

ntog

2020

sinds 1889

GYNAECOLOGIE, ONCOLOGIE, PERINATOLOGIE EN VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE

In dit nummer o.a.

- Multidisciplinaire richtlijn 'Bevallingsgerelateerde PTSS'
- Inleiden bij 41 weken?
- The ORRR: reduce, reuse, recycle
- Verband polypropyleenimplantaten en ontstaan auto-immuunziekten?
- Cerclage bij een tweelingzwangerschap
- Handen en voeten geven aan duurzaamheid in de zorg: meten is weten
- Ervaringen met badbevallingen in een academisch ziekenhuis
- Blaasklachten door geperforeerde Essure®
- Onverwachte oorzaak van sepsis bij een zwangere met pre-eclampsie
- *Prospective assessment of robotic pelvic floor surgery*
- Uniek onderzoeksproject: de Foetale Biobank

nv

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR

PostNL - Port betaald

Colofon

REDACTIE

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

LEDEN DEELREDACTIES

E.A. Boss, rubrieksredacteur NOBT
 J.J. Duvekot, perinatoloog
 O.W.H. van der Heijden, perinatoloog
 K.D. Lichtenbelt, klinisch geneticus
 L.L. van Loendersloot, voortplantingsgeneeskundige
 A.L. Metz-Berends, voortplantingsgeneeskundige
 M.H. Mochtar, voortplantingsgeneeskundige
 S.M. Mourad, gynaecoloog
 A.C.J. Ravelli, epidemioloog
 J.G. Smit, gynaecoloog
 W.B. de Vries, kinderarts-neonataloge

UITGEVER & REDACTIESECRETARIAAT

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

ABONNEMENTEN (prijzen per jaar en incl. 9% btw)

Standaard € 201,-. Studenten € 88,00. Klinisch verpleegkundigen, lid van de NVOG € 88,00. Buitenland € 305,-. Studenten buitenland € 155,-.
 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
 dhr. E.J. Velema | 06 4629 1428 | eelcojan@brickx.nl

OPLAGE, VERSCHIJNING & VOLGENDE EDITIE

1850 ex., 8 x per jaar.
 NTOG vol.133#3 verschijnt 18 april 2020.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd 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 dan 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

Sagittale doorsnede van gerenderde micro-CT-scan van een 21 weken foetus. © Dawood en De Bakker.

ADVERTEERDERS IN DIT NUMMER

Gedeon Richter | *Lenzetto*
 Martini Ziekenhuis Groningen | *Differentiatiestage*
 Gedeon Richter | *advertorial*
 Stichting Cobra | *Cobradagen 2020*
 Gedeon Richter | *Cyclogest*
 Besins Healthcare | *Utrogestan*

ISSN 0921-4011

Inhoud

Editorial

- 60 **In de ban van COVID-19**
 prof. dr. Velja Mijatovic

NVOG-bestuur

- 61 **Verandering**
 prof. dr. Jan van Lith

Kort Nieuws

- 62 **Geschillencommissie zoekt gynaecoloog | Toets je kennis | Nieuwe voorzitter Koepel Kwaliteit | Aanmelden VFGN voorjaarstocht 19 april | KID-subsidieregeling | Onzeker over voeding? App ZwangerHap helpt | Owee**

In memoriam

- 63 **Robertjan Meerman 1950 - 2020**
 Dick Oepkes *et al.*

Koepel Kwaliteit

- 64 **Multidisciplinaire richtlijn 'Bevallingsgerelateerde PTSS'**
 dr. C.A.I. Stramrood

Actueel

- 65 **Inleiden bij 41 weken?**
 dr. Esteriek de Miranda *namens het INDEX-kernteam*

Ingezonden

- 66 **Commentaar op Zwangerschapsdiabetes - NTOG 2019;132:358-361**
 em. prof. dr. H.J.T. Coelingh Bennink
Reactie van de auteurs

Gynae goes green

- 69 **The ORRR: reduce, reuse, recycle**
 Lauren Bullens

Oorspronkelijke artikelen

- 70 **Verband tussen polypropyleenimplantaten en ontstaan van auto-immuunziekten?**
 drs. C.R. Kowalik, dr. S.E. Zwolsman, M.P. Jonker en prof.dr. J.P.W.R. Roovers
Commentaar van prof. dr. C.H. van der Vaart

- 75 **Cerclage bij een tweelingzwangerschap**
 drs. D.T.C.G. Toonen, dr. S.M.I. Kuppens en dr. M.E.M.H. Westerhuis
Redactioneel commentaar van dr. Olivier van der Heijden

- 80 **Handen en voeten geven aan duurzaamheid in de zorg: meten is weten**
 prof. dr. F.W. Jansen, drs. H. Friedericy, ir. Else de Ridder *et al.*

- 85 **Ervaringen met (poli)klinische badbevellingen in een academisch ziekenhuis**
 S. Otten, dr. J. van Dillen en M. Putman

- 92 **Blaasklachten door geperforeerde Essure®**
 drs. D.M. van Gastel, drs. R.A. Smit en dr. J.W. van der Steeg

- 95 **Onverwachte oorzaak van sepsis bij een zwangere met pre-eclampsie**
 drs. L.M. de Kok, dr. M.P. Schreurs en dr. R. van de Laar

Column

- 100 **Pause zu Hause**
 Mieke Kerkhof

Hora Est

- 101 **Prospective assessment of robotic pelvic floor surgery**
 dr. F. van Zanten

Update Nederlands Onderzoek

- 102 **Uniek onderzoeksproject: de Foetale Biobank**
 drs. A.A. de Ruigh en drs. A.W. Kastelein *redactie*

NOBT - BOBT

- 105 **Tweelingbevalling: vaginaal of keizersnede afhankelijk van zwangerschapsduur? | Aspirine reduceert vroeggeboorte bij nullipara | De kans op cervixcarcinoom na een eerdere CIN3-diagnose**
 dr. Floor Vernooij en dr. Rafli van de Laar *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.

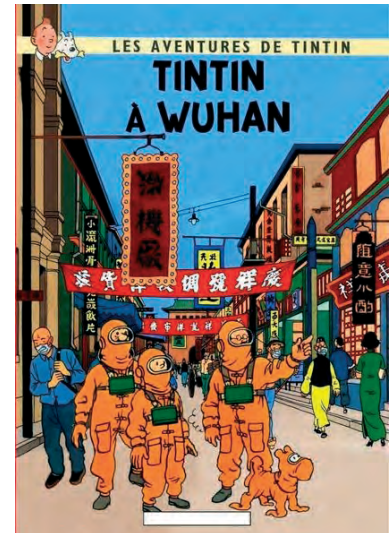


In de ban van COVID-19

prof. dr. Velja Mijatovic *hoofdredacteur*

Ook al geloof ik niet in de uitdrukking 'de geschiedenis herhaalt zich', het is verleidelijk om bij de huidige Coronavirus- of SARS-CoV-2-epidemie (COVID-19) te denken in een analogie met de pestilenties van eeuwen geleden. In ieder geval zien we een aantal overeenkomsten: het probleem wordt in het begin onderschat en lange tijd worden er geen maatregelen genomen. Relatief laat en soms ondeskundig komt men in actie. Hierdoor kan de ziekte zich snel verspreiden en uitgroeien van een plaatselijk naar een regionaal tot een internationaal probleem. Net als bij de toenmalige pestilenties hebben we nu ook geen geneesmiddel of vaccin dat het SARS-CoV-2-virus effectief kan bestrijden. Echter, ten aanzien van de huidige COVID-19-epidemie is voorzichtigheid geboden met betrekking tot de gevolgen ervan aangezien de uitbraak van heel recent is en omdat de betrouwbaarheid van de Chinese cijfers ter discussie staan. Wel opvallend aan de Chinese cijfers is dat bij de COVID-19 uitbraak nauwelijks kinderen aangedaan zijn. Informatie over zwangeren en baby's ontbreekt nog.¹ Een recent commentaar van Richard Horton in *The Lancet*² toont ons wat de impact van de quarantaine is op het sociale leven in de door COVID-19 getroffen Chinese steden. Het vervoer en het economisch leven liggen praktisch stil. Dit resulteert in verlies in inkomen, bestaansonzekerheid en stress in een samenleving die nog in belangrijke mate steunt op een informele economie en waar het ontbreekt aan een stelsel van sociale zekerheid. Door COVID-19 is het dragen van gezichtsmaskers verplicht in de openbare ruimte. Dit terwijl deze nauwelijks meer verkrijgbaar zijn en sinds de uitbraak gigantisch in prijs zijn gestegen. Hierdoor zijn vooral de sociaal zwakkeren slachtoffer van COVID-19 geworden. Zij kunnen zich niet goed beschermen en worden door de overheid

onvoldoende beschermd. De epidemie toont daardoor ook de sociale ongelijkheid die nu in China bestaat. Daarmee valt weer een parallel te trekken met de Europese pestilenties, waar de rijken zich van de pest trachten te isoleren op hun buitenverblijven terwijl de armen massaal doodgingen in de besmette steden. Een andere parallel die opvalt is het aanwijzen van schulden van het onheil. Toen de Joden, nu mensen met Aziatische afkomst of uiterlijk. Het zal u niet verbazen dat anno nu vooral de sociale media hiervoor worden misbruikt. Eind februari bereikte ons berichten dat in Noord-Italië het SARS-CoV-2 virus verantwoordelijk is voor de eerste serieuze uitbraak van COVID-19 in Europa. De Italiaanse autoriteiten kondigden forse maatregelen aan waarbij in een deel van de regio Lombardije scholen en bedrijven gesloten werden en er ook meer en meer reisbeperkingen gaan gelden. In andere landen, Iran, Japan en Korea, lijkt het virus ook serieuze uitbraken te veroorzaken. Maar het hoogtepunt van de COVID-19 epidemie in een aantal regio's in China lijkt achter de rug. Wat kunnen we intussen doen? Net als in Italië, is de Nederlandse inzet het beperken en vertragen van de uitbraak. Ook wordt nu hard gewerkt aan een prototype vaccin dat begin april voorhanden kan zijn. Echter, zelfs al zou je de fase van klinische trials overslaan vanwege de huidige noodsituatie, dan heb je nog altijd te maken met een productietijd van al gauw negen maanden voordat het vaccin beschikbaar is. Naast vaccinontwikkeling wordt ook gekeken naar antivirale medicatie. Veelbelovend zijn lopinavir en ritonavir, twee anti-HIV middelen. Bij mensen geïnfecteerd met het MERS-coronavirus lijken ze de ernst van de ziekteverschijnselen en het aantal sterfgevallen te verminderen. Thans zijn in China twee trials gaande met deze middelen: de voorlopige resultaten worden bin-



nenkort verwacht. Inmiddels zijn in Thailand enkele patiënten succesvol behandeld met beide anti-HIV middelen in combinatie met Tamiflu (Oseltamivir). Ook is er sprake van dat het experimentele middel galidesivir, ontwikkeld om ebola te behandelen, ingezet zou kunnen worden tegen SARS-CoV-2 virussen.

Hoe dan ook, de derde uitbraak van een coronavirus in een periode van twee decennia zet wel druk op de ketel. Het uitroepen van een wereldwijde noodsituatie door het WHO op 30 januari jl. bekrachtigt dit des te meer. Er moet meer geïnvesteerd worden in de ontwikkeling van diagnostica, antivirale medicatie en vaccins om coronavirussen beter te kunnen stoppen. Hoogleraar virologie Johan Neyts van de KU Leuven pleit voor het ontwikkelen basisvaccins tegen coronavirussen die met enige genetische modificatie snel inzetbaar zijn bij nieuwe virale varianten. Dit lijkt geen overbodige luxe in een wereld met een oprukkende verstedelijking en een ongekende reislust.

1. *The Epidemiological Characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19)*. China CDC, 17-02-2020.
2. Horton R. *Offline: 2019-nCoV—"A desperate plea"*. *Lancet* 2020;395:400.

Verandering

prof. dr. Jan van Lith voorzitter NVOG



'Alle grote veranderingen, alle grote veranderingen die gebeurtenissen worden, vooral ontstellende gebeurtenissen, beginnen met een klein moment'. Dit zegt de hoofdpersoon in 'Als de winter voorbij is' van Thomas Verbogt. 'Een paar seconden kunnen je leven bepalen. Iemand kijkt je aan of juist niet. Ineens gekust worden op een zomerse dag. Meer hoeft het niet te zijn.'

Veronique van Doorens sollicitatie was zo'n moment. Ruim tien jaar geleden spraken we elkaar. Komend vanuit de bankwereld, geen kennis of ervaring in de gezondheidszorg, was daar dat kleine moment. Sprankelend, onderzoekend en gedurfd startte ze bij de NVOG. Met veel elan bracht ze het

bureau op orde, prikkelde ze het bestuur en vele leden. Met Veronique als directeur werd de op ontwikkeling gerichte cultuur van de NVOG hernieuwd van energie voorzien en vormgegeven. In de jaren 90 liepen we voorop met kwaliteitsbeleid, in het eerste decennium waren we de kartrekkers in de vernieuwing van onderwijs en opleiding. De laatste tien jaar hebben we zorgevaluatie op de rails gezet. Het afscheid van Veronique straalde die energie ook uit. Velen kwamen en onderstreepten haar centrale rol in de vele dossiers die liepen en lopen. Vanaf hier namens allen: Veronique veel dank!

Verandering is van alle tijd en moeten we omarmen. Nieuwsgierigheid, wil

om te ontwikkelen, gedurfd de toekomst tegemoet treden dat zijn kenmerken van gynaecologen. De kleine momenten realiseren we ons vaak pas achteraf. In de drukte van ons bestaan koesteren of herkennen we die kleine momenten vaak niet. Met veel vaart nemen kennis, vaardigheden en ervaring toe. Dat zijn echter niet die momenten die tot grote veranderingen leiden. In Gynaecoloog 2025 is de richting van de echte veranderingen uitgezet. Herken en koester ze!

We zitten vast in een systeem waarin de energie weglekt. Begrippen als verantwoording, behoud, beperking, etc. voeren de boventoon.

Ik roep op om los te komen vanuit dat denken. Durf de vaak onzinnige verantwoording te weerstaan, durf in te gaan tegen de directieve, financieel gedreven 'MSB', durf de kleine momenten te herkennen. In de NVOG-denktank 'Kwaliteit van nu' staat de ontmoeting tussen dokter en patiënt centraal. Uitgangspunt is levenslang ontwikkelen voor mens en organisatie. Het principe is reflecteren en leren in de bestaande omgeving. Dat betekent dus de momenten herkennen en koesteren. Maar vooral ook de momenten een vervolg durven geven. Dit is ook opgepakt in de ontwikkeling van het nieuwe opleidingscurriculum LOGO en door de commissie Duurzaamheid.

Tallose momenten, ik ben benieuwd waar het toe gaat leiden. De NVOG heeft leiderschap getoond en blijft dat doen. Grote veranderingen zijn op komst. Ik verwacht beperkte verandering op de inhoud. Daarentegen zal onze rol stevig wijzigen, de organisatievormen zullen veranderen, de silo's van specialismen worden geslecht en lijnen in zorg en sociale domein gaan verdwijnen.

Zoals met Veronique's komst, pak het moment, leer en ontwikkel, durf vooral en we zullen veel plezier beleven aan de veranderingen.



Geschillencommissie zoekt gynaecoloog

De Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ) is per direct op zoek naar een gynaecoloog die namens NVZ en NFU (Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra) kan worden voorgedragen om zitting te nemen in de Geschillencommissie Ziekenhuizen. Het commissielid is/heeft:

- een ervaren professional met gezag en handelt conform de KNMG-richtlijnen (o.m. gedragsregels voor artsen);
- BIG-geregistreerd (maximaal drie jaar niet meer als arts werkzaam);
- min. 5 jaar ervaring in een (acad.) ziekenhuis op zijn/haar vakgebied;
- kan discipline-overstijgend denken;
- oog voor zowel het patiënten- als het professionele perspectief;
- ervaring of affiniteit met klachtenbehandeling;
- in staat om een genuanceerd en objectief oordeel te vormen;
- oog voor het bewaken van de lijn van de commissie;
- bij voorkeur affiniteit met digitaal werken, ook vanwege mogelijk toekomstige virtuele zittingen;
- ruim beschikbaar (1 x per 5/6 weken);
- geen functie binnen de bestuurlijke gremia van NVZ of NFU.

Het commissielid wordt de eerste keer benoemd tot het eind van het jaar volgend op het jaar van benoeming. Daarna wordt het commissielid telkens voor vier jaar benoemd. De vacatievergoeding bedraagt € 185 per zitting (dagdeel). De vergoedingen zijn inclu-

sief alle voorbereidingen. Vanwege de beschikbaarheid worden nadrukkelijk meer belangstellenden uitgenodigd om te reageren. Meer informatie: mail naar Trudy Boshuizen, t.boshuizen@nvz-ziekenhuizen.nl. Bron: NVZ

Toets je kennis

Op 20 maart 2020 vindt van 14-17 uur de jaarlijkse Voortgangstoets plaats. De toets bestaat uit ca. 160 meerkeuze vragen. Vanwege de AVG wordt de toets dit jaar in een nieuw digitaal systeem afgenomen: TestVision. De aios zijn verplicht deze toets te maken en ontvangen vooraf per mail instructies met aanmeldinformatie.

Als gynaecoloog kun je ook (een deel van) de toets maken. Je kunt hiervoor inschrijven via carolienkanne@nvog.nl vóór 11 maart a.s. Geef hierbij aan of je de gehele toets wilt maken óf je wilt beperken tot een (aantal) aandachtsgeschieden. Je ontvangt hiervoor 3 accreditatiepunten. Bron: NVOG

Nieuwe voorzitter Koepel Kwaliteit

Steven Koenen, gynaecoloog Elisabeth TweeSteden Ziekenhuis, sinds kort de nieuwe voorzitter van de Koepel Kwaliteit. Steven nam, conform betreffend NVOG-reglement, na 7 jaar het voorzitterschap over van collega Gérard Bremer. Voorzitter Koepel Kwaliteit is een zware functie en daarom bedankt het NVOG-bestuur Gérard hartelijk voor zijn inzet en wenst Steven succes in zijn nieuw functie. Bron: NVOG

Aanmelden VFGN voorjaarsstocht 19 april

De dagen worden weer langer: het fietsseizoen komt er aan. In 2001 is de VFGN (Vereniging Fietsende Gynaecologen Nederland) opgericht. De vereniging heeft als doel gelden te verzamelen voor door de vereniging aan te wijzen goede doelen.

Dit doen we door het organiseren van fietstochten en fietsactiviteiten. De voorjaarsstocht van de VFGN is dit jaar op 19 april a.s. in de omgeving van Utrecht.

Aanmelden kan via deze link: <https://tinyurl.com/v36b7em> Bron: NVOG

KID-subsidieregeling

Vanaf 1 april a.s. wordt KID voor lesbische paren en alleenstaande vrouwen niet langer vergoed vanuit de ziektekostenverzekering. Wel vindt er vergoeding plaats vanuit een subsidieregeling door het ministerie van VWS. Om vergoeding vanuit de subsidieregeling praktisch mogelijk te maken, is het noodzakelijk dat er vanuit het ziekenhuis een aanvraag bij VWS wordt gedaan voor deze subsidieregeling. Voer je KID-behandelingen uit bij lesbische paren en/of bij alleenstaande vrouwen en weet je niet hoe je de subsidie moet aanvragen of is jouw ziekenhuis niet benaderd door NVZ, NFU of ZKN, neem dan contact op met collega Annemiek Nap, pijlvoorzitter VPG, via anap@rijnstate.nl. Bron: NVOG

O wee

Traag zaad

Tijdens het ICSI-startgesprek is er nog een vraag over de zaaduitslag. Er werd namelijk een verlaagde concentratie vastgesteld. Ik leg aan de partner uit dat het aantal goed beweeglijke zaadcellen verminderd is bij hem. Dit blijkt onmiddellijk veel duidelijkheid te scheppen, getuige zijn reactie: 'Ik dacht al dat ze hetzelfde hadden als ik, ik kan me ook zo slecht concentreren!'

Linda Stevens Brentjens IVF arts in Maastricht UMC

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.

Onzeker over voeding? App ZwangerHap helpt

Met de gratis app ZwangerHap van het Voedingscentrum kunnen zwangere vrouwen in één oogopslag zien of ze iets wel of niet kunnen eten of drinken, met uitleg en alternatieven erbij.

De app is sinds de lancering vorig jaar al meer dan 120.000 keer gedownload. Om te achterhalen of de gebruikers van ZwangerHap tevreden zijn met de nieuwe app, heeft het Voedingscentrum eind 2019 een online enquête uitgevoerd onder meer dan honderd zwangere vrouwen. Ook werden negen interviews gehouden. Uit het onderzoek blijkt onder andere dat:

- 99% vindt dat de ZwangerHap helpt om veilige producten te kiezen.
- 96% zich zekerder voelt over veilige voedselkeuzes door de app.
- 72% bepaalde voedingsmiddelen niet had gegeten, die ze zonder de app waarschijnlijk wel had gegeten.

Ook zorgprofessionals kunnen deze app gebruiken om producten te checken en zwangeren van een betrouwbaar antwoord te voorzien. Heb je de app ZwangerHap nog niet? Download hem dan gratis in de Play Store en App Store.

Bron: Voedingscentrum



Robertjan Meerman, 1950 - 2020

Robertjan kon met zijn Acuson 128, toen de Rolls Royce onder de echo-apparaten, feilloos foetale anemie voorspellen zonder Doppler of andere specifieke metingen. In de jaren 80 en eerste helft jaren 90 was zijn ervaring met en gevoel voor de subtiele veranderingen die een foetus onderging bij ernstige Rhesusziekte cruciaal voor het succes van het intra-uteriene bloedtransfusieprogramma in het AZL, later het LUMC. Hij vormde samen met Humphrey Kanhai en Jack Bennebroek Gravenhorst het pioniersteam dat in 1987, na een stage bij Daffos in Parijs, de echogeleide intravasculaire foetale transfusie in Nederland introduceerde. Humphrey en Jack, en later Inge van Kamp, hanteerden de naald maar Robertjan bepaalde waar ze moesten prikken.

Al in de jaren 70 werkte Robertjan in het AZL aan wat toen nog met recht echografie heette: hij schreef of tekende met de mede door hemzelf gebouwde statische B-scan beelden van de zwangere uterus met inhoud. Toen onze afdeling als een van de eersten in de verloskunde de genoemde Acuson 128 in gebruik nam was het gebruik aan Robertjan voorbehouden. Hij bewaakt 'zijn' Acuson streng, de AIOS werden geacht op de kleinere machines toe oefenen. De stafleden lieten het derdelijns-echowerk aan Robertjan over. Eind jaren 80 had hij al een foetale hartechospreekuur, samen met de kinder cardioloog. Toen duidelijk werd dat elke gynaecoloog baat zou kunnen hebben bij echovaardigheden zette Robertjan zich gedreven in om niet alleen de Leidse aios maar alle Nederlandse gynaecologen, verloskundigen en echoscopisten te onderwijzen in zijn kunst. Bij elke echocursus was hij vaste docent, hij schreef hoofdstukken in echoleerboeken, met als specialiteit de skeletafwijkingen en de meerlingproblematiek.

In Leiden heeft Robertjan naast de ontwikkeling van echoscopie bij zwangere en bij gynaecologische en fertilitiepatiënten, ook een essentiële rol gespeeld bij vele studies en promotieonderzoeken, als de database-expert die iedereen nodig had. Hij was ICT-



deskundige ver voordat dat zo genoemd werd en bouwde onder andere zelf de 'Rhesus-database' in *Knowledgeman*, toen vooruitstrevende software waarmee hij query's kon doen die direct in allerlei soorten grafieken resulteerden. Hij hielp generaties onderzoekers die grafieken dan weer met Harvard Graphics in mooie dia's om te zetten.

Robertjan had al ruim 30 jaar reuma, wat juist bij het 'handwerk' van de echoscopie en de computerbediening natuurlijk een extra vervelende ziekte is. Ook hinderde het hem bij zijn hobby's: hij was begenadigd klassiek pianist en hield erg van motorrijden op zijn Moto Guzzi. Met veel doorzettingsvermogen, goudinjecties, tnf-alfa remmers en meerdere kunstgewrichten leerde hij leven met deze ziekte. Hij ging vier jaar geleden met welverdiend pensioen, vol plannen om nog van het leven te genieten met zijn partner Max. Na enkele maanden van vage klachten werd half november volstrekt onverwacht gemetastaseerde kanker vastgesteld. De als altijd rationele Robertjan accepteerde snel het onvermijdelijke. Hij werd slechts 69 jaar. We koesteren de vele mooie herinneringen aan deze aartsvader van de echoscopie in de Leidse Vrouwenkliniek.

Dick Oepkes, Frans Klumper, Inge van Kamp en Annemieke Middeldorp, namens de Leidse Vrouwenkliniek.

Multidisciplinaire richtlijn 'Bevallingsgerelateerde PTSS'

dr. C.A.I. Stramrood *gynaecoloog* (claire.stamrood@gmail.com)

Recent werd de multidisciplinaire richtlijn 'Bevallingsgerelateerde PTSS en PTSS-klachten' gepubliceerd. Een initiatief van de NVOG, i.s.m. met de beroepsverenigingen van verloskundigen (KNOV), psychologen (NIP) en psychiaters (NVvP) én twee patiëntenorganisaties (HELLP stichting en Stichting Bevallings-trauma). Hieronder de highlights en belangrijkste aanbevelingen.

Tien tot twintig procent van de pas bevallen vrouwen noemt de partus een traumatische ervaring, en één tot drie procent ontwikkelt nadien een bevallingsgerelateerde posttraumatische stressstoornis (PTSS). De diagnose PTSS wordt gesteld als er sprake is van symptomen van herbelevingen, vermijding, negatieve gedachten en stemming, en hyperactivatie, die zijn ontstaan na het meemaken van een traumatische gebeurtenis, gepaard gaan met disfunctioneren in het dagelijks leven en tenminste vier weken aanhouden. Risicofactoren zijn o.a. obstetrische complicaties of interventies (zoals spoedsectio, vacuüm, fluxus, ernstige pre-eclampsie of vroeggeboorte) en een psychiatrische voorgeschiedenis (bijv. eerder (seksueel) trauma, depressie, of angst voor de bevalling). Vrouwen noemen gebrek aan regie, duidelijke communicatie, uitleg en *informed consent* vaak als cruciale aspecten van hun traumatisch ervaren bevalling. Hoewel aandacht voor deze aspecten vanzelfsprekend lijkt, kan het belang hiervan niet genoeg worden benadrukt.

Kraambed en nacontrole

De richtlijn adviseert dat degene die de bevalling heeft begeleid, of de coördinerend zorgverlener, in de eerste week postpartum aan de kraamvrouw vraagt hoe zij de bevalling heeft ervaren. Hierbij kan desgewenst het feitelijk verloop van de bevalling worden besproken, maar het is niet zinvol om expliciet en uitgebreid te vragen naar negatieve emoties en gedachten.

De meesten van u zullen beamen hoe

vervelend en onbevredigend het is als een (voor u) onbekende patiënte op nacontrole komt en u haar vragen niet kunt beantwoorden omdat u niet bij de bevalling aanwezig was. Daarom vindt de nacontrole idealiter plaats bij één van de zorgverleners die ook de bevalling heeft begeleid en wordt altijd gevraagd hoe de vrouw terugkijkt op haar bevalling. In geval van een traumatische bevallingservaring, of een verhoogde kans op (symptomen van) PTSS, wordt geadviseerd gebruik te maken van een gevalideerde screeningsvragenlijst. In de *Toolbox* van de richtlijn zijn verschillende vragenlijsten opgenomen, evenals een bruikbare schrijfoefening en tips voor een gesprek over dit onderwerp.

Begeleiding en verwijzing

Aanbevolen wordt om vrouwen met een traumatische ervaring één of meer extra gesprekken aan te bieden bij de eigen zorgverlener of bij een andere zorgverlener die ervaring heeft met begeleiding van vrouwen met traumatische bevallingservaringen. Onze beroepsbelangencommissie (BBC) is voornemens bij de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) het verzoek te doen om de omschrijving van de DOT K25 (postpartum depressie) aan te passen zodat traumatische bevallingservaringen hier ook onder vallen.

Bij vermoeden van PTSS (klachten) worden vrouwen, in principe via de huisarts, verwezen naar een zorgverlener die bekwaam en bevoegd is in het diagnosticeren en behandelen van PTSS. De aanbevelingen ten aanzien van de behandeling van bevallingsgerelateerde PTSS zijn conform PTSS na andere traumatische gebeurtenissen: psycho-educatie in combinatie met *eye movement desensitization and reprocessing* (EMDR) therapie en/of traumagerichte cognitieve gedragstherapie.

Samenvatting

De rode draad bij de organisatorische aanbevelingen van deze richtlijn is om op verschillende momenten (waaronder opnieuw in een volgende zwanger-

schap) te evalueren hoe vrouwen de bevalling hebben ervaren, om in een vroeg stadium 'de vinger aan de pols' te hebben en op het moment dat klachten persisteren tijdig adequate professionele hulp in te schakelen. PTSS na de bevalling heeft niet alleen grote *impact* op het functioneren en welzijn van de vrouw (bijv. moment van werkhervatting), maar niet zelden ook op de partnerrelatie, seksuele relatie, moeder-kindbinding, en op toekomstige reproductieve keuzes.

What's next? Samenvattingskaart, patiëntenkaart en training over gebruik van de richtlijn in de praktijk zijn in de maak. Onderzoek, met name op het gebied van primaire preventie en behandeling, is hard nodig.

U hoort hierover zeker nog van ons!

Mede namens:

drs. L.F. de Graaff *anios psychiatrie*;
 drs. M.A.M. Baas *anios gynaecologie, psycholoog*;
 dr. J. de Boer *psycholoog*;
 dr. M.H. Hollander *gynaecoloog-perinatoloog*;
 prof. dr. A. Honig *psychiater, em. hoogleraar ziekenhuispsychiatrie*;
 prof. dr. A. de Jongh *GZ-psycholoog, bijzonder hoogleraar angst- en gedragsstoornissen*;
 dr. I.L. van Kamp *gynaecoloog-perinatoloog*;
 M.J. van Luin *verloskundige n.p. lactatiekundige IBCLC*;
 dr. M.G. van Pampus *gynaecoloog-perinatoloog*

Referenties

1. NVOG Richtlijn 'Bevallingsgerelateerde posttraumatische stressstoornis (PTSS) en posttraumatische stressstoornis (PTSS) klachten'. 2019. tinyurl.com/ucfjk77
2. Stramrood CAI, Paarlberg KM *et al.* Post-traumatic stress following childbirth in homelike- and hospital settings. J Psychosomatic Obst. Gynaecol. 2011;32(2):88-97.
3. American Psychiatric Association (APA). *Handboek voor de classificatie van psychische stoornissen* (DSM-5). 2014.
4. Ayers S, Bond R, Bertullies S, *et al.* The aetiology of post-traumatic stress following childbirth: a meta-analysis and theoretical framework. Psych Med. 2016;46(6):1121-34
5. Hollander MH, van Hastenberg E, van Dillen J *et al.* Preventing traumatic childbirth experiences: 2192 women's perceptions and views. Arch Womens Ment Health. 2017;Aug;20(4):515-23

Inleiden bij 41 weken?

dr. Esteriek de Miranda projectleider INDEX Amsterdamumc AMC, namens het INDEX-kernteam

Er is logischerwijs veel aandacht voor de Zweedse SWEPIs-studie die is stopgezet wegens het perinataal overlijden van zes baby's.¹ In die studie werd inleiden bij 41 weken vergeleken met een afwachtend beleid tot maximaal 42 weken. Er zouden 10.000 vrouwen deelnemen aan de studie om een mogelijk verschil in slechte uitkomsten bij het kind te kunnen aantonen. Het onderzoek is na een tussentijdse analyse van de uitkomsten bij 2760 vrouwen stopgezet vanwege een onverwacht hoog aantal overleden kinderen in de afwachtinggroep (0,4%). Van de zes kinderen overleden er vijf (5/1379) voor de geboorte en een kind overleed neonataal, er was geen sterfte in de inleidgroep.

Naast het feit dat het niet vaak voorkomt dat een studie voortijdig gestopt wordt, valt ook op dat de resultaten afwijken van de vergelijkbare Nederlandse INDEX-studie die in februari 2019 in de BMJ is verschenen. In dit Consortiumonderzoek onder 1800 vrouwen overleden verhoudingsgewijs de helft minder kinderen in de controlegroep in vergelijking met de Zweedse studie: 2/901 voor de geboorte in de controlegroep (0,2%) en 1/900 voor de geboorte bij de inleidgroep (0,1%). In de INDEX-studie was er geen sterfte na de geboorte.² Op grond van de Nederlandse cijfers zouden er 902 moeders ingeleid moeten worden om één sterfte te voorkomen, op basis van de Zweedse studie 230 (INDEX 95%BI 376 (nadeel) - ∞ - 205 (voordeel), SWEPIs 95%BI 123 - 1662). Het benodigde aantal inclusies van zowel de INDEX- als de SWEPIs-studie was gebaseerd op een samengestelde uitkomstmaat van ongunstige perinatale uitkomsten. In de Zweedse studie verschilde die niet in beide groepen (inleiden 2,4% versus afwachten 2,2%), in de INDEX-studie was er een significant verschil van 1,4% ten gunste van inleiden (1,7% versus afwachten 3,1%), slechte perinatale uitkomsten verschilden niet significant.

Het beleid in Zweden en Nederland verschilt in zoverre dat in Nederland zwangerschappen vanaf 41 weken vaker en intensiever gecontroleerd worden dan in Zweden gebruikelijk is, veelal aangevuld met echo en/of CTG monitoring.³ In Nederland zijn daar regionale afspraken over gemaakt tussen verloskundigen en gynaecologen. Bij enige verdenking op achteruitgang van de conditie van kind of moeder vindt verwijzing plaats naar de tweede lijn waarna de baring zal worden ingeleid op medische indicatie. In de INDEX-controlegroep gebeurde dat bij 25,3% procent van de vrouwen tussen de 41 en 42 weken vergeleken met 12,2% in de Zweedse studie. Of deze verschillen een verklaring zijn voor het verschil in sterfte is voornamelijk niet duidelijk maar mogelijk heeft de intensievere controle tussen 41 en 42 weken geleid tot betere uitkomsten in Nederland dan in Zweden.

Het INDEX-team en de onderzoekers van de SWEPIs-studie starten binnenkort met een individuele patiënt data analyse (IPDA) van beide studies. Door het samenvoegen van beide databases is het wellicht mogelijk om groepen vrouwen te identificeren die wel of geen hoger risico lopen op perinatale sterfte en andere ongunstige uitkomsten.

De discussie over het te voeren beleid wordt momenteel vooral gevoerd door professionals. De voorkeur van de vrouwen zelf en hun ervaringen met inleiden bij 41 weken of een afwachtend beleid tot 42 weken is onderwerp van publicaties die binnenkort zullen verschijnen vanuit het INDEX-team. Ook verwachten we binnenkort de resultaten van de cohort-studie met uitkomsten van de vrouwen die geschikt waren voor inclusie in de trial maar zich niet wilden laten randomiseren. Zwangere vrouwen zijn via cliënt/patiëntvertegenwoordiging betrokken bij de herziening van de Nederlandse Richtlijn 'Serotiniteit' waarin het beleid in de laat-terme zwangerschap centraal staat. De nieuwe multidisciplinaire richtlijn wordt momenteel geschreven

onder auspiciën van de beroepsorganisaties NVOG en KNOV, hierin zullen zowel de resultaten van de SWEPIs-studie als de INDEX-studie worden meegewogen. De IPDA zal hopelijk een nog betere risico-inschatting mogelijk maken. Met alle beschikbare data en de nog te maken keuzehulp zullen vrouwen een goed geïnformeerde afweging kunnen maken tussen inleiden bij 41 weken of een afwachtend beleid tot 42 weken.

Referenties

1. Keulen JK, Bruinsma A, Kortekaas JC, et al. *Induction of labour at 41 weeks versus expectant management until 42 weeks (INDEX): multicentre, randomised non-inferiority trial.* BMJ 2019;364:l344. doi:10.1136/bmj.l344
2. Wennerholm UB et al. *Induction of labour at 41 weeks versus expectant management and induction of labour at 42 weeks (SWEdish Post-term Induction Study, SWEPIs): multicentre, open label, randomised, superiority trial.* BMJ. 2019 Nov 20;367:l6131. doi: 10.1136/bmj.l6131.
3. Kortekaas JC et al. *Management of late-term pregnancy in midwifery- and obstetrician-led care.* BMC Pregnancy Childbirth. 2019 May 22;19(1):181. doi: 10.1186/s12884-019-2294-7.

Het INDEX-kernteam

dr. Esteriek de Miranda projectleider
INDEX Amsterdamumc

dr. Jeroen van Dillen projectbegeleider
INDEX, gynaecoloog Radboudumc

Judit Keulen MSc verloskundige,
onderzoeker INDEX Amsterdamumc

Aafke Bruinsma MSc verloskundige,
onderzoeker INDEX Amsterdamumc

dr. Joep Kortekaas gynaecoloog i.o.,
onderzoeker INDEX, Radboudumc,

prof. dr. Ben Willem Mol gynaecoloog
Monash Medical Centre-Melbourne,

projectadviseur INDEX

prof. dr. Joris van der Post gynaecoloog
Amsterdamumc, eindverantwoordelijke
INDEX

Contact

e.demiranda@amsterdamumc.nl

Commentaar op NTOG 2019;132:358-361 Zwangerschapsdiabetes

em. prof. dr. H.J.T. Coelingh Bennink

Met veel interesse las ik onlangs in het NTOG het artikel 'Betere screening en behandeling van diabetes gravidarum' NTOG 19/7 358-361' van de redacteurs Annemijn de Ruigh en Arnaud Kastelein.

Dit jaar is het veertig jaar geleden dat ik in Utrecht promoveerde op een proefschrift getiteld 'Zwangerschapsdiabetes'. Mijn promotoren waren mijn opleider prof. A.A. Haspels uit Utrecht en de toenmalige wetenschappelijke *primus inter parus* in de NVOG prof. L.A.M. Stolte van de VU.

Het proefschrift bevat wat wij nu een meta-analyse van de literatuur zouden noemen van 'zwangerschapsdiabetes' (ZD) in het algemeen (45 p.) en van 'zwangerschap en glucosetolerantie' (34 p.), gevolgd door een beschrijving van de resultaten van een *randomised controlled trial* (RCT) bij 614 ongeseelteerde zwangeren van het Kaukasische ras, die zich inschreven bij de Verloskundige kliniek van het Academisch Ziekenhuis in Utrecht voor zwangerschapscontrole met uitzondering van vrouwen met bekende manifeste diabetes mellitus en van vrouwen met bij aanmelding een amenorrhoeëduur van meer dan 32 weken. De RCT was gericht op de hypothese dat een mogelijke oorzaak van ZD gelegen kon zijn in een deficientie van vitamine B6 met ten gevolge daarvan een verhoogde synthese van het insuline-antagonistische xanthureenzuur, een metabooliet in het tryptofaan-nicotinezuurmetabolisme. Deze hypothese was in een pilot studie getest, waarbij 12 van 14 vrouwen met een afwijkende orale 50 gram glucosetolerantietest (OGTT) twee weken na gebruik van 100 mg Vit B6 een normaal verlopende OGTT bleken te hebben (BMJ 1975;3:13-15). De deelnemers aan het onderzoek werden aselekt behandeld met 50 mg vitamine B6 per dag of placebo vanaf het moment van aanmelding tot en met de bevalling. Bij een zwangerschapsduur van 16, 28 en 34 +/- 2 weken werd een 50 gram OGTT verricht met enzymatische glucosebepalingen in capillair bloed in nuchtere toestand en

30, 60, 120 en 180 minuten na orale toediening van 50 mg glucose en werd de xanthureenzuurexcretie (XA) na toediening van 2 gram tryptofaan gemeten in de urine. De OGTT's en de XA-excretie werden uiteindelijk volgens dit schema uitgevoerd bij 167 zwangeren die vit B6 gebruikten en bij 173 placebo-gebruiksters. Op grond van negentien criteria werden 90 vit B6- en 87 placebogebruiksters geselecteerd met een normale zwangerschap en bevalling als basis voor informatie over de normale glucosetolerantie tijdens de zwangerschap. De oorspronkelijke vit-B6-hypothese kon in dit onderzoek niet worden bevestigd, wat de publicatie van de resultaten uiteindelijk belemmerde, hoewel RCT's toen bepaald nog geen gemeengoed waren, zeker niet in de gynaecologie. Echter met name de placebogroep van deze RCT leverde veel informatie op over de glucosetolerantie tijdens een normale zwangerschap, die nog steeds relevant is voor de discussie over de diagnostiek van ZD, zoals gevoerd in het artikel in het NTOG. Ook zijn deze gegevens van belang voor de studies die thans in Nederland worden uitgevoerd, waar ik in dit commentaar later nog op in ga, maar eerst een voor deze discussie relevante samenvatting van een selectie van bevindingen uit mijn proefschrift. Zwangerschapsdiabetes is een gestose, zoals toxicose, wat inhoudt, dat de diagnose pas met zekerheid retrospectief gesteld kan worden als gebleken is dat de glucosetolerantie na de zwangerschap weer normaal is. Dat geldt dus ook voor de drie genoemde lopende Nederlandse studies, maar wordt in de protocollen niet genoemd. Onbehandelde ZD heeft drie potentiële risico's te weten verhoogde intra-uteriene sterfte, foetale macrosomie (met als mogelijke complicatie schouderdystocie) en neonatale hypoglycaemie, alle drie ten gevolge van foetaal en neonataal hyperinsulinisme, veroorzaakt door de blootstelling van de foetus aan abnormaal hoge maternale glucosespiegels. Macrosomie is dus het correcte primaire eindpunt van de

Nederlandse studies. Allerlei andere obstetrische pathologie die in verband gebracht wordt met ZD is pathologie die samenhangt met onbehandelde pre-existente diabetes mellitus, die tijdens een zwangerschap voor het eerst wordt opgemerkt en na de zwangerschap wordt bevestigd. Adipositas heeft soortgelijke effecten op de glucosetolerantie als ZD en is een belangrijke oorzaak van tijdens de zwangerschap gediagnosticeerde afwijkende glucosetolerantie en ook aan adipositas gerelateerde glucose-intolerantie bij zwangeren dient op dezelfde manier te worden behandeld als niet aan adipositas gerelateerde ZD. Afgezien van de mogelijke obstetrische consequenties ten gevolge van ZD heeft de zwangere met ZD geen symptomen en is de diagnose ZD een biochemische stoornis, berustend op afspraken gemaakt over afwijkingen van de glucosetolerantie tijdens een OGTT. In de loop der tijden zijn verschillende glucosedoseringen gebruikt bij de uitvoering van de OGTT. In de jaren 60 van de vorige eeuw, met de groep van O'Sullivan in de USA als opinieleiders, werd 100 gram glucose gebruikt als belastingsdosis voor de OGTT bij zwangeren en niet-zwangeren. Omdat vooral zwangeren een dergelijke hoeveelheid glucose slecht verdragen, misselijk worden en overgeven, waardoor de test mislukt, hebben wij voor ons Utrechtse onderzoek in de jaren 70 gekozen voor de 50 gram OGTT. Later hebben de ADA, de WHO en de IADPSG gekozen voor de 75 gram OGTT, wat nu de standaard is geworden. Echter, deze instituties hebben daarvoor criteria en grenswaarden opgesteld (graag wil ik het lelijke Nederlandse woord *afkappunten* vermijden), die mijns inziens nogal discutabel zijn en geen recht doen aan de essentie van de OGTT. Die essentie is dat een OGTT in feite drie verschillende zaken test, te weten 1) een nuchtere glucosebepaling, die de chronische status van de suikerstofwisseling representeert, 2) glucosebepalingen 30 en 60 min na glucosetoediening, die een maat zijn voor de directe reactie van

de insulinesecretie door de eilandjes van Langerhans in de pancreas met afgifte van reeds gesynthetiseerd insuline dat klaar ligt om te reageren bij plotselinge glucosetijgingen en 3) glucosemetingen 2 en 3 uur na glucosebelasting, die de capaciteit van de pancreas vertegenwoordigen om extra insuline te synthetiseren in reactie op langdurig te hoge glucosespiegels na belasting. In het geval van ZD gaat het om de punten 2 en 3, omdat ZD veroorzaakt wordt door aan de zwangerschap gerelateerde insuline-antagonistische metabole veranderingen door hoge spiegels van oestrogenen, progesteron, cortisol, HPL (human placental lactogen), vrije vetzuren en mogelijk ook prolactine en tryptofaanmetabolieten zoals xanthureenzuur. Aangezien deze metabole veranderingen pas na het eerste trimester van de zwangerschap in kwantitatief belangrijke mate optreden, heeft diagnostiek van afwijkende glucosetolerantie in het eerste trimester alleen zin bij een vermoeden op manifeste, met name type-2-diabetes mellitus. Een verhoogde nuchtere glucosespiegel dient beschouwd te worden als een aanwijzing dat sprake is van een vorm van diabetes mellitus, gebaseerd op onvoldoende beschikbaarheid van insuline en niet van ZD, waarbij juist hyperinsulinisme optreedt, maar een reproduceerbaar verhoogde nuchtere glucosespiegel verdient wel behandeling als bij ZD, omdat de obstetrische complicaties dezelfde zijn. Daarmee kom ik op een essentieel onderdeel van de diagnostiek van ZD en wel de reproduceerbaarheid van de afwijkende OGTT.

Zoals beschreven in het artikel van De Ruigh en Kastelein in het NTOG zijn de internationale criteria voor het stellen van de diagnose ZD op basis van OGTT's nogal een warboel. Nog veel belangrijker is, dat bij het opstellen van deze criteria de reproduceerbaarheid van een afwijkende OGTT vrijwel geheel wordt genegeerd. In onze in het BMJ gepubliceerde pilotstudie werd bij herhaling van de 50 gram OGTT na twee weken slechts in 2 van 14 gevallen opnieuw een gestoorde OGTT gevonden en retrospectief hebben wij moeten concluderen dat dit berust op de slechte reproduceerbaarheid van de

test en niet op een effect van vit B6. In het in mijn proefschrift beschreven onderzoek werd bij 38 van 614 vrijwel ongeselecteerde zwangeren (zie hierboven) een afwijkende 50 gram OGTT gevonden (6.8%) op basis van minstens 2 van 5 te hoge glucosespiegels (nuchter en 30, 60, 120 en 180 min na glucosebelasting). Reproduceerbaarheid van een gestoorde 50 gram OGTT werd gevonden in slechts 16% van de gevallen. Er is geen reden om te veronderstellen dat dit voor een hogere glucose belasting anders zal zijn. Essentieel voor betrouwbaar onderzoek bij ZD is dus een bij herhaling afwijkende glucosetolerantietest. In de Tango-DM studie wordt éénmalig een driepunts 75 gram OGTT verricht (nuchtere glucose en na 1 en 2 uur) met daarna randomisatie van zwangeren met tenminste één afwijkende waarde tussen de standaardbehandeling van ZD versus de normale obstetrische zorg. In de SUGAR-DIP-studie wordt de diagnose ZD gesteld op een éénmalig volgens WHO-criteria gestoorde 75 gram OGTT, gevolgd door gerandomiseerde behandeling met orale antidiabetica of insuline. Aannemende dat circa 20% van de afwijkende OGTT's reproduceerbaar is, heeft 80% van de in deze beide studies opgenomen zwangeren dus geen afwijkende gluco-

setolerantie. Verwacht mag daarom worden dat deze studies geen verschillen tussen beide behandelingsgroepen zullen aantonen. De POEM-studie stelt de diagnose ZD volgens het NTOG-commentaar reeds bij een zwangerschapsduur van 12 weken en zal dus niet zozeer ZD betreffen als wel gestoorde glucosetolerantie op basis van bestaande diabetes mellitus en vooral adipositas. In een dergelijke populatie mag verwacht worden dat orale antidiabetica effectief zullen blijken vergeleken met de controlegroep. Samengevat zijn de drie lopende Nederlandse studies niet zozeer gericht op een betere *screening* van ZD, maar op een betere behandeling, waarbij twee studies vooral zwangeren met normale glucosetolerantie behandelen en de derde studie vooral zwangeren met type-2-diabetes zal recruter. Verder onderzoek bij correct gediagnosticeerde ZD is zeker zinvol en het lijkt aanbevelenswaardig om in het vervolg bij het opzetten van grote studies op het gebied van ZD, zoals deze Nederlandse *trials*, ook de wat oudere wetenschappelijke literatuur te betrekken.

Zie voor *redactioneel commentaar* van Annemijn de Ruigh en Arnaud Kastelein de volgende bladzijde: p. 68

AANGEBODEN STAGEPLAATS

Leuke differentiatiestage Urogynaecologie/ bekkenbodem

Martini Ziekenhuis Groningen



Scan de QR-code voor meer informatie of kijk op opleidingsetalage.nl

Betere screening en behandeling van diabetes gravidarum (NTOG 2019;132:358-361)

Reactie op commentaar prof. dr. Coelingh Bennink

drs. A.W. Kastelein, drs. A.A. de Ruigh en dr. R.C. Painter (Amsterdam UMC - locatie AMC)

Met interesse hebben wij het commentaar van professor Coelingh Bennink gelezen op 'Betere screening en behandeling van diabetes gravidarum' in een recente UNO. Prof. Coelingh Bennink promoveerde veertig jaar geleden op het onderwerp zwangerschapsdiabetes en was jarenlang hoofd van de afdeling obstetrie in het UMC Utrecht.

Zoals in het artikel *Betere screening en behandeling van diabetes gravidarum* wordt beschreven, zijn de diagnostische grenswaarden van de orale glucosetolerantietest (OGTT) door de jaren heen regelmatig veranderd. In het verleden werd een afwijkende 50 g *challenge* gebruikt om de diagnose diabetes gravidarum (GDM) te stellen (inname van 50 g glucose niet nuchter en een meetpunt op 1 uur na inname). Deze *two-step* methode werd gebruikt om het aantal vrouwen dat in aanmerking kwam voor diagnostische OGTT te verkleinen tot een selectie vrouwen die a priori een grotere kans hadden op GDM: de diagnostische accuratesse van de test werd hierdoor beter. In Nederland wordt op dit moment ook gebruik gemaakt van een screeningsmethode waarbij vrouwen twee keer door het spreekwoordelijke ijs moeten zakken. Zwangeren moeten een risicofactor voor het ontwikkelen van GDM én een afwijkende 75 g OGTT hebben. De keuze voor een 75 g belastingsdosis bij een OGTT komt voort uit de in 2008 gepubliceerde *Hyperglycaemia and adverse pregnancy outcome* (HAPO) studie.¹ Deze studie liet zien dat hoe hoger de gemeten glucosewaarden, des te groter de kans op het optreden van negatieve perinatale en maternale uitkomsten. Sinds de HAPO-studie werd een enkele 75 g OGTT de internationale gouden standaard voor het stellen van de diagnose GDM. Zoals Coelingh Bennink beschrijft is de OGTT een patiëntonvriendelijk onderzoek. Het onderzoek wordt regelmatig slecht verdragen en veelal worden

klachten gerapporteerd als misselijkheid en braken, hoofdpijn, duizeligheid en een opgeblazen gevoel. Naar reproduceerbaarheid van de orale glucosetolerantietest (OGTT) is weinig onderzoek gedaan. Op basis van de studies die er nu zijn, die zijn uitgevoerd onder zowel zwangere als niet-zwangere patiënten, lijkt de reproduceerbaarheid inderdaad twijfelachtig. De studie van Coelingh Bennink *et al.* uit 1975 ondersteunt dit en laat een slechte reproduceerbaarheid zien bij 14 patiënten met een gestoorde OGTT. De OGTT werd in dit onderzoek uitgevoerd bij vrouwen met een indicatie voor het uitvoeren van een OGTT: positieve familieanamnese voor GDM, herhaalde miskramen, infertiliteit > 5 jaar, of een belaste obstetrische voorgeschiedenis met geboortegewicht >4000g in een eerdere zwangerschap, intra-uteriene sterfte in de anamnese, ernstige zwangerschapsvergiftiging, congenitale afwijkingen.² Bij herhaling van de OGTT na 14 dagen hadden slechts twee vrouwen opnieuw een gestoorde OGTT. In een studie uit 2017 uitgevoerd onder 84 Afrikaanse vrouwen zonder risicofactoren op het ontwikkelen van GDM, had 74,2% van de vrouwen bij herhaling een gestoorde 75 g OGTT.³ In de SUGAR-DIP-studie worden vrouwen met GDM met een indicatie voor medicamenteuze behandeling gerandomiseerd tussen orale antidiabetica en insuline, waarbij effectiviteit en patiëntvoorkeur worden onderzocht. De diagnose GDM wordt inderdaad gesteld op basis van een éénmalige gestoorde 75 g OGTT (volgens de WHO-criteria en in een hoogrisicopopulatie). Maar, in de SUGAR-DIP-studie worden vrouwen behandeld wanneer de glucosedagcurves na dieetmaatregelen, bij herhaling afwijkend zijn. Hiertoe worden gedurende twee weken meerdere meetpunten per dag meegenomen (minimaal 56 punten, namelijk op basis van gedurende 2 weken x 7 dagen per week x 4 meetpunten per dag).⁴

In de TANGO-DM-studie wordt in een multicenter gerandomiseerde studie de vraag beantwoord of vrouwen met een milde hyperglykemie behandeld moeten worden voor GDM (dieetadviezen, glucosemonitoring en indien nodig medicatie) of volgens normale obstetrische zorg.⁴ Patiënten worden gescreend middels een driepunts 75 g OGTT (nuchterglucose, glucosewaarde na 1 en 2 uur). Mocht de screeningswaarde van de OGTT inderdaad dusdanig slecht zijn dat 80% van de geïncludeerde zwangeren geen GDM heeft, zoals Coelingh Bennink berekent, zal deze studie inderdaad geen verschil in beide behandelgroepen aantonen, maar daarmee desalniettemin van grote waarde zijn voor de klinische praktijk, aangezien behandeling van milde hyperglycemie na 75 g OGTT op dit moment internationaal de gouden standaard is.⁵

Tot slot is het goed om te beseffen dat zowel de SUGAR-DIP-studie als de TANGO-DM-studie worden uitgevoerd binnen het Nederlandse Zorgevaluatieprogramma. Zorgevaluatie heeft tot doel huidige zorg onder de loep te nemen, behandelingen te vergelijken en de doelmatigheid, veiligheid en effectiviteit (ook kosten en belasting) van behandelingen te bekijken. Zorgevaluatie heeft niet het doel onderliggende mechanismen te verkennen of te verklaren.

Referenties

1. Group HSCR, Metzger BE, *et al.* *Hyperglycaemia and adverse pregnancy outcomes*. N Engl J Med 2008; 358(19): 1991-2002.
2. Coelingh Bennink HJT *et al.* *Improvement of Oral Glucose Tolerance in Gestational Diabetes by Pyridoxine*, BMJ 1975;3:13-15
3. Munang YN, Noubiapi JJ, Danwang C, *et al.* *Reproducibility of the 75 g oral glucose tolerance test for the diagnosis of gestational diabetes mellitus in a sub-Saharan African population*. BMC Res Notes 2017; 10(1): 622.
4. www.zorgevaluatienederland.nl.
5. *Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a WHO Guideline*. Diabetes Res Clin Pract 2014;103:341-63.



The ORRR: reduce, reuse, recycle

Lauren Bullens aios gynaecologie Rijnstate, namens projectgroep Gynae Goes Green

Elke dag wordt het OK-complex intensief benut: in sneltreinvaart wordt de ene na de andere ingreep uitgevoerd, waarbij we steeds meer (vaak disposable) gadgets tevoorschijn toveren en ook vaker robotgeassisteerde operaties uitvoeren. We gaan tenslotte met de tijd mee en zoeken manieren om sneller, veiliger en ergonomischer te opereren.

Het klinkt logisch dat een afdeling die zo intensief gebruikt wordt, ook een grote stempel drukt op het gebruik van materialen en energie. Zoals beschreven in het artikel 'Hoe duurzaamheid in de zorg handen en voeten te geven: meten is weten', door gynaecoloog Frank Willem Jansen *et al.* levert energieverbruik het grootste aandeel in de CO₂ voetafdruk van zorginstellingen. Gelukkig krijgen we van hem direct wat praktische tips, gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek, om deze voetafdruk te verkleinen.

Een levenscyclusanalyse helpt om een goed beeld te krijgen van de 'klimaatkosten' van een procedure of product. Dit is een 'van wieg tot graf'-analyse, waarmee de totale milieubelasting in kaart wordt gebracht. Dus van het verkrijgen van grondstoffen, transport, gebruik (inclusief sterilisatie) tot de verwerking als afval. In de internationale literatuur zijn veel van deze analyses terug te vinden, ook met betrekking op ons vakgebied.¹⁻³ Hieruit blijkt dat het gebruik van *disposables* een zeer grote milieubelasting kent, in vergelijking met de herbruikbare varianten.⁴⁻⁶ Zo 'kosten' herbruikbare afdeklakens zo'n 300% minder energie, water en CO₂ dan de wegwerp-variant.⁷ Dit terwijl kosten, bescherming en comfort vergelijkbaar zijn. Ook herbruikbaar instrumentarium wint het, ondanks de impact van sterilisatie, met ruime voorgrond van de disposables.⁵⁻⁶ Wellicht kan een eenvoudige hysterectomie ook

gewoon met een bipolaire tang en een schaar worden uitgevoerd? Tevens leuk voor de aios die nog wat chirurgische vaardigheden onder de knie wil krijgen. Al deze wegwerpproducten zorgen voor de voor iedereen herkenbare overvolle vuilniszakken die na de operatie, de zaal uit worden gedragen. Ongeveer 50% van dit afval is recyclebaar, mits we bereid zijn dit gescheiden in te zamelen. Het LUMC van Frank Willem Jansen laat zien dat dit een haalbaar doel is.

Hij zal tevens beamen dat de anesthesist een belangrijke *partner-in-crime* is, welke met de keuze voor een anesthesiemiddel een enorme invloed heeft op de grootte van de *footprint*.³ Een dagje opereren onder desfluraan is vergelijkbaar met 1000 km rijden met de auto, dat is toch mooi een retourtje Parijs! Dus ga weer eens aan de slag met bipolaire tang en schaar, ga zuinig om met afdek materiaal (of overweeg de herbruikbare versie) en drink een biertje met je anesthesioloog. Proost op de ORRR!

Referenties

1. Thiel, C., M. Eckelman, R. Guido, *et al.* *Environmental Impacts of Surgical Procedures: Life Cycle Assessment of Hysterectomy in the United States Environ. Sci Technol.* 2015;49:1779-86.
2. Campion, N., C. Thiel, J DeBlois. *Life Cycle Assessment Perspectives on Delivering an Infant in the US.* *Sci Total Environ.* 2012;425:191-8.
3. Thiel, C., N. Woods, M. Bilec. *Strategies to Reduce Greenhouse Gas Emissions from Laparoscopic Surgery.* *Am J Public Health.* 2018;108(Suppl 2):S158-S164.
4. Campion, N., C. Thiel, N. Woods, *et al.* *Sustainable healthcare and environmental life-cycle impacts of disposable supplies: a focus on disposable custom packs.* *J Clean Prod.* 2015;94:46-55.
5. Grimmond, S. Reiner. *Impact on carbon footprint: a life cycle assessment of disposable versus reusable sharps containers in a large US hospital.* *Waste Manag Res.* 2012; 30:639-42.
6. Ibbotson, S., T Dettmer, S Kara, *et al.* *Eco-efficiency of disposable and reusable surgical instruments - a scissors case.* *Int J Life Cycle Assess.* 2013;18:1137-48.
7. Overcash, M., *A Comparison of Reusable and Disposable Perioperative Textiles: Sustainability State-of-the-Art 2012.* *Anesth Analg* 2012;114:1055-66.



Bij vaginale prolapschirurgie

Is er verband tussen polypropyleenimplantaten en het ontstaan van auto-immuunziekten?

drs. C.R. Kowalik *gynaecoloog*

dr. S.E. Zwolsman *klinisch epidemioloog*

M.P. Jonker

prof.dr. J.P.W.R. Roovers *urogynaecoloog*

Allen Amsterdam UMC, locatie AMC

Er is veel controverse over de veiligheid van polypropyleenimplantaten bij vaginale prolapschirurgie. Deze implantaten kunnen specifieke complicaties veroorzaken, zoals exposure, erosie en pijn door overmatige fibrose. Recent is gesuggereerd dat deze implantaten ook de trigger zouden kunnen zijn voor het ontstaan van een auto-immuunziekte met daaraan gerelateerd systemische klachten. In dit review geven wij een overzicht van de beschikbare evidentie en de implicaties voor de voorlichting aan patiënten die een indicatie hebben voor een operatie met een vaginaal polypropyleen implantaat.

In Nederland worden jaarlijks 17.000 prolapsoperaties verricht.^{1,2} Het recidiefpercentage na prolapschirurgie is hoog. 14-17% van de vrouwen die geopereerd worden, is reeds eerder geopereerd vanwege een verzakking.³ Vaginale polypropyleenimplantaten (PP-implantaten) zijn geïntroduceerd met het doel om het recidief risico na een verzakkingsoperatie te verlagen. Sinds de jaren 90 worden vaginale implantaten toegepast binnen de prolapschirurgie. Het idee achter de implantaten is, dat deze anatomische defecten corrigeren die niet hersteld kunnen worden met conventionele chirurgie en fibroblasten stimuleren om nieuw collageen en elastine te produceren. Een gerandomiseerde *trial* gepubliceerd in de NEJM in 2010 heeft laten zien dat de anatomische en functionele uitkomst beter is na een operatie met een PP-implantaat dan na conventionele chirurgie.⁴ Dit moet worden afgewogen tegen het risico van implantaat-gerelateerde complicaties zoals *exposure*, erosie en pijnklachten. De klachten kunnen variëren van mild tot zeer invaliderend.⁵ Het risico van irreversibele complicaties heeft geresulteerd in terughoudende indicatiestelling en in Nederland worden vaginale implantaten alleen gebruikt bij recidiefchirurgie.⁶

De discussie over de veiligheid van vaginale implantaten is recent verschoven naar de mogelijke relatie tussen deze implantaten en het bestaan van systemische bijwerkingen. In de Nederlandse lekenpers heeft professor Cohen Tervaert, immunoloog, op basis van eigen onderzoek gesuggereerd dat vaginale implantaten het ASIA-syndroom kunnen veroorzaken. ASIA staat voor 'Autoimmune/autoinflammatory Syndrome Induced by Adjuvants' en de diagnose wordt gebaseerd op een aantal specifieke criteria, de zogenaamde *Shoenfeld criteria* (zie appendix 1). Inmiddels is er ook een

wetenschappelijke publicatie verricht in een kleine groep patiënten waarin wordt gesuggereerd dat vaginale PP-implantaten ASIA kunnen veroorzaken.⁷

PP-implantaten worden sinds 1958 in mensen geïmplantatoerd voor verschillende indicaties, en de suggestie dat er systemische klachten kunnen ontstaan is nooit eerder geuit, terwijl er miljoenen patiënten zijn met PP in hun lichaam. Wel is het zo dat de systemische klachten genoemd in appendix 1, veel voorkomen, en het aantonen van het bestaan (of niet bestaan) van een oorzakelijke relatie tussen PP-implantaten en ASIA alleen kan plaats vinden op basis van populatie studies met grote aantallen. De relevantie van een oorzakelijk verband is het beleid bij patiënten met een PP-implantaat en systemische klachten. In de aanwezigheid van een oorzakelijk verband zou het hele implantaat moeten worden verwijderd en in de afwezigheid van een oorzakelijk relatie is het huidige Nederlandse beleid, namelijk alleen het deel van het implantaat te verwijderen dat klachten geeft, het beste beleid; het is niet zo dat de Nederlandse gynaecologen niet weten hoe ze vaginale PP-implantaten moeten verwijderen, maar het is wel zo dat de kans op ernstige complicaties toeneemt naarmate de intentie er is om meer van het implantaat te verwijderen.

Omdat de vraag of er een bewezen relatie is tussen vaginale PP-implantaten en ASIA zeer relevant is voor patiënten en behandelaars, hebben wij een *review* verricht, waarin we alle publicaties over systemische symptomen kenmerkend voor een auto-immuunziekte en gebruik van vaginale PP-implantaten hebben bestudeerd.

Methoden

Zoekstrategie

Er werd een *search* verricht in *Pubmed* en de *Cochrane database*. De *search* bevatte terminologie voor auto-immuunziekten, allergische reacties of andere systemische immunoreacties op PP toegepast voor prolapsoperaties. Om meer relevante artikelen te vinden over dit onderwerp is *snowballing* toegepast.

De volgende Engelstalige zoektermen zijn gebruikt: (ASIA OR immune* OR autoimmune OR inflam*) AND (mesh OR polypropylene OR Polypropylene) AND (vagin* OR prolapse OR Pelvic organ prolapse) NOT tape.

Shoenfeld-criteria⁷

Criteria voor de diagnose van het auto-immuun/auto-inflammatoir syndroom geïnduceerd bij adjuvans (ASIA)

Majeure criteria

- Blootstelling aan een externe stimulus (infectie, vaccinatie, siliconen of een adjuvant) voor het ontstaan van de klinische symptomen
- Het ontstaan van "typische" klinische manifestaties:
 - Myalgie, Myositis, of spierzwakte
 - Arthralgie en/of artritis
 - Chronische vermoeidheid, vermoeid opstaan, slaapproblemen
 - Neurologische manifestaties (vooral symptomen die geassocieerd zijn met demyelinisatie)
 - Cognitieve beperkingen, geheugenverlies
 - Pyrexia
 - Sicca (droge mond en/ of droge ogen)
- Verwijderen van luxerende agens induceert verbetering
- Typische bipten van de betrokken organen

Mineure criteria

- Het verschijnen van auto-antistoffen of antilichamen gericht tegen de verdachte adjuvans
- Andere klinische manifestaties (b.v. irritable bowel syndrome)
- Specifieke HLA (b.v. HLA DRB1 of HLA DQB1)
- Het ontstaan van een auto-immuunziekte (b.v., multiple sclerose of systemische sclerose)

Patiënten worden geacht het ASIA-syndroom te hebben bij aanwezigheid van twee majeure of één majeure en twee mineure criteria.

Appendix 1. Criteria van Shoenfeld

Selectie en screening van artikelen

Alle artikelen werden in eerste instantie op titel gescreend. Van de mogelijk relevante artikelen werd eerst het *abstract* beoordeeld en vervolgens de volledige tekst gelezen om te beslissen of het artikel geschikt was voor inclusie.

In- en exclusiecriteria

We hebben artikelen geïncludeerd die rapporteerden over patiënten die een prolapsoperatie met een PP-implantaat hebben gehad en die daarna een systemische reactie kregen. Uitkomst maten die we voor inclusie gebruikt hebben, zijn immuunmarkers of klinische uitkomsten van auto-immuunziekten.

Tabel 1. Geïncludeerde artikelen

Auteur	Jaar	Land	Design	Sample	Sample Size	Follow-up
Chughtai ⁹	2017	USA	Gematchte retrospectieve cohorten	Mesh, Colonoscopie Vaginal hysterectomie	2.102 3.014* 1.375*	0-6 jaar
Cohen Tervaert ⁷	2018	Canada, Nederland	Cohort	Selectief cohort	18**	0-4 jaar

^{*)} Sample size after matching; ^{**) 18 patients that received mesh for prolapse repair.}

Artikelen die over in-vitrostudies of interventies bij proefdiere rapporteerden hebben we geëxcludeerd. Ook casestudies met minder dan tien geïncludeerde patiënten werden als niet geschikt voor inclusie bevonden.

Kwaliteitsbeoordeling

Voor de kwaliteitsbeoordeling van de geïncludeerde studies hebben we het systeem van de *Levels of Evidence* en grade-ring volgens Sackett toegepast.⁸ De onderzoeken werden door twee auteurs geëvalueerd en er werd een *Level of Evidence* en *Grade* aan de studies toegekend. Bij discrepantie tussen de auteurs werd consensus bereikt door discussie.

Data-extractie

Van elke studie werden de volgende gegevens verzameld: auteur, periode van inclusie, tijdschrift waarin de studie gepubliceerd is, jaar van publicatie, doel van de studie, het gebruikte type implantaat, studie design, aantal patiënten, uitkomsten, *follow up* momenten, patiëntkarakteristieken, in- en exclusiecriteria, of patiënten gematcht werden met een controlegroep, de uiteindelijke resultaten inclusief hun statistische significantie.

Resultaten

Na het toepassen van de in- en exclusiecriteria werden uiteindelijk twee artikelen geschikt bevonden voor inclusie. Voor een overzicht van de geïncludeerde artikelen zie tabel 1. In deze studies is het verband onderzocht tussen auto-immuunziekten/systemische inflammatoire respons en PP-implantatie bij vrouwen met urogenitale prolaps. Zie figuur 1 voor geïncludeerde en geëxcludeerde artikelen.

In- en exclusie van studies

# artikelen geïdentificeerd bij database search	n = 204
# artikelen geïdentificeerd langs andere weg	n = +3 > 207
# artikelen na verwijdering van duplicaten	n = -1 > 206
# artikelen geëxcludeerd na screening	n = -193 > 13
# artikelen geëxcludeerd na fulltext beoordeling	n = -11 > 2
# geïncludeerde artikelen/studies	n = 2

Figuur 1. Aantallen ex- en inclusies

Kwaliteitsbeoordeling

Gezien de studie van Chughtai een niet gerandomiseerde *case-control* studie van historische cohorten omvat, valt deze volgens de *levels of evidence* zoals beschreven door Sackett *et al.* onder *level III* en *Grade B*.^{8,9} De studie van Cohen Tervaert, een prospectieve cohort studie zonder controles, waarin de casus feitelijk een serie casus is die zich meldden bij een auto-immuunkliniek, valt volgens de criteria van Sackett onder categorie V met *Grade D*.^{7,8}

Resultaten

Chughtai *et al.* hebben een retrospectief cohortonderzoek verricht met gematchte controlegroepen. De vrouwen die een prolapsoperatie met een PP-implantaat in hun voorgeschiedenis hadden, werden gematcht met twee controlecohorten. Het eerste controlecohort bestond uit vrouwen met een vaginale hysterectomie voor een benigne indicatie in de voorgeschiedenis. Het tweede cohort bestond uit vrouwen die een colonoscopie hadden ondergaan. Er werden 2102 patiënten met een PP-implantaat geïncludeerd, 37.298 vrouwen hadden een colonoscopie ondergaan en 7338 vrouwen een vaginale hysterectomie. In alle groepen werden patiënten met een voorgeschiedenis van auto-immuunziekten, maligniteit, implantaatgerelateerde procedures en eerdere prolapschirurgie geëxcludeerd. De primaire uitkomst was het ontstaan van auto-immuunziekten na één en twee jaar en de gehele duur van *follow up*. De gemiddelde *follow up* was zes jaar. Auto-immuunziekte werd niet gedefinieerd. In totaal werd er een auto-immuunziekte geconstateerd bij 59 (2,8%) vrouwen na een PP-implantatie, bij 1060 vrouwen (2,8%) na colonoscopie, en bij 235 (3,2%) na vaginale hysterectomie. Na individueel matchen op demografische gegevens, datum van de ingreep en co-morbiditeit, bleek gedurende de hele *follow-up*-periode dat er geen verhoogd risico bestaat op het ontwikkelen van auto-immuunziekten na prolapschirurgie met een PP-implantaat in de voorgeschiedenis.⁹

Cohen Tervaert beschrijft een cohort van 18 vrouwen met systemische klachten na PP-implantatie vanwege prolaps, die hij geselecteerd heeft uit een cohort van 714 patiënten met systemische klachten, die zich met deze klachten bij een auto-immuunkliniek presenteerden. De 18 vrouwen worden als onderdeel van een groep van 40 mensen met een PP-implantaat voor verschillende indicaties beschreven. Om te bepalen of patiënten klachten hadden die onder ASIA geclassificeerd konden worden, werden de criteria van Shoenfeld toegepast (zie appendix 1). Alle geïncludeerde patiënten hadden ten minste een symptoom dat bij de criteria gespecificeerd wordt.

Cohen Tervaert beschrijft dat bij 61% van de patiënten de systemische klachten binnen een jaar na de implantatie van een PP-implantaat begonnen, bij 25% tussen één en drie jaar en bij 14% na meer dan drie jaar na de implantatie. De klachten zijn zeer uiteenlopend: vermoeidheid, myalgie, artralgie, cognitieve symptomen, pyrexie, droge ogen/mond en op CVA lijkende symptomen. Wat de uitkomsten voor de groep vrouwen met een implantaat vanwege een prolaps specifiek waren, wordt niet beschreven.⁷

Discussie

Met de toegepaste zoekstrategie werden slechts twee artikelen gevonden die voldeden aan de vooraf gestelde inclusiecriteria. Deze review laat zien dat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs is om een mogelijke relatie tussen PP-implantaten en het ontstaan van systemische complicaties aan te tonen. Studies van goede methodologische kwaliteit blijken niet te zijn verricht.^{8,10}

Van de beschikbare studies heeft Chughtai *et al.* het beste design. Zij hebben een *matched controlled* studie verricht bij

2.102 patiënten met een vaginaal implantaat en twee controlegroepen van patiënten die geen implantaat kregen. Deze studie laat geen verband zien tussen de PP-implantatie en het ontstaan van een auto-immuun/autosystemische inflammatoire respons. De incidentie van auto-immuunziekten in de implantatiegroep was in deze studie 2,8%, een percentage dat aan de ondergrens ligt van de prevalentiecijfers van auto-immuunziekten in de algehele populatie die 3,2- 9,4% zijn.⁹ Ook al is de studie goed opgezet qua methodologie, een beperking van het werk van Chughtai *et al.* is dat het een retrospectieve studie betreft en dat de data uit een administratieve database zijn verzameld, waarin de ernst van de prolaps en de hoeveelheid van het gebruikte implantaat niet vermeld stonden, en evenmin klinische of laboratoriumdata voor auto-immuunziekten beschikbaar waren.⁹

De studie die tot veel ophef heeft geleid is de studie van Cohen Tervaert betreffende het ASIA-syndroom. Een grote beperking van deze studie is de patiëntselectie. De selectie is vertekend, aangezien patiënten geselecteerd werden uit een grotere groep mensen (n = 714), die bij voorbaat al verwezen waren naar een auto-immuunkliniek vanwege systemische klachten. Dit resulteert in selectiebias. Van deze groep hadden 40 personen een PP-implantaat, bij 18 vrouwen was dit vanwege een verzakking.⁷ Om een valide conclusie te kunnen trekken of een persoon schade ervaart na blootstelling aan een medische interventie of omgevingsfactoren moet er een correct selectieproces zijn van de geïncludeerde patiënten en moet er een valide selectie zijn van een niet-blootgestelde controlegroep.

Patiënten gaven retrospectief aan binnen een jaar na plaatsing klachten te hebben ontwikkeld. Hier kan sprake zijn van informatiebias, gezien het retrospectieve karakter.

Een andere beperking is de *sample size* van de studie van Cohen Tervaert. Aangezien de *non-event*-groep ten minste uit 20 *non-events* moet bestaan, had het *sample*, gebaseerd op de 97,5% *event rate* in de huidige studie, minstens uit 780 patiënten moeten bestaan in de PP-implantaatgroep om een valide aanname te kunnen doen betreffende een prognostische waarde van blootstelling aan een PP-implantaat voor het ontstaan van ASIA.^{11,12}

De studie van Cohen Tervaert is van onvoldoende methodologische kwaliteit om betrouwbare conclusies aan te verbinden. Bij het opzetten van een diagnostische studie, moet de diagnostische indextest gevalideerd en betrouwbaar zijn. Er is geen bewijs dat de diagnostische accuratesse van de test valide is; het feit dat diagnostische criteria voor klachten gerelateerd aan siliconen borstimplantaten geëxtrapoleerd worden naar deze kleine *sample* patiënten met PP-implantaten, maakt de indextest niet direct toepasbaar in deze studiegroep.⁷ Niet alleen is de diagnostische *tool* in deze studie nooit gebruikt om ASIA te classificeren bij patiënten na blootstelling aan een PP-implantaat, maar er werd in de studie van Cohen Tervaert ook geen rekening gehouden met potentiële confounders en andere factoren, die bias kunnen veroorzaken bij gebruik van deze diagnostische *tool* in deze patiëntenpopulatie. Er kan ook bias zijn opgetreden bij afname van de test: er is geen gebruik gemaakt van een referentietest, de beoordelaar was, zover bekend, niet geblin-

deerd, de test is niet reproduceerbaar, de test maakt zover bekend geen onderscheid in ernst van de ziekte en de uitkomsten van de studie zijn klinisch niet toepasbaar door gebrek aan bewijs met een hoog *level of evidence*.¹³ In deze review ligt onze focus op auto-immunreacties na implantatie van een vaginaal PP-implantaat. PP-implantaten worden al sinds de jaren 60 gebruikt bij liesbreukoperaties. In deze categorie patiënten is ook onderzoek verricht naar de relatie tussen PP-implantatie en het ontwikkelen van auto-immuunziekten. In een groep van 29.712 mannen die een PP-implantaat kregen werd onderzocht hoeveel patiënten binnen twee jaar tijd een auto-immuunziekte ontwikkelden. De controlegroep was een groep van 79.265 patiënten die een colonoscopie ondergingen. 1,6% van de implantaatgroep ontwikkelde een auto-immuunziekte versus 1,7% in de colonoscopiegroep RR 0,93 95% CI (0,79-1,09). Er werd geen verhoogd risico gevonden op het ontwikkelen van een auto-immuunziekte in de implantaatgroep in vergelijking met patiënten die een colonoscopie ondergingen.¹⁴ Dit komt overeen met de bevindingen bij vrouwen met een vaginaal implantaat. Om beter inzicht te krijgen op de respons van het lichaam op de implantatie van een PP-implantaat, zijn er verschillende studies gedaan die kijken naar de inflammatoirespons op een implantaat. Een milde inflammatoire reactie is gewenst om vorming van nieuw collageen en elastine te stimuleren. Er ontstaat een vreemd lichaam reactie wat resulteert in lokale inflammatie.¹⁵ Bij vrouwen met een implantaatgerelateerde complicatie wordt jaren na implantatie een pro-inflammatoire respons gezien. Tevens worden er aanwijzingen gezien voor afbreking van het implantaat bij vrouwen met een *exposure*.¹⁶ Ook de groep van lavkovlev vond bij vrouwen bij wie het implantaat verwijderd was vanwege een complicatie, aanwijzingen dat het implantaat niet inert is, maar wordt afgebroken en een continue inflammatoire respons induceert.¹⁷ De groep van Elmer demonstreerde echter dat de inflammatoire respons mild is.¹⁸ Er zou meer basaal onderzoek verricht moeten worden naar het daadwerkelijke effect van de lokale inflammatoire reactie op de veronderstelde systemische respons. Gezien het ontbreken van goede studies naar de relatie tussen PP-implantaten en systemische bijwerkingen, en de maatschappelijke onrust die, vermoedelijk onterecht, is ontstaan, stellen wij voor een cross-sectionele studie te verrichten waarbij de immunusstatus van patiënten voorafgaand aan de implantatie onderzocht wordt. Bij patiënten die systemische bijwerkingen ontwikkelen kan de immunusstatus nogmaals onderzocht worden. Zo is het mogelijk een prognostisch model te ontwikkelen om het risico op systemische bijwerkingen te voorspellen. Ook kan de eventuele pathofysiologie van systemische bijwerkingen bij vrouwen die PP-implantaten krijgen onderzocht worden. Totdat een dergelijk onderzoek gedaan is, moeten artsen en andere zorgverleners niet suggereren dat vaginale PP-implantaten mogelijk auto-immuunziekten veroorzaken. Niet alleen wakkert dit onterecht maatschappelijke onrust aan, maar ook resulteert het mogelijk in operatieve ingrepen op oneigenlijke indicatie met mogelijke schadelijke effecten voor patiënten wereldwijd.

Met de thans beschikbare data, is de relatie van een auto-immuun/autosystemische inflammatoire respons op PP-implantaten niet aangetoond, en is het belangrijk dat wij dat ook bespreken met onze patiënten.

Referenties

- Boer, T. A. de, M.C. Sliker-Ten Hove, C.W. Burger, K.B. Kluivers & M.E. Vierhout. *The prevalence and factors associated with previous surgery for pelvic organ prolapse and/or urinary incontinence in a cross-sectional study in The Netherlands*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;158(2):343-9.
- Sliker-ten Hove, M.C., A.L. Pool-Goudzwaard, M.J. Eijkemans, R.P. Steegers-Theunissen, C.W. Burger, et al. *Symptomatic pelvic organ prolapse and possible risk factors in a general population*. Am J Obstet Gynecol 2009;200(2):184 e1-7.
- Denman, M.A., W.T. Gregory, S.H. Boyles, V. Smith, S.R. Edwards et al. *Reoperation 10 years after surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence*. Am J Obstet Gynecol 2008;198(5):555 e1-5.
- Altman, D., T. Vayrynen, M.E. Engh, S. Axelsen, C. Falconer et al. *Anterior colporrhaphy versus transvaginal mesh for pelvic-organ prolapse*. N Engl J Med 2011;364(19):1826-36.
- Tayrac, R. de & L. Sentilhes. *Complications of pelvic organ prolapse surgery and methods of prevention*. Int Urogynecol J 2013;24(11):1859-72.
- Richtlijn prolaps 2014 https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/prolaps/prolaps_-_startpagina.html.
- Cohen Tervaert, J.W. *Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) in patients after a polypropylene mesh implantation*. Best Pract Res Clin Rheumatol 2018;32(4):511-20.
- Sackett, D.L. *Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents*. Chest 1989;95(2 Suppl):2S-4S.
- Chughtai, B., A. Sedrakyan, J. Mao, K.S. Eilber, J.T. Anger et al. *Is vaginal mesh a stimulus of autoimmune disease?* Am J Obstet Gynecol 2017;216(5):495 e1-95 e7.
- Levine, M., S. Walter, H. Lee, T. Haines, A. Holbrook et al. *Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm*. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1994;271(20):1615-9.
- Ogundimu, E.O., D.G. Altman & G.S. Collins. *Adequate sample size for developing prediction models is not simply related to events per variable*. J Clin Epidemiol 2016;76:175-82.
- Colaris, M.J.L., M. de Boer, R.R. van der Hulst & J.W. Cohen Tervaert. *Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature*. Immunol Res 2017;65(1):120-28.
- Bossuyt, P.M., J.B. Reitsma, D.E. Bruns, C.A. Gatsonis, P.P. Glasziou et al. *Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative*. BMJ 2003;326(7379):41-4.
- Chughtai, B., D. Thomas, J. Mao, K. Eilber, J. Anger et al. *Hernia repair with polypropylene mesh is not associated with an increased risk of autoimmune disease in adult men*. Hernia 2017;21(4):637-42.
- Tennyson, L., M. Rytel, S. Palcsey, L. Meyn, R. Liang et al. *Characterization of the T-cell response to polypropylene mesh in women with complications*. Am J Obstet Gynecol 2019;220(2):187 e1-87 e8.
- Nolfi, A.L., B.N. Brown, R. Liang, S.L. Palcsey, M.J. Bonidie et al. *Host response to synthetic mesh in women with mesh complications*. Am J Obstet Gynecol 2016;215(2):206 e1-8.
- Pathological findings of transvaginal polypropylene slings explanted for late complications: mesh is not inert*; 2014.
- Elmer, C., B. Blomgren, C. Falconer, A. Zhang & D. Altman. *Histological inflammatory response to transvaginal polypropylene mesh for pelvic reconstructive surgery*. J Urol 2009;181(3):1189-95.

Samenvatting

Er is veel controverse over de veiligheid van polypropyleenimplantaten bij vaginale prolapschirurgie. Deze implantaten kunnen complicaties veroorzaken, zoals exposure, erosie en pijnklachten. Recent is gesuggereerd dat deze implantaten ook de *trigger* zouden kunnen zijn voor het ontstaan van een auto-immuunziekte met daaraan gerelateerd systemische klachten. Indien dit verband zou bestaan, dan zou dit grote consequenties hebben voor de behandeling. In de aanwezigheid van een oorzakelijk verband zou het gehele implantaat moeten worden verwijderd, waarbij het risico van ernstige complicaties toeneemt naar mate de intentie er is om meer van het implantaat te verwijderen.

In dit review laten wij zien dat er op dit moment onvoldoende evidence is om een relatie tussen systemische klachten als gevolg van een auto-immuun/autosystemische inflammatoire respons en polypropyleenimplantaten aan te tonen.

Trefwoorden

vaginale prolaps, polypropyleen implantaten, vaginale mesh, auto-immuun/ systemische inflammatoire respons, ASIA syndroom

Summary

Polypropylene implants for vaginal reconstructive surgery are subject of debate, because of the implant related complications such as erosion, exposure and pain symptoms. Recently it has been postulated that polypropylene implants might induce an autoimmune/autosystemic inflammatory response causing systemic complaints. If this relationship would prove to be true, it would have a lot of consequences for the treatment of implant related complications, since removal of the whole implant would become essential to treat these systemic complications. In this review we conclude that there is a lack of evidence to conclude that there is any relationship between systemic complaints and an autoimmune/autosystemic inflammatory response and polypropylene implants.

Keywords

Pelvic organ prolapse, polypropylene implants, vaginal mesh, auto-immune/autosystemic inflammatory response, ASIA syndrome

Contact

C.R. Kowalik, c.r.kowalik@amsterdamumc.nl

Verklaring belangenverstrengeling

Prof. dr. J.W.R.P. Roovers is *Investigator initiated studies met coloplast, promedon, tepha*.

Voor het overige verklarem auteurs dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling.

Foutje?

prof. dr. C.H. van der Vaart UMC Utrecht



Het is 25 november 2019. De dag van het rondetafeldebat in de Tweede Kamer over implantaten met de, in het artikel van C.R. Kowalik *et al.* genoemde J.W. Cohen Tervaert als expert, maar zonder afgevaardigde van de NVOG. In het licht van de enorme discussie over de veiligheid van vooral vaginale implantatiechirurgie voor prolapsproblematiek kan dit worden gezien als zowel een zeer bijzondere als zeer onwenselijke situatie. Wat ging er mis? Foutje van de rondetafelcommissie? Foutje van de NVOG? Wat blijft hangen bij de bevlogen urogynaecologen is het ongemakkelijke gevoel dat er geen sprake is geweest van hoor- en wederhoor. Toch een grondbeginsel als het gaat om het voeren van een informatieve discussie voor beleidsbepalers. De voor ons liggende fraaie systematische review laat, op basis van *case control* studies met adequate aantallen, zien dat van geen enkele polypropyleenimplantaat tot op heden een causaal verband met autoimmuunziekten is aangetoond. Zowel voor implantaten voor vaginale prolapschirurgie als voor liesbreukcorrectie. De *review* beschrijft op adequate wijze hoe de *level of evidence* beoordeeld en toegekend moet worden. Critici kunnen zeker zeggen dat ook aan populatie *case-control* studies methodologische problemen vast zitten. Dat is waar, maar het ontbreken van een genuanceerde tegengeluid in het debat opent het speelveld voor opportunisme. Opportunisme die eenvoudig kan leiden tot het aanwijzen van het implantaat als oorzaak van alle auto-immuunklachten. Vervolgens zal de vraag om het implantaat te verwijderen toemen (zie onze, voor Nederlands vrouwen specifieke, Essure-verwijderbeleid), en de daarmee gepaard gaande potentiële extra schade is niet te onderschatten. *Primum non nocere* is toch ons devies? Dit begint natuurlijk eerst bij ons zelf. Wij zijn verantwoordelijk onze patiënten goed voor te lichten, zeer kritisch te blijven naar fabrikanten als het gaat om de introductie van nieuwe producten, en zorgen voor adequate opvang van individuele patiënten met complicaties door daartoe gespecialiseerde collega's. Het in het artikel voorgestelde onderzoek naar de immuunstatus voor en na implantatiechirurgie vraagt *high level support* van de NVOG op de juiste podia. Kom op NVOG!

Verklaring belangenverstrengeling

De auteur verklaart dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling.

Case-report en recente literatuur

Cerclage bij een tweelingzwangerschap

drs. D.T.C.G. Toonen *anios obstetrie en gynaecologie*

dr. S.M.I. Kuppens *gynaecoloog*

dr. M.E.M.H. Westerhuis *gynaecoloog*

Allen Catharina Ziekenhuis Eindhoven

Wij beschrijven een casus van een patiënte, zwanger van een tweeling met een dreigende vroeggeboorte. Gezien de tot dan toe bekende literatuur werd afgezien van het plaatsen van een cerclage. Wij presenteren u nu, aan de hand van de meest recente literatuur, dat het plaatsen van een cerclage bij een tweelingzwangerschap mogelijk wel een gunstig effect heeft op het voorkomen van vroeggeboorte.

Casus

Een 25-jarige gravida 3 para 0, zwanger van een monochoriale diamniotische (MCDA) tweeling, meldde zich op de verloskamers bij een termijn van 20 weken en 5 dagen wegens menstruatie-achtige krampen. Vaginale echografie liet een uitpuilende vochtblaas zien bij een nagenoeg verstreken cervix en 2 cm ontsluiting. In speculo werden gawe vliezen gezien bij 2-3 cm ontsluiting. In verband met een dreigende vroeggeboorte werd patiënte opgenomen. Tot dusver werd patiënte poliklinisch vervolgd in onze kliniek, nadat zij met clomifencitraat zwanger was geworden van een MCDA-tweeling. Bij een reguliere controle bij AD 15+4 werd een cervixlengte van 47 mm gemeten. Bij AD 16+5 werd zij gezien in verband met krampende buikpijn waarbij toen een cervixlengte tussen de 40 en 44 mm werd gemeten. Een urineweginfectie werd uitgesloten. Tijdens een reguliere controle bij AD 17+4 werd een cervixlengte van 32 mm gemeten. Er werd voor gekozen om patiënte tien dagen later terug te zien voor herbeoordeling van de cervixlengte. Bij AD 18+1 werd een GUO1 verricht in een derdelijnscentrum. Hierbij werd een cervixlengte van 54 mm gemeten. Aangezien van één foetus het caput en het hart niet goed beoordeeld kon worden, werd een herbeoordeling over een week afgesproken. Bij een termijn van AD 18+6 werd zij opnieuw gezien in verband met een strak gevoel van haar buik. Hierbij werd toen een cervixlengte van 57 mm gemeten. Bij AD 19+0 werd de GUO herhaald. Hierbij werden geen structurele afwijkingen gezien. De cervixlengte is toen niet herhaald. Wel werd mogelijk gedacht aan een beginnend *twin-to-twin transfusion syndrome* (TTTS) doordat er bij de eerste foetus minder vruchtwater werd gezien (SDP 3,5 cm) dan bij de tweede foetus (SDP 7,5 cm). Daarnaast was er sprake van een groeiverschil tussen beide kinderen van ongeveer 15%.

Bij opname had patiënte een temperatuur van 37,1°C en een pols van 96. In het lab werd een leukocytose gezien van $15,1 \cdot 10^9$ en een CRP <6. Een urine- en vaginaweek bleken negatief. Echografisch werd twee keer een foetus in hoofdligging gezien. Beide kinderen hadden een normale hartactie, normale maag- en blaasvulling en normaal vruchtwater. Het geschatte gewicht lag op de p12 voor foetus één en op de p50 voor foetus twee. Er waren op dat moment geen tekenen van TTTS (met name geen sprake van een polyhydramnion) of *twin anaemia polycythemia syndrome* (TAPS). Na overleg met drie verschillende derdelijnscentra werd ervoor gekozen om een expectatief beleid te voeren. Aangezien er weinig *evidence* was voor het plaatsen van een cerclage bij tweelingzwangerschappen, werd er afgeraden om een noodcerclage te plaatsen. Bij AD 21+3 braken spontaan de vliezen van de voorliggende foetus. De controles bleven stabiel en in het lab was het CRP marginaal verhoogd (6,4 mg/L). Bij AD 21+6 werd patiënte toenemend contractiel. Haar pols liep op naar 117 en haar temperatuur was 37,9°C. In het lab was er sprake van een leukocytose van $23,6 \cdot 10^9$ /L en een CRP van 24 mg/L. In speculo werd gelige afscheiding en een pral gespannen vochtblaas bij ongeveer 6 cm ontsluiting gezien. Er werd gestart met Augmentin intraveneus. Niet veel later beviel patiënte spontaan van twee levenloze immature dochters van 360 en 440 gram. De placenta werd spontaan geboren en het verdere nageboortetijdperk verliep ongecompliceerd. Er werden foetale en placentaire kweken afgenomen. Alle kweken lieten een streptococcus agalactiae zien. Het PA-verslag van de placenta beschreef dat de placenta uit twee compartimenten bestond: een groter compartiment (268 gram) en een kleinere compartiment (70 gram). Hierbij toonde het kleinere compartiment een uitgebreide en ernstige chorioamnionitis. Er waren geen aanwijzingen voor TTTS of TAPS.

Achtergrond

In 2017 werden in Nederland 2.554 tweelingen geboren. Door een restrictiever beleid bij fertiliteitsbehandelingen wordt er sinds 2004 een lichte daling gezien in de incidentie van tweelingen. Vroeggeboorte is een van de grootste risico's van tweelingzwangerschappen. Door complicaties ten gevolge van pre- en immaturiteit is vroeggeboorte geassocieerd met een toename van perinatale mortaliteit en morbidi-

teit op korte en lange termijn. De kans op vroeggeboorte < AD 37 weken bij een meerlingzwangerschap is 48,1% waarvan in 15,8% van de gevallen dit een iatrogene oorzaak betreft. Tot op heden zijn verschillende interventies ter preventie van vroeggeboorte bij tweelingzwangerschappen, zoals het plaatsen van een pessarium en het toedienen van progesteron, niet succesvol gebleken. Het plaatsen van een cervicale cerclage is een effectieve chirurgische procedure voor het voorkomen van prematuriteit en daarmee neonatale mortaliteit en morbiditeit. Echter, deze resultaten zijn vooral gebaseerd op eenlingzwangerschappen. Voor tweelingen liet een *Cochrane review* uit 2014 met 122 tweelingzwangerschappen zien dat een cerclage geen verschil gaf in het optreden van vroeggeboorte voor de 34 weken (RR 1,16, 95% CI 0,44 - 3,06). Een meta-analyse uit 2015 includeerde drie randomized controlled trials (RCT's) waarbij cerclages werden geplaatst voor een termijn van 24 weken bij tweelingzwangerschappen met een cervixlengte van < 25mm. Vergeleken met de controlegroep was er geen significant verschil in het optreden van vroeggeboorte voor de 34 weken (aOR 1,17, 95% CI 0,23-3,79).

Nieuwe literatuur

De laatste jaren vermelden verschillende studies dat het plaatsen van een cerclage bij tweelingzwangerschappen met een verkorte cervix mogelijk toch een gunstig effect heeft op het voorkomen van vroeggeboorte.¹² Recentelijk is er een nieuwe *systematic review* verschenen. Li *et al.* hebben RCT's en cohortstudies geïnccludeerd waarbij vrouwen met een tweelingzwangerschap werden verdeeld tussen een cerclagegroep enerzijds en een controlegroep waarin expectatief beleid werd gevoerd anderzijds. De primaire uitkomstmaat was het optreden van vroeggeboorte bij <24, <28, <32, <34 en <37 weken zwangerschap. In totaal werden 16 studies geschikt bevonden voor de review. Hiervan waren er vijf RCT's, drie prospectieve cohortstudies en acht retrospectieve cohortstudies. In totaal ondergingen 597 vrouwen een cerclage en bij 526 vrouwen werd een expectatief beleid gevoerd. Studies werden geanalyseerd op basis van indicatie tot cerclage: cervixlengte, vaginaal toucher, voorgeschiedenis en tweelingzwangerschap als een op zichzelf staande risicofactor. Hierna volgt een overzicht van de gevonden resultaten uit de studie van Li *et al.*

Cerclage op basis van cervixlengte

Negen studies (drie RCT's en zes cohortstudies) met in totaal 471 vrouwen hebben gekeken naar het effect van een cerclage op basis van echografie bij tweelingzwangerschappen met een korte cervix (*ultrasound-indicated cerclage*, cervixlengte < 25 mm). De resultaten van de RCT's lieten zien dat het plaatsen van een cerclage niet zinvol was en zelfs een grotere kans had op een vroeggeboorte < 34 weken in vergelijking met een controlegroep met een relatief risico van 2,42 (95% CI, 1,12-5,21). Daarnaast werd er vaker respiratoir distress syndroom (RDS) gezien in de cerclage groep met een relatief risico van 5,09 (95% CI, 1,75-14,78). De cohortstudies lieten echter zien dat, na het plaatsen van een cerclage, er minder snel een vroeggeboorte optreedt bij

<34 weken en bij <32 weken met een relatief risico van 0,73 (95% CI, 0,59-0,90), respectievelijk 0,68 (95% CI, 0,51-0,92). Hierbij werd geen significant verschil gezien in perinatale uitkomsten (perinatale sterfte, neonatale sterfte, RDS, necrotiserende enterocolitis, intraventriculaire bloedingen en retinopathie ten gevolge van prematuriteit). Verdere subgroepanalyse van drie cohortstudies liet zien dat het plaatsen van een cerclage bij vrouwen met een cervixlengte tussen de 15 en 25 mm geen verlenging van de zwangerschap gaf. Echter, plaatsing van een cerclage bij een cervixlengte van <15mm was wel geassocieerd met een significante verlenging van de zwangerschapsduur van gemiddeld 3,89 weken (95% CI, 2,19-5,59). Daarnaast traden er significant minder vroeggeboorten in alle termijnen op in vergelijking met de controlegroep.

Cerclage op basis van vaginaal toucher

Drie cohortstudies met in totaal 244 vrouwen hebben gekeken naar het effect van cerclages bij tweelingzwangerschappen waarbij de indicatie op basis van het vaginaal toucher (>10mm ontsluiting van de cervix) gesteld werd. De gepoolde resultaten van deze drie studies lieten zien dat het plaatsen van een *physical examination-indicated cerclage* een verlenging van de zwangerschapsduur gaf met gemiddeld 6,78 weken (95% CI, 5,32-8,24). Daarnaast traden er significant minder vroeggeboorten op in alle termijnen en waren er significant betere perinatale uitkomsten in vergelijking met de patiënten zonder cerclage.

Cerclage op basis van voorgeschiedenis

Vier studies (één RCT en drie cohortstudies) met in totaal 348 vrouwen zwanger van een tweeling hebben gekeken naar het effect van cerclages bij patiënten met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis (*history-indicated cerclage*). De data lieten zien dat het plaatsen van een cerclage geen vermindering in het optreden van vroeggeboorten bij <37, <34, <32, en <28 weken zwangerschapsduur gaf. Daarnaast gaf het geen verbetering in perinatale uitkomsten.

Cerclage op basis van tweelingzwangerschap

Twee studies (één RCT en één cohortstudie) hebben gekeken naar het effect van een cerclage met als indicatie de tweelingzwangerschap (*twin only-indicated cerclage*). De RCT liet zien dat het plaatsen van een cerclage geen vermindering gaf van het aantal vroeggeboorten. De cohortstudie, waarbij 50 vrouwen met cerclage werden vergeleken met 50 vrouwen zonder cerclage, liet mogelijk wel een gunstig effect zien op het voorkomen van vroeggeboorte.¹⁰

Beschouwing

Tot op heden leek er, op basis van de bestaande literatuur, weinig onderbouwing voor het plaatsen van een cerclage bij tweelingzwangerschappen ter preventie van een vroeggeboorte. Eerdere reviews uit 2014 en 2015 hebben dit aan de hand van uitkomsten van RCT's laten zien. De meest recente review van Li *et al* uit 2019 laat echter zien dat het plaatsen van een cerclage bij een cervixlengte <15mm of bij >10mm ontsluiting wel een verlenging van de zwangerschapsduur

Tabel 1. Geïnccludeerde studies in systematic review van Li et al.

studie (jaar)	design	behandeling	N	cervixlengte of ontsluiting bij inclusie	AD bij plaatsing	uitkomsten
Cerclage op basis van cervixlengte						
Adams <i>et al.</i> (2018)	RCS	cerclage expectatief	43 39	1,6 ± 1,2 1,3 ± 1,0	20,8 ± 1,9	vroeggeboorte <37, 34, 32, 28 en 24 weken, neonatale uitkomsten
Han <i>et al.</i> (2018)	RCS	cerclage expectatief	36 20	1,46 1,55	-	vroeggeboorte <36, 34 en 32 weken, chorioamnionitis, geboortegewicht en perinatale dood
Houlihan <i>et al.</i> (2016)	RCS	cerclage expectatief	40 40	1,2 (0,5-2,3) 1,2 (0,5-2,4)	21,9 (16,1-24,9)	vroeggeboorte <34, 32, 30 en 28 weken, neonatale uitkomsten
Roman <i>et al.</i> (2015)	RCS	cerclage expectatief	57 43	1,5 ± 0,6 1,6 ± 0,7	19,5 ± 1,8	vroeggeboorte <37, 34, 32, 30 en 28 weken, neonatale uitkomsten
Roman <i>et al.</i> (2005)	RCS	cerclage expectatief	19 12	1,5 (0,3-2,5) 1,5 (0,2-2,3)	20,8 (15,7-23,6)	vroeggeboorte <34, 32, 30 en 28 weken, PPROM, neonatale uitkomsten
Berghella <i>et al.</i> (2004)	RCT	cerclage expectatief	3 1	1,6 ± 0,9 1,7 ± 0,8	19,6 ± 2,4	vroeggeboorte <34, 32, 30, 28, 24 weken, PPROM, neonatale uitkomsten
Newman <i>et al.</i> (2002)	PCS	cerclage expectatief	21 12	<2,5 <2,5	22,3 ± 3,1	vroeggeboorte <34 weken, PPROM
Althuisius <i>et al.</i> (2001)	RCT	cerclage expectatief	8 9	<2,5 <2,5	16-24	vroeggeboorte <34 weken, neonatale morbiditeit
Rust <i>et al.</i> (2000)	RCT	cerclage expectatief	13 15	<2,5 <2,5	16-24	vroeggeboorte <37, 34, 32 en 28 weken, neonatale morbiditeit
Cerclage op basis van vaginaal toucher						
Han <i>et al.</i> (2018)	RCS	cerclage expectatief	96 39	0,9 1,1	-	vroeggeboorte <36, 34 en 32 weken, chorioamnionitis, geboortegewicht en perinatale sterfte
Abassi <i>et al.</i> (2017)	RCS	cerclage expectatief	27 9	2,6 ± 1,3 - ≤2 (12); 3-4 (0) - >4 (2) 3,0 ± 1,5 ≤2 (3) - 3-4 (4) - >4 (2)	21,4 ± 2,6	vroeggeboorte <34, 32, 28 en 24 weken, neonatale morbiditeit
Roman <i>et al.</i> (2016)	RCS	cerclage expectatief	38 38	2,0 ± 1,1 - >2 (24) 2,1 ± 0,9 - >2 (24)	20,7 ± 1,6	vroeggeboorte <34, 32, 28 en 24 weken, perinatale sterfte en neonatale uitkomsten
Cerclage op basis van voorgeschiedenis						
Han <i>et al.</i> (2018)	RCS	cerclage expectatief	36 20	normale cervixlengte	-	vroeggeboorte <36, 34 en 32 weken, chorioamnionitis, geboortegewicht en perinatale sterfte
Matsui <i>et al.</i> (2017)	RCS	cerclage expectatief	16 46	normale cervixlengte	-	vroeggeboorte <36, 35 en 34 weken
MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage (1993)	RCT	cerclage expectatief	12 16	normale cervixlengte	-	vroeggeboorte <37 en 33 weken, neonatale uitkomsten
Eskandar <i>et al.</i> (2007)	PCS	cerclage expectatief	76 100	normale cervixlengte	-	vroeggeboorte <37 weken
Cerclage op basis van tweelingzwangerschap						
Chavan and Jassawalla (2016)	PCS	cerclage expectatief	50 50	normale cervixlengte	16-22	vroeggeboorte <37 en 34 weken, neonatale uitkomsten
Dor <i>et al.</i> (1982)	RCS	cerclage expectatief	22 23	normale cervixlengte	13	vroeggeboorte bij <37 weken, neonatale uitkomsten

Design: RCS = Retrospectieve cohort studie, RCT = Randomized controlled trial, PCS = prospectieve cohort studie

geeft en dat er significant minder vroeggeboorten optreden. Wat in acht moet worden genomen is dat de geïnccludeerde studies bestonden uit relatief kleine onderzoeksgroepen met maximaal 96 patiënten in de interventiegroep. Aangezien een gestandaardiseerde behandeling ontbreekt, kunnen de uitkomsten beïnvloed worden door de verschillende wijze waarop de cervixlengte of ontsluiting vastgesteld wordt. Daarnaast werden de meeste cerclages geplaatst tussen de 16 en 24 weken. De termijn van plaatsing zal van invloed zijn op de perinatale uitkomsten. Het verschil tussen de RCT's en de cohortstudies in de studie

kan mogelijk verklaard worden doordat in de RCT's alle cervixlengte <25 mm zijn geïnccludeerd, terwijl in de cohortstudies onderscheid is gemaakt tussen verschillende afmetingen. Het lijkt aannemelijk dat zwangeren met een cervixlengte <15 mm of met ontsluiting een hoger risico hebben op bevallen dan vrouwen met een cervixlengte tussen 15-25 mm. Het gunstige effect van een cerclage zou dan groter zijn dan wanneer geen cerclage geplaatst zou worden. Hoewel cohortstudies een groter risico op bias hebben ten opzichte van gerandomiseerde trials, doordat het in cohortstudies lastiger is om gelijke groepen te creëren, geven cohortstudies

Tabel 2. Uitkomsten bij verschillende indicaties voor cerclageplaatsing*

Uitkomsten	Cervixlengte	Vaginaal toucher	Voorgeschiedenis	Tweeling-zwangerschap
RCT's Maternale uitkomsten				
Partus <37 weken	1,18 (0,91-1,53) p=0,200; 3 studies	-	1,33 (0,71-2,51) P=0,370; 1 studie	0,95 (0,51-1,78) P=0,870; 1 studie
Partus <34 weken	2,42 (1,12-5,21) P=0,020; 3 studies	-	0,27 (0,04-1,99) P=0,200; 1 studie	-
Partus <32 weken	2,48 (0,96-6,37) P=0,060; 3 studies	-	0,33 (0,04-2,61) P=0,300; 1 studie	-
Partus <28 weken	2,62 (0,72-9,51) P=0,140; 3 studies	-	1,33 (0,09-19,23) P=0,830; 1 studie	0,52 (0,05-5,36) P=0,590; 1 studie
Partus <24 weken	-	-	-	-
Verlenging zwangerschapsduur	-0,60 (-4,03-2,83) p=0,730; 1 studie	-	-	-
RCT's Perinatale uitkomsten				
Perinatale sterfte	2,66 (0,83-8,54) P=0,100; 3 studies	-	1,33 (0,20-8,80) P=0,770; 1 studie	-
Intra-uteriene vruchtdood	-	-	0,26 (0,01-5,26) P=0,380; 1 studie	-
Neonatale sterfte	5,57 (0,44-70,55) P=0,180; 1 studie	-	-	-
RDS	5,09 (1,75-14,78) P=0,003; 3 studies	-	-	-
Necrotiserende enterocolitis	-	-	-	-
Intraventriculaire bloeding	1,20 (0,08-17,29) P=0,890; 3 studies	-	-	-
Geboortegewicht <1500gram	3,35 (1,63-6,92) P=0,001; 3 studies	-	-	-
Geboortegewicht <2500 gram	1,46 (1,13-1,88) P=0,004; 3 studies	-	-	-
Cohort studies Maternale uitkomsten				
Partus <37 weken	0,94 (0,83-1,06) P=0,310; 3 studies	0,95 (0,89-1,01) P=0,120; 3 studies	0,94 (0,48-1,86) P=0,870; 3 studies	0,74 (0,60-0,91) P=0,004; 1 studie
Partus <34 weken	0,73 (0,59-0,90) P=0,003; 6 studies	0,56 (0,45-0,69) P=0,000; 3 studies	0,34 (0,10-1,17) P=0,090; 2 studies	0,50 (0,27-0,92) P=0,030; 1 studie
Partus <32 weken	0,68 (0,51-0,92) P=0,010; 5 studies	0,50 (0,38-0,65) P=0,000; 3 studies	0,14 (0,01-2,60) P=0,190; 1 studie	-
Partus <28 weken	0,64 (0,40-1,02) P=0,060; 4 studies	0,41 (0,20-0,85) P=0,030; 3 studies	1,97 (0,85-4,95) P=0,110; 1 studie	-
Partus <24 weken	0,55 (0,08-3,64) P=0,540; 3 studies	0,35 (0,18-0,67) P=0,001; 3 studies	-	-
Verlenging zwangerschapsduur	2,53 (1,25-3,81) P=0,001; 2 studies	6,78 (5,32-8,24) P=0,000; 2 studies	-	-
Cohort studies Perinatale uitkomsten				
Perinatale sterfte	1,05 (0,65-1,71) P=0,830; 2 studies	0,47 (0,31-0,70) P=0,000; 1 studie	-	-
Intra-uteriene vruchtdood	0,99 (0,12-6,99) P=0,920; 2 studies	0,62 (0,43-0,90) P=0,010; 2 studies	-	-
Neonatale sterfte	0,55 (0,19-1,62) P=0,280; 1 studie	0,14 (0,03-0,59) P=0,007; 2 studies	-	-
RDS	1,03 (0,51-2,09) P=0,930; 1 studie	0,45 (0,34-0,59) P=0,000; 2 studies	-	-
Necrotiserende enterocolitis	1,77 (0,16-19,11) P=0,640; 1 studie	0,32 (0,15-0,71) P=0,005; 2 studies	-	-
Intraventriculaire bloeding	1,33 (0,23-7,72) P=0,750; 1 studie	0,15 (0,05-0,42) P=0,000; 2 studies	-	-
Retinopathie	5,3 (0,65-43,06) P=0,120; 1 studie	0,09 (0,01-0,66) P=0,020; 1 studie	-	-
Geboortegewicht <1500gram	0,77 (0,56-1,05) P=0,090; 2 studie	0,47 (0,36-0,61) P=0,000; 1 studie	-	-

*) Uitkomsten weergegeven als relatief risico met betrouwbaarheidsinterval, p-waarde en aantal geïncludeerde studies

Tabel 3. Subgroepanalyse voor optreden vroeggeboorte bij verschillende cervixlengten

uitkomsten	#	cercla. n/N	expect. n/N	relatief risico	p- waarde
Vroeggeboorte <37 weken					
<25mm	3	102/136	118/142	0,94 (0,83-1,06)	0,310
16-24mm	3	42/57	48/67	1,18 (0,95-1,46)	0,140
≤15mm	3	60/79	67/75	0,86 (0,74-0,99)	0,040
Vroeggeboorte <34 weken					
<25mm	6	83/216	114/206	0,73 (0,59-0,90)	0,003
16-24mm	3	18/57	26/67	0,91 (0,59-1,40)	0,670
≤15mm	3	34/79	58/75	0,57 (0,43-0,75)	0,000
Vroeggeboorte <32 weken					
<25mm	5	49/195	77/194	0,68 (0,51-0,92)	0,010
16-24mm	3	18/57	28/67	0,83 (0,54-1,27)	0,380
≤15mm	3	24/79	39/75	0,61 (0,41-0,90)	0,010
Vroeggeboorte <28 weken					
<25mm	4	22/159	40/174	0,64 (0,40-1,02)	0,060
16-24mm	2	11/41	19/62	0,86 (0,46-1,62)	0,640
≤15mm	2	9/70	11/60	0,69 (0,31-1,55)	0,370
Vroeggeboorte <24 weken					
<25mm	3	8/140	12/162	0,55 (0,08-3,64)	0,540
16-24mm	2	4/41	3/62	2,04 (0,49-8,47)	0,320
≤15mm	2	4/59	6/60	0,56 (0,02-1,55)	0,740
Verlenging zwangerschapsduur					
<25mm	2	100	122	2,53 (1,25-3,81)	0,001
16-24mm	1	25	44	1,40 (-1,17-3,97)	0,290
≤15mm	2	59	60	3,89 (2,19-5,59)	0,000

= aantal studies

vaker een betere afspiegeling van de dagelijkse praktijk dan de populatie in een RCT.

Onze casus illustreert dat er tot op heden in Nederland over het algemeen een terughoudend beleid gevoerd wordt met betrekking tot het plaatsen van een cerclage bij tweelingzwangerschappen. Wanneer echter de meest recente literatuur in beschouwing wordt genomen, zou een cerclage wel degelijk overwogen moeten worden bij tweelingzwangerschappen waarbij de zwangere een zeer korte cervix (<15 mm) heeft of er sprake is van ontsluiting.

Conclusie en aanbeveling

Op basis van de meest recente review van Li *et al.* lijkt het plaatsen van een cerclage een verlenging van de zwangerschapsduur te geven en vroeggeboorte te voorkomen bij tweelingzwangerschappen met een cervixlengte <15 mm of met ontsluiting. Overwogen moet worden om zwangeren in deze situaties goed te counsellen over de mogelijk gunstige effecten van het plaatsen van een cerclage met in acht neming van de mogelijke risico's en complicaties die ermee samenhangen. Te overwegen valt om patiënten zo nodig te verwijzen naar een derdelijnscentrum met meer expertise op het gebied van aanleg van noodcerclages bij tweelingzwangerschappen.

Om het effect van cerclages bij tweelingzwangerschappen goed aan te tonen zijn er studies met grotere interventiegroepen en van goede kwaliteit nodig.

Referenties

1. CBS. *Geboorte: kerncijfers*. 5 juni 2018. <https://opendata.cbs.nl/stat-line/#/CBS/nl/dataset/37422ned/table?ts=1564562934079>
2. NVOG-richtlijn *Meerlingzwangerschap. Versie 3.0*.
3. Schaaf, J.M., B.W. Mol, A. Abu-Hanna & A.C. Ravelli, *Trends in preterm birth: singleton and multiple pregnancies in the Netherlands, 2000-2007*. BJOG. 2011; 118(10); 1196-204.
4. Saccone G, A. Ciardulli, S. Xodo, L. Dugoff, J. Ludmir, *et al*, *Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with short cervical length: a systematic review and meta-analysis*, J Matern Fetal Neonatal Med. 2017; 30(24); 2918-2925
5. Dodd J.M., R.M. Grivell, C.M. O'Brien, T. Dowswell & A.R. Deussen, *Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy*, Cochrane Database Syst Rev. 2017; 31;10.
6. Alfirevic Z., T. Stampalija & N. Medley, *Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy*, Cochrane Database Syst Rev. 2017;6.
7. Rafael T.J., V. Berghella & Z. Alfirevic, *Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy*, Cochrane Database Syst Rev. 2014;9.
8. Saccone G., O. Rust, S. Althuisius, A. Roman & V. Berghella, *Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and metaanalysis of randomized trials using individual patient-level data*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015; 94; 352-8.
9. Adams T.M., T.J. Rafael, N.B. Kunzier, S. Mishra, R. Calixte, *et al*, *Does cervical cerclage decrease preterm birth in twin pregnancies with a short cervix?* J Matern Fetal Neonatal Med. 2018; 31; 1092-8.
10. Chavan M. & M. Jassawalla, *Comparison of perinatal outcome in twin pregnancy with and without cervical cerclage*. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2016; 5(11); 3924-3930
11. Han M.N., B.E. O'Donnell, M.M. Maykin, J.M. Gonzalez, K. Tabsh, *et al*, *The impact of cerclage in twin pregnancies on preterm birth rate before 32 weeks*. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019; 32(13); 2143-2151
12. Roman A., B. Rochelson, N.S. Fox, M. Hoffman, V. Berghella, *et al*, *Efficacy of ultrasound-indicated cerclage in twin pregnancies*. Am J Obstet Gynecol. 2015; 212(6); 788
13. Li C., J. Shen & K. Hua, *Cerclage for women with twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis*. Am J Obstet Gynecol. 2019; 220(6); 543-557
14. Dor J., J. Shalev, S. Mashiach, J. Blankstein & D.M. Serr, *Elective cervical suture of twin pregnancies diagnosed ultrasonically in the first trimester following induced ovulation*. Gynecol Obstet Invest. 1982; 13(1); 55-60.

Nederlandse samenvatting

Een patiënte zwanger van een tweeling wordt opgenomen met een dreigende vroeggeboorte. Gezien de tot dan toe bekende literatuur werd afgezien van het plaatsen van een cerclage. In een recent verschenen systematisch review lieten de geïncludeerde cohortstudies zien dat het plaatsen van een cerclage bij tweelingzwangerschappen met een cervixlengte <15 mm of met ontsluiting een verlenging van de zwangerschapsduur geeft. Zwangeren in deze situatie dienen gecounseeld te worden over de mogelijk gunstige effect van het plaatsen van een cerclage. Grotere studies van goede kwaliteit zijn nodig om het effect van cerclages bij tweelingzwangerschappen aan te tonen.

Trefwoorden

Cerclage vroeggeboorte tweelingzwangerschap

English summary

A patient pregnant of a twin was admitted to the maternity

unit with premature contractions. In view of the known literature, no cervical cerclage was placed. In a recent systematic review the included cohort studies showed that cerclage placement in twin pregnancies with a cervical length of <15 mm or a dilated cervix prolongs pregnancy duration and seems to reduce premature birth. Pregnant women in this situation should be counseled about the possible beneficial effect of a cervical cerclage. Larger, high-quality studies are needed to confirm the beneficial effect of cerclages in twin pregnancies.

Keywords

Cerclage preterm birth twin pregnancy

Contactgegevens

drs. D.T.C.G. Toonen, diederiktoonen@outlook.com

Verklaring van belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van financiële belangenverstrengeling

Redactioneel commentaar bij Toonen *et al.* 'Cerclage bij tweelingzwangerschap'. Kleine dingen goed doen, is een stap om grote dingen beter te doen (Vincent van Gogh)



dr. Olivier van der Heijden *gynaecoloog-perinatoloog, Radboudumc, Nijmegen, NTOG-deelredactie perinatologie*

Met het overzichtartikel van Toonen *et al.* laten de schrijvers zien dat – grote – stappen gezet kunnen worden op het gebied van preventie en behandeling van extreme vroeggeboorte bij tweelingzwangerschappen. Tot nu toe was dit een omstreden onderwerp. De rol van cerclages bij de bestrijding van vroeggeboorte van eenlingzwangerschappen heeft de afgelopen jaren steeds meer aandacht gekregen, maar bij tweelingzwangerschappen was dit een *no go area*. De beschreven *case report* is een stille getuigenis hiervan: drie academische centra zijn geraadpleegd en allen gaven een negatief advies voor het plaatsen van een cerclage. Maar was dit advies wel het juiste advies? Ter illustratie: Kolfschoten *et al.* liet in een Nederlandse populatie zien dat het plaatsen van een *rescue* cerclage bij tweelingzwangerschappen gepaard ging met gunstige zwangerschapsuitkomsten (zes vrouwen, plaatsing *rescue* cerclage bij 21 wk amenorroe, bevalling bij 29 wk amenorroe, allen levende kinderen).¹ Dit illustreert de praktijkvariatie in het veld. De meta-analyse van Li *et al.*² biedt perspectief voor dit onderwerp. Maar voorzichtigheid is geboden. Het blijven kleine aantallen (zowel geïncludeerde patiënten als aantal studies) en het doen van robuuste studies op dit gebied is lastig. Lastig omdat het motiveren van patiënten om mee te doen aan een studie waarbij de kans van 50% om geen interventie te krijgen in het geval van een RCT te belastend is voor de op dat moment heersende dreiging van extreme vroeggeboorte en emotie. De beschreven cohortstudies illustreren dat het plaatsen van een cerclage bij zowel verkorting van de cervix als bij ontsluiting gepaard gaat met een significante uitstel van vroeggeboorte bij tweelingzwangerschappen: verlenging van respectievelijk 2,53 weken bij verkorte cervixlengte en 6,78 weken bij ontsluiting. De conclusie van de auteurs is daarom terecht: een cerclage van de cervix moet zeker overwogen worden in geval van dreigende extreme vroeggeboorte bij tweelingzwangerschappen. Echter, doordat het

hier gaat om een specifiek groep zwangeren, zou de beoordeling, counseling en behandeling moeten plaatsvinden in een centrum met expertise in extreme vroeggeboorte en in het aanleggen van cervicale cerclages.

De meta-analyse van Li *et al.*² schijnt nieuw licht op dit onderwerp, en biedt hoop. Hoop voor ouders in de eerste plaats, maar ook hoop voor de aandacht dat dit onderwerp verdient. Landelijke en internationale initiatieven geven aandacht hiervoor, zoals het Vierde ESPBC (European Spontaneous Preterm Birth Congress - <https://espbc.nl/>) dat komend voorjaar in Haarlem gehouden zal worden en waar de recentste onderwerpen belicht zullen worden, maar ook dit blad zal binnenkort een themanummer 'Vroeggeboorte' wijden aan dit onderwerp. Binnen de SIG-vroeggeboorte is men bezig te inventariseren hoe vaak een extreme vroeggeboorte voorkomt en welke behandeling gegeven kan worden. Maar het gaat verder dan alleen de werkvloer: particuliere initiatieven zijn op sociale media te vinden waar aandacht en ervaringen voor dit onderwerp gedeeld worden (extremevroeggeboorte.nl/, kleinekanjers.nl/). In het kader van globale preventie en behandeling van vroeggeboorte, en de maatschappelijke impact, verdient dit onderwerp onze blijvende aandacht. Precies zoals Vincent het beschrijft.

Referenties

- 1 Kolfschoten T. van *et al.* *Hoge transvaginale cervixcerclage*. Nederlands Tijdschrift voor Obstetrie en Gynaecologie 2015; 128; 250-256.
- 2 Li C. *et al.* *Cerclage for women with twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis*. Am J Obstet Gynecol. 2019; 220(6); 543-557.

Contact

olivier.vanderheijden@radboudumc.nl

Handen en voeten geven aan duurzaamheid in de zorg: meten is weten

prof. dr. F.W. Jansen *gynaecologie, LUMC, Leiden - Biomechanical Engineering, TU Delft*

drs. H. Friedericy *anesthesiologie, LUMC, Leiden*

ir. E. de Ridder *Biomechanical Engineering, TU Delft*

ir. T. van Trier *Biomechanical Engineering, TU Delft*

dr. ir. A.C. van der Eijk *operatiekamer Centrum en Centrale Sterilisatie Dienst, LUMC, Leiden*

Klimaatveranderingen, als gevolg van de opwarming van de aarde, bedreigen inherent ook onze gezondheid. Immers, veranderingen in temperatuur en neerslag en steeds vaker voorkomende extreme weersomstandigheden genereren onmiskenbaar effecten op de gezondheid van de mens en zijn reeds merkbaar en zichtbaar.¹ De CO₂-uitstoot door de gezondheidszorg, met 11 Megaton (Mton= 10⁹ kg), blijkt goed te zijn voor 7% van de totale CO₂-voetafdruk van Nederland.² Deze wordt weer voor 80% veroorzaakt door het energieverbruik van gebouwen, reïsbewegingen van personeel en patiënten en geneesmiddelen (figuur 1).² De paradox is dus dat de gezondheidszorg door CO₂-uitstoot en uitputting van grondstoffen medeverantwoordelijk is voor de negatieve effecten hiervan op de volksgezondheid.³

Actie is dus geboden, ook in de gezondheidszorg. In het Verenigd Koninkrijk heeft de National Health Service (NHS) tussen 2007 en 2015 reeds haar CO₂-voetafdruk met 11% weten te reduceren door op de drie eerder genoemde punten maatregelen te treffen.⁴

Het internationale en ook het Nederlandse klimaatbeleid is er thans op gericht om de landelijke CO₂-uitstoot in 2030 met 49% en in 2050 met 95% te reduceren ten opzichte van het peiljaar 1990. Om dit doel te realiseren is vanaf nu een jaarlijkse reductie van 6 tot 8% noodzakelijk.² Voor de Nederlandse zorgsector is deze ambitie in 2018 vastgelegd in de Greendeal 2.0 'Duurzame zorg voor een gezonde toekomst'.⁵

Om die CO₂-neutrale gezondheidszorg in 2050 te halen, is het van belang dat in de gehele sector naar maatregelen wordt gezocht die qua impact en haalbaarheid het meest effectief zijn. Zo is bekend dat de operatiekamer (OK) een hoge energieconsumptie heeft en een groot verbruik van goederen en derhalve veel afval genereert.⁶ Geschat wordt dat 20 tot 30% van het totale ziekenhuisafval afkomstig is van de OK.⁷ Naar verwachting kunnen juist op de OK maatregelen getroffen worden, die de CO₂-uitstoot reduceren om zo een belangrijke bijdrage te kunnen leveren aan het terugdringen van de CO₂-uitstoot van het ziekenhuis als geheel. Daarnaast zijn uiteraard ook op de verpleegafdelingen maatregelen mogelijk, om aan die CO₂ reductie bij te dragen. Het is helaas niet eenvoudig te weten waar te beginnen en in welke mate een maatregel bijdraagt tot reductie van afval, en wanneer het rendeert om afval te scheiden? Kortom, 'meten is weten'.

Met behulp van de CO₂-voetafdruk wordt de hoeveelheid uitgestoten broeikasgassen van een sector, bedrijf of individu weergegeven uitgedrukt in CO₂-equivalenten. Dit kunnen direct uitgestoten broeikasgassen zijn, zoals CO₂ t.g.v. verbranding van fossiele brandstoffen of de uitstoot van inhalatieanesthetica. Maar ook indirecte uitstoot, bijvoorbeeld die vrijkomt bij de opwekking van ingekochte elektriciteit of warmte. Een andere belangrijke bron van indirecte uitstoot van broeikasgassen is afkomstig van de productie van goederen en de verwerking van afval. De accumulatie van CO₂ tijdens de levenscyclus van goederen kan worden berekend door middel van een *Life Cycle Assessment* (LCA).

In nauwe samenwerking met de Technische Universiteit Delft (TUD) zijn een aantal projecten op de OK in het LUMC gestart om door kwantificering het inzicht te krijgen waar reductie van de CO₂-voetafdruk werkelijk een bijdrage kan leveren.

CO₂-reductie in OK-centrum en sterilisatieafdeling

De belangrijkste factoren van de uitstoot van CO₂ in het OK-complex zijn die van inhalatieanesthetica, het energieverbruik door luchtbehandeling en de inkoop van goederen en afvalproductie.⁶

Het gebruik van inhalatieanesthetica ligt geheel in handen van de anesthesist, maar kan door het overstappen van inhalatieanesthesie (o.a. Desfluraan) naar intraveneuze anesthesie (Propofol) geheel gereduceerd worden. In het LUMC is lang geleden, om andere redenen, al overgestapt op de laatste vorm van anesthesie en worden thans alleen nog op (strikte) indicatie inhalatieanesthetica gebruikt. Derhalve is deze component geen een noemenswaardige bron meer van CO₂-productie van het LUMC.

Om de CO₂-productie van de OK in kaart te brengen zijn met een *quickscan* de CO₂-emissiehotspots geïdentificeerd. Daaruit bleek dat, anno 2017, de OK in het LUMC een totale uitstoot had van 1500 ton CO₂-eq. De uitstoot van inhalatieanesthetica was 35 ton CO₂, de luchtbehandeling produceerde 715 ton CO₂ en het afval was goed voor, omgerekend 750 ton CO₂ per jaar. Vergelijk: één peronenauto die 20.000 km per jaar rijdt produceert ongeveer 3,5 ton CO₂.

Om het 'meten is weten'-principe verder te ontwikkelen is in het LUMC recent een *sustainable* operatiekamer ingericht. Hier kan 'op de werkvloer' speciaal onderzoek naar mogelijkheden de CO₂-voetafdruk te reduceren worden verricht. Zo is recent gestart de CO₂-voetafdruk getalsmatig en nog specifiek in beeld te krijgen door deze te berekenen. Door



de CO₂-voetafdruk van alle processen in het OK-complex afzonderlijk te berekenen kan de totale uitstoot van broeikasgassen worden berekend. Alles wat de OK in en uit gaat wordt meegenomen: stroomverbruik van de luchtbehandeling, verlichting en apparatuur, anestheticagebruik, afvalproductie, inkoop van *disposables*, het sterilisatieproces etc. Dit wordt thans in samenwerking met de studierichting *Industrial Ecology* (Universiteit Leiden) gedaan en zo kan straks de impact en haalbaarheid om de CO₂-voetafdruk te verminderen gekwantificeerd worden.

Tevens is met de TUD een methode ontwikkeld die duurzame oplossingen direct koppelt aan de CO₂-voetafdruk. Deze meetmethode, gemodificeerd naar het HFMEA principe (*Healthcare Failure Mode and Effect Analysis*)⁸ is geïntroduceerd als de HSMEA (*Healthcare Sustainability Mode and Effect Analysis*).⁹ Deze rekenmethode maakt het mogelijk om verschillende duurzame oplossingen in de praktijk met elkaar te vergelijken en te bepalen welke oplossingen zorgen voor de grootste CO₂-reductie. Op deze manier kan prioriteit worden gegeven aan de 'meest duurzame' initiatieven, wat betreft CO₂-uitstoot. Specifiek werd deze HSMEA toegepast op de afvalproductie van een sectio caesarea (SC). Hierbij bleek dat er een CO₂-reductie van 24% kan worden gerealiseerd. Om die te bewerkstelligen, dient het schone verpakkingsafval in de opdekruiimte reeds te worden gescheiden in stromen plastic, papier, en restafval. Dit vermindert de CO₂-uitstoot echter maar met ongeveer 1%. Een veel grotere CO₂-reductie wordt behaald door de *prodecure tray* voor de SC, met *disposables* te optimaliseren. Van deze proceduretray werd 22% niet, of niet nuttig, gebruikt. Door deze producten, zoals verschillende bakjes en een extra jas, van deze *prodecure tray* bij de producent er reeds af te laten halen, kan de CO₂-voetafdruk van het afval voor een SC met 23% omlaag worden gebracht. Zo zit er bijvoorbeeld een extra steriele jas op de tray. Deze kan beter los worden verpakt en pas uitgepakt worden, wanneer dit echt nodig is (bijvoorbeeld als er een extra handen aan de OK tafel nodig zijn), dan altijd mee te worden geleverd en ongebruikt weg te gooien. Vergelijkbare resultaten zijn ook bij andere onderzoeken gevonden.^{10,11} Het sterilisatieproces is zeer energie- en arbeidsintensief. Uit

onderzoek blijkt dat een groot deel van de chirurgische instrumenten, aanwezig op het operatienet niet gebruikt wordt tijdens een operatie. Deze 'schone instrumenten' worden, net als de gebruikte instrumenten na de operatie weer gereinigd en gesteriliseerd. Overtollige instrumenten op het operatienet zijn zo een goede bron voor kostenreductie en (indirect) het verbeteren van efficiëntie en verminderen van CO₂-uitstoot. Zo is er recent een methode ontwikkeld waarmee gemeten kan worden hoe het aantal instrumenten op een operatienet effectief is te reduceren.¹²

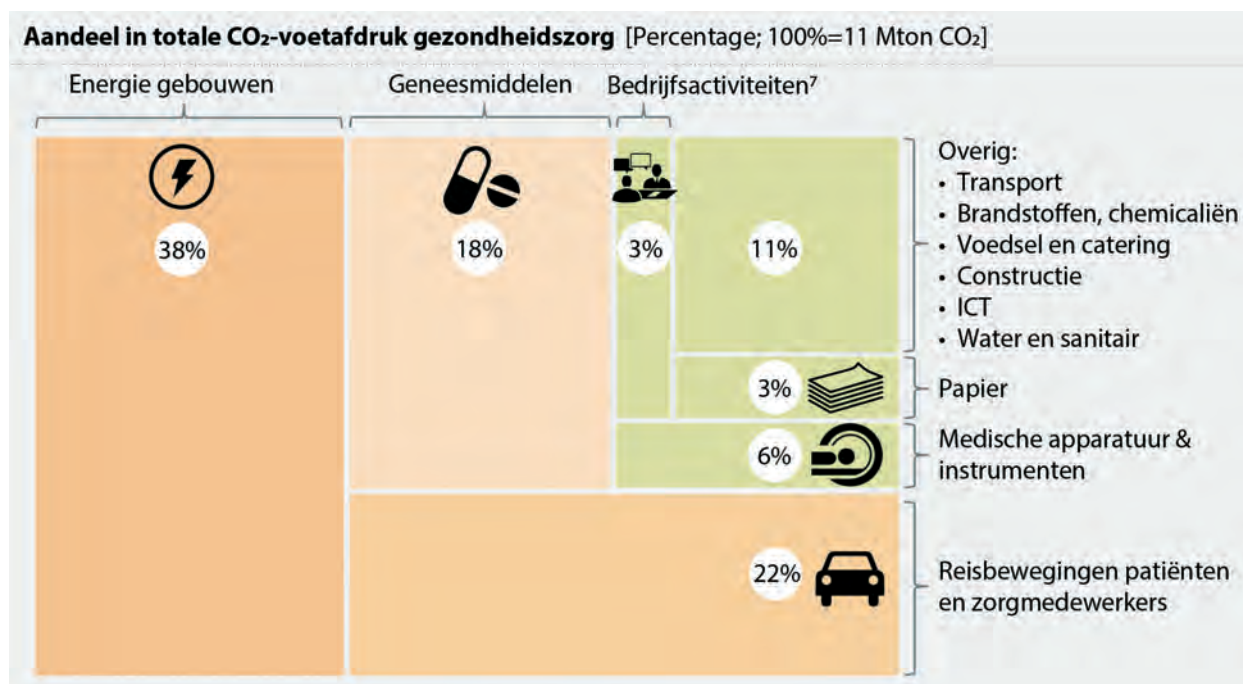
Met deze methode kan, aanvankelijk door per operatie handmatig bij te houden welke instrumenten werkelijk gebruikt worden, efficiënt een reductie op elk operatienet bepaald worden. Voor het gynaecologische OK-net leverde dat een reductie van 40% op. Na afstemming met zowel de operateurs, de operatieassistenten en de gemeten reductie wordt deze methode thans gevalideerd en kan zo in het gehele operatiekamercomplex worden uitgerold. Hoewel het totale reductiepotentieel van de instrumentennetten op dit moment nog onbekend is, zal het gemiddelde reductiepercentage een significante invloed hebben op de gebruikte hoeveelheid energie, elektriciteit, chemicaliën, water, stoom en de belasting van het milieu rond het was- en desinfectieproces van het instrumentarium. Bij een ziekenhuisbrede implementatie kan de capaciteit van de reiniging- en sterilisatieapparatuur naar alle waarschijnlijkheid met zo'n 30% verminderd worden, met dito reductie in de kosten en CO₂-voetafdruk. Aangezien het personeel van de sterilisatieafdeling, goed voor ongeveer de helft van de totale kosten van de afdeling, veel tijd besteedt aan het ordenen en inspecteren van elk individueel instrument, zal hier niet alleen een efficiëntieslag gemaakt worden, maar ook indirect CO₂-reductie worden bewerkstelligd.¹²

Het gebruik van *single use* verpakkingsmaterialen voor de steriele operatienetten (de zgn. *blue wrap*) blijken uit een analyse eveneens veel afval en CO₂ te produceren, in vergelijking met de mondiaal veel toegepaste herbruikbare containers voor sterilisatienetten. Uit de analyse, in het LUMC verricht, blijkt dat bij het in gebruik nemen van de herbruikbare container, bij twintig sterilisatie procedures, al milieu technisch winst geboekt wordt ten opzichte van *single use* verpakkingsmateriaal.

Hoe verder?

Naast het 'meten is weten', is *awareness* over dit onderwerp een conditio sine qua non gebleken. Veel is nog onbekend en realiseert menigeen zich niet dat er op de ziekenhuiswerkvloer maatregelen kunnen worden genomen, die bijdragen aan vermindering van de CO₂-voetafdruk.¹³

Wij, als medici zullen bewustzijn moeten creëren voor de gevolgen van ons medisch-ecologisch handelen. Niet alleen op de werkvloer, maar zeker ook bij de volgende generatie zorgprofessionals. Door in de opleidingen kennis over duurzaamheid in de zorg te onderwijzen, zal het een onderdeel worden van de competenties van de volgende lichting artsen en verpleegkundigen. Het Milieuplatform Zorg ontwikkelt momenteel routekaarten die als handvat kunnen dienen voor verduurzaming in de zorg.¹⁴



Figuur 1. CO₂-voetafdruk van de gezondheidszorg. De CO₂-uitstoot door de gezondheidszorg bedraagt in totaal 11 Mton (bron: De Bruin J, Houwert T, Merkus K. Een stuur voor de transitie naar duurzame gezondheidszorg. Kwantificering van de CO₂-uitstoot en maatregelen voor verduurzaming. Amsterdam: Gupta Strategists; 2019).

In het LUMC zijn inmiddels op diverse afdelingen zogenaamde *Green Teams* opgericht die op de eigen werkvloer volgens een centraal aangeleverd format kijken waar uit milieu-oogpunt winst valt te behalen. Niet alleen het scheiden van afval, maar ook verstreckende acties worden ondernomen om de CO₂-voetafdruk daadwerkelijk te verminderen. Zo wordt thans op het OK-complex niet alleen het afval gescheiden, maar is het servies vervangen door composteerbare borden, bestek en bekertjes en zijn de (dure) drinkwaterflessen vervangen voor een (kraan)watertappunt. Daarnaast is een onderzoek gestart om afvalreductie te bewerkstelligen door te bezien hoe herbruikbare, in plaats van *disposable* instrumenten en materialen, kan worden ingezet. Met het recyclen, kan voorkomen worden dat uiteindelijk grondstoffen verloren gaan.

Ook bij het inzetten van een bepaalde behandeling bij patiënten zal in de nabije toekomst de belasting van het milieu een rol moeten gaan meespelen. Hoewel dit een even zo lastige ethische kwestie is als die van de kosten van een behandeling, zal de behandelend arts, naast het belang van de individuele patiënt, ook het ecologische belang in zijn overwegingen dienen mee te nemen. Vanzelfsprekend staat de kwaliteit en veiligheid van de patiëntenzorg daarbij voorop. Een goed voorbeeld in deze is een recente Amerikaanse studie naar de CO₂-voetafdruk van het type hysterectomie (vaginaal versus abdominaal versus laparoscopisch of robot-gaassistieerd). Hier bleek dat de robot-gaassistieerde hysterectomie maar liefst 60% meer afval genereert dan de (minst vervuilende) vaginale hysterectomie.¹⁵

Direct aanpakken

Wat kan ik morgen doen om te verduurzamen op mijn OK?

1. Inventariseer of de luchtbehandeling 's nachts aan staat. Door de luchtbehandeling alleen te laten werken als de OK's in gebruik zijn is een besparing op het energieverbruik van 50% mogelijk. In geval van spoedingrepen is de luchtkwaliteit binnen 30 minuten na opstarten voldoende. Eventueel kan er gekozen worden om een of meerdere spoed-OK's 's nachts altijd bedrijfsklaar te hebben staan.
2. Vraag de anesthesiologen om in elk geval geen Desfluraan en lachgas te gebruiken en zo min mogelijk Sevofluraan. Intraveneuze en regionale anesthesie hebben een verwaarloosbare CO₂-voetafdruk vergeleken met inhalatie-anesthesie.
3. Verder is het van belang dat de hoeveelheid *disposables* wordt teruggedrongen. Uit vrijwel alle LCA's blijkt dat *reusables* minder belastend voor het milieu zijn dan *disposables*. Dit geldt voor steriele OK-jassen, maar ook voor instrumentarium zoals scharen, pincetten en coagulatie-instrumenten.
4. Afvalscheiden en recyclen in de OK kan, mits er geen sprake is van infectierisico. Dat betekent dat hiervoor in de koffiekamers en opdekruimtes mogelijkheden worden gecreëerd.
5. Om *awareness* op de werkvloer te kweken, initiatieven op te halen en te honoreren is het opzetten van een *OK Green Team* aan te bevelen.
6. Tot slot, op de Cobradagen van 1, 2, 3 april 2020 zal duurzaamheid op de OK van alle kanten worden belicht tijdens de plenaire sessie op 2 april (8:40-10:15 uur). Op de parallelsessie vrijdag 3 april 2020 (8:30-10:00) zullen we de besproken theorie in praktische tips omzetten, zodat ook u in uw ziekenhuis CO₂-reductie kan bewerkstelligen!

Beschouwing

De ambitie, zoals vastgelegd in de *Green Deal 2.0* om met de sector gezondheidszorg bij te dragen om het doel in 2050 een CO₂-reductie van 95% te bereiken is een goed voorname. Echter, alleen met het principe van 'meten is weten' zal krijgen dit plan handen en voeten. Met de hulp van technici (in dit geval van de TUD en Faculteit *Industrial Ecology* van de Leidse universiteit) zijn wij is staat gebleken getalsmatig en effectief de CO₂-voetafdruk inzichtelijk te maken en te weten waar effectieve reductie valt te behalen. Met het principe van de 3R's: *Reduce*, *Reuse* en *Recycle* valt een hoop winst te behalen. Echter een vierde R kan daaraan worden toegevoegd: *Refuse*, ofwel bezint eer ge begint. Het gebruik van inhalatie-anesthetica en het toepassen van robotchirurgie, op niet-strikte indicatie, etc. zijn daar voorbeelden van.

Om de leefbaarheid op onze aarde te kunnen garanderen zullen wij, als zorgprofessionals de verantwoordelijkheid op ons moeten nemen om ook in ons eigen domein maatregelen te nemen die zowel de patiëntveiligheid garanderen als het milieu beschermen.¹³ Het recente initiatief van de NVOG om een projectgroep *GynaeGoesGreen* op te richten zal die brede aandacht en initiatieven kunnen genereren. Met hulp van derden (o.a. ingenieurs) kan met 'meten is weten' dit streven vorm en inhoud krijgen en ons laten opstomen naar een blijvend leefbare aarde voor de volgende generatie.

Referenties

1. Strategists G. *Een stuur voor de transitie naar duurzame gezondheidszorg. Kwantificering van de CO₂-uitstoot en maatregelen voor verduurzaming*. 2019.
2. Watts N, Amann M, Arnell N, et al. *The 2018 report of the Lancet Countdown on health and climate change: shaping the health of nations for centuries to come*. Lancet. 2018.
3. Eckelman MJ, Sherman JD. *Estimated Global Disease Burden From US Health Care Sector Greenhouse Gas Emissions*. Am J Public Health. 2018;108:S120-S2.
4. Unit SD. *Carbon Footprint update for NHS in England 2015*.
5. *Greendeal 2.0*. <https://milieuplatformzorg.nl/green-deal/>.
6. MacNeill AJ, Lillywhite R, Brown CJ. *The impact of surgery on global climate: a carbon footprinting study of operating theatres in three health systems*. Lancet Planet Health. 2017;1:e381-e8.
7. *Greening the Operating Room* - Am. Society of Anesthesiologists.
8. van den Haak L, van der Eijk AC, Sandberg EM, et al. *Towards spill-free in-bag morcellation: a health failure mode and effects analysis*. Surg Endosc 2018; 32: 4357-4362
9. De Ridder EF. *Healthcare Sustainability Mode and Effect analysis: design, validation, and clinical application of the HSMEA tool to improve the environmental sustainability of healthcare*. MSC Thesis Technical University Delft 2019
10. Huncke TK, Ryan S, Hopf HW et al. *Greening the Operating Room: Reduce, Reuse, Recycle, and Redesign*. Schaumbg IL Am Soc Anesthesiol. 2012;29.
11. Campion N, Thiel CL, Woods NC, et al. *Sustainable healthcare and environmental life-cycle impacts of disposable supplies: a focus on disposable custom packs*. J Clean Prod. 2015;94:46-55.
12. Van Trier T. *Medical instrument tray optimization: combining use rates, expert opinions and risk analyses*. MSC Thesis TU Delft 2019
13. Friedericy HJ, Sperna Weiland NH, van der Eijk AC, Jansen FW. *Manieren om de CO₂-voetafdruk van de OK te verlagen*. Ned Tijdschr Geneesk 2019;163
14. <https://MilieuplatformZorg.nl>
15. Thiel CL, Eckelman M, Guido R, et al. *Environmental impacts of surgical procedures: life cycle assessment of hysterectomy in the United States*. Environ Sci Technol. 2015;49:1779-86.

Samenvatting

Klimaatveranderingen, als gevolg van de opwarming van de aarde, bedreigen inherent ook onze gezondheid. De CO₂-uitstoot door de gezondheidszorg blijkt goed te zijn voor 7% van de totale CO₂-voetafdruk van Nederland. Operatiekamers zorgen daarbij voor 20 tot 30% van het totale ziekenhuisafval.

Om een CO₂-neutrale gezondheidszorg in 2050 te behalen, is het van belang dat in de gehele sector naar maatregelen wordt gezocht die qua impact en haalbaarheid het meest effectief zijn. Meten is hierin weten. Samen met de TU Delft is in het LUMC gestart de CO₂-voetafdruk inzichtelijk te maken en daar waar mogelijk te reduceren zonder de patiëntveiligheid in het geding te brengen. Op een SC operatie set kan 23% reductie behaald worden en op een gynaecologie operatie net 40%. Andere maatregelen, zoals awareness kweken, het uitzetten van de luchtbehandeling in de avond uren- en weekends, het terugdringen van het gebruik van inhalatieanesthetica en het gebruik van disposable instrumenten en het bestuderen van circulariteit zijn stappen om de begrippen Reduce, Reuse, Recycle en Refuse handen en voeten te geven.

Trefwoorden

duurzaamheid, operatiekamer, CO₂ voetprint, afvalreductie, circulariteit, inhalatie anesthesie, LCA

Summary

Climate changes, as a result of global warming, threatens inherently our health. The CO₂ emissions from health care appear to be good for 7% of the total CO₂ footprint of the Netherlands. Furthermore, operating rooms provide 20 to 30% of the total hospital waste.

To achieve CO₂-neutral healthcare in 2050, it is important that measures are sought throughout the sector that are most effective in terms of impact and feasibility. Measuring is knowing here. Together with TU Delft, the LUMC has started to make the CO₂ footprint visible and where possible to reduce it without compromising patient safety. A 23% reduction can be achieved on an Caesarean Section operation set and just 40% on a gynecology operation tray. Other measures, such as raising awareness, turning off the laminar flow in the OR in the evening hours and weekends, reducing the use of inhaled anesthetics and the use of disposable instruments and studying circularity are steps to these hands and feet.

Keywords

sustainability, operating room, CO₂ footprint, waste reduction, circularity, inhalation anesthetics, LCA

Contact

prof. dr. F.W. Jansen f.w.jansen@lumc.nl

Ervaringen met (poli)klinische badbevallingen in een academisch ziekenhuis

Pas op, glad!

S. Otten geneeskunde masterstudent, Radboud Universiteit Nijmegen

dr. J. van Dillen gynaecoloog-perinatoloog, Radboudumc Nijmegen

M. Putman klinisch verloskundige, Radboudumc Nijmegen

A.I.M.F. Barten-Vrolijk obstetrie verpleegkundige, Radboudumc Nijmegen

dr. M.H. Hollander gynaecoloog-perinatoloog, Radboudumc Nijmegen

In het NTOG van september 2017 schreven wij reeds over (de implementatie van) badbevallingen in Nederlandse ziekenhuizen.¹ In dit artikel willen we onze ervaringen in het eerste jaar na de introductie van badbevallingen in het Radboudumc delen om te illustreren wat er goed ging, maar ook tegen welke obstakels we aan zijn gelopen. Mogelijk kan dit andere afdelingen helpen die overwegen te starten met het aanbieden van klinische badbevallingen.

Introductie

In 2017 hebben we in dit tijdschrift gepubliceerd over de mogelijkheden voor een badbevalling in de (poli)klinische setting in Nederland met het oog op de groeiende vraag in het land en de toenemende aandacht voor patiëntgerichte zorg. Destijds was in 36 (44%) van de 82 ziekenhuizen geen mogelijkheid voor een badbevalling. Een klinische badbevalling was slechts mogelijk in twaalf (15%) ziekenhuizen.¹ Badbevallingen hebben bewezen voordelen, zoals een verminderd gebruik van epidurale analgesie en mogelijk een toename van maternale tevredenheid.²⁻⁴ Ook kunnen er nadelen worden ervaren door het betrokken personeel. Deze zijn echter niet van medisch inhoudelijke, maar van logistieke en arbotechnische aard.¹ Internationaal neemt de vraag naar badbevallingen toe.^{5,6} Dit lijkt in Nederland ook het geval te zijn. Om te achterhalen of met de vraag ook het aanbod voor badbevallingen in de Nederlandse ziekenhuizen is toegenomen, is wederom een landelijke inventarisatie van de mogelijkheden verricht. In het Radboudumc in Nijmegen is het sinds 1 januari 2018 mogelijk voor zwangere vrouwen om, mits er geen sprake is van een contra-indicatie, in een opblaasbaar bevalbad te ontsluiten en/of te bevallen. Dit kan zowel poliklinisch als klinisch en er wordt een eigen bijdrage van tachtig euro gevraagd. Om de huidige zorg bij badbevallingen te optimaliseren, is het proces een jaar na implementatie geëvalueerd. We hebben gekeken naar de frequentie van gebruik van de baden, wat vrouwen en personeelsleden van deze zorg vinden en welke verbeterpunten voor het proces hieruit naar voren komen.

Methoden

We verrichtten een landelijke inventarisatie van het huidige gebruik bevalbaden en een lokale retrospectieve *mixed methods*-studie in ons eigen centrum. Het kwantitatieve gedeelte bestond uit het beschrijven van de karakteristieken en uitkomsten van de bevallingen waarbij vrouwen op enig moment in een bevalbad hadden gezeten, gedurende het eerste kalenderjaar na implementatie (2018). Sinds de introductie van badbevallingen wordt bijgehouden welke vrouwen gebruik hebben gemaakt van het bad. Via deze lijst zijn middels statusonderzoek gegevens verzameld over onder andere maternale leeftijd, pariteit en amenorroeduur bij de bevalling, modus partus en complicaties. Betreffende de neonaten werden Apgar-score na vijf minuten, arteriële navelstreng-pH en opname op de kinderafdeling verzameld. Ongeplande opname van de neonaat, het optreden van fluxus in bad, het onwel worden van vrouwen in bad en asfyxie (Apgar-score lager dan 7 na vijf minuten en/of navelstreng-pH lager dan 7,00) werden beschouwd als mogelijke complicaties. Tevens is met online-enquêtes de mening van vrouwen en personeelsleden gevraagd. De kwantitatieve data zijn descriptief geanalyseerd. Het kwalitatieve gedeelte omvatte diepte-interviews, die afgenomen zijn bij drie vrouwen die een bevalbad hebben gebruikt, en bij twee verpleegkundigen, twee verloskundigen en een AIOS die badbevallingen hebben begeleid.

De nadruk van dit onderzoek lag bij de evaluatie van de implementatie van badbevallingen in het Radboudumc door enquêtes en interviews. Alle vrouwen die in 2018 een bevalbad hadden gebruikt, zijn benaderd met het verzoek om mee te werken aan deze enquête. Alle personeelsleden die tenminste eenmaal zorg hebben verleend bij een badbevalling zijn gevraagd deel te nemen aan dit onderzoek. Voor de interviews is *purposeful sampling* toegepast. Vrouwen werden uitgenodigd op basis van de bereidheid tot deelname (zoals gevraagd in de enquête) en het bevallingsverloop. Onder de verpleegkundigen en verloskundigen zijn zowel enthousiaste als wat meer kritische personeelsleden gevraagd voor een interview. In deze interviews zijn de ervaringen met badbevallingen verder bevestigd en is aandacht besteed aan de aspecten van de zorg die verbeterd zouden kunnen worden. Voor de interviews is een *topic list* gebruikt. Daarnaast is in het voorjaar van 2019 een nieuwe inventari-

satie van de mogelijkheden voor badbevallingen in Nederlandse ziekenhuizen verricht. Hiertoe zijn alle verloskundige afdelingen in Nederland telefonisch benaderd en zijn de volgende onderwerpen nagevraagd:

- de aanwezigheid van baden en indien aanwezig, of dit vaste of opblaasbare baden zijn;
- de mogelijkheid voor een poliklinische partus in bad;
- de mogelijkheid om bij een medische indicatie in bad te ontsluiten en/of te bevallen.

Inmiddels (feb 2020) is bekend dat er alweer enkele ziekenhuizen bij zijn gekomen.

De medisch-ethische commissie van het Radboudumc heeft dit onderzoek als niet-WMO-plichtig beoordeeld.

Resultaten

Landelijke inventarisatie

Er waren in het voorjaar van 2019 74 ziekenhuizen met een afdeling verloskunde in Nederland. Op dertien afdelingen waren er in het geheel geen mogelijkheden voor een badbevalling. In 29 ziekenhuizen was een klinische badbevalling mogelijk (tabel 1). Van de 61 ziekenhuizen met mogelijkheden voor een badbevalling was in 29 respectievelijk 25 van de ziekenhuizen sprake van vaste respectievelijk opblaasbare baden. Op zes afdelingen werden zowel vaste als opblaasbare baden gebruikt. Eén ziekenhuis had een opklapbaar bad.

Kwantitatief

In 2018 zijn er in het Radboudumc 82 disposable bevalbadpakketten gebruikt. Van 65 vrouwen waren de persoonsgegevens herleidbaar. Bij vier vrouwen bleek desondanks dat zij geen gebruik hadden gemaakt van het bevalbad. Bij statusonderzoek waren van zeven poliklinische bevallingen te weinig gegevens beschikbaar voor analyse. Uiteindelijk waren er van 54 vrouwen voldoende gegevens beschikbaar.

Maternale en neonatale resultaten

De gemiddelde leeftijd van de vrouwen was 31,8 jaar en de gemiddelde amenorroedeuur bij de bevalling was 40w+0d. Van de vrouwen was 63,9% nullipara en had 77% een medische indicatie. Alle vrouwen zijn tijdens de ontsluiting in bad geweest en 18 vrouwen (32,7%) zijn in het bevalbad bevallen. Er werden geen complicaties zoals het onwel worden van een zwangere in het bevalbad vermeld. Er is eenmaal een fluxus opgetreden met geschat 800ml bloedverlies in bad en vervolgens nog 700ml gewogen op bed. Het bloed-

verlies werd veroorzaakt door een graad-3B-ruptuur en zorgde niet voor problemen bij het uit bad gaan en het behandelen van het bloedverlies.

Alle neonaten hadden een apgarscore van 8 of hoger na 5 minuten. De gemiddelde navelstreng-pH was 7,22 (7,04-7,38). Er waren geen casus van asfyxie. Acht neonaten (13,3%) werden ongepland opgenomen op de kinderafdeling, waarbij drie van hen in bad geboren waren. Indicaties van opname waren prematuriteit bij 36w+6d, premature atriale contracties en antibiotica bij langdurig gebroken vliezen en een positieve GBS-kweek. De badbevalling speelde bij geen van hen een rol bij de reden van opname.

Enquêtes

In totaal hebben 46 vrouwen de enquête ingevuld (75%). Tevens hebben 47 personeelsleden de enquête ingevuld. 28 (60,9%) van hen waren verpleegkundige, zestien (34,8%) verloskundige en twee (4,3%) AIOS.

Vrouwen scoorden hun tevredenheid met de mogelijkheid voor een badbevalling gemiddeld met een 9 en de meesten (97,8%) zouden dit ook aanbevelen aan hun vriendinnen. 35 vrouwen (76,1%) zouden bij een eventuele volgende bevalling weer in bad willen bevallen, acht (17,4%) twijfelden en drie (6,5%) gaven aan niet nogmaals een badbevalling te willen.

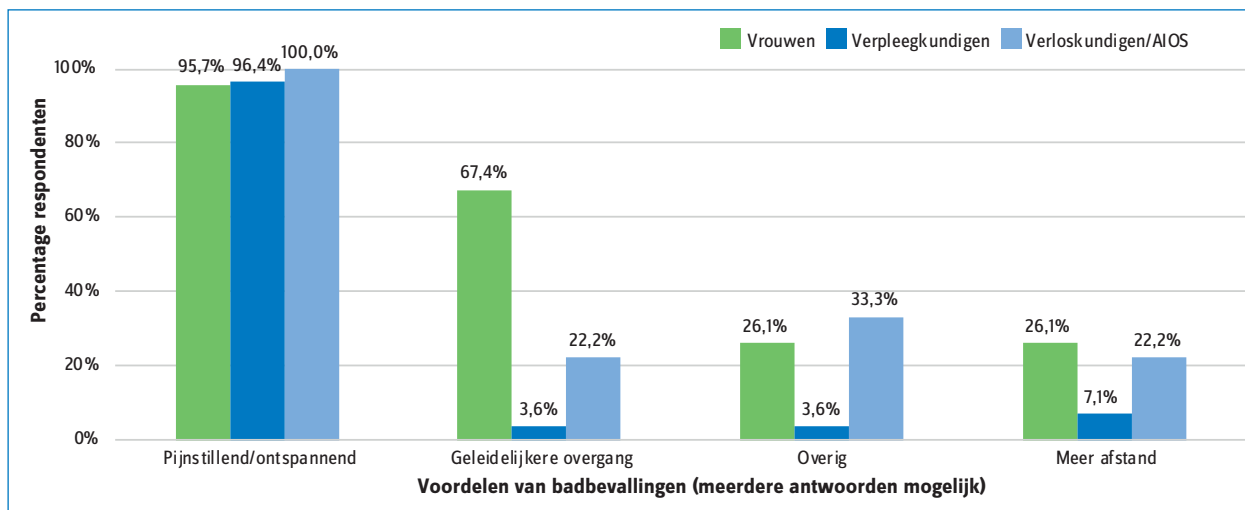
De voor- en nadelen van een badbevalling volgens vrouwen en personeelsleden zijn weergegeven in figuur 1 respectievelijk figuur 2. De ontspannende werking wordt door beide groepen als grootste voordeel gezien. Andere door de vrouwen genoemde voordelen zijn bewegingsvrijheid, keuzevrijheid, een gevoel van geborgenheid en rust, en een natuurlijke bevalling. De tijd die het kost om het bad te vullen wordt als voornaamste nadeel beschouwd. Onder 'overig' rapporteren meerdere vrouwen dat zij geen nadelen hebben ervaren. Daarnaast vinden enkelen dat het opzetten van het bad onrust op de kamer veroorzaakt. Tips van vrouwen zijn onder meer grotere kamers, vaste baden en het sneller vullen van het bad.

Van de verpleegkundigen oordeelden vier (14,3%) voorafgaande aan implementatie negatief over het assisteren bij een badbevalling, 20 (71,4%) waren neutraal en vier (14,3%) zagen het als positief. Een jaar na implementatie kijken elf (39,3%) van de verpleegkundigen er negatiever en twee (7,1%) positiever tegen aan, 15 (53,6%) hebben dezelfde mening als vooraf. Van de groep verloskundigen en AIOS waren zes (33,3%) vooraf neutraal en 12 (66,7%) positief. Na hun ervaringen kijkt één (5,6%) van hen er negatiever naar, 11 (61,1%) denken er hetzelfde over en zes (33,3%) zijn positiever.

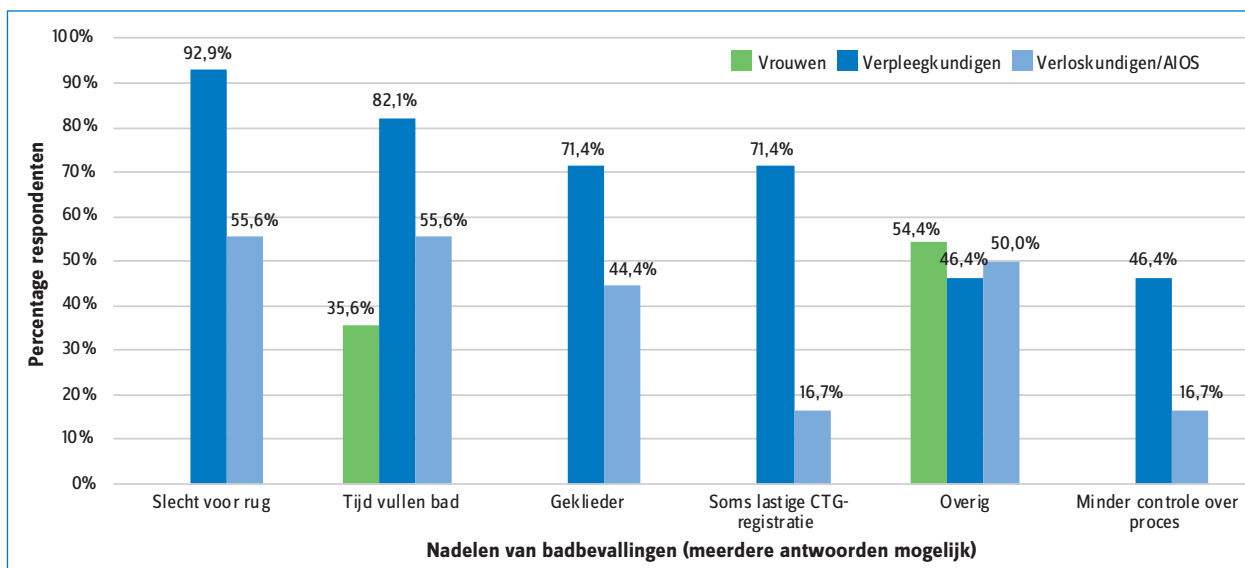
Veel personeelsleden leek het ook van tevoren al een prettige mogelijkheid voor barenden, maar zij vroegen zich wel af of het werkbaar zou zijn. Lastige CTG-registratie, verzwaring van werkzaamheden en onprettige arbotechnische omstandigheden zijn genoemde redenen om er na implementatie negatiever naar te kijken. Aanleidingen om juist positiever te zijn, zijn tevreden en ontspannen barenden, soms pijnstilling kunnen voorkomen en een mooie aanvulling op het aanbod in het ziekenhuis.

Tabel 1. Uitkomsten van de inventarisatie van de mogelijkheden in Nederlandse ziekenhuizen.

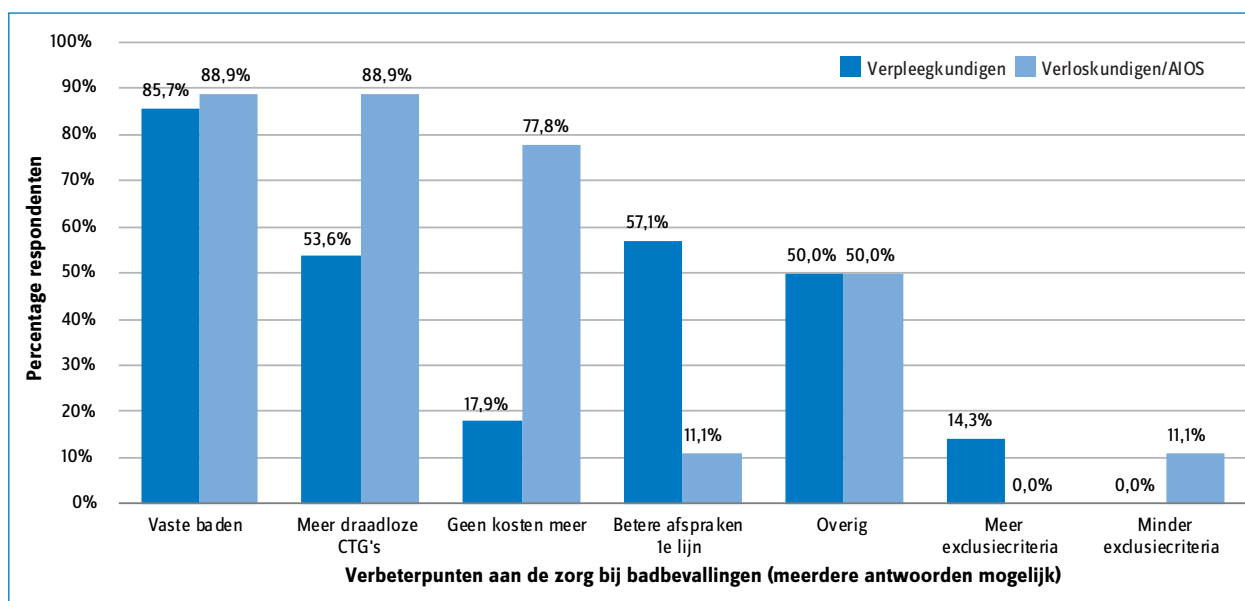
Mogelijkheden badbevallingen		
Mogelijkheid	Percentage ziekenhuizen 2017 (N=82)	Percentage ziekenhuizen 2019 (N=74)
Geen	44 (53,7%)	13 (17,6%)
Alleen eerstelijnsbevallingen	11 (13,4%)	18 (24,3%)
Klinisch alleen ontsluiten	15 (18,3%)	14 (18,9%)
Klinisch ontsluiten e/o bevallen	12 (14,6%)	29 (39,2%)



Figuur 1. Voordelen van badbevallingen volgens vrouwen en personeelsleden.



Figuur 2. Nadelen van badbevallingen volgens vrouwen en personeelsleden.



Figuur 3. Verbeterpunten aan de zorg rondom badbevallingen volgens personeelsleden.

Voor beide groepen personeelsleden is het ontspannende effect op de barenden het belangrijkste voordeel. Daarnaast noemen verloskundigen en AIOS autonomie en keuzevrijheid voor de zwangere. Het grootste nadeel volgens verpleegkundigen is dat het slecht is voor hun eigen rug. De verloskundigen en AIOS vinden de tijd die het kost om het bad te vullen en eveneens dat het slecht is voor hun rug de belangrijkste nadelen. Overige minpunten zijn ruimtegebrek en arbeidsintensiviteit, deze worden met name ervaren door verpleegkundigen.

Figuur 3 geeft aan welke verbeterpunten de personeelsleden zien. Beide groepen geven aan graag vaste baden te willen. Ook willen de verloskundigen en AIOS meer draadloze CTG's. De verpleegkundigen geven aan dat vooral de arbotecnische omstandigheden beter moeten.

Interviews

Uit de interviews met vrouwen kwamen de volgende thema's naar voren: comfort en bewegingsvrijheid. Vrouw 2: "De weeën werden natuurlijk steeds heftiger en ik wist niet meer zo goed welke houding ik moest aannemen en in dat water, het omarmt je gewoon helemaal die warmte en je bent ineens gewichtloos, dat is ook heerlijk." Vrouw 3: "Ik vond het heel prettig omdat ik de houding op mijn handen en mijn knieën fijn vond dat ik af en toe even mijn benen kon strekken zonder dat je op je buik ligt zeg maar. Dat was in dat water gewoon heel prettig dat je vrijer kon bewegen."

De verpleegkundigen vinden patiënttevredenheid, ergonomie en logistiek de kernpunten. Verpleegkundige 1: "Voor de patiënt is het namelijk heel fijn, de meeste patiënten hebben oprecht plezier van dat bad want dat helpt echt met het opvangen van weeën." Verpleegkundige 2: "Wat ik wel jammer vind, is die moeizame registratie van het CTG. Dan kun je ze toch niet helemaal optimaal laten ontspannen omdat je de hele tijd aan ze zit of je wat van ze wil."

Verpleegkundige 1: "De manier waarop we dat doen hier vind ik niet oké. Met die plastic baden die je erheen moet sjouwen, die slangen liggen door de hele kamer heen, er zit een loopmat bij die niet te tillen is."

Patiënttevredenheid, logistiek en afschaffen van eigen bijdrage zijn de belangrijkste thema's bij de verloskundigen en AIOS. Verloskundige 1: "Uit ervaring tevreden patiënten, niet alleen moeders maar ook vaders. Ik heb echt al een paar keer de prachtige verwonderde gezichten van vaders gezien."

Verloskundige 2: "Ik denk dat het een heel grote aanwinst zou zijn als onze plastic opblaasbare vervangen worden door vaste baden, sowieso voor het medisch personeel omdat het veel minder werk is en je ook veel sneller mensen er in zet."

Aios: "Ik vind het achterlijk dat je ervoor moet betalen. Je mag wel een epidurale van weet ik hoeveel honderd euro, maar als je in bad wil, moet je een eigen bijdrage betalen".

Discussie

In deze eerste Nederlandse evaluatie van de implementatie van de badbevalling blijken vrouwen zeer positief. Echter, hoewel zorgverleners beamen dat barenden er veel baat bij hebben, zien zij ook obstakels. Dit betreft met name logistiek en arbotecnische omstandigheden.

De hoofdthema's comfort en bewegingsvrijheid, die uit de interviews met vrouwen naar voren kwamen, werden ook gevonden in een grotere kwalitatieve studie in Zweden.

Andere thema's in dat onderzoek waren onder meer privacy en autonomie.⁷

Dat steeds meer zwangere vrouwen in bad willen bevallen, is de laatste jaren een doorgaande trend. Niet alleen in Nederland wordt gehoor gegeven aan deze groeiende vraag, ook in het buitenland bevallen steeds meer vrouwen in bad. Een van de landen waar al veel ervaring is met badbevallingen is het Verenigd Koninkrijk: daar was in 2015 9% van de bevallingen een badbevalling waar dit in 2010 nog 4% was.⁵ Een andere koploper op dit gebied is Australië. In een groot tertiair ziekenhuis in West-Australië werd in 2016 4% van de neonaten in bad geboren.⁸

Het past in de huidige tijd, waarin de patiënt steeds meer centraal staat, om wensen van vrouwen voor een badbevalling te faciliteren. Dit zou echter niet ten koste moeten gaan van de werkomstandigheden van het personeel.

Opvallend is dat de verloskundigen en aios meer voordelen zien dan de verpleegkundigen en dat dit bij de nadelen precies andersom is. De grootste ervaren knelpunten zijn op het gebied van logistiek en arbotecnische omstandigheden. Logischerwijs ervaren verpleegkundigen deze problemen meer, omdat zij de taak hebben om het bevalbad op te zetten en na gebruik op te ruimen. Om dit te verhelpen willen beide beroepsgroepen graag vaste baden.

De zorg kan geoptimaliseerd worden door de werklust voor het personeel te verminderen. Dit kan door vaste baden te installeren, waardoor het opblaasbare bevalbad niet meer opgezet hoeft te worden. Het inschakelen van partners om te helpen met het opzetten en/of opruimen van het opblaasbad kan de werklust verminderen, maar wordt door de zorgverleners in het ziekenhuis niet als wenselijk beschouwd in deze situatie.

Tevens is een badbevalling in principe een *hands off* bevalling. Deze 'passievere' werkhouding kan bijdragen aan het verminderen van de logistieke en arbotecnische obstakels. Door barenden meer op afstand te begeleiden, kan de fysieke belasting van zorgverleners worden verminderd. Er bestaat echter angst voor meer perineumrupturen bij een *hands off* techniek. Uit de literatuur blijkt evenwel dat er geen verschil is in incidentie van eerste-, tweede- en vierdegraadspereumrupturen en dat een *hands on* methode het risico op derdegraadrupturen juist verhoogt, evenals het risico op een episiotomie.⁹ Gezien het feit dat een badbevalling de kans op epidurale anesthesie verlaagt, zou de eigen bijdrage zonder meer kunnen worden afgeschaft.

Deze kleine beschrijvende studie beoogt niet om datasaturatie te bereiken, waarbij net zoveel deelnemers geïnterviewd worden totdat er geen nieuwe thema's meer gevonden worden. Door echter *purposeful sampling* toe te passen, waarbij actief gezocht werd naar verschillende standpunten, komen toch alle invalshoeken aan bod.

Conclusie

In het Radboudumc worden badbevallingen door vrouwen over het algemeen als zeer positief ervaren en zij raden het vriendinnen aan. Personeelsleden ervaren tevens dat baren veel baat kunnen hebben bij het gebruik van een bevalbad. De grootste obstakels die zij hebben ervaren in het eerste jaar na implementatie betreffen de werkomstandigheden van het personeel. Daarbij gaat het vooral om logistieke en arbotechnische problemen. Deze problemen zijn mogelijk oplosbaar door de installatie van vaste baden en betere training van het personeel in de 'kunst' van het *hands off* begeleiden.

De afgelopen jaren zijn de mogelijkheden voor badbevallingen in Nederlandse ziekenhuizen, zowel poliklinisch als voor vrouwen met een medische indicatie, aanzienlijk toegenomen. Dit aanbod reflecteert de groeiende vraag en past bij de trend om de patiënt centraal te stellen. Wij verwachten dat deze vraag in de nabije toekomst nog meer zal toenemen, en dat de mogelijkheid om in bad te bevallen zal gaan behoren tot het standaard aanbod van elke afdeling verloskunde in Nederland.

Referenties

- Hollander, M.H., Putman, M., Lammerink, S. & de Jonge, K. *Bevalt het in bad? Badbevallingen in Nederlandse ziekenhuizen anno 2017*. Nederlands Tijdschrift voor Obstetrie en Gynaecologie, 2017;130, 274-277.
- Cluett, E.R., Burns, E. & Cuthbert, A. *Immersion in water during labour and birth*. Cochrane Database Syst Rev, 2018;5:CD000111.
- Vanderlaan, J., Hall, P.J. & Lewitt, M. *Neonatal outcomes with water birth: A systematic review and meta-analysis*. Midwifery, 2018;59:27-38.
- Lathrop, A., Bonsack, C.F. & Haas, D.M. *Women's experiences with water birth: A matched groups prospective study*. Birth, 2018;45(4): 416-423.
- https://www.cqc.org.uk/sites/default/files/20151215_mat15_statistical_release.pdf
- Geissbühler, V. & Eberhard, J. *Waterbirths: a comparative study. A prospective study on more than 2,000 waterbirths*. Fetal Diagn Ther. 2000;15(5):291-300.
- Ulfsdottir, H., Saltvedt, S., Ekborn, M. & Georgsson, S. *Like an empowering micro-home: A qualitative study of women's experience of giving birth in water*. Midwifery, 2018;67:26-31.
- Lewis, L., Hauck, Y.L., Butt, J. & Hornbuckle, J. *Obstetric and neonatal outcomes for women intending to use immersion in water for labour and birth in Western Australia (2015-2016): A retrospective audit of clinical outcomes*. Aust N Z J Obstet Gynaecol., 2018;58(5):539-547.
- Pierce-Williams, R.A.M., Saccone, G. & Berghella, V. *Hands-on versus hands-off techniques for the prevention of perineal trauma during vaginal delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019; doi: 10.1080/14767058.2019.1619686.

Samenvatting

De vraag naar badbevallingen neemt nog steeds toe. Er werd een nieuwe inventarisatie van de mogelijkheden voor een (poli)klinische badbevalling in Nederlandse ziekenhuizen verricht om te achterhalen of het aanbod eveneens toeneemt. Een klinische badbevalling is momenteel in bijna 40% van de ziekenhuizen mogelijk. Dit is een ruime verdubbeling ten opzichte van 2016. Er zijn nog slechts dertien ziekenhuizen in Nederland waar in het geheel geen voorzieningen voor badbevallingen zijn. In het Radboudumc is deze mogelijkheid geïmplementeerd in 2018. De ervaringen van vrouwen en personeelsleden in het eerste jaar na implementatie zijn geïnventariseerd om de zorg te kunnen evalueren. Vrouwen zijn erg positief en het personeel is overtuigd van de voordelen voor baren. Er zijn echter ook obstakels ervaren, waarvan de voornaamste van logistieke aard zijn. Door oplossingen aan te dragen voor deze probleempunten, worden andere ziekenhuizen hopelijk geholpen bij starten van deze voorziening en wordt een badbevalling onderdeel van het standaard verloskundige zorgaanbod.

Trefwoorden

Badbevalling, ziekenhuis, medische indicatie, implementatie

Summary

The demand for water births continues to increase. A new assessment of the possibilities for water births in Dutch hospitals was performed to determine if the facilities are increasing as well. A water birth for medium-to-high risk pregnancies is possible in almost 40% of the hospitals. Since 2016 this has more than doubled. Only thirteen hospitals still do not have any facilities for water births. In the Radboudumc, this possibility has been implemented in 2018. The experiences of women and staff members during the first year after implementation have been investigated in order to evaluate care. Women were very positive and staff members were convinced of the benefits for patients. However, some obstacles were also experienced, mainly concerning logistics. By suggesting possible solutions for these issues, other hospitals will hopefully be assisted with implementing these facilities and water births will become part of standard maternity care.

Keywords

Water birth, hospital, high risk, implementation

Contact

Martine Hollander martine.hollander@radboudumc.nl

Belangenverstrengeling

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

Biologisch identiek progesteron is veilig en doeltreffend

Nieuw en gebruiksvriendelijk: Cyclogest[®], een natuurlijke ondersteuning van de luteale fase

Tekst Margriet Zuidgeest

Een nog niet vervulde kinderwens verdient alle aandacht, begrip én een zorgvuldige fertiliteitsbehandeling. De lancering van Cyclogest[®] 400 mg progesteron ovules, biedt op de Nederlandse markt een nieuw alternatief voor de ondersteuning van de luteale fase. Cyclogest[®] is namelijk biologisch identiek aan het progesteron dat wordt geproduceerd door het lichaam van de toekomstige moeder. Het is doeltreffend én gebruiksvriendelijk, dankzij de tweemaal daagse toediening.

Koppels die in de spreekkamer vertellen over hun kinderwens hebben vaak al een emotionele periode achter de rug, met afwisselende fases van hoop en teleurstelling. Als arts wilt u hen helpen.

Het is duidelijk dat progesteron ter ondersteuning van de luteale fase bij ART de kans op zwangerschap vergroot.

Maar toch: het ene progesteron is het andere niet.

Voorkeur voor vaginale toediening

Dat progesteron voor de vruchtbaarheid en tijdens de hele zwangerschap essentieel is, daar zijn we het over eens. En dat geldt ook voor de toedieningsvorm, want ruim 94 procent van de IVF-specialisten over de hele wereld kiest voor vaginaal toegediend progesteron.

De reden hiervoor is dat het hormoon precies wordt afgeleverd waar het nodig is. Ook zorgt deze toedieningswijze ervoor dat het endometrium zich secretoir voldoende transformeert.²⁻⁴

Cyclogest[®] 400mg progesteron biedt een consistente afgifte van gemicroniseerd, biologisch identiek progesteron



GEDEON RICHTER

Bovendien wordt het first-pass-metabolisme vermeden, waardoor de vaginale vorm een betere biobeschikbaarheid vertoont dan de orale toediening.²

Vaginaal progesteron is dus de meest gebruikelijke manier van luteale ondersteuning, met een zeer gunstig veiligheidsprofiel.³

Gemicroniseerd progesteron, bio-identiek

Binnen de progestagenen zijn er verschillende opties. En als er een keuze mogelijk is, waarom zou u als arts dan niet kiezen voor 'zo natuurlijk mogelijk'?

Cyclogest® is, in tegenstelling tot sommige andere producten, biologisch identiek aan het progestageen dat vrouwen zelf aanmaken.⁵⁻⁶

Voor een succesvolle behandeling dient het hormoon goed te worden geabsorbeerd. Cyclogest® bestaat uit gemicroniseerd progesteron, belangrijk voor een optimale absorptie.

Klinische zwangerschap na 38 dagen

Het uiteindelijke behandelingsdoel is uiteraard: een klinische zwangerschap. Een recente fase III studie laat zien dat tweemaal daags Cyclogest® 400 mg progesteron even doeltreffend is als eenmaal daags progesterongel Crinone® 90 mg⁷; 38,1% van de patiënten bereikte een klinische zwangerschap na 38 dagen. Ook de therapietrouw was vergelijkbaar voor beide producten. Leeftijd van de patiëntenpopulatie en hun land van herkomst bleken

De tweemaal daagse toediening is goed in te passen in het dagelijks leven van de vrouw

niet van invloed te zijn, dus de resultaten zijn van toepassing op een brede groep Europese vrouwen.

Discreet en makkelijk in te brengen

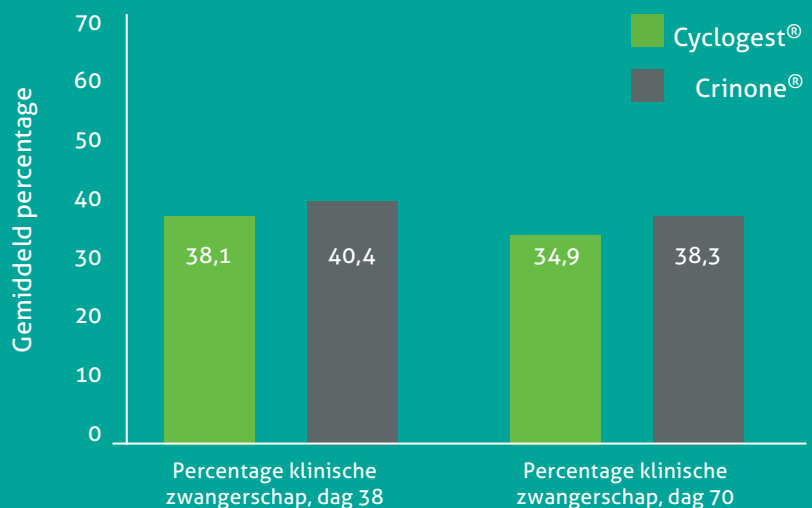
Voordat een patiënte daadwerkelijk zwanger is, doorloopt ze vaak een intensief proces. Zowel mentaal als fysiek heeft een fertiliteitsbehandeling impact. Dan is het prettig als de benodigde medische producten gebruiksvriendelijk zijn. De Cyclogest® ovule is discreet en dient tweemaal per dag vaginaal te worden toegediend. Inbrengen gaat eenvoudig – zelfs zonder gebruik van applicator – dankzij de kleine, 'zelflubricerende' vorm. De ovule is oplosbaar en de kans

op lekkage achteraf is minimaal. Behandeling met Cyclogest® is dus makkelijk in te passen in het dagelijks leven van de vrouw.⁵

Onderscheidend

De nieuwe toedieningsvorm Cyclogest® 400 mg progesteron wordt goed verdragen. De meeste bijwerkingen waren mild of matig in intensiteit, en konden geweten worden aan de hormonale werking van de geneesmiddelen.⁷ Bovendien werden er tijdens onderzoek geen verschillen in bloedverlies waargenomen tussen Cyclogest® en Crinone®.⁷ Cyclogest® is even doeltreffend als andere producten, maar duidelijk onderscheidend in gebruiksvriendelijkheid.

Cyclogest® is even doeltreffend als progesterongel voor de ondersteuning van de luteale fase



GEDEON RICHTER

Per protocol dataset van n=713

- Vaisbuch E., de Ziegler D., Leong M., Weissman A., Shozam Z., *Luteal-phase support in assisted reproduction treatment: real-life practices reported worldwide by an updated website-bases survey*. Reprod Biomed Online. 2014; 28(3):330-5.
- Mesen TB., Young SL., *Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction*. Obstet Gynaecol Clin North Am. 2015;42(1):135-51.
- Bulletti D., de Ziegler D., Flamigni C., Giacomucci E., Polli V., Bolelli G., Franceschetti F., *Targeted drug delivery in gynaecology:*

the first uterine pass effect. Hum Reprod. 1997;12(5):1073-9

- Tavanioutou A., Smits J., Bourgain C., Devroey P., *Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments*. Hum Reprod Update. 2000;6(2):139-48.
- Cyclogest 400 mg (progesterone). *Summary of Product Characteristics*. Last update Sep 2018.
- Harvard Health Publishing. *What are bio-identical hormones?* Available at: [https://](https://www.health.harvard.edu/womens-health/what-are-bio-identical-hormones)

www.health.harvard.edu/womens-health/what-are-bio-identical-hormones [Accessed June 2019].

- Saunders H., Khan C., D'Hooghe T., Magnúsdóttir T.B., Klingmann I., Hrafnadóttir S. on behalf of the vaginal progesterone luteal phase support post IVF study group, *Efficacy, safety and tolerability of progesterone vaginal pessaries versus progesterone vaginal gel for luteal phase support after in vitro fertilisation: a randomized controlled trial*. Hum Reprod. 2020; 1-9

Case report

Blaasklachten door geperforeerde Essure®

drs. D.M. van Gastel *anios gynaecologie, thans aios obstetrie en gynaecologie, MUMC, Maastricht*

drs. R.A. Smit *gynaecoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch*

dr. J.W. van der Steeg *gynaecoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch*

Essure® is een sterilisatiemethode die van 2003 tot 2017 in Nederland is toegepast. Het is een veilige en effectieve manier van permanente sterilisatie voor vrouwen bij het strikt volgen van het juiste protocol. Tijdens een hysteroscopie worden twee nitinolveertjes met een kern van polyethyleentereftalaat geplaatst, die door middel van een lokale ontstekingsreactie zorgen voor fibrosering en occlusie van de tubae. Het complicatiepercentage, met name de verkeerde plaatsing en aldus perforatie van de tuba, was zeer laag. Toch kon een dergelijke perforatie die niet direct bij plaatsing of bij de juiste controle na drie maanden, herkend wordt, later tot klachten leiden. Het doel van de Essure® is immers het op termijn induceren van een weefselreactie, wat bij verkeerde plaatsing tot complicaties kan leiden. De casuïstiek beschrijft een dergelijk langetermijneffect.

Casus

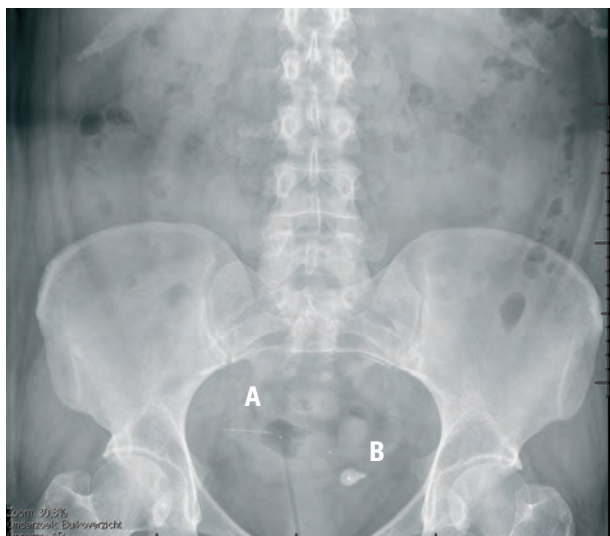
Het betreft een 47-jarige postmenopauzale patiënte. Zij werd via de huisarts verwezen naar de uroloog in verband met recidiverende urineweginfecties en blaasklachten. De blaasklachten bestonden uit verhoogde aandrang, strangurie, vaak macrohematurie en een continu drukkend gevoel in haar blaas.

Haar voorgeschiedenis vermeldt tweemaal een spontane partus, diabetes mellitus type 2, hypertensie, hypercholesterolemie en sterilisatie middels Essure-implantaten. Zij gebruikt dagelijks metformine en simvastatine en is allergisch voor bruine pleisters. De Essure-sterilisatie werd destijds verricht in een andere kliniek. Er was sprake van een moeizame plaatsing, waardoor een tweede procedure moest plaatsvinden. De eerste keer is rechts geplaatst en links niet wegens het oprullen van het implantaat. Een week later is links ongecompliceerd geplaatst. De rechter was daarbij goed in situ gezien. Afgesproken werd een hysterosalpingogram (HSG) te maken drie maanden na de plaatsing. De patiënte is echter meermaals niet verschenen op de afspraken. In verband met verdenking nierstenen werd nadere diagnostiek ingezet. Op de buikoverzichtsfoto (figuur 1) waren geen nierstenen te zien, maar wel het beeld van een grote calcificatie laag in het bekken met daarin vermoedelijk een van de markers van de linker Essure. De rechter Essure was normaal gelokaliseerd. Aanvullend werd een cystoscopie ver-

richt. Bij cystoscopie werden beiderzijds normale ostia gezien en een blaassteen van circa 2 cm met daarbij een perforatie van de Essure door de blaaswand (figuren 2 en 3). De gynaecoloog werd in consult gevraagd.

Op de polikliniek werd een transvaginale echo verricht, deze toonde een uterus in anteversie-flexie met de rechter Essure in correcte positie in de rechter cornua en tuba. De linker Essure was niet zichtbaar. Er was geen sprake van andere pathologie. Het vermoeden was dat de linker Essure bij plaatsing geperforeerd is geweest en nadien door de weefselreactie tot in de blaas is gemigreerd. Voor patiënte werd een gecombineerde operatie gepland samen met de uroloog. Zij stond op voor een cystoscopie, hysteroscopie en laparoscopie. Gestart werd met de diagnostische hysteroscopie waarbij een normaal cavum uteri zichtbaar was. De vierde marker van de Essure rechts was zichtbaar en werd afgeknipt en verwijderd. De uroloog verrichtte tijdens de cystoscopie een lithotripsie van de blaassteen. Hierbij werd de steen bijna volledig verwijderd, overig gruis zal patiënte met de mictie verliezen. Het geperforeerde deel van de Essure in de blaas werd eveneens verwijderd.

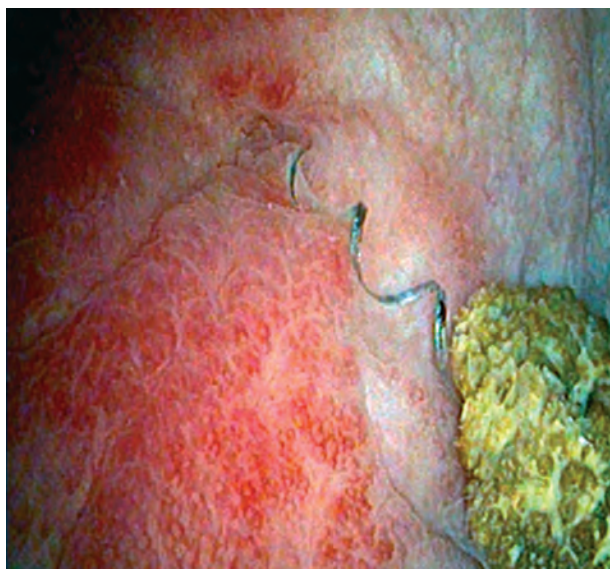
Laparoscopisch werd begonnen met een adhesiolysis. De linker Essure werd vlak onder het peritoneum geïdentificeerd, over de tuba, richting de blaas. De chirurg werd in consult gevraagd in verband met uitgebreide straffe adhesies tussen colon ascendens, appendix en de rechter tuba, daarnaast ook tussen het sigmoïd en adnex links. Gezien een atypisch beeld van de appendix en een verdenking op een fistel werd besloten tot een appendectomie. Hierna kon de rechter Essure ongecompliceerd worden verwijderd waarbij ook een tubectomie rechts werd verricht. Bij inspectie van de linker tuba liep het *device* zichtbaar vanuit de tuba de blaas in. Vervolgens werd links de serosa van de tuba geopend en de Essure gevat. Bij het verwijderen van de Essure brak deze in twee stukken waarna een cornuale excisie werd verricht. Ter controle voor het verwijderen van de markers werd er tijdens de operatie doorlichting gebruikt. Uiteindelijk waren er geen resten van de marker meer zichtbaar. De uterus werd overhecht, voor de blaas was dit niet nodig. De appendix werd opgestuurd voor PA-onderzoek, die geen afwijkingen liet zien, behoudens tekenen van een chronische ontsteking, waarschijnlijk ter plaatse van de adhesies. In overleg met de uroloog was extra nazorg ten aanzien van de blaas



Figuur 1. Rechts (A): normale positie van de Essure. Links (B) een grote calcificatie met daarin delen van de Essure.



Figuur 2. Cystoscopie: beeld van de blaassteen van ca. 2 cm.



Figuur 3. Cystoscopie: beeld van de in de blaas gedrongen Essure, waaraan een blaassteen is ontstaan.

niet nodig. Het post-operatieve herstel verliep zonder problemen en patiënte kwam na zes weken terug voor controle. Zij ondervond geen klachten meer van de blaas en was zeer tevreden.

Beschouwing

Bij bovenbeschreven patiënte was er sprake van een zeldzame Essure perforatie links vanuit de uterus tot in de blaas met daarbij blaasklachten. Dit is naar ons weten het eerste *case report* dat een perforatie van een Essure implantaat in de blaas beschrijft.

Tubaire perforatie van een Essure-implantaat is een complicatie die kan optreden bij een Essure-sterilisatie. In de fase-II- en fase-III-onderzoeken bedroeg de tubaire perforatie respectievelijk 2,6% en 0,9%.^{3,4} De meeste perforaties werden gediagnosticeerd op het moment van plaatsing of bij de protocolaire controle na drie maanden; meestal tijdens een HSG. In de literatuur zijn meerdere *case reports* gepubliceerd over perforaties van een Essure-implantaat. Bijna allemaal werden deze gezien nadat er sprake was van een lastige procedure waarbij dan vaak of een weerstand meer dan gebruikelijk werd gevoeld en/of de patiënte pijn aangaf. De meeste perforaties werden dan ook direct herkend en werden met een minimaal invasieve operatie verholpen. Echter soms was er ook sprake van een perforatie zonder dat de patiënte daarbij veel klachten ervoer of de chirurg er aanwijzingen voor had. Als de dislocatie niet direct herkend werd, kon dat tot obstructies leiden zoals beschreven in een casus met een darmobstructie.⁵ Ook in deze casus werd de gedислоkeerde Essure in eerste instantie niet gediagnosticeerd en veroorzaakte inflammatie en adhesies. Door de adhesies ontstond een darmobstructie waarbij naast adhesiolysis ook een appendectomie, unilaterale salpingectomie en een ileocecale resectie werd verricht.

Ook bij onze patiënte was er sprake geweest van een moeizame en pijnlijke plaatsing aan de linker kant. Aangezien er een moeizame procedure was genoteerd, werd er een protocolaire HSG voorgeschreven. Maar patiënte is meermaals niet bij deze afspraak verschenen.

Het gedислоkeerde Essure-implantaat heeft een weefselreactie veroorzaakt en is daardoor gemigreerd naar de blaas. In de blaas is er waarschijnlijk door calciëdeposities een blaassteen ontstaan die klachten veroorzaakte.⁶ Door deze klachten kwam onze patiënte bij de uroloog terecht en werd de afwijking gediagnosticeerd.

In 2005 werd door Veersema *et al.* beschreven dat indien er sprake was van een ongecompliceerde Essure-plaatsing de *follow-up* kon plaats vinden door middel van transvaginale echografie.⁷ Als de procedure moeizamer verliep bleef HSG de controle methode. Diverse artikelen beschrijven casussen waarbij een zwangerschap optrad alleen na een incorrecte plaatsing met als conclusie dat zwangerschap na Essure-sterilisatie verband houdt met het niet-naleven van het *follow-up*-protocol en onjuiste plaatsingen van de micro-inserts.⁸ In die gevallen waarbij een sterilisatie niet vlot verlopen is en er geen goede controle na drie maanden heeft plaatsgevonden, dient men ook na jaren nog bedacht te zijn op een complicatie, ook al zijn deze zeldzaam.

Take home message: ook al zijn complicaties bij een Essure-sterilisatie zeldzaam, zelfs jaren na de plaatsen dienen dokters alert te zijn op complicaties bij klachten.

Conclusie

Complicaties op de lange termijn na een Essure-sterilisatie-procedure, zoals de hier beschreven blaasperforatie, kunnen optreden. Alhoewel deze zeldzaam zijn, is alertheid geboden na een anamnese van moeizame procedures en geen duidelijk gevolgd protocol.

Referenties

1. Greenberg JA. *Hysteroscopic sterilization: history and current methods*. Reviews in Obstetrics and Gynecology. 2008;1(3):113.
2. Dhruva SS, Ross JS, Garipey AM. *Revisiting Essure®—toward safe and effective sterilization*. New England Journal of Medicine. 2015;373(15):e17.
3. Kerin, J.F., Cooper, J.M., Price, T. *et al. Hysteroscopic sterilization using a micro-insert device: results of a multicentre Phase II study*. Hum Reprod. 2003; 18: 1223–1230
4. Cooper, J.M., Carignan, C.S., Cher, D., Kerin, J.F., and Selective Tubal Occlusion Procedure 2000 Investigators Group. *Microinsert nonin-cisional hysteroscopic sterilization*. Obstet Gynecol. 2003; 102: 59–6
5. Hendrik T.J. Mantel, Jacobus Wijma, Adrianus P.M. Stael. *Small bowel obstruction and perforation after Essure sterilization: a case*

report. Contraception. 2013 Jan;87(1):121-3. doi: 10.1016/j.contraception.2012.07.007. Epub 2012 Sep 10.

6. Maassen LW, van Gastel DM, Lentjes EGWM, Bongers MY, Veersema S. *Intracavitary deposits on Essure® hysteroscopic sterilization device: a case report*. Case Rep Womens Health. 2017 Jun 13;15:3-5. doi: 10.1016/j.crwh.2017.06.003. eCollection 2017 Jul.
7. Veersema, S., Vleugels, M.P., Timmermans, A., and Brölmann, H.A. *Follow-up of successful bilateral placement of Essure microin-serts with ultrasound*. Fertil Steril. 2005; 84: 1733–1736
8. Veersema S1. *Hysteroscopy and contraception*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015 Oct;29(7):940-50. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.03.013. Epub 2015 Mar 31.

Samenvatting

In bovenstaande *case report* beschrijven wij een casus waarbij het Essure-implantaat is geperforeerd in de blaas, en tot een vorming van blaassteen heeft geleid. De patiënte meldt zich na jaren met blaasklachten en recidiverende urineweginfecties. Zij werd vanuit de uroloog naar de gynaecoloog verwezen. Na een gecombineerde operatie, voor verwijdering van de blaassteen en beide Essure-implantaten, met uroloog, gynaecoloog en chirurg was de patiënte van haar klachten verholpen.

Trefwoorden

Essure®, sterilisatie, blaassteen, perforatie, blaas

Summary

In the above case report we describe a case in which the Essure device is perforated in the bladder, inducing the formation of a bladder stone. After several years the patient reported bladder symptoms and recurrent urinary tract infections. She was referred to the gynecologist by the urologist. After a combined operation to remove the bladder stone and both Essure devices, by the urologist, gynecologist and surgeon, the patient was resolved of her pain.

Keywords

Essure, sterilization, bladderstone, perforation, bladder

Contact

drs. D.M. van Gastel, danielle_vangastel@hotmail.com
t 06 2215 1531

Belangenverstrengeling

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

Klinische uitdaging

Onverwachte oorzaak van sepsis bij een zwangere met pre-eclampsie

drs. L.M. de Kok *anios obstetrie en gynaecologie, VieCuri Medisch Centrum*

dr. M.P. Schreurs *anios obstetrie en gynaecologie, VieCuri Medisch Centrum*

dr. R. van de Laar *gynaecoloog, VieCuri Medisch Centrum*

Pre-eclampsie is een heterogeen syndroom in de zwangerschap, klassiek gedefinieerd door hypertensie en proteïnurie.¹⁻³ Dit ziektebeeld kan leiden tot orgaanfalen in lever, nieren, longen of hersenen, gepaard gaande met ernstige complicaties zoals longoedeem, nierinsufficiëntie en hersen- of leverbloeding. Mede hierdoor is dit ziektebeeld verantwoordelijk voor 15% van de maternale sterfte wereldwijd. Vanwege dit potentieel acute risico van ernstige maternale complicaties, wordt er bij vrouwen gediagnosticeerd met pre-eclampsie vaak protocolair een perifeer waakinfuus geplaatst om op indicatie direct intraveneuze (iv) medicamenteuze therapie te kunnen starten. Echter, elk corpus alienum verhoogt het risico op infectie en mogelijk sepsis. Maternale sepsis wordt gedefinieerd als levensbedreigend orgaanfalen dat wordt veroorzaakt door een ontregelde respons van de gastheer op een infectie tijdens de zwangerschap, partus of kraamtijd en draagt bij aan 11% van de maternale mortaliteit.⁴⁻⁷ Tijdige herkenning en correcte therapie zijn van groot belang maar ook complex tijdens de zwangerschap door fysiologische, cardiovasculaire en respiratoire veranderingen die symptomen kunnen maskeren en de diagnose kunnen vertragen.⁶

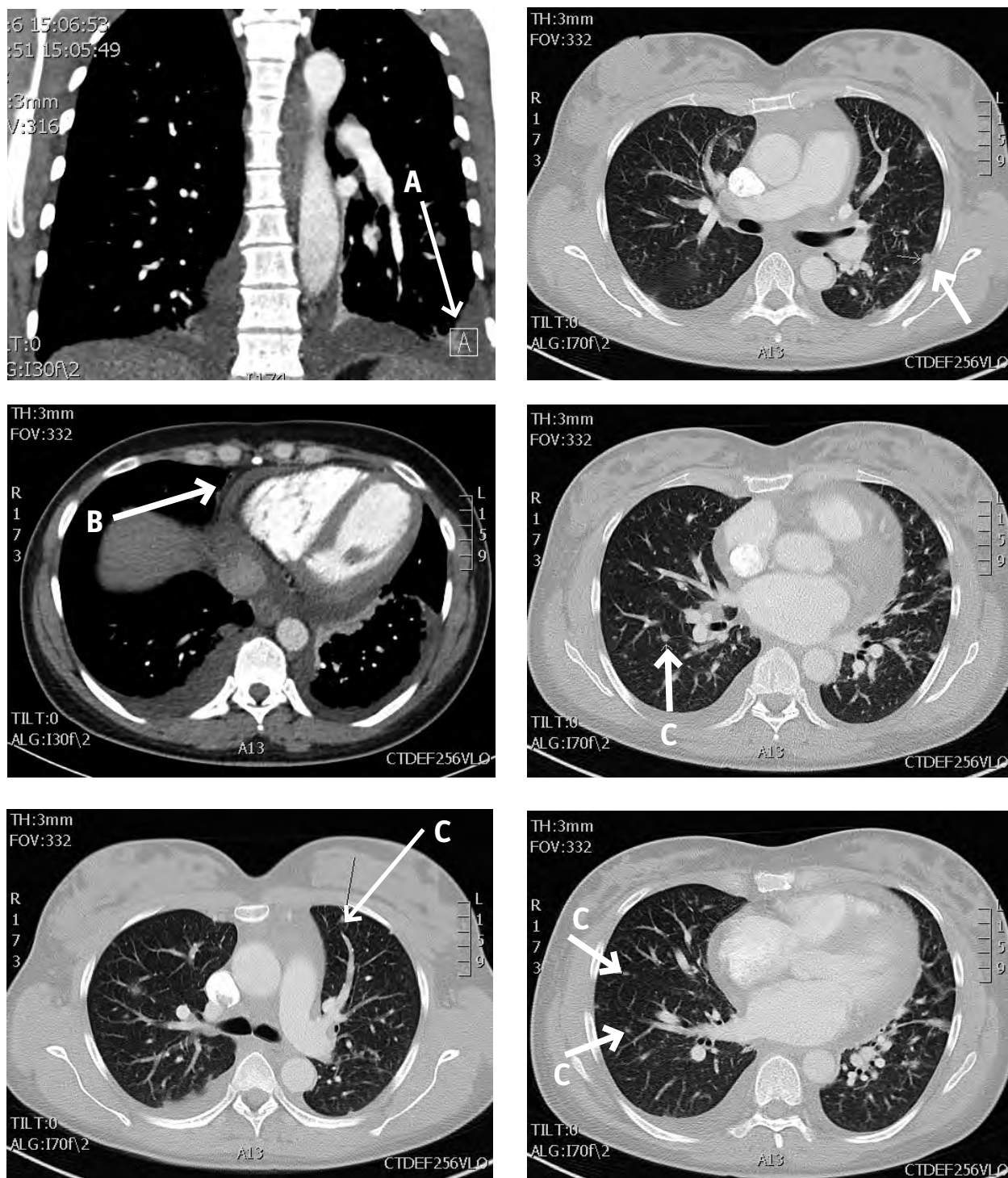
Zowel pre-eclampsie als maternale sepsis zijn ziektebeelden met een grote diversiteit en overlap aan klachten met risico van het ontwikkelen van orgaanfalen. Hierdoor ontstaat de uitdaging de juiste diagnose te stellen en te starten met een passende behandeling. Wij presenteren een casus van een patiënte die een ernstige iatrogene sepsis ontwikkelde door een ingebracht perifeer infuus bij haar reeds eerder gediagnosticeerde pre-eclampsie.

Casus

Een 33-jarige gravida 2 para 1 meldt zich op de polikliniek obstetrie bij een zwangerschapsduur van 34 weken en 6 dagen vanuit de eerste lijn in verband met hoofdpijn en toename van oedemen bij een stijging van haar bloeddruk. In haar eerste zwangerschap werd zij in verband met pre-eclampsie atermen ingeleid en beviel ze door middel van een vacuümextractie van een zoon met een goede start en een geboortegewicht van 2560 gram (p17). Deze graviditeit is zij bij een amenorroeduur van 12 weken gestart met ascal 1

maal daags 80 milligram vanwege haar obstetrische voorgeschiedenis. Haar bloeddruk aan het begin van deze zwangerschap bedraagt 100/60 mmHg.

De oedemen waarmee zij zich presenteert zijn aanwezig in haar gezicht, handen en benen. Haar bloeddruk is 140/90 mmHg. Er is proteïnurie (560 mg per 24 uur) met een normale leverfunctie en een normaal trombocytenaantal. Het kreatinine is 92 $\mu\text{mol/L}$ en het hemoglobinegehalte 6.7 mmol/L. De foetale conditie is goed. Patiënte wordt opgenomen met de diagnose pre-eclampsie en er wordt een perifeer waakinfuus in haar linkerhand geplaatst. De volgende dag wordt vanwege hypertensie tot 145/90 mmHg en hoofdpijnklachten gestart met methyl dopa 3 dd 250 mg oraal. Het klinisch beeld blijft gedurende drie dagen stabiel. Patiënte gaat hierna met waaknaald in situ op weekendverlof, waarvan zij eerder terug komt met klachten bestaande uit koude rillingen, dyspneu en koorts tot 39,7°C. Er wordt een klinisch zieke patiënte gezien met een saturatie van 99%, een ademhalingsfrequentie van 24/min, hartfrequentie 85 s/m en een bloeddruk van 150/80 mmHg. Patiënte krijgt een nieuw perifeer infuus in de andere hand vanwege een pijnlijke rode insteekopening ter plaatse van het reeds eerder geplaatste infuus. Aanvullend onderzoek toont een CRP van 19 mg/L, leukocyten $9,5 \times 10^9/\text{L}$ en een schoon urinesediment. Bloedkweken worden afgenomen en er wordt direct gestart met Augmentin 4 dd 1200 mg iv bij een verdenking op een beginnende sepsis bij flebitis, zonder aanwijzingen voor een intratrueriene infectie. Vanwege de verdenking op sepsis wordt, ondanks de bekende pre-eclampsie, gestart met rehydratie. Differentiaaldiagnostisch wordt ook gedacht aan een virale infectie (van de bovenste luchtweg), urineweginfectie of gastro-enteritis. De infectieparameters stijgen een dag later door waarbij het CRP maximaal 154 mg/L is en het leukocytenaantal $10,6 \times 10^9/\text{L}$. Twee dagen later toont de bloedkweek een staphylococcus aureus, mogelijk passend bij een flebitis als *porte d'entrée*. Op advies van de medisch microbioloog wordt gestart met intraveneus flucloxacilline 6 gram per 24 uur met een totale behandelduur van 14 dagen. De volgende dag, bij een amenorroeduur van 35 weken en 6 dagen, verslechtert patiënte klinisch. Er is toename van oedemen aan de onderbenen. Patiënte raakt fors dyspnoeïsch en zij ontwikkelt pijn vastzittend aan de ademhaling. Bij lichamelijk onderzoek worden enige crepitaties gehoord. Ook stijgt de



Afbeelding 1-6. CT-angio thorax. A = pleuravocht, B = pericardvocht, C = noduli

bloeddruk tot 150/92 mmHg en de proteïnurie naar 1,11 gram per 24 uur. Methyldopa wordt opgehoogd naar 3 dd 500 mg. Patiënte heeft geen koorts meer, het CRP is inmiddels gedaald tot 132 mg/L en de hartfrequentie is 74 slagen/min. Omdat patiënte nu geen koorts meer heeft wordt er getwijfeld aan de oorzaak van de acute verslechtering van het klinisch beeld. Differentiaaldiagnostisch wordt gedacht aan dyspneu bij longoedeem door progressie van pre-eclampsie, een pneumonie dan wel een longembolie. Om laatstge-

noemde uit te sluiten wordt een CT-angio-thorax verricht. De radioloog contacteert de dienstdoende gynaecoloog direct in verband met een evident afwijkend thorax beeld met multiple noduli, pleuravocht en een kleine hoeveelheid pericardvocht (zie afbeelding 1). De dyspneu van patiënte wordt dus veroorzaakt door pulmonale strooihaarden van de bekende *S. aureus* bacteriëmie in combinatie met pleuravocht waarschijnlijk veroorzaakt door longoedeem bij de pre-eclampsie. Vanwege de strooihaarden en het pericardvocht waarbij een

endocarditis niet is uitgesloten wordt de flucloxacilline opgehoogd naar 12 gram per 24 uur. Vanwege de uitgebreide afwijkingen worden behalve de internist nu ook de longarts, cardioloog en kinderarts betrokken om een multidisciplinair plan te maken. Vanwege het pericardvocht, gezien op de CT-scan, wordt endocarditis uitgesloten door een ECG en een echo cor. Strooihaarden in utero kunnen niet worden uitgesloten met aanvullend onderzoek. Omdat flucloxacilline onvoldoende de placenta passeert is het risico van een fulminante acute chorioamnionitis met reële perinatale morbiditeit en mortaliteit aanwezig. Gezien het risico op deze mogelijke ernstige maternale en perinatale morbiditeit wordt besloten de zwangerschap te termineren en de bevalling in te leiden, om na de bevalling moeder en zo nodig kind optimaal te kunnen behandelen. Bij een amenorroeduur van 36 weken en 1 dag kan na cervicale priming met een foley catheter amniotomie worden verricht en wordt na een ontsluitingsfase van drie uur vlot een dochter geboren met een goede start en geboortegewicht van 3178 gram (p84). Zij wordt opgenomen op de couveuse-afdeling, bloedkweken worden afgenomen en er wordt gestart met intraveneuze antibiotische therapie totdat de bloedkweken negatief zijn. Postpartum knapt patiënte klinisch goed op maar wordt vanwege haar stijgende bloeddruk tot 160/94 mmHg methyldopa opgehoogd tot 3dd 750 mg. Patiënte krijgt zes dagen postpartum een PET-CT-scan om abcesvorming en actieve strooihaarden met name cardiaal uit te sluiten. Er blijkt geen sprake meer van actieve strooihaarden, geen endocarditis en het pleuravocht is sterk afgenomen. In overleg met de internist en medisch microbioloog wordt daarom besloten patiënte uit te behandelen met intraveneuze flucloxacilline 6 gram per 24 uur met een totale behandelduur van 14 dagen, waarna zij met ontslag naar huis kan. Patiënte knapt goed op en de infectieparameters normaliseren. Na zes weken kan bij een bloeddruk van 118/76 mmHg ook de methyldopa worden gestopt.

Beschouwing

Pre-eclampsie is een complex ziektebeeld waarvan de pathogenese nog altijd onduidelijk is. Er kunnen zich levensbedreigende complicaties voor doen wat maakt dat patiënten met pre-eclampsie nog altijd strikte monitoring nodig hebben. Er moet altijd een afweging gemaakt worden tussen een expectatief beleid met het risico van progressie van de ziekte en daarbij een toenemend risico op maternale morbiditeit, en het nastreven van de bevalling waarbij iatrogene prematuriteit een grote oorzaak is voor neonatale morbiditeit en mortaliteit.⁸ Onderscheid moet gemaakt worden tussen milde en ernstige pre-eclampsie. Bij milde pre-eclampsie kan een afwachtend beleid gevoerd worden tot een amenorroeduur van 37 weken. Volgens lokaal protocol bestaat dit uit klinische opname, een perifeer waakinfuus, monitoring van maternale en foetale conditie door bloeddrukmetingen, cardiotocografie en echo-onderzoek en zo nodig behandelen van hypertensie. Pulmonaal oedeem is een van de complicaties die kunnen ontstaan bij pre-eclampsie. Symptomen van dyspneu, pijn op de borst en/of saturatiedalingen zijn voorspellend voor een nadelige maternale uitkomst zoals sterfte

of ernstige morbiditeit. De etiologie van pulmonaal oedeem is multifactorieel. Excessieve toename van pulmonale vasculaire hydrostatische druk in combinatie met afgenomen colloïd osmotische druk van plasma kan tot longoedeem leiden. Ook kan er sprake zijn van een capillair lek, linkszijdig hartfalen, acute ernstige hypertensie of iatrogene overvulling.⁹ Agressieve rehydratie dient vermeden te worden om het risico van maternale sterfte door longoedeem te beperken.³ Uit de studie van Ganzevoort *et al.* is bovendien gebleken dat uitbreiding van het plasma volume door vochttoediening niet bijdraagt aan betere neonatale of maternale uitkomst.¹⁰ Echter bij sepsis is rehydratie van groot belang. Sepsis kan veroorzaakt worden door verschillende pathogenen, waaronder staphylococcus aureus (*S. aureus*). *S. aureus* is een bacterie die bij 30% van de bevolking als commensaal aanwezig is. Door verschillende primaire foci, zoals een flebitis, kan een *S. aureus* bacteriëmie ontstaan. Een perifeer infuus werkt als een directe geleiding voor een bacterie om van de huid intravasculair te komen. De dertig dagen mortaliteit van een *S. aureus* bacteriëmie bedraagt 20%.¹¹⁻¹³ Er kan sprake zijn van een gecompliceerde of ongecompliceerde bacteriëmie. Volgens de *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) is er sprake van een ongecompliceerde *S. aureus* bacteriëmie als een endocarditis kan worden uitgesloten door een echo, als er geen prothesen aanwezig zijn, als er na 2 en 4 dagen negatieve bloedkweken zijn, er geen koorts meer is 72 uur na start van antibiotica en er geen aanwijzingen zijn voor gemetastaseerde infectie. Gemetastaseerde ziekte, of ook wel strooihaarden genoemd, komt voor in 30% van de gevallen en kan zich op verschillende plaatsen in het lichaam manifesteren. Voorbeelden hiervan zijn osteomyelitis en discitis, septische arthritis, endocarditis, infectie van een gewrichtsprothese, meningitis of pneumonie. Daarom is een multidisciplinaire benadering en vroegtijdig starten met antibiotische behandeling met flucloxacilline van levensbelang.¹³ Verder is het noodzakelijk om zo snel mogelijk de primaire focus te identificeren en te verwijderen om de kans op succesvolle behandeling met antibiotica te vergroten.

S. aureus is geen gebruikelijke verwekker van chorioamnionitis. Er zijn enkele casus beschreven van acuut ontstane chorioamnionitis door *S. aureus* bij staande vliezen, met in de helft van de gevallen neonatale sterfte. Het gaat om strooihaarden die door hematogene verspreiding als gevolg van een bacteriëmie transplacentair leiden tot een chorioamnionitis. Hierdoor kan acuut foetaal gevaar ontstaan.¹⁴

Door de combinatie van een *S. aureus* bacteriëmie met pre-eclampsie kan het onduidelijk zijn welke symptomen het gevolg zijn van het infectieuze beeld en welke symptomen toe te schrijven zijn aan pre-eclampsie. Er bestaat een grote overlap in symptomen tussen beide ziektebeelden maar er zijn ook overeenkomsten in etiologie. Bij het ontstaan van zowel pre-eclampsie als sepsis spelen endotheelschade en inflammatie een grote rol.^{4,15} Onduidelijk is of patiënten met pre-eclampsie ook nog een groter infectierisico hebben. Bovenstaande patiënte kreeg volgens lokaal protocol een perifeer waakinfuus, ook al was er sprake van een milde

pre-eclampsie. De reden voor het plaatsen van een waakinfluus is het snel kunnen starten van intraveneuze behandeling bij acute achteruitgang van de klinische conditie dan wel het optreden van een eclamptisch insult. Het bewijs hiervoor is schaars. De vraag is of het preventief plaatsen van een perifeer waakinfluus de kans op een *S. aureus* bacteriëmie rechtvaardigt. De NVOG doet hierover geen uitspraak in de *Richtlijn Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap*.^{1,8} Een infuus is vaak snel geplaatst, maar dit kan lastig zijn tijdens een eclamptisch insult. Het risico echter dat een patiënte met pre-eclampsie zonder magnesiumsulfaat uiteindelijk een eclamptisch insult krijgt is klein: 1,9%. Dit risico kan met 58% verlaagd worden door toediening van magnesiumsulfaat.¹⁶ Het aantal patiënten dat niet tijdig magnesiumsulfaat toegediend kon krijgen vanwege het ontbreken van een perifeer infuus is onbekend. Uitgaande van ongeveer 180.000 zwangerschappen per jaar in Nederland en een incidentie van pre-eclampsie van ongeveer 5% zou het gaan om 9000 patiënten met pre-eclampsie per jaar in Nederland die protocolair profylactisch een perifeer waakinfluus krijgen. Bij 0,1% van de perifere infusen ontstaat een *S. aureus* bacteriëmie.¹¹ Wanneer alle patiënten met pre-eclampsie een infuus zouden krijgen zou er dus bij gemiddeld negen patiënten met pre-eclampsie per jaar ook een *S. aureus* bacteriëmie optreden. Daarom moet het protocolair en preventief plaatsen van een perifeer waakinfluus bij een milde pre-eclampsie bediscussieerd worden. Bovendien is het belangrijk om bedacht te zijn op flebitis, insteekopeningen frequent te controleren en het risico van de *S. aureus* bacteriëmie te kennen.

Referenties

1. NVOG-richtlijn *Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap*
2. L. Duley. *The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. Seminars in perinatology*, Elsevier. 2009.
3. Steegers, von Dadelszen, Duvekot, Pijnenborg. *Pre-eclampsia*. Lancet, 2010.
4. Wiersinga, van Zanten, Kaasjager, van der Poll. *Sepsis: nieuwe inzichten, nieuwe definitie*. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 2017.
5. Bauer, Bateman, Bauer, Shanks, Mhyre. *Maternal Sepsis Mortality and Morbidity During Hospitalization for Delivery: Temporal Trends and Independent Associations for Severe Sepsis*. Society for obstetric anesthesia and perinatology, oct 2013.
6. Bamfo. *Managing the risks of sepsis in pregnancy. Best practice and research*. Clinical obstetrics & gynaecology, 2013.
7. Boekhorst, Pelgrim, Bloemenkamp, Rijken, van den Akker. *WHO Global Maternal Sepsis Study (GLOSS)*. NTOG, jan 2019.
8. Pennington, Schlitt, Jackson, Schulz, Schust. *Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease. Disease models and mechanisms*, 2012.
9. August, Sibai. *Preeclampsia: clinical features and diagnosis*. Up to date, 2019.
10. Ganzevoort, Rep, Bonsel, Fetter, van Sonderen, De Vries, Wolf; PETRA investigators. *A randomised controlled trial comparing two temporising management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset pre-eclampsia*. British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2005.
11. Stuart, Cameron, Scott, Kotsanas, Grayson, Korman, Gillespie, Johnson. *Peripheral intravenous catheter-associated Staphylococcus aureus bacteraemia: more than 5 years of prospective data from two tertiary health services*. The medical journal of Australia, jun 2013.
12. Turnidge, Kotsanas, Munckhof, Roberts, Bennett, Nimmo, Coombs, Murray, Howden, Johnson, Dowling. *Staphylococcus aureus bacteraemia: a major cause of mortality in Australia and New Zealand*. Medical journal of Australia, oct 2009.
13. Holland, Fowler. *Epidemiology of Staphylococcus aureus bacteraemia in adults*. Up to date, 2017.
14. Sorano, Goto, Matsuoka, Tohyama, Yamamoto, Nakamura, Fukami, Matsuoka, Tsujioka, Eguchi. *Chorioamnionitis caused by Staphylococcus aureus with intact membranes in a term pregnancy: A case of maternal and fetal septic shock*. Journal of infection and chemotherapy, 2016.
15. van Beek, Peeters. *De pathogenese van preëclampsie*. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 1997.
16. Altman, Carroli, Duley, Farrell, Moodley, Neilson, Smith; Magpie Trial Collaboration Group. *Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial*. The Lancet, 2002.

Samenvatting

Zowel pre-eclampsie als sepsis zijn ziektebeelden die bijdragen aan maternale morbiditeit en mortaliteit. Bij patiënten met pre-eclampsie wordt vaak uit voorzorg een perifeer waakinfluus geplaatst dat als *porte d'entrée* kan gelden voor een sepsis door staphylococcus aureus. Door de combinatie van een *S. aureus* bacteriëmie met pre-eclampsie kan het onduidelijk zijn welke symptomen het gevolg zijn van het infectieuze beeld en welke symptomen toe te schrijven zijn aan pre-eclampsie. Dit kan een klinische uitdaging opleveren met betrekking tot diagnosestelling en behandeling.

Trefwoorden

Pre-eclampsie, sepsis, staphylococcus aureus

Summary

Preeclampsia and sepsis are both medical conditions that contribute to maternal morbidity and mortality. In patients with preeclampsia a peripheral infusion is often placed as a precautionary measure and can serve as a *porte d'entrée* for sepsis caused by staphylococcus aureus. Because of the combination of an *S. aureus* bacteria with preeclampsia it may be unclear which symptoms are due to the infectious condition and which symptoms are due to preeclampsia. This can be a clinical challenge concerning diagnosis and treatment.

Keywords

Preeclampsia, sepsis, staphylococcus aureus

Contact

L. de Kok ldkok@viecuri.nl

Belangenverstrengeling

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



COBRAdagen 2020

Congres voor gynaecologische chirurgie

Scherp!

vrijdag 3 april

Discussies die hout snijden!

COBRAdagen 2020: scherper dan ooit

woensdag 1 april

donderdag 2 april



www.cobradagen.nl



@COBRAdagen (#COBRA20)

info@cobradagen.nl



Mieke Kerkhof

Pause zu Hause

Toegegeven, als ik geen gynaecoloog was geworden, dan had u mij waarschijnlijk waargenomen als Thea Verbruggen, Xandra van der Wulp of Gerty Eickhof van het NOS-journaal. Ik vind het namelijk heerlijk om kond te doen van een mooie happening. Op 13 februari jongstleden kon ik mijn slag slaan, als verslaggever op locatie. De plek des onheils was de aula van het HMC Westeinde, alwaar afscheid werd genomen van doctor Jan Lind, gynaecoloog in hart en nieren, midden in de Haagse Schilderswijk.

Jan vroeg daar ooit aan een patiënte: 'Hebt u werk?' Waarop zij antwoordde: 'Ja, een taakstraf.' Orthopeed van alle musici en dansers, Boni Rietveld, hanteerde een trompet om de gasten letterlijk naar binnen te blazen. Jeugdviend van Jan, Jaap Jongbloed, bekend van het TV-programma 'Het mooiste meisje van de klas' had zijn redactie aan het werk gezet en vertoonde een ondeugende compilatie van Jan, getiteld 'Het stoutste jongetje van de klas.' Volgens Jaaps filmpje heeft Jan 'van zijn hobby zijn beroep gemaakt' en heeft hij 'vele vrouwen met zijn speculum diep geraakt.' Voor ik het wist zat ik naast Xaviera Hollander, bekend van het boek 'The Happy Hooker', dat verhaalt over haar eigen exclusieve callgirl-organisatie. Ik las het destijds stiekem, want het was bij ons thuis verboden literatuur, evenals het volledige oeuvre van Jan Wolkers. Kortom: ik was in zeer goed gezelschap, die middag in het Haagse.

Jan en ik zijn in hetzelfde ziekenhuis opgeleid, het Rotterdamse Sint Franciscus Gasthuis. Hij was al lang weg, toen ik daar aantrad. Naar verluidt hield hij daar een prachtig referaat over de ziekte van Ehlers-Danlos. Mij kwam ter ore dat het volledige gehoor, aan de hand van Jans voorbeelden, de maximale rek van eigen vingers en polsen heeft opgezocht. Dat moet een curieus gezicht zijn geweest. In het eerste jaar van zijn opleiding deed Jan een stuitbevalling. De achterwacht stond erom bekend dat hij ruim de tijd nam om naar het ziekenhuis te komen. Uiteindelijk werd hij gebeld door de VK-zuster met de mededeling dat er een forceps door Jan werd aangelegd op een niet nakomend hoofd. In datzelfde ziekenhuis heeft Jan met een staflied overlegd over een patiënte met een pijnlijke clitoris. Zijn supervisor ging zelf niet kijken, maar gaf het volgende advies: 'Nou gewoon hè, niet meer aankomen, hè!'



De arts assistenten van Jan deden een leuk boekje open. Met name zijn quotes zijn vermeldenswaardig:

- Over zes patiënten in de wachtkamer: 'Nog zes tegenstanders te gaan.'
- Over zijn laatste patiënten: 'Nu ter afscheid gezien, controle t.z.t. bij kloon van mij'
- Over een gedetineerde die na de bevalling terug moet naar de gevangenis: 'Gaat de baby mee in een streepjes pyjama?'
- Over notities in het dossier: 'Wil geen inleiding, maar doen we toch, over een week geen genade. Tot die tijd *Pause zu Hause*.' En: 'Gaat huilen, weet niet wat cyklokapron is.' En: 'Extra koffie geven, werkt bij ZonMW.'

Tenslotte kwam Jan zelf aan het woord. Hij verhaalde over de vroegere jaren, tijdens welke een brandende pijp even in de doktersjas verdween, als er een kunstverlossing moest worden uitgevoerd. Dat hij de prins van Lignac benaderde voor een nieuw echoapparaat, omdat hij dit van zijn directie niet kreeg. Spijtig voor

Jan overleed de prins tijdens deze onderhandelingen vroegtijdig. Dat hij het vijfde kind van een vrouw op de wereld hielp, dat Chanel werd genoemd, Chanel 5 dus. Dat hij aan een zekere meneer Zakhi vroeg: 'Hoe is het met u, Zakhi?' Dat hij zichzelf, tijdens het omlaag zetten van de gynaecologische stoel, hoorde zeggen tegen een Engelse: 'Watch out, I let you down.'

Na deze summiere opsomming, zijn we het allen eens met Jans maat Cees Ydema, die Jan het liefst de Militaire Willemsorde had opgespeld om zijn nooit aflatende dapperheid te loven.

Jan Lind verlaat het gynaecologentoneel, alweer een legende die *Pause Zu Hause* neemt, maar dat gunnen wij Jan. Zo Lindgezind zijn we wel.

Prospective assessment of robotic pelvic floor surgery

Promovenda **F. (Femke) van Zanten** | Promotor **prof. dr. I.A.M.J. Broeders** | Co-promotor **dr. S.E. Schraffordt Koops**
| **Universiteit Twente** | 8 januari 2020

Je deed onderzoek naar de voordelen van robotchirurgie bij abdominale sacrocolpopexie?

Ja, al lang wordt gezocht naar een oplossing voor het grote aantal recidieven van vaginale prolaps na eerdere hysterectomie of prolaps chirurgie. Abdominale sacrocolpopexie is een bewezen effectieve ingreep voor recidief vaginale prolaps met een goede langetermijn *succes rate*. De ingreep is sinds de jaren 50 steeds verder ontwikkeld, met als laatste modificatie het gebruik van een operatie-robot. Onze studie heeft de veiligheid, leercurve, anatomische en functionele effecten van deze operatie onderzocht. Deze prospectief opgezette cohort studie toonde goede anatomische en functionele resultaten na een lange follow-up.

Wat vind je de beste stelling?

'*Sexual function improves one year after robot-assisted sacrocolpopexy*'. Er is weinig onderzoek verricht naar seksuele klachten bij vrouwen voor en na prolapschirurgie. Het zou goed zijn als hier meer aandacht voor komt. Na robot-geassisteerde sacrocolpopexie werd een afname van seksuele klachten gezien. Tevens geeft dit aan dat er geen toename is van dyspareunie door het gebruik van mesh.

Welke vraag van de opponent gaf een interessante discussie?

Is robotchirurgie niet veel te duur voor deze tijden van bezuinigingen in de gezondheidszorg? Mijn antwoord: een robot moet alleen worden gebruikt voor technisch ingewikkelde operaties zoals complexe hysterectomie, myoom enucleaties en oncologische ingrepen of bij vrouwen met ernstige (recidiverende) prolapsklachten. Daarnaast wordt vaak bij een traditionele laparoscopische sacrocolpopexie door twee (uro)gynaecologen geopereerd, bij een robotingreep door één persoon. Dus het lijkt een dure operatie, maar niet alle factoren worden meegerekend. De fysieke klachten en uitval van artsen worden ook steeds duidelijker. De

kosten hiervan zijn zeer lastig te vertalen in een kosten-efficiëntie analyse. Recente literatuur toont aan dat 73-88% van de laparoscopiechirurgen kampt met fysieke klachten. Met robotchirurgie kun je chirurgen langer inzetten, zonder overmatig fysieke belasting. Een robot kan door diverse disciplines gebruikt worden zoals urologen, chirurgen en KNO-artsen. Dat komt de efficiëntie ten goede. De initiële kosten van de robot zijn hoog, maar ik ben er van overtuigd dat dit, alles overziend, kosteneffectief is. Ondertussen is de robotchirurgie niet meer weg te denken in de operatiekamer. Het stimuleert innovatie, waarbij de ontwikkeling van alternatieve robots en de technische ondersteuning van de chirurg centraal staan. Innovatie kan er voor zorgen dat de, nu nog dure robots, steeds goedkoper worden.



Wat is de belangrijkste les uit je proefschrift voor de klinische praktijk van de Nederlandse gynaecoloog?

Robot-geassisteerde sacrocolpopexie is een goede oplossing op de lange termijn voor patiënten met ernstige klachten bij een (recidief) prolaps. We zagen een sterke verbetering qua verzakingsklachten en kwaliteit van leven op zowel de korte als lange termijn. Een zeer klein aantal mensen presenteerde zich met mesh problema-

tiel. Tot slot benadrukt het proefschrift de vertaalslag die in toenemende mate gemaakt wordt van de techniek naar de kliniek. Een meer geïntegreerde samenwerking op de werkvloer met technici kan tot mooie resultaten leiden.

Wat is de meerwaarde van je proefschrift voor de individuele patiënt?

Patiënten kunnen nu, naar aanleiding van de resultaten van dit onderzoek, beter worden voorgelicht over de te verwachten postoperatieve resultaten. Door prospectief een groot cohort te volgen, hebben we meer kunnen onderzoeken dan alleen de kans op succes en we kunnen de patiënten daardoor beter voorlichten.

Wat is de meerwaarde van je proefschrift voor de maatschappij?

Op dit moment speelt er een hevige discussie omtrent het gebruik van mesh. Ons onderzoek toont aan dat implantaten bij *transabdominaal* gebruik een geheel ander risicoprofiel hebben dan de zoveel besproken vaginale implantaten. Patiënten en artsen kunnen naar aanleiding van dit onderzoek beter geïnformeerd worden over de effectiviteit en het risico van complicaties bij het abdominaal gebruik van niet-lichaamseigen materiaal. Dit is belangrijk omdat op dit moment veel conclusies worden gebaseerd op de resultaten van andere type operaties met mesh.

Stel je vervolgonderzoek voor?

Het liefst zou ik zien dat dit cohort nog langer gevolgd wordt om te kijken naar postoperatieve pijnklachten en de relatie met pijnklachten die mogelijk reeds vóór de operatie bestonden. Ook is een nog langere *follow-up* van mesh problematiek nodig. Alles om een beter en meer geïndividualiseerd advies te kunnen geven aan onze patiënten.

Jouw recent verdedigde proefschrift ook in deze rubriek? Mail naar de rubrieksredacteurs Annemijn Aarts en Rafli van de Laar via ntog@gaw.nl

Uniek Nederlands onderzoeksproject

De Foetale Biobank

drs. A.A. de Ruigh *redacteur*

drs. A.W. Kastelein *redacteur*

In samenwerking met drs. Yousif Dawood (arts-onderzoeker) en dr. Bernadette de Bakker (arts-embryoloog), Amsterdam UMC locatie AMC.

In maart 2017 schreven we hier over een indrukwekkend wetenschappelijk project van Nederlandse bodem: de 3D-embryo-atlas. Voor deze atlas fotografeerde initiatiefneemster en embryologe dr. Bernadette de Bakker 15.000 afzonderlijke coupes van humane embryo's tot tien weken zwangerschap uit de Carnegie Collection, waarna 75 studenten handmatig verschillende weefsels en organen markeerden. Het project haalde Science¹ en leverde de indrukwekkende atlas op, wat naast een belangrijk onderwijsmiddel ook nieuwe inzichten opleverde over de vroege organogenese in humane embryo's.² Een van de conclusies was dat de ontwikkeling van de organen rond de tiende week nog helemaal niet 'af' is, zoals vaak wordt verondersteld. Alle reden dus om de kennis uit te breiden over de foetale ontwikkeling tussen 10 en 24 weken zwangerschap.

In 2017 is daartoe de Foetale Biobank opgericht in het Amsterdam UMC, locatie AMC. Een wereldwijd uniek fenomeen, dat vooralsnog alleen in Nederland bestaat. Het biedt ouders de mogelijkheid om, na een medicamenteuze zwangerschapsafbreking, een foetus beschikbaar te stellen aan de wetenschap. In Nederland vinden jaarlijks ongeveer 2100 medicamenteuze zwangerschapsafbrekingen plaats, waarna het sporadisch voorkwam dat een foetus aan een anatomieafdeling werd aangeboden. Nu worden ouders in het Amsterdam UMC en omliggende deelnemende centra echter ook actief benaderd en wordt hen de optie voorgesteld.

Met het starten van de Foetale Biobank is het verzamelen van foetaal materiaal geïmplementeerd en kan het met de

grootst mogelijk zorg, respect en anonimiteit gebeuren. Vanzelfsprekend gaat er een zorgvuldige toestemmingsprocedure aan donatie vooraf. Ouders moeten een definitieve keuze gemaakt hebben voor het afbreken van de zwangerschap, voordat ze over de Biobank worden geïnformeerd. Ook anonimiteit is cruciaal: direct na ontvangst door de onderzoekers is een

foetus niet meer terug te leiden naar de ouders.

Gedoneerde foetussen kunnen de wetenschap dienen op twee manieren. Enerzijds wordt een biobank opgebouwd met verschillende weefsels, anderzijds wordt gewerkt aan het vervolg op de 3D-atlas. Zo willen onderzoekers bijvoorbeeld een 'ideale' weergave maken van alle ontwikke-



Figuur 1. Sagittale doorsnede door een volumerendering van een micro-CT-scan van een foetus van 21 weken zwangerschap. Structuren als het hart, de lever, de darmen, de tong en zelfs het cerebellum en thymus zijn dankzij een speciale contrastbehandeling van de weefsels goed te onderscheiden. Gebruik figuur met toestemming van Dawood en De Bakker.

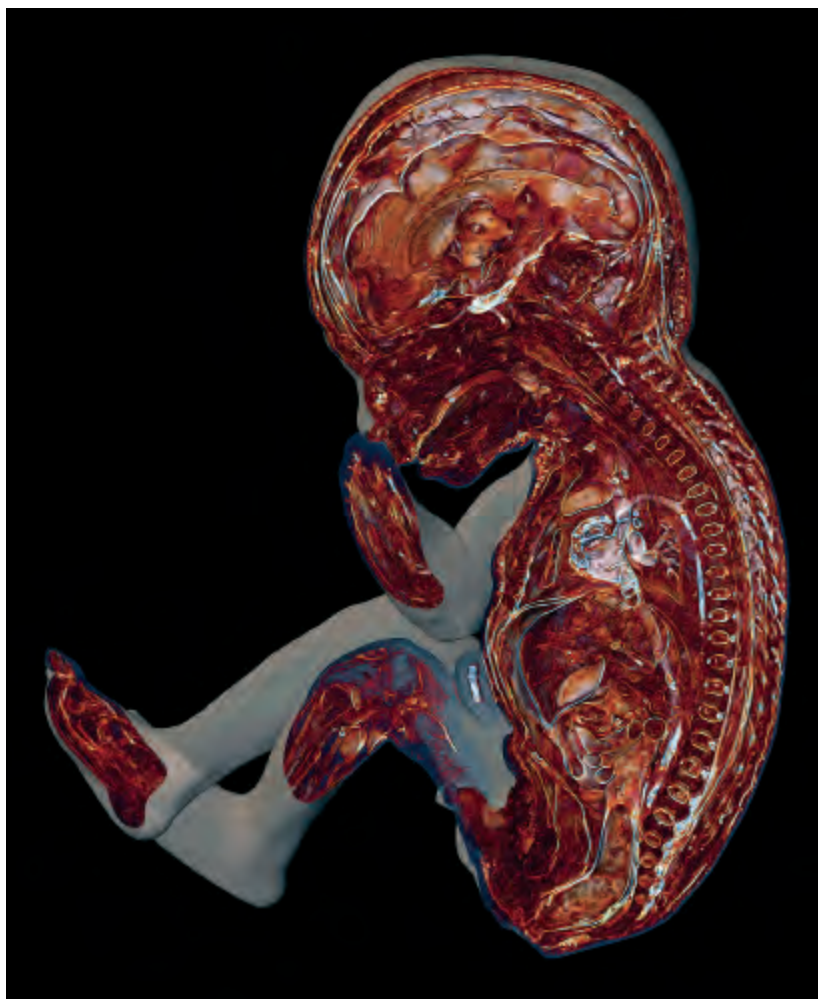
lingsstadia van een gezond, ongeboren kind. Dit kan in de toekomst de mogelijkheid creëren om afwijkingen tijdens een echo beter te herkennen. Daarnaast bestaat de wens om een 3D-atlas van de foetale anatomie te maken, in lijn met de 3D-embryologieatlas. Onderzoeker Yousif Dawood verricht hiertoe beeldvorming van de foetussen.

Een foetus kan wel tien maal zo groot zijn als een embryo, waardoor microscopisch onderzoek van histologische coupes bijna onmogelijk is. De onderzoekers zijn daarom op zoek gegaan naar nieuwe methoden om de foetale weefsels in hoge resolutie in beeld te brengen.

Met behulp van *state-of-the-art imaging* technieken zoals 7-Tesla MRI en Micro-CT worden opnamen gemaakt van foetussen die histologische kwaliteit benaderen. Deze beelden zullen de basis vormen waarop studenten alle organen en



Bernadette de Bakker en Yousif Dawood



Figuur 2. Door gebruik te maken van verschillende (3D-) beeldvormende technieken kunnen zelfs de kleinste anatomische details (vaten, zenuwen, bronchiën) tot op microscopische resolutie prijsgegeven worden. Gebruik figuur met toestemming van Dawood en De Bakker.

structuren zullen gaan intekenen. Inmiddels zijn er meer dan 100 foetussen gedoneerd aan de Biobank en zijn er naast het Amsterdam UMC nog acht andere deelnemende Nederlandse centra (Erasmus MC, OLVG, Spaarne Gasthuis, Zaans Medisch Centrum, Tergooi Ziekenhuis, Noordwest Ziekenhuisgroep, Flevoziekenhuis, Rode Kruis Ziekenhuis) bij dit project betrokken. Onderzoekers en betrokkenen in de deelnemende ziekenhuizen hebben gemerkt dat ouders die kiezen voor donatie hier een positief gevoel bij hebben. Dit wordt momenteel verder onderzocht in de 'rouwstudie'. Doneren leidt mogelijk tot een gevoel van zingeving, wat van positieve invloed zou kunnen zijn op het rouwproces.

Mocht u na het lezen van dit artikel meer vragen hebben of als u interesse heeft om u met uw ziekenhuis aan te sluiten bij het initiatief van de Foetale Biobank, neem dan vrijblijvend contact op met Yousif Dawood via foetale.biobank@amsterdamumc.nl. Werkt u in de eerste lijn dan kunt u overwegen deze optie met uw cliënt te bespreken als de situatie zich voordoet. Neem dan tijdig contact op. Wij hopen u te zijner tijd weer te berichten als de atlas van de foetale anatomie compleet is.

Referenties

1. Bakker, B.S. de, et al. An interactive three-dimensional digital atlas and quantitative database of human development. *Science*, 2016. 354(6315).
2. www.3datlasofhumanembryology.com

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL Lenzetto 1,53 mg/dosis, spray voor transdermaal gebruik, oplossing **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Elke verstuiving levert 90 microliter spray voor transdermaal gebruik af, een oplossing met 1,53 mg estradiol (equivalent aan 1,58 mg estradiolestradiolhemihydraat), **FARMACEUTISCHE VORM** Spray voor transdermaal gebruik, oplossing. De oplossing is helder en kleurloos tot lichtgeel. **THERAPEUTISCHE INDICATIES** Hormonale substitutietherapie (HST) bij symptomen van oestrogeendeficiëntie bij postmenopauzale vrouwen (vrouwen met ten minste 6 maanden sinds de laatste menstruatie of een chirurgische menopauze, met of zonder baarmoeder). Er is slechts beperkte ervaring van behandeling bij vrouwen ouder dan 65 jaar. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING** **DOSERING** Lenzetto wordt eenmaal daags aangebracht, als monotherapie of in de vorm van een ononderbroken, sequentiële behandeling (indien gecombineerd met progestageen). Als startdosis wordt één afgemeten dosis eenmaal daags op de droge en gezonde huid van de onderarm aangebracht. De dagelijkse dosis kan op basis van klinische respons met tot twee afgemeten verstuivingen op de onderarm worden verhoogd. Verhoging van de dosis dient te zijn gebaseerd op de graad van de menopauzale symptomen van de vrouw en alleen te worden uitgevoerd na een onafgebroken Lenzetto-behandeling van ten minste 4 weken. De maximale dagelijkse dosis is 3 afgemeten verstuivingen (4,59 mg/dag) op de onderarm. Verhoging van de dosis dient met de arts te worden besproken. Patiënten die moeite hebben met toediening van de voorgeschreven dosis op verschillende, niet-overlappende delen van dezelfde onderarm, kunnen Lenzetto ook aanbrengen op de andere onderarm of op de binnenzijde van de dij. Voor aanvangs- en onderhoudsbehandeling van postmenopauzale symptomen dient de laagst werkzame dosis over de kortst mogelijke tijd te worden gebruikt. Als de menopauzale symptomen van de vrouw na een verhoging van de dosis niet verbeteren, dient de dosis weer naar beneden te worden getrokken naar de vorige dosis. Patiënten dienen regelmatig, met klinisch toepaselijke intervallen (bv. om de 3 tot 6 maanden), de dosering onderzocht om vast te stellen of behandeling nog steeds nodig is. Wanneer oestrogenen wordt voorgeschreven voor postmenopauzale vrouwen met een baarmoeder dient ook een progestageen dat is goedgekeurd als aanvulling op een oestrogeenbehandeling, te worden geïnitieerd om het risico op endometriumkanker te verminderen. Alleen progestageenen die zijn goedgekeurd als aanvulling op oestrogeenbehandeling, mogen worden gebruikt. *Bij vrouwen met een baarmoeder* Bij vrouwen met de baarmoeder intact dient het middel te worden gecombineerd met een progestageen dat is goedgekeurd als aanvulling op oestrogeenbehandeling in een ononderbroken, sequentiële doseringsschema: het oestrogen wordt ononderbroken per dosis toegediend. Het progestageen wordt gedurende 12 tot 14 dagen van elke 28-daagse cyclus sequentieel toegevoegd. Patiënten die nog niet eerder zijn behandeld of behandeld met een andere HST (cyclisch, sequentieel of continu gecombineerd), dienen te worden geïnformeerd over hoe de behandeling moet worden geïnitieerd. In de periode waarin het oestrogen wordt gecombineerd met het progestageen, kan een onttrekkingsbloeding optreden. Een nieuwe 28-daagse behandelingscyclus begint zonder pauze na de vorige cyclus. *Bij vrouwen zonder baarmoeder* Tenzij eerder endometrisie is vastgesteld, wordt toevoeging van progestageen niet aanbevolen bij vrouwen zonder baarmoeder. **BLIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK** **Medisch onderzoek/follow-up** Voordat HST wordt geïnitieerd of opnieuw wordt opgestart, dient een volledige persoonlijke en familie anamnese te worden opgesteld. Lichaamelijk onderzoek (waaronder van pelvis en borsten) moet op grond hiervan en van de contra-indicaties en voorzorgsmaatregelen voor gebruik worden uitgevoerd. Er wordt aanbevolen om tijdens de behandeling regelmatige controles uit te voeren, waarvan de aard en frequentie moeten worden aangepast aan elke patiënt. Vrouwen moeten worden geïnformeerd welke veranderingen in hun borsten aan hun arts of verpleegkundige moeten worden gemeld (zie "Borstkanker" hieronder). Onderzoeken, waaronder relevante beeldvormingsonderzoeken bv. mammografie, moeten worden uitgevoerd volgens de geldende screeningspraktijken, aangepast aan de klinische behoeften van elke patiënt. **Aandoeningen die toezicht vereisen** Indien één van de volgende aandoeningen aanwezig is, eerder is opgetreden, en/of verergerd is tijdens de zwangerschap of een eerdere hormoonbehandeling, moet de patiënt nauwgezet worden gevolgd. Er moet rekening gehouden worden met dat deze aandoeningen terug kunnen komen of kunnen verergeren tijdens de behandeling met Lenzetto, met name: leiomyoma (uterusfibromen) of endometriosis; risicofactoren voor trombo-embolische stoornissen (zie onder); risicofactoren voor oestrogeenafhankelijke tumoren, bv. erfelijkheid in de eerste graad voor borstkanker; hypertensie; leverstoornissen (bv. leveradenom); diabetes mellitus met of zonder vaatletsel; cholelithiasis; migraine of (ernstige) hoofdpijn; systemische lupus erythematosus; voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie (zie onder); epilepsie; astma; otosclerose. **Redenen voor onmiddellijke stopzetting van behandeling** De behandeling moet worden stopgezet indien een contra-indicatie optreedt en ook in de volgende gevallen: geelzucht of verslechtering van de leverfunctie, significante bloeddrukstijging, niet eerder voorkomende migraine-achtige hoofdpijn, zwangerschap **Endometriumhyperplasie en -kanker** Bij vrouwen met een intacte baarmoeder is het risico op endometriumhyperplasie en -kanker verhoogd wanneer oestrogenen gedurende lange tijd worden toegediend. De gemiddelde toename in risico op endometriumkanker bij vrouwen die enkel oestrogenen gebruiken is 2 tot 12 keer groter dan bij niet-gebruikers, afhankelijk van de behandelingsduur en de dosis oestrogenen. Na stopzetting van de behandeling kan het risico nog minstens 10 jaar verhoogd zijn. Bij vrouwen die geen hysterectomie hebben ondergaan, voorkomt de cyclische toevoeging van progestageen op ten minste 12 dagen per maand/28-daagse cyclus of een onafgebroken combinatie-therapie met oestrogenen en progestageen het verhoogde risico in verband met HST met enkel oestrogenen. De veiligheid van toegevoegd progestageen wat betreft het endometrium is niet bestudeerd voor Lenzetto. Doorbraakbloedingen en spotting kunnen optreden tijdens de eerste maanden van de behandeling. Als er doorbraakbloedingen of spotting optreden na enige tijd van behandeling, of voortzetten nadat behandeling is stopgezet, dient de reden hiervoor te worden onderzocht. Het kan nodig zijn om met een endometriumbiopsie kwaadaardige tumoren in het endometrium uit te sluiten. Ongehinderde oestrogeenstimulatie kan leiden tot premaligne of maligne transformatie in de resterende endometriumsegmenten. Daarom moet bij vrouwen die vanwege endometrisie hysterectomie hebben ondergaan en bij wie bekend is dat er nog resterende endometrisie aanwezig is, de toevoeging van progestageen aan oestrogeensubstitutietherapie worden overwogen. **Borstkanker** Alle tekenen wijzen erop dat vrouwen die een combinatie oestrogenen/progestageen gebruiken, en mogelijk ook HST met alleen oestrogenen, een verhoogd risico op borstkanker lopen, dat afhankelijk is van de duur van de HST. **Combinatietherapie met oestrogenen/progestageen** Het gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoek (Women's Health Initiative-onderzoek (WHI)), alsook epidemiologische onderzoeken toonden allen verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die voor hun HST een combinatie van oestrogenen en progestageen gebruiken. Dit verhoogde risico werd na 3 jaar duidelijk. **Therapie met enkel oestrogenen** Het WHI-onderzoek vond geen verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die hysterectomie hadden ondergaan en HST met enkel oestrogenen gebruikten. De meeste observatiestudies toonden een kleine verhoging in risico op borstkanker, maar wezenlijk lager dan bij gebruikers van een combinatie-therapie met oestrogenen en progestageen. Het verhoogde risico wordt zichtbaar binnen enkele jaren van gebruik, maar keert binnen enkele jaren (hoogstens vijf) na stopzetting van de behandeling terug tot de uitgangswaarde. HST, vooral combinatietherapie met oestrogenen en progestageen, verhoogt de dichtheid op mammografische beelden, wat de radiologische detectie van borstkanker negatief kan beïnvloeden. **Ovariumcarcinoom** Ovariumcarcinoom is veel zeldzamer dan mammacarcinoom. Een grote meta-analyse van epidemiologische studies suggereert een licht verhoogd risico bij vrouwen die oestrogenen monotherapie of een gecombineerde oestrogenen-progestageen HST gebruiken, dat zichtbaar wordt binnen vijf jaar van gebruik, maar weer afneemt na beëindiging van de behandeling. Sommige andere studies, waaronder de WHI-studie, suggereren dat het gebruik van combinatie HST mogelijk geassocieerd is met een gelijkwaardig, of iets kleiner risico. **Veneuze trombo-embolien** HST is geassocieerd met een 1,3 tot 3 keer hoger risico op de ontwikkeling van veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. diep-veneuze trombose of longembolie. Het optreden van een dergelijk voorval is meer waarschijnlijk in het eerste jaar van behandeling met HST dan later. Patiënten met een bekende trombofilië toestand lopen hoger risico op VTE en HST kan dit risico verder verhogt. HST is bij deze patiënten daarom contra-indicat. Algemeen erkende risicofactoren voor VTE zijn het gebruik van oestrogenen, hogere leeftijd, zware operatie, langdurige immobilisatie, obesitas (BMI > 30 kg/m²), zwangerschap/kraamtijd, systemische lupus erythematosus (SLE), en kanker. Er bestaat geen consensus over de mogelijke rol van varices bij VTE. Zoals bij alle postoperatieve patiënten moeten profylactische maatregelen overwogen worden om VTE na chirurgie te voorkomen. Als langdurige immobilisatie volgt op een electieve ingreep, wordt aanbevolen om HST 4 tot 6 weken voor de ingreep stop te zetten. De behandeling moet niet worden hervat voor de vrouw weer volledig mobil is. Aan vrouwen zonder persoonlijke voorgeschiedenis van VTE, maar met een eerstegraads familielid met een voorgeschiedenis van trombose op jonge leeftijd, kan screening worden aangeboden na grondige raadgeving wat betreft de beperkingen ervan (slechts een deel van de trombofilië defecten kunnen aan de hand van screening worden geïdentificeerd). Als een trombofilië defect wordt gevonden dat verschilt van de trombose bij familieleden of als het defect "ernstig" is (bv. antitrombine-, proteïne S- of proteïne C-deficiëntie, of een combinatie van defecten), is HST gecontraindiceerd. Bij vrouwen die reeds een chronische anticoagulatetherapie krijgen, moet de risico/batenverhouding van HST grondig worden overwogen. Als zich na opstart van de behandeling VTE ontwikkelt, moet de behandeling worden stopgezet. Men dient de patiënten te vertellen om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als ze een mogelijk symptoom van trombo-embolie merken (bv. pijnlijke zwelling van een been, plotselinge pijn op de borst, dyspneu). **Coronaire hartziekte (CHZ)** Gerandomiseerde, gecontroleerde studies duiden er niet op dat combinatie-HST of oestrogenen als monotherapie bescherming biedt tegen myocardinfarct bij vrouwen met of zonder bestaande coronaire hartziekte. **Combinatietherapie met oestrogenen/progestageen** Het relatieve risico op coronaire hartziekte tijdens combinatie-HST met oestrogenen + progestageen is licht verhoogd. Aangezien het absolute risico op coronaire hartziekte bij baselinie sterk leeftijdsafhankelijk is, is het aantal extra gevallen van coronaire hartziekte vanwege oestrogenen + progestageengebruik bij gezonde vrouwen die dicht tegen de menopauze aan zitten, erg laag, maar dit stijgt met de leeftijd. **Monotherapie met oestrogenen** Gerandomiseerde gegevens toonden geen verhoogd risico op coronaire hartziekte bij vrouwen die hysterectomie hebben ondergaan en die monotherapie met oestrogenen gebruikten. **Ischemische beroerte** Combinatietherapie met oestrogenen en progestageen, en monotherapie met oestrogenen zijn geassocieerd met een tot 1,5 keer verhoogd risico op ischemische beroerte. Het relatieve risico verandert niet met de leeftijd of de tijd sinds de menopauze. Maar aangezien het risico op beroerte bij baselinie sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het totale risico bij vrouwen die HST gebruiken toenemen met de leeftijd. **Visuele afwijkingen** Er is retinale vasculaire trombose gemeld bij vrouwen die werden behandeld met oestrogenen. De behandeling moet onmiddellijk worden stopgezet in afwachting van onderzoek bij plotseling gedeeltelijk of volledig verlies van gezichtsvermogen, of een plotselinge optreden van exoftalmus, diplopie of migraine. Als verder onderzoek papilloedeem of retinale vasculaire laesies aantoon, dient de behandeling met oestrogenen permanent te worden gestopt. **Andere aandoeningen** Oestrogenen

kunnen vochtretentie veroorzaken. Patiënten met een verminderde hart- of nierfunctie moeten daarom nauwgezet worden geobserveerd. Vrouwen met bestaande hypertriglyceridemie dienen tijdens oestrogeensubstitutie of hormonale substitutietherapie nauwgezet te worden gevolgd. In zeldzame gevallen zijn namelijk bij deze aandoening sterke stijgingen van triglycerideniveaus in plasma gemeld tijdens oestrogeen-therapie, wat kan leiden tot pancreatitis. Oestrogenen verhogen de concentratie thyroïdindend globuline (TBG), wat leidt tot een toename van het circulerend schildklierhormoon, gemeten aan de hand van eiwitgebonden jood (PBI, proteïn-bound iodine), T4-spiegels (via kolom- of radio-immunoassay) of T3-spiegels (via radio-immunoassay). De T3-harsopname neemt af, uitgedrukt in gestegen TBG-spiegels. De concentraties van vrij T4 en vrij T3 zijn onveranderd. De concentraties van andere bindings-eiwitten in serum kunnen zijn verhoogd, zoals corticosteroïd-bindend globuline (CBG) en geslachtshormoon-bindend globuline (SHBG), wat leidt tot een toename van respectievelijk circulerende corticosteroïden en geslachtshormonen. De concentraties van vrije of biologisch actieve hormonen zijn onveranderd. Andere plasmaproteïnen kunnen ook verhoogd zijn (angiotensinogen/reïne substraat, alfa-1-antitrypsine, ceruloplasmine). Het gebruik van HST geeft geen verbetering van de cognitieve functies. Er zijn aanwijzingen van een verhoogd risico op waarschijnlijke dementie bij vrouwen die beginnen met het gebruik van een onafgebroken HST als combinatie-therapie of oestrogenen in monotherapie na de leeftijd van 65 jaar. **Pediatriese patiënten** Er zijn post-marketing meldingen gedaan van borstontwikkeling en knobbels in de borst bij prepuberale meisjes, vroege puberteit, alsook gynaecomastie en knobbels in de borst bij prepuberale jongens na onbedoelde, secundaire blootstelling aan Lenzetto. In de meeste gevallen verdwenen het weer na verwijdering van blootstelling aan Lenzetto. De arts dient te worden geïnformeerd over de mogelijkheid van onbedoelde secundaire blootstelling aan Lenzetto. De arts dient de oorzaak van de afwijkende seksuele ontwikkeling van het kind vast te stellen. Indien wordt vastgesteld dat onverwachte borstontwikkeling of -veranderingen het gevolg zijn van onbedoelde blootstelling aan Lenzetto, dient de arts de vrouw raad te geven wat betreft het juiste gebruik en hantering van Lenzetto als er kinderen in de buurt zijn. Vrouwen dienen de plek waar ze Lenzetto toedienen, met kleding bedekken als andere mensen (met name kinderen) met de toedieningsplaats in contact kunnen komen. Als niet aan de voorwaarden voor veilig gebruik kan worden voldaan, dient men te overwegen om met Lenzetto te stoppen. **CONTRA-INDICATIES** Aanwezigheid of verdenking van borst- of eierstokkanker; voorgeschiedenis van borst- of eierstokkanker; Aanwezigheid of verdenking van oestrogeengevoelige maligne tumoren (bv. endometriumkanker), Niet-gedagnoseerde coronaire bloeding. Onbehandelde hyperplasie van het endometrium, Veneuze trombo-embolie of een voorgeschiedenis daarvan (diepe veneuze trombose, longembolie), Bekende trombofiele stoornissen (bv. proteïne C-, proteïne S- of antitrombindeficiëntie), Actieve of recente arteriële trombo-embolische aandoening (bv. angina pectoris, myocardinfarct), Actieve leveraandoening of een leveraandoening in de anamnese, zolang de leverfunctieswaarden niet genormaliseerd zijn, Porfyrie, overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor hulpstoffen. **BIJWERKINGEN** In een 12-weeks, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek naar Lenzetto bij 454 vrouwen kreeg 80-90 % van de vrouwen die werden gerandomiseerd naar het actieve bestanddeel, en 75-85 % van de vrouwen die werden gerandomiseerd naar placebo, ten minste 70 dagen behandeling. De bijwerkingen worden weergegeven per orgaanklasse en frequentie in overeenstemming met de volgende MedDRA-conventie: Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$), Vaak: Hoofdpijn, Abdominale pijn, misselijkheid, Huiduitslag, Pruritus, Pijnlijke borsten, gevoelige borsten, Uteriene/vaginaal bloeding, waaronder spotting, metrorrhagie, Gewichtstoename, gewichtsverlies. Soms: Overgevoeligheidsreactie, Depressieve stemming, slapeloosheid, Duizeligheid, Visuele stoornissen, Vertigo, Hartkloppingen, Hypertensie, Diarree, dyspepsie, Erythema nodosum, urticaria, huidaarritatie, Myalgie, Verkleuring van de borsten, Afscheiding uit de borsten, poliepen in de baarmoederhals, endometriumhyperplasie, ovariele cyste, vaginitis, Oedeem, pijn in de oksels, Gamma-glutamyltransferase verhoogd, verhoogd bloedcholesterol. Zelden: Angevoel, verminderd libido, verhoogd libido, Migraine, Intolerantie voor contactlenzen, Opgeblazen buik, braken, Hirsutisme, acne, Spierspasmen, Dysmenorroe, premenstrueel-achtig syndroom, vergroete borsten, Vermoeidheid. Bovendien werden in post-marketing-surveillance de volgende bijwerkingen gemeld: Huid- en onderhuidsaandoeningen Alopecia; Chloasma; Huidverkleuring. **Risico op borstkanker:** Bij vrouwen die meer dan 5 jaar een combinatie-therapie met oestrogenen en progestageen hadden gebruikt, werd een tot 2 keer verhoogd risico op borstkanker vastgesteld. Eventueel verhoogd risico bij gebruikers van monotherapie met oestrogenen is wezenlijk lager dan bij gebruikers van een combinatie van oestrogenen en progestageen. Het risiconiveau is afhankelijk van de behandelingsduur. De resultaten van het grootste gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoek (het WHI-onderzoek) en de grootste epidemiologische studie (MWS) zijn weergegeven. **Million Women study – Schatting van het bijkomend risico op borstkanker na 5 jaar gebruik.** **Voor HST met enkel oestrogenen:** Leeftijdsgroep 50-65 jaar, Bijkomende gevallen per 1.000 vrouwen die nooit HST hebben gebruikt over een periode van 5 jaar (*Gebaseerd op incidentiefijfers bij baselinie in ontwikkelde landen*) is 1-12. Relatief risico is 1,2. Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruikers over 5 jaar (95%BI) is 1-2 (0-3). Voor combinatie-therapie met oestrogenen/progestageen: Leeftijdsgroep 50-65 jaar, Bijkomende gevallen per 1.000 vrouwen die nooit HST hebben gebruikt over een periode van 5 jaar (*Gebaseerd op incidentiefijfers bij baselinie in ontwikkelde landen*) is 9-12. Relatief risico is 1,7. Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruikers over 5 jaar (95%BI) is 6 (5-7). **WHI-onderzoek in de USA – Bijkomend risico op borstkanker na 5 jaar gebruik.** **CEE:** geconjugeerde equine oestrogenen; **MPA:** Medroxyprogesteronacetate. **CEE met enkel oestrogenen:** Leeftijdsgroep 50-79 jaar, Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-groep over 5 jaar is 21. Relatief risico en 95% BI is 0,8 (0,7-1,0). Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruikers over 5 jaar (95%BI) is -4 (-6-0). **(WHI-onderzoek bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan die geen verhoogd risico op borstkanker aantoonde).** **CEE+MPA oestrogenen en progestageen.** Leeftijdsgroep 50-79 jaar, Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-groep over 5 jaar is 17. Relatief risico en 95% BI is 1,2 (1,0-1,5). Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruikers over 5 jaar (95%BI) is +4 (0-9). (Wanneer de analyse beperkt werd tot vrouwen die geen HST hadden gebruikt voorafgaand aan het onderzoek was er geen verhoogd risico tijdens de eerste 5 jaren van behandeling: na 5 jaar was het risico hoger dan bij niet-gebruikers.) **Risico op endometriumkanker:** **Postmenopauzale vrouwen met intacte baarmoeder.** Het risico op endometriumkanker is ongeveer 5 op de 1.000 vrouwen met intacte baarmoeder die geen HST gebruiken. Bij vrouwen met intacte baarmoeder wordt monotherapie met oestrogenen als HST niet aanbevolen, aangezien dit het risico op endometriumkanker verhoogt. Afhankelijk van de duur van de monotherapie met oestrogenen en de oestrogenendosis varieert de toename van het risico op endometriumkanker in epidemiologische studies van 5 tot 55 extra vastgestelde gevallen per 1.000 vrouwen in de leeftijd van 50 tot 65 jaar. Toevoeging van progestageen aan monotherapie met oestrogenen op ten minste 12 dagen per cyclus kan deze risico's verhoging voorkomen. In de Million Women Study werd het risico op endometriumkanker niet verhoogd door 5 jaar gebruik van gecombineerde HST (sequentieel of continu) (RR van 1,0 (0,8-1,2)). **Ovariumcarcinoom:** Gebruik van oestrogenen monotherapie of gecombineerde oestrogenen-progestageen HST wordt geassocieerd met een licht verhoogd risico op de diagnose ovariumcarcinoom (Een meta-analyse van 52 epidemiologische studies liet een verhoogd risico op ovariumcarcinoom zien bij vrouwen die HST gebruiken in vergelijking met vrouwen die nooit HST hebben gebruikt (RR 1,43; 95% CI 1,31-1,56). Voor vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die vijf jaar HST gebruiken, leidt dit tot ongeveer 1 extra geval per 2.000 gebruikers. Van de vrouwen in de leeftijd van 50 tot 54 jaar die geen HST gebruiken, krijgen in een periode van 5 jaar ongeveer 2 vrouwen per 2.000 de diagnose ovariumcarcinoom.). **Risico op veneuze trombo-embolie:** HST is geassocieerd met een 1,3 tot 3 keer hoger relatief risico op de ontwikkeling van veneuze trombo-embolie (VTE), d.w.z. diep-veneuze trombose of longembolie. Het optreden van een dergelijk voorval is meer waarschijnlijk in het eerste jaar van behandeling met HST. WHI-onderzoek – Bijkomend risico op VTE over 5 jaar. Inkeel oraal oestrogenen (studie bij vrouwen zonder baarmoeder). Leeftijdsgroep 50-59 jaar, Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-groep over 5 jaar is 7. Relatief risico en 95% BI is 1,2 (0,6-2,4). Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruikers (95%BI) is 1 (-3-10). **Orale combinatietherapie met oestrogenen/progestageen.** Leeftijdsgroep 50-59 jaar, Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-groep over 5 jaar is 4. Relatief risico en 95% BI is 2,3 (1,2-4,3). Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruikers (95%BI) is 5 (1-13). **Risico op coronaire hartziekte:** Het risico op coronaire hartziekte is licht verhoogd bij gebruikers van combinatie-HST met oestrogenen en progestageen die ouder zijn dan 60 jaar. **Risico op ischemische beroerte:** Het gebruik van een monotherapie met oestrogenen en een combinatietherapie met oestrogenen en progestageen zijn geassocieerd met een tot 1,5 keer verhoogd risico op ischemische beroerte. Het risico op hemorrhagische beroerte is tijdens gebruik van HST niet verhoogd. Dit relatieve risico is niet afhankelijk van leeftijd of gebruiksduur, maar aangezien het risico bij baselinie sterk leeftijdsafhankelijk is, zal het totale risico bij vrouwen die HST gebruiken toenemen met de leeftijd. WHI-onderzoeken gecombineerd – Bijkomend risico op ischemische beroerte over 5 jaar. Er werd geen verschil gemaakt tussen ischemische beroerte en hemorrhagische beroerte. Leeftijdsgroep 50-59 jaar, Incidentie per 1.000 vrouwen in de placebo-groep over 5 jaar is 8. Relatief risico en 95% BI is 1,3 (1,1-1,6). Bijkomende gevallen per 1.000 HST-gebruikers over 5 jaar (95%BI) is 3 (1-5). De volgende bijkomende bijwerkingen zijn ook gemeld in verband met behandeling met oestrogenen en/of progestatiem: angioedeem, anafylaxie of anafylaxie-achtige reacties, intolerante tegen glucose, depressie, humeurstoornissen, irritatie, exacerbatie van chorea, exacerbatie van epilepsie, dementie, exacerbatie van astma, cholestatische geelzucht, verhoogde incidentie van galblaasaandoening, pancreatitis, vergroting van hepatische hemangiomen, chloasma of melasma wat kan aanhouden na stopzetting van het geneesmiddel, erythema multiforme, hemorrhagische huiduitslag, verlies van hoofdhaar, arthralgie, galactorroze, fibrocystische veranderingen in de borsten, vergroting van uteriene leiomyomen, verandering in hooftelafschieding uit de baarmoederhals, veranderingen in ectropion van baarmoederhals, vaginale candidiasis, hypocalcemie (af bestaande aandoening). **Melding van vermoedelijke bijwerkingen:** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Berupsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl. **FARMACOTHERAPEUTISCHE CATEGORIE** Geslachtshormonen en modulators van het genitale stelsel. Oestrogenen. Natuurlijke en semisynthetische oestrogenen, enkelvoudig; estradiol, ATC-code: G03CA03. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Gedeon Richter Ph. H-1103 Budapest Gyömrői út 19-21. Hongarije. **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** RVG14597 **AFLIVERINGSWIJZE** Uitsluitend op recept (UR). Voor prijzen zie Z-index tax. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** 12/06/2018.

Tweelingbevalling: vaginaal of keizersnede afhankelijk van zwangerschapsduur?

De Twin Birth Study (TBS) was een multicentrische, internationale gerandomiseerde trial die geplande keizersnede vergeleek met geplande vaginale bevalling bij 2.800 vrouwen met een tweelingzwangerschap met het eerste kind in hoofdligging. De studie liet vergelijkbare neonatale uitkomsten zien bij beide manieren van bevallen. De primaire uitkomstmaat van de TBS was een samenstelling van perinatale sterfte of ernstige neonatale morbiditeit.¹ In een secundaire analyse is onderzocht of maternale en zwangerschapsgerelateerde karakteristieken (*baseline markers*) en/of amenorroe duur bij de bevalling de uitkomst zouden kunnen beïnvloeden.

Van de onderzochte kenmerken bleek amenorroe duur bij de bevalling van invloed op de samengestelde uitkomst. Bij een bevalling met een amenorroe duur van 32+0-36+6 weken lijkt een geplande vaginale bevalling minder vaak tot perinatale sterfte of ernstige neonatale morbiditeit te leiden dan een geplande keizersnede (29 bevallingen (2%) vs. 48 bevallingen (4%)) (OR 0,62; 95% BI 0,37-1,03), terwijl bij een bevalling na $\geq 37+0$ weken bij 23 vrouwen (2%) een slechte neonatale uitkomst (van één of beide kinderen) optrad na een geplande vaginale bevalling, tegen 10 (1%) slechte neonatale uitkomsten na een geplande keizersnede (OR 2,25; 95% BI 1,06-4,77). In de analyse lag het 'omslagpunt' waarbij een geplande keizersnede mogelijk voordelen heeft t.o.v. een geplande vaginale baring tussen ca. 36 en 37 weken.²

Deze resultaten komen overeen met de resultaten van een in 2017 gepubliceerde prospectieve cohortstudie waarbij 5.915 vrouwen met een tweelingzwangerschap en een AD van > 32 weken en het eerste kind in hoofdligging, werden gevolgd. Hierbij was een geplande keizersnede geassocieerd met meer neonatale morbiditeit en mortaliteit dan geplande vaginale baring; echter alleen in de groep die beviel voor 37 weken amenorroe duur (AD 32+0-34+6 weken 11,6% vs. 7,3% van

de neonaten (aOR 1,64; 95% BI 1,13-2,39) en bij AD 35+0-36+6 weken 4,0% vs. 1,8% van de neonaten (aOR 2,04; 95% BI 1,22-3,41)).³

De uitkomsten van tweelingen, met het eerste kind in hoofdligging, verschillen dus per geplande manier van bevallen en AD. Preterm lijkt een geplande vaginale baring veiliger. Aterme leidt een geplande keizersnede mogelijk tot betere neonatale uitkomsten. Dit moet niet automatisch leiden tot de aanbeveling dat vanaf AD 37 weken bij elke tweelingzwangerschap een keizersnede gepland moet worden. Op basis van recente literatuurgegevens zou de bevalling eerder moeten plaatsvinden dan werd aanbevolen in de TBS; namelijk bij AD 36-37 weken voor monochoriale tweelingen en bij AD 37-38 weken voor dichoriale tweelingen.⁴ Bovenal moeten bij de counseling de mogelijke nadelen van een keizersnede voor de moeder, de nadelige gevolgen voor eventuele toekomstige zwangerschappen, de lage absolute risico's van een aterm vaginale baring (2%) en de voorkeur van de vrouw, gewogen worden.

dr. S.M.T.A. Goossens

Referenties

1. Barrett JF, Hannah ME, Hutton EK, Twin Birth Study Collaborative Group et al. *A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy*. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1295-305. doi: 10.1056/NEJMoa1214939.
2. Zafarmand MH, Goossens SMTA, Tajik P, Twin Birth Study Collaborative Group et al. *Planned Cesarean or planned vaginal delivery for twins: a secondary analysis of a randomized controlled trial*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019 Oct 31. doi: 10.1002/uog.21907.
3. Schmitz T, Prunet C, Azria E, Bohec C, et al.; Jumeaux MODE d'Accouchement (JUMODA) Study Group and the Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie (GROG). Association Between Planned Cesarean Delivery and Neonatal Mortality and Morbidity in Twin Pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2017; 129 : 986-95.
4. Cheong-See I, Schuit E, Arroyo-Manzano D, Khalil A, et al. *Global Obstetrics Network (GONet) Collaboration. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis*. BMJ. 2016 Sep 6;354: i4353. doi: 10.1136/bmj.i4353.

Aspirine reduceert vroeggeboorte bij nullipara

De ASPIRIN-studie is de eerste grote gerandomiseerde studie waarin het effect van laag gedoseerde aspirine (acetylsalicylzuur 81 mg) werd onderzocht met vroeggeboorte als primaire uitkomstmaat.¹ Er werden bijna 12.000 nullipara dubbelblind gerandomiseerd voor placebo dan wel aspirine in ziekenhuizen in zes lage- of middeninkomenslanden: Republiek Congo, Guatemala, Kenia, Pakistan en Zambia. De behandeling werd gestart tussen 6+0 en 13+6 weken en gecontinueerd tot en met 36+6 weken of de partus. Vroeggeboorte <37 weken kwam 11% minder voor in de aspirine groep (11,6% vs. 13,1%; RR 0,89; 95%CI [0,81-0,98]; p=0,012). Tevens was er een significante reductie in perinatale sterfte (RR 0,86; [0,73-1,00]; p=0,048), vroeggeboorte <34 weken (RR 0,75; [0,61-0,93]; p = 0,039) en de incidentie van vroeggeboorte <34 weken in combinatie met hypertensieve ziekte (RR 0,38; [0,17-0,85]; p=0,015).

Er waren geen verschillen in bloedingscomplicaties of maternale sterfte tussen beide behandelgroepen. In deze studie is bewust geen onderscheid gemaakt tussen iatrogene en spontane vroeggeboorte. Verondersteld werd dat centra niet voldoende in staat zouden zijn te differentiëren tussen deze diagnoses. In de discussie wordt gespeculeerd dat, gezien het ontbreken van een verschil in hypertensieve ziekten en foetale groeirestrictie, het verschil tussen aspirine en placebo komt door een verschil in de incidentie van spontane vroeggeboorte.

Er werden alleen nullipara geïncludeerd. Dit is een groep waarbij het lastig is een risico-inschatting te maken van obstetrische complicaties. Multipara zonder eerdere vroeggeboorte hebben een laag risico op vroeggeboorte. Multipara met een iatrogene vroeggeboorte wegens pre-eclampsie of foetale groeirestrictie in de voorgeschiedenis hebben al een indicatie voor aspirinegebruik. Het gebruik van aspirine bij multipara met een eerdere spontane vroeggeboorte is onderwerp van de APRIL-studie, een NVOG Consortium-2.0-studie, waarvan de resulta-



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

ten eind dit jaar worden verwacht.² Sinds 2018 is de Nederlandse *Richtlijn Acetylsalicylzuur pre-eclampsie zwangerschap* van kracht (richtlijndata-base.nl). Daarin is nullipariteit als milde risicofactor opgenomen, waarbij wordt aanbevolen om bij nullipariteit samen met nog een milde risicofactor de mogelijkheid om acetylsalicylzuur te gebruiken met de zwangere te bespreken.

Of er in de toekomst in Nederland bij nullipariteit als enige risicofactor een advies tot gebruik van acetylsalicylzuur komt zal een grote gerandomiseerde trial voor nullipara in hoge-inkomenslanden moeten uitwijzen.

drs. A. Landman, dr. M.A. Oudijk,
dr. M.A. de Boer

Referenties

- Hoffman, MK. *et al.* Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020 Jan 25;395(10220):285-293.
- Visser, L. *et al.* Low dose aspirin in the prevention of recurrent spontaneous preterm labour - the APRIL study: a multicenter randomized placebo controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Jul 14;17(1):223.

De kans op cervixcarcinoom na een eerdere CIN3-diagnose

In een retrospectieve cohortstudie werd het risico op het ontwikkelen van een cervixcarcinoom onderzocht bij 80.442 vrouwen met een eerdere CIN3-diagnose. Vrouwen met een CIN3-diag-

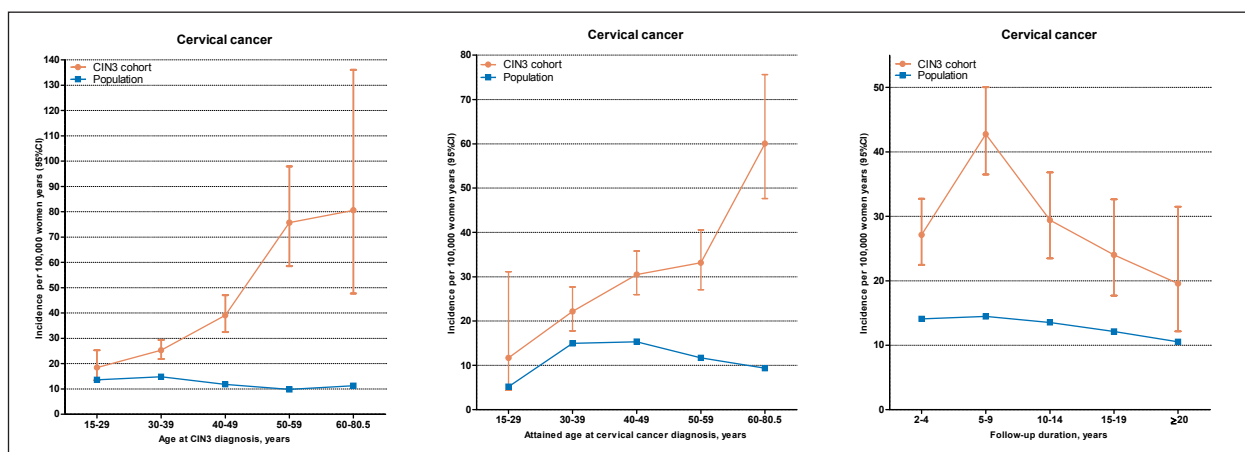
nose werden geïdentificeerd uit de Nederlandse Pathologieregistratie (PALGA) tussen 1990-2010 en gelinkt aan de algemene vrouwelijke populatie via de Nederlandse Kankerregistratie (NKR). Gevallen van recidief CIN3 en cervixcarcinoom, gedefinieerd als het ontstaan hiervan minimaal twee jaar na de behandeling van CIN3, werden geïdentificeerd tot en met 2016. Er werden gestandaardiseerde incidentie ratio's (SIRs) berekend voor het risico op cervixcarcinoom na een CIN3-diagnose. Daarnaast werd gekeken in hoeverre vrouwen met een cervixcarcinoom na een eerdere CIN3-diagnose de *follow-up* adviezen hadden nageleefd. Na een gemiddelde *follow-up* van 15,8 jaar en 1.278.297 persoonsjaren, ontwikkelde 1.554 vrouwen (1,9%) een recidief CIN3 en 397 vrouwen (0,5%) een cervixcarcinoom. Vrouwen met een CIN3 in de voorgeschiedenis hadden een tweemaal grotere kans op het ontwikkelen van een cervixcarcinoom ten opzichte van de vrouwen in de algemene populatie (SIR 2,29; 95% CI 2,07-2,52). Dit risico was het hoogst in de *follow-up* periode tussen vijf en negen jaar (figuur 1). Dit verhoogde risico was zichtbaar tot twintig jaar na de CIN3 diagnose, maar lijkt vooral te komen door veroudering. De auteurs hebben subgroepen kunnen identificeren die een grotere kans hebben op het ontwikkelen van een cervixcarcinoom. Vrouwen met een recidief CIN3 toonden een negenvoudig verhoogd risico op het ontwikkelen van een cervixcarcinoom, en vrouwen van vijftig

jaar of ouder tijdens de CIN3-diagnose lieten een zevenvoudig verhoogd risico zien (figuur 1). In de algemene vrouwelijke populatie is er sprake van een lichte daling in de incidentie van cervixcarcinoom na de leeftijd van veertig jaar, terwijl in het CIN3-cohort de vrouwen nog steeds een verhoogd risico hebben. De incidentie van het cervixcarcinoom was zesmaal hoger voor vrouwen met een eerdere diagnose van CIN3 en wanneer zij de leeftijd van zestig jaar bereiken (fig. 1). Dit impliceert dat vrouwen die behandeld zijn voor CIN3 een langere *follow-up* nodig hebben en dat enkel screening tot zestig jaar onvoldoende is. Verder blijkt dat 37% van de vrouwen die een cervixcarcinoom ontwikkelden na een eerdere CIN3-diagnose niet de geadviseerde *follow-up* in de colposcopie kliniek heeft afgemaakt. De meerderheid van de vrouwen heeft dus wel het *follow-up* programma afgerond en deelgenomen aan de opeenvolgende screeningsmomenten binnen het bevolkingsonderzoek. Het is daarom van belang om de *follow-up* strategie te optimaliseren en om te onderzoeken of deze vrouwen baat hebben bij een adjuvante HPV-vaccinatie na de behandeling van een CIN3.

D.L. Loopik

Referentie

- Loopik DL, IntHout J, Ebisch RMF *et al.* The risk of cervical cancer after cervical intraepithelial neoplasia grade 3: A population-based cohort study with 80,442 women. *Gynecologic Oncology*. 2020 Jan 14. Doi: 10.1016/j.ygyno.2020.01.023



Figuur 1. De incidentie van cervixcarcinoom per 100.000 persoonsjaren uitgezet tegen de leeftijd ten tijde van de CIN3-diagnose, de bereikte leeftijd ten tijde van de cervixcarcinoomdiagnose, en de follow-up duur.

NIEUW



Lenzetto®

1,53 mg estradiol/verstuiving

De 1^{ste} transdermale spray
voor de menopauze

Behandeling van symptomen van
oestrogeendeficiëntie bij post-menopauzale vrouwen



GEDEON RICHTER
servicing women since 1901

NIEUW

Utrogestan® 200 mg

Capsules voor **vaginaal** gebruik



De natuurlijke keuze

Bio-identiek gemicroniseerd progesteron

Meerdere patiëntvriendelijke toedieningsvormen



Utrogestan® 100 mg

Capsules voor **oraal** gebruik

Therapeutische indicaties

Tekort aan progesteron, zoals bij bepaalde
cyclusstoornissen

Als adjuvans bij een estrogeen therapie in
de peri- en postmenopauze, ter
voorkoming van endometriumhyperplasie
en -carcinoom

Utrogestan® 200 mg

Capsules voor **vaginaal** gebruik

Therapeutische indicaties

Als supplement voor de behandeling van
vrouwen tijdens de luteale fase bij een
vruchtbaarheidsbehandeling
(Assisted Reproductive Technology (ART))