblastvolume in zwangerschappen die eindigen in een miskraam is kleiner in vergelijking met zwangerschappen die resulteren in de geboorte van een gezond kind.¹⁵ Als laatste voorbeeld is in het eerste trimester het trofoblastvolume gemeten bij spontane zwangerschappen en zwangerschappen die tot stand zijn gekomen na in-vitrofertilisatie (IVF) of intra-cytoplasmatische spermainjectie (ICSI). Bij een vergelijking tussen deze twee groepen werden geen verschillen gevonden.¹⁸

Embryonale ontwikkeling

De embryonale periode beslaat de eerste acht weken na bevruchting (en komt overeen met tien weken zwangerschapsduur). Deze periode kan ingedeeld worden in 23 ontwikkelingsstadia, de zogenaamde Carnegiestadia.^{19,20} Door gebruik te maken van VR-technieken is het mogelijk om deze stadia zeer gedetailleerd te beschrijven in een *in vivo* setting.²¹⁻²² Gebruikmakend van VR is op deze manier de embryonale morfologie voor de eerste keer in kaart gebracht met behulp van 3D-echoscopiedata (*in vivo*).

Embryonale groei: nieuwe en 'traditionele' biometrie

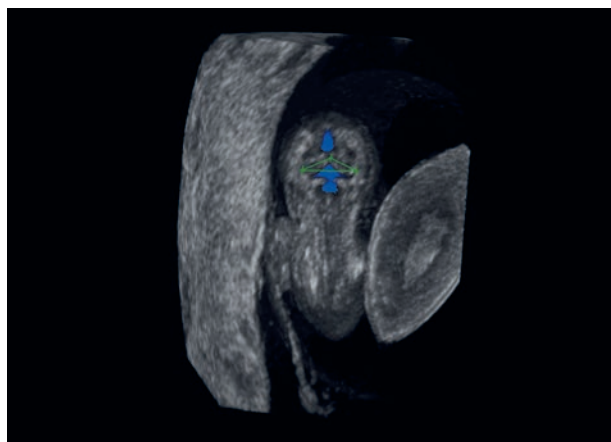
Tot op heden wordt de kop-stuittlengte (CRL) meting gebruikt als gouden standaard voor zwangerschapsdatering en het vervolgen van normale embryonale en vroegfoetale groei. Een te kleine CRL voor de termijn kan het gevolg zijn van een late ovulatie en conceptie of een late implantatie, met een grotere kans op een miskraam, een grotere kans op chromosomale en/of congenitale afwijkingen.²³⁻²⁸ Eerstetrimester-groeivertraging is tevens geassocieerd met een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties en juist inhaalgroei op de kinderleeftijd.²⁹

CRL-metingen kunnen zeer precies en reproduceerbaar uitgevoerd worden met behulp van 3D-VR, omdat een meetapplicatie is geïmplementeerd in de VR-systemen. Eenmaal

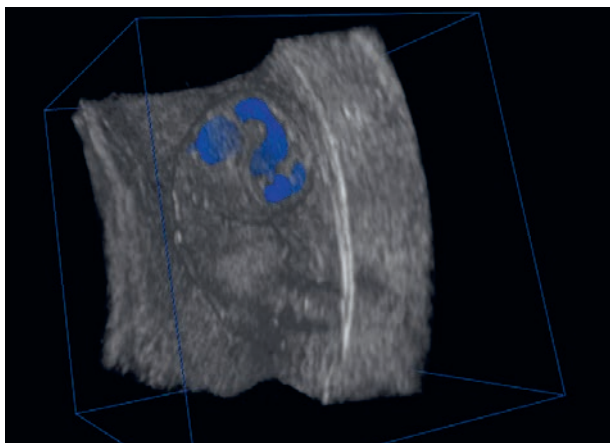
geplaatste markeringspunten kunnen zeer gemakkelijk verschoven en gecorrigeerd worden.³⁰ Op deze manier zijn niet alleen groeicurven opgesteld voor de CRL, maar ook voor de biparietale diameter, hoofdromtrek, buikromtrek en femurlengte en tevens voor 'nieuwe biometrie'. Onder nieuwe biometrie wordt verstaan de navelstrenglengte, lengte van de ductus vitellinus, cerebellum (figuur 3), diëncephalon, mesencephalon, telencephalon en ledematen.³⁰⁻³⁴ Met name voor de laatste structuren is de derde dimensie essentieel voor beeldvorming en nauwkeurige meting, die zonder VR niet mogelijk is.

Het gebruik van 3D-VR maakt het mogelijk om groei- en/of ontwikkelingsproblemen eerder en accurater vast te stellen. Dit is vooral van belang in geval van hoogrisicozwangerschappen, zoals patiënten met herhaalde late miskramen en vroege groeivertraging in de voorgeschiedenis. Eerstetrimester CRL-metingen uitgevoerd in euploïde en aneuploïde foetussen, toonden gelijke waarden bij foetussen met een trisomie-21, -13 en monosomie-X en euploïde foetussen. Foetussen met een trisomie-18 hadden een kleinere CRL-meting.⁴⁵ In het geval van een trisomie-21, hebben de foetussen bredere polsen en handen en in de trisomie-18-casus juist dunner en kortere handen, vergeleken met euploïde foetussen.³²

Al in de zevende zwangerschapsweek kan het cerebellum gevisualiseerd en gemeten worden met behulp van 3D-echoscopie en VR. Het cerebellum wordt in het eerste trimester gemeten in het coronale vlak, in plaats van het horizontale vlak (figuur 3). Niet alleen de totale diameter, maar ook de twee hemisferen kunnen individueel gemeten worden. Rousian *et al.*³³ hebben een casus gepubliceerd waarbij abnormale cerebrale ontwikkeling al vroeg in het eerste trimester gedetecteerd kon worden. Het betrof een foetus met het joubertsyndroom waarbij al in de negende zwangerschapsweek de diameters van beide hemisferen ver boven de 97,5^e percentiel lagen. Het vierde ventrikel was vergroot en naar boven verplaatst en elongatie van de cerebellaire hemisferen kon worden gezien.³³



Figuur 3. Afbeelding gemaakt in het I-Space-VR-systeem bij negen weken zwangerschapsduur. In donkerblauw is het volume van de hersenventrikel gesegmenteerd. De groene lijnen geven de totale diameter van het cerebellum en van de afzonderlijke hemisferen weer.



Figuur 4. Embryo bij negen weken zwangerschapsduur. De hersenventrikels zijn automatisch gesegmenteerd in donkerblauw, en het volume is berekend. Door de grijswaarden van het embryo zo aan te passen (transparantie), wordt een uniek beeld verkregen waarbij de verhouding van de ventrikels ten opzichte van het embryo gemakkelijk kan worden bestudeerd.

Tenslotte hebben wij ook een casus beschreven waarin er sprake was van een embryonale groei- en ontwikkelingsachterstand in het kader van een mozaïektrisomie-16, gediagnosticeerd met behulp van VR-technologie.³⁶

Embryonale groei – volumemetingen

Met behulp van de VR-technieken kunnen volumes semi-automatisch gesegmenteerd worden door gebruik te maken van grijswaardeverschillen. De volumes van het embryo (figuur 1), dooierzak, vruchtzak, placenta en de hersenventrikels (figuur 4) zijn met behulp van deze applicatie gemeten. Intra- en interonderzoekerreproduceerbaarheid van de metingen was excellent.³⁷⁻³⁸

Deze methode maakt het dan ook mogelijk om unieke informatie over het embryo te verkrijgen door gebruik te maken van alle drie de dimensies. De informatie kan gebruikt worden in de differentiatie tussen normale en abnormale groei en ontwikkeling. Embryonale volumes, gemeten in casussen met een aneuploidie (trisomie-13, -18, -21, monosomie-X), resulteerden in embryo's met een afwijkend volume.³⁵ In dezelfde casussen vielen de CRL-metingen binnen de normale *range* (behalve voor trisomie-18). Metingen van het embryonaal volume kunnen dan ook al vroeg in het eerste trimester van toegevoegde waarde zijn voor de detectie van abnormale groei.

Periconceptieperiode

In het laatste decennium is duidelijk geworden dat in de periconceptieperiode het embryo zeer gevoelig is en beïnvloed kan worden door omgevingsfactoren en interacties. Dit kan leiden tot persisterende veranderingen van het humane epigenoom en is van invloed op intra-uteriene programming van groei en ontwikkeling met consequenties voor de gezondheid van het ongeboren kind tot op latere leeftijd.⁴⁰⁻⁴⁴

Het is aangetoond dat periconceptueel maternaal folium-

zuur gebruik en leeftijd beide geassocieerd zijn met een grotere embryonale CRL.^{1,39} Eerder is al aangetoond dat moeders met een Afrikaanse achtergrond en moeders met een hoog calorisch eetpatroon in het eerste trimester van de zwangerschap, zwanger zijn van grotere embryo's. Hier tegenover staat dat het embryo relatief kleiner is, als de moeders roken, een hoge bloeddruk hebben of alcohol gebruiken.^{29,45,46} In de studies waarbij gebruik werd gemaakt van VR-technieken, was de groei bij IVF- of ICSI-zwangerschappen niet anders dan bij spontane zwangerschappen.⁴⁷ Wel is aangetoond dat embryonale groei en ontwikkeling gerelateerd zijn aan het geboortegewicht.¹

Congenitale afwijkingen

Complexe congenitale afwijkingen kunnen met behulp van de 3D-VR-technieken beter worden gevisualiseerd.⁴⁸ In het Erasmus MC is onderzoek naar de detectie van neuraalbuisdefecten en ledemaatafwijkingen tussen zeven en elf weken zwangerschapsduur bij patiënten met een verhoogd risico op deze afwijkingen een speerpunt.⁴⁹⁻⁵¹ Dit onderzoek wordt binnenkort uitgebreid, waarbij alle hoogrisicopatiënten in aanmerking komen voor een structureel echoscopisch onderzoek in het eerste trimester. Voor dit doel zijn inmiddels referentiecurven opgesteld voor verschillende metingen die in het brein en de ledematen kunnen worden uitgevoerd (onder andere cerebellum, diencefalon, mesencefalon).^{22,31,33} Het is reeds aangetoond dat verschillende typen neuraalbuisdefecten vroeg in de zwangerschap kunnen worden gedetecteerd; de toegevoegde waarde van VR-technieken zal in toekomstige studies moeten worden bestudeerd.^{50,52}

Eerstetrimester-2D- en 3D-VR echoscopische technieken maken het mogelijk om het TAR (thrombocytopenia-absent radius)-syndroom al vroeg in de zwangerschap te detecteren. 3D-VR-technieken faciliteren en versnellen hierbij de vaststelling van de diagnose.⁴⁹ De detectiemogelijkheden van 2D-, 3D- en 3D-VR-eerstetrimester-echoscopie is onderzocht in een studie waarin 26 abnormale zwangerschappen waren geïnccludeerd. Skelet- en/of ledemaatafwijkingen werden vaker correct gediagnosticeerd als VR-technieken werden gebruikt. De detectiegraad was verder vergelijkbaar bij alle gebruikte technieken.⁴⁸ Tevens zijn dezelfde technieken vergeleken bij de detectie en bestudering van Siamese tweelingzwangerschappen (N=3). Met behulp van 3D-VR werden bepaalde structuren gevisualiseerd, die eerder niet gezien waren bij standaard-2D-echoscopie.⁵²

Desktop-VR-systeem

Momenteel zijn er twee VR-systemen beschikbaar: de Barco-I-Space en het recenter ontwikkelde desktop-VR-systeem. De Barco-I-Space is een ruimte van ruim twee bij twee meter, waar datasets in 3D worden geprojecteerd op de vloer en de drie muren door acht projectoren (figuur 1). Het 'hologram' wordt gecreëerd door een speciaal ontwikkeld softwareprogramma, genaamd V-Scope. De I-Space wordt door verschillende afdelingen gebruikt in het kader van wetenschappelijk onderzoek, maar ook voor klinische doeleinden. De relatief hoge kosten (ongeveer €500.000) en de noodzaak tot inrichting van een speciale kamer zijn obstakels op de weg naar

Tabel 1. Een overzicht van de visualisatiemogelijkheden en metingen (biometrie, volumetrie) verricht met behulp van virtuele realiteit. Indien mogelijk is tevens het bereik van de zwangerschapsduur waarbij is gemeten, weergegeven.

	Bereik duur (wkn) zwangerschap	Bereik gemeten maten	Referenties
3D-VR-Techniek			
V-Scope-software			Koning et al. 2009 [6]
3D-VR-desktopsysteem			Baken et al. 2014 [7]
Lengtemetingen			Verwoerd-Dikkeboom et al. 2008 [54]
Volumemetingen			Rousian et al. 2009 [37]
Lengtemetingen			
Crown-Rump Length (CRL)	6 ⁰ - 12 ⁶	2,50 tot 79,00 mm	Rousian et al. 2013 [22]
Biparietal Diameter (BPD)	7 ⁴ - 13 ⁶	4,99 tot 30,11 mm	Verwoerd-Dikkeboom et al. 2010 [30]
Head Circumference (HC)	7 ⁴ - 13 ⁶	22,21 tot 102,78 mm	Verwoerd-Dikkeboom et al. 2010 [30]
Abdominal Circumference (AC)	7 ⁴ - 13 ⁶	15,72 tot 76,98 mm	Verwoerd-Dikkeboom et al. 2010 [30]
Umbilical Cord (UC)	7 ⁴ - 13 ⁶	4,77 tot 107,28 mm	Rousian et al. 2011 [34]
Ductus Vitellinus (DV)	6 ⁴ - 11 ⁴	3,06 tot 33,14 mm	Rousian et al. 2011 [34]
Schouderbreedte	6 ⁴ - 13 ⁶	2,09 tot 29,43 mm	Verwoerd-Dikkeboom et al. 2010 [30]
Elleboogbreedte	7 ⁴ - 13 ⁶	6,54 tot 40,59 mm	Verwoerd-Dikkeboom et al. 2010 [30]
Heupbreedte	6 ⁴ - 13 ⁶	1,64 tot 18,82 mm	Verwoerd-Dikkeboom et al. 2010 [30]
Kniebreedte	7 ⁴ - 13 ⁶	5,49 tot 23,14 mm	Verwoerd-Dikkeboom et al. 2010 [30]
Handbreedte	9 ⁰ - 12 ⁶	2,09 tot 8,13 mm	Baken et al. 2014 [32]
Handlengte	9 ⁰ - 12 ⁶	2,55 tot 12,29 mm	Baken et al. 2014 [32]
Polsbreedte	9 ⁰ - 12 ⁶	1,53 tot 4,24 mm	Baken et al. 2014 [32]
Armlengte	7 ⁴ - 13 ⁶	3,28 tot 54,95 mm	Verwoerd-Dikkeboom et al. 2010 [30]
Cerebellum	7 ⁰ - 12 ⁶	2,20 tot 13,90 mm	Rousian et al. 2013 [33]
Dien-, Telen- en Mesencephalon	7 ¹ - 12 ⁶		Gijtenbeek et al. 2014 [31]
Volume metingen			
Dooierzak (YSV)	5 ⁵ - 12 ⁶	33 tot 160 mm ³	Rousian et al. 2010 [38]
Vruchtzak (GSV)	5 ⁵ - 12 ⁶	434 tot 81.491 mm ³	Rousian et al. 2011 [56]
Embryo (EV)	6 ⁰ - 12 ⁶	14 tot 29.877 mm ³	Rousian et al. 2010 [38]
Hersenventrikels	7 ³ - 10 ⁶	10 tot 226 mm ³	Rousian et al. 2013 [22]
Placental Bed Vasc. (PBVV)	12 ⁰ - 12 ⁶	1.460 tot 76.790 mm ³	Reus et al. 2014 [16]
Morphologie			
Carnegie Stages	6 ⁰ - 10 ¹		Verschillende studies [21,22]
Placentaire angiogenese	5 ⁵ - 12 ³		Van Oppenraaij et al. 2009 [14]
Congenitale afwijkingen			
Abnormale ontwikkeling 2D vs. VR	8 ² - 13 ⁵		Baken et al. 2014 [48]
Siamese tweeling	10 ⁶ - 13 ¹		Baken et al. 2013 [52]
Trombocytopenia Absent Radius Syndroom	9 ¹ - 11 ¹		Baken et al. 2014 [49]
Neuralebuisdefect	7 ⁵ - 9 ⁵		Baken et al. 2014 [50]
Aneuploidie, CRL and EV	11 ² - 14 ⁴		Baken et al. 2013 [35]
Aneuploidie, hand en pols	9 ⁰ - 13 ²		Baken et al. 2014 [32]
Mozaiek trisomie 16	7 ¹ - 12 ⁰		Verwoerd-Dikkeboom et al. 2008 [36]
Placenta vascularisatie	5 ⁰ - 12 ⁶		Verschillende studies [14,16]
Klinische karakteristieken			
CRL- maternale karakteristieken	6 ⁰ - 12 ⁶		Verschillende studies [1,60]
CRL- geboortegewicht	6 ⁰ - 12 ⁶		Van Uitert et al. 2013 [62]
CRL - IVF/ICSI	6 ⁰ - 12 ⁶		Eindhoven et al. 2014 [47]
CRL/EV - biomarkers	6 ⁰ - 13 ⁰		Verschillende studies [39,58]
CRL/EV - congenitale afwijkingen	7 ⁵ - 14 ⁵		Baken et al. 2017 [51,55]
CRL/EV - voeding	6 ⁰ - 13 ⁰		Parisi et al. 2017 [57]
PBVV - IVF/ICSI	10 en 12		Rifouna et al. 2014 [18]
Carnegie stages - biomarkers	6 ⁰ - 10 ²		Parisi et al. 2017 [59]
Hoofd volume - maternale karakteristieken	9 ⁰ - 12 ⁶		Koning et al. 2016 [61]

wijdverspreide implementatie in een klinische setting. Dit is dan ook de reden dat een desktop VR-systeem is ontwikkeld (figuur 2). Dit systeem maakt, door gebruik te maken van hetzelfde softwareprogramma als de I-Space, accurate lengte- en volumemetingen mogelijk voor een fractie van de kosten (ongeveer €12.000).^{6,7} Op de afdeling Verloskunde en Vrouwenziekten is zo'n desktop-VR-systeem beschikbaar, dat wordt gebruikt in het kader van klinisch onderzoek en voor zorgdoeleinden. Hierdoor kunnen niet alleen onderzoekers en artsen profiteren van de voordelen van de 3D-VR-techniek, maar kunnen ook patiënten hun zwangerschap in VR bekijken, wat essentieel zou kunnen zijn voor een beter begrip in geval van bijvoorbeeld een congenitale afwijking.

Embryonale gezondheid en de toekomst

Studies uitgevoerd in het laatste decennium laten zien dat embryonale groei beïnvloed wordt door preconceptionele en postconceptionele constitutionele en omgevingsfactoren van de moeder (en mogelijk ook de vader). Dit heeft geleid tot de

introdactie van een nieuw thema binnen maternale en neonatale zorg; namelijk *embryonale gezondheid*.⁵³ Dit benadrukt nogmaals het belang van de implementatie van preconceptionele zorg, met als doel het detecteren van risicofactoren en het zo kunnen optimaliseren van de intra-uteriene omgeving voor het embryo en de foetus.

Referenties

Zie voor de volledige lijst van referenties de pdf op www.ntog.nl.

Dit artikel is grotendeels gebaseerd op:

Rousian M, Koster M, Mulders A, Koning AHJ, Steegers-Theunissen RPM, Steegers EAP. *Virtual Reality imaging techniques in the study of embryonic and early placental health*. Placenta 2018; in press

Rousian M, Exalto N, Koning AHJ, Steegers EAP. *Three-Dimensional Virtual Reality in Early Pregnancy*. In: Farquharson and Stephenson, editors. Early pregnancy; 2nd edition. Cambridge University Press, 2017: pagina's 208-219

Steegers EAP, Rousian M, Exalto N, Koning AHJ, Steegers-Theunissen RPM. *Embryonic and early placental health; the use of Three-Dimensional Virtual Reality*. In: Proceedings 21e Nederlands-Vlaams Doelencongres Infertiliteit, Gynaecologie en Obstetrie 2017: pagina's 553-559

Samenvatting

Abnormale embryonale en placentaire groei en ontwikkeling zijn van invloed op het zwangerschapsverloop, de gezondheid van de pasgeborene en zelfs op de gezondheid van het kind en de volwassene. De ontwikkeling van technieken binnen de echoscopie, zoals de transvaginale probe en driedimensionale (3D) echoscopie, hebben geleid tot meer gedetailleerde visualisatie de jonge zwangerschap. Door het niet optimaal kunnen weergeven van de derde dimensie, omdat de echte diepteperceptie ontbreekt, wordt de derde dimensie niet ten volle benut. De introductie van virtuele realiteit (VR) techniek biedt mogelijkheden om onze kennis op het gebied van embryonale groei en ontwikkeling op een zeer gedetailleerde manier te verbeteren. Naast optimalisering van de visualisatie, biedt VR verschillende functies om de lengte van embryonale structuren in detail te meten door gebruik te maken van "traditionele" en innovatieve biometrische meettechnieken. Complexe structuren, zoals het cerebellum, de navelstreng en de ledematen, kunnen nu betrouwbaar en accuraat worden gemeten. Omdat volumes semiautomatisch kunnen worden berekend, kan het volume van structuren zoals het embryo, dooierzak, vruchtzak, placenta en de hersenventrikels ook worden gemeten. Referentie curven zijn geconstrueerd voor de detectie van vroege abnormale embryonale groei en ontwikkeling. De technische ontwikkeling van een desktop 3D-VR-systeem maakt de inzetbaarheid voor klinische research en diagnostiek in de dagelijkse praktijk mogelijk. Optimale bestudering van embryonale groei en ontwikkeling wordt in de evaluatie van embryonale gezondheid steeds belangrijker.

Trefwoorden

Virtuele realiteit; driedimensionale echoscopie; jonge zwangerschap; embryo

Summary

Abnormal embryonic and placental growth and development have an impact on the health of the fetus, newborn, child and even the adult. The development of ultrasonographic techniques, like transvaginal- and three-dimensional (3D) ultrasound, offered more detailed visualization in early pregnancy. However, the third dimension cannot be used to its fullest since real depth perception is lacking. The introduction of virtual reality (VR) techniques offered opportunities to improve our knowledge on embryonic growth and development, in an utmost detailed way. Besides the improved visualization, VR offers different functions to measure the length of embryonic structures in detail, using 'traditional' and innovative biometric measurement techniques. Complex structures, like the cerebellum, umbilical cord and the length of the limbs, can now be measured in a reliable and accurate way. Since volumes can be measured semi-automatically, the volume of different structures like the embryo, yolk sac, gestational sac, placenta and brain cavities have been measured as well. Reference charts have been constructed for detection of early abnormal embryonic growth and development. The technical development of a desktop 3D-VR system makes the technique available for clinical research and daily practice. Optimal study of embryonic growth and development is becoming more and more important embryonic health evaluation.

Contact

dr. M. Rousian
m.rousian@erasmusmc.nl

Verklaring van belangenverstrengeling

Auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling.

Referenties

1. Van Uiter EM, van der Elst-Otte N, Wilbers J, Exalto N, Willemsen S, Eilers P, Koning AH, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. *Periconception maternal characteristics and embryonic growth trajectories: The Rotterdam predict study*. Hum Reprod 2013;28:1753-61
2. Jaddoe VW, de Jonge LL, Hofman A, Franco OH, Steegers EA, Gaillard R. *First trimester fetal growth restriction and cardiovascular risk factors in school age children: population based cohort study*. BMJ 2014;348:doi:10.1136
3. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. *Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease*. N Engl J Med 2008;359:61-73
4. Blaas HG, Taipale P, Torp H, Eik-Nes SH. *Three-dimensional ultrasound volume calculations of human embryos and young fetuses: a study on the volumetry of compound structures and its reproducibility*. Ultrasound Obstet Gynecol 2006;27:640-6
5. Blaas HG, Eik-Nes SH. *Sonoembryology and early prenatal diagnosis of neural anomalies*. Prenat Diagn 2009;29:312-25
6. Koning AH, Rousian M, Verwoerd-Dikkeboom CM, Goedknecht L, Steegers EA, van der Spek PJ. *V-scope: design and implementation of an immersive and desktop virtual reality volume visualization system*. Stud Health Technol Inform 2009;142:136-8
7. Baken L, van Gruting IM, Steegers EA, van der Spek PJ, Exalto N, Koning AH. *Design and validation of a 3D virtual reality desktop system for sonographic length and volume measurements in early pregnancy evaluation*. J Clin Ultrasound 2015;43:164-70
8. Exalto N. *Early Human nutrition*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995;61:3-6
9. Jauniaux E, Cindrova-Davies T, Johns J, Dunster C, Hempstock J, Kelly FJ, Burton GJ. *Distribution and Transfer Pathways of Antioxidant Molecules inside the First Trimester Human Gestational Sac*. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1452-8
10. Burton GJ, Jauniaux E, Charnock-Jones DS. *Human Early Placental Development: Potential Roles of the Endometrial Glands*. Placenta 2007;21:S64-9
11. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao Y-P, Skepper JN, Burton GJ. *Onset of placental blood flow and trophoblastic oxidative stress: a possible factor in human early pregnancy failure*. Am J Pathol 2000;157:2111-22
12. Jauniaux E, Gulbis B, Burton GJ. *The human first trimester gestational sac limits rather than facilitates oxygen transfer to the fetus--a review*. Placenta. 2003;24: Suppl A:S86-93
13. Burton GJ, Watson AL, Hempstock J, Skepper JN, Jauniaux E. *Uterine glands provide histiotrophic nutrition for the human fetus during the first trimester of pregnancy*. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:2954-9
14. Van Oppenraaij RH, Koning A, Lisman BA, van den Hoff MJ, van der Spek PJ, Steegers EA, Exalto N. *Vasculogenesis and angiogenesis in the human placenta: an innovative 3 dimensional study using an immersive Virtual Reality system*. Placenta 2009;30:220-2
15. Reus AD, El-Harbach H, Rousian M, Willemsen SP, Steegers-Theunissen RP, Steegers EA, Exalto N. *Early first trimester trophoblast volume in pregnancies that result in live birth or miscarriage*. Ultrasound Obstet Gynecol 2013;42:577-84
16. Reus AD, Klop-van der Aa J, Rifouna MS, Koning AH, Exalto N, van der Spek PJ, Steegers EA. *Early pregnancy placental bed and fetal vascular volume measurements using 3D virtual reality*. Ultrasound in Medicine and Biology 2014;40:1796-1803
17. Van Oppenraaij RH, Koning AH, van den Hoff MJ, van der Spek PJ, Steegers EA, Exalto N. *The effect of smoking on early chorionic villous vascularisation*. Placenta 2012;33:645-51
18. Rifouna MS, Reus AD, Koning AH, van der Spek PJ, Exalto N, Steegers EA, Laven JS. *First trimester trophoblast and placental bed vascular volume measurement in IVF of IVF/ICSI pregnancies*. Hum Reprod 2014;29:2644-9
19. O'Rahilly R, Müller F. *Human Embryology and Teratology*. 2001; ed 3. New York, Wiley-Liss
20. O'Rahilly R, Müller F. *Developmental Stages in Human Embryos: Revised and New Measurements*. Cell Tissue Organs 2010;292:73-84
21. Verwoerd-Dikkeboom CM, Koning AH, van der Spek PJ, Exalto N, Steegers EA. *Embryonic staging using a 3D virtual reality system*. Hum Reprod 2008;23:1479-84
22. Rousian M, Hop WC, Koning AH, van der Spek PJ, Exalto N, Steegers EA. *First trimester brain ventricle fluid and embryonic volumes measured by three-dimensional ultrasound with the use of I-Space virtual reality*. Hum Reprod 2013;28:1181-9
23. Lopes FL, Desmarais JA, Murphy BD. *Embryonic diapause and its regulation*. Reproduction 2004;128:669-78
24. Bottomley C, Bourne T. *Dating and growth in the first trimester*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009;23:439-52
25. Smith GC, Smith MF, McNay MB, Fleming JE. *First-trimester growth and the risk of low birth weight*. N Engl J Med 1998;339:1817-22
26. Bukowski R, Smith GC, Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME; FASTER Research Consortium. *Fetal growth in early pregnancy and risk of delivering low birth weight infant: prospective cohort study*. BMJ 2007;334:836
27. Bukowski R, Uchida T, Smith GC, Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME; First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. *Individualized norms of optimal fetal growth: fetal growth potential*. Obstet Gynecol 2008;111:1065-76
28. Oppenraaij RHF van, Jauniaux E, Christiansen OB, Horcajadas JA, farquharson RG, Exalto N. *Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy complications: a review*. Human Reprod Update 2009;15:409-21
29. Mook-Kanamori DO, Steegers EA, Eilers PH, Raat H, Hofman A, Jaddoe VW. *Risk factors and outcomes associated with first-trimester fetal growth restriction*. JAMA 2010;6:527-34
30. Verwoerd-Dikkeboom CM, Koning AH, Hop WC, van der Spek PJ, Exalto N, Steegers EA. *Innovative virtual reality measurements for embryonic growth and development*. Hum Reprod 2010;25:1404-10
31. Gijtenbeek M, Bogers H, Groenenberg IA, Exalto N, Willemsen SP, Steegers EA, Eilers PH, Steegers-Theunissen RP. *First trimester size charts of embryonic brain structures*. Hum Reprod 2014;29:201-7
32. Baken L, Benoit B, Koning AH, Willemsen SP, van der Spek PJ, Steegers-Theunissen RP, Steegers EA, Exalto N. *First-trimester hand measurements in euploid and aneuploidy human fetuses using virtual reality*. Prenatal Diagnosis 2014;34:1-9
33. Rousian M, Groenenberg IA, Hop WC, Koning AH, van der Spek PJ, Exalto N, Steegers EA. *Human embryonic growth and development of the cerebellum using 3-dimensional ultrasound and virtual reality*. Reprod Sci 2013;20:899-908
34. Rousian M, Verwoerd-Dikkeboom CM, Koning AH, Hop WC, van der Spek PJ, Steegers EA, Exalto N. *First trimester umbilical and vitelline duct measurements using virtual reality*. Early Hum Dev 2011;87:77-82
35. Baken L, van Heesch PN, Wildschut HI, Koning AH, van der Spek PJ, Steegers EA, Exalto N. *First-trimester crown-rump length and embryonic volume of aneuploidy fetuses measured in virtual reality*. Ultrasound Obstet Gynecol 2013;41:521-5
36. Verwoerd Dikkeboom CM, van Heesch PN, Koning AH, Galjaard RJ, Exalto N, Steegers EA. *Embryonic delay in growth and development related to confined placenta triomf 16 mosaicism, diagnosed by I-Space Virtual reality*. Fertil Steril 2008;90:2017.e19-22.
37. Rousian M, Verwoerd-Dikkeboom CM, Koning AH, Hop WC, van der Spek PJ, Exalto N, Steegers EA. *Early pregnancy volume measurements: validation of ultrasound techniques and new perspectives*. BJOG 2009;116:278-85
38. Rousian M, Koning AH, van Oppenraaij RH, Hop WC, Verwoerd-Dikkeboom CM, van der Spek PJ, Exalto N, Steegers EA. *An innovative virtual reality technique for automated human embryonic volume*

- measurements. *Human Reprod* 2010;25:2210-6
39. van Uiter EM, van Ginkel S, Willemsen S, Lindemans J, Koning AH, Eilers P, Exalto N, Laven J, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. *An optimal periconception maternal folate status for embryonic size: The Rotterdam predict study*. *BJOG* 2014;121:821-9
40. Anway MD, Skinner MK. *Epigenetic programming of the germ line: effects of endocrine disruptors on the development of transgenerational disease*. *Reprod Biomed Online* 2008;16:23-5
41. Price TM, Murphy SK, Younglai EV. *Perspectives: the possible influence of assisted reproductive technologies on transgenerational reproductive effects of environmental endocrine disruptors*. *Toxicol Sci*. 2007;96:218-26
42. Hanson MA, Gluckman PD. *Developmental origins of health and disease: new insights*. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102:90-3
43. Heijmans BT, Tobi EW, Lumey LH, Slagboom PE. *The epigenome Archive of the prenatal environment*. *Epigenetics* 2009;4:526-31
44. Breton CV, Byun HM, Wenten M, Pan F, Yang A, Gilliland FD. *Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation*. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:462-7
45. Bottomley C, Daemen A, Mukri F, Papageorgiou AT, Kirk E, Pexsters A, de Moor B, Timmerman D, Bourne T. *Assessing first trimester growth: the influence of ethnic background and maternal age*. *Hum Reprod* 2009;24:284-90
46. Bouwland-Both MI, Steegers-Theunissen RP, Vujkovic M, Lesaffre EM, Mook-Kanamori DO, Hofman A, Lindemans J, Russcher H, Jaddoe VW, Steegers EA. *A periconceptional energy-rich dietary pattern is associated with early fetal growth: the Generation R study*. *BJOG* 2013;120:435-45
47. Eindhoven SC, van Uiter EM, Laven JS, Willemsen SP, Koning AH, Eilers PH, Exalto N, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. *The influence of IVF/ICSI treatment on human embryonic growth trajectories*. *Hum Reprod* 2014;29:2628-36
48. Baken L, Rousian M, Koning AH, Bonsel GJ, Eggink AJ, Cornette JM, Schoonderwaldt EM, Husen-Ebbing M, Teunissen KK, van der Spek PJ, Steegers EA, Exalto N. *First trimester detection of surface abnormalities: a comparison of 2 and 3 dimensional ultrasound and 3 dimensional virtual reality ultrasound*. *Reprod Sciences* 2014;21:993-9
49. Baken L, Groenenberg IA, Hoogeboom AJ, Koning AH, Exalto N. *First-trimester diagnosis of thrombocytopenia-absent syndrome using virtual reality*. *Clinical Dysmorphology* 2014;23:71-3
50. Baken L, Exalto N, Benoit B, van der Spek PJ, Steegers EA, Groenenberg IA. *Differentiation of early first-trimester cranial tube defects*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:711-4
51. Baken L, Benoit B, Koning AH, van der Spek PJ, Steegers EAP, Exalto N. *First-trimester crown-rump length and embryonic volume of fetuses with structural congenital abnormalities measured in virtual reality: an observational study*. *Biomed Res Int*. 2017;doi:10.1155
52. Baken L, Rousian M, Kompanje EJ, Koning AH, van der Spek PJ, Steegers EA, Exalto N. *Diagnostic techniques and criteria for first-trimester conjoined twin documentation: a review of the literature illustrated by three recent cases*. *Obstetrical and gynaecological survey* 2013;11:743-52
53. Steegers EA. *Embryonic health and preconception care: importance for current and future generations*. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014;158:A7373
54. Verwoerd-Dikkeboom CM, Koning AH, Hop WC, Rousian M, van der Spek PJ, Exalto N, Steegers EA. *Reliability of three-dimensional sonographic measurements in early pregnancy using virtual reality*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:910-6
55. Baken L, Koning AH, Birnie E, van der Spek PJ, Steegers-Theunissen RP, Exalto N, Steegers EA. *Crown-rump length and embryonic volume in miscarriages measured in virtual reality*. Submitted.
56. Rousian M, Koning AH, Hop WC, van der Spek PJ, Exalto N, Steegers EA. *Gestational sac fluid volume measurements in virtual reality*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:524-9
57. Parisi F, Rousian M, Huijgen NA, Koning AH, Willemsen SP, de Vries JH, Cetin I, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. *Periconceptional maternal 'high fish and olive oil, low meat' dietary pattern is associated with increased embryonic growth: The Rotterdam Periconceptional Cohort (Predict Study)*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;doi: 10.10032
58. Parisi F, Rousian M, Koning AH, Willemsen SP, Cetin I, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. *Periconceptional maternal one-carbon biomarkers of one-carbon metabolism and embryonic growth trajectories: the Rotterdam Periconceptional Cohort (Predict Study)*. *Fertil Steril* 2017;107:691-8
59. Parisi F, Rousian M, Koning AH, Willemsen SP, Cetin I, Steegers-Theunissen RP. *Periconceptional maternal one-carbon biomarkers are associated with embryonic development according to the Carnegie stages*. *Hum Reprod* 2017;32:523-30
60. Wijnands KP, van Uiter EM, Roeters van Lennep JE, Koning AH, Mulders AG, Laven JS, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. *The periconception maternal cardiovascular risk profile influences human embryonic growth trajectories in IVF/ICSI pregnancies*. *Human Reprod* 2016;31:1173-81
61. Koning IV, Baken L, Groenenberg IA, Husen SC, Dudink J, Willemsen SP, Gijtenbeek M, Koning AH, Reiss IK, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. *Growth trajectories of the human embryonic head and periconceptional maternal conditions*. *Hum Reprod* 2016;31:968-76
62. Van Uiter EM, Exalto N, Burton GJ, Willemsen SP, Koning AH, Eilers PH, Laven JS, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. *Human embryonic growth trajectories and associations with fetal growth and birthweight*. *Hum Reprod*. 2013;28:1753-61

Pregnancy and the newborn, what happened?

Het zikavirus op Curaçao

drs. M.J.E. van den Akker *anios gynaecologie/verloskunde HagaZiekenhuis*

drs. M.M. van Andel *semi-arts cardiologie OLVG*

drs. H. Holtsema *gynaecoloog, coördinerend medisch-hoofd gynaecologie en verloskunde, St. Elisabeth Hospital, Curaçao*

drs. D.J. van Zuidam *kinderarts, RKZ, Beverwijk, destijds Chef-de-Clinique Kinderafdeling St. Elisabeth Hospital, Curaçao*

dr. B. Martina *viroloog, Erasmus MC, Rotterdam en Artemis One Health, Delft*

drs. I. Gerstenbluth *epidemioloog, hoofd epidemiologie & onderzoek, Ministerie van Gezondheid, Milieu en Natuur Curaçao*

Het zikavirus heeft in de afgelopen jaren naam gemaakt in verschillende landen, waaronder ook Curaçao. Er is veel onduidelijkheid over de ziekte, maar de gevolgen, voornamelijk tijdens de zwangerschap en vlak na de geboorte, zijn mogelijk groot. Wat hebben we op Curaçao gezien?

Geschiedenis

Sinds mei 2015 heeft het zikavirus (ZIKV) zich verspreid over verscheidene landen in Zuid-en Midden-Amerika. 48 landen en regio's binnen dit gebied hebben *vector-borne* overdracht (transmissie door tussenkomst van een insect) van ZIKV bevestigd. Bovendien hebben vijf landen seksuele overdracht van ZIKV gerapporteerd. ZIKV is een enkelstrengs-RNA-virus uit de familie van de *flaviviridae*. Andere leden van hetzelfde geslacht zijn het denguevirus en het gelekoortsvirus. Al deze virussen worden over het algemeen overgedragen door (vrouwelijke) geleedpotige muggen.

Besmetting met ZIKV heeft meestal een onschuldig beloop, waarbij de symptomen twee tot zeven dagen aanhouden. In 80% van de gevallen is ZIKV asymptomatisch.¹ Wanneer deze wel symptomatisch zijn, zijn veel voorkomende symptomen onder andere een maculo-papuleuze *rash*, koorts, gewrichtsklachten en conjunctivitis.² ZIKV wordt tevens geassocieerd met een reeks van neuro-immunologische aandoeningen, waaronder Guillain-Barré, meningo-encefalitis en myelitis.¹

In november 2015 is duidelijk geworden dat besmetting met ZIKV bij zwangeren ernstige afwijkingen bij de pasgeborene kan veroorzaken door placentaire transmissie. De meest genoemde en gevreesde congenitale afwijking is microcefalie. In Brazilië werden voor 2015 jaarlijks minder dan tweehonderd gevallen van microcefalie gedocumenteerd. Na introductie van het ZIKV is dit getal opgelopen tot documentatie van jaarlijks meer dan vierduizend gevallen van verdenking op microcefalie (twintig maal zo veel). Hoewel hier sprake kan zijn van over-documentatie en een enkele verkeerd gestelde diagnose, laat dit toch een duidelijk toename zien.¹

Het congenitaal zikasyndroom is een onlangs erkend patroon van aangeboren afwijkingen die in verband zijn gebracht met

ZIKV-infectie tijdens de zwangerschap. Dit syndroom omvat microcefalie, intracraniale verkalkingen of andere hersenafwijkingen, met mogelijk oogafwijkingen.³ Dit syndroom is gedocumenteerd in 22 landen en gebieden, met een totaal van meer dan 2300 bevestigde gevallen.¹

In een *review* van Eppes *et al.* wordt besproken dat het onzeker is of ZIKV-infectie gedurende het eerste trimester van de zwangerschap een hoger risico vormt voor het ontwikkelen van congenitaal zikasyndroom of microcefalie bij de foetus/pasgeborene. Er is wel bewijs geleverd dat infectie in elk trimester een risico kan vormen. Concluderend is er nog geen trimester bekend waarbij het risico op het congenitaal zikasyndroom afwezig is wanneer ZIKV doorgemaakt wordt.⁴

Er is in de recente literatuur veel te doen over de richtlijnen voor testen op het ZIKV bij zwangeren, tevens over het testen, de behandeling en de *follow-up* bij pasgeborenen met bewezen of verdenking op congenitaal zikasyndroom. Hier wordt aan gedacht wanneer moeder tijdens de zwangerschap een bewezen ZIKV-infectie heeft doorgemaakt, danwel een klinisch beeld, suggestief voor infectie heeft getoond. Ondanks de ontwikkelingen is er nog veel onbekend. Curaçao valt binnen het endemische gebied waar ZIKV actief is. Met dit onderzoek is getracht de prevalentie van het congenitaal zikasyndroom op Curaçao te bepalen, tevens aanbevelingen te doen rondom het beleid met betrekking tot ZIKV bij zwangere vrouwen en pasgeborenen.

Diagnostiek

ZIKV kan bevestigd worden door een positieve *real-time reverse transcriptie-polymerasekettingreactietest* (RRT-PCR). RRT-PCR is een methode om DNA te vermenigvuldigen om daarna het DNA af te kunnen lezen. Deze test is alleen toepasbaar zolang het DNA van het betrokken virus zich in het bloed bevindt. Vanwege de afname van viremie in de loop van de tijd (advies: testen binnen twee weken) en de mogelijk onduidelijke start van de ziekte, sluit een negatieve RRT-PCR een doorgemaakte infectie niet uit. In deze gevallen kan een immunoglobuline (Ig)M-antilichaamtest ZIKV aantonen. Echter, bij IgM-antilichamen kan er een kruisreactie plaatsvinden met andere flavivirussen, wat ertoe kan leiden dat de uitslag moeilijk te interpreteren is. Om het doormaken van ZIKV-infectie te bewijzen heb je een positieve

RRT-PCR voor ZIKV nodig, met tevens een positieve IgM voor ZIKV. Er kan een plaque-reduction-neutralization test (PRNT) gebruikt worden om de neutraliserende antilichamen titer voor zikavirus of een flavivirus te bepalen. Neutraliserende antilichamen voor ZIKV ontstaan na het ontstaan van IgM-antilichamen. Deze antilichamen bestaan voornamelijk uit IgG-antilichamen. Een PRNT kan identificeren welk virus verantwoordelijk is geweest voor de infectie. PCR uitvoeren op vruchtwater na amniocentese heeft beperkte waarde aangezien de sensitiviteit, specificiteit en de negatief- en positiefvoorspellende waarde van dit onderzoek niet bekend zijn.^{3,5}

Net als bij tests van een zwangere door middel van RRT-PCR kan een positieve test bij pasgeborenen ZIKV aantonen, maar een negatieve test kan een infectie niet uitsluiten. Bij pasgeborenen kan de detectie van IgM eveneens fout-positieve resultaten geven. Het is daarom van belang om beide tests uit te voeren om de diagnose congenitaal zikasyndroom te bevestigen. Een negatieve RRT-PCR en een positieve IgM moeten gezien worden als aannemelijk voor congenitaal ZIKV. De RRT-PCR bij pasgeborenen dient uitgevoerd te worden op serum en urine. Het bepalen van IgG is onbetrouwbaar, omdat IgG van de zwangere de placenta passeert.³

ZIKV bij de zwangere kan eveneens bewezen worden door een RRT-PCR-test van de placenta uit te voeren. Een positieve RRT-PCR van de placenta kan ZIKV bij moeder bevestigen, maar kan geen onderscheid maken tussen infectie bij de zwangere dan wel een congenitale infectie. Bij een positieve RRT-PCR van de placenta kan er geen uitspraak gedaan worden over de periode waarin de zwangere ZIKV heeft doorgemaakt.³

De prenatale diagnostiek voor microcefalie en/of foetale hersenschade, veroorzaakt door infectieuze agentia, berust op echografie en MRI. Een combinatie van deze technieken kan het beste pathologische veranderingen weergeven, waaronder microcefalie, ventriculomegalie, corticale malformatie, porencephalische cysten, cerebellaire atrofie en calcificaties.⁷

Bij alle pasgeborenen met een mogelijk aangeboren ZIKV-infectie dient als eerste *screening* een echo-cerebrum verricht te worden. Bij eventueel vastgestelde afwijkingen kan extra beeldvorming verricht worden, in de vorm van een CT-scan of MRI. CT heeft de hoogste sensitiviteit voor de detectie van intracraniale calcificaties. MRI is sensitiever

voor het karakteriseren van de structurele hersenaandoeningen.⁸

Bij de pasgeborene moet er naast beeldvorming, zowel fysisch als neurologisch onderzoek plaatsvinden. Tevens moet er een standaardgehoortest gedaan worden bij pasgeborenen waarvan de moeder ZIKV-positief getest is.

Als de pasgeborenen zelf ZIKV-positief is getests, moet er grondig oogonderzoek plaatsvinden en zal er een gehoorstest door middel van *auditory brainstem response* (ABR) verricht moeten worden. Dit zal moeten gebeuren voor de leeftijd van één maand.

Methode

In het onderzoek werden zwangeren (en diens pasgeborenen) met bewezen doorgemaakte ZIKV geïnccludeerd. Indien er een klinische verdenking was op ZIKV maar een negatieve dan wel onbekende PCR-uitslag, vond eveneens inclusie plaats. Er was sprake van een klinische verdenking bij de presentatie van meerdere van de eerder genoemde symptomen. Inclusie vond plaats gedurende de periode maart 2016 tot en met februari 2017 op Curaçao.

Pasgeborenen met abnormale klinische kenmerken en/of afwijkende neurologische beeldvorming (echo-cerebrum) suggestief voor congenitaal zikasyndroom, onafhankelijk van laboratoriumuitslagen van moeder, werden ook geïnccludeerd. Er werd gesproken van microcefalie bij een hoofd-omtrek kleiner dan 2SD van het gemiddelde. Vrouwen werden geëxcludeerd als hun zwangerschap vroegtijdig was afgebroken bij een laboratoriumbewezen ZIKV, dan wel een klinische verdenking op doorgemaakt ZIKV, waarvan destijds geen aanwijzingen waren op congenitaal zikasyndroom. De volgende variabelen werden onder andere meegenomen: PCR-uitslagen, bloedsuitslagen, amenorroeëduur bij testen, amenorroeëduur bij geboorte kind, schedelomtrek, echo-cerebrum, oog- en gehoorstest uitslagen. Op Curaçao is het nog niet mogelijk om een PRNT uit te voeren.

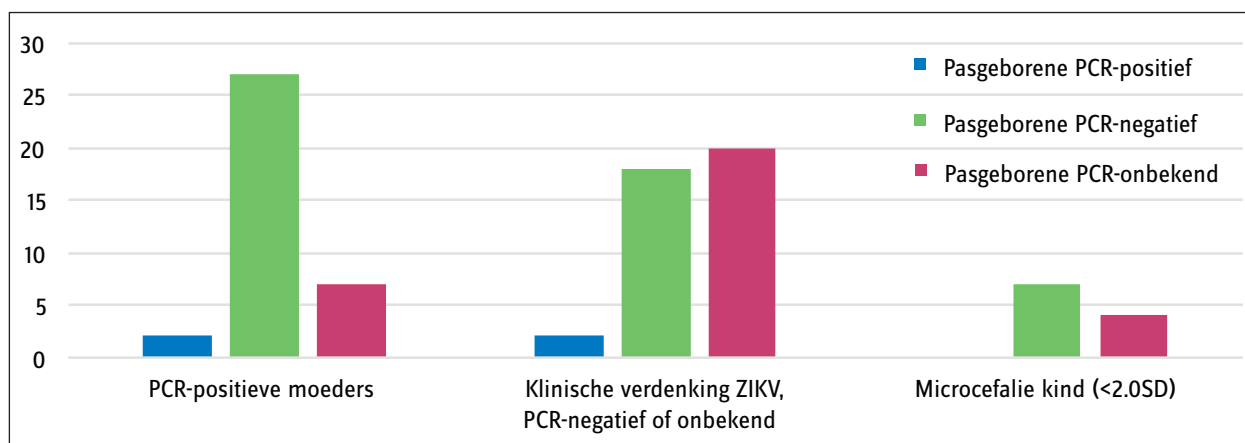
Naast de patiëntgerelateerde variabelen werd er ook gekeken naar de manier van registreren van ZIKV en de samenwerking tussen gynaecologen, kinderartsen, huisartsen, oogartsen en KNO-artsen op Curaçao.

Resultaten

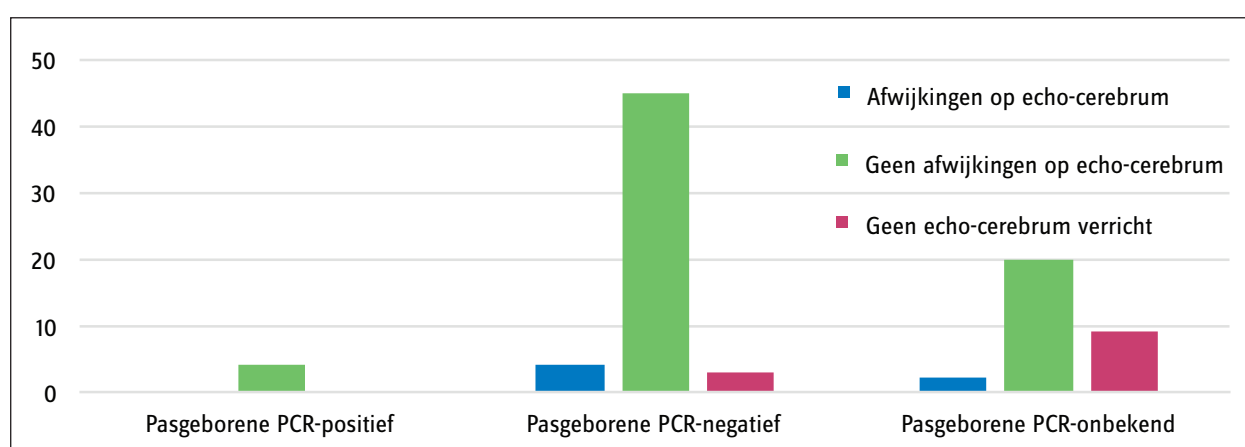
In totaal konden er 87 moeders en pasgeborenen gekoppeld worden in de database (tabel 1). Van de 87 moeders testte

Tabel 1. Patiëntkarakteristieken

Variabele (gemiddelde/mediaan)	Totaal (n=87)	PCR-positieve moeders (n=36)	Klinische verdenking ZIKV (n=40)	Microcefalie (n=11)
Leeftijd bij partus	29/29	30/28	29/29	28/29
Amenorroeëduur bij partus (hele weken)	38/39	38/39	38/38	38/38
Schedelomtrek	33,3/33	33,4/33,8	33,8/34	30,9/31
Geboortegewicht	3041/3090	3117/3165	3081/3200	2655/2740
Trimester (mogelijk) doormaken ZIKV				
• eerste trimester (n)	1	1	0	0
• tweede trimester (n)	14	12	2	0
• derde trimester (n)	30	23	7	0
onbekend (n)	42	0	31	87



Figuur 1. PCR-uitslagen moeder en pasgeborene.



Figuur 2. Uitslag echo-cerebrum pasgeborene. NB: bij geen van de pasgeborenen met echografische afwijkingen was sprake van afwijkingen passend bij congenitaal zikasyndroom.

41,4% (n = 36) PCR-positief op ZIKV. Iets minder dan de helft van de moeders (n = 40) testte negatief of werd op basis van een klinische verdenking op ZIKV geïncubeerd. Elf moeders en pasgeborenen werden geïncubeerd op basis van mogelijk congenitaal zikasyndroom, dit was altijd in verband met microcefalie (figuur 1)

Van de PCR-positief geteste moeders, testten slechts twee (5,6%) van hun pasgeborenen PCR-positief. Geen van deze pasgeborenen had afwijkingen op de echo-cerebrum. Driekwart (75%, n = 27) van de pasgeborenen was PCR-negatief. 19,4% van de pasgeborenen van PCR-positieve moeders (n = 7) had een onbekende PCR-status. Geen van hen had afwijkingen op het congenitaal zikasyndroom.

Van de moeders met een negatieve of onbekende PCR-uitslag, testte 5% (n = 2) van de pasgeborenen positief. Beide pasgeborenen lieten geen afwijkingen zien op de echo-cerebrum. 45% van de pasgeborenen had een negatieve PCR ZIKV, de overige 50% had een onbekende PCR-status. Geen van de pasgeborenen in deze groep was klinisch verdacht voor het congenitaal zikasyndroom.

Van de elf moeders (12,6%), die geïncubeerd werden in verband met microcefalie bij de pasgeborenen, testte niemand PCR-positief op ZIKV (n = 0). Bij drie van deze

moeders was de PCR negatief en de overige (n = 8) hadden een onbekende PCR-status. Bij één pasgeborene in deze groep werd congenitaal cytomegalievirusinfectie (CMV) ontdekt, met de hierbij passend echografische afwijkingen van het cerebrum.

Van de pasgeborenen in de studie heeft 86,2% (n = 75) een echo-cerebrum ondergaan. 92,0% (n = 69) hiervan had geen afwijkingen op de echo-cerebrum, de overige 6,7% (n = 5) had geen structurele afwijkingen, maar werd er een cyste of kleine bloeding gezien die door de radioloog beschouwd werd als toevalsbevinding. Zoals eerder beschreven was bij één pasgeborene sprake van cerebrale afwijkingen passend bij de gevonden CMV-infectie (figuur 2, tabel 2).

Bij 48,3% (n = 42) werd de placenta PCR getest op ZIKV, welke tweemaal positief (4,8%) was. De pasgeborene van de PCR-positieve placenta's hadden beide een negatieve PCR op ZIKV.

Van de gehele onderzochte groep moeders is van 48,3% (n = 42) bekend in welk trimester zij ZIKV hebben doorgemaakt of in welk trimester de verdenking ZIKV is geweest. Het overgrote deel, 64,3%, heeft ZIKV doorgemaakt in het derde trimester. Eén van hen had een bewezen ZIKV doorgemaakt in het eerste trimester (tabel 1). Haar pasgeborene testte PCR-

negatief en vertoonde geen tekenen van congenitaal zikasyndroom.

Bij 46 zwangeren werd IgG/IgM bepaald, echter van 38 daarvan was de uitslag niet bekend en niet meer te achterhalen. Derhalve werd besloten deze uitslagen niet mee te nemen in de resultaten.

Discussie

Hoewel 87 koppels geïncubeerd werden omdat zij met zekerheid ZIKV hadden doorgemaakt, dan wel sterk verdacht waren voor het doormaken van ZIKV, werd er bij geen van de pasgeborenen aanwijzingen gevonden voor congenitaal zikasyndroom.

Het onderzoek toont aan dat ZIKV via placentaire transmissie aan de pasgeborene overgedragen kan worden. Dit blijkt uit de 5,6% van de pasgeborenen die positief testten, wanneer moeder dit ook was. Positieve PCR-ZIKV van de placenta is niet aantoonend voor placentaire overdracht van ZIKV, aangezien sommige gevallen van een positieve PCR van de placenta, een negatieve PCR bij de pasgeborenen liet zien. Een positieve PCR van de placenta bewijst wel maternale-infectie, derhalve kan de placenta getest worden bij ontbrekende maternale testen eerder, maar indien ZIKV reeds getest is, heeft het testen van de placenta weinig toegevoegde waarde.³

Aangezien 80% van de ZIKV infecties een asymptomatisch beloop kent, zal deze studiegroep een onderschatting zijn van het aantal doorgemaakte ZIKV-infecties tijdens de zwangerschap.¹ Bij neonaten met een klinische verdenking op ZIKV kon echter ook geen congenitaal zikasyndroom aangetoond worden. Tevens geldt dat de rRT-PCR ZIKV alleen positief is binnen het viremische *window*, om deze reden kan er aangenomen worden dat het percentage fout-negatief hoog is en dat er dus meer positieve uitslagen zouden moeten zijn dan werd gerapporteerd.³

Er werden pasgeborenen geïncubeerd in verband met klinische verdenking op congenitaal zikasyndroom, waarbij geen aanwijzingen gevonden werden voor een doorgemaakt ZIKV-infectie. De inclusie beruiste op microcefalie. Deze kinderen kunnen microcefaal zijn vanwege maternale overdracht van ZIKV, echter ook om andere redenen (ander infect, prematuur). Eén van de pasgeborenen heeft een bewezen CMV-infectie doorgemaakt en testte negatief voor ZIKV, wat ZIKV

als de mogelijke oorzaak van microcefalie uitsluit. In dit onderzoek zijn in deze periode 1499 pasgeborenen opgenomen (bron: St. Elisabeth Hospital) waarvan tien met microcefalie, een percentage van 0,67%. Dit is lager dan wat je kunt verwachten op basis van de gebruikte definitie van 2SD van het gemiddelde (2,3%).

In verschillende studies in Amerika zijn data onderzocht van pasgeborenen met hersenafwijkingen in de periodes voor en na introductie van het ZIKV. Deze laten zien dat de prevalentie van hersenschade (ZIKV gerelateerd) ongeveer 20 maal hoger lag dan in de pre-ZIKV-periode.⁹ Voordat bekend werd dat ZIKV mogelijk voor hersenafwijkingen kan zorgen bij pasgeborenen is de schedelomtrek op Curaçao niet dusdanig geregistreerd dat deze vergeleken kan worden met de periode na de introductie van het ZIKV. Hierdoor kunnen er geen conclusies getrokken worden over de prevalentie van microcefalie op Curaçao ten tijde van ZIKV.

In dit onderzoek maakte het overgrote deel (mogelijk) ZIKV door in het derde trimester. Ondanks dat congenitaal zikasyndroom kan ontstaan bij infectie in elk trimester, wordt er gesuggereerd dat infectie in het eerste trimester meer kans op afwijkingen geeft.⁴ Hierover kan op basis van de geïncubeerde zwangeren in dit onderzoek geen uitspraak gedaan worden.

Echografisch onderzoek van het cerebrum heeft geen afwijkingen laten zien passend bij congenitaal zikasyndroom. Ondanks het geruststellende feit dat in dit onderzoek geen aanwijzingen gevonden werden voor congenitaal zikasyndroom, blijft het gezien die grote stijgingen elders belangrijk om de moeders en pasgeborenen met (mogelijk) doorgemaakte ZIKV-infectie te monitoren.⁶ In het betreffende ziekenhuis is gesteld dat iedereen die bewezen ZIKV heeft doorgemaakt, dan wel klinisch verdacht werd op het doormaken van ZIKV, recht heeft op een echo cerebrum. In de database is er een aantal pasgeborenen waarbij een echo cerebrum ontbreekt. Soms stonden echo's nog gepland, maar daarnaast bestaat er op Curaçao het probleem dat de kinderen van niet-native Antillianen bij geboorte nog niet verzekerd zijn. De kosten van de echo cerebrum zijn dan voor rekening van de ouders. De relatief hoge kosten zouden een reden kunnen zijn voor het niet laten maken van de echo.

Bij gebrek aan kennis over oog- en KNO-heelkundige problemen rondom ZIKV bij pasgeborenen missen bijna alle uitslagen hierover, derhalve kon dit onderdeel niet in het onderzoek verwerkt worden.

Wat betreft de organisatie rondom ZIKV bleek dat er op Curaçao nog veel verbeterd kan worden. Vanwege de verschillende, veelal niet overlappende disciplines bleek er grote behoefte aan een vastgesteld beleid. Het feit dat er wereldwijd nog geen eenduidige richtlijn bestaat, draagt hier niet aan bij. Tevens wordt er op Curaçao van verschillende, niet samenwerkende, laboratoria gebruik gemaakt.

Tabel 2. Uitslagen echo-cerebrum

Geen afwijkingen	n = 69
Echo niet verricht	n = 12
Kleine plexus choroideus cyste aan de linkerzijde, verder g.a.	n = 1
Subependymale bloeding rechts, verder g.a.	n = 1
Minuscule periventriculaire cyste links, verder g.a.	n = 1
Bilateraal kleine cyste, verder g.a.	n = 1
Pseudocyste van de germinale matrix, verder g.a.	n = 1
Geprononceerd ventrikelsysteem, calcificaties basale kernen en periventriculair, klein cerebellum passend bij CMV-infectie	n = 1

Conclusie

In het onderzochte cohort zwangere vrouwen en pasgeborenen op Curaçao zijn er geen gevallen van congenitaal zika-syndroom gezien. Angst voor congenitaal zikasyndroom op Curaçao is daarmee verminderd. Desalniettemin moet voorzichtigheid geboden blijven. Er is sprake van placentaire transmissie zonder dat dit betekent dat de pasgeborene ook is aangedaan. Waarschijnlijk zorgen hoge percentage van het asymptomatisch doormaken van ZIKV en fout-negatieve PCR-uitslagen voor onderrapportage van de hoeveelheid doorgeemaakte ZIKV bij zwangeren.

Lokale aanbevelingen werden in het kader van doeleinden bij publicatie niet in dit artikel beschreven.

Referenties

- 1 Yun SI, Lee YM. *Zika virus: An emerging flavivirus*. J Microbiol 2017 Mar;55(3):204-219.
- 2 Soares de Souza A, Moraes Dias C, Braga FD, Terzian AC, Estoflete CF, Oliani AH, et al. *Fetal Infection by Zika Virus in the Third Trimester: Report of 2 Cases*. Clin Infect Dis 2016 Dec 15;63(12):1622-1625.
- 3 Russell K, Oliver SE, Lewis L, Barfield WD, Cragan J, Meaney-Delman D, et al. *Update: Interim Guidance for and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, August 2016*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016 Aug 26;65(33):870-878.
- 4 Eppes C, Rac M, Dunn J, Versalovic J, Murray KO, Suter MA, et al. *Testing for Zika virus infection in pregnancy: key concepts to deal with an emerging epidemic*. Am J Obstet Gynecol 2017 Mar;216(3):209-225.
- 5 Rabe IB, Staples JE, Villanueva J, Hummel KB, Johnson JA, Rose L, et al. *Interim Guidance for Interpretation of Zika Virus Antibody Test Results*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016 Jun 3;65(21):543-546.
- 6 Soares de Oliveira-Szejnfeld P, Levine D, Melo AS, Amorim MM, Batista AG, Chimelli L, et al. *Congenital Brain Abnormalities and Zika Virus: What the Radiologist Can Expect to See Prenatally and Postnatally*. Radiology 2016 Oct;281(1):203-218.
- 7 Vesnaver TV, Tul N, Mehrabi S, Parisson F, Strafela P, Mlakar J, et al. *Zika virus associated microcephaly/micrencephaly-fetal brain imaging in comparison with neuropathology*. BJOG 2017 Feb;124(3):521-525.
- 8 Nielsen-Saines K, Edwards M, Weisman L, Armsby C. *Congenital Zika virus infection: Clinical features, evaluation, and management of the neonate*. 2017 2017, february 22.
- 9 Cragan JD, Mai CT, Petersen EE, Liberman RF, Forestieri NE, Stevens AC, et al. *Baseline Prevalence of Birth Defects Associated with Congenital Zika Virus Infection - Massachusetts, North Carolina, and Atlanta, Georgia, 2013-2014*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017 Mar 3;66(8):219-222.

Samenvatting

In deze studie werd gekeken naar de prevalentie en organisatie van ZIKV zorg op Curaçao tussen februari 2016 tot maart 2017. Zwangere vrouwen met laboratorium bewezen ZIKV of klinische verdenking op het doormaken hiervan, tevens de pasgeborenen met microcefalie werden geïncludeerd (n=87). Laboratorium uitslagen bij moeder en kind en cerebrale afwijkingen werden onderzocht. Er waren aanwijzingen op placentaire transmissie. Er werden geen aanwijzingen voor congenitaal zikasyndroom gevonden bij de pasgeborenen in het cohort, tevens kon de gevonden prevalentie van microcefalie niet direct als toegenomen beschouwd worden. Organisatorisch bleken er vele hiaten waarop een uitgebreide aanbeveling per bijdragende discipline werd geschreven.

Trefwoorden

Zika, zwangerschap, neonat, microcefalie, congenitaal

Summary

This study aims to look at the prevalence and organization of ZIKV care in Curaçao between February 2016 until March 2017. Pregnant women with laboratory proven ZIKV, women with clinical suspicion of ZIKV and neonates with microcephaly were included (n=87). Laboratory results of the mother and the neonate, as well as cerebral abnormalities were examined. Results showed proof for placental transmission. None of the neonates had signs or symptoms of congenital zikasyndrome, nor could we assume that the prevalence of microcephaly had increased. The organization of ZIKV care in Curaçao showed many gaps, on which extensive recommendations were written for each involved specialization.

Keywords

Zika, pregnancy, neonate, microcephaly, congenital

Contact

M.J.E. van den Akker
Hectorstraat 32-1
1076PS Amsterdam

Belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van financiële of andere belangenverstrengeling.

From bench to bedside

(Pre)maligniteit van de cervix behandelen met therapeutische vaccinatie

drs. F.L. Komdeur *arts-onderzoeker, afdeling obstetrie & gynaecologie*

drs. S. van de Wall *promovendus, afdeling medische microbiologie*

drs. A. Singh *promovendus, afdeling medische microbiologie*

dr. R. Yigit *gynaecoloog-oncoloog, afdeling obstetrie & gynaecologie*

prof. dr. H.W. Nijman *gynaecoloog-oncoloog, afdeling obstetrie & gynaecologie*

prof. dr. C.A.H.H. Daemen *immunoloog/viroloog, afdeling medische microbiologie*
allen Universitair Medisch Centrum Groningen, Rijksuniversiteit Groningen.

(Pre)maligniteit van de cervix wordt mede veroorzaakt door infectie met het humaan papillomavirus (HPV). De huidige behandeling van premaligniteit van de cervix bestaat uit chirurgische verwijdering van de afwijking middels lixexcisie. Deze chirurgische ingreep gaat soms gepaard met complicaties zoals bloeding, infectie, cervixstenose en cervixinsufficiëntie, die kunnen leiden tot vroeggeboorte. Bovendien behandel je hiermee niet de onderliggende HPV-infectie. Therapeutische vaccinatie is een potentieel aantrekkelijk, non-invasief alternatief voor de behandeling van (pre)maligniteit van de cervix. Wij ontwikkelden een nieuw therapeutisch vaccin, genaamd Vvax001, wat momenteel in een klinische fase-I-studie wordt onderzocht. Hier beschrijven wij de preklinische resultaten en de voorbereidingen op de klinische fase-I-studie.

HPV en maligne transformatie

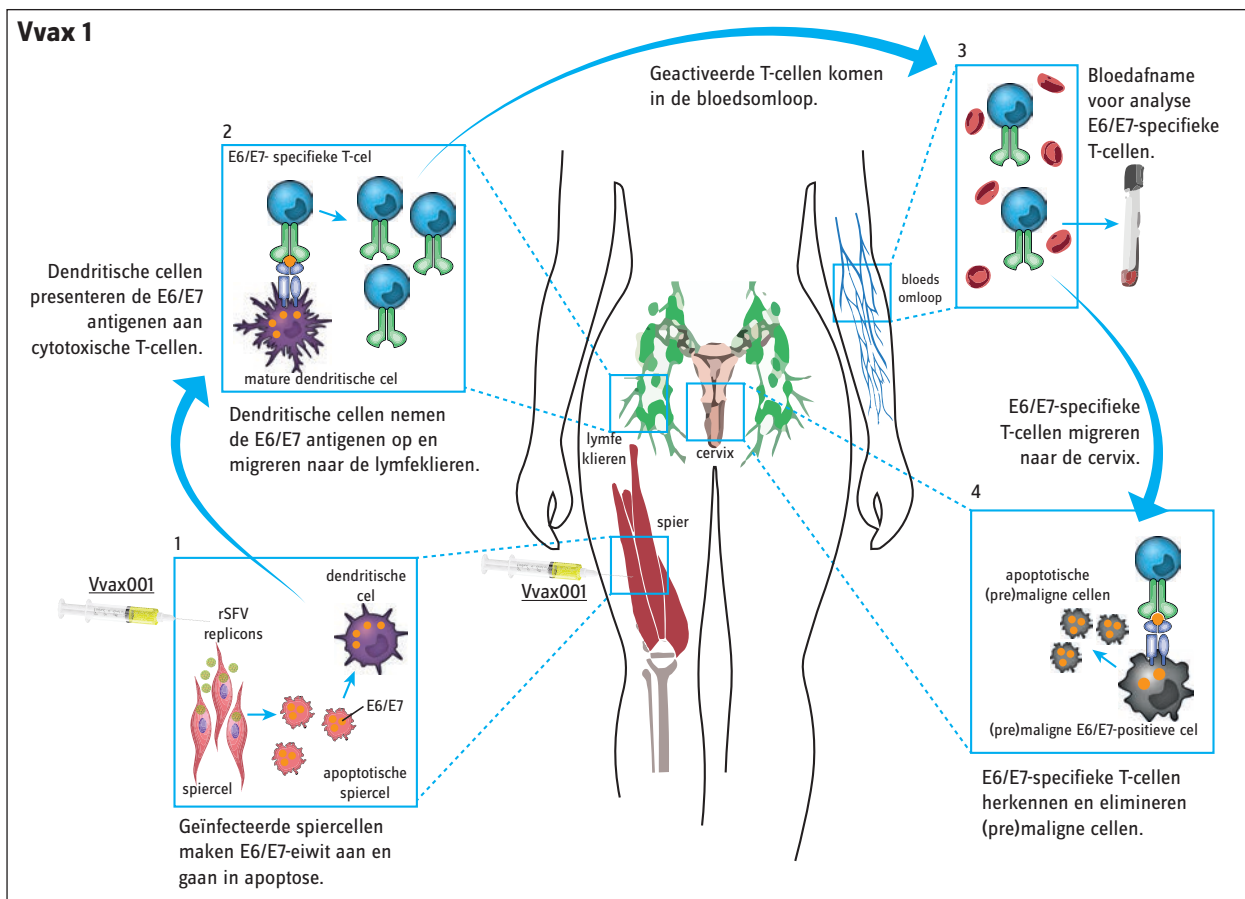
Infecties met hoog-risicotypen van het humaan papillomavirus (HPV) komen veel voor. De meerderheid van deze HPV-infecties wordt binnen een jaar geklaard door het immuunsysteem. Persisterende infectie met een oncogeen HPV-type, waarvan HPV16 en HPV18 de meest voorkomende typen zijn, verhoogt het risico op het ontwikkelen van verschillende (pre)maligniteiten waaronder (pre)maligniteiten van de cervix, vulva, anus, penis en orofarynx.¹ Bij het ontstaan en beloop van (pre)maligniteiten die veroorzaakt worden door een virus speelt het immuunsysteem een belangrijke rol. Bij een infectie met een hoog-risico-HPV-type kan een deel van het virale genoom integreren in het genoom van de gastheer cel. Indien het deel van het virale genoom wat E6 en E7 tot expressie brengt integreert, leidt dit tot overexpressie van de HPV-E6- en HPV-E7-eiwitten in deze cel. Deze zogenaamde onco-eiwitten inactiveren vervolgens de tumor-suppressor-genen p53 en pRB wat kan resulteren in maligne transformatie van de gastheer cel.²

E6 en E7 als targets voor immuuntherapie

Continue productie en expressie van de onco-eiwitten E6 en E7 van hoog-risico-HPV-typen is essentieel voor het behoud van het getransformeerde fenotype van de gastheer cel. De lichaamsvreemde eiwitten E6 en E7 zijn daarmee tumor-specifieke antigenen die door cellen van het immuunsysteem herkend kunnen worden en dus potentiële doelwitten voor immuuntherapeutische strategieën.² De afgelopen jaren ontwikkelden wij een therapeutisch vaccin genaamd Vvax001. Dit therapeutische vaccin beoogt een immuunrespons op te wekken tegen de E6- en E7-eiwitten van HPV16, die door HPV16-geïnfecteerde cellen op het celoppervlak tot expressie worden gebracht.

Werkingsmechanisme Vvax001

Vvax001 bestaat uit niet-replicerende repliconpartikels van een alfavirus, het Semliki Forest Virus (SFV) die coderen voor HPV16-E6- en E7-eiwitten. De wetenschappelijke benaming van Vvax001 luidt rSFVeE6,7.³ rSFV is zodanig gemodificeerd dat de repliconpartikels een cel kunnen infecteren en het RNA kunnen repliceren maar niet coderen voor de structurele eiwitten van het virus, waardoor er geen nieuw virus geproduceerd wordt. rSFVeE6,7 maakt in een geïnfecteerde cel een grote hoeveelheid van het fusie-eiwit van E6 en E7 aan. Een cel gaat 48 tot 72 uur na infectie in apoptotische celdood. Deze celdood resulteert in vele apoptotische celfragmenten die E6 en E7 bevatten die opgenomen kunnen worden door antigen presenterende cellen, de dendritische cellen. De dendritische cellen presenteren de E6- en E7-antigenen aan cellen van het immuunsysteem. Hierdoor worden cytotoxische T-cellen opgewekt die gericht zijn tegen HPV16. Deze cytotoxische T-cellen herkennen HPV16-geïnfecteerde (pre)maligne cellen van de cervix en kunnen deze doden (zie figuur 1).



Figuur 1. Weringsmechanisme Vvax001

Preklinische resultaten

In preklinische studies is gebruik gemaakt van een muizen-tumormodel waarbij de tumorcellen de E6- en E7-eiwitten van HPV16 tot expressie brengen (TC1-model). Om de effectiviteit van SFVeE6,7-immunisaties te bepalen, werd er eerst een tumor opgewekt in de muizen door TC1-tumorcellen te injecteren. Deze tumordragende muizen werden vervolgens geïmmuniseerd volgens verschillende schema's en doseringen Vvax001 waarna het anti-tumoreffect en de HPV-specifieke immuunresponsen werden gemeten. Uit deze studies bleek dat immunisatie met Vvax001 een sterke immuunrespons opwekt van HPV16-E6,7-specifieke, CD8-positieve T-lymfocyten, de zogenaamde cytotoxische T-cellen. Deze cytotoxische T-cellen migreren ook naar de tumor en kunnen daar zeer effectief de tumorcellen doden.⁴⁻⁶ Immunisatie met een relatief lage dosering van het Vvax001-vaccin resulteerde bij nagenoeg alle muizen tot eliminatie van de tumor. Een jaar na immunisatie met Vvax001 konden er nog steeds HPV16-E6,7-specifieke immuuncellen gemeten worden in de muizen, wat duidt op een geheugen-immuunrespons. Ook wanneer de muizen zes maanden na de initiële immunisatie opnieuw geïnoculeerd werden met de HPV-tumorcellen leidde dit bij nagenoeg alle muizen tot eradicatie van de nieuwe tumor.⁷⁻⁹

Naast de effectiviteitsstudies zijn er biodistributiestudies en toxiciteitsstudies uitgevoerd. Een hoge dosering Vvax001 werd goed getolereerd. Het uitstekende veiligheidsprofiel en

de resultaten uit de effectiviteitsstudies in de preklinische studies, hebben geresulteerd in een - *first in human* - klinische fase-I-studie.

Richting de kliniek (fase I)

De klinische studie betreft een standaard-fase-I-doses-escalatie-studie, die zal plaatsvinden in het UMCG en is geregistreerd onder nummer NCT03141463 (clinicaltrials.gov). In de klinische fase-I-studie zal de immunologische effectiviteit van immunisatie met Vvax001 voor het eerst in de mens worden onderzocht. Daarnaast zullen de veiligheid en bijwerkingen van immunisatie met Vvax001 worden gemonitord. De studiepopulatie zal bestaan uit twaalf gezonde volwassen vrouwen, die in het verleden behandeld zijn voor een premaligniteit van de cervix. De belangrijkste exclusiecriteria betreffen auto-immuunziekten, immuunincompetentie, gebruik van immuunsuppressieve medicatie, zwangerschap en lactatie. Deelnemers dienen adequate anticonceptie te gebruiken gedurende de studieperiode.

De klinische batch Vvax001 is geproduceerd door de Biotech-unit van de afdeling Klinische Farmacie en Farmacologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). De behandeling bestaat uit drie immunisaties met Vvax001, met een interval van telkens drie weken. De immunisaties worden toegediend middels intramusculaire injectie in de bovenbenen.

Omdat het een *first-in-human*-studie betreft, zijn er verschillende veiligheidsmaatregelen in acht genomen: deelnemers blijven na de eerste toediening van Vvax001 vier uur ter observatie in het UMCG. Na de tweede en de derde vaccinatie geldt een observatietijd van één uur; er zal maximaal 1 deelnemer per 48 uur geïncubeerd worden. Desalniettemin is de te verwachten toxiciteit laag ingeschat, op basis van het niet replicerende karakter van Vvax001, de preklinische ervaringen met Vvax001 en de ervaringen met andere virale vector vaccins.

Om vaccinatie-geïnduceerde immunoresponsen aan te tonen wordt een week na de tweede en een week na de derde vaccinatie bloed afgenomen. Deze HPV16-E6,7-specifieke immunoresponsen worden vergeleken met immunoresponsen vóór de eerste Vvax001 toediening. Figuur 2 geeft de studie-opzet van de klinische fase-I-studie weer.

Indien bevestigd wordt dat Vvax001 effectief is in het opwekken van een immunorespons tegen HPV16-E6,7 (immunologische effectiviteit), zal in vervolgonderzoek worden onderzocht of Vvax001 inderdaad succesvol kan zijn voor de behandeling van patiënten met een (pre)maligniteit van de cervix (klinische effectiviteit).

Discussie en perspectieven

Profylactische HPV-vaccins zijn succesvol in de preventie van HPV-infectie, maar niet in staat reeds aanwezige HPV-infecties en HPV-gerelateerde ziekten te bestrijden.¹⁰ Er is dus behoefte aan therapeutische vaccins voor de behandeling van deze reeds bestaande HPV-infecties en HPV-gerelateerde ziekten.

Tot dusver zijn er al enkele therapeutische HPV-vaccins bestudeerd in klinische fase-I- en fase-II-studies. Therapeutische vaccinatie met een peptide-vaccin gericht tegen HPV16 (HPV16-SLP) resulteerde in regressie van HPV16-geïnduceerde premaligne laesies van de vulva.¹¹ HPV16-SLP vaccinatie toegepast bij patiënten met hoog-stadium- of recidief cervixcarcinoom resulteerde in het opwekken van een immunorespons van specifieke cytotoxische T-cellen, echter zonder aantoonbare klinische effectiviteit.¹² Vaccinatie met een DNA-vaccin liet klaring van HPV-infectie en regressie van laesies zien bij 7 van de 9 patiënten met premaligniteit van de cervix (CIN III).¹³ Wij testen op dit moment een HPV-vaccin

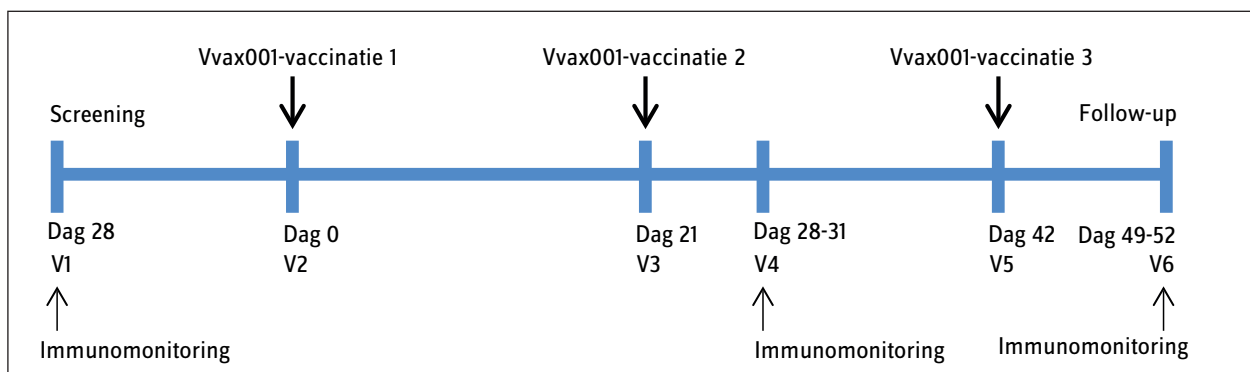
(Vvax001) gebaseerd op een virale vector. Dit virale vector-vaccin heeft veel voordelen boven vaccins gebaseerd op DNA of peptiden/eiwitten. Cellen worden namelijk snel en efficiënt geïnfecteerd met vaccinvirussen waarna deze cellen in korte tijd grote hoeveelheden E6 en E7 aanmaken. De virale infectie in deze cellen zorgt daarnaast voor een zogenaamd 'danger'-signaal waardoor dendritische cellen sterk geactiveerd raken. Dit betekent dat het vaccin een soort ingebouwde adjuvans werking heeft. Uit de preklinische studies bleek dan ook dat immunisatie met Vvax001 een sterke immunorespons opwekt van zogenaamde cytotoxische T-cellen, die tumorcellen zeer effectief doden. Gevaccineerde muizen waren ook een half jaar na initiële immunisatie nog beschermd tegen nieuwe tumorgroei, wat duidt op een geheugen immunorespons. Therapeutische vaccinatie zou dus ook kunnen beschermen tegen terugkeer van (pre)maligniteit van de cervix.

Voor de fase-I-studie met Vvax001 therapeutische vaccinatie zullen vrouwen benaderd worden die in het verleden behandeld zijn voor een premaligniteit van de cervix. Indien bevestigd kan worden dat immunisatie met Vvax001 in deze vrouwen effectief is in het opwekken van een immunorespons tegen HPV16, zal in een fase-II-studie de klinische effectiviteit van Vvax001-immunisatie onderzocht worden in HPV16-positieve CIN-III-patiënten.

Omdat HPV ook een deel van de (pre)maligniteiten van de vulva, anus, penis en orofarynx veroorzaakt zou bij bewezen effectiviteit Vvax001 ook ingezet kunnen worden voor een therapeutische behandeling van deze laesies.¹ Concluderend, Vvax001 lijkt een veelbelovend therapeutisch vaccin voor de behandeling van premaligniteiten veroorzaakt door een HPV16 infectie. De eerste klinische data wordt medio 2018 verwacht.

Referenties

- 1 Parkin, D.M. & F. Bray, *Chapter 2: The burden of HPV-related cancers* Vaccine, vol. 24, pp. S11-S25, Aug. 2006.
- 2 Nasseri, M., J.R. Gage, A. Lorincz, & F.O. Wettstein *Human papilloma virus type 16 immortalized cervical keratinocytes contain transcripts encoding E6, E7, and E2 initiated at the P97 promoter and express high levels of E7* Virology, vol. 184, no. 1, pp. 131-40, Sep. 1991.
- 3 Daemen, T., J. Regts, M. Holtrop, and J. Wilschut *Immunization strategy against cervical cancer involving an alphavirus vector expres-*



Figuur 2. Opzet van de klinische fase-I-studie.

- ing high levels of a stable fusion protein of human papillomavirus 16 E6 and E7. *Gene Ther.*, vol. 9, no. 2, pp. 85-94, Jan. 2002.
- 4 Draghiciu, O., M. Walczak, B. N. Hoozeboom, et al. *Therapeutic immunization and local low-dose tumor irradiation, a reinforcing combination* *Int. J. Cancer*, vol. 134, no. 4, pp. 859-872, Feb. 2014.
 - 5 Draghiciu, O., A. Boerma, B. N. Hoozeboom, et al. *A rationally designed combined treatment with an alphavirus-based cancer vaccine, sunitinib and low-dose tumor irradiation completely blocks tumor development* *Oncoimmunology*, vol. 4, no. 10, p. e1029699, Oct. 2015.
 - 6 O. Draghiciu, H. W. Nijman, B. N. Hoozeboom, et al. *Sunitinib depletes myeloid-derived suppressor cells and synergizes with a cancer vaccine to enhance antigen-specific immune responses and tumor eradication* *Oncoimmunology*, vol. 4, no. 3, p. e989764, Mar. 2015.
 - 7 Daemen, T., A. Riezebos-Brilman, J. Regts et al. *Superior therapeutic efficacy of alphavirus-mediated immunization against human papilloma virus type 16 antigens in a murine tumour model: effects of the route of immunization* *Antivir. Ther.*, vol. 9, no. 5, pp. 733-42, Oct. 2004.
 - 8 Daemen, T., F. Pries, L. Bungener, M. et al. *Genetic immunization against cervical carcinoma: induction of cytotoxic T lymphocyte activity with a recombinant alphavirus vector expressing human papillomavirus type 16 E6 and E7*. *Gene Ther.*, vol. 7, no. 21, pp. 1859-66, Nov. 2000.
 - 9 Daemen, T., A. Riezebos-Brilman, L. Bungener, et al., *Eradication of established HPV16-transformed tumours after immunisation with recombinant Semliki Forest virus expressing a fusion protein of E6 and E7*. *Vaccine*, vol. 21, no. 11-12, pp. 1082-8, Mar. 2003.
 - 10 Harper, D.M. & L. R. DeMars *HPV vaccines – A review of the first decade* *Gynecol. Oncol.*, vol. 146, no. 1, pp. 196-204, Jul. 2017.
 - 11 Kenter, G.G., M.J.P. Welters, A.R.P.M. Valentijn et al. *Vaccination against HPV-16 Oncoproteins for Vulvar Intraepithelial Neoplasia N. Engl. J. Med.*, vol. 361, no. 19, pp. 1838-1847, Nov. 2009.
 - 12 Poelgeest, M.I.E van, M.J.P. Welters, E. M. G van Esch et al. *HPV16 synthetic long peptide (HPV16-SLP) vaccination therapy of patients with advanced or recurrent HPV16-induced gynecological carcinoma, a phase II trial* *J. Transl. Med.*, vol. 11, p. 1, 2013.
 - 13 Kim, T.J., H.-T. Jin, S.-Y. Hur, et al. *Clearance of persistent HPV infection and cervical lesion by therapeutic DNA vaccine in CIN3 patients* *Nat. Commun.*, vol. 5, p. 5317, Jan. 2014.

Samenvatting

(Pre)maligniteit van de cervix wordt mede veroorzaakt door infectie met het humaan papillomavirus (HPV). De huidige behandeling van premaligniteit van de cervix bestaat uit chirurgische verwijdering van de afwijkende middels lixexcisie. Deze chirurgische ingreep gaat soms gepaard met complicaties. Bovendien behandel je hiermee niet de onderliggende HPV infectie. Therapeutische vaccinatie is een potentieel aantrekkelijk, non-invasief alternatief voor de behandeling van (pre)maligniteit van de cervix. Wij ontwikkelden een nieuw therapeutisch vaccin, genaamd Vvax001. Vvax001 is ontwikkeld om een immuunrespons op te wekken tegen HPV16-geïnfecteerde cellen. In preklinische studies is Vvax001 een uiterst effectieve en veilige behandeling gebleken van HPV16-geïnduceerde tumoren. Deze data vormen de basis voor een klinische fase-I-studie waarin de veiligheid en immunogeniciteit van Vvax001 voor het eerst in de mens zal worden onderzocht. Concluderend, Vvax001 lijkt een veelbelovend therapeutisch vaccin voor de behandeling van premaligniteiten veroorzaakt door HPV16-infectie. De eerste klinische data wordt medio 2018 verwacht.

Trefwoorden

Therapeutische vaccinatie, cervicale intraepitheliale neoplasie (CIN), cervixcarcinoom, humaan papillomavirus (HPV), immuuntherapie

Abstract/summary

Human Papillomavirus (HPV) is the causative agent for cervical cancer. Currently, high-grade premalignant lesions of the cervix are treated with large loop excision of the transformation zone (LLETZ). This procedure has potential complications, and does not necessarily eradicate the underlying

HPV infection. Therefore, therapeutic vaccination is a potential non-invasive alternative for the treatment of (pre) malignant cervical lesions. We developed a new therapeutic vaccine, called Vvax001. Vvax001 aims at inducing long-lasting immune responses against HPV16-infected cells. In preclinical studies, Vvax001 was shown to be an effective and well-tolerated treatment for HPV16-induced tumors. These preclinical results supported the application for a first-in-human phase I clinical trial in which Vvax001 will be tested for safety and tolerability. In conclusion, Vvax001 represents a promising therapeutic vaccine for the treatment of premalignant lesions of the cervix caused by HPV16. The first clinical results are expected mid-2018.

Keywords

Therapeutic vaccination, cervical intraepithelial neoplasia (CIN), human papillomavirus (HPV), cervical cancer, immunotherapy

Contactgegevens

T. Daemen
c.a.h.h.daemen@umcg.nl

Dankwoord

De auteurs danken een ieder die betrokken is geweest bij de ontwikkeling en de productie van Vvax001. Tevens danken de auteurs KWF (projectnummers RUG 2008-4066, 2009-4579, 2011-5156) en EFRO voor subsidiëring van dit onderzoek.

Belangenverstrengeling

H.W. Nijman en T. Daemen zijn mede-oprichters van Vicinivax B.V., een spin-off bedrijf van het UMCG.

Integrale geboortezorg

Gezamenlijke intakebespreking,
betere uitkomsten?

drs. V. Veth *anios gynaecologie, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen*

dr. J. van Dillen *gynaecoloog, Radboudumc, Nijmegen*

A. Leenders *verloskundige, Verloskundigenpraktijk Irene*

T. de Zeeuw *verloskundige, Verloskundigenpraktijk Wijchen*

drs. D.H. Schippers *gynaecoloog, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen*

dr. J. van Drongelen *gynaecoloog, Radboudumc, Nijmegen*

De obstetrische zorg in Nederland is van oudsher gericht op de filosofie dat zwangerschap en bevalling fysiologische gebeurtenissen zijn. De begeleiding start in principe in de eerste lijn, door de verloskundige of de verloskundig actieve huisarts. Bij afwijkingen gedurende de prenatale, natale en postnatale periode wordt de vrouw verwezen naar de tweedelijns- of derdelijns gynaecoloog c.q. de kinderarts. In Nederland zijn de afgelopen jaren tussen 170.000 en 190.000 vrouwen per jaar bevallen.^{1,2} Er is de laatste jaren een verschuiving zichtbaar in de plaats waar vrouwen hun obstetrische zorg ontvangen, waarbij vrouwen gedurende hun zwangerschap en bevalling vaker doorverwezen worden naar de tweede of derde lijn.²⁻⁸

Vrouwen met een laag risico op zwangerschapscomplicaties, die hun obstetrische zorg in de tweede lijn ontvangen, hebben een lagere kans op een spontane, vaginale bevalling en maken meer gebruik van epidurale pijnstilling, dit terwijl in de literatuur wisselend wordt gerapporteerd over het positief effect op neonatale uitkomsten.⁹⁻¹⁵ In deze studies kan sprake zijn van selectie bias en het vergelijken van laagrisico-

zwangeren onder eerstelijns- en tweedelijnscontrole blijft lastig.¹⁶ Vooralsnog lijkt het wenselijk om laagrisico zwangere vrouwen vroeg in de zwangerschap te selecteren voor antenatale controle onder eerstelijnszorg.

Op nationaal niveau is er discussie gaande over de manier waarop de obstetrische zorg in Nederland het beste georganiseerd kan worden. Recent heeft de *Nederlandse Zorgautoriteit* de *Standaard integrale geboortezorg* uitgebracht, waarin nogmaals duidelijk gemaakt wordt dat een betere samenwerking van de gehele keten van geboortezorg zeer wenselijk is.¹⁷ Vanuit het ministerie van VWS wordt een gezamenlijke intakebespreking gestimuleerd, wat er in heeft geresulteerd dat er op verschillende plekken in het land geëxperimenteerd wordt met de implementatie van een gezamenlijke intakebespreking.¹⁸⁻²⁰ Wetenschappelijk bewijs van het effect hiervan ontbreekt tot op heden.

Het verloskundig samenwerkingsverband (VSV) Nijmegen en omstreken, is in het kader van de vernieuwde samenwerking een *Pilot gezamenlijke intakebespreking* gestart. Hierbij werden alle nieuwe zwangere vrouwen voor de intake gezien

Tabel 1. Maternale karakteristieken en obstetrische uitkomsten interventiegroep versus controlegroep

Karakteristieken	Interventiegroep (N=285)	Controlegroep (N=303)
Maternale leeftijd bij intake (SD)	30,31 (±4,15)	29,99 (±4,33)
Nullipara N (%)	128 (44,9%)	138 (45,5%)
Locatie partus N (%)	259 (100%)	274 (100%)
- thuis	53 (20,5%)	56 (20,4%)
- poliklinisch/ geboortehuis/NEO	30 (11,6%)	34 (12,4%)
- klinisch	175 (67,6%)	184 (67,2%)
- anders	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Modus partus N (%)	259 (100%)	274 (100%)
- spontaan	204 (78,8%)	215 (78,5)
- kunstverlossing	22 (8,5%)	26 (9,5%)
- primaire sectio caesarea	20 (7,7%)	20 (7,3%)
- secundaire sectio caesarea	13 (5,0%)	13 (4,7%)
Inleiding N (%)	56 (21,6%)	59 (21,5%)
Bijstimulatie N (%)	84 (32,6%)	92 (33,6%)

door de verloskundige praktijk in de eerste lijn, waarna via een gezamenlijke intakebespreking met de tweede lijn een individueel zorgpad voor de zwangere werd gemaakt. In de evaluatie van dit project is gekeken naar kwalitatieve en kwantitatieve uitkomsten. In dit onderzoek wordt hiervan verslag gedaan ter evaluatie van de gezamenlijke intakebespreking.

Methode

De gezamenlijke intakebespreking startte in juni 2014 met twee verloskundigenpraktijken uit regio Nijmegen, *Verloskundige Praktijk Wijchen* in Wijchen en *Irene* in Groesbeek, het *Canisius Wilhelmina Ziekenhuis* (CWZ) en het *Radboudumc*. De gezamenlijke intakebespreking werd twee keer per maand gehouden met een afgevaardigde van beide verloskundigenpraktijken, een gynaecoloog uit het CWZ en een gynaecoloog uit het Radboudumc. Toestemming voor het bespreken van de gegevens werd schriftelijk verkregen bij de intake in de verloskundigenpraktijk. Gezamenlijk werden de nieuwe aanmeldingen bij de twee verloskundigenpraktijken besproken en werd besloten welke zorg geïndiceerd was. Dit kon eerstelijns-, tweedelijns-, derdelijns- of gecombineerde zorg betreffen. Als leidraad werd primair de verloskundige indicatielijst gebruikt waarbij optimale zorg voor zowel de zwangere vrouw als haar kind, zo dicht mogelijk bij huis, werd nagestreefd.

Studiedesign en -populatie

De kwantitatieve en kwalitatieve analyse van de intakebespreking betreft een *mixed methods*-studie met retrospectief vergelijkend cohortonderzoek van vrouwen wonende binnen het postcodegebied van de twee deelnemende verloskundige praktijken, die in de onderzochte periodes een intake van hun zwangerschap hebben gehad. De interventiegroep bestond uit de vrouwen met een *intake* in de periode juli 2014 tot en met december 2014 en de historische controlegroep bestond uit de vrouwen met een *intake* in de periode juli 2013 tot en met december 2013. Gecontroleerd werd of de *intakes* ook op de gezamenlijke intakebespreking besproken waren, door in zowel het elektronische patiëntendossier van de verloskundige praktijken als het Radboudumc na te gaan of er volgens protocol een zorgcontact en/of notitie aangemaakt was. Indien een bericht van de gezamenlijke intakebespreking genoteerd stond, werd aangenomen dat de desbetreffende intake daadwerkelijk besproken was.

De tevredenheid van de zwangere vrouwen werd, na afronden van de kwantitatieve en kwalitatieve analyse, geëvalueerd met behulp van een niet-gevalideerde vragenlijst bestaande uit vijftien vragen. De lijst werd enkele weken na de *intake* van de zwangerschap aan alle vrouwen gestuurd die een *intake* hadden in de periode mei 2015 tot oktober 2015. De vragenlijst werd digitaal verzonden via *SurveyMonkey Online*.

De tevredenheid van de zorgverlener werd geïnventariseerd door middel van een open-vragenlijst. Deze werd afgenomen bij vier betrokken zorgverleners.

Uitkomstmaat

De kwantiteit van zorg werd beoordeeld op basis van het aantal consulten, het moment van consult, het aantal overnames en het moment van overname van zorg in de tweede en/of derde lijn. De kwaliteit van zorg werd geëvalueerd op basis van obstetrische uitkomsten (locatie partus, modus partus, inleiding, bijstimulatie) en neonatale uitkomsten (amenorrhoeëduur bij partus, geboortegewicht, geslacht, Apgar score bij 5 minuten en perinatale sterfte). Daarnaast is gekeken naar de locatie waar de obstetrische zorg geleverd werd, waarbij ook de 'losse kraambedden' meegenomen zijn. Een 'los kraambed' ontstaat als de zwangere vrouw alleen voor het kraambed onder de zorg van de verloskundigen valt, de verdere zorg is dan in een ziekenhuis geleverd. De gegevens zijn verkregen met behulp van patiëntendossiers van de verloskundigenpraktijken en betrokken ziekenhuizen. Indien er een discrepantie over moment van verwijzen bestond, werd de ziekenhuisnotitie aangehouden. Het moment van aanmaken van de ziekenhuisnotitie werd dan als verwijzdatum aangehouden.

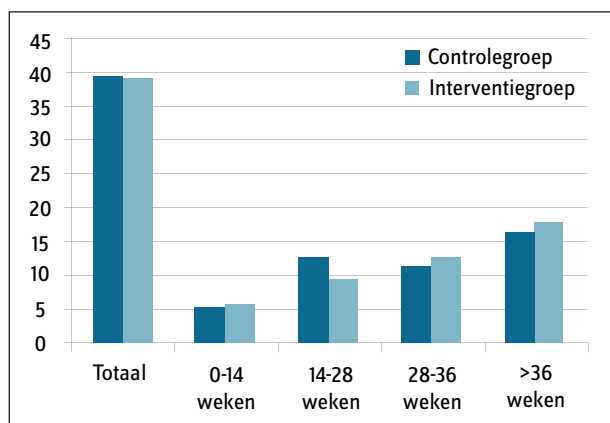
Data-analyse

Data-analyse vond plaats met behulp van SPSS (Microsoft IBM SPSS statistics 22). Een p-waarde van kleiner dan 0,05 werd als statistisch significant beschouwd. De analyses werden uitgevoerd middels *intention-to-treat* analyse. De zwangerschappen waar geen bewijs van deelname aan de gezamenlijke intakebespreking van gevonden kon worden, zijn in tweede instantie, in de per protocolanalyse, achterwege gelaten.

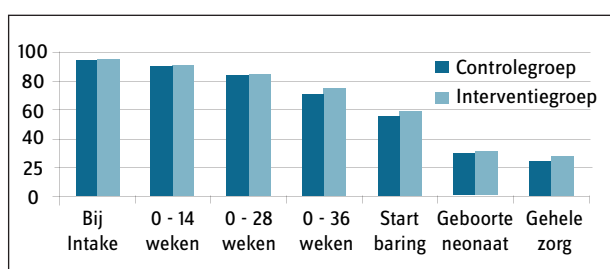
Resultaten

Voor de kwantitatieve en kwalitatieve analyse van de intakebespreking werden in totaal 588 zwangerschappen geïncludeerd, van 577 verschillende vrouwen. Van deze 285 zwangerschappen in de interventiegroep werd van 234 *intakes* (82,1%) notitie gemaakt van de gezamenlijke intakebespreking, van 51 *intakes* (17,9%) werd geen notitie gevonden. In de controlegroep werden 303 zwangerschapsintakes geïncludeerd (tabel 1).

Voor wat betreft het aantal en het moment van consultaties in de zwangerschap was er geen verschil zichtbaar tussen beide groepen (figuur 1). Bij tien zwangerschappen ontbraken gegevens vanwege verhuizing gedurende de zwangerschap, zeven in de controlegroep, drie in de interventiegroep. Met betrekking tot overname van zorg was er geen verschil tussen de beide groepen, 108 zwangerschappen (39,6%) in de controlegroep tegenover 99 zwangerschappen (38,2%) in de interventiegroep ($p=0,75$). Er was geen verschil in het moment van overname van zorg (31 ± 4 (SD $\pm 9\pm 0$) weken vs. 30 ± 5 (SD $\pm 10\pm 2$) weken ($p=0,50$)) en het aantal overnames van zorg na de start van de baring (89 (32,5%) versus 83 (31,9%) ($p=0,89$)). Bij zeven zwangerschappen ontbraken gegevens, zes in de controlegroep en één in de interventiegroep (figuur 2). Er werd geen significant verschil gevonden tussen beide groepen met betrekking tot de obstetrische uitkomsten, gekeken naar locatie partus ($p=0,89$), modus



Figuur 1. percentage zwangeren met consultatie van zorg tussen eerste en tweede lijn per trimester.



Figuur 2. percentage zwangeren met overname van zorg van eerste lijn naar tweede lijn per trimester.

partus ($p=0,98$), aantal baringen gestart middels inleiding ($p=0,98$) of bijstimulatie ($p=0,80$) (tabel 2). Wat betreft neonatale uitkomsten werd ook geen significant verschil gevonden in amenorroeduur ten tijde van de partus ($p=0,86$), geboortegewicht ($p=0,94$), APGAR score na 5 minuten ($p=0,76$) en de perinatale sterfte ($p=0,60$) (tabel 3).

De perinatale sterfte is onderzocht vanaf 22 weken amenorroeduur tot het moment van sluiten van de verloskundige kraamzorg. De per protocolanalyse liet eveneens geen significant verschillen zien.

In totaal werden er 31 losse kraambedden geïdentificeerd, 18 in de controlegroep tegenover 13 in de interventiegroep. Als het aantal losse kraambedden opgeteld wordt bij het totaal aantal geïncludeerde zwangerschappen, waren er 321 ($303+18$) intakes in de controlegroep en 298 ($285+13$) in de interventiegroep. Het percentage losse kraambedden waarbij er geen sprake was van een medische indicatie daalde significant van 50% (9 van de 18) in de controlegroep naar ruim 15% (2 van de 13) in de interventiegroep ($p=0,05$).

Van de in totaal 215 verzonden enquêtes naar vrouwen die besproken waren in de gezamenlijke intakebespreking, zijn er 93 geretourneerd (43%). Hieruit blijkt dat 69 vrouwen (74%) aangeven op de hoogte te zijn dat hun intake besproken is in de gezamenlijke intakebespreking.

46 vrouwen (50%) geven aan dat zij een gezamenlijke intakebespreking noodzakelijk vinden, terwijl 7 vrouwen

(8%) het overbodig vinden. 65% van de vrouwen gaf aan dat de intakebespreking hen een veilig gevoel geeft. 64% van de vrouwen is tevreden over de terugkoppeling ten aanzien van de gezamenlijke intakebespreking.

Van vier betrokken zorgverleners werd de tevredenheid middels open vragen geïnventariseerd. Hieruit komt naar voren dat een gezamenlijke intakebespreking leidt tot een groter gezamenlijk verantwoordelijkheidsgevoel, verbetering van de onderlinge samenwerking, beter begrip voor elkaar, kortere lijnen binnen de zorg, kennisverrijking van de betrokken partijen, stimuleren van lijnoverstijgende zorg, verbetering van patiënttevredenheid, en het gevoel betere kwaliteit van zorg te bieden.

Discussie

Voor zover bekend is deze structurele evaluatie van de gezamenlijke intakebespreking van zwangeren de eerste in Nederland. Duidelijk wordt dat de gezamenlijke intakebespreking in zijn huidige vorm in dit cohort niet direct terug te zien is in de geleverde zorg (aantal consultaties, aantal en moment van overname van zorg) en de uitkomst van zorg (zowel maternaal en neonataal) en dat zwangere vrouwen het nuttig vinden en er tevreden over zijn.

In de recent ontwikkelde *Zorgstandaard Integrale Geboortezorg* wordt benoemd dat de eerste en tweede lijn gezamenlijk verantwoordelijk zijn voor de organisatie van zorg in de regio. Het historische verloskundig systeem in Nederland met de eerstelijnsverloskundige als primair zorgverlener voor de laagrisicozwangere is een vorm van *midwifery-led care* die wereldwijd bekend is.²¹ Het streven naar gezamenlijk verantwoordelijk zoals vermeld in de *Zorgstandaard Integrale Geboortezorg* zou daarentegen gezien kunnen worden als een vorm van *shared care*.^{17,22} Hoe gezamenlijke zorg ingevuld moet worden en wat de effecten hiervan op de zorg, patiënttevredenheid en de tevredenheid van de zorgverlener zijn, is echter nog niet duidelijk.

Het invoeren van een gezamenlijke intakebespreking als startpunt van gezamenlijke zorg leidt niet tot verandering van de inhoud en kwaliteit van de zorg. Wij observeerden dat zowel het aantal als het moment van consultaties en overname, zorg niet veranderde ten gevolge van de gezamenlijke intakebespreking. Mogelijk wordt risico-inschatting bij een jonge zwangerschap reeds adequaat toegepast binnen huidige verloskundige zorg en leidt het gezamenlijke bespreken van intakes niet tot compleet andere inzichten.

Zwangere vrouwen zijn over het algemeen positief over de gezamenlijke intakebespreking. Een groot deel geeft aan het zelfs noodzakelijk te vinden dat de verschillende zorgverleners zich gezamenlijk over het dossier buigen. Het verdient extra aandacht om datgene wat er besproken is terug te koppelen aan iedere zwangere vrouw, zodat het verder kan bijdragen aan toename van een veilig gevoel. Mogelijk zorgt een gezamenlijke intakebespreking tot meer vertrouwen in de zorg en leidt dit tot een positief beeld van gezamenlijke verantwoordelijkheid van de eerste, tweede en

Tabel 2: Neonatale uitkomsten, interventiegroep versus controlegroep, intention-to-treat-analyse.

Neonatale uitkomsten	Interventiegroep (n=234)	Controlegroep (n=303)	p-waarde
Amenorroeduur bij partus in dagen ($\pm$ SD)	273,72 ($\pm$ 21.416)	274.03 ($\pm$ 17.640)	0,856
Geboortegewicht in gram ($\pm$ SD)	3398,02 ($\pm$ 566.641)	3394.17 ($\pm$ 580.722)	0,938
Geboortegewicht < 10 ^e percentiel N (%)	21 (8,1%)	19 (7,0%)	0,183
Geslacht N (%)	126 (48,6%)	103 (37,7%)	<0,01
Apgar na 5 minuten, gemiddeld ($\pm$ SD)	9,51 ($\pm$ 1,205)	947($\pm$ 1,370)	0,755
Perinatale sterfte N(%)	1 (0,4%)	2 (0,7%)	0,596

derde lijn. De zorgverleners betrokken bij de gezamenlijke intakebespreking vinden deze bespreking van toegevoegde waarde. Zij geven aan hierdoor beter samen te kunnen werken en hebben meer begrip voor elkaar. De lijnen worden hierdoor korter en de zorgverleners ervaren een hogere tevredenheid bij de zwangere vrouwen. Zij hebben door het gezamenlijk bespreken van intakes het gevoel betere zorg te bieden. Een gezamenlijke intakebespreking leidt mogelijk dus tot een gevoel van gezamenlijke verantwoordelijkheid en brengt mogelijk alle betrokkenen dichter bij elkaar. Dit kan daardoor als vertrekpunt dienen op weg naar integrale geboortezorg.

De *pilot* is gestart als kwaliteitsproject en bij aanvang niet gericht geweest op het wetenschappelijk evalueren van de gezamenlijke intakebespreking. Dit brengt enkele tekortkomingen met zich mee. Allereerst is niet altijd gedocumenteerd of de zwangere vrouw besproken is op de intakebespreking. Bij 51 zwangerschappen (17,9%) was onduidelijk of zij wel of niet besproken zijn. Het is niet onderzocht of deze 51 een ander VIL-risicoprofiel hadden. In de per-protocol analyse zijn deze 51 weggelaten en hierbij werden geen andere resultaten gevonden. Ten tweede is deze *pilot* uitgevoerd onder gemotiveerde zorgverleners, waardoor de participatie aan de gezamenlijke intake positief beïnvloed kan zijn. Het deelnemen aan de gezamenlijke intakebespreking is tijdsintensief, wat de generaliseerbaarheid afhankelijk maakt van de motivatie van de betrokken zorgverleners. De evaluatie van ervaring van zorgverleners en patiënten bestond uit een niet-gevalideerde vragenlijst. Ten derde heeft de studie onvoldoende *power* om een verschil in perinatale en maternale uitkomsten (morbiditeit en mortaliteit) aan te tonen. De gekozen uitkomsten (verwijspatronen en complicaties) zijn vanwege het lage voorkomen misschien niet de meest geschikte indicatoren van kwaliteit van zorg. Nationaal wordt er daarom, net als internationaal, ook steeds meer gekeken naar andere kwaliteitsindicatoren zoals ICHOM of AOI en ook patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten (PROMs).²³ Ten slotte is het een dynamisch en doorlopend proces geweest, waarbij er ook gedurende de evaluatieperiode aanpassingen zijn gemaakt in de gezamenlijke intakebespreking. Dit heeft er onder andere toe geleid dat de laagrisico zwangerschappen sinds 2015 niet meer besproken worden in de gezamenlijke intakebespreking.

Een gezamenlijke intakebespreking is een goed vertrekpunt voor toekomstige initiatieven. Hierbij kan gedacht worden aan gedeelde zorg, waarbij medium-risk zwangere vrouwen een deel van hun controles bij de eerstelijnsverloskundige

hebben en de gynaecoloog op afstand mee beoordeelt. Dit kan resulteren in substitutie van zorg naar de eerste lijn met een hogere tevredenheid bij zowel de zwangere vrouw als de betrokken zorgverleners en integrale zorg gedurende de baring.²⁴ Voor een optimale evaluatie van nieuwe initiatieven ten aanzien van integrale geboortezorg zijn grotere prospectieve studies met zowel kwantitatieve als een kwalitatieve uitkomstmaten nodig. Patiëntenervaringen zijn hierbij zeer belangrijk gezien de recente verontrusting dat integrale zorg de keuzevrijheid voor de zwangere kan beïnvloeden.²⁵

Conclusie

In deze eerste structurele evaluatie van de gezamenlijke intakebespreking in Nederland wordt geen verandering gevonden van de inhoud van zorg, maternale en neonatale uitkomsten. Het leidt mogelijk wel tot een hoge tevredenheid van zowel de zwangere vrouw als haar zorgverlener. Het lijkt dan ook een goed vertrekpunt voor verdere initiatieven binnen de integrale geboortezorg. Voor landelijke invoering van integrale zorg initiatieven is gedegen onderzoek en evaluatie nodig met eenduidige, zowel kwantitatieve als kwalitatieve uitkomstmaten.

Referenties

1. CBS. *Perinatale en zuigelingensterfte. 2004-2013.*
2. Stichting Perinatale Registratie Nederland. *Perinatale Registratie Nederland Grote Lijnen 1999-2012*, December 2013.
3. Amelink-Verburg MP, Buitendijk SE. *Pregnancy and labour in the Dutch maternity care system: what is normal? The role division between midwives and obstetricians.* Journal of midwifery & women's health. 2010;55(3):216-25.
4. Amelink-Verburg MP, Rijnders ME, Buitendijk SE. *A trend analysis in referrals during pregnancy and labour in Dutch midwifery care 1988-2004.* BJOG. 2009;116(7):923-32.
5. Amelink-Verburg MP, Verloove-Vanhorick SP, Hakkenberg RM et al. *Evaluation of 280,000 cases in Dutch midwifery practices: a descriptive study.* BJOG. 2008;115(5):570-8.
6. CBS. *Bevalling en geboorte. 1989-2013.*
7. Kwee A., Derks J., Oei G. *Geboorte veiliger voor moeder en kind.* Medisch contact. Juni 2015;24:4-7.
8. Zeitlin J MA, Delnord M. *European perinatal health report. Health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010.* 2010.
9. Hutton EK, Cappelletti A, Reitsma AH, Simioni J, Horne J, McGregor C, et al. *Outcomes associated with planned place of birth among women with low-risk pregnancies.* CMAJ. 2015.
10. Maassen MS, Hendrix MJ, Van Vugt HC et al. *Operative deliveries in low-risk pregnancies in The Netherlands: primary versus secondary care.* Birth. 2008;35(4):277-82.
11. Overgaard C, Moller AM, Fenger-Gron M, Knudsen LB, Sandall J. *Freestanding midwifery unit versus obstetric unit: a matched cohort study of outcomes in low-risk women.* BMJ open. 2011;1(2):e000262.
12. Sandall J, Soltani H, Gates S, Shennan A, Devane D. *Midwife-led con-*

- tinuity models versus other models of care for childbearing women. The Cochrane database of systematic reviews.* 2015;9:Cd004667.
13. Hulst, LA van der, van Teijlingen ER, Bonsel GJ, Eskes M, Bleker OP. *Does a pregnant woman's intended place of birth influence her attitudes toward and occurrence of obstetric interventions?* Birth. 2004;31(1):28-33.
 14. Jonge A de, Mesman JA, Mannien J et al. *Severe Adverse Maternal Outcomes among Women in Midwife-Led versus Obstetrician-Led Care at the Onset of Labour in the Netherlands: A Nationwide Cohort Study.* PLoS One. 2015;10(5):e0126266.
 15. Cheng YW, Snowden JM, King TL, Caughey AB. *Selected perinatal outcomes associated with planned home births in the United States.* Am J Obstet Gynecol. 2013;209(4):325.e1-8.
 16. Jonge, A de, Wouters, M.G.A.J, Klinkert, J. et al., *Pitfalls in the use of register-based data for comparing adverse maternal and perinatal outcomes in different birth settings.* BJOG 2017;https://doi.org/10.1111/1471-0528.
 17. Nederlandse Zorgautoriteit. *Advies bekostiging integrale zorg rondom zwangerschap en geboorte. Het stimuleren van samenwerkingen.* Utrecht: NZa; 2012.
 18. Stuurgroep Zwangerschap en Geboorte. *Een goed begin, veilige zorg rond zwangerschap en geboorte.* 2009.
 19. Verschuren L, van Duijnhoven N.T.L, Groenen C.J.M, et al. *Kwaliteit van verloskundige zorg zoals ervaren door niet-westerse zwangeren in de regio Nijmegen.* NTOG 2011;125:424-31.
 20. Nederlandse Zorgautoriteit *Advies bekostiging integrale zorg rondom zwangerschap en geboorte. Het stimuleren van samenwerkingen.* 2012(Utrecht).
 21. Prins, M., van Dillen, J., de Jonge, A. *Voordelen van continue zorg door verloskundigen.* Ned Tijdschr Geneesk. 2013.
 22. Posthumus AG, Scholmerich VL, Waelput AJ et al. *Bridging between professionals in perinatal care: towards shared care in the Netherlands.* Maternal and child health journal. 2013;17(10):1981-9.
 23. *Indicatorenset Integrale Geboortezorg Uitvraag keten geboortezorg (VSV's, ziekenhuizen, verloskundigen, kraamzorg)* Verslagjaar 2017. (www.kennisnetgeboortezorg.nl/?file=10886&m=1500993111&action=file.download)
 24. Smith M, Wagener GLP, van de Laar FA, van Dillen J. *Integrale geboortezorg: Eerste ervaring met gezamenlijke intakebespreking.* NTOG 2016;129:191-5.
 25. Proefprocessenfonds Clara Wichmann. *Oproep tot herbezinning invoering integrale geboortezorg.* Brief aan Minister mw. drs. E.I. Schippers. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. 2016.

Samenvatting

De obstetrische zorg in Nederland is verdeeld over verschillende zorglagen. Goede samenwerking tussen eerste, tweede en derde lijn is essentieel voor optimale obstetrische zorg en integrale zorg lijkt de toekomst. In dit onderzoek is geanalyseerd of een gezamenlijke intakebespreking als uiting van integrale zorg effect heeft op de kwaliteit van zorg gemeten naar het aantal consultaties van de tweede lijn en moment en hoeveelheid overnames naar de tweede of derde lijn en obstetrische en neonatale uitkomsten. In deze *case-control*-studie met 588 zwangeren bleek de gezamenlijke intakebespreking in zijn huidige vorm geen invloed te hebben op het aantal consultaties, het aantal en moment van overname van zorg en de obstetrische en neonatale uitkomsten. Voor landelijke invoering van integrale zorg initiatieven is gedegen onderzoek en evaluatie nodig met eenduidige, zowel kwantitatieve als kwalitatieve uitkomstmaten.

Trefwoorden

Integrale zorg, gezamenlijke intake, evaluatie

Summary

The obstetric care in The Netherlands is divided into primary care for Healthy pregnancies (community midwives) and secondary care for pregnancies with additional risk factors (gynecologists). Good cooperation between the midwife and the gynecologists is essential for optimal obstetric care and shared care at the intake of Pregnancy is viewed as an optimal start. We evaluated whether shared care at the start of Pregnancy would influence the Number of consultations and referrals between primary and secondary care and analyzed for obstetric and neonatal outcomes. In a retrospective case control study with 588 pregnancies, we found that shared care at the intake of Pregnancy did not have an effect on consultation and referral with similar obstetric and neonatal outcomes. Further studies are indicated to evaluate shared care models in the Netherlands.

Keywords

Integrated care, midwifery led care, shared intake

Contact

jeroen.vandillen1@radboudumc.nl

Belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van financiële of andere belangenverstrengeling.

Laparoscopisch herstel van maternale hernia diafragmatica in de zwangerschap

drs. S.I. Stegwee *destijds anios Haaglanden MC thans anios en arts-onderzoeker gynaecologie/verloskunde, VUmc A'dam*
 dr. H.M.E. Quarles van Ufford *radioloog, Haaglanden MC, Den Haag*
 drs. A.A.P.M. Luijten *chirurg, Máxima MC, Veldhoven*
 dr. W. Hermes *gynaecoloog, Haaglanden MC, Den Haag*

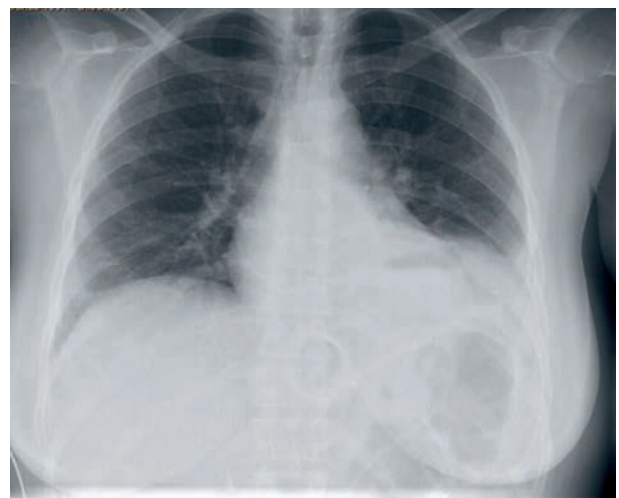
Hernia diafragmatica is een defect in het diafragma waardoor de abdominale viscera kunnen verschuiven naar de thoraxholte. In de volwassen populatie is de prevalentie van kleine congenitale defecten 0,17% met een man/vrouw-ratio van 1:3.¹ Een symptomatische hernia tijdens de zwangerschap is zeldzaam, hoewel exacte prevalentiecijfers ontbreken. Van 1959 tot 2009 zijn in internationale literatuur slechts 34 casus beschreven.² Wij presenteren een casus van deze zeldzame maar potentieel zeer gevaarlijke aandoening tijdens de zwangerschap met daarbij strangulatie van het colon, die succesvol is hersteld middels een laparoscopie.

Ziektegeschiedenis

Patiënte A, een 38-jarige gravida 4 para 0, werd bij 27 6/7 week amenorroeëduur opgenomen met subacuut ontstane pijn in de linkerflank en linkerschouder. In de voorgeschiedenis onderging zij een laparoscopische maagbandplaatsing vanwege morbide adipositas en een laparoscopische cholecystectomie, die beide ongecompliceerd verliepen. De zwangerschap werd gecontroleerd in de tweede lijn wegens status na bariatrische chirurgie en een verhoogde *body mass index* (BMI) van 37 kg/m². Verder had ze een milde subklinische hypothyreoïdie waarvoor zij Thyrox gebruikte. Bij opname vertelde patiënte dat ze al enkele dagen pijn had, die nu zeer hevig was. Zij was misselijk postprandiaal, had al vier dagen bemoeilijkte defecatie en ze had meerdere keren gebraakt. Ze had geen klachten van vruchtwaterverlies, bloedverlies of dysurie en voelde normale kindsbewegingen. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een niet-zieke vrouw met aanvalsgewijze pijn in de linkerflank en bewegingsdrang zonder uteruscontracties. De vitale functies waren ongestoord. We hoorden geen afwijkingen over hart en longen. Bij onderzoek van het abdomen was er spaarzame peristaltiek, de buik was soepel, er was geen slagpijn in de nierloes. De fundus uteri stond ter hoogte van 1/4 navel-xiphoïd. Bij vaginaal toucher had zij een gesloten, staande portio. Het cardiotocogram was niet afwijkend. Laboratoriumonderzoek toonde een anemie: Hb 6,7 mmol/l, concentratie leukocyten van 8,1 10⁹/l en licht verhoogde concentratie van *C-reactive protein* (CRP) 8 mg/l. Het resultaat van het urineonderzoek was niet afwijkend. Bij transabdominale echografie zagen we een intacte intra-uteriene een-

linggraviditeit conform amenorroeëduur, zonder aanwijzingen voor abruptio placentae. De overige buikorganen waren echografisch niet afwijkend, maar door habitus van patiënte was het onderzoek beperkt. Onze werkdiagnose was gastro-intestinale obstructie ten gevolge van de maagband. Differentiaal diagnostisch dachten wij aan subjectieve klachten toegeschreven aan de zwangerschap, hydronefrose, nefrolithiasis en longembolie. Pijnstilling werd gegeven middels paracetamol en scopolaminebutyl intraveneus en pethidine intramusculair.

Wegens hoge verdenking op passageproblematiek werd het maagbandje gelegeerd door de chirurgen, zonder gewenst effect. Vanwege de hoge stralingsbelasting voor de foetus is in eerste instantie afgezien van aanvullende abdominale danwel thoracale beeldvorming. Op de vierde opnamedag was er echter bij auscultatie van de longen afwezigheid van ademgeruis links basaal. Wegens deze nieuwe bevinding en stijgend CRP naar 10³ mg/l, verrichtten we een X-thorax. Deze toonde een lucht-vloeistofspiegel en aspecifieke afwijkingen in de linker long (afbeelding 1). Aanvullende beeldvorming middels CT-thorax, om longembolie uit te sluiten, toonde vervolgens herniatie van de flexura lienalis door een diafragmadefect in de linker diafragmakoepeel. Er bestond



Afbeelding 1. X-thorax van patiënt A; hoogstand van de linker diafragmakoepeel met aangrenzend pleuravocht danwel atelectase.

sterke verdenking op inklemming wegens een vochtcollectie rondom de gehernieerde colonlis (afbeeldingen 2a en 2b). Chirurgische interventie vond plaats in een tertiair verloskundig centrum met een neonatale *intensive care unit*, mocht de ingreep leiden tot een sectio caesarea. Patiënte kreeg corticosteroïden toegediend ter foetale longrijping. Laparoscopisch werd een defect van 2,5 cm centraal in het musculair gedeelte van de linker diafragmahoek gezien waardoor de flexura lienalis was gehernieerd. Een deel van het omentum was genecrotiseerd en werd geresecteerd. Het colon werd teruggeplaatst in het abdomen en het diafragma defect werd overhecht zonder plaatsing van een mat, waarin is meegenomen dat het defect centraal gelokaliseerd was en dat het gemakkelijk spanningsloos te hechten was. Aangezien dit defect niet gelokaliseerd was in de hiatus en de maag niet betrokken was bij de hernatie, is de situatie ter plaatse van de maag en het maagbandje intact gelaten. Vier dagen postoperatief werd patiënte in goede conditie ontslagen.

Een vaginale baring leek risicovol wegens het recidiefrisico op hernatie bij verhoogde intra-abdominale druk. Daarom onderging patiënte bij 39 weken amenorroe duur een primaire sectio caesarea die ongecompliceerd verliep. Een gezonde zoon werd geboren.

Beschouwing en literatuuroverzicht

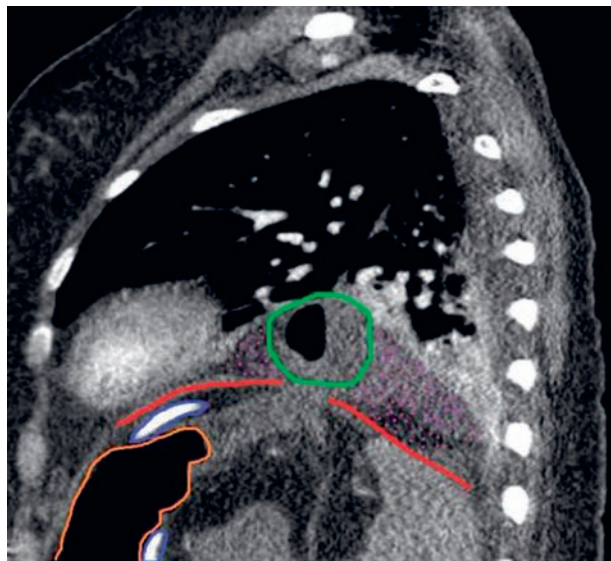
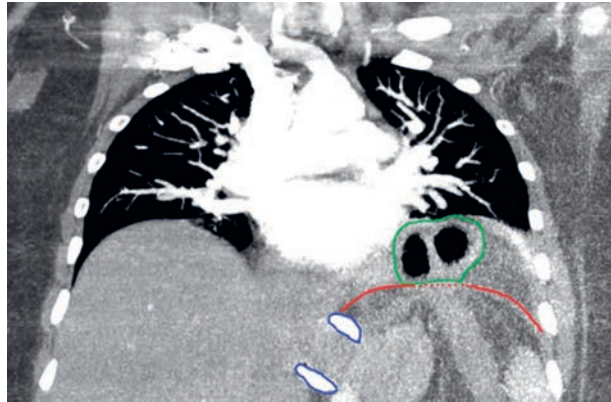
Hernia diafragmatica en zwangerschap

Een hernia diafragmatica kan congenitaal, verworven of traumatisch zijn.¹ Alle komen vaker linkszijdig voor dan rechtszijdig. Een congenitale hernia diafragmatica kan van het type van Bochdalek (posterolateraal defect) of van Morgagni (retro- of parasternaal defect) zijn. Een verworven defect kan op een zwakke plek in het diafragma ontstaan bij verhoogde intra-abdominale druk, zoals de hiatus hernia waar de oesofagus het diafragma passeert. Hierin zijn vier typen te onderscheiden:

- type I: 'sliding' hiatus hernia;
- type II: para-oesofageaal;
- type III: gecombineerd type I en II;
- type IV: grote complexe breuken in het phreno-oesofageale membraan.³

Een diafragma defect kan ook traumatisch zijn: iatrogeen, na chirurgische interventie, of in geval van verkeerstrauma of stomp buiktrauma.¹ Patiënten met een klein defect kunnen jarenlang asymptomatisch blijven.¹ Meest waarschijnlijk valt deze casus onder de traumatische defecten, omdat het defect niet congenitaal was en zich niet ter plaatse van de hiatus bevond, en patiënte wel twee laparoscopische ingrepen had ondergaan in het verleden.

Door de verhoogde intra-abdominale druk in de zwangerschap bij een groeiende uterus kunnen bij aanwezigheid van een defect klachten ontstaan. In een uitgebreide review uit 2011 door Chen *et al.*² was bij 70% van de patiënten de oorzaak van de hernia diafragmatica in de zwangerschap bekend. Negen van de dertig patiënten (30%) hadden een congenitale hernia diafragmatica, twaalf patiënten (40%) een traumatische hernia diafragmatica en bij 30% was het type onbekend. Patiënten hadden klachten van misselijkheid



Afbeelding 2a (boven). CT-thorax van patiënt A, coronale coupe met boven het diafragma (rood) een deel van het colon (groen) met maagband (blauw) in situ

Afbeelding 2b (onder). Sagittale coupe met lucht-vloeistofspiegel in de intrathoracaal gelegen flexura lienalis bij rugligging van patiënte. De aanvoerende colonlis (ventraal in de buik, oranje omlijnd) is verwijd en het afvoerende colon is slank. Daarnaast enig vocht rondom de gehernieerde lis (paars gestippeld), waardoor er sterke verdenking bestaat op inklemming van de lis.

(60%), buikpijn (57%) en dyspnoe (57%).² Deze symptomen worden vaker toegeschreven aan de zwangerschap zelf dan aan een onderliggende oorzaak, waardoor lang onterecht expectatief beleid wordt gevoerd. Chen *et al.* beschrijven misdiagnose in 50% vanwege atypische klachten of gebrek aan X-thorax.^{2,4} Schouderpijn, in 30% van de patiënten aanwezig, berust op diafragmaprikkeling aan de ipsilaterale zijde van het defect. Dit kan een aanknopingspunt zijn voor de diagnose.^{1,2} De aandoening is geassocieerd met hoge foetale (13-26%) en maternale (10-44%) mortaliteit, door darmischemie, respiratoire insufficiëntie of shock.^{1,2,5,6} De mortaliteit is hoog vanwege misdiagnose en lang expectatief beleid door atypische presentatie. Verder bestaat er een verhoogd risico op (extreme) partus immaturus of prematurus bij operatief ingrijpen pre terme.^{1,6}

Diagnostiek

Op X-thorax kan een als zodanig geïnterpreteerde hoogstaande diafragmakoepeel met daarboven luchthoudende darmlussen worden gezien. Aanvullend kan een CT-thorax worden verricht, welke intrathoracale maag of darmen kan aantonen. Mediastinale shift kan voorkomen in ernstige gevallen.¹ X-thorax en CT-thorax kunnen veilig worden gebruikt in de zwangerschap met een voldoende lage stralingsdosis.⁷ Het doen van aanvullende beeldvorming zou niet uitgesteld moeten worden zolang de diagnose nog niet helder is en de klachten persisteren. Bij een sterke verdenking op gastro-intestinale obstructie in de zwangerschap kan ook gekozen worden voor MRI in plaats van CT-thorax(/abdomen) ter vermindering van de foetale stralingsbelasting.¹

Behandeling

In een (sub)acute situatie dient het defect zo spoedig mogelijk te worden hersteld om erger te voorkomen. Indien de tijd het toelaat, kunnen preoperatief corticosteroïden worden toegediend ter foetale longrijping, vanwege het verhoogde risico op een pre terme sectio caesarea.⁸ Bij klinische tekenen van inklemming en het ontstaan van een acute buik, dient direct operatief te worden ingegrepen, ongeacht de zwangerschapsduur.^{1,2}

Laparoscopische interventie in de zwangerschap lijkt even veilig en effectief als laparotomie, met sneller postoperatief herstel en meer bewegingsruimte voor instrumenten.⁹ Vanwege het hoge risico op adhesies na voorgaande abdominale chirurgie, zoals in bovenbeschreven casus, heeft laparoscopie eveneens de voorkeur boven laparotomie. De ingreep is er primair op gericht de strangulatie van het colon of andere gehernieerde organen op te heffen, welke hoge morbiditeit en mortaliteit kunnen veroorzaken. Het defect kan laparoscopisch worden overhecht om recidief incarceratie te voorkomen. Afhankelijk van de lokalisatie en de grootte van het defect wordt soms een kunststof mat geplaatst.^{4,9} In het eerder genoemde review van de literatuur werd een linkszijdige hernia in 87% van de gevallen beschreven. Colon (77%) en maag (57%) waren meestal gehernieerd door het defect. Slechts één patiënt onderging een laparoscopie (3%), welke overigens succesvol verliep.⁴ Bij bijna de helft werd een laparotomie verricht (48%) en bij de overige patiënten werd een thoracotomie (28%) of thoracolaparotomie (21%) uitgevoerd. Daarin moet worden meegenomen dat dit is gebeurd in een periode van zestig jaar (1959-2009).² In deze dertig casus was de foetale mortaliteit 13% en maternale mortaliteit 10%. Tijdens de ingreep, in *left lateral tilt*, vindt continue foetale monitoring plaats.

Een primaire sectio vanaf 39 weken lijkt geïndiceerd om te voorkomen dat een eerder hersteld diafragma defect ruptuureert door de verhoogde intra-abdominale druk durante partu.¹ Er zijn enkele case reports over laparoscopisch herstel van hernia diafragmatica in de zwangerschap^{6,10,11} die alle in het buitenland plaatsvonden en met overleving voor zowel moeder als kind. De modus partus was wisselend: ofwel een primaire sectio¹⁰ ofwel een vaginale baring⁶ of dit was niet duidelijk.¹¹ Voor zover bij ons bekend is dit

het eerste case report van een laparoscopische herstel van een hernia diafragmatica in de zwangerschap in Nederland.

Conclusie

Deze casus beschrijft een zeer zeldzame oorzaak van flankpijn en braken in de zwangerschap: een hernia diafragmatica met inklemming van het omentum en colon aan de linkerzijde. Het specifieke klinisch beeld en de voorgeschiedenis van patiënte bemoeilijkten het stellen van de diagnose. Bij symptomen van misselijkheid, buikpijn en tekenen van diafragmaprikkeling in de zwangerschap, moet hernia diafragmatica worden opgenomen in de differentiaal diagnose. Dit kan worden bevestigd middels CT-thorax. Bij verdenking op inklemming van de tractus gastro-intestinalis dient chirurgische interventie direct plaats te vinden om foetale en maternale sterfte te voorkomen.

Referenties

1. Augustin G. *Acute abdomen during pregnancy*. 1 ed. Heidelberg: Springer International Publishing; 2014.
2. Chen Y, Hou Q, Zhang Z, Zhang J, Xi M. *Diaphragmatic hernia during pregnancy: a case report with a review of the literature from the past 50 years*. J Obstet Gynaecol Res. 2011;37(7):709-14.
3. Kahrilas PJ, Kim HC, Pandolfino JE. Approaches to the diagnosis and grading of hiatal hernia. Best practice & research Clinical gastroenterology. 2008;22(4):601-16.
4. Palanivelu C, Rangarajan M, Maheshkumaar GS, Parthasarathi R. *Laparoscopic mesh repair of a Bochdalek diaphragmatic hernia with acute gastric volvulus in a pregnant patient*. Singapore Med J. 2008;49(1):e26-8.
5. Kurzle RB, Naunheim KS, Schwartz RA. *Repair of symptomatic diaphragmatic hernia during pregnancy*. Obstet Gynecol. 1988;71(6 Pt 1):869-71.
6. Julien F, Drolet S, Levesque I, Bouchard A. *The right lateral position for laparoscopic diaphragmatic hernia repair in pregnancy: technique and review of the literature*. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2011;21(1):67-70.
7. Raptis CA, Mellnick VM, Raptis DA, Kitchin D, Fowler KJ, Lubner M, et al. *Imaging of trauma in the pregnant patient*. Radiographics. 2014;34(3):748-63.
8. de Laat MW, Wiegnerink MM, Walther FJ, Boluyt N, Mol BW, van der Post JA, et al. [Practice guideline 'Perinatal management of extremely preterm delivery']. Ned Tijdschr Geneesk. 2010;154:A2701.
9. Palanivelu C, Rangarajan M, Senthikumar S, Parthasarathi R. *Safety and efficacy of laparoscopic surgery in pregnancy: experience of a single institution*. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2007;17(2):186-90.
10. Rolton DJ, Lovegrove RE, Dehn TC. *Laparoscopic splenectomy and diaphragmatic rupture repair in a 27-week pregnant trauma patient*. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2009;19(4):e159-60.
11. Debergh I, Fierens K. *Laparoscopic repair of a Bochdalek hernia with incarcerated bowel during pregnancy: report of a case*. Surg Today. 2014;44(4):753-6.

Samenvatting

Hernia diafragmatica is een zeldzame aandoening tijdens de zwangerschap. Deze complicatie is geassocieerd met hoge maternale en foetale mortaliteit door inklemming van de tractus gastro-intestinalis.

Een 38-jarige patiënte werd bij 27 6/7 weken zwangerschapsduur opgenomen met aanvalsgewijze pijn in de linkerflank en schouder, misselijkheid en braken. Op dag

vier waren op CT-thorax aanwijzingen voor een hernia diafragmatica links met verdenking op inklemming van het colon. Laparoscopische interventie liet hernatie van de flexura lienalis zien met gedeeltelijk necrotisch omentum. Het defect werd hersteld. Per sectio werd een gezonde zoon à terme geboren.

In de zwangerschap dient differentiaal diagnostisch gedacht te worden aan hernia diafragmatica bij buikpijn, misselijkheid en tekenen van diafragmaprikkeling. Bij tekenen van gastro-intestinale inklemming is operatief ingrijpen noodzakelijk om mortaliteit te verminderen. Laparoscopisch herstel kan veilig worden verricht.

Trefwoorden

Hernia diafragmatica, zwangerschap, buikpijn, laparoscopie

Summary

Diaphragmatic hernia is a rare complication during pregnancy. It is associated with high maternal and fetal mortality, due to incarceration of the gastrointestinal tract. A 38 year old female, patient was admitted to our hospital in the third trimester of pregnancy. She had intermittent flank pain and shoulder pain on the left side, nausea and vomiting. On CT-thorax we saw signs of left sided diaphrag-

matic hernia with the suspicion of incarceration of the colon. Laparoscopic surgery showed herniation of the flexura lienalis with partial necrotic omental tissue. The defect was repaired. A healthy son was born after primary caesarean section at term.

When a patient presents with abdominal pain, nausea and signs of diaphragm irritation, diaphragmatic hernia should be taken into account. With signs of gastro-intestinal incarceration, surgical intervention is necessary to reduce mortality. Laparoscopic repair can be performed safely.

Keywords

Diaphragmatic hernia, pregnancy, abdominal pain, laparoscopy

Contact

Sanne Stegwee
afd. gynaecologie/verloskunde VUmc, kamer ZH 8B 89
De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam
s.stegwee@vumc.nl | 06 1919 6752

Belangenverstrengeling:

Alle auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling.

Een recidief melanoom in de uterus zonder abnormaal vaginaal bloedverlies

drs. L. Martens *anios gynaecologie, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede*
 dr. A.M. Meijerink *aios gynaecologie, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede*
 dr. M.C.R.F. van Dijk *patholoog, pathologie-DNA, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem*
 drs. L.R. Bartelink *gynaecoloog, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede*

Een maligne melanoom kan zeer kwaadaardig zijn.^{1,2} Late metastasering van een melanoom is zeldzaam.³ Metastasering naar het gynaecologisch gebied is zeer zeldzaam en soms lastig op te sporen.² In dit artikel bespreken wij een casus van een patiënte met een laat recidief van een melanoom in de uterus. Deze metastase presenteerde zich op een andere wijze dan tot op heden beschreven is in de literatuur.

Casus

Een 40-jarige vrouw presenteerde zich bij de huisarts met cyclusonafhankelijke stekende buikpijn gedurende enkele dagen. Het betrof een para 1 met in de algemene voorgeschiedenis een melanoom op het bovenbeen in 2003, endometriose, een cholecystectomie en een depressie. Het melanoom destijds had een breslowdikte van 1,35 millimeter. Excisie en re-excisie met een marge van twee centimeter vond plaats. De sentinel node was negatief. Patiënte herkende de klachten niet van endometriose en had geen abnormaal vaginaal bloedverlies. Haar menstruaties verliepen normaal, zonder veel klachten. Een enkele keer kwam haar menstruatie een paar dagen eerder dan ver-

wacht. Tevens was zij misselijk en had sinds ongeveer een maand vermoeidheidsklachten. Bij het lichamelijk onderzoek waren er geen bijzonderheden.

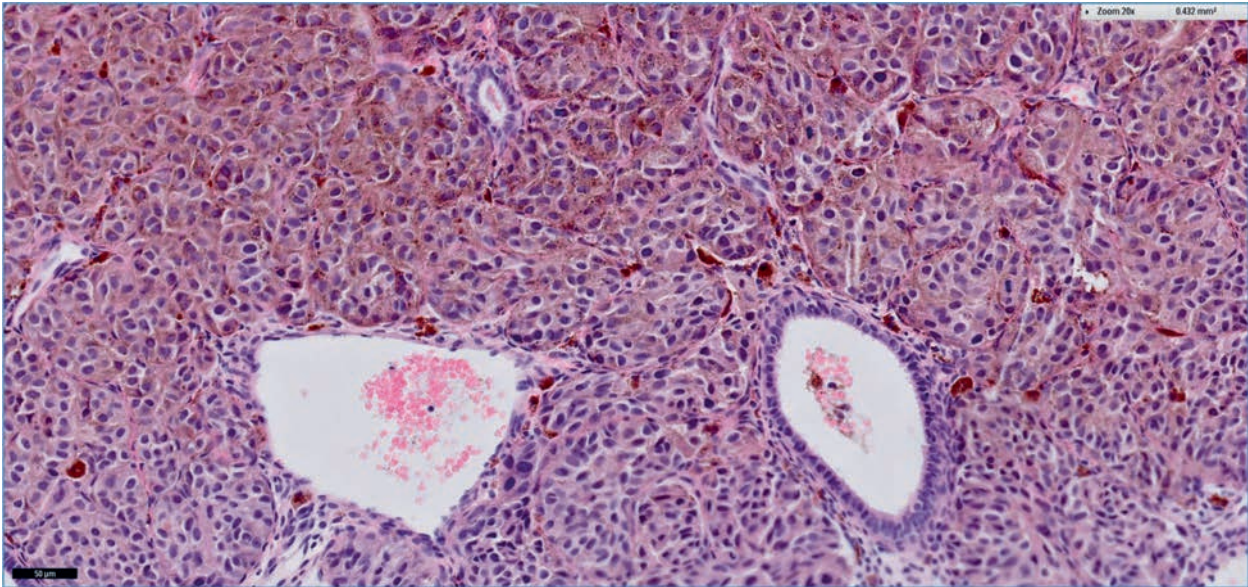
Vier weken later consulteerde patiënte de huisarts opnieuw, omdat zij een zwelling in haar buik had gevoeld. De huisarts verwees haar voor een echo abdomen naar de radiologie. Op de echo werd een inhomogeen aspect van de uterus gezien. Patiënte werd doorverwezen naar de polikliniek gynaecologie. De klachten bij presentatie op de polikliniek waren: afwezige eetlust, vermoeidheid, malaise, gevoel van kneuzing abdominaal, uitstralende pijn naar de onderrug en gevoelige mictie. Bij echoscopisch onderzoek werd een niet goed afgrensbaar, onregelmatig proces achter en op de uterus gezien. Bij vaginaal toucher werd een harde zwelling passend bij een myoom met cervicale betrokkenheid conform 15 centimeter gevoeld. Bij speculum onderzoek waren er geen afwijkingen. De uitslag van het laatste recente uitstrijkje van het bevolkingsonderzoek was PAP1. Wegens de discrepantie tussen het echobeeld en het vaginale toucher werd een CT-thorax/abdomen op korte termijn gepland. Tussentijds nam patiënte contact op wegens toename van vermoeidheid, dyspneu en pijnklachten thoracaal en vastzittend



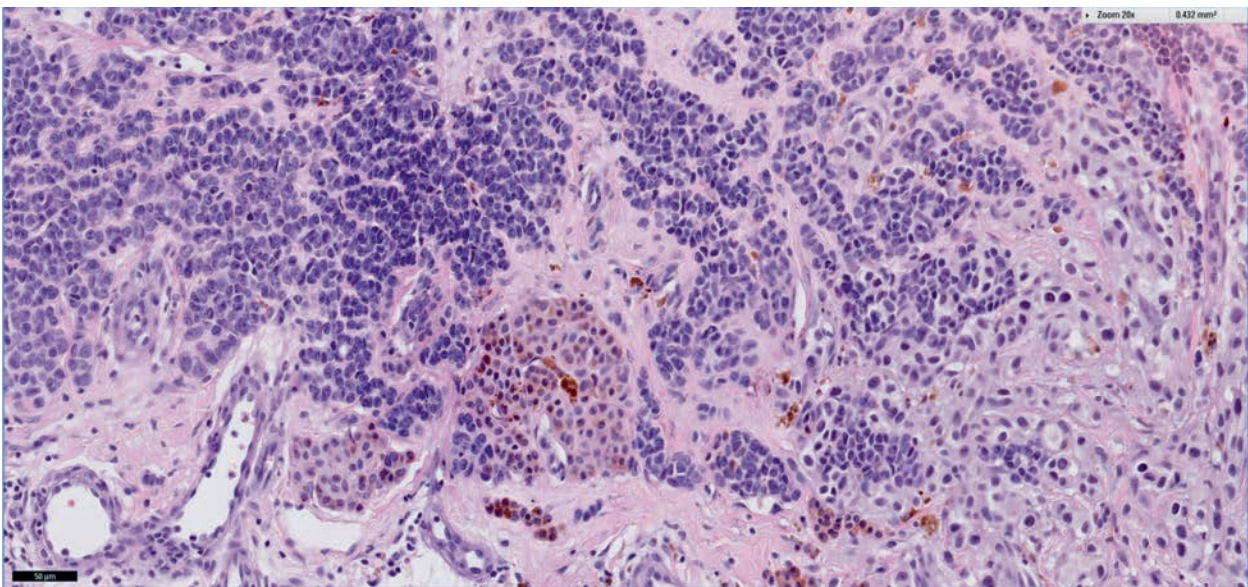
Afbeelding 1. CTA-thorax/abdomen.



Afbeelding 2. CTA-thorax/abdomen.



Afbeelding 3. In de pipelle bevonden zich talrijke weefselfragmenten. Deels betreft het preëxistent endometrium, en grotendeels in velden gelegen sterk atypische cellen met anisokaryose, hyperchromasie en duidelijke nucleoli. De atypische cellen tonen sterke pigmentatie en zijn positief voor melanoommarkers SOX10 en melan-A. Dit markerprofiel past bij een melanoom.¹¹



Afbeelding 4: Primair cutaan melanoom

aan de ademhaling. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een longembolie bij een mogelijke maligniteit van de uterus. De hoeveelheid D-dimeer was verhoogd (tabel 1) en er werd een X-thorax en CTA-thorax/abdomen verricht. De X-thorax was niet afwijkend. De CT-scan liet een grillige tumor zien, uitgaande van de uterus met een lengte van 14 centimeter met mogelijke ingroei in de blaas, een suspect beeld voor omentale metastasen, vocht langs de lever en pleuravocht rechts en meerdere vergrote lymfeklieren para-aortaal (afbeelding 1 en 2). Daarnaast was er lichte dilatatie van beide ureters ten gevolge van compressie door de tumor. Op basis hiervan ontstond de verdenking sarcoom van de

uterus met omentale metastasen en pleuravocht. Er waren geen longembolieën. Na overleg met een academisch ziekenhuis werd een pipelle en cervixcytologie afgenomen en lactaatdehydrogenase (LDH) in het bloed bepaald. De pipelle toonde een lokalisatie van een melanoom (afbeelding 3). Een metastase van het bekende melanoom uit 2003 werd overwogen (afbeelding 4). De morfologie en het immunohistochemisch profiel van de metastase werden teruggezien in een deel van de primaire tumor. Ongeveer drie maanden na het ontstaan van de buikpijnaanvallen, werd de diagnose gemetastaseerd melanoom in de uterus gesteld. Het LDH verdubbelde in tien dagen tijd en de conditie van patiënte ver-

Tabel 1. Laboratoriumuitslagen bij opname.

Hemoglobine	8.9 mmol/L
Hematocriet	0.41 L/L
MCV	87 fL
Leukocyten	10.5 /nL
D-dimeer	7.56 ug/ml
Ureum	2.7 mmol/L
Kreatinine	68 umol/L
eGFR CKD-EPI	>90 ml/min/1.73m ²
Natrium	139 mmol/L
Kalium	4.2 mmol/L
LDH	249 IU/L
CRP	11 mg/L

slechterde in korte tijd. Derhalve werd zonder bekende mutatiestatus gestart met BRAF/MEK-remming middels dabrafenib/trametinib, vanwege de agressiviteit van het melanoom. Later is een activerende mutatie aangetoond in BRAF (V600E). Wegens bijwerkingen werd de therapie gewijzigd naar vemurafinib/cobimetinib.

Beschouwing

Een maligne melanoom kan zeer maligne zijn.^{1,2} Melanomen kunnen zowel lymfogene als hematogene metastaseren.⁴ Zelfs metastasering naar placenta en foetus is beschreven.¹ Hierdoor kan een maligne melanoom recidiveren in het gehele lichaam.^{1,5} Recidivering van de ziekte vindt in 20% van de mensen met een cutaan melanoom plaats.² Recidivering van de ziekte na tien jaar is zeer zeldzaam. Er zijn geen duidelijke risicofactoren bekend.³

Indien metastasering van extragenitale maligniteiten naar de uterus plaatsvindt, betreft het in de meeste gevallen het myometrium of het myometrium én endometrium. Metastasering naar alleen het endometrium is zeer zeldzaam.^{2,6} De maandelijkse afstoting van het endometrium in de premenopauze en de ovariële remming ervan in de postmenopauze kunnen redenen zijn waarom metastasering ernaar zeldzaam is.⁵ Binnen de gynaecologische organen vindt metastasering van extragenitale maligniteiten het vaakst plaats naar de ovaria.⁷ De primaire tumor is in de meeste gevallen van de mammae of tractus gastrointestinalis afkomstig, wat overeenkomt met de prevalentie van dit soort maligniteiten bij vrouwen.^{6,7}

In de literatuur worden slechts elf casus beschreven van metastasering van een melanoom naar de uterus. Het gaat hierbij om metastasering naar het endometrium, gepaard gaande met bloederige fluorklachten of abnormale uteriene bloedingen.^{1,2} Deze klachten ontbraken bij onze patiënte.

BRAF-mutatie

Een activerende mutatie in het gen coderend voor het proteïne kinase B-Raf komt in meer dan de helft van de cutane melanomen voor. Meestal gaat het om de V600E mutatie.^{8,9} De cellulaire signaleringsroute die onder andere celdeling en celdifferentiatie beïnvloedt, MAPKs ofwel mitogene-geactiveerd proteïne kinases signaleringsroute, wordt gereguleerd door BRAF. Via deze weg kan het gemuteerde signalerings-

wit BRAF oncogenese beïnvloeden. MAPK wordt ook wel MEK genoemd.⁸ BRAF mutaties worden frequent gezien in primaire cutane melanomen en zijn weinig frequent in een primair slijmvlies melanoom, dit pleit ervoor dat het een metastase betreft van het eerdere cutane melanoom van het bovenbeen van deze patiënte.⁸ Melanomen met dit type activerende mutatie kunnen snel en goed reageren op therapie met een BRAF-remmer of een specifieke MEK-remmer, met vergroting van een progressievrij interval en een hogere overlevingskans.^{9,10} Ongeveer 50% reageert op monotherapie en ongeveer 66% op combinatietherapie.¹⁰

Conclusie

Een gemetastaseerd melanoom in de uterus is weliswaar zeldzaam, maar wees bedacht op de mogelijkheid van late recidivering in het gynaecologische gebied bij patiënten met een melanoom in de voorgeschiedenis. Er zijn zeer weinig casus beschreven in de literatuur. Metastasen van een melanoom naar de uterus hoeven niet gepaard te gaan met gynaecologische klachten zoals abnormaal vaginaal bloedverlies.

Referenties

1. Heinig, J., C. August, V. Beckmann & A. Konieczny, *Endometrial metastasis of cutaneous melanoma - A case-report bearing diagnostic difficulties*. Zentralbl Gynakol. 2001; 123: 534-5.
2. Berker, B., A. Sertcelik, G. Kaygusuz, C. Unlu & F. Ortac, *Abnormal uterine bleeding as a presenting sign of metastasis to the endometrium in a patient with a history of cutaneous malignant melanoma*. Gynecol Oncol. 2004; 93: 252-6.
3. Schmid-Wendtner M.H., J. Baumert, M. Schmidt, B. Konz, D. Hölzel et al, *Late metastases of cutaneous melanoma: an analysis of 31 patients*. J Am Acad Dermatol. 2000; 43: 605-9.
4. Kasumova G.G., A.B. Haynes & G.M. Boland, *Lymphatic versus Hematogenous Melanoma Metastases: Support for Biological Heterogeneity without Clear Clinical Application*. J Invest Dermatol. 2017; 137:2466-8.
5. Nagy, P., I. Csaba & I. Kádas, *Malignant melanoma metastatic to the endometrium. Cytologic findings in a direct endometrial sample*. Nagy 1990 Acta Cytol. 1990; 34: 382-4.
6. Kumar N.B. & W.R. Hart, *Metastases to the uterine corpus from extragenital cancers. A clinicopathologic study of 63 cases*. Cancer. 1982; 50: 2163-9.
7. Piura B., I. Yanai-Inbar, A. Rabinovich, S. Zalmanov & J. Goldstein, *Abnormal uterine bleeding as a presenting sign of metastases to the uterine corpus, cervix and vagina in a breast cancer patient on tamoxifen therapy*. Piura 1998 Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1999; 83: 57-61.
8. Ryu S., C. Youn, A.R. Moon, A. Howland, C.A. Armstrong et al, *Therapeutic Inhibitors against Mutated BRAF and MEK for the Treatment of Metastatic Melanoma*. Chonnam Med J. 2017; 53: 173-7.
9. Gallo S., V. Coha, D. Caravelli, P. Becco, T. Venesio et al, *BRAF-inhibitors can exert control of disease in BRAF T599I mutated melanoma: a case report*. Melanoma Res. 2018; 28: 143-6.
10. Hassel J.C., K. Buder-Bakhaya, C. Bender, L. Zimmer, B. Weide et al, *German Dermatocarcinology Group (DeCOG/ADO), Progression patterns under BRAF inhibitor treatment and treatment beyond progression in patients with metastatic melanoma*. Cancer Med. 2018; 7: 95-104.

Samenvatting

Achtergrond Een maligne melanoom kan zeer kwaadaardig zijn. Late recidivering van een melanoom en metastasering naar de gynaecologische organen is zeer zeldzaam en soms lastig op te sporen.

Casus Een 40-jarige vrouw, met in de voorgeschiedenis een cutaan melanoom (15 jaar geleden), presenteerde zich met cyclusonafhankelijke stekende buikpijn gedurende enkele dagen, een menstruatie die soms eerder begon, misselijkheid en vermoeidheid. Later werd een zwelling in de onderbuik ontdekt. Ongeveer drie maanden na het ontstaan van de buikpijnaanvallen, werd de diagnose gemetastaseerd melanoom in de uterus gesteld. Het melanoom bezit een BRAF-mutatie, waarvoor gestart werd met BRAF MEK remming.

Conclusie Wees bedacht op de mogelijkheid van late metastasering van een melanoom naar de uterus. Er zijn weinig casus beschreven in de literatuur. Metastasering van een melanoom naar de uterus hoeft niet gepaard te gaan met gynaecologische klachten zoals abnormaal bloedverlies.

Trefwoorden

Cutaan melanoom; gemetastaseerd melanoom; uteriene metastase; laat recidief; BRAF remmer; BRAF mutatie

Summary

Background Melanoma can have an aggressive course. Late recurrences of cutaneous melanoma and metastases to

gynaecological organs are rare and can be hard to detect.

Case description A 40-year-old woman, with a cutaneous melanoma 15 years ago, presented with cycle-independent abdominal pain, nausea and fatigue. Sometimes her menstruation started earlier than usual. Four weeks after onset of abdominal pain, a swelling was noticed in the lower abdomen. Approximately three months after the onset of abdominal pain, metastatic melanoma was diagnosed in the uterus. The melanoma has a BRAF mutation, for which BRAF MEK inhibition is started.

Conclusion Be aware of the possibility of late metastasis of melanoma in the uterus. Very few cases have been described in the current literature. Metastases from a melanoma in the uterus apparently do not have to be accompanied by obvious gynaecological complaints such as abnormal vaginal blood loss.

Keywords

Cutaneous melanoma; metastatic melanoma; uterine metastasis; late recurrence; BRAF inhibitor, BRAF mutation

Contactgegevens

drs. L. Martens
martensl@zgv.nl - l.martens@radboudumc.nl

Verklaring belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van belangenverstrengeling.



Mieke Kerkhof

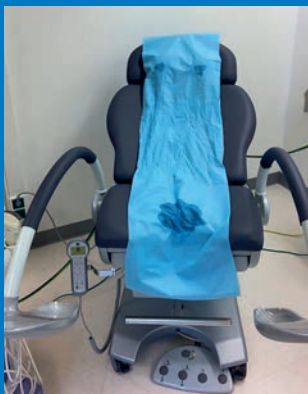
Het wiel van geboorte en dood

*Vreugde en verdriet wisselen elkaar door de eeuwen heen af,
zolang het wiel van geboorte en dood draait.*
Boeddha

Onlangs heb ik aan iemand verteld wat mijn motivatie is geweest om gynaecoloog te worden. U kent het wel. Drukke poli. Patiënte kleedt zich uit, positioneert zich in de stoel, opent haar benen en zegt: 'Pfff, dokter, wat een vak, waarom hebt u hier toch in vredesnaam voor gekozen?' Ik antwoord altijd vol trots dat het een mooi beroep is. Veel leuker dan in een oor kijken, volgens mij, met alle respect voor de KNO-arts. Je bent dikwijls aanwezig bij *life events* en wordt er nog voor betaald ook. Om met Lieve Christiaens te spreken: 'Patiënten vertellen ons in een kort tijdsbestek feiten, die wij na het drinken van vele glazen wijn, nog niet op zouden biechten'.

Realiseren wij ons wel genoeg hoe vaak wij, tijdens het werk, het verschil kunnen maken? Voor een aantal problemen in onze spreekkamer hoeven we eigenlijk geen dokter te zijn, maar op de eerste plaats mens. Gisteren zag ik iemand die exact één jaar geleden ook bij me was. Ik stuurde haar toen naar de bekkenbodempysiotherapeut, maar deze verwijzing had haar niets geholpen. Tijdens het formuleren van haar klacht begon ze meteen te huilen. Nog steeds veel pijn bij het vrijen, haar huidige partner accepteerde het niet langer. Erger nog, hij roddelde over zijn eigen vrouw op feestjes. Dat ze geen zin meer had en om kwart over acht al op één oor lag. In tegenstelling tot één jaar geleden vroeg ik nu door. En jawel, hoor, vroeger was ze vaak bedrogen door haar ex en door die ervaring zat ze nog steeds in haar kelder. Met de kelderdeur op slot. Ik verwees haar naar de psycholoog, me realiserend dat we samen een kostbaar jaar verloren hadden. Heb je geen universiteit voor nodig.

Ik was vorige week bij de partus van een tweeling. Nummer vijf en zes van het echtpaar. Het was druk op de VK, mijn assistent en mijn verloskundige waren elders aan het uitdrijven. Ik pufte met de parturiënt de laatste weeën weg. Na afloop bedankte ze mij meerdere malen dat ik dat laatste halve uurtje, voordat er volledige ontsluiting was, niet van haar zijde was geweken. Heb je geen universiteit voor nodig.



Tijdens het spoedspreekuur zie ik een zwangere van 21 weken met verdenking gebroken vliezen. Na het onderzoek moest ik deze diagnose helaas bevestigen. Toen ik het papier van de onderzoeksbank vernieuwde, moest ik denken aan de lijkwade van Turijn: twee natte plekken bij het hoofdeind van de tranen en een nat plekje ter hoogte van de vagina. Wat een ellende. Tja, wat doe je dan? Mens zijn en een arm erom heen slaan, dunkt mij. Heb je geen universiteit voor nodig.

Twee supertrotse ouders verlaten de spreekkamer met een gezonde tweeling, inmiddels zes weken oud. Ik krijg een megadoos *Merci*. Het doet me denken aan de Twentse spreuk *God maakt beter en de dokter krijgt het geld*. De zwangerschap verliep als een zonnetje. De bevalling is uitgevoerd door een collega en Kerkhof krijgt de beloning. Heb je geen universiteit voor nodig.

Patiënte heeft last van rode branderige schaamlippen. Ze krijgt zelf en ik geef haar een huishoudelijke tip. 'Mevrouw, u moet even spliterwten kopen, die doet u in porties in plastic zakjes en die vriest u in. Als u dan veel last hebt van branderigheid en jeuk, dan legt u zo'n lekker koel zakje tegen de schaamlippen'. Vraagt de patiënt: 'Moet ik die erwten dan eerst nog koken, dokter?' Voor het geven van dergelijk advies heb je ook geen universiteit nodig.

Het snelle schakelen, vreugde en verdriet hanteren, intiem converseren, aanwezig zijn tijdens de belangrijkste omstandigheden in het leven van de ander. Het verschil maken. Gynaecologen kunnen dat als geen ander. Eigenlijk zijn we natuurtalenten.

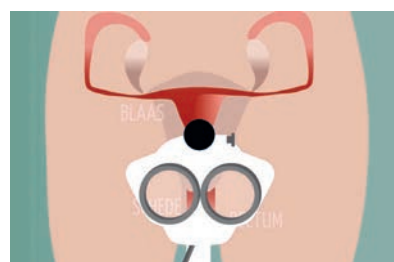


dr. Floor
Vernooij &
dr. Rafli
van de Laar
redactie

M-OVIN

Wat te doen als een vrouw na zes cycli ovulatie-inductie met Clomid nog niet zwanger is geworden? Heeft het zin om door te gaan met Clomid of kan beter direct worden overgegaan op ovulatie-inductie met gonadotrofinen? En heeft het meerwaarde dan ook meteen te starten met intra-uteriene inseminatie (IUI)? Al deze vragen zijn onderzocht in de M-OVIN-trial (*modified ovulation induction*) die recent in de Lancet is verschenen (Weiss, Lancet 2018). In totaal 48 Nederlandse klinieken randomiseerden 666 vrouwen met normogonadotrope anovulatie die niet zwanger waren na zes cycli Clomid. Vrouwen die overstapten op gonadotrofines bleken een hogere kans op een levend geboren kind te hebben (RR 1,24, 95% BI 1,05-1,46) (tabel 1). Het toevoegen van IUI had daarentegen geen significant effect (RR 1,14, 95% BI 0,97-1,35). De gemiddelde tijd tot het ontstaan van een doorgaande zwangerschap lag iets boven de vijf maanden bij alle behandelingen. Er was geen verschil in meerlingzwangerschappen of in zwangerschapscomplicaties. De auteurs concluderen dat na zes cycli Clomid de zwangerschapskansen weliswaar wat hoger zijn bij overstappen op gonadotrofines, maar dat ook het continueren van Clomid nog steeds een effectieve optie is. Toevoegen van IUI daarentegen lijkt geen meerwaarde te hebben.

Weiss NS, Nahuis MJ, Bordewijk E et al. *Gonadotrophins versus clomifene citrate with or without intrauterine insemination in women with normogonadotropic anovulation and clomifene failure (M-OVIN): a randomised, two-by-two factorial trial. Lancet. 2018 Feb 24;391(10122):758-765.*



Filmpje colposcopie verhelderend maar niet angst- en pijnreducerend

Elk jaar worden ongeveer 1-2% van alle vrouwen die deelnemen aan het *Bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker* verwezen voor colposcopie. Dit aantal is toegenomen sinds het bevolkingsonderzoek in 2017 is veranderd. Ondanks mondelinge en schriftelijke informatie voorafgaand aan colposcopie ervaren veel vrouwen angst voor het onderzoek. Dit leidt tot meer ongemak en een verhoogde kans op inadequate *follow-up* nadien. Ketelaars en collega's onderzochten gerandomiseerd of het inzetten van een voorlichtingsfilm de ervaren angst en pijn verminderde. De controlegroep (n=65) werd voorgelicht door middel van een folder over colposcopie en de interven-

tie groep (n=63) door middel van dezelfde folder en een 11-minuten durende voorlichtingsfilm, ontwikkeld op basis van een eerdere focusgroepstudie. De video toonde beelden van de polikliniek waar het onderzoek zou plaatsvinden, het verloop van het colposcopisch onderzoek en eventuele behandeling. In beide groepen was de verwachte pijnscore 4,5 op een schaal van 10. Na colposcopie was deze 3,9 voor patiënten die de film hadden gezien en 4,1 in de controlegroep. In beide groepen was de ervaren angst voor en na colposcopie niet significant verschillend. Patiënten die de film hadden gezien rapporteerden overigens wel dat de beelden verhelderend waren en goed weergaven van wat ze konden verwachten. Mogelijk dat de film van meer toegevoegde waarde is bij laaggeletterde patiënten. Andere manieren om pijn en angst te reduceren, zoals het zo kort mogelijk houden van de wachttijd tot colposcopie en een eerste duidelijke uitleg door de huisarts blijven zeker belangrijk. Een niet-ziekenhuisgebonden, zeer duidelijk en schematisch weergegeven voorlichtingsfilmpje is beschikbaar op *YouTube* (intypen: colposcopie).

Ketelaars PJW, Buskes MHM, Bosgraaf RP, van Hamont D, Prins JB, Massuger LFAG, Melchers WJG, Bekkers RLM. *Acta Oncol. 2017 Dec;56(12):1728-1733. The effect of video information on anxiety levels in women attending colposcopy: a randomized controlled trial. (YouTube > colposcopie).*

Tabel 1 Uitkomsten M-OVIN-studie.

	Gonadotrofines +IUI (n=164)	Gonadotrofines + coitus (n=163)	Clomid+IUI (n=163)	Clomid+ coitus (n=171)	RR Clomid vs. gonadotrofines (95%BI)	RR IUI vs coitus (95%BI)
Levend geboren kind*	89 (54,3%)	78 (47,9%)	72 (44,2%)	66 (38,6%)	1,24 (1,05-1,46)	1,14 (0,97-1,35)
doorgaande zwangerschap	90 (54,9%)	80 (49,1%)	72 (44,2%)	66 (38,6%)	1,26 (1,07-1,48)	1,14 (0,97-1,34)
Meerling-zwangerschap	4 (2,4%)	3 (1,8%)	7 (4,3%)	1 (0,6%)	0,89 (0,33-2,40)	2,8 (0,90-8,70)
miskramen per vrouw	15 (9,1%)	9 (5,5%)	8 (4,9%)	3 (1,8%)	2,2 (1,11-4,50)	1,96 (0,99-3,90)
extra-uteriene zwangerschap	1 (0,6%)	1 (0,6%)	3 (1,8%)	1 (0,6%)		

IUI=intra-uteriene inseminatie, RR=relatief risico, BI=betrouwbaarheidsinterval. *Kind levend geboren na amenorroeduur van 24 weken.



Een eerlijk en menselijk beeld over Down

drs. Marcel Zuijderland

Ze zag het al aan het gezichtje. Haar wereld stortte in toen de arts het bevestigde: 'uw kind heeft geen Down'. Wat een dreun. Ze had bewust niet voor screening gekozen, ze was al wat ouder. Dit was waarschijnlijk haar laatste kans op een kind. Ieder kind was welkom, maar ze had goede hoop dat het vanwege haar leeftijd een kind met Down zou zijn. Dat was haar diepste wens. Helaas.

Dit is natuurlijk een absurd scenario. Niemand hoopt vurig op een kind met het syndroom van Down. En toch zou je bijna gaan geloven dat je pech hebt gehad met de geboorte van een kind zonder als je afgaat op de hyper-positieve getuigenissen van enkele ouders die een kind met downsyndroom hebben gekregen.

In het boek *Gifts* (2006), een verzameling portretten van kinderen met het syndroom opgetekend door hun ouders, vertellen ze zonder uitzondering wat voor een bijzondere zegening hun kind met Down is. Dat hun leven sindsdien zoveel rijker is en ze een beter persoon zijn geworden. Dat ze zoveel hebben geleerd van hun kinderen. Van hun spontane en ongedwongen karakter, van hun 'natuurlijke goedheid'. Op de achterflap van *Gifts* staat zelfs dat de wereld een betere plek wordt als er meer en niet minder kinderen met Down worden geboren.

Ik twijfel niet aan de oprechtheid van hun getuigenissen, maar het beeld dat deze ouders schetsen is te romantisch en doet geen recht aan de werkelijkheid. Ze presenteren, net zoals die populaire tv-programma's, denk aan 'Down met Johnny', een eenzijdig en te rooskleurig beeld van het syndroom. Het recente toneelstuk van Ivo Niehe, 'Drs. Down', doet dat ook. Het is gebaseerd op het levensverhaal van Pablo

Pineda Ferrer, iemand met het syndroom én een universitaire graad. Het stuk suggereert dat iedereen met Down met betere begeleiding, optimisme en gezonde wilskracht gewoon de universiteit kan halen.

Over de minder roze gekleurde wolken van het syndroom hoor je zelden iets. Een uitzondering is Thecla Rondhuis, bioloog en gepromoveerd in de filosofie. Ze schreef een boek over haar zoon Ramon met het syndroom van Down: *De mongool, de moeder en de filosoof* (2011). Rondhuis schrijft met veel liefde en ontroering over Ramon. Maar al lezende begrijp je dat voor Ramon nooit een rol in 'Down met Johnny' zou zijn weggelegd, laat staan een universitaire graad.

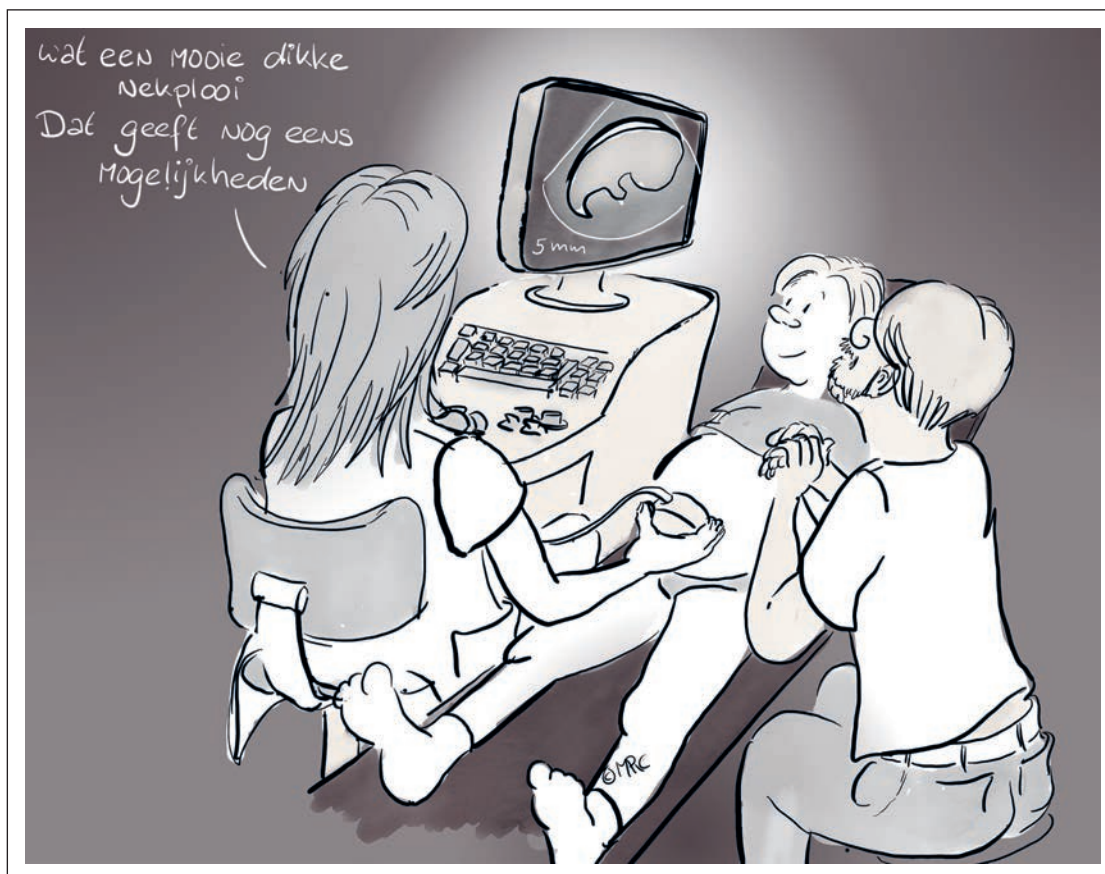
Met enig cynisme reageert Rondhuis op de gewoonte om mensen met een verstandelijke beperking '*mensen met mogelijkheden*' te noemen. Bij Ramon springen vooral de onmogelijkheden in het oog, zegt ze: 'Zelfstandig worden zit er voor hem niet in. Hij kan zich niet zelf scheren, niet zelf naar het zwembad en geen potje koken. Ik zorg dat er thuis altijd iemand is die voor het eten zorgt, hem begeleidt naar logopedie, zijn tanden poetst en de telefoon kan pakken als dat nodig is.'

De grootste zorg heeft Rondhuis voor de toekomst van Ramon. Als zij er niet meer is. Ramon, inmiddels in de veertig, wil nooit naar een tehuis. Daar zal hij ook niet verzekerd van haar liefde zijn, de persoonlijke aandacht, zorg en vrijheid hebben om zichzelf te zijn, schrijft ze. Waarschijnlijk moeten zijn broer en zussen het doen als zij er niet meer is. Ze houden zielsveel van Ramon en zullen die taak met liefde opvatten. Maar ze lieten wel op Down screenen toen hun eigen kinderen op komst waren, vertelde Rondhuis me eens in een persoonlijk onderhoud.

Volgens sommige belangenorganisaties voor mensen met het syndroom, zoals de stichting *Downpride*, is screenen op Down altijd verkeerd. Ze zien Down als een natuurlijke en onschuldige variatie binnen het spectrum van menselijke verschijningsvormen. Net zoiets als rood haar. Voor de schrijvende gevallen houden ze zich blind, of anderszins bagatelliseren ze het. De stichting *Downpride* deinst er dan ook niet voor terug *screening* op Down met 'Aktion T4' te vergelijken. Het euthanasieprogramma van Nazi-Duitsland waarbij 'lebensunwertes Leben' een 'Gnaden-tod' in de gaskamers vond.

Een krankzinnige vergelijking. Hier worden geen kinderen vermoord en hebben vrouwen een vrije keuze. *Downpride* gelooft echter niet dat hun keuze vrij is. Vrouwen die voor *screening* en abortus kiezen, ziet *Downpride* als willoze slachtoffers van onze 'wegwerpmatenschap' of als prooien van een ziekelijke drang om met minder dan 'perfecte kinderen' geen genoegen te nemen. Achter de schermen van het bevolkingsbrede aanbod van prenatale *screening* regeert volgens *Downpride* ook de macht van de farmaceutische industrie en gaat een economische agenda van de overheid schuil om op de zorgkosten te besparen.

In 2016 werd, voorafgaand aan het Kamerdebat over de NIPT, door een aantal organisaties het *Zwartboek downsyndroom* aangeboden. Daarin noemen ze 'prenatale selectie een sociale en morele misdaad tegen gehandicapten en hun families.' Deze retoriek is zelf misdadig. Vrouwen die een gewenste zwangerschap afbreken maken een van de moeilijkste beslissingen in hun leven. Een positieve test stelt ze voor keuzes die tot in het diepste van hun geweten en identi-



© Marc-Jan Jansen

teit ingrijpen. Deze vrouwen verdienen begrip en respect, geen veroordeling en diskwalificatie.

Hoewel de agressieve en ongefundeerde retoriek van deze organisaties volstrekt misplaatst is, kan ik me niet-temin goed voorstellen dat er van het aanbod van prenatale *screening* en abortus een discriminatoir signaal uitgaat. Het aanbod suggereert namelijk dat een bestaan met Down maar beter niet geleefd kan worden. Ik kan me indenken dat ouders van kinderen met Down het gevoel krijgen dat ze een ongewenst kind hebben gebaard wanneer ze de cijfers uit IJsland en Denemarken horen, waar respectievelijk 100 en 98 procent van de zwangerschappen worden afgebroken als de diagnose downsyndroom is.

Stoppen met het aanbod van *screening* is echter geen oplossing. Een 'mogelijk discriminatoir signaal' is als ethisch motief te zwak om mensen zo'n belangrijke keuze te onthouden. Wat je wel kan doen is het screeningstraject zo goed mogelijk van evenwichtige,

eerlijke en begrijpelijke informatie voorzien. Van doorslaggevend belang is dat ouders van kinderen met het syndroom hun kind en zichzelf daar in kunnen herkennen. Informatie die slechts uit een klinische opsomming bestaat, doet geen recht aan hun kind en hoe zij het ouderschap ervaren. Naast de feiten, moet de mens in beeld komen.

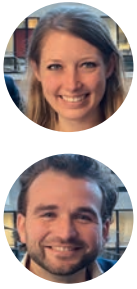
Eerlijke en menselijke informatie voorkomt dat positieve noch negatieve vooroordelen over downsyndroom zullen domineren bij het maken van prenatale keuzes. Met het verschaffen van evenwichtige en menselijke informatie, geeft de overheid het signaal af dat het haar om het faciliteren van een vrije, geïnformeerde en weloverwogen keuze gaat. Daarmee pleit ze zich vrij van de mogelijke verdenking dat haar onderliggende motief de eliminatie van de Down-populatie zou zijn omdat deze groep te veel zou kosten of het bestaan niet waard is.

De wereld wordt niet beter als er meer kinderen met downsyndroom worden

geboren, evenmin slechter. Wereldverbetering is ook niet de inzet van *screening*. Het gaat om het hebben van een keuze die een wezenlijk verschil maakt voor het soort leven dat je voor je kind en jezelf wenst. Eerlijke en menselijke informatie waarborgt dat die keuze niet wordt gemaakt op basis van sentimentele of stigmatiserende beeldvorming. Alleen onder die voorwaarde is de integriteit van het screeningsaanbod verzekerd. Dat zijn we aan de koppels die een keuze willen maken, de ouders én hun kinderen met Down verplicht.

Marcel Zijderland (1964) is filosoof en publicist. Hij schrijft geregeld voor NRC-Next, NRC-Handelsblad en Trouw. Voor de NTOG levert hij bijdragen op het vlak van de bio- en medische ethiek.

Zijderland is auteur van 'Gentest of geen test. Hoe NIPT de zwangerschap verandert', dat verscheen bij Amsterdam University Press. ISBN 9789462987098, € 19,99



Aan welke consortiumstudie kan uw patiënt deelnemen?

drs. Annemijn de Ruigh
drs. Arnoud Kastelein

In deze UNO een overzicht van een aantal (lopende of binnenkort startende) studies binnen de (uro)gynaecologie en fertiliteit. Met een bondig overzicht van studiegroep, studie-design, uitkomstmaat en gegevens als arts-onderzoeker (ao) en projectleider (pl), het aantal behaalde inclusies en contactgegevens bovenin.

Overige informatie over de studie vindt u in de tekst, die grotendeels werd aangeleverd door de studiegroepen zelf. Voor meer informatie over de studies bezoekt u de websites of neemt u contact op met de onderzoeker via het vermelde e-mailadres. In de volgende editie van het NTOG worden studies binnen obstetrie de besproken.

N.B. De BAM-studie is geen consortiumstudie.



(URO)GYNAECOLOGIE



STUDIE

PEOPLE (PEssary Or ProLapse surgEry)

STUDIEGROEP

dr. F. Milani, prof. dr. C.H. van der Vaart, dr. A. Vollebregt (pls)

URL

studies-obsgyn.nl/people

CONTACT

a.milani@rdgg.nl

STUDIEDESIGN

multicenter cohort met embedded RCT

POPULATIE

vrouwen met een prolaps en matig tot ernstige klachten

INTERVENTIE

pessarium vs. chirurgie

PRIMAIRE UITKOMSTMAAT

subjectieve verbetering van klachten (PGI-I)

INCLUSIES BEHAALD COHORT

560 (gesloten)

INCLUSIES RCT BEOOGD/BEHAALD

436/279

Symptomatische prolapsklachten kunnen zowel met een pessarium als chirurgisch worden behandeld. De huidige *Richtlijn Prolaps* stelt behandeling middels pessarium voor, alvorens tot een operatie over te gaan. Zowel bij patiënten als hun behandelaren bestaan duidelijke voorkeuren (en vooroordelen). Beide behandelingen blijken effectief, maar er is nooit goed vergelijkend onderzoek gedaan.

In de PEOPLE-studie worden prospectief de effectiviteit en kosteneffectiviteit vergeleken twee jaar na start van de primaire prolapsbehandeling. Daarnaast wordt een predictie-model ontwikkeld voor het falen van pessarium- en chirurgische therapie.

Het rekruteren van patiënten voor de RCT kost moeite, en vooral tijd. Het is de moeite waard patiënten die al neigen naar chirurgie, te motiveren tot deelname aan de RCT, aangezien het hen geen enkel nadeel oplevert. Werkt het pessarium niet, wat meestal snel duidelijk wordt, dan is chirurgische behandeling een optie. De studie is niet experimenteel van opzet maar een zorgevaluatie van twee reeds lang bestaande behandelingen. Het nemen van tijd voor de counseling door de vertrouwde behandelaar en het bespreekbaar maken van de (voor-)oordelen over beide behandelingen lijkt een belangrijke factor tot deelname aan de RCT. Willen we de kwaliteit en de doelmatigheid van onze zorg echt verbeteren dan is het die tijdsinvestering meer dan waard en zijn we die onze patiënten dus ook verschuldigd.

(URO)GYNAECOLOGIE



STUDIE

EVA (Cost-Effectiveness of perioperative Vaginally Administered oestrogen in postmenopausal women undergoing prolapse surgery)

STUDIEGROEP

E. Vodegel (ao), prof.dr. J.P. Roovers (pl)

URL

zorgevaluatienederland.nl/eva

CONTACT

e.v.vodegel@amc.nl

STUDIEDESIGN

dubbel-geblindeerde placebogecontroleerde *multicenter* RCT

POPULATIE

post-menopauzale vrouwen die primaire vaginale prolapschirurgie ondergaan

INTERVENTIE

perioperatieve oestrogenen vs. placebo

PRIMAIRE UITKOMSTMAAT

subjectieve verbetering van klachten (PGI-I)

INCLUSIES RCT BEOOGD/BEHAALD

300/0.

Na prolapschirurgie krijgt 20% van de vrouwen op termijn te maken met een recidief prolaps. De behandeling hiervan gaat gepaard met hoge kosten en heeft een negatief effect op de kwaliteit van leven. De EVA-trial onderzoekt of het perioperatief gebruik van vaginale oestrogenen bij prolapschirurgie de kwaliteit van leven verbetert en het risico op een recidief prolaps verlaagt. Deze interventie wordt nu al door sommigen toegepast in de praktijk, maar is nog onvoldoende onderzocht. De EVA-trial betreft een dubbel-geblindeerde multicenter RCT waarbij de (kosten)effectiviteit an perioperatieve oestrogenen wordt vergeleken met een placebo. Behandeling vindt plaats van 4-6 weken voor de operatie tot één jaar na de operatie. Het doel is om 300 postmenopauzale vrouwen te includeren die primaire prolapschirurgie ondergaan. De studie wordt momenteel beoordeeld door de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) van het AMC. Naar verwachting zal de studie in mei 2018 van start gaan in ongeveer dertig Nederlandse centra.

(URO)GYNAECOLOGIE

BAM

STUDIE (N.B. GEEN CONSORTIUMSTUDIE)

BAM (Bulking Agent versus Mid-urethral sling operatie voor stressincontinentie)

STUDIEGROEP

F. Casteleijn (ao), prof. dr. J.P. Roovers (pl)

CONTACT

f.m.casteleijn@amc.nl

STUDIEDESIGN

multicenter matched-cohort studie

POPULATIE

vrouwen met matig tot ernstige stressincontinentie

INTERVENTIE

MUS vs. UBA

PRIMAIRE UITKOMSTMAAT

subjectieve verbetering van klachten (PGI-I)

INCLUSIES BEOOGD/BEHAALD

UBA: 120/33, MUS: 120/98.

Een mid-urethrale slingoperatie (MUS) is de gouden standaard voor de behandeling van stressincontinentie. Deze behandeling is bij ongeveer 85% van de patiënten effectief. Urethrale *bulking agents* (UBA) worden al jaren gebruikt als alternatieve behandeling voor stressincontinentie, waarbij er een substantie rondom de urethra gespoten wordt zodat deze beter afsluit. Behandeling met UBA is een relatief eenvoudige procedure en kan poliklinisch onder lokale anesthesie plaatsvinden. Het AMC is in 2017 met behulp van een subsidie van ZonMW in het kader van doelmatigheidsonderzoek een vergelijkende, multicenter, matched-cohort studie gestart. De hypothese van de BAM-studie is dat UBA goedkoper is en *non-inferior* wat betreft subjectieve verbetering van klachten in vergelijking met de MUS-operatie. Naast de kosteneffectiviteit wordt kwaliteit van leven, inclusief seksuele functie, re-interventies en complicaties gemeten. In de BAM-studie worden vrouwen met matig tot ernstige stressincontinentie geïncludeerd en gedurende een jaar met uitloop tot twee jaar gevolgd via vragenlijsten. De uitkomsten van de BAM-studie zullen bijdragen aan betere, doelmatige zorg voor vrouwen met stressincontinentie. De onderzoeksgroep is op zoek naar centra die behandelingen met UBA verrichten. De inclusies van deze interventie blijven achter op de gemaakte planning. Het is onduidelijk of de verrichtingen niet plaatsvinden, of dat de patiënten niet gevraagd worden deel te nemen aan de studie.

FERTILITEIT



STUDIE

FOAM (Is hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy) a cost-effective alternative for hysterosalpingography (HSG) in assessing tubal patency in subfertile women?)

STUDIEGROEP

J. van Rijswijk (ao), N. van der Welie, dr. V. Mijatovic (pls)

URL

zorgevaluatienederland.nl/foam

CONTACT

foam@vumc.nl

STUDIEDESIGN

RCT, gevolgd door RCT

POPULATIE

vrouwen tussen 18-41 jaar, meer dan 1 jaar subfertil en een ovulatoire cyclus of ovulatoir met ovulatieinductie

INTERVENTIE

HyFoSy en HSG in willekeurige volgorde (RCT1) en diagnostische laparoscopie met chromopertubatie vs. Hunault (RCT2)

PRIMAIRE UITKOMSTMAAT

doorgaande zwangerschap binnen 12 mnd. na randomisatie
INCLUSIES RCT BEOOGD/BEHAALD
1163/937.

Het doel van de FOAM-studie is om te onderzoeken of binnen het oriënterend fertiliteitsonderzoek (OFO) het verichten van tubatests door middel van hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy) kosteneffectiever is dan door middel van hysterosalpingografie (HSG). Patiënten zullen een HSG en een HyFoSy ondergaan en door middel van randomisatie wordt bepaald in welke volgorde dit gebeurt (RCT1). Als de bevindingen van beide tests overeenkomen, wordt verdere behandeling gebaseerd op de spontane zwangerschapskans volgens Hunault dan wel het standaardprotocol. Komen de bevindingen niet overeen (uit de pilot studie bleek dit in 7% van de gevallen), dan worden patiënten gerandomiseerd voor het beleid op basis van de uitslag van HyFoSy óf HSG (RCT2). De primaire uitkomst is een doorgaande zwangerschap binnen twaalf maanden na randomisatie. Vrouwen met endometriose of vrouwen met een partner waarvan de opbrengst van het semen lager is dan 1x106/ml, zullen worden geëxcludeerd. De *sample size* van de FOAM-studie is onlangs bijgesteld naar 1163 te includeren patiënten (dit was 1559). Gehoopt wordt op een eindsprint, zodat de inclusie in de zomer van 2018 klaar is.

FERTILITEIT



STUDIE

IVF 38+ (Cost-effectiveness of IVF for unexplained or mild male subfertility in women from 38 years up)

STUDIEGROEP

N. Danhof (ao), dr. M. Mochtar (pl)

URL

studies-obsgyn.nl/ivf38

CONTACT

n.a.danhof@amc.uva.nl

STUDIEDESIGN

multicenter cohort studie met embedded RCT

POPULATIE

vrouwen van 38 tot 42 jaar met een ovulatoire cyclus

INTERVENTIE

IVF vs. afwachtend beleid

PRIMAIRE UITKOMSTMAAT

doorgaande zwangerschap binnen 8 mnd na randomisatie

INCLUSIES: COHORT BEOOGD/BEHAALD | RCT RCT BEOOGD/BEHAALD
1200/48 | 150/47.

In-vitro fertilisatie (IVF), oorspronkelijk bedoeld voor vrouwen met een tubafactor, wordt tegenwoordig ook toegepast bij oudere vrouwen met onverklaarde subfertiliteit. Maar is IVF wel de juiste behandeling voor deze groep? Het is bekend dat de kans op een spontane zwangerschap afneemt bij toenemende leeftijd, maar hetzelfde geldt voor de zwangerschapskans na IVF. In 2015 is de IVF-38+-studie gestart. De inclusie liep moeizaam: veel vrouwen hadden, na het lezen van de keuzehulp, een sterke eigen voorkeur. De helft van de gevraagde vrouwen wilde afwachten en de andere helft wilde direct IVF. In overleg met het NVOG-bestuur, de klinieken, Freya en methodologen is toen besloten de RCT om te zetten in een cohortstudie met een kleiner deel RCT. De deelnemende centra zijn in april 2017 hierover geïnformeerd door de voorzitter van het NVOG-consortium en de voorzitter van de pijler VPG. Het aangepaste *design* is in september 2017 ingediend bij ZonMw en inmiddels goedgekeurd door de METC van het AMC. Er zijn 1200 paren nodig voor het cohort en 150 voor de RCT. Vrouwen van 38 tot 42 jaar met een ovulatoire cyclus mogen meedoen aan de IVF 38+-studie, ook wanneer zij een lage AFC of AMH hebben.

FERTILITEIT



STUDIE

ZinEnZwanger/CoSy-trial (Internet-based seks Counseling and chances on natural conception in couples with idiopathic Subfertility)

STUDIEGROEP

F. Dreischor (ao), dr. I.M. Custers (pl)

URL

zorgevaluatienederland.nl/cosy

CONTACT

cosy@studies-obsgyn.nl

STUDIEDESIGN

intern. multicenter RCT met kosteneffectiviteitsanalyse

POPULATIE

stellen met onverklaarde subfertiliteit en goede Hunault-prognose (30%)

INTERVENTIE

online interactieve en educatieve seks-counseling vs. afwachtend beleid (standaardzorg)

PRIMAIRE UITKOMSTMAAT

natuurlijke conceptie met doorgaande zwangerschap (min. 12 wkn) binnen 6 mnd na randomisatie

INCLUSIES RCT BEOOGD/BEHAALD 1164/307.

Aan koppels met onverklaarde subfertiliteit met een goede Hunaultprognose (tenminste 30%), wordt op dit moment conform de NVOG-richtlijn zes tot twaalf maanden afwachtend beleid geadviseerd zonder extra begeleiding. Interviews met koppels die afwachtend beleid gevolgd hebben, bevestigen dat dit een lastige opgave is en dat op termijn het seksueel plezier kan verminderen (Dreischor *et al.*, in voorbereiding). Twee kleine studies vonden dat *face-to-face* seks-counseling de kans op een natuurlijke zwangerschap vergroot en een relatie tussen plezierige seks en kans op zwangerschap lijkt plausibel. De studiegroep heeft daarom op basis van literatuur, patiënt interviews, *expert-opinion* en met behulp van ICT-experts het nieuwe *Zin en Zwanger programma* ontwikkeld. Dit is een online interactief en educatief programma dat beoogt seksueel plezier en daarmee de kans op een natuurlijke zwangerschap te verhogen. Het doel van deze multicenter RCT is daarom onderzoeken of dit programma de kans op een doorgaande zwangerschap van stellen met onverklaarde subfertiliteit en een goede Hunaultprognose verhoogt in vergelijking met afwachtend beleid alleen (standaardzorg). Secundaire uitkomsten zijn: aantal levendgeborenen, tijd tot zwangerschap, seksueel plezier/functioneren, persoonlijk/relatieel welbevinden en kosten.

FERTILITEIT



STUDIE

ANTARTICA-2 (Home-based monitoring of ovulation to time frozen embryo transfer in IVF)

STUDIEGROEP

T. Zaat (ao), F. Mol en Jan P. de Bruin (pls)

URL

zorgevaluatienederland.nl/antarctica-2

CONTACT

antarctica2@studies-obsgyn.nl

STUDIEDESIGN

multicenter RCT met kosteneffectiviteitsanalyse

POPULATIE

vrouwen die gepland worden voor een cryo-cyclus

INTERVENTIE

thuismonitoring met LH-tests vs. ziekenhuismonitoring met een vaginale echo en hCG-injectie.

PRIMAIRE UITKOMSTMAAT

doorgaande zwangerschap per vrouw per gestarte embryo transferecyclus

INCLUSIES RCT BEOOGD/BEHAALD

1464/4.

Door verbeterde laboratoriumtechnieken zijn er steeds meer cryo-embryo transfers (ET) mogelijk. Inmiddels is 37% van de IVF-kinderen een kind uit een cryo-ET (NVOG 2015). Meer cryo-cycli betekent ook meer monitoring. Anno 2017 was in Nederland 26% van de cycli artificieel; 50% natuurlijk maar gemodificeerd (kunstmatige eisprong, wat betekent echo en hCG-injectie) en 24% écht natuurlijk met LH-test.

Up-to-date evidence suggereert dat de écht natuurlijke cyclus meer zwangerschappen geeft dan de gemodificeerde cyclus, maar de bewijsvoering hiervoor is behoorlijk heterogeen. Er is daarom behoefte aan beter bewijs ten aanzien van de effectiviteit/kans op zwangerschap. Een voordeel van de écht natuurlijke cyclus is dat vrouwen minder invloed hiervan ervaren op werk en sociale leven en dat zij hun partner meer kunnen betrekken. In de ANTARCTICA-2-studie wordt thuismonitoring met LH-tests vergeleken met ziekenhuismonitoring met echo en hCG-injectie. De uitkomstmaten zijn doorgaande zwangerschap, patiënttevredenheid, mogelijkheid om de partner te betrekken en kosten (inclusief weekendbe-lasting kliniek/lab). Er worden 1464 vrouwen gerandomiseerd. Vrouwen kunnen voor één cryocycclus deelnemen. Centra kunnen zich nog aanmelden! De zorgactiviteit cryo-monitoring mag worden gedeclareerd. De LH-tests worden van studiewege verstrekt.