

ntog

2020

sinds 1889

GYNAECOLOGIE, ONCOLOGIE, PERINATOLOGIE EN VOORTPLANTINGSGENEESKUNDE

25 jaar Werkgroep Kinder- en Adolescentengynaecologie

Themanummer Kindergynaecologie

- Het adrenogenitaal syndroom (AGS)
- Antenatale verdenking op intersekse
- Vulvovaginale klachten bij kinderen en adolescenten; de meerwaarde van een kindervulvopoli
- Kinderkanker en vruchtbaarheid
- Het syndroom van Mayer-Rokitansky-Küster
- Cyclusstoornissen bij tieners. Wanneer normaal abnormaal wordt...
- Endometriose bij adolescenten: net even anders?!

en verder in dit nummer

Actueel COVID-19

- Tien pagina's over COVID-19: feiten, visies, ervaringen en aanbevelingen

Scherp!



COBRAdagen 2020

Congres voor gynaecologische chirurgie

~~woensdag 1 april~~

~~donderdag 2 april~~

~~vrijdag 3 april~~

donderdag 3 september

vrijdag 4 september

Schrijf je nu in!

www.cobradagen.nl

COBRAdagen 2020: scherper dan ooit!



Scherp!

Ook deze editie weer een inspirerend thema. Spraakmakende lezingen, discussies die hout snijden en scherpe lessen tijdens COBRAdagen 2020!



Belangrijke data

Blijf up-to-date via onze e-mail nieuwsbrief, inschrijven kan via de website



COBRAprijs

Ben jij in 2020 de winnaar van de prestigieuze COBRAprijs?



www.cobradagen.nl



@COBRAdagen (#COBRA20)

info@cobradagen.nl

Colofon

REDACTIE

V. Mijatovic, hoofdredacteur (mijatovic@ntog.nl)
 W. Ganzevoort, voorzitter deelredactie perinatologie
 S.J. Tanahatue, 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 Ruijth, 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#4 verschijnt 23 mei 2020.

AUTEURSRECHT EN AANSPRAKELIJKHEID

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeleevoudigd 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

Van Beek Images

ADVERTEERDERS IN DIT NUMMER

Stichting Cobradagen | Cobradagen
 Astellas | advertorial Post ICS IUGA 2019
 Fontys Pro | Post-HBO gynaecologie en fertilititeit
 Gedeon Richter | Cyclogest

ISSN 0921-4011

Inhoud

Thema editorial

112 **25 jaar Werkgroep Kinder- en Adolescentengynaecologie**
 drs. E.C.G. van Seumeren

NVOG-bestuur

113 **De meeste mensen deugen**
 Felicia Yarde

Koepel Kwaliteit

114 **Uitschieterproject**
 dr. S.V. Koenen

Gynae goes green

115 **Eén e-mail aan één persoon is gelijk aan 150 meter rijden op benzine**
 dr. Anneke Kwee

Kort Nieuws met o.a.

116 **Gynaecongres | Eurapag 2020 wordt 2021 | VGT naar 30-10-2020 | ESPBC naar mei 2021 | COBRAdagen 2020 | COVID-19 en zwangerschap: start biobank | Complicaties na 16-17 november 2020 | Rectificatie | NVOG-agenda | Owee**

Actueel COVID-19

119 **COVID-19 vanuit het perspectief van de Cochrane Gynaecology and Fertility Group**
 dr. Madelon van Wely

121 **Kort Corona Nieuws met o.a.**

Update | Maatregelen RGS rond crisis | Gebruik degynaecoloog.nl | E-learning voor niet-internisten | Handvatten 'samen beslissen' | Fit blijven | Registratie

Actueel COVID-19

122 **COVID-19 en laparoscopische chirurgie, onderschatten we de risico's?**
 dr. R.A. de Leeuw, dr. J. Tuynman, prof.dr. M. Bongers *et al.*

125 **Zorg voor zwangere vrouwen met respiratoir falen**
 dr. S.M.I. Kuppens, drs A.F. Kallianidis, dr. A.L. Rietveld *et al.*

128 **COVID-19 handvatten voor obstetrici**
 dr. J. Cornette, dr. S.M.I. Kuppens, dr. J.C. Kortekaas *et al.*

131 **Editor's choice**
 prof.dr. C.B. Lambalk

132 **COVID-19: kan het erger?**
 M. Windsma MSc en prof. dr. J. Stekelenburg

133 **Self isolation: stilte voor de storm**
 dr. S. Sivapalaratnam

134 **COVID-crisis leidt tot academische droogte**
 dr. Laura van Loendersloot

Themakatern 25 jaar Werkgroep Kinder en Adolescentengynaecologie

136 **Het adrenogenitaal syndroom (AGS)**
 dr. H.L. Claahsen-van der Grinten

140 **Antenatale verdenking op intersekse**
 dr. M.J.J. Finken en dr. I.H. Linskens

142 **Vulvovaginale klachten bij kinderen en adolescenten**
 drs. B. Morrel, drs. E.J. Mendels en dr. M.J. ten Kate-Booij

146 **Kinderkanker en vruchtbaarheid**
 drs. M.E.M. van der Perk, prof. dr. M.M. van den Heuvel-Eibrink *et al.*

150 **Het syndroom van Mayer-Rokitansky-Küster**
 dr. W. Willemsen

153 **Cyclusstoornissen bij tieners. Wanneer normaal abnormaal wordt...**
 K.M. Lechner MSc en drs. E.J. Roos

156 **Endometriose bij adolescenten: net even anders?!**
 drs. J.M.L. Dekker en prof. dr. V. Mijatovic

Column

162 drs. Mieke Kerkhof

Hora Est

163 **Ovarian and fertility preservation prior to gonadotoxic treatment**
 dr. Ellen Hoekman

Zuiderland

164 **Hymenherstel: buigen of barsten**
 drs. Marcel Zuiderland

NOBT - BOBT

166 **Ovariumcarcinoom en endometriose: de ENOCA-studie | Bij het Mirena® spiraal: reduceert estradiol tussentijds bloedverlies? | Welke pil bij PCOS?**
 dr. Floor Vernooij en dr. Rafli van de Laar *redactie*



25 jaar Werkgroep Kinder- en Adolescentengynaecologie

drs. E.C.G. van Seumeren *gynaecoloog, oprichter Werkgroep Kinder- en Adolescentengynaecologie*

Als eerste voorzitter deel ik graag met u een aantal highlights van de werkgroep uit de afgelopen 25 jaar. Dit verhaal begint met een ode aan Frits Lammes als *founding father*. Als gynaecoloog in het Zuiderziekenhuis te Rotterdam had hij veel ervaring met de behandeling van meisjes met congenitale afwijkingen van de genitalia. Zijn goed gedocumenteerde operaties resulteerden in vele voordrachten en artikelen en uiteindelijk in het eerste Nederlandse handboek *Kindergynaecologie*.

Een voordracht van Frits Lammes op een gynaecologenvergadering in 1978 wekte mijn belangstelling. Het ging over een meisje met enorme buikpijn en een grote tumor in haar buik. 'En de rechternier kwam niet op.' Bij laparotomie bleek er sprake te zijn van een verdubbeling van de uterus en vagina met unilaterale obstructie, de afwijking zoals die staat afgebeeld op de omslag van het boek *Kindergynaecologie*. In 1981 werd Lammes benoemd tot hoogleraar in het AMC Amsterdam en trof daar een bevroren fotograaf op de afdeling Pathologie die hem hielp dia's te verzamelen, waardoor veel zeldzame afwijkingen geïllustreerd konden worden. Hij had zich al internationaal georiënteerd bij de *Fédération Internationale de Gynecologie Infantile et Juvenile* (FIGIJ), een onderafdeling van de *Fédération Internationale de Gynecologie et Obstetrie* (FIGO) en bij de *North American Society of Pediatric and Adolescent Gynaecology* (NASPAG). Samen met Frits bezocht ik mijn eerste NASPAG-congres in Atlanta USA in 1986. In die tijd was ik algemeen gynaecoloog in het Academisch Ziekenhuis Utrecht en als consulent op afroep beschikbaar voor gynaecologische problemen in het Wilhelmina Kinderziekenhuis. Dit breidde zich zo uit dat er vanaf 1985 een speciale polikliniek werd ingesteld met gecombineerde spreekuren voor kindergynaecologie, kinderendocrinologie en kinderurologie.

Op 18 november 1994 namen Frits Lammes, Kees ten Hoope en ikzelf het initiatief tot het oprichten van de Werkgroep Kindergynaecologie. Ons doel was kennisoverdracht, het ontwikkelen van richtlijnen, een vraagbaak te zijn voor collega's, en samenwerking met andere disciplines, zoals kinderartsen, kinderendocrinologen, psychologen en schoolartsen.

De eerste vergadering van de werkgroep was op 12 januari 1995 met tien enthousiaste gynaecologen en het bestuur. Het aantal leden groeide gestaag: van 84 leden in 1998 tot 126 leden in 2014 met veel leden van andere disciplines. De vergaderingen herbergden uiteenlopende onderwerpen zoals congenitale afwijkingen, de behandeling van sarcoma botryoides en methoden voor neovaginoplastiek. Wim Willemsen was lange tijd de expert op dit gebied. Ook endocrinologische problemen kwamen aan bod zoals het syndroom van Turner, amenorrhoe en risico op osteoporose bij topsport en ballet, genderproblematiek en cryopreservatie van het ovariumweefsel bij oncologische patiëntjes. Philomeen Weijnenborg ontwikkelde gespreksgroepen voor meisjes met het syndroom van Mayer Rokitansky Küster Hauser. Het lotgenoten-contact werkte als een enorme bevrijding en (h)erkenning van het probleem.

In 1999 veranderde de naam 'Werkgroep Kinder- en Adolescentengynaecologie'. Met de NVOG was er in 2002 een sessie over leerdoelen. Kindergynaecologie werd te gespecialiseerd gevonden om als apart leerdoel in de opleiding op te nemen, maar basale kennis werd noodzakelijk geacht. Op het Gynaecongres werden sessies verzorgd zoals 'Seksueel misbruik bij kinderen' en 'Congenitale adrenale hyperplasie'. Ook werden symposia georganiseerd, zoals 'Al die pubers en al die hormonen'. De problematiek van allochtone meisjes, opgroeiend tussen

twee culturen, werd een aandachtspunt. Dit resulteerde onder andere in een symposium over het controversiële onderwerp 'Hymenreconstructie, ja of nee'. Ook werden richtlijnen opgesteld over primaire amenorrhoe, seksueel misbruik en preservatie van ovariumweefsel van kinderen met kanker.

Op internationaal niveau waren er belangrijke ontwikkelingen. In 2014 werd de werkgroep als NedPAG geregistreerd door de FIGIJ. De eerste Nederlandse gynaecoloog die een IFE-PAG-fellowship kindergynaecologie deed was Beth Morrel. Om de subspecialisatie kindergynaecologie mogelijk te maken heeft de NVOG het fellowship geaccrediteerd. Evelien Roos, eerder secretaris van het bestuur van de werkgroep, werd vice-president van FIGIJ.

In de VS bestaat al een aantal jaren een subspecialisatie Kinder- en adolescentengynaecologie, met gespecialiseerde klinieken en een opleiding voor aios. Jaarlijks vindt op wisselende locaties in de VS het congres van de NASPAG plaats. In 1994 werd ik uitgenodigd om een voordracht te houden over de Nederlandse manier van omgaan met o.a. anticonceptie, SOA-preventie en de lage incidentie van tiener-zwangerschappen.

Frits Lammes droeg na vijf jaar secretaris te zijn geweest in februari 2000 deze functie over aan Lottie Lubsen, die als secretaris een enorme bijdrage heeft geleverd. Onder voorzitterschap van Dick Bogchelman en daarna van Concetta Salvatore kwam de werkgroep tot volle wasdom. Bij de eerste post-graduate cursus in 2016 werd de *keynote lecture* gehouden door Paul Wood, voorzitter van EURAPAG. Deze lezing zal voortaan de Frits Lammes Lecture heten. Een aios-prijs voor de beste publicatie over een kindergynaecologie.

Lees verder op bladzijde 116



De meeste mensen deugen

Felicia Yarde voorzitter VAGO-bestuur

Net begonnen aan *De meeste mensen deugen* van Rutger Bregman, moet ik bekennen opluchting te ervaren na het lezen van de eerste pagina's. In eerste instantie dacht ik ook dat we na een vliegtuigramp op Planeet B zouden zitten en dat panieksituaties het ergste in de mens naar boven halen.

Het concept dat de meeste mensen deugen is geruststellend en veelbelovend. In deze tijd van de COVID-19-pandemie hoop ik dat dit gedachtegoed blijft bestaan en dat leegroef van supermarkten en massaal inslaan van toiletpapier slechts incidenten betreft. Zowel de afloop van de pandemie als die van het boek zijn mij nog onbekend. Momenteel zijn wij met de VAGO bezig de thema's uit ons visiedocument *Gynaecoloog 2025 - de opleiding* uit te werken. Ik neem jullie mee aan de hand van de ervaringen die wij opdoen in de COVID-19-pandemie.

Plotselinge veranderingen, zoals de COVID-19 uitbraak, maken dat wij snel moeten acteren. Om dit efficiënt en effectief aan te kunnen pakken, zijn diverse competenties essentieel. Naast medische expertise, waar wij als dokter primair voor zijn opgeleid, is kennis en kunde nodig in management, organisatie van zorg en in communicatie. Deze competenties vormen de basis van de rolspecialisatie, die wij voor elke aios mogelijk willen maken in het nieuwe opleidingsplan. Zo kan een aios zich onderscheiden in bijvoorbeeld klinisch leiderschap, onderwijs of wetenschap. Wat betekent de COVID-19-pandemie nu voor de aios? Er ontstaan nieuwe leermomenten, zoals bijscholing en inzetbaarheid op de IC. Maar, er verdwijnen ook leermomenten als gevolg van het afschalen van electieve poliklinische afspraken en operaties. Bij de operaties die nog wel doorgaan, wordt aanbevolen om alleen het noodzakelijke personeel op de operatiekamer te hebben, zowel ter bescherming tegen COVID-19-exposure als ter besparing van schaarse persoonlijke bescher-

mingsmiddelen. Dit betekent in veel gevallen: geen aios op OK. Begrijpelijke en vaak noodzakelijke keuzes. Na afloop van deze pandemie zal het effect op de opleiding per aios geëvalueerd moeten worden met mogelijke aanpassingen in het individuele opleidingsplan om de lacunes op te vullen.

Dit vraagt om flexibiliteit, maar benadrukt ook het belang van de diversiteit onder aios. Waar de ene aios de literatuur induikt naar casuïstiek over het effect van COVID-19 op de zwangerschap, staat de andere aios te popelen om op de IC te helpen of maakt een schaduwrooster met het oog op minimale inzetbaarheid en maximale duurzaamheid. Het creëren van diversiteit binnen een opleidingsgroep begint al bij de selectie van aios. Wij streven daarom transparantie na in de sollicitatieprocedures, zodat er een divers palet aan gynaecologen komt waarin alle noodzakelijke competenties goed vertegenwoordigd zijn.

Een ander doel in het visiedocument is aandacht voor positieve preventie en betrokkenheid bij gezondheid en gedrag. COVID-19 dwingt ons hier actief mee bezig te zijn, waar de (zo vanzelfsprekend lijkende) adviezen als handen wassen toch opnieuw de aandacht vereisen. We worden verondersteld onze eigen verantwoordelijkheid te nemen, adviezen van het RIVM en de overheid op te volgen en een voorbeeld functie te vervullen, maar ook onze patiënten hierin te coachen.

COVID-19 maakt ook dat we onze prioriteiten moeten bijstellen aangaande welke zorg nu het meest urgent is. Dit kan resulteren in een *mismatch* tussen het maatschappelijk belang en het individuele belang. De begeleiding van patiënten die te maken hebben met de consequenties van deze prioritering, zoals het stopzetten van fertiliteitsbehandelingen, is uitdagend en soms ook moeilijk. Dit raakt een ander thema uit ons visiedocument: *de unieke patiënt en de moderne gynaecoloog*.

Hier beschrijven wij dat patiënten mondiger, beter geïnformeerd en beter in staat gaan zijn om de regie over eigen gezondheid te voeren. Dit vraagt om goede communicatie met meer aandacht voor *shared decision making*. Wij pleiten dan ook voor communicatietraining als verplicht onderdeel van de opleiding. Bij uitstek is de COVID-19-pandemie een situatie die om netwerkgeneeskunde vraagt. Het uitwisselen van kennis staat voorop. Het verschil in aanpak tussen China en Italië draagt bij aan de maatregelen die wij in Nederland treffen en ervaringen van medisch specialisten in de aanpak en uitvoering van 'code rood' worden gedeeld op webinars. Naast de interessante ontwikkelingen van digitaal leren, stimuleert dit de uitwisseling van kennis waardoor lokaal beleid tijdig aangepast kan worden en niet iedereen opnieuw het wiel hoeft uit te vinden. Als laatste wil ik benadrukken dat in tijden van (plotselinge) verandering de balans werk-privé het meest kwetsbaar is. Zieke collega's, partners of familieleden getroffen door COVID-19, maar ook angst voor overbelasting en verlies van je eigen gezondheid maken je onzeker en kwetsbaar. Ondanks dat wij werkzaam zijn in de vitale sector, is aandacht voor eigen gezondheid, die van je gezin en familie, net zo belangrijk. Om die reden benadrukken wij dat een schaduwrooster, waarbij continue twee à drie aios als *back-up* thuis zitten, ook aan de wet- en regelgeving voldoet en voldoende rust waarborgt. Intervisie, coaching en *peer-support*, waar wij als VAGO absoluut het belang van zien, zijn voorbeelden van zelfzorg, waar in het herziene opleidingsplan *LOGO 2020* ook meer aandacht voor zal zijn.

Veel sterkte toegewenst de komende tijd! En om af te sluiten met Rutger Bregman: *Van de mooiste dingen in het leven krijg je alleen maar meer als je ze weggeeft: vertrouwen, vriendschap, vrede.*

Uitschieterproject

dr. S.V. Koenen *gynaecoloog, voorzitter Koepel Kwaliteit*

De NVOG ziet het als een van haar belangrijkste taken om de kwaliteit van zorg op het terrein van gynaecologie, geboortezorg, oncologie en voortplantingsgeneeskunde te bevorderen en verbeteren. De vereniging houdt zich al jaren bezig met de ontwikkeling van kwaliteitsinstrumenten zoals richtlijnen, indicatoren/kwaliteitsmeting, kwaliteitsvisitaties, patiëntenvoorlichting, bij- en nascholing en toetsing. In het NVOG-visiedocument *Gynaecoloog 2025* is één van de speerpunten het continu verbeteren van de kwaliteit van zorg door middel van het professionaliseren en integreren van de vele activiteiten en uitkomstdata met als doel het duurzaam sluiten van de kwaliteitscirkel.

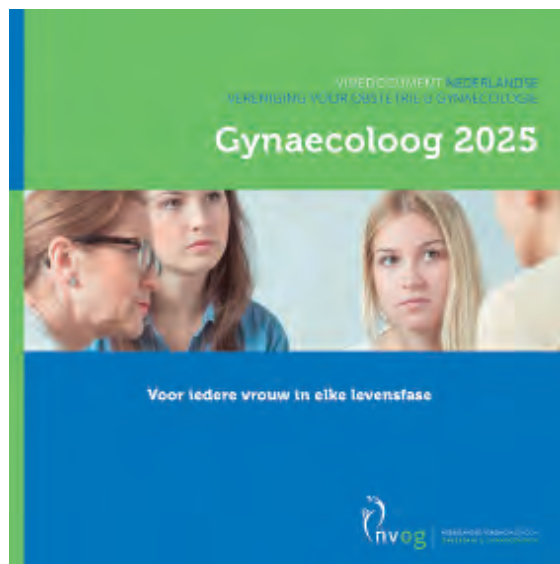
Om zorgprocessen te verbeteren wordt veelal het gebruik van de PDCA-cyclus aanbevolen. Daar waar de P (*plan*) en de D (*do*) in de geboortezorg over het algemeen goed geborgd zijn, is er vaak minder aandacht voor de C (*check*) en de A (*act*). Spiegelinformatie over de uitkomsten van het eigen handelen binnen een VSV worden vanuit Perined teruggekoppeld naar het VSV maar het is onduidelijk wat er daarna op lokaal niveau mee gebeurt. Er is momenteel geen landelijke sturing op dit terrein. Om dit hiaat te adresseren gaat de NVOG binnenkort starten met het SKMS- (Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten) project 'Ontwikkeling instrument uitschieters uitkomst-informatie t.o.v. PDCA-cyclus', het zogenaamde 'Uitschieterproject'. Het doel van dit project is het verbeteren van de uitkomsten van de geboortezorg door middel van feedback op kwaliteitsmeting. De initieel te onderzoeken indicator zal hemorragia postpartum (HPP/fluxus) zijn, aangezien dit frequent voorkomt, een verplichte indicator is (Transparantiekalender ZIN), adequaat geregistreerd wordt, een enorme impact heeft op de gezondheid(sbeleving) van de patiënte

en zich bij uitstek leent voor verbeterprocessen. Daarnaast is het door het frequent voorkomen hiervan ook mogelijk om daadwerkelijk verbetering te meten binnen de looptijd van het project. Door de uitkomsten van VSV's op deze indicator landelijk met elkaar te vergelijken kan bepaald worden welke VSV's buiten de 'normale' *range* vallen, een zogenaamde 'uitschieter'. Dit kan zowel in positieve als in negatieve zin. Het doel van dit project is om ten eerste de positieve uitschieters te benaderen en succesfactoren te analyseren en ten tweede de negatieve uitschieters te benaderen en te ondersteunen bij het verbeteren van de uitkomsten. Tijdens het project wordt een verbeterinstrument ontwikkeld op basis van bestaande literatuur, geldende richtlijnen, analyses vanuit de landelijke Perined-data en aanvullende analyses uit klinieken die op uitkomst buiten de bandbreedte vallen ('uitschieters'). Het uiteindelijke doel is om alle zorgverleners een (digitaal) instrument te bieden om de PDCA-cyclus binnen de geboortezorg te verbeteren en zo de kwaliteit van de geleverde zorg naar een hoger niveau te tillen. Het resulterend instrument dient uitein-

delijk zonder ondersteuning door de ziekenhuizen zelf gebruikt te kunnen worden. Daarnaast kan dit op te leveren instrument ook als blauwdruk gebruikt worden voor andere vak- of deelgebieden.

Zodra de werkgroep van start gaat, zal in eerste instantie een analyse vanuit Perined plaatsvinden om de VSV's te identificeren die op de indicator fluxus buiten de bandbreedte vallen. Deze VSV's zullen benaderd worden om deel te nemen aan het project. Uiteraard kan een dergelijk project net als iedere vorm van audit alleen plaatsvinden in een veilige omgeving. Het is niet zo dat de cijfers van uw VSV herleidbaar publiek worden gemaakt indien u deelneemt. Het doel van het project is nadrukkelijk om uw eigen zorg op de werkvloer te verbeteren, niet om afge-rekend te worden op uw cijfers. De komende tijd zal er ook een herbe-zinning binnen de NVOG plaatsvinden over het kwaliteitsbeleid waarbij de nadruk veel meer zal moeten liggen op leren en verbeteren in plaats van benchmarking om de optimale zorg voor onze patiënten te kunnen leveren.

Meer informatie: kwaliteit@nvog.nl





Eén e-mail aan één persoon is gelijk aan 150 meter rijden op benzine

dr. Anneke Kwee gynaecoloog UMC Utrecht, namens de Projectgroep Duurzaamheid

In 2020 is de CO₂-voetafdruk van ons internetgebruik groter dan dat van de luchtvaartindustrie en hiermee verantwoordelijk voor 2-3% van de totale mondiale CO₂-uitstoot. De CO₂-uitstoot van vliegen komt echter op het conto van een zeer beperkt rijk deel van de bevolking. Dus laat dit vooral geen vrijbrief zijn om ons vlieggedrag daarmee goed te praten. Een retourtje New York veroorzaakt 2 ton CO₂-uitstoot, een gemiddeld Nederlands huishouden 6,3 ton in een heel jaar.

Stuur je een jaar lang elke dag twintig mailtjes zonder bijlagen aan één persoon, staat dat gelijk aan 1000 km autorijden met een gemiddelde auto die op benzine rijdt. De hoeveelheid mailtjes, grotendeels in cc en met allerlei bijlagen zal voor de meeste gynaecologen echter veel meer zijn.

Waar komt de CO₂-uitstoot vandaan? Je computer verbruikt energie en er is elektriciteit nodig om de mail via verschillende servers door het netwerk te sturen. Vervolgens eindigt het in the cloud en wordt dus opgeslagen in servers van grote datacentra. Het grootste aandeel in CO₂-uitstoot komt door dat het koelen van deze servers zeer veel energie kost. Hierbij wordt ook nog eens veel water verbruikt. Hetzelfde geldt natuurlijk voor surfen op het internet (en helemaal het streamen van films van bijvoorbeeld Netflix en YouTube). Alleen Google heeft al 900.000 servers in de wereld die op volle toeren draaien. Wel moet worden opgemerkt dat er veel wordt ondernomen om data-opslag zo klein en efficiënt mogelijk te maken en dat de datacentra van internetgiganten als Apple en Google al op groene energie draaien.

Een gewone e-mail is verantwoordelijk voor 4 gram CO₂-uitstoot en dit kan met het toevoegen van een aantal foto's of bijlagen wel oplopen tot 50

gram CO₂. En realiseer je dat zo lang je mail in de digitale prullenbak of een map zit, hij energie blijft kosten. Pas als je je prullenbak definitief leegt, kost de mail geen energie meer.

Aan al deze berekeningen zitten haken en ogen, maar duidelijk is dat het verzenden en opslaan van e-mails en met name de bijlagen energie kost en dus bijdragen aan je CO₂-voetafdruk. Het mooie is: dit kunnen we morgen zelf veranderen! Denk bij elke keer dat je op de *send button* drukt aan de impact op het milieu en vraag je of de mail wel nodig is. Vermijd *reply all*, comprimeer je bijlagen of stuur een link, meld je af van reclamemail en nieuwsbrieven en bewaar alleen e-mails die je echt nog nodig hebt. Een hele mooie bijkomstigheid is ook nog de vermindering van stress door een volle mail-box. Een *quick win-win*, een beetje e-mailschaamte kan geen kwaad.

Tien tips

Hoe kun je als internetgebruiker je CO₂-uitstoot beperken?

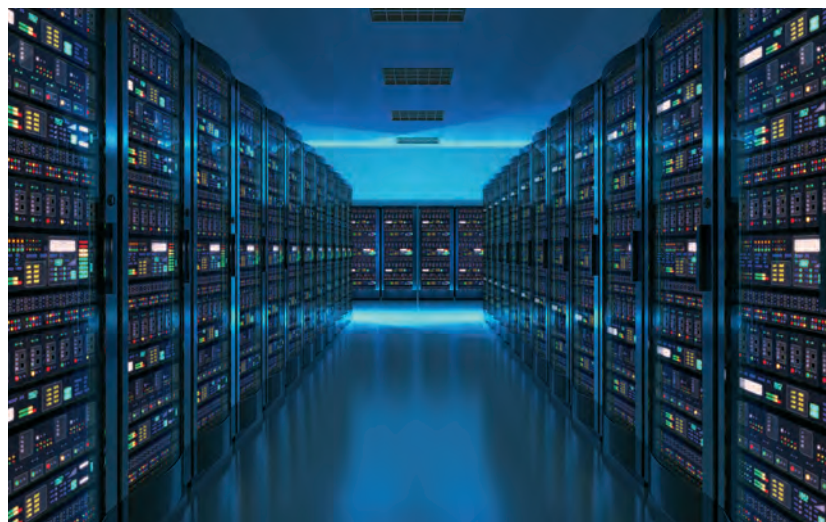
1. Tracht bestanden minder zwaar te maken als je ze wil doormailen.
2. Stuur een link door i.p.v. een bijlage en comprimeer grote bestanden.
3. Verspreid geen kettingmails, grappige afbeeldingen, fakeberichten of

andere niet nuttige berichten.

4. Wis regelmatig de e-mails die je niet meer nodig hebt en maak ook de prullenbak leeg.
5. Schrijf je uit voor nieuwsbrieven en reclameberichten die je niet leest.
6. Tik het adres van een website rechtstreeks in als je het kent i.p.v. een zoekmachine te gebruiken.
7. Raadpleeg, door precieze zoekwoorden te gebruiken, minder pagina's.
8. Bewaar sites die je regelmatig bezoekt in je favorietenlijst.
9. Er staat een optimalisatiefunctie op je smartphone. Die schakelt de apps uit die nodeloos draaien op de achtergrond (soms zijn dat tientallen) en maakt zo geheugenruimte vrij zonder daarbij gegevens te wissen. Gebruik die functie regelmatig.
10. Zet de helderheid van je computerscherm laag en zet hem uit als je hem niet gebruikt

Referenties

1. www.internetworldstats.com/stats.htm
2. www.nemokennislink.nl/publicaties/op-naar-een-duurzaam-internet/
3. <https://duurzaamheid.nl/experts/jacqueline-cramer/>
4. www.energids.be/nl/vraag-antwoord/stoetik-co2-uit-wanneer-ik-op-internet-surf/69/
5. www.onmsft.com/news/microsoft-using-100-renewable-energy-us-operations-since-2014



Gynaecongres uitgesteld

Als gevolg van de maatregelen die zijn afgekondigd rondom COVID-19 is men genoodzaakt geweest de 57e Gynaecongres-Pijlerdagen te annuleren. Het NVOG-bestuur heeft besloten het Gynaecongres te verplaatsen naar het najaar. Echter de Koepels, die de programmering voor het najaarscongres verzorgen, zijn inmiddels ook begonnen aan het opstellen van hun programma's. Daarom is besloten dit najaar een driedaags congres te organiseren. Het congres zal plaatsvinden op 4, 5 en 6 november 2020 in de Flint te Amersfoort. Nadere informatie volgt binnenkort. *Bron: nvog*

Eurapag 2020 wordt Eurapag 2021

Van 9 t/m 12 juni 2021 organiseert de werkgroep Kinder- en Adolescenten gynaecologie (WKAG), in nauwe samenwerking met EURAPAG, het 15e Europese congres voor kindergynaecologie.

Het doel van het congres is om kennis te delen, interdisciplinaire bruggen in de kindergynaecologische zorg te bouwen en van elkaar te leren in een stimulerende omgeving. Het wetenschappelijke comité, o.l.v. prof. Joop Laven en dr. Mireille Merckx, heeft een zeer interessant programma voor u samengesteld, waarin een grote variëteit aan kindergynaecologische onderwerpen de revue zal passeren.

vervolg van bladzijde 112

cologisch onderwerp werd in het leven geroepen. In 2016 kreeg deze prijs mijn naam en zo kreeg Ayke Hermans dat jaar de eerste Ineke van Seumerenprijs voor *Adnexal Masses in Children*.

Na 25 jaar en 52 vergaderingen is de Werkgroep Kindergynaecologie uitgegroeid van een kleine groep geïnteresseerden tot een professionele werkgroep met een fellowship, richtlijnen en (inter)nationale contacten waar wij trots op zijn. Als kers op de taart: in 2021 organiseert de Werkgroep het EURAPAG-congres voor de eerste keer in Nederland!



Het programma start iedere dag met een plenaire sessie en wordt gevolgd door multidisciplinaire sessies en debatten. Naast een keur aan (inter)nationale sprekers zullen de volgende *keynote sprekers* acte de présence geven: **John Perry** (*Genetics of menarche*), **Sharon Oberfield** (*Diagnosis of PCOS*), **Lisa Allen** (*Ovarian torsion*), **Dan Apter** (*Teenage sex, what about it?*) en **Jonathan Trager** (*Vulvar disease in PAG*).

Uniek aan EURAPAG 2021 is dat, op vrijdag 11 juni 2021, gelijktijdig het *2nd Pan-European Trainees' Congress* plaatsvindt. Tijdens dit programma, gericht op aios, zullen in workshopvorm thema's als echo, eetstoornissen, adolescente endometriose met het oefenen op laparoscopische boxen behandeld worden. Daarnaast staat een *Stump-the-professor* sessie met casuïstiek op het programma en is er de mogelijkheid voor aios om zelf een presentatie te houden. Voor meer info: www.eurapag2020.eu/pan-european. Tot slot kunt u tijdens een fantastisch feest op vrijdagavond 11 juni 2021 in Rotterdam netwerken, proosten en dansen met oude en nieuwe vrienden. Voor meer informatie en registratie, zie www.eurapag2020.eu.

VGT uitgesteld

In navolging op het advies van het NVOG-bestuur inzake COVID-19 is in nauw overleg besloten om de Voortgangstoets (VGT) op 20 maart te annuleren en te verplaatsen naar vrijdag 30 oktober 2020. Daarmee zullen toekomstige VGT'en voortaan elk jaar eind oktober plaatsvinden. Te zijner tijd zullen de clustersecretariaten opnieuw

worden gevraagd aan te geven wie voor dispensatie in aanmerking komt en/of de toets in het buitenland moet maken.

Gynaecologen kunnen zich opgeven voor deelname aan de VGT op 30 oktober. Geef hierbij aan of je de hele toets wilt maken óf dat je je wilt beperken tot een (aantal) aandachtsgebieden. Je ontvangt hiervoor drie accreditatiepunten. Je hebt dan van vrijdag 30 oktober van 14.00 uur tot maandag 2 november 9.00 uur de tijd om de toets te maken op een door jou gekozen tijdstip voor de duur van 3 uur. Inschrijven via carolienkanne@nvog.nl vóór uiterlijk 21 oktober.

Bron: nvog

ESPBC uitgesteld naar mei 2021

Vanwege de corona pandemie is besloten de ESPBC in 2020 niet door te laten gaan. Vanuit de organisatie is besloten het congres te verplaatsen naar 26-28 mei 2021, en dezelfde locatie in Haarlem, de Philharmonie is reeds gereserveerd. Mensen die zich al hadden ingeschreven hebben inmiddels een e-mail gehad met de opties. Het ticket blijft geldig volgend jaar, maar volledige restitutie van het bedrag (550 euro) is ook mogelijk. Als derde optie hebben wij ingesteld een restitutie van 450 euro en een eenmalige bijdrage van 100 euro aan de stichting stop te vroeg bevallen (www.stop-tevroegbevallen.nl), ook omdat wij natuurlijk al deels kosten hebben gemaakt die wij niet kunnen terugvorderen. Vol goede moed werkt de organisatie toe naar een succesvol congres volgend jaar!' *Bron: ESPBC*

COBRAdagen 2020

Ook COBRAdagen 2020 zijn ten prooi gevallen aan het coronavirus. Omdat afstel geen optie voor ons is (er is zoveel interessants met jullie te delen!), zijn wij genoodzaakt om de COBRAdagen van 1,2, en 3 april *uit te stellen naar 3 en 4 september 2020*. We gaan er op dit moment vanuit dat we het programma als geheel kunnen verplaatsen en bekijken met sprekers, het programmacomité en NH de Leeuwenhorst of dat ook daadwerkelijk lukt. We houden je daarvan uiteraard op de hoogte; kijk af en toe op onze website voor updates. Voor diegene die zich al ingeschreven hebben: deze inschrijving is geldig voor de COBRAdagen in september. Alsnog inschrijven kan natuurlijk ook via www.cobradagen.nl. Wij danken alle trouwe congresgangers voor hun begrip voor deze uitzonderlijke situatie en steun aan de COBRAdagen en zien jullie graag op 2 en 3 september in Noordwijkerhout.

COVID-19 en zwangerschap: start biobank

Langzamerhand druppelen steeds meer gegevens binnen over het relatief milde beloop van COVID-19 bij zwangere vrouwen. De reden waarom is nog niet opgehelderd. Ook over mogelijke

verticale transmissie zijn de data nog allerminst conclusief. Om deze reden hebben het UMCG, UMCU en Amsterdam UMC de handen ineengeslagen om bloedsamples, swabs van moeder en kind en placentamateriaal te verzamelen in een biobankinitiatief. Hierbij vormt de juist opgestarte Parel Zwangerschapscomplicaties een dankbaar platform. In de toekomst kunnen bijvoorbeeld vraagstellingen omtrent verticale transmissie en immunologische respons beantwoord worden. Centra, die interesse hebben aan te sluiten (sommigen doen dat al) zijn van harte welkom!

Wessel Ganzevoort (AMC), Sanne Gordijn (UMCG), Titia Lely (UMCU)

Complicatiedagen naar 16-17 november 2020

De geplande Complicatiedagen gynaecologie/verloskunde '*Niet goed gegaan, ook fout gedaan?*', georganiseerd door de Commissie Collegiale Ondersteuning (CCO) van de NVOG, zullen vanwege COVID-19 en de daarbij behorende maatregelen GEEN doorgang vinden op 7 en 8 mei a.s. De nieuwe data zijn: 16 (gehele dag) en 17 november a.s. (tot 13.00 uur), Locatie: Kasteel Oud Poelgeest te Oegstgeest. Prijs: 1,5 dag, inclusief diner in eerste-

klas restaurant: €575. Overnachting in kasteel mogelijk op eigen kosten. Accreditatie: wordt aangevraagd. Meer info en aanmelden: kwaliteit@nvog.nl
Bron: *nvog*

Rectificatie

In het vorige nummer van het NTOG, volume 133: p64 is een essentiële typo geslopen in het artikel *Multidisciplinaire richtlijn Bevallingsgerelateerde PTSS* van dr. C.A.I. Stramrood. In het e-mailadres van mevrouw Stramrood is een 'r' weggefallen. Het juiste e-mailadres is claire.stramrood@gmail.com. Onze excuses voor deze ommissie.
De redactie

NVOG-activiteitenagenda voor 2020

- Donderdag 24 september: Senioren-dag, 's-Hertogenbosch.
 - Vrijdag 25 september: Themamiddag Koepel Opleiding.
 - Woensdag 30 september: Thema-ALV.
 - Vrijdag 30 oktober: Voortgangstoets.
 - Woensdag/donderdag/vrijdag 4-6 november: Gynaecongres.
 - 27 november: Themamiddag Koepel Opleiding.
 - Woensdag 2 december: BBC-Kwartaal-bijeenkomst.
- Bron: *nvog*

Owee

Double Dutch

Ik reis vandaag naar Zwolle om de overplaatsing van een gesedeerde en geïntubeerde patiënt te begeleiden. Het overzetten van de beademings slang van de transportbeademingsmachine naar de beademingsmachine van de IC in het ontvangende ziekenhuis is een risicovol moment. Juist op zo'n moment kan het coronavirus worden overgedragen. Er kunnen zich dan namelijk potentieel aerosolen door de lucht verspreiden. De Zwolse collegae brengen vóór het overzetten van de beademingsapparatuur even een *full mask* bescherming van de Hornbach aan over hun standaard gezichtsbescherming. Ik observeer deze situatie en hoor mezelf enthousiast roepen dat dit *Double Dutch* is. Tenslotte blijf ik gynaecoloog in opleiding...

Remko Bosgraaf, aios Jeroen Bosch Ziekenhuis, thans bezig met een IC-stage (die plotsklaps coronastage werd!)

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

Redactie

dr. Wessel Ganzevoort voorzitter NTOG-deelredactie Perinatologie
dr. Laura van Loendersloot lid NTOG-deelredactie Voortplantingskunde
Ank Louwes communicatieadviseur NVOG
prof. dr. Velja Mijatovic hoofdredacteur NTOG

Met dank aan

Commissie Maternale Sterfte en Morbiditeit
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie



ntog
actueel
COVID-19

COVID-19 vanuit het perspectief van de *Cochrane Gynaecology and Fertility Group*



dr. Madelon van Wely Hoofd Cochrane Sateliet Gynaecology and Fertility, Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde
Amsterdam UMC, Locatie AMC

Sinds de COVID-19 (SARS-CoV-2) pandemie zich ook bij ons heeft openbaard, komen er veel vragen op. Onze Cochrane Fertilititeit en Gynaecologie-groep is half maart begonnen om internationale richtlijnen en adviezen op een rij te zetten op onze website en deze dagelijks up-to-date te brengen.¹ Vervolgens werden we vanuit het veld benaderd om over verscheidene acute vragen informatie te verzamelen.

Eén van die vragen betrof wat we weten over geïnfecteerde zwangere vrouwen en hun kinderen. De WHO stelt dat er momenteel geen verschil bekend is tussen de klinische manifestaties van COVID-19 bij zwangere en niet-zwangere vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Desalniettemin zijn de beschikbare gegevens over de exacte effecten van COVID-19 op de zwangerschap schaars en is bekend dat zwangere vrouwen juist gevoelig kunnen zijn voor respiratoire infecties. Daarom hebben wij de gegevens die wel bekend zijn op een rijtje gezet in een Excelbestand en vrij toegankelijk gemaakt op de boven genoemde website van *Cochrane Fertility and Gynaecology*. De doelstelling van onze Cochrane-groep is om deze *living database* de komende periode dagelijks aan te vullen als nieuwe informatie beschikbaar komt.

Op 28 maart waren op basis van publicaties uit China, gegevens van 93 met COVID-19 geïnfecteerde zwangere vrouwen bekend. De vrouwen waren vrijwel allemaal geïnfecteerd gedurende het derde trimester van de zwangerschap. Niet alle vrouwen werden opgenomen in het ziekenhuis. Voor zover wij konden herleiden uit de artikelen hadden 46 van de vrouwen longontsteking en hadden 10 een obstetrische complicatie. Er was geen maternale sterfte. Bij praktisch alle bevallingen waren C-secties verricht; de indicatie ontbreekt echter voor de meeste studies, daarom kunnen we op basis van deze cijfers geen uitspraken doen over de impact van COVID-19-infectie op vroeggeboorte.

Uit de artikelen konden gegevens van 81 neonaten worden achterhaald, waarvan twee tweelingen (79 bevallingen). Eén kind waarvan de moeder op de IC was opgenomen en multi-orgaandysfunctiesyndroom ontwikkelde werd doodgeboren (34 weken) en één van de kinderen overleed negen dagen na de bevalling na orgaanfalen en verspreide intravasculaire coagulatie. Beide kinderen waren negatief getest voor COVID-19-infectie.

Bij veel bevallingen zijn PCR-testen uitgevoerd op verschillende weefsels zoals amnionvlies, placenta, navelstreng en bloed. Ook werden keeluitstrijkjes genomen bij geboren kin-

deren. Bij geen van deze testen werd virus-RNA waargenomen. Een verticale transmissie lijkt onwaarschijnlijk.

Is bloed besmettelijk?

Een andere vraag is of virusdeeltjes ook via bloedcontact kunnen worden overgebracht, zoals bij hepatitis-B. In bloed van enkele symptotomatische patiënten werden wel RNA en virale eiwitdeeltjes aangetoond. Dit werd niet gevonden in de prodromale fase en ook niet bij symptotomatische patiënten.²⁻⁴ Gezien de lage *virusload* is de kans op besmetting via bloed volgens de ECDC zeer klein.⁵

Experimentele behandelopties

Behandelingen van ernstige COVID-19-infecties zijn vooralsnog experimenteel en vele potentiële behandelingen worden momenteel onderzocht. Adviezen inzake behandelopties bij COVID-19 zijn in Nederland door een werkgroep van infectiologen, microbiologen en farmaceuten samengevat⁶ en alle *evidence* op het gebied van potentiële medicatie is op de website uitgebreid beschreven. Volgens het huidige behandelvoorstel zou chloroquine of hydrochloroquine gegeven kunnen worden bij mild ernstige ziekte en zou dit gecombineerd kunnen worden met remdesivir bij klinische verslechtering of een zeer ernstig verloop van de ziekte. Van remdesivir was in in-vitro onderzoek werkzaam bij zowel SARS-CoV-1, MERS als COVID-19.^{7,8} Tot voor korte stelde farmaceut Gilead remdesivir via een *compassionate use* programma beschikbaar aan bepaalde ernstig zieke patiënten. Massale aanvragen vanuit de hele wereld maakte dit niet meer mogelijk. Daarom werkt de farmaceut op dit moment aan een alternatief programma dat ertoe moet leiden dat ernstig zieke coronapatiënten op uitgebreidere schaal toegang kunnen krijgen tot deze behandeling. Het *compassionate use* programma zal alleen voor kinderen en zwangere vrouwen worden voortgezet. Via het uitgebreide toegangsprogramma kunnen ziekenhuizen of artsen een aanvraag indienen voor noodgebruik van remdesivir voor meerdere ernstig zieke patiënten tegelijk.⁹

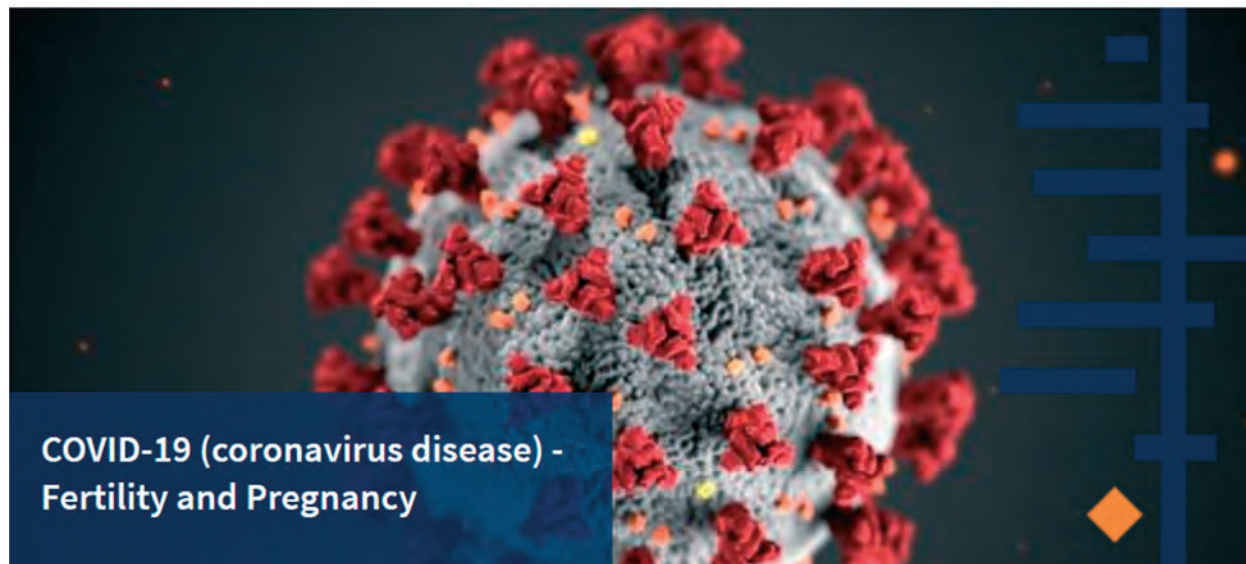
Remdesivir wordt momenteel internationaal onderzocht in klinische trials (trialnummers: NCT04280705, NCT042730, NCT04292899, 2020-000936-23).

Bij de groep patiënten met een zogenaamd cytokine-stormsyndroom zou medicatie dat zich richt tegen interleukine⁶ een optie zijn. In China lopen op dit moment twee studies naar de werkzaamheid van anti-interleukine.⁶ (ChiCTR2000030894 en ChiCTR200029765).



Cochrane
Gynaecology and Fertility

Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.



COVID-19 (coronavirus disease) - Fertility and Pregnancy

Informatieve research databases

Er zijn veel websites waar informatie te vinden is over COVID-19. Twee websites wil ik daarbij graag aanraden. In de site van *WHO global research* is alle literatuur verzameld en wordt deze up-to-date gehouden.¹⁰ Er kan in de database gezocht worden met behulp van zoektermen. Het meest enthousiast ben ik over de Britse EPPI-site. Daarop is een visueel aantrekkelijk, klikbare kaart te zien, gemaakt vanuit een up-to-date database van artikelen. Het zoeken werkt heel intuïtief.¹¹

Bij het zoeken naar informatie is het fijn om te weten dat uitgevers van de wetenschappelijke bladen hebben besloten alle artikelen over Corona gratis toegankelijk te maken.

De ontwikkelingen gaan hard. Op korte termijn kunnen we verwachten grotere databases te hebben met gegevens over geïnfecteerde zwangeren en kinderen om beter uitspraken te kunnen doen over mogelijke impact van de COVID-19-infectie. Binnen enkele maanden zullen we weten welke behandelingen effectief zijn. Hopelijk kunnen we daar ook de optimale behandeling van zwangere vrouwen uit afleiden. Deze pandemie geeft een enorme boost aan klinisch onderzoek en zal onze kennis over infectieziekten en ons immuunsysteem vergroten. Het virus kent geen grenzen, om het te verslaan zou het helpen als iedereen bereid is zijn registratiesystemen te delen met anderen.

Referenties

1. <https://cgf.cochrane.org/news/covid-19-coronavirus-disease-fertility-and-pregnancy>.

2. He Y, Wang Z, Li F, Shi Y. *Public health might be endangered by possible prolonged discharge of SARS-CoV-2 in stool.* J Infect. 2020; (published online March 5.) DOI:10.1016/j.jinf.2020.02.031
3. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. *Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore.* JAMA. 2020; (published online March 3.)
4. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. *Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens.* JAMA. 11 March 2020a.
5. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-supply-substances-human-origin.pdf>
6. <https://swab.nl/nl/covid-19>
7. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. *PMC5567817; broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses.* Sci Transl Med. 2017;9(396).
8. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. *Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.* Cell Res. 2020b.
9. <https://www.gilead.com/stories/articles/an-open-letter-from-our-chairman-and-ceo>
10. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov>.
11. <http://epi.ioe.ac.uk/cms/Projects/DepartmentofHealthandSocialCare/Publishedreviews/COVID-19Livingssystematicmapofthevidence/tabid/3765/Default.aspx>

Contact

dr. Madelon van Wely
m.vanwely@amsterdamumc.nl

Belangenverstrengeling

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

Update rond COVID-19

Alle berichtgeving rond COVID-19 is terug te vinden op het openbare deel van de NVOG-website: www.nvog.nl/. Onder het kopje Actueel verschijnen de meest *up-to-date* berichten vanuit de vier pijlers en de BBC. Tevens is er op deze website een speciale COVID-19-pagina aangemaakt waar naar de actuele berichten wordt gelinkt, maar ook naar meer algemene informatie vanuit bijvoorbeeld de FMS. Het besloten gedeelte kent ook een COVID-19-pagina. Hier zijn alle nieuwsberichten aan de leden en ook *best practices* terug te vinden (<http://leden.nvog.nl/voorLeden/COVID-19/default.aspx>). Vragen, suggesties, opmerkingen graag mailen aan: anklouwes@nvog.nl. Bron: *nvog*

Maatregelen RGS rond coronacrisis

De Registratiecommissie Geneeskundig Specialisten (RGS) bereidt maatregelen voor om de voortgang van de gezondheidszorg zo goed mogelijk te ondersteunen. Specialisten, profielartsen, aiossen en opleiders die zich moeten (her)registreren kunnen rekenen op medewerking van de RGS, zodat zij inzetbaar blijven tijdens de coronacrisis. Als de crisissituatie rond de coronapandemie voorbij is, zal de RGS in redelijkheid en billijkheid meedenken bij het oplossen van eventuele resterende individuele problemen. Daarbij zal de RGS maximaal gebruik maken van de ruimte die de regels bieden. De RGS blijft tijdens de coronacrisis bereikbaar voor overleg over individuele problemen. Meer info mail dan naar: rgs@fed.knmg.nl. Bron: *KNMG*

Gebruik degynaecoloog.nl bij telefonisch consult

Het lijkt wel of we in deze weken alleen spreken over COVID-19 positieve en negatieve mensen en patiënten. Maar er zijn nog steeds ook onverminderd veel vrouwen met gynaecologische klachten in de brede zin van het woord. Velen van jullie zullen consulten telefonisch doen. Het kan daarbij van groot voordeel zijn om patiënten mee te laten kijken via de website naar bijvoorbeeld een

Consultkaart, Keuzehulp of andere patiënteninformatie. Deze zijn voorhanden op degynaecoloog.nl.

Slimmer worden in tijden van Corona

Onder deze noemer heeft de VAGO een overzicht met tips voor zelfstudie in deze Coronatijd voor AIOS gemaakt. Zie daarvoor: VAGO-tips voor webinars/e-learnings op www.nvog.nl

E-learning COVID-19 voor niet-internisten

Veel coronapatiënten worden in het ziekenhuis opgenomen op de afdeling Interne Geneeskunde en daar geholpen door onder andere basisartsen en medisch specialisten die geen internist zijn. Om deze groep zorgverleners zo goed mogelijk voor te bereiden op het werken op de afdeling Interne Geneeskunde ten tijde van COVID-19, heeft de vereniging voor internisten een e-learning ontwikkeld. De informatie uit de e-Learning is gebaseerd op bestaande richtlijnen en protocollen (die in deze tijd snel aan verandering onderhevig zijn). De e-learning bevat onder andere informatie over COVID-19, hygiëne, infectiepreventie en veilig werken. Artsen en medisch specialisten die deze e-learning hebben gevolgd, kunnen basiswerkzaamheden verrichten onder supervisie van een internist. Op deze manier wordt goede zorg geborgd op de klinische afdelingen alwaar COVID-19-patiënten zijn opgenomen. Er zijn geen onderwijs/nascholingspunten met deze e-learning te verdienen. Voor meer info: <https://internisten.nl/elearning> Bron: *FMS*

Handvatten 'samen beslissen' bij COVID-19

De Federatie Medisch Specialisten (FMS) heeft hard gewerkt om te komen tot leidraden voor zinvolle en juiste zorg op de juiste plek bij COVID-19: in de thuissituatie, op de spoedeisende hulp en op de *intensive care*. Deze kennis is gebaseerd op de op dit moment beschikbare onderzoeks- en ervaringsgegevens uit binnen- én buitenland. Het gaat om:

- *Leidraad thuisbehandeling versus verwijzen naar het ziekenhuis bij oudere patiënt met (verdenking op) COVID-19* NVKG, Verenso, NIV, KNMG, NHG, FMS
- *Leidraad voor opname van patiënten met (verdenking op) COVID-19-besmetting in het ziekenhuis*. FMS, NIV, NVKG, NVALT, NIVIC, KNMG, NVT, NVSHA.
- *Draaiboek pandemie deel 1* NVIC, NVKG, NIV, KNMG, FMS
De leidraden zijn gepubliceerd op <https://www.demedischspecialist.nl>.
Bron: *FMS*

Fit blijven in Coronatijden

Hoe zorg je dat je als gynaecoloog, aios of andere zorgprofessional de komende tijd fit blijft als de werkdruk torenhoog is? De FMS, de LAD en de Jonge Specialist hebben de belangrijkste tips op een rijtje gezet in een flyer. Angst, bezorgdheid en stress zijn normaal in de omstandigheden die wij meemaken in de Coronacrisis. In de flyer staan tips over hoe je samen met je team zo goed mogelijk met deze nieuwe situatie om kunt gaan. De flyer staat op: <https://tinyurl.com/fitblijven> Bron: *FMS*

Registratie COVID-19 positieve zwangeren

Per 1 maart 2020 is NethOSS gestart met de registratie van COVID-19 positieve zwangeren in Nederland. De registratie verloopt via een contactpersoon in elk ziekenhuis. Verloskundigen uit de eerste lijn zijn gevraagd om casus via de contactpersonen te melden. Deze ontvangen elke week een mail met een link naar een vragenlijst. Als er een positieve melding is gedaan, wordt vervolgens een 'case report form' verzonden met aanvullende vragen. Tot 29-3-2020 zijn in totaal 41 meldingen gedaan van zwangeren met een bewezen COVID-19 infectie. Van de 41 meldingen, hebben we al van 29 casus aanvullende informatie ontvangen. Aangezien er via NethOSS wekelijks geregistreerd wordt, lopen we iets achter op de informatie van het RIVM. Maandag 6 april volgt een nieuwe vragenlijst voor casus tussen 29 maart en 5 april. Vragen en opmerkingen? Mail naar info@nethoss-perined.nl.

COVID-19 en laparoscopische chirurgie, onderschatten we de risico's?

dr. R.A. de Leeuw gynaecoloog, Amsterdam UMC, locatie VUmc en AMC, Amsterdam

dr. J. Tuynman colorectaal chirurg, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam

prof.dr. M. Bongers gynaecoloog, Bongers Medisch Centrum Maxima, Veldhoven

prof.dr. F.W. Jansen gynaecoloog, Leids UMC, Leiden

prof.dr. J.A.F. Huirne gynaecoloog, Amsterdam UMC, locatie VUmc en AMC, Amsterdam

prof.dr. V. Mijatovic gynaecoloog, Amsterdam UMC, locatie VUmc en AMC, Amsterdam

Het coronavirus (SARS-CoV-2) houdt de wereld en Nederland in zijn greep. Op het moment van schrijven (30 maart 2020) zijn er meer dan 600.000 besmettingen en meer dan 30.000 doden wereldwijd ten gevolge van Coronavirusziekte (COVID-19).¹ De inschatting is dat in de epicentra van de besmettingen het sterftepercentage rond de 12% zit en in de minder getroffen gebieden tot 1%. Dit grote verschil lijkt voort te komen uit het instorten van het zorgstelsel in de meest ernstig getroffen gebieden.² Het is dus cruciaal om de zorgverleners gezond te houden, en dat terwijl meer dan 8% van de besmettingen zorgverleners betreffen.³ De voornaamste besmettingsroute lijkt te zijn via secreties, zoals sputum, serum, bloed, feces en vooral aerosol.^{4,5} Het is dus van groot belang om de zorgverlener te beschermen voor contact met deze secreties. Er zijn een aantal routes waarbij besmetting plaats kan vinden indien laparoscopische chirurgie nodig is bij een COVID-19-positieve patiënt. We willen er graag vijf bespreken: het effect van de druk in een operatiekamer, in- en detubatie, het afzuigen van rook, het verwijderen van weefsel en het desinfecteren van abdominaal CO₂.

Besmettingsroutes

De besmetting van SARS-CoV-2 gaat voornamelijk via respiratoire secreties en direct contact^{6,7} en is maar in kleine hoeveelheden nodig om tot infectie te leiden.⁸ Er komt een langzaam toenemende stroom en discussie over de besmettelijkheid via andere routes. Er zijn wat studies die COVID-19 hebben geïsoleerd in ontlasting en bloed.^{5,9} Zelfs dat DNA op oppervlakten en in de lucht nog tot uren en dagen terug te vinden is.¹⁰ Maar tegelijkertijd zijn er studies die laten zien van de virulentie in bloed heel laag is en er is nog geen bewijs dat COVID-19 daadwerkelijk overgedragen is via bloed of ontlasting.¹¹ Vooralsnog lijkt dus de enige bewezen besmettingsroute via respiratoire secreties en direct contact te zijn. Besmetting via overige secreties is voorlopig theoretisch.

Methode

Om inzicht te krijgen in de bovengenoemde besmettingsroutes hebben we de literatuur op een rij gezet, gecombineerd met de ervaringen van collega's in China, Italië en Spanje. Dit heeft geleid tot een *narrative review* waarin we geprobeerd hebben handvatten te geven om deze routes te evalueren. Omdat inzicht in COVID-19 heel snel gedeeld

wordt, hebben wij voor een *narrative review* niet alleen gebruik gemaakt van *peer-reviewed papers*, maar ook van richtlijnen, organisatie *statements* and lokale richtlijnen in COVID-19 ervaringsgebieden zoals China. De initiële *search* in Medline en Google Scholar heeft plaats gevonden op 19 maart 2020 en is geupdate op 29 maart 2020. Gebruik is gemaakt van de volgende zoekstrategie: "viruses"[MeSH Terms], "laparoscopy"[MeSH Terms], "contamination"[MeSH Terms] (virus[Title/Abstract]) AND (laparoscopy[Title/Abstract]) en in Google Scholar met virus AND laparoscopy OR contamination risk AND laparoscopy. Daarnaast is gebruik gemaakt van *expert opinions* and de recent geplaatste adviezen van zes beroepsgroepen binnen de internationale gynaecologie, chirurgie en anesthesie (zie tabel 1). In dit artikel zullen we de resultaten hiervan bespreken en eindigen met een concept stroomdiagram ten behoeve van laparoscopische chirurgie bij een COVID-19-positieve patiënt.

Resultaten

- De eerste overweging is het effect van de positieve druk in de operatiekamer op het besmettingsrisico. Idealiter zou de operatiekamer een druknegatieve omgeving moeten zijn om virusverspreiding te voorkomen.¹² De *Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGAS)* en de *American Society of Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)* adviseren te opereren in een dergelijke druknegatieve operatiekamer.^{13,14} Dit is gebaseerd op ervaringen ten tijde van de

Tabel 1 Voorzorgsmaatregelen bij laparoscopische chirurgie

Stel electieve chirurgie uit indien mogelijk.
Overweeg elke patiënt pre-operatief te screenen middels CT-thorax en een PCR bij klachten (N.B. bij zwangeren en kinderen CT-thorax alleen op indicatie).
Reserveer specifieke operatiekamers voor COVID-19-positieve patiënten.
Maak drukneutrale of druknegatieve operatiekamers met name voor de in- en detubatie.
Gebruik adequate en strenge persoonlijke bescherming tijdens in- en detubatie en tenminste mond, gezicht en oogbescherming tijdens de operatie.
Gebruik een filter en gesloten systeem voor actieve rookafzuig.
Gebruik een filter en bij voorkeur een gesloten systeem voor CO ₂ -desufflatie.
Overweeg de operatie te bespoedigen door de meest ervaren aanwezige operateur primair te laten opereren.

Tabel 2 Overzicht van adviezen van beroepsgroepen

Beroepsgroep	OK druk	in/de-tubatie	weefsel verwijderen	chirurg. rook	desufflatie	CT-thorax	maskers	overige opmerkingen
American Association of Gynecologic Laparoscopists	nee	ja	ja	ja	ja	ja	FFP2	gebruik lage intra-abdominale druk
European Society for Gynaecological Endoscopy	nee	nee	ja	ja	ja	nee	FFP2	
Royal College of Surgeons of Edinburgh	nee	ja	nee	ja	ja	ja	FFP3	Consider laparoscopy only in selected individual cases
Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons	ja	ja	ja	ja	ja	ja	N95	
American Society of Gastrointestinal Endoscopy	ja	ja	nee	nee	nee	nee	ja	
Anesthesia Patient Safety Foundation	ja	ja	nee	nee	nee	nee	N95	

SARS-uitbraak in 2003 toen druknegatieve operatiekamers een efficiënte preventieve oplossing bleken te bieden.¹⁵

- Het tweede expositierisico is tijdens de in- en detubatie. Zucco *et al.* waarschuwt voor het risico van airogene besmetting van intensivisten en anesthesisten en biedt een tienpuntenlijst van voorzorgsmaatregelen speciaal voor deze groep zorgverleners.^{16,17}

Wax *et al.* adviseert om in- en detubatie niet plaats te laten vinden in een drukpositieve operatiekamer om besmetting naar andere operatiekamers en patiënte te voorkomen.¹⁸

Alle experts en de literatuur zijn het in elk geval eens dat de in- en detubatie het meest risico op besmetting geeft en dat in elk geval alle aanwezigen tenminste een FFP2-masker en oogbescherming moeten dragen.¹²

- De derde route is via chirurgische rook. Literatuur laat zien dat er chemicaliën, bloed, bacteriën en virus-DNA terug te vinden is in chirurgische rook.^{19,20} Dit is overeenkomstig met de bevindingen van Kwak *et al.* die heeft laten zien dat ook hepatitis-B-virusdelen terug te vinden zijn bij laparoscopie en robotchirurgie in de gebruikte rookafzuigfilters van geïnfecteerde patiënten.²¹

- De vierde mogelijke besmettingsroute is via het verwijderen van weefsel uit de buikholte. Er zijn geen studies waarin hiernaar specifiek gekeken is. Er is wel onderzoek gedaan naar spatrisico, waar bij 48,5% van de maskers van chirurgen tijdens laparoscopie zichtbare en onzichtbare bloedspatten vertonen.²²

- Het vijfde hoogrisicomoment is de desufflatie van het abdomen. Als rook virus-DNA kan bevatten, kan CO₂ dit wellicht ook. Ondanks het feit dat er geen studie naar gedaan is, adviseert de SAGES: '*While it is unknown whether coronavirus shares these properties, it has been established that other viruses can be released during laparoscopy with carbon dioxide.*'²³

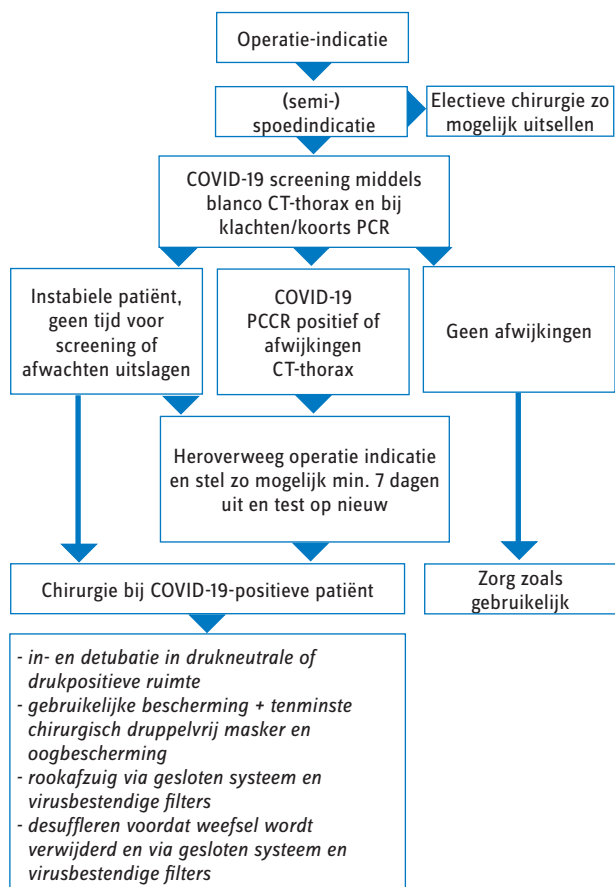
Discussie

Zijn er dan preventieve maatregelen te treffen? Een chinees handboek, *The Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment - compiled by the first affiliated Hospital, Zehang University School of Medicine* over de preventie en behandeling van COVID-19 adviseert tenminste FFP2- of N95-maskers en oogbescherming (bij voorkeur *full face masks*) voor al het personeel²⁴ tijdens elke operatie. Zij hebben aparte operatiekamers geïsoleerd ten behoeve van de in- en detubatie van COVID-19-positieve patiënten en voorzien van negatieve

druk. Rookafzuig zou je bij voorkeur in een gesloten systeem willen doen met virus-DNA-bestendige filters. Desuffleer voordat je weefsel verwijdert en vergroot desnoods de incisie om spatrisico's te verminderen. En bij voorkeur: desuffleer ook in een gesloten systeem met de juiste filters. Om de waarschijnlijkheid van COVID-19 bij een patiënte preoperatief te inventariseren, overweeg een blanco CT-thorax. Hiervan lijkt de sensitiviteit groter te zijn dan een PCR. Daarbij zijn CT-afwijkingen tot vijf dagen voorafgaande aan een positieve PCR al aan te tonen.^{25,26} Zie tabel 2 met een overzicht van de adviezen vanuit de literatuur.

Is open chirurgie een veiliger alternatief ten opzichte van laparoscopie? Ook hiervoor is er geen bewijsvoering. Chirurgische rook wordt ook bij een laparotomie gecreëerd en is misschien zelfs lastiger te controleren. Het spatrisico lijkt voor laparoscopische chirurgie vergelijkbaar als met open chirurgie (48% vs. 45%). Onze Noord-Italiaanse collega's geven om die reden juist voorkeur aan laparoscopie, omdat ze daarmee meer controle over de contaminatiegevoelige secreten houden. Naar onze mening is er geen goede reden om een laparotomie uit te voeren in plaats van een laparoscopie bij een COVID-19-positieve patiënte. Het is echter wel zo dat de indicatie voor een operatieve ingreep heroverwogen moet worden indien een patiënte COVID-19-positief is, en in het bijzonder als de CT-thorax afwijkingen laat zien. Als uitstel mogelijk is, heeft dit de voorkeur. Tevens dienen de risico's van een pre-operatieve CT afgewogen te worden tegen de a-priorikans op een COVID-19-besmetting. Zo lijkt het routinematig uitvoeren van een pre-operatieve CT-scan bij zwangeren of kinderen niet zinvol en zal dat dus op indicatie overwogen moeten worden. Wellicht is het wel te adviseren, om de operatie zo snel en efficiënt mogelijk te laten verlopen en onervaren operateurs zoals aios zo min mogelijk te laten doen.

De concept richtlijn van de multidisciplinaire werkgroep Minimaal Invasieve Chirurgie wordt binnenkort gepubliceerd. Daarin worden vergelijkbare adviezen beschreven, ondersteund door verschillende snijdende specialismen. De getrokken conclusies onderbouwen de noodzaak om het chirurgisch personeel zo goed mogelijk te beschermen, ondanks de beperkte bewijsvoering die tot heden beschikbaar is. Gezien het gebrek aan bewijsvorming is het belangrijk om logisch te blijven nadenken. Maar vooral: bescherm jezelf en al het operatiepersoneel.



Figuur 1. Stroomdiagram voor de COVID-19-positieve patiënt met een operatie-indicatie

Conclusie

Concluderend kunnen we stellen dat er erg weinig bekend is over de risico's van laparoscopische chirurgie bij een COVID-positieve patiënt. Er is matige bewijsvoering voor het gebruik maken van een drukneutrale of druknegatieve operatiekamer, voor goede bescherming tijdens in- en detubatie en dat chirurgische rook virus-DNA bevat. Of de concentratie hiervan ook besmettelijk is, is onbekend. Bewijsvoering over de risico's bij het verwijderen van weefsel en CO₂-desufflatie, is er niet.

Referenties

1. Experience. [Available from: <https://experience.arcgis.com/experience/685d0ace521648f8a5beeeee1b9125cd>].
2. Mizumoto K, Chowell G. Estimating Risk for Death from 2019 Novel Coronavirus Disease, China, January-February 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(6).
3. MSF. [Available from: <https://www.msf.org/covid-19-urgent-help-needed-across-european-borders-protect-medical-staff>].
4. CDC. [Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/caring-for-patients.html>].
5. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020.
6. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11.
7. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-207.

8. Lee PI, Hsueh PR. Emerging threats from zoonotic coronaviruses - from SARS and MERS to 2019-nCoV. *J Microb. Immunol Infect.* 2020.
9. Zhang XS, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microb. Infect.* 2020;9(1):386-9.
10. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020.
11. (APBN) APBN. *Rapid Brief White Paper 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2); Expected challenges and risks to blood safety 2020* Available: www.eurotimes.org/wp-content/uploads/2020/03/APBN-Rapid-Brief-White-paper-2019-Novel-Coronavirus-SARS-CoV-2.pdf.
12. Wong J, Goh QY, Tan Z, Lie SA, Tay YC et al. *Preparing for a COVID-19 pandemic: a review of operating room outbreak response measures in a large tertiary hospital in Singapore.* *Can J Anaesth.* 2020.
13. Committee AQAIE, Calderwood AH, Day LW, Muthusamy VR, Collins J, Hambrick RD, 3rd, et al. *ASGE guideline for infection control during GI endoscopy.* *Gastrointest Endosc.* 2018;87(5):1167-9.
14. Endoscopy ASOG. *Joint GI society message covid 19 2020* [Available from: www.asge.org/home/joint-gi-society-message-covid-19].
15. Tien HC, Chughtai T, Joglekar A, Cooper AB, Brennenman F. *Elective and emergency surgery in patients with severe acute respiratory syndrome (SARS).* *Can J Surg.* 2005;48(1):71-4.
16. Liana Zucco NL, Desire Ketchandji, Mike Aziz, Satya Krishna Ramachandran, *Anesthesia Patient Safety Foundation. Perioperative Considerations for the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) 2020* Available: www.apsf.org/news-updates/perioperative-considerations-for-the-2019-novel-coronavirus-covid-19/.
17. Liana Zucco NL, Desire Ketchandji, Mike Aziz, Satya Krishna Ramachandran. *Recommendations for Airway Management in a Patient with Suspected Coronavirus (2019-nCoV) Infection.* 2020.
18. Wax RS, Christian MD. *Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients.* *Can J Anaesth.* 2020.
19. Liu Y, Song Y, Hu X, Yan L, Zhu X. *Awareness of surgical smoke hazards and enhancement of surgical smoke prevention among the gynecologists.* *J Cancer.* 2019;10(12):2788-99.
20. Mitsuaki Morimoto HH, Koji Koinuma, Katsusuke Mori, Yoshihiko Kono, Kenichi Oshiro, Yoshiyuki Inoue, Hiroyuki Maruyama, Alan T Lefor and Naohiro Sata. *How to Evacuate Surgical Smoke While Using Laparoscopic Coagulation Shears.* *Adv Laparoscopy Adv Laparoscopy.* 2017;1:1-4.
21. Kwak HD, Kim SH, Seo YS, Song KJ. *Detecting hepatitis B virus in surgical smoke emitted during laparoscopic surgery.* *Occup Environ Med.* 2016;73(12):857-63.
22. Wines MP, Lamb A, Argyropoulos AN, Caviezel A, Gannicliffe C, Tolley D. *Blood splash injury: an underestimated risk in endourology.* *J Endourol.* 2008;22(6):1183-7.
23. Miller J. *Sages recommendations regarding surgical response to covid-19 crisis* [Available from: www.sages.org/recommendations-surgical-response-covid-19/].
24. *The first affiliated Hospital ZUSoM. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment - compiled according to clinical experience.* 2020.
25. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. *Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases.* *Radiology.* 2020:200642.
26. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. *Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection.* *Radiology.* 2020:200463.

Contact

dr. R.A.de Leeuw
r.a.deleeuw@amsterdamumc.nl

Belangenverstrengeling

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

Zorg voor zwangere vrouwen met respiratoir falen

Welke geleerde lessen helpen ons bij de COVID-19 pandemie?

dr. S.M.I. Kuppens gynaecoloog, Catharina Z'huis Eindhoven
drs A.F. Kallianidis aios gynaecologie, LUMC Leiden
dr. A.L. Rietveld aios gynaecologie, OLVG Amsterdam
dr. J. Cornette gynaecoloog, ErasmusMC Rotterdam
prof.dr.T. van den Akker gynaecoloog, LUMC Leiden
prof.dr. J. Stekelenburg gynaecoloog, MCL Leeuwarden

dr. J. Zwart gynaecoloog, Deventer Ziekenhuis Deventer
dr. B. Braams-Lisman gynaecoloog, Ter Gooi Z'huis Hilversum
dr. S. Logtenberg verloskundige, OLVG Amsterdam
drs. I.C.M. Beenackers anesthesioloog, UMCU Utrecht
dr T. Schaap gynaecoloog, UMCU Utrecht
prof.dr. K.W.M. Bloemenkamp UMCU Utrecht

COVID-19, het syndroom dat veroorzaakt wordt door het virus SARS-CoV-2, heeft de wereld in zijn greep. Het dodental stijgt rap, gezondheidszorgsystemen raken overbelast, de economie staat geparkeerd. Er bestaat nog veel onduidelijkheid omtrent de prevalentie van SARS-CoV-2 bij zwangere vrouwen en hoe vaak de infectie tot COVID-19 leidt en de mate van progressie van dergelijke klachten. Er lijkt vooralsnog geen verticale transmissie naar het kind op te treden. Eerdere studies over SARS-CoV-1 en H1N1-influenza tijdens de zwangerschap toonden een hoge incidentie van maternale complicaties (respiratoire insufficiëntie met noodzaak tot mechanische ventilatie, acuut nierfalen en diffuus intravasale stolling) en neonatale complicaties (miskraam, vroeggeboorte, foetale groeirestrictie).³⁻⁶ Het risico op maternale sterfte bij zwangere vrouwen met H1N1 pneumonie bleek zelfs viermaal hoger dan bij niet-zwangere.⁷

Rapporten uit Wuhan, China, over respectievelijk 9 en 7 zwangere vrouwen met COVID-19-pneumonie melden gunstigere maternale en neonatale uitkomsten. Klinische karakteristieken van de ziekte zouden vergelijkbaar zijn met die van niet-zwangeren, waarbij de auteurs in afwezigheid van meer data *intensive, active management* adviseerden.^{1,2} De leden van de Auditcommissie maternale sterfte en morbiditeit (AMSM) delen graag de lessen die getrokken zijn uit in het verleden gemelde casus van maternale sterfte ten gevolge van virale pneumonie in Nederland met de beroepsgroep. In dit artikel beschrijven wij twee gevallen van maternale sterfte die zich voordeden tijdens de H1N1-pandemie van 2013.

Casuïstiek

Casus A

Een 41-jarige, gravida 3, para 2 van Creools-Surinaamse afkomst, met een blanco algemene voorgeschiedenis en twee ongecompliceerde atermen partus in de obstetrische voorgeschiedenis, werd na een ongestoorde zwangerschap in de eerste lijn, opgenomen wegens tachypneu en koorts. Bij AD 27+5 werd een spoedsectio verricht op maternale indicatie wegens respiratoire insufficiëntie, onder algehele

anesthesie. Er werd een jongen geboren van 1255 gram met Apgar score 9/10, en opgenomen op de NICU. Direct post partum werd patiënte opgenomen op de IC in verband met respiratoire insufficiëntie. De PCR-diagnostiek bleek positief voor Influenza B. Vanwege verdere achteruitgang werd besloten tot het aansluiten van veno-veneuze extra corporale membraan oxygenatie (ECMO) met kort daarna een grote intracerebrale bloeding mogelijk als gevolg van de antistolling die nodig was voor ECMO. Ondanks neurochirurgische interventie ontstond er een cerebraal inklemmingsbeeld waarna patiënte kwam te overlijden.

Casus B

Patiënte was een 34-jarige vrouw, van Marokkaanse afkomst, gravida 3 para 2. Ze had een voorgeschiedenis van pyelonefritis en ferriprive anemie zonder aanwijzingen voor hemoglobinoopathie. Eerder was ze twee keer ongecompliceerd atermen bevallen. In de huidige zwangerschap, die gecontroleerd werd bij de verloskundige, was ze opgenomen geweest bij AD 23+5 wegens een pneumonie zonder bekende verwekker, behandeld met amoxicilline/clavulaanzuur. Hierna had zij langdurig last gehouden van hoesten waarvoor nog een keer een antibioticumkuur werd voorgeschreven door de eigen huisarts. Bij AD 35+4 werd ze heropgenomen. Er was algehele malaise, spierpijn over het gehele lichaam, hoesten en braken; daarnaast was patiënte benauwd en de temperatuur was 38,2°C. Bij lichamenlijk onderzoek werd een patiënte gezien met dyspnoe, een hartfrequentie van 120/min, bloeddruk 105/65 mmHg, ademhalingsfrequentie 20/min, saturatie 100% met 10L O₂. Over de longen werd beiderzijds normaal ademgeruis gehoord. In het lab werd een CRP van 47 mg/L gemeten en Hb 4,8 mmol/L, leucocyten 3,6 10⁹/L en verder normale leverenzymen, nierfunctie en lactaat. De X-thorax toonde geen afwijkingen. Patiënte werd opgenomen onder de werkdiaagnose virale bovenste luchtweginfectie en kreeg ijzersuppletie. Er werd gestart met intraveneuze amoxicilline/clavulaanzuur vanwege aanhoudende dyspnoe en koorts tot 39°C. Op de derde dag van opname knapte patiënte nog niet op, werd de X-thorax herhaald waarop nu infiltratieve afwijkingen links basaal werden gezien passend bij een pneumonie. Patiënte bleef kortademig en zuurstofbe-



hoeftig en het spoed-interventieteam (SIT) werd meermaals geconsulteerd. Een longembolie werd uitgesloten middels CT. Uit PCR-diagnostiek bleek Influenza A en gezien sterke verdenking op een bacteriële superinfectie werd de antibiotica gecontinueerd. Bij AD 36+2 werd patiënte opgenomen op de *medium care* ter respiratoire bewaking en werden corticosteroïden toegediend ter foetale longrijping. Ondanks Opti-flow 50L O₂ persisteerde tachy- en dyspnoe en krappe saturaties, waarop besloten werd tot intubatie en het verrichten van een sectio. Er werd een zoon geboren van 3300g met apgarscore 4/6/8. De sectio werd gecompliceerd door atonie waarvoor oxytocine, nalador, tranexaminezuur en calcium werden toegediend met totaal bloedverlies van 800ml. Post partum was er in eerste instantie een minimale verbetering van de respiratoire conditie en werd overgegaan tot *continuous positive airway pressure* (CPAP) ondersteuning. In de loop van de week ging de conditie van patiënte achteruit, er werd opnieuw gestart met breed spectrum-antibiotica en antimycotica en beademing in buikligging was noodzakelijk. Op de tiende dag van de IC-opname ontstond een refractaire asystolie, waarbij langdurige reanimatie en trombolysen onder werkdagdiagnose longembolie niet mochten baten. Er werd geen toestemming voor obductie gegeven.

Beschouwing

Beide casus maken duidelijk dat de klinische conditie van een zwangere vrouw met een virale pneumonie snel en onverwacht kan verslechteren. Eenzelfde les volgt uit de *UK Confidential Enquiry* van 2016 waarin de aanbeveling gegeven werd dergelijke snelle achteruitgang van zwangere

vrouwen tijdig te identificeren en daarbij gebruik te maken van systematische scoringsinstrumenten als het *Sepsis Screening and Action Tool* of de *Modified Early Obstetric Warning System* (MEOWS).^{8,9} Ook in de huidige COVID-19-pandemie valt op dat (niet-zwangere) patiënten in zeer korte tijd ernstig kunnen verslechteren. Indien sepsis bij een zwangere vrouw optreedt, zal vaak de partus spontaan op gang komen. Als dit niet gebeurt dient, bij dreigende respiratoire insufficiëntie, in een vroeg stadium overwogen te worden de zwangerschap te beëindigen, waarbij de klinische conditie van de moeder voorop staat in het klinisch handelen.

Bij tekenen van respiratoire of circulatoire insufficiëntie is vroegtijdig overleg met een intensivist essentieel. Jonge zwangere vrouwen beschikken immers in het algemeen over een grote compensatiecapaciteit waardoor de ware ernst lang gemaskeerd wordt.

Intensieve zorg voor zwangere vrouwen en kraamvrouwen dient zoveel mogelijk te voldoen aan optimale standaarden voor intensieve zorg, waarbij met enkele aanpassingen ook mechanische ventilatie in buikligging en foetale bewaking mogelijk zijn. Bijzondere aandacht voor de fysiologie van de zwangere vrouw en placentaire gasuitwisseling zijn hierbij belangrijk.^{5,10-13} Ook ECMO is mogelijk, maar gaat gepaard met een verhoogd risico op maternale en foetale bloedingscomplicaties zoals in casus A.^{4,5,7}

Tijdens opname op IC dient dagelijks multidisciplinair overleg plaats te vinden. Tenslotte is het van belang te vermelden dat in het Verenigd Koninkrijk, sinds 2014, aan alle zwangere vrouwen een H1N1-vaccinatie geadviseerd wordt

op basis van beschikbare data uit de *Confidential Enquiry into maternal deaths*. De daling van indirecte maternale sterfte ten gevolge van pneumonie die gezien werd in 2017, is mogelijk ten dele toe te schrijven aan dit verscherpte vaccinatie-advies.¹⁴ In Nederland is een dergelijk advies nooit overgenomen. Het valt te hopen dat ook voor SARS-CoV-2 een vaccinatie snel beschikbaar komt.

Conclusie

Virale pneumonie door SARS-CoV-1 en H1N1 kan bij een zwangere vrouw fulminant verlopen. Of dit ook het geval is voor SARS-CoV-2 weten wij nog niet. Waar het gaat om besmettelijkheid en risicogroepen lijkt SARS-CoV-2 zich anders te gedragen. Om het gedrag van SARS-CoV-2 in de zwangerschap te begrijpen is het van groot belang om SARS-CoV-2-positieve zwangeren te registreren in de landelijke registratie NethOSS, die de informatie doorlinkt naar de internationale INOSS-registratie. Het is belangrijk om zwangere vrouwen met een verdenking op virale pneumonie adequaat te monitoren door middel van een goede screenings-tool als de MEOWS. Indien de maternale situatie verslechtert en de noodzaak tot mechanische ventilatie dreigt, dient in nauw overleg met intensivisten en neonatologen overwogen te worden of beëindigen van de zwangerschap aangewezen is voor moeder en/of kind, ongeacht de zwangerschapsduur. De conditie en optimale behandeling van de moeder zijn hierbij leidend.

Referenties

1. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al., *Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records*. Lancet 2020; 395(10226):809-15.
2. Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, et al., *Clinical features and*

obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 infection in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. Lancet Infect Dis.2020.

3. Qiao J, *What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women?* Lancet 2020; 395(10226):760-2.
4. Robertson LC, Allen SH, Konamme SP, Chestnut J & Wilson P, *The successful use of extracorporeal membrane oxygenation in the management of a pregnant woman with severe H1N1 2009 influenza complicated by pneumonitis and adult respiratory distress syndrome*. Int J Obstet Anesth 2010;19(4):443-7.
5. Grasselli G, Bombino M, Patroniti N, Giuffrida A, Marcolin R et al., *Use of extracorporeal respiratory support during pregnancy: a case report and literature review*. ASAIO J 2012;58(3):281-4.
6. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS & Jamieson DJ, *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know*. Am J Obstet Gynecol 2020, doi:https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02017
7. Ang LT, Gandhi K & Qin YH, *Respiratory failure in pregnant women infected by Swine-Origin influenza A (H1N1)*. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2010;50(3):294-6.
8. MBRACE-UK, *Mothers and Babies: Reducing Risk through Audits and Confidential Enquiries across the UK. Saving Lives Improving Mothers' Care 2016*: 5.
9. Kuppens SMI, Schutte JM, van den Akker TH, Engel NMAA, de Groot CJM, et al., *MEOWS een hulpmiddel om maternale sterfte te voorkomen*. NTOG, 2014;127:284-286.
10. Samanta S, Wig J & Baronia AK, *How safe is the prone position in acute respiratory distress syndrome at late pregnancy?* Am J Emerg Med 2014;32(6):687 e1-3.
11. Ray BR & Trikha A, *Prone position ventilation in pregnancy: Concerns and evidence*. J Obstet Anaesth Crit Care 2018;8:7-9.
12. Lapinsky SE, *Management of acute respiratory failure in pregnancy*. Semin Respir Crit Care Med 2017;38:201-207.
13. Guntupalli KK, Karnad DR, Bandi V, Hall N & Belfort M. *Critical Illness in Pregnancy: Part II: Common Medical Conditions Complicating Pregnancy and Puerperium*. Chest. 2015 Nov;148(5):1333-1345.
14. MBRACE-UK, *Mothers and Babies: Reducing Risk through Audits and Confidential Enquiries across the UK. Saving Lives Improving Mothers' Care 2017*: 62.

Samenvatting

De auditcommissie maternale sterfte en morbiditeit (AMSM) beschrijft twee casus uit het verleden waarin virale pneumonie bij een zwangere uiteindelijk leidde tot maternale sterfte. COVID-19-pneumonie verloopt bij zwangeren mogelijk over het algemeen milder dan in de beschreven casus, maar er zijn nog heel weinig data. Daarom is waakzaamheid geboden bij zwangeren met virale pneumonie. Bij verslechterend beeld en sepsis zal vaak de zwangerschap beëindigd moeten worden, bij respiratoire of circulatoire insufficiëntie is vroegtijdig overleg met een intensivist aangewezen en mechanische ventilatie in buikligging is met aanpassingen mogelijk.

Trefwoorden

Zwangerschap, H1N1, SARS, COVID-19, maternale sterfte

Summary

The Dutch committee on Maternal Mortality and Morbidity reports two recent cases in which viral pneumonia during pregnancy eventually led to maternal mortality. The course

of COVID-19 pneumonia might generally be milder than in the presented cases, but little evidence is available at the moment. Therefore, vigilance is warranted in pregnant women with signs and symptoms of COVID-19 pneumonia. In case of deterioration and sepsis, pregnancy will often have to be terminated. In case of respiratory or circulatory insufficiency, early involvement of an intensive care specialist is needed and mechanical ventilation in prone position is possible with a few adaptations.

Keywords

Pregnancy, H1N1, SARS, COVID-19, maternal mortality

Contact

prof. dr. K.W.M. Bloemenkamp
k.w.m.bloemenkamp@umcutrecht.nl

Verklaring belangenverstremgeling

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

De zwangere vrouw met (verdenking op) COVID-19 en respiratoire problematiek

COVID-19 handvatten voor obstetrici

Hoewel het er vooralsnog alle schijn van heeft dat zwangere vrouwen met COVID-19 geen verhoogd risico lopen op respiratoire decompensatie in vergelijking met andere vrouwen in dezelfde leeftijdscategorie, is de kans dat wij meer respiratoir insufficiënte patiënten gaan behandelen reëel. Bij eventuele noodzaak tot IC opname van een zwangere vrouw is goede samenwerking tussen intensivisten, obstetrici en kinderartsen essentieel. Handvatten voor obstetrici wanneer aan de bel te trekken en voor intensivisten waarop te letten bij beademing van zwangere vrouwen kunnen hierbij helpen. Dit document kwam tot stand door samenwerking tussen de auditcommissie maternale sterfte en morbiditeit (AMSM), intensivisten en enkele obstetrici uit Nederlandse tertiaire centra. Het kan als leidraad dienen, maar laat ruimte voor lokale invulling.

Uitgangspunt: moeder gaat voor neonaat

Feiten

Fysiologie zwangere vrouw⁶

- Ongeveer 70% ervaart 'dyspnoe' tijdens normale zwangerschap;
- Hoogstand diafragma: hierdoor verminderde residuale capaciteit (-20% à terme);
- Verminderde compliance thorax;
- Toename teugvolume (+40% à terme);
- Bloedgas: verhoogde alveolaire ventilatie, dus Pa CO₂ lager (27-32 mm Hg, 3,6-4,3kPa) en alkalotisch (pH 7,40-7,45);
- Uteriene vasoconstrictie en placentaire hypoperfusie als Pa CO₂ <30 mmHg (4kPa).

Fysiologie foetus

- Foetale oxygenatie gecompromiteerd als Sa O₂ <94% of Pa O₂ < 70 mm Hg (9,3 kPa);
- Foetus lijkt tijdelijke milde maternale hypercapnie (tot max Pa CO₂ 60 mm Hg (8,0 kPa)) redelijk goed te verdragen (indien geen maternale acidemie).

Aanbevelingen

Scoor regelmatig vitale parameters via lokaal screeningstool (bijv. MEOWS)⁵

Bij alle opgenomen (verdachte) COVID-19 zwangere vrouwen / kraamvrouwen:

- neem hierbij gepaste actie voor verder onderzoek en diagnostiek;
- hoewel respiratoire decompensatie (ARDS) op de voorgrond staat bij COVID-19, blijft differentiaaldiagnostiek en aandacht voor andere orgaansystemen essentieel (longembolie, longoedeem, peripartum cardiomyopathie, cardiale decompensatie door bijv. myocarditis bij COVID-19 e.a.

Structurele assessment zwangere vrouw met respiratoire problematiek

www.medsim.nl/covid-19-voorlichtings-en-instructiefilmje-voor-zorgprofessionals/

Overleg laagdrempelig met intensivist en overweeg overname naar IC voor ventilatie bij tekenen van respiratoire uitputting²

- Sa O₂ <94% met 15L O₂ over non-rebreather mask en/of
- Ademfrequentie > 20/minuut en/of
- Pa O₂ < 70 mm Hg (9.3kPa) of Pa CO₂ < 30 of >45 mm Hg (< 4,0kPa > 6,0kPa) of pH <7,30 bij arterieel bloedgas.

Zwangere vrouw op IC, opname

- Dagelijks MDO intensivist met gynaecoloog;
- Informeer neonatoloog/kinderarts bij opname;
- Betrek partner erbij;
- Tromboseprofylaxe.

Zwangere vrouw op IC, beademing^{2,7-10}

- Instellingen beademing: primair taak van intensivist volgens lokaal protocol. Waarden kunnen per centrum verschillen;
- Streefwaarden bij intra-uteriene foetus:
 - pH > 7,25;
 - Pa CO₂ range 30-60 mm Hg (4-8 kPa) (liefst rond 45-55 mm Hg (6,0-7,3 kPa));
 - Pa O₂ >70 mm Hg (9,3kPa);
 - Sa O₂ > 94%;
 - Fi O₂ zo snel als mogelijk afbouwen naar minder toxische dosis (<0,6).

Voorbeeld ARDS-COVID-19^{11,12}

- Overweeg buikligging.^{13,14}
 - Mogelijk bij zwangere vrouw en post-sectio.
 - Eerste sessie 16-24 uur in buikligging, daarna over op 8 uur rugligging en 16 uur buikligging.

Voordelen

- Verbeterde oxygenatie (atelectase, V/P-verhouding, compliantie);
- Verminderde compressie van uterus op grote bloedvaten;
- Let op druknecrose: CAVE faciaal oedeem (huid is dunner bij zwangere vrouwen en dus gevoeliger);
- Buikbeademing bij P/F ratio <150 of o.b.v. EIT- meting;
- Bij rugligging en zwangerschap >20weken aandacht voor Left Lateral Tilt;
- PEEP instellingen volgens PEEP-tabel 2;
- Driving pressure onder 12-15cm H₂O;
- Teugvolume van 5-7ml/kg ideaal lichaamsgewicht;
- Recruitment manoeuvres beperken en idealiter gemonitord uitvoeren (EIT, PV-tool of eventueel echografie);
- Borg afdoende ademminuutvolume met voldoende uitademingstijd;
- Accepteer hypercapnie indien long-protectieve beademing niet meer mogelijk is (pH>7,20);
- Streef naar neutrale vochtbalans;
- ECMO ter overweging;^{15,16,17}
 - Beschikbaarheid nu mede afhankelijk van beschikbare IC-capaciteit;
 - Mogelijk met foetus in utero;
 - Voorkeur veno-veneus;
 - Herstart heparinisatie 4-12 uur post sectio / postpartum, Cave bloedingscomplicatie.

Zwangere vrouw op IC: tijdstip partus? ^{1, 18}

- Beademing lijkt vaak langdurig nodig en prognose onzeker;
- CTG-monitoring is vaak moeilijker door sedativa (midazolam / lorazepam) en positie zwangere vrouw;
- Zwangerschapsfysiologie kan beademing bemoeilijken;
- Overweeg, in nauw overleg met intensivisten en neonatologen, bij indicatie tot intubatie daarom laagdrempelig vanaf 27 weken de zwangerschap te termineren op maternale indicatie (meestal door primaire sectio). Individualiseer tussen 24-27 weken, maar overweeg ook bij vroegere termijnen terminatie op maternaleindicatie. De conditie en optimale behandeling van de moeder zijn hierbij leidend.
- Overweeg corticosteroiden ter foetale longrijping, maar steeds in overleg met intensivist ¹²

Hogere PEEP/ Lagere FiO₂ (tabel webinar²)

Fi O ₂	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5-0,8	0,8	0,9	1,0	1,0
PEEP	5	8	10	12	14	14	16	16	18	20	22	22	22	24

Buikligging:
let op
steunpunten¹³



Referenties

1. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, Perinatologische zorg in tijden van COVID-19. www.nvog.nl/actueel/perinatologische-zorg-in-tijden-van-covid-19/
2. Nederlandse Vereniging voor Intensive Care, COVID-19. <https://nvl.nl/covid-19>
3. Qiao J. *What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women?* Lancet. 2020;395(10226):760-2.
4. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS & Jamieson DJ, *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know.* Am J Obstet Gynecol. 2020, doi:<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02017>
5. Kuppens SMI, Schutte JM, van den Akker TH, Engel NMAA, de Groot CJM *et al*, *MEOVS een hulpmiddel om maternale sterfte te voorkomen.* NTOG 2014; 127 (juni 2014):284-6.
6. Up to Date. *Maternal adaptations to pregnancy: Physiologic respiratory changes and dyspnea*
7. Fundamental Critical Care Support, page 289.
8. Lapinsky SE, *Management of acute respiratory failure in pregnancy.* Semin Respir Crit Care Med 2017;38:201-207.
9. Guntupalli KK, Karnad DR, Bandi V, Hall N & Belfort M. *Critical Illness in Pregnancy: Part II: Common Medical Conditions Complicating Pregnancy and Puerperium.* Chest. 2015 Nov;148(5):1333-1345.
10. Bhatia PK, Biyani G, Mohammed S, Sethi P & Bihani P, *Acute respiratory failure and mechanical ventilation in pregnant patient: A narrative review of literature.* J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2016 Oct-Dec;32(4):431-439.
11. Duarte AG, *ARDS in pregnancy.* Clin Obst Gynec. 2014;57(4):862-70.
12. Bhatia PK, Biyani G, Mohammed S, Sethi P & Bihani P, *Acute respiratory failure and mechanical ventilation in pregnant patient: A narrative review of literature.* J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2016;32(4):431-9.
13. Samanta S, Wig J & Baronia AK, *How safe is the prone position in acute respiratory distress syndrome at late pregnancy?* Am J Emerg Med. 2014;32(6):687 e1-3.
14. Ray BR & Trikha A, *Prone position ventilation in pregnancy: Concerns and evidence.* J Obstet Anaesth Crit Care 2018;8:7-9.
15. Robertson LC, Allen SH, Konamme SP, Chestnut J & Wilson P. *The successful use of extra-corporeal membrane oxygenation in the management of a pregnant woman with severe H1N1 2009 influenza complicated by pneumonitis and adult respiratory distress syndrome.* Int J Obstet Anesth. 2010;19(4):443-7.
16. Liu C, Sun W, Wang C, Liu F & Zhou M. *Delivery during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support of pregnant woman with severe respiratory distress syndrome caused by influenza: a case report and review of the literature.* J Matern Fetal Neonatal Med. 2019;32(15):2570-4.
17. Grasselli G, Bombino M, Patroniti N, Giffrida A, Marcolin R *et al*, *Use of extracorporeal respiratory support during pregnancy: a case report and literature review.* ASAIO J. 2012;58(3):281-4.
18. Ang LT, Gandhi K & Qin YH, *Respiratory failure in pregnant women infected by Swine-Origin influenza A (H1N1).* Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2010;50(3):294-6.

Auteurs

dr. J. Cornette gynaecoloog, Erasmus MC, Rotterdam
dr. S.M.I. Kuppens gynaecoloog
dr. J.C. Kortekaas aios gynaecologie
beide Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
prof. dr. K.W.M. Bloemenkamp, gynaecoloog, UMCU, Utrecht

Namens:

dr. M. W. Groot
dr. D. Dos Reis Miranda
dr. C.D. van der Marel
allen anesthesioloog-intensivist, Erasmus MC, Rotterdam
dr. T.J.J. Koning, anesthesioloog-intensivist,
dr. M. Westerhuis, gynaecoloog,
beide Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
prof. dr. T. van den Akker, gynaecoloog, LUMC, Leiden
drs. A.F. Kallianidis, aios gynaecologie, LUMC, Leiden
dr. A.L. Rietveld, aios gynaecologie, OLVG, Amsterdam
prof. dr. J. Stekelenburg, gynaecoloog, MCL, Leeuwarden
dr. J.J. Zwart, gynaecoloog, Deventer Ziekenhuis, Deventer
dr. B. Braams-Lisman gynaecoloog, Ter Gooi ZH Hilversum
dr. S. Logtenberg verloskundige, OLVG, Amsterdam
dr. I.C.M. Beenackers anesthesioloog, UMCU, Utrecht
dr. T. Schaap gynaecoloog, UMCU, Utrecht
prof. dr. S.G. Oei gynaecoloog
dr. S. Goossens gynaecoloog
beide Maxima medisch centrum, Veldhoven
dr. S.J. Gordijn gynaecoloog, UMCG, Groningen
dr. R.C. Painter gynaecoloog
dr. J.W. Ganzevoort, gynaecoloog
beide Amsterdam UMC, Amsterdam
dr. M. Sueters, gynaecoloog, LUMC, Leiden
dr. S. Schoenmakers, gynaecoloog
dr. J. J. Duvekot, gynaecoloog
drs. A.L.M.J. van Dortmont, anesthesioloog
allen Erasmus MC, Rotterdam
dr. A.C.C. Evers, gynaecoloog, UMCU, Utrecht
dr. J. van Drongelen, gynaecoloog
dr. O.W.H. van der Heijden, gynaecoloog
beide Radboudumc, Nijmegen
dr. S.W.A. Nij Bijvank, gynaecoloog
dr. J. M. Schutte, gynaecoloog
beide Isala, Zwolle
dr. A. van Teeffelen, gynaecoloog, Maastricht UMC

Contact

dr. J. Cornette
j.cornette@erasmusmc.nl

Verklaring belangenverstremgeling

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



Editor's choice

prof.dr. C.B. Lambalk *editor-in-chief Human Reproduction*

De wereld wordt geconfronteerd met een ongekend gezondheidsprobleem dat wordt veroorzaakt door de zich snel verspreidende COVID-19-pandemie. Op het moment van schrijven zijn er wereldwijd meer dan 700.000 gevallen en iets meer dan 35.000 doden. Het cijfer zal natuurlijk aanzienlijk zijn gestegen tegen de tijd dat u dit leest.

Deze pandemie zal iedereen en elke organisatie treffen. Niet alleen vanwege het risico op infectie en de complicaties ervan, maar ook vanwege de buitengewone maatregelen die moeten worden genomen om snelle verspreiding te voorkomen. En natuurlijk blijven het gebied van de reproductieve geneeskunde, haar patiënten, haar werknemers en haar instellingen niet gespaard.

Voor de meeste mensen wordt vruchtbaarheid als een essentieel onderdeel van het leven beschouwd. Onvruchtbaarheid, het niet kunnen voortplanten, wordt gezien als een grote handicap; voor velen een van de meest negatief ervaren gezondheidsproblemen. Maar het is niet levensbedreigend, terwijl infectie met het COVID-19-virus dat wel is.

Daarom mag er geen discussie zijn over de vraag of we door moeten gaan met vruchtbaarheidsbehandelingen die meestal electief zijn. De keuze tussen voortzetting van een vruchtbaarheidsbehandeling of preventie van besmetting met COVID-19 is volledig in het voordeel van de laatste.

Dit is duidelijk aangegeven in de noodrichtlijnen en verklaringen van de ESHRE en ASRM en geven details over hoe om te gaan met vruchtbaarheidsbehandeling tijdens de COVID-19-pandemie. De richtlijnen worden voortdurend bijgewerkt op hun websites en moeten samen met de nationale richtlijnen en standpunten worden geraadpleegd (NVOG).

De huidige uitbraak heeft veel fundamentele en klinisch-wetenschappelijke kwesties en praktische zaken die het hele gebied van de reproductieve geneeskunde betreffen naar voren gebracht en zal dat blijven doen. Dit omvat zaken die uiterst urgent zijn, zoals welke onmiddellijke maatregelen moeten worden genomen en uitgebreid uiteengezet en openbaar gemaakt door de bovengenoemde organisaties. Maar er komt nog veel meer.

Enkele voorbeelden

Wat zijn de gevolgen voor een zwangerschap, niet alleen met betrekking tot de directe gezondheid van moeder en kind, maar ook op lange termijn? Hoewel de luchtwegen het belangrijkste doelwit van het virus zijn, kunnen andere organen betrokken raken met minder levensbedreigende gevolgen, maar misschien met negatieve effecten in de toe-

komst, zoals mogelijk het voortplantingssysteem. Alhoewel, MERS en SARS deze effecten niet hebben getoond.

De huidige uitbraak kan maanden duren en onze samenleving drastisch veranderen: de organisatie van de wereldwijde handel, reizen over lange afstand zal in twijfel worden getrokken, ook het principe van grote internationale conferenties. Dit alles kan ook een herevaluatie van de houding ten opzichte van gezinsplanning in het algemeen, reproductieve geneeskunde in het bijzonder, omvatten. Wat is het sociaaleconomische effect voor reproductie, zowel wat betreft natuurlijk gedrag als in het geval van gezondheidszorg rond vruchtbaarheid? Eerdere catastrofale gebeurtenissen in het verleden hebben bijgedragen aan het verbeteren van de familiebanden en het belang van het krijgen van kinderen. Wordt de plaats van geassisteerde reproductie verlaagd of geüpgradet?

Hoe zit het met de psychologische impact van reproductieve behandeling en hoe zal de huidige periode van stress en onzekerheid de gezondheid van de foetus bij zwangere vrouwen beïnvloeden? Wanneer vinden koppels de weg terug naar vragen zoals gezinsplanning en het krijgen van kinderen? Deze voorbeelden geven alleen maar aan dat we output mogen verwachten van veel onderzoeksactiviteiten die al zijn uitgevoerd of binnenkort zullen plaatsvinden. Hoewel het zeer belangrijk is om onderzoeken met betrekking tot COVID-19 uit te voeren en te publiceren met een grote urgentie, is het even belangrijk om onze hoogste wetenschappelijke normen te handhaven bij het uitvoeren, rapporteren en communiceren van deze onderzoeken.

www.wired.com/story/the-science-of-this-pandemic-is-moving-at-dangerous-speeds/

Noot

Bovenstaande is voor een belangrijk deel afkomstig uit een redactioneel commentaar van de hoofdredactie van Human Reproduction.

Contact

prof.dr. C.B. Lambalk
cb.lambalk@amsterdamumc.nl

Belangenverstremming

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

COVID-19: kan het erger?

M. Windsma MSc *aios IGT Medisch Centrum Leeuwarden*

prof. dr. J. Stekelenburg *gynaecoloog MC Leeuwarden; opleider AIGT, hoogleraar Internationale aspecten van reproductieve gezondheid, i.h.b. veilig moederschap UMC Groningen*

Het recht op gezondheid (szorg) is eigenlijk niet een echt recht. Het staat voor het recht op de hoogst haalbare standaard van zorg. In ons land worden we nu geconfronteerd met een situatie waarin standaarden verschuiven en dat maakt ons onzeker. Wie kunnen er nog op de IC worden opgenomen? Hoe lang kan een lisexcisie voor PAP3a2 uitgesteld worden, of een TLH voor endometriumcarcinoom? Welke controles van een zwangere kunnen we overslaan of telefonisch doen? Hoe gaan we om met de enorme afname van consulten voor 'minder leven voelen'? Dat de hoogst haalbare standaard van zorg verschilt per land is bekend. Voor de meeste mensen is dit niet iets waar ze met grote regelmaat van wakker liggen.

COVID-19 raast de wereld over. Er is geen land op aarde meer dat geen directe of indirecte gevolgen ondervindt van deze pandemie. Tot op heden zijn de meest welvarende landen het hardst getroffen. Nu zijn ook de armste landen aan de beurt. De kwetsbaarheid in de armste landen is enorm. Gezondheidszorgsystemen functioneren slecht, de hygiënecriteria zijn laag, soms is er tekort aan water en mensen leven in grote groepen dicht op elkaar (denk aan overvolle markten en sloppenwijken). Veel van deze landen kennen geen of nauwelijks *intensive care* capaciteit. Beademingsmachines zijn vrijwel nergens te vinden. Als corona in haar volle omvang toeslaat in deze gebieden, is de ellende niet te overzien. Ziekenhuizen hebben niet de mogelijkheid om grote groepen patiënten op te vangen. Isolatiekamers

zijn er niet en patiënten liggen dicht op elkaar. Beschermende kleding is zelden voorhanden. Gezondheidswerkers zijn er al te weinig, laat staan als ze ziek worden. Hierdoor komt de normale zorg in het ziekenhuis onder druk te staan. De kwaliteit van obstetrische zorg is in deze landen vaak zorgwekkend. Tijdens de ebolacrisis in West-Afrika namen maternale en neonatale sterfte enorm toe. Het is voor artsen en beleidsmakers een grote uitdaging zich hierop voor te bereiden. Veel lage-inkomenslanden hebben geen tot weinig testkits. Een ziekenhuis of stad afsluiten voor de buitenwereld kan voorkomen dat het virus zich verspreid, maar heeft grote gevolgen voor de normale zorg. Kies je als dokter voor de patiënten van een dreigende epidemie, of bescherm je de andere patiënten? Het is een duivels dilemma.

In Nederland komen ook mooie dingen voort uit deze crisis. Mensen helpen elkaar, we blijken ineens heel snel, heel veel dingen te kunnen regelen in onze ziekenhuizen, tropenartsen springen bij in Brabantse ziekenhuizen en ineens wordt gezien en erkend wat de toegevoegde waarde van de tropenarts voor de Nederlandse gezondheidszorg is. Nu nog afwachten wat voor moois er uit deze crisis voort zal komen voor de lage inkomens landen!

Contact

prof. dr. J. Stekelenburg jelle.stekelenburg@online.nl

Belangenverstrengeling

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



Foto Jules Schagen van Leeuwen, Berekum, Ghana

Self isolation: stilte voor de storm

dr. S. Sivapalaratnam *Haematology Senior Registrar Royal London en Barts Trust*

Twee weken geleden, werd ik gevraagd een kort stuk te schrijven over COVID-19 in Londen. Toen ik benaderd werd, zat ik in de zelfisolatie omdat mijn zontje van anderhalf koorts had en aan het hoesten was. Initieel hoefde niet de hele familie in de isolatie maar na dag vier werden de regels aangescherpt en moesten we als huishouden in zelfisolatie voor veertien dagen. Dat waren veertien dagen of 'staycation' zoals ze dat hier zouden zeggen. Terwijl ik op instagram zag hoe hippe twintigers als yogaënd, HIT-tend de dagen door kwamen, was ons huishouden een soort van huishouden van Jan Steen. Ik had het consulten sein voor de kinderhematologie, en mijn vrouw teleconferences voor haar werk. Het waren zware dagen maar ook mooie tijd met de familie, god zij dank met Netflix. De stilte voor de storm.

Nu ik weer terug ben in het ziekenhuis lijkt het wel alsof we ons aan het opstellen zijn voor een oorlog. We hebben *dirty* afdelingen vol met COVID-19 besmette patiënten. We hebben nog maar weinig *clean* afdelingen. Noodroosters zijn gemaakt met nieuwe *firms*. Wij allen gaan deel uitmaken van een *firm*, bestaande uit een medisch specialist, een fellow, een jongerejaars en een ouderejaars zaalassistent. Deze *firms* zijn je nieuwe familie werd al gezegd. Het rooster bestaat uit drie dagen van 08:00 tot 20:00 uur, drie dagen rust en dan drie nachten 'in huis'. Bovendien wisselt een groot deel van ons van ziekenhuis. Morgen moet ik me melden om 08:00 bij mijn nieuwe familie op een onbekende plek. Het zal wennen zijn, maar wat moet, dat moet. We hebben al bericht gekregen van de GMC (BIG) dat we buiten onze *comfort zones* zullen werken, en dat ze daar rekening mee zullen houden. Dat zou me gerust moeten stellen denk ik.

Vol spanning kijk ik uit naar de nieuwe roosters en verwachtingen. Het voelt bijna alsof ik morgen de eerste dag als dokter aan de slag ga. Enge gedachten gaan door mijn hoofd, hoe zat het ook alweer met de hyponatriëmie, wat doe ik met paracetamol intoxicaties... oh, help! Maar dan denk ik weer 'ach ja, na jaren van hemato-oncologie moet ik wel een patiënt kunnen stabiliseren'. Ik denk terug aan mijn eerste dienst in Tergooi. Ik weet nog steeds dat ik vol spanning stond te wachten op een bewusteloze patiënt. De hoofdverpleegkundige fluisterde in mijn oor 'we mogen je, we gaan je helpen en we zijn een team'. Ik hou vast aan die gedachte, *all for one and one for all*. Is het dan toch een soort van oorlog?

Ook maak ik me zorgen over mijn gezin. Uiteraard is er nu nog genoeg beschermende kleding en maskers. Maar wat te

doen als die op raken? Geeft herhaalde blootstelling meer risico? Breng ik mijn gezin in gevaar door het werk wat ik doe? Het houdt me wakker, maar wil ook niet dat mijn kids of vrouw zich teveel zorgen maken over pappa, dus blokkeer ik die gedachten als ik thuis kom. *Business as usual*. Bad, bed, boekje en hapje eten.

Nu je tot zover hebt gelezen, vraag je je misschien af, is het in Londen anders dan in Amsterdam?

De burgerlijke ongehoorzaamheid niet, de stress van jonge mensen om fit te blijven niet, het klappen voor de zorg niet, het hamsteren niet, de zorg van de dokters niet.

Wat wel 'anders' is, is dat hier onder een *tory* regering jaren achtereen de *National Health Service* is uitgekleeft. Vóór de COVID-19-pandemie liep iedereen al op zijn tandvlees, nu wordt dat alleen maar erger.

Is het allemaal alleen maar kommer en kwel? Nee, COVID-19 is niet alleen maar slecht. De maatschappij waardeert gezondheidswerkers weer. We mogen tegen gereduceerd tarief met de taxi, we hebben eigen winkelluren in de supermarkt, er wordt voor ons gejuicht, en we krijgen gratis eten en drinken in en buiten het ziekenhuis. Ook vinden er ontwikkelingen plaats in een geaccelereerde modus. We kunnen eindelijk van thuiswerken, telefoonpoli's worden opgezet en alle protocollen worden geüpdate in een rap tempo, de muren tussen de verschillende specialiteiten vervallen. In de stilte voor de storm roep ik hard van binnen 'COVID-19 kom maar op!'



Contact

dr. S. Sivapalaratnam
ssivapalaratnam@gmail.com

Belangenverstremgeling

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



COVID-crisis leidt tot academische droogte

dr. Laura van Loendersloot *redacteur NTOG, deelredactie Voortplantingsgeneeskunde*

De huidige COVID-19 crisis heeft niet alleen grote impact op onze dagelijks zorg en de prioriteitstelling van zorg, maar ook op lopend wetenschappelijk onderzoek. Gedurende deze crisis zal het merendeel van de electieve zorg tot nader order worden afgeschaald en er zullen geen nieuwe behandelingen meer worden gestart. Dit heeft uiteraard ook directe gevolgen voor de lopende studies in Nederland met name voor de (uro-)gynaecologie, voortplantingsgeneeskunde en oncologie. Een groot aantal studies zal de komende periode niet kunnen includeren, derhalve moet men rekening houden met vertraging van de benodigde inclusies.

Voor de obstetrische studies is, na een uitgebreide risico-analyse conform de CCMO-richtlijn, besloten dat de zorgevaluaties wel kunnen doorgaan ondanks de COVID-19-crisis. Er zullen wel (beperkte) wijzigingen worden doorgevoerd, denk bijvoorbeeld aan de afspraken rondom counseling, die kan bijvoorbeeld telefonisch plaatsvinden in plaats van *face-to-face*. Er is uiteraard alle begrip voor als includeren lastiger of niet mogelijk is door het inzetten van zorgpersoneel en researchmedewerkers op plekken waar dat nu van kritiek belang is, of als de lokale omstandigheden geen ruimte laten voor geven van uitleg over lopende zorgevaluaties.

Lopende en tijdelijk gestopte studies

Hieronder een treft u een lijst van lopende studies en tijdelijk gestopte studies tijdens de COVID-19 crisis.

Lopende studies

TANGO-DM, SugarDip, PreRisk, PC-Studie, Quadruple P, Apostel 8, Drigitat, High-Low en ALIFE 2 studies.

Tijdelijk gestopte studies

MIRA-2

In deze studie wordt onderzocht of de tevredenheid van vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies groter is na endometriumablatie met daarbij in dezelfde procedure plaatsing van een Mirenaspiraal. De planning was om 24-3-2020 van start te gaan. Dit wordt nu uitgesteld tot later dit jaar.

MYOMEX

In deze studie wordt onderzocht of langdurig (15 tot 18 maanden) gebruik van Ulipristal even effectief is als de chirurgische behandelingen van myomen. Tegelijkertijd met de COVID-crisis kwam de tijdelijke maatregel vanuit de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (de onderzoekscommissie van de European Medicines Agency's (EMA)) dat Ulipristal niet meer mag worden voorgeschreven aan reguliere

patiënten in verband met een nieuwe casus van leverfalen en noodzaak tot levertransplantatie. In deze casus lijkt het verband met Ulipristalgebruik sterker dan bij voorgaande casuïstiek. Een definitief besluit door de PRAC volgt nog, dit zal naar verwachting over ongeveer 4-6 maanden zijn.

SOMA

In deze studie wordt onderzocht of bij vrouwen met pijnklachten op basis van een endometrium chirurgische behandeling resulteert in een betere pijnreductie en verbetering van de kwaliteit van leven, in vergelijking met medicamenteuze behandeling. Inclusies zullen nagenoeg stilliggen. De randomisatie of inclusie voor het cohort kan hervat worden zodra electieve chirurgie weer mogelijk is.

COPIE

In deze studie wordt onderzocht of voorbehandeling met GnRH-agonist versus OAC voorafgaande aan IVF/ICSI bij (graad 3-4) endometriosepatiënten leidt tot vergelijkbare zwangerschapscijfers. Inclusies zullen worden hervat zodra de IVF-behandelingen weer mogelijk zijn.

EVA

In deze studie wordt naar de effectiviteit en kosten gekeken van vaginale oestrogeencrème na prolapschirurgie. De randomisatie kan hervat worden zodra electieve chirurgie weer mogelijk is.

SAM

In deze studie wordt onderzocht of sacrospinale fixatie non-inferieur is qua effectiviteit en kosten versus gemodificeerde manchesteroperatie. De *follow-up* POP-Q is stopgezet tot nader order. Zodra het weer mogelijk is, worden patiënten uitgenodigd voor *follow-up* onderzoek. Patiënten zullen wel de vragenlijst zoals gepland blijven ontvangen.

PEOPLE

In deze studie wordt onderzocht of de behandeling van een prolaps middels pessarium non-inferieur is aan prolapschirurgie. De *follow-up* POP-Q is tot nader order stopgezet.

Contact

dr. Laura van Loendersloot

l.l.vanloendersloot@amsterdamumc.nl

Belangenverstrengeling

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

Redactie namens het bestuur van de Werkgroep Kinder- en Adolescentengynaecologie

drs. J.J.M.L Dekker gynaecoloog, gastredacteur themakatern

drs. M.Z. Dorman gynaecoloog

dr. W. van Dorp aios verloskunde en gynaecologie

dr. J.C. van der Heyden kinderarts-kinderendocrinoloog

dr. C.H. Lenselink gynaecoloog

drs. B. Morrel gynaecoloog

drs. E.J. Roos gynaecoloog

drs. C. M. Salvatore gynaecoloog, seksuoloog NVVS

dr. E.J. Schroor kinderarts

Redactie namens NTOG

dr. Annemijn Aarts

dr. Selma Mourad

dr. Janine Smit

prof. dr. Velja Mijatovic



ntog thema katern kindergynaecologie

ter gelegenheid van 25 jaar Werkgroep Kinder- en Adolescentengynaecologie

Het adrenogenitaal syndroom (AGS)

dr. H.L. Claahsen-van der Grinten *kinderarts-endocrinoloog, Amalia Kinderziekenhuis, Radboudumc, Nijmegen*

De term adrenogenitaal syndroom (AGS) bevat een groep zeldzame, aangeboren aandoeningen van de bijnierschors. Deze worden veroorzaakt door een gebrek aan één van de enzymen betrokken bij de productie van cortisol uit de voorloperstof cholesterol (figuur 1). In meer dan 90% van de gevallen wordt AGS veroorzaakt door een tekort van het enzym 21-hydroxylase. In dit artikel wordt dan ook de focus gelegd op AGS veroorzaakt door een 21-hydroxylasedeficiëntie.

Pathofysiologie

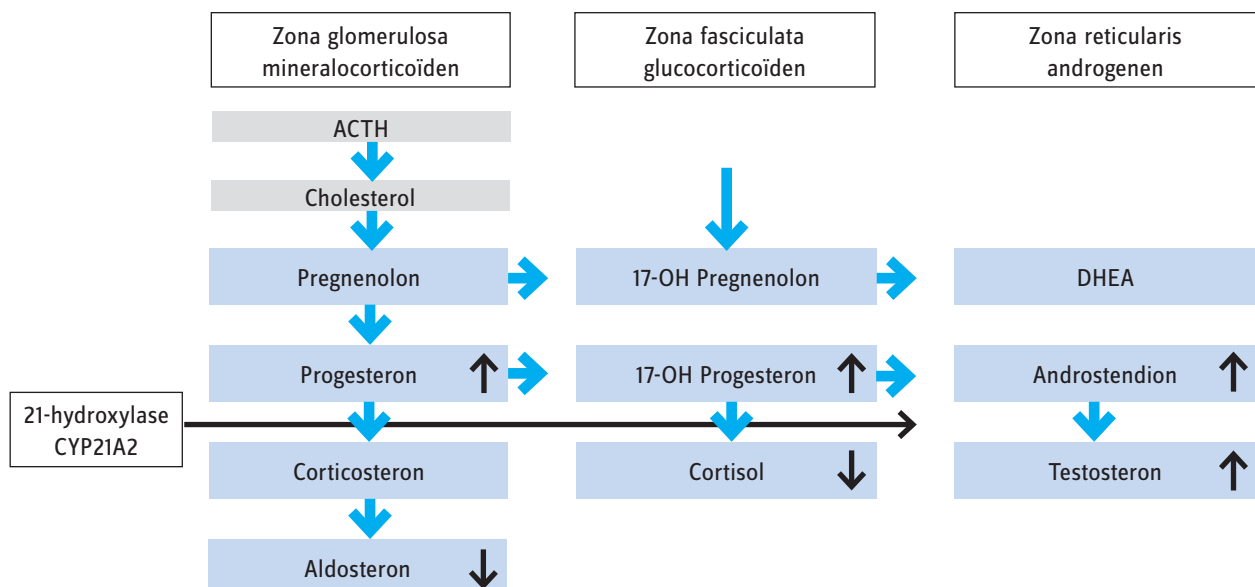
AGS op basis van een 21-hydroxylasedeficiëntie wordt veroorzaakt door een mutatie in het CYP21A2-gen op chromosoom 8. Hierdoor wordt er geen of onvoldoende van het enzym 21-hydroxylase geproduceerd, leidend tot een tekort aan cortisol en in de meeste gevallen ook aldosteron. Door een tekort aan cortisol vindt er onvoldoende negatieve feedback plaats naar de hypofyse waardoor er een permanente productie van ACTH plaatsvindt. ACTH stimuleert de bijnier en leidt tot een hyperplasie van de bijnier (in het Engels wordt dan ook gesproken van 'congenital adrenal hyperplasia') met accumulatie van *steroidprecursors* voor de enzymblok zoals 17-hydroxyprogesteron (17OHP), progesteron (P) en androsteendion (A) (figuur 1). De productie van bijnierandrogenen is niet gestoord en de sterk gestimuleerde bijnier geeft dan ook een sterk verhoogde productie van bijnierandrogenen. Samenvattend leidt een tekort aan het enzym 21 hydroxylase tot:

1. Cortisol deficiëntie
2. Aldosteron deficiëntie (in > 90% van de gevallen)
3. Verhoogde ACTH productie in de hypofyse
4. Accumulatie van bijnier steroid precursors
5. Overproductie van bijnierandrogenen

Symptomatologie

De ernst van het ziektebeeld wordt bepaald door de ernst van het tekort aan het enzym 21-hydroxylase:

Klassieke vorm van AGS: In de meest ernstige vorm (de klassieke 'zoutverliezende' vorm van AGS) is er geen rest-enzymactiviteit aanwezig. Kinderen hebben een ernstig cortisol en aldosteron tekort. Zij presenteren zich met een zoutverlies crisis in de neonatale fase, veroorzaakt door het tekort aan aldosteron, meestal vanaf de tweede levensweek. Er is sprake van een hyponatriëmie, hyperkaliëmie en een metabole acidose. Bij neonaten uit zich dit klinisch door onvoldoende gewichtstoename na de geboorte, minder drinken en apathie. Onbehandeld is de morbiditeit en mortaliteit hoog. Door de sterke intrauteriene overproductie van bijnierandrogenen vindt er virilisatie plaats van de vrouwelijke uitwendige genitalia. Hierdoor worden meisjes geboren met een onduidelijk genitaal. De inwendige genitalia (uterus en ovaria) zijn normaal aangelegd. Jongens hebben een normaal geslacht na de geboorte omdat de hoeveelheid androgenen uit de bijnier geen additioneel effect heeft op de virilisatie van het uitwendig genitaal door de reeds hoge testosteronproductie in de testes. Jongens lopen daarom een grotere



Figuur 1. Vereenvoudigde weergave van de steroidsynthese in de bijnier.

kans om een zoutverliescrisis te ontwikkelen omdat de diagnose niet tijdig, binnen één à twee weken, wordt gesteld. Bij een residuele enzymactiviteit van 1-2%, kan de bijnier voldoende aldosteron aanmaken maar is er nog steeds sprake van een tekort aan cortisol en een sterke overproductie van mannelijke hormonen met virilisatie van het vrouwelijk geslacht tot gevolg. Deze vorm noemt men klassieke 'simple virilising' vorm van AGS.

Bij onbehandelde of onvoldoende behandelde klassieke AGS-patiënten, kan de toegenomen concentratie van bijnierandrogenen leiden tot vroege puberteitsontwikkeling (*premature pubarche*) en groeiversnelling met voorlopende botleeftijd en daardoor een verminderde eindlengte.

Niet-klassieke vorm van AGS: een residuele enzymactiviteit van 20-50% leidt tot een niet-klassieke vorm van AGS.

Meestal is er voldoende cortisol- en aldosteronproductie maar kunnen klachten ontstaan door licht verhoogde androgenen vooral bij meisjes zoals *premature pubarche*, irregulaire menses of acne. Jongens met de niet-klassieke vorm van AGS hebben vaak geen klachten.

Prevalentie

De klassieke vorm van AGS op basis van 21-hydroxylasedeficiëntie komt voor bij 1 op 10.000-20.000 geboorten. Jaarlijks worden in Nederland ongeveer 15-20 kinderen geboren met AGS. Niet-klassieke AGS komt voor bij 0,1-0,2% van de Nederlandse bevolking.

Diagnostiek

Klassieke vorm van AGS: bij verdenking op AGS bijvoorbeeld bij een neonat geboren met een onduidelijk genitaal of bij een positieve neonatale AGS-screening worden de *steroid precursors* gemeten die voor het enzymblok accumuleren. In de klinische praktijk is dit 17OHP en A. Bij twijfel kunnen de *steroid precursors* gemeten worden na ACTH-stimulatie van de bijnier (Synacthentest). Bij neonaten met een ernstig enzymdefect is een ACTH-stimulatietest echter in de regel niet nodig. Voor de beoordeling van het aldosterontekort wordt het natrium en kalium in bloed en urine gemeten en wordt het reninegehalte in bloed gemeten. Het ACTH-gehalte is verhoogd. Het meten van cortisol en aldosteron heeft over het algemeen geen klinische bijdrage gezien de lage sensitiviteit van deze metingen bij neonaten. Meestal wordt ook een echo van de bijnieren verricht om andere pathologie zoals nierziekten uit te sluiten. Het hebben van vergrootte bijnieren (cerebriform aspect) kan eveneens duiden op AGS. De diagnose AGS wordt bevestigd middels mutatie-analyse. Niet-klassieke vorm van AGS: Bij kinderen, die zich presenteren met *premature pubarche* en voorlopende botleeftijd kan in eerste instantie een urine-steroidprofiel gemaakt worden. Hierbij kunnen verhoogde metaboliëten van 17OHP (pregnantriol) gevonden worden. Een Synacthen-test kan helpen om de diagnose AGS te bevestigen en de cortisolreserve te bepalen.

Neonatale screening

De neonatale screening op AGS is in Nederland in 2002 ingevoerd om de klassieke vorm van AGS vroegtijdig (i.e. voor de

tweede levensweek) te diagnosticeren. In het hielprikkaartje wordt 17OHP gemeten. Een verhoogde waarde kan duiden op AGS maar kan ook veroorzaakt worden door situaties waarin de bijnier sterk gestimuleerd wordt zoals bij ernstige ziekte en sepsis. Ook prematuren hebben een fysiologisch verhoogde 17OHP-waarde, wat kan leiden tot fout positieve uitslagen. Bij een positieve AGS-screening wordt de neonat direct verwezen naar een kinderendocrinologisch centrum voor bevestigingsdiagnostiek.

Behandeling

1. Glucocorticoïd behandeling

De behandeling van de klassieke vorm van AGS bestaat uit substitutie van glucocorticoïden. Bij kinderen wordt uitsluitend behandeld met biosynthetisch cortisol, hydrocortison. De behandeling met hydrocortison heeft twee doelen: substitutie van het cortisol tekort en suppressie van de productie van ACTH door het herstel van de negatieve feedback op de hypofyse. Hierdoor wordt de bijnier minder gestimuleerd en wordt ook de productie van bijnierandrogenen verminderd. Om adequate suppressie van bijnierandrogenen te bereiken, is over het algemeen een milde suprafysiologische dosis van hydrocortison noodzakelijk (ca. 10-12 mg/m²/dag). Een dosis hoger dan 15 mg/m²/dag wordt ontraden vanwege de negatieve effecten op groei en bloeddruk. Kinderen worden over het algemeen met een driemaal daags schema behandeld waarbij de hoogste dosis in de ochtend of in de avond gegeven kan worden.

2. Mineralocorticoïd behandeling

Bij aldosterondeficiëntie wordt biosynthetisch aldosteron (fludrocortison) toegevoegd aan de behandeling. De startdosis voor neonaten bedraagt over het algemeen 100-150 mcg per dag in 1 à 2 doseringen. In het eerste jaar wordt vaak behandeld met additioneel zout in de vorm van oraal NaCl 10% vanwege het lage natriumgehalte van de moedermelk/zuigelingenvoeding.

3. Stressschema bij ziekte

Vanwege de onvoldoende eigen bijnieractiviteit zijn bij ziekte extra glucocorticoïden, in de vorm van een zogenaamd stressschema met glucocorticoïden, noodzakelijk om de inadequate fysiologische toename van glucocorticoïden bij ziekte te compenseren (zie figuur 2 als voorbeeld van een stressschema). Het niet verhogen van glucocorticoïden in situaties van ernstige ziekte heeft een relatief tekort van cortisol tot gevolg, leidend tot een Addisoncrisis. Een Addisoncrisis is een levensbedreigende situatie veroorzaakt door een tekort aan cortisol, leidend tot symptomen als: misselijkheid, braken, buikpijn, verminderd bewustzijn, spierzwakte, spierpijn, lage bloeddruk. Een Addisoncrisis vergt directe maatregelen onder andere het toedienen van hoge doseringen glucocorticoïden bij voorkeur intramusculair of intraveneus. Patiënten met risico op het ontwikkelen van een Addisoncrisis zoals AGS-patiënten, dienen een SOS-ketting te dragen en noodmedicatie in de vorm van hydrocortisonspuiten. Intensieve educatie van ouders en verzorgers is noodzakelijk in de *follow up* van kinderen met AGS.

Mate van stress	Uw kind kan medicijnen slikken	Uw kind kan medicijnen niet slikken of niet binnenhouden
Lichte stress Niet lekker - hongerig - temperatuur onder 38°C	Geef de normale hoeveelheid medicijnen; geen aanpassing nodig.	
Matige stress Ziek - griep, infectie - temperatuur tussen 38° en 39°C - vaccinatie - verdooving (tandarts) - examen	Methode A 3 keer de normale hoeveelheid hydrocortison verdeeld over vier gelijke giften, elke zes uur.	Methode C (Deze is bedoeld voor de acute opvang. Steeds moet contact opgenomen worden met de behandelende kinderarts/endocrinoloog. Zodra mogelijk de medicatie in de vorm van tabletten voortzetten. Solu-Cortef gevulde spuit van 100 mg/2 ml < 1 jaar: eenmalig 25 mg i.m. < 6 jaar: eenmalig 50 mg i.m. Geef zetpil hydrocortison > 6 jaar: eenmalig 100 mg i.m. of Alternatief: Hydrocortison zetpil Indien na 15 minuten geen verbetering dan alsnog Solu-Cirtef i.m. spuiten
Ernstige stress Temperatuur boven 39°C - braken, diarree - ernstig ziek - operatie, narcose - ongeval	Methode B 5 keer de normale hoeveelheid hydrocortison verdeeld over vier gelijke giften, elke zes uur.	

Figuur 2. Voorbeeld stressschema voor de behandeling van bijnierinsufficiëntie.

4. Genitale chirurgie

Meisjes met de klassieke vorm van AGS zijn na de geboorte vaak ernstig geviriliseerd. Er is sprake van een clitorishypertrofie en een fusie van de labio scrotale wallen. De vagina mondt uit in de urethra, de zogenaamde sinus urogenitalis. Bij meisjes wordt vaak al binnen enkele maanden na de geboorte een zenuwsparende clitorisreductie en een vaginoplastiek verricht om de uitwendige geslachtsdelen te reconstrueren. Goede counseling van ouders over de voor- en nadelen van de operatie is noodzakelijk. De operatie is complex en wordt alleen gedaan in gespecialiseerde ziekenhuizen. Kinderen worden hiervoor bij voorkeur verwezen naar een van de gespecialiseerde DSD-centra in Nederland.

5. Behandeling van de niet klassieke vorm van AGS

Patiënten met de niet-klassieke vorm van AGS hebben in het algemeen geen cortisoldeficiëntie maar bij ca. 40% van de patiënten wordt een onvoldoende oploop van cortisol in de Synacthen-test beschreven waardoor behandeling met glucocorticoiden in ernstige stresssituaties nodig kan zijn. Kinderen met de niet-klassieke vorm van AGS die zich presenteren met een *premature pubarche* en sterk voorlopende botleeftijd worden soms behandeld met glucocorticoiden ter bevordering van de eindlengte. Studies naar het effect van deze behandeling ontbreken echter. Klachten veroorzaakt door een overmaat aan androgenen, zoals acne of onregelmatige menstruatie, worden bij adolescenten en volwassen vrouwen in eerste instantie behandeld met een oraal anticonceptivum. Slechts zelden is in deze gevallen additionele glucocorticoid behandeling noodzakelijk.

Monitoring van de behandeling

Doel van de behandeling op kinderleeftijd is een normale lengtegroei, een normaal gewicht, normale bloeddruk en een normale puberteitsontwikkeling. Monitoring vindt plaats elke drie tot vier maanden, op zuigelingenleeftijd vaker. Tijdens elke poliklinische controle worden gewicht, lengte en bloeddruk gemeten.

De hormonale instelling op glucocorticoiden wordt gemeten door bepaling van 17OHP en A, de belangrijkste markers voor de ziekte. De meting kan in bloed of speeksel plaats vinden. In sommige centra worden ook de metaboliëten van deze precursors in urine gemeten. Doel is om de bijnier-

androgenen voldoende te supprimeren. Onvoldoende suppressie van bijnierandrogenen kan leiden tot versnelde groei en botrijping en *premature pubarche*. Chronische onderbehandeling kan uiteindelijk leiden tot vroege centrale puberteit met een negatief effect op de eindlengte. Overbehandeling met glucocorticoiden leidt tot gewichtstoename en langetermijncomplicaties zoals hypertensie en een ongunstig cardiovasculair risicoprofiel. Een goede instelling is dus een goede balans tussen over- en onderbehandeling. Het aldosteron gehalte wordt gemonitord door regelmatige reninebepalingen. Een overbehandeling met fludrocortison kan leiden tot hypertensie. Onderbehandeling leidt tot zoutverlies in de urine en hyponatriëmie.

Erfelijkheid

AGS op basis van 21-hydroxylasedeficiëntie erft autosomaal recessief over. In het algemeen zijn beide ouders dragers. Zelden treden de novomutaties op. De dragerschapsfrequentie is 1:50, in sommige populaties zoals in de Oost-Europese landen is de dragerschapsfrequentie hoger. De kans op een vervolgzwangenschap met een aangedaan kind is 25%.

Langetermijncomplicaties

Door de verbeterde behandeling met hydrocortison en fludrocortison en de intensieve monitoring bereiken bijna alle kinderen de volwassen leeftijd zonder ernstige complicaties. De kwaliteit van leven bij ouders en kinderen wordt als goed beoordeeld. Kinderen en ouders ervaren, mits goed behandeld en bij een goede educatie, geen of nauwelijks beperkingen. Toch kunnen langetermijncomplicaties optreden die al op kinderleeftijd hun grondslag kunnen hebben.

1. Gonadale dysfunctie bij meisjes

De fertiliteit bij vrouwen met AGS is verminderd. Dit kan veroorzaakt worden door een gestoorde gonadale functie, mechanische problemen zoals vaginale stenose of psychische problemen. Meisjes met AGS komen, mits goed behandeld, in het algemeen op een normale leeftijd in de puberteit. De menarche leeftijd verschilt niet van de gezonde populatie. Een suboptimale instelling kan door verhoogde androgenen leiden tot primaire amenorroe dan wel irregulaire menses. Ook bij ogenschijnlijk goede behandeling met onderdrukte androgenen kunnen licht verhoogde proges-

teronwaarden een negatieve invloed hebben door inhibitie van de folliculaire groei en endometriumproliferatie. Zelden kunnen ovariële adenale resttumoren (OART) optreden. Deze goedaardige tumoren hebben bijneigenschappen en kunnen bijnerhormonen produceren die de eierstokfunctie ernstig verstoren. OART zijn moeilijk te detecteren, aangezien MRI en echografie vaak niet voldoende zijn. Bij sterke verdenking op OART kan een veneuze *sampling* van de vena ovarica overwogen worden. Een PCO-achtig beeld wordt ook bij vrouwen met AGS beschreven, echter de differentiatie met AGS is door de gelijkenis in symptomatologie moeilijk.

2. Gonadale dysfunctie bij jongens

Bij mannen met AGS kan er sprake zijn van een verminderde testiculaire functie. De belangrijkste oorzaak is het voorkomen van testiculaire adenale resttumoren (TART). In tegenstelling tot bij vrouwen komen deze goedaardige tumoren bij mannen regelmatig voor. Een prevalentie van rond de 40% wordt beschreven en hangt af van de detectiemethode, leeftijd en ernst van het enzymdefect. Kleine tumoren (< 2 cm) kunnen in het algemeen niet gepalpeerd worden maar zijn goed te vinden middels echografisch onderzoek. De tumoren worden al op kinderleeftijd beschreven met een duidelijke relatie tot onderbehandeling. Langdurig aanwezige TART kunnen leiden tot irreversibele beschadiging van de testes; daarom is vroege detectie en behandeling belangrijk. De behandeling bestaat uit intensivering van glucocorticoiden. Hiermee lukt het soms om de tumoren in regressie te brengen. Vanwege de negatieve effecten op het testes weefsel is cryopreservatie van semen in een vroeg stadium aan te bevelen. Een slechte instelling met verhoogde androgenen kan net als bij vrouwen leiden tot een suppressie van de gonadotrofines met secundair hypogonadisme. In tegenstelling tot andere vormen van hypogonadisme zijn de meeste mannen echter klachtenvrij vanwege de productie van testosteron uit de bijnier.

Cardiovasculaire risico factoren:

AGS-patiënten hebben een verhoogd cardiovasculair risico-profiel. Dit omvat een verhoogde BMI, toegenomen percentage lichaamsvet, verhoogde bloeddruk en insulineresistentie. Obesitas speelt mogelijk een belangrijke rol in het ontwikkelen van verdere ongunstige veranderingen in het cardiovasculaire risicoprofiel. De oorzaak van het toegenomen percentage obesitas is waarschijnlijk multifactorieel waarbij gedacht moet worden aan overmatig steroïdgebruik maar ook de aanwezigheid van steroïdprecursors die invloed hebben op het metabolisme.

Samenvatting

Samenvattend is AGS een ernstige aangeboren aandoening met een hoge dragerschapsfrequentie. Door de onvoldoende aanmaak van cortisol en aldosteron is het een in potentie levensgevaarlijke ziekte die in Nederland echter snel opgespoord wordt middels de hiepriek en goed behandeld kan worden. Adequate monitoring en *follow up* is noodzakelijk om langetermijncomplicaties te voorkomen.

Referenties

- Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC; Endocrine Society. *Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Sep;95(9):4133-60.
- Miller, W., *Mechanisms In Endocrinology: Rare Defects in Adrenal Steroidogenesis*. Eur J Endocrinol, 2018.
- Engels M., S.P.N., van Herwaarden A.E., Sweep C.G.J., Stikkelbroeck M.M.L., Claahsen-van der Grinten H.L., *Testicular adrenal rest tumors: current insights on prevalence, characteristics, origin and treatment*. Accepted for publication in Endocrine Reviews, 2019.
- Bachelot, A., et al. *Management Of Endocrine Disease: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment*. Eur J Endocrinol, 2017. 176(4): p. R167-R181.
- Mooij, C.F., et al., *Cardiovascular health, growth and gonadal function in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia*. Arch Dis Child, 2017. 102(6): p. 578-584.
- El-Maouche, D., et al., *Longitudinal Assessment of Illnesses, Stress Dosing, and Illness Sequelae in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 2018. 103(6): p. 2336-2345.

Samenvatting

Het adrenogenitaal syndroom (AGS) is een aangeboren ziekte van de bijnier, die veroorzaakt wordt door een tekort van een van de enzymen betrokken bij de bijniersteroid synthese. In > 90 % van de gevallen wordt deze veroorzaakt door een 21 hydroxylase deficiëntie leidend tot een tekort van cortisol en ealdosteron en een reactieve toename van ACTH. Chronisch verhoogde ACTH productie leidt tot chronische stimulatie van de bijnier met overproductie van adenale androgenen en prenatale virilisatie van het uitwendig vrouwelijk genitaal. Tegenwoordige wordt de diagnose in Nederland gesteld middels de neonatale hiepriek screening. AGS is goed te behandelen met substitutie van glucocorticoiden en mineralocorticoiden. Met adequate monitoring en follow up is de kwaliteit van leven goed en bereiken de meeste kinderen de volwassen leeftijd zonder complicaties. Lange termijn complicaties zijn vooral een verhoogd cardiovasculair risico's profiel en infertiliteit bij mannen en vrouwen.

Trefwoorden

Adrenogenitaal syndroom, bijnier, steroïden, Cortisol deficiëntie. Virilisatie.

Contact gegevens

dr. Hedi L. Claahsen - van der Grinten
hedi.claahsen@radboudumc.nl

Verklaring belangenverstrengeling

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

Antenatale verdenking op intersekse

dr. M.J.J. Finken *kinderarts-endocrinoloog, Amsterdam UMC, locatie VUmc*

dr. I.H. Linskens *gynaecoloog-perinatoloog, Amsterdam UMC, locatie VUmc*

Er zijn meerdere definities van intersekse in omloop. De definitie van intersekse die door het Nederlands Netwerk Intersekse/Disorders of Sex Development gehanteerd wordt, verwijst naar de ervaringen van mensen die geboren zijn met een lichaam dat niet voldoet aan de normatieve definitie van man of vrouw zoals de maatschappij die hanteert.

Wordt bij de bevruchting het Y-chromosoom van de vader doorgegeven, dan ontwikkelt het embryo zich in mannelijke richting. De *Testis Determining Factor* (TDF) op het Y-chromosoom zet de geslachtsdeterminatie in gang, waardoor de bipotente gonaden zich gaan ontwikkelen tot testes.

De leydigcellen in de testes gaan vervolgens testosteron produceren dat in de weefsels omgezet wordt in het potentere dihydrotestosteron (DHT). Binding van testosteron of DHT aan de androgeenreceptor is noodzakelijk voor de ontwikkeling van de mannelijke geslachtskenmerken. Op hetzelfde moment wordt *Anti-Müllerian Hormone* (AMH) door de sertolicellen gemaakt, wat er toe leidt dat de Müllerse buizen in regressie gaan. Een embryo met alleen X-chromosomen zal zich ontwikkelen in vrouwelijke richting.

Wanneer een kind met intersekseconditie geboren wordt, is de oorzaak meestal niet meteen duidelijk. Leidend bij de zoektocht naar de oorzaak is het karyotype. De intersekse conditie kan terug te voeren zijn op een stoornis in de aanmaak van of gevoeligheid voor testosteron bij een in aanleg mannelijke foetus of op de aanwezigheid van een androgeenbron bij een vrouwelijke foetus, zoals bij klassiek adrogenitaal syndroom (elders in dit nummer beschreven).

De meest voorkomende oorzaken van 46,XY-hypovirilisatie:

1. defecten in de synthese van testosteron
2. (compleet of partieel) androgeen-ongevoeligheidsyndroom
- 3 46,XY-gonadale dysgenesie.

De laatstgenoemde categorie omvat stoornissen in de geslachtsdeterminatie, waardoor de productie van testosteron en AMH onvoldoende op gang kunnen komen. Typisch voor deze categorie is dat de gonaden klein en/of niet ingedaald zijn en dat er een kans is dat de Müllerse buizen geheel of gedeeltelijk zijn blijven bestaan.

Langetermijneffecten van intersekseconditie

Bij een pasgeborene met intersekseconditie is het niet zozeer het karyotype maar het aspect van de genitalia externa dat bepalend is voor de geslachtstoewijzing. Naarmate er meer mannelijke kenmerken waarneembaar zijn, des te groter de kans is op een mannelijke genderidentiteit. Omdat het nooit zeker is of de geslachtstoekenning bij geboorte overeenkomt met de genderidentiteit, wordt de ontwikkeling van kinderen met een onduidelijk geslacht gevolgd door een medisch psycholoog met expertise op dit gebied.

Bij intersekse personen is er vaak sprake van uitblijvende puberteit of puberteitsstagnatie (na een aanvankelijk normaal begin van de puberteit), omdat de gonaden niet goed functioneren of, vanwege een verhoogd tumorrisico (met name bij 46,XY gonadale dysgenesie en intra-abdominaal gelegen gonaden), verwijderd zijn. Op puberteitsleeftijd wordt dan gestart met testosteron of oestrogeen (eventueel later gecombineerd met progestativa indien een uterus aan-



Tulip sign: een echografisch teken dat wijst op ernstige penoscrotale hypospadiëën.



Wasmodel menselijke interseksuele genitaliën

wezig is) in opklimmende doseringen. Als de gonaden behouden zijn gebleven, dan kan er voor gekozen worden om spontane puberteitsontwikkeling af te wachten alvorens met hormoonsuppletie te starten. Bij personen met partieel androgeen-ongevoeligheidssyndroom leidt suppletie van testosteron niet altijd tot het gewenste effect.

Andere problemen waar intersekse personen tegen aan kunnen lopen, zijn seksuele functiestoornissen (door een kromstand van de penis tijdens erectie of door een nauwe introïtus) en verminderde vruchtbaarheid. Daarnaast heeft een deel van de intersekse personen een bijnierinsufficiëntie, wat levenslange suppletie met hydrocortison en fludrocortison noodzakelijk maakt.

Antenatale verdenking op intersekse

De antenatale beoordeling van de genitaliën is geen verplicht onderdeel van de 20-wekenecho (Structureel Echoscopisch

Onderzoek), die sinds 2007 aan alle zwangeren in Nederland wordt aangeboden. Op verzoek van de ouders kan het geslacht wel worden beoordeeld.

Als er een verdenking op congenitale afwijkingen is, maakt de beoordeling van het geslacht wel onderdeel uit van de uitgebreide, geavanceerde echo. Bij echoscopie worden de foetale genitalia externa beoordeeld, namelijk de penis en het scrotum bij jongetjes en de labia majora bij meisjes. Ook kan de aan- of afwezigheid van een uterus (aan de hand van de afstand tussen de anus en de blaas) worden vermoed. De indaling van de testes kan pas vanaf het einde van het tweede trimester worden gevisualiseerd. Indien het aspect van de foetale genitalia externa afwijkt van de norm, dan kan er sprake zijn van een ambigue genitaal. Op dat moment zijn de langetermijngevolgen van de gevonden afwijking echter nog niet goed in te schatten. Deze kunnen mee- of tegenvallen, wat de antenatale counseling bemoeilijkt.

Samenvatting

Niet alleen de oorzaken maar ook de gevolgen van Disorders of Sex Development zijn divers en kunnen bestaan uit een incongruente genderidentiteit, noodzaak tot puberteitsinductie, verminderde of afwezige vruchtbaarheid, seksuele functiestoornissen en bijnierinsufficiëntie. De antenatale beoordeling van de genitaliën is geen verplicht onderdeel van de 20-weken echo (Structureel Echoscopisch Onderzoek), maar wel van de uitgebreide geavanceerde echo. Indien het aspect van de foetale genitalia externa afwijkt van de norm, dan kan er sprake zijn van een ambigue genitaal. Op basis van de antenatale karakteristieken van de genitaliën kan dikwijls nog geen uitspraak gedaan worden over de exacte gevolgen, wat de antenatale counseling bemoeilijkt.

Trefwoorden

Disorders of Sex Development, intersekse, antenale echografie, antenatale counseling

Summary

Not only the causes but also the consequences of Disorders of Sex Development are diverse, and may include an incon-

gruent gender identity, necessity of puberty induction, reduced or absent fertility, sexual dysfunction and adrenal insufficiency. The antenatal assessment of the genitals is not an obligatory part of the Standard Anomaly Scan at 20 weeks' gestation, but will be assessed as part of a targeted ultrasound if fetal anomalies are suspected. If the aspect of the fetal external genitals deviates from the norm, there is a suspicion of ambiguous genitalia. On the basis of the antenatal characteristics of the genitals often no inferences about the exact consequences can be made, which complicates the antenatal counseling.

Key words

Disorders of Sex Development, intersex, antenatal ultrasonography, antenatal counseling

Contact

dr. Martijn J.J. Finken
m.finken@amsterdamumc.nl

Verklaring belangenversterengeling

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



Rode
Kruis

Vulvovaginale klachten bij kinderen en adolescenten. De meerwaarde van een kindervulvapati

Je gaat het pas zien als je het door hebt (J. Cruijff)

drs. B. Morrel *gynaecoloog niet praktiserend*

drs. E.J. Mendels *(kinder-)dermatoloog*

dr. M.J. ten Kate-Booij *gynaecoloog*

Allen Erasmus Universitair Medisch Centrum - Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam

Van alle aandoeningen waarvoor een prepuberaal meisje de gynaecoloog bezoekt, komen vulvovaginale klachten het meest frequent voor.¹⁻³ Er is een brede differentiële diagnose voor vulvovaginale klachten bij kinderen en adolescenten die bovendien kan verschillen van die van de volwassen vrouw. Desalniettemin kan de gynaecoloog met gedegen basiskennis, een zorgvuldige anamnese en het observeren van de patiënt ervoor zorgen dat de juiste zorg wordt geïnitieerd. Een aantal ziektebeelden per leeftijdscategorie passeert de revue.

De vulva is om verschillende redenen een bijzonder orgaan. Delen ervan ontstaan uit alle embryonale lagen: ectoderm (huid), endoderm (vestibulum, blaas behalve trigonum, binnenwand urethra) en mesoderm (hymen, trigonum blaas en posterior urethrawand). Rijping van de vulva vindt plaats van de vroege puberteit tot late adolescentie. Een (huid)aandoening van de vulva bij een adolescent kan een eerste symptoom van een systemische ziekte zijn, zoals Morbus Crohn. Bovendien kunnen niet-vulvaire klachten zoals obstipatie een uiting van een primaire (vulvaire) huidaandoening zijn, bijvoorbeeld lichen sclerosus.

Een aanzienlijk deel van vulvaproblematiek op kinder- en adolescentenleeftijd kan in de eerste en tweede lijn gediag-

nostiseerd en behandeld worden. Complexe problematiek verdient samenwerking van experts van verschillende disciplines. Om de zorg voor deze groep te optimaliseren, zijn we in het Erasmus MC-Sophia gestart met een gespecialiseerde kindervulvapati (*Spreekuur anogenitale huidziekten bij kinderen Erasmus MC-Sophia*) onder leiding van een (kinder-)dermatoloog en een (kinder-)gynaecoloog. In een kindvriendelijke omgeving wordt getracht een behandeling op maat aan te bieden.

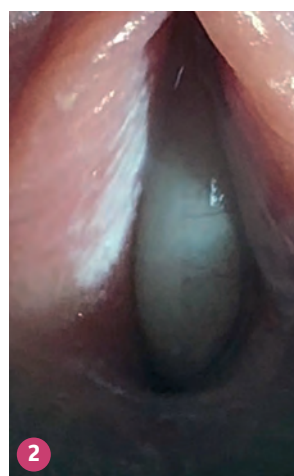
Per leeftijdscategorie gaan we in op enkele van de meest voorkomende vulvaire pathologie en benoemen we een aantal zeldzamere aandoeningen.

De neonaat

Bij een aterm pasgeborene zijn, onder invloed van maternaal oestrogeen, de labia majora licht livide en verdikt en het hymen hypertrofisch (figuur 1). Enkele dagen postpartum kan een soms bloederige mucineuze afscheiding ontstaan. Men dient zich te realiseren dat afwijkingen aan de vulva in deze periode kunnen passen bij aangeboren aandoeningen zoals het adrenogenitaal syndroom (AGS), infantiel hemangioom, congenitale naevus of een anus imperforata. Para-urethrale cysten (ductus van Skene)⁴ (figuur 2) en vaginale cysten (restanten van het mesonephros-systeem zoals Gart-

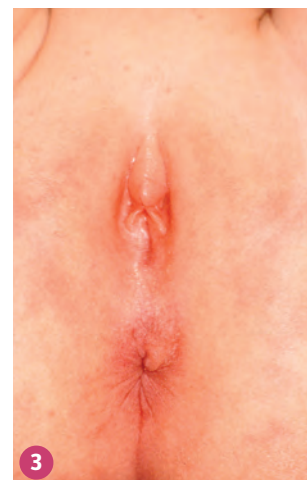


Figuur 1. Vulva van neonatus⁶



2

Figuur 2. Cyste van Skene⁴



3

Figuur 3. Labia agglutinatie⁶ met blauw doorschemerend midlijn

nerse cysten), indien aanwezig, worden waargenomen met name als de neonaat huilt.

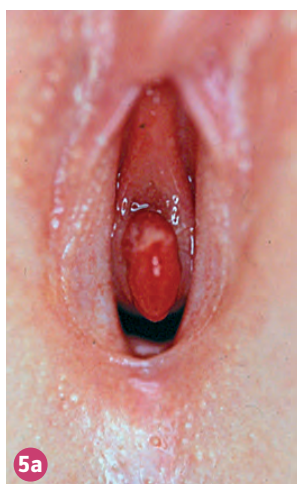
Na de neonatale periode worden de labia minora plat en dun, het hymen klein en meer translucient. Vaginaal bloedverlies tot de tiende dag postpartum kan fysiologisch zijn; na deze periode wordt geadviseerd dit nader te analyseren.

De peuter en kleuter

Een typische vulvaire aandoening in deze leeftijdsfase is agglutinatie van de labia, ook wel synechia vulvae (incidentie 0,6-3%) genoemd. Deze aandoening wordt toegeschreven aan fysiologisch laag oestradiol en/of inflammatie. Labia agglutinatie is veelal asymptomatisch en geruststelling volstaat. Soms kan het tot mictieklachten leiden. Bij inspectie en lichte zijwaartse tractie van de labia majora ziet men een blauw doorschinerende midlijn (figuur 3). Bij klachten is de voorkeursbehandeling oestriolzalf op de midlijn gedurende drie weken met lichte druk naar lateraal tijdens applicatie. Vervolgens wordt gestart met dagelijks een emolliens (*bijvoorbeeld paraffine-vaseline*) gedurende drie maanden. Bij inflammatie is behandeling met milde corticosteroidenzalf te overwegen. Met het bereiken van de puberteit zijn de klachten definitief over. Chirurgisch klieven is zelden geïndiceerd en geeft bovendien risico op littekenvorming. Vaginaal bloedverlies bij peuters en kleuters is abnormaal en noodzaakt tot nader onderzoek. Naast seksueel misbruik, traumatische en hormonale oorzaken staat ook zeer zeldzame aandoeningen in de differentiële diagnose. Het snel groeiende agressieve Sarcoma botryoïdes (embryonale rhabdomyosarcoma) (figuur 4), piekincidentieleeftijd 0-2 jaar, kan zich presenteren met een verraderlijk benigne-ogend glad oppervlak distaal in vagina of urethra. Behandeling is chirurgisch, gecombineerd met chemoradiatie. Bij een urethra prolaps (figuur 5), piekincidentieleeftijd 5-8 jaar, ziet men een donut-vormige uitstulping ventraal in de vagina. De oorsprong is mogelijk een urethritis. De behandeling is conservatief met lokale maatregelen: driemaal daags zitbaden met alleen lauw water.

Het prepuberale meisje

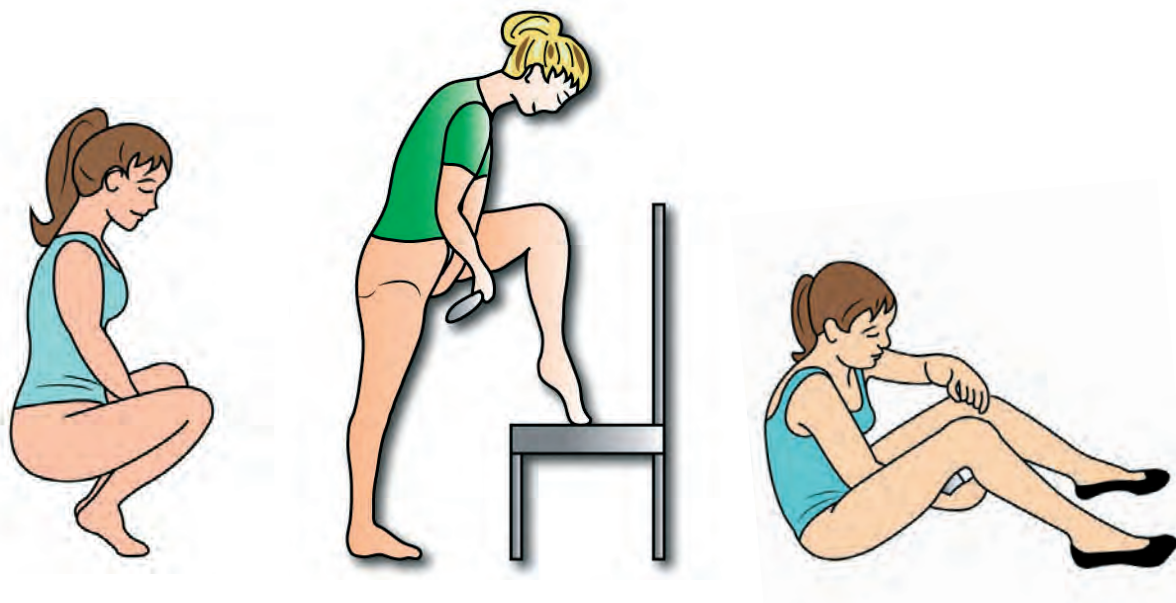
Fluor vaginalis en vulvovaginitis zijn de meest voorkomende verwijsredenen waarvoor prepuberale meisjes de gynaecoloog raadplegen.¹⁻³ Het prepuberale meisje is vatbaar voor vaginitis en vulvitis door atrofie van de vagina (fysiologische lage oestrogenen) en het dunne hymen. Bijkomende factoren zijn het nog afwezige beschermende vetweefsel in de labia majora en een soms matige hygiëne. Specifieke verwekkers zijn luchtwegpathogenen, darmbacteriën, seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA) en enterobius (aarsmade). Een candida vulvovaginitis is in dit hypo-oestrogene milieu hoogst onwaarschijnlijk. Andere zeldzamere oorzaken van fluor vaginalis zijn een corpus alienum (bv. toiletpapier restjes), poliepen en tumoren. Adviezen bestaan uit zitbaden, vermijden van bubbelbaden, en het dragen van loszittende kleding. Bovendien wordt geadviseerd de benen goed gespreid te houden bij de mictie, na de defecatie de huid met water schoon te maken en deppend met een zachte handdoek af te drogen. Dagelijkse verzorging van de vulvaire huid met een emolliens (*bijvoorbeeld zinkoxide zalf of koelzalf zonder rozenolie*) herstelt de huidbarrière. Eventueel kan kort worden behandeld met een milde corticosteroidzalf. Verschillende dermatosen kunnen zich in deze levensfase presenteren, bijvoorbeeld lichen sclerosus, eczeem en psoriasis. Lichen sclerosus (figuur 6) heeft een bimodale prevalentie met een piek premenarchaal en postmenopauzaal. De oorzaak van de aandoening is multifactorieel. Klachten zijn vulvaire jeuk en pijn, dat mictie en defecatie bemoeilijkt, soms bloedverlies door wondjes alsook verlies van architectuur. Van belang is zich te realiseren dat ruim 75% van deze meisjes na de puberteit tekenen van de aandoening behoudt. Er is vaak een behoorlijke *delay* in het stellen van de diagnose, zowel bij ouder of verzorgende als arts. De diagnose kan gemist worden als klachten van buikpijn of obstipatie op de voorgrond staan. Ten onrechte wordt er weleens aan seksueel misbruik gedacht wegens de uitgebreide ecchymose of bloedingen, al sluiten deze diagnoses elkaar niet uit. De behandeling van juveniele lichen sclerosus is hetzelfde als bij



Figuur 4. Sarcoma Botryoïdes

Figuur 5a. Urethra prolaps klassiek beeld. Figuur 5b. Urethra prolaps asymmetrisch

Figuur 6. Vulvaire Lichen Sclerosus⁶. Zichtbaar: matig scherp begrensde witte maculae, deels parelmoerkleurig 8-figuur met zichtbare ecchymose.



Figuur 7. Zelfonderzoek vulva (door Ellen Swanborn, Stichting LS Nederland)

volwassenen: potente corticosteroïdenzalf klasse III of IV. Dagelijkse verzorging met een emolliens is van groot belang. Onderhoudsbehandeling vermindert de kans op exacerbaties en progressie.⁵

Vaginaal bloedverlies bij een prepuberaal meisje dient zorgvuldig te worden geanalyseerd. Naast eerder genoemde oorzaken, kan er sprake zijn van een trauma of endocriene aandoening (pubertas praecox).

Pijnklachten van vulva en perineum, vulvodynie, kunnen een symptoom zijn van bekkenhypertonie, al dan niet met mictie en defecatie klachten. Afhankelijk van de onderliggende pathologie kan samenwerking met een kinderbekkenfysiotherapeut zijn aangewezen.

Pubers en adolescenten

De grote variëteit aan vulvovaginale klachten die zich bij de volwassen vrouw voordoet, kan zich ook in de adolescentie openbaren. Toch is het van wezenlijk belang dat de hulpverlener rekening houdt met de levensfase van de adolescent. Als een adolescent de gynaecoloog bezoekt, vertoont ze, anders dan bij het prepuberale meisje, vaker gêne. Zorg dus voor een veilige omgeving: bespreek, vóórdat het meisje zich gaat uitkleden, uitvoerig wat er gaat gebeuren. Probeer indien mogelijk haar ook zonder haar begeleiders te spreken en wees alert op signalen van misbruik of trafficking. Een handspiegel is in alle gevallen bij het onderzoek onmisbaar (figuur 7). Spreek liever consequent over de binnenste en buitenste schaamlippen in plaats van over kleine en grote schaamlippen.

Sommige congenitale afwijkingen manifesteren zich pas in de adolescentie, zoals een liesbreuk bij een mozaïek androgeen ongevoeligheidssyndroom. Daarnaast kan een adolescent met het syndroom van Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser zich primair melden met vragen over de vulva voordat men een primaire amenorroe opmerkt. Een hymen imperforata geeft aanleiding tot cyclische buikpijn en een zwelling in de

onderbuik. Andere hymenafwijkingen zoals een cribiforme hymen komen vaak aan het licht bij het eerste tampongebruik. Het lukt het meisje niet om de tampon te verwijderen. Simpel klieven en dan reseceren van de hymenbrug onder lokale anesthesie lost het probleem op.

Vaak gaat de hulpvraag over de vorm en grootte van de vulva en misconcepties hierover. Bij de rijping van de vulva is een mate van asymmetrie normaal, de groei van de labia minora begint eerst en pas later treedt de fysiologische ontwikkeling van het subcutane vet in de labia majora op. Geadviseerd wordt zeer terughoudend te zijn bij verzoeken tot labia reductie in deze levensfase, ook bij mechanische klachten. Er wordt van labiahypertrofie gesproken als de diameter van het labium minus meer dan 4 cm bedraagt.⁷ Echter het normale spectrum is zeer variabel, dus wees voorzichtig met de term 'hypertrofie'. In eerste instantie heeft geruststelling met bespreken van leefregels de voorkeur, waarbij de hulpverlener aan de hand van enkele informatieve websites dit met de adolescent kan bespreken.⁸ Tevens doen zich problemen voor zoals contact (allergisch) eczeem of infecties als gevolg van piercings of gebruik van ontharingsmiddelen. Het zeer pijnlijke Lipschütz ulcus, ook wel ulcus vulvae acutum genoemd, veelal gerelateerd aan een virale infectie, zoals Epstein-Barr. Behandeling is symptomatisch met pijnbestrijding en zo nodig tijdelijk een katheter à demeure. Verbetering treedt vaak op na tien dagen en na drie weken zijn de laesies meestal compleet verdwenen.

Systeemziekten zoals Morbus Crohn kunnen vulvakklachten (ook zonder gastro-intestinale klachten) geven met vulvaire zwelling, hypertrofische laesies en ulcera. Ook worden vulvakklachten gezien bij andere systeemziekten zoals Morbus Behçet en diabetes mellitus.

De aanwezigheid van een SOA bij een adolescent is reden voor een psychosociale anamnese. Aandacht voor het gebruik van anticonceptie is hier aangewezen. Vulvodynie en dyspareunie komen ook bij adolescenten voor: coitus zonder

voldoende opwinding en een relatief droge vagina met pijn tot gevolg. 'Peer pressure' speelt in dergelijke gevallen veelal ook een rol. Tenslotte, zijn er een aantal fysiologische beelden, zoals vestibulaire papillomatosis en Fordyce spots, die onterecht leiden tot bezorgdheid.⁸

Tot slot

Elke gynaecoloog zal op het spreekuur of in acute situaties vragen kunnen krijgen over vulvovaginale beelden van neonaat tot adolescent. Van belang is het spectrum van de pathologie en variatie in de normale anatomie van de vulva te (her)kennen. Zo nodig, is er de mogelijkheid te verwijzen naar een (kinder)vulvapati.

Referenties

1. Emans SJ, Laufer MR, *Chapter 4* (S) Emans), *Chapter 5* (J) Trager) in Emans, Laufer, Goldstein's *Pediatric & Adolescent Gynaecology 6th Ed.* Wolters Kluwer, 2012, ISBN 978-1-60831-648-9
2. Hannema SE, ten Kate-Booij MJ, *Hoofdstuk 9: Paediatric and adolescent gynaecology* in, Steegers ed. *Textbook of Obstetrics and Gynaecology, a life course approach*, Bohn Stafleu van Loghum, 2019, ISBN 978-90-368-2130-8
3. Lammes FB. *Kindergynaecologie*, Bohn Stafleu van Loghum, 1992 (out-of-print)
4. Vatapoulou A, Roos E, *Parauretral Cyst in a Newborn: Case Report and Discussion*, *J Ped Adol Gyn* 32 (2019) 639-40
5. Ellis E, Fischer G. *Prepubertal-onset vulvar lichen sclerosus: The importance of maintenance therapy in long-term outcomes*. *Pediatr Dermatol.* 2015; 32(4): 461-7.
6. Lammes FB *Gynpictures*, NVOG, Haarlem (2007) ISBN 978-90-811646-2-7
7. Richtlijn Labia Hypertrofie NVOG-NVPC: <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2017/12/Labiumreductie-1.0-28-05-2008.pdf>
8. Harmsel WA ter, van der Meijden WI, *Vulvopathologie*, Stichting Onderwijs Oncologische Gynaecologie (OOG) (2019) ISBN 978-90-682-4061-0

(aanvullende referenties bij auteurs op te vragen)

Enkele nuttige websites

www.greatwallofvagina.co.uk/home
www.thevulvagallery.com/
www.lsnederland.nl

Samenvatting

Vulvovaginale klachten zijn op de kindereleeftijd het meest voorkomende reden tot bezoek aan de gynaecoloog. Deze klachten kunnen sterk verschillen ten opzichte van klachten op de volwassen leeftijd. Met een gedegen basiskenis, zorgvuldige anamnese en observatie kan de clinicus zorgen dat passende zorg wordt geïnitieerd.

Trefwoorden

kinder- en adolescentenvulva, labia agglutinatie, juveniele vulvaire lichen sclerosus, vulvovaginitis bij kinderen

Summary

Vulvovaginal complaints are the most common reasons for consultation with a gynaecologist in childhood. The disorders presented can differ greatly from those seen in adult women. With thorough basic knowledge, careful history taking and observation the clinician can initiate proper care for the child.

Keywords

paediatric and adolescent vulva, labia agglutination, juvenile vulvar lichen sclerosus, vulvovaginitis in childhood

Dankwoord

Met dank aan patiënten en hun resp. behandelaars (figuur 4 C.Salvatore, figuur 5a W. Willemsen) voor toestemming gebruik van de foto's. In het bijzonder dank aan prof.dr. F.B. Lammes voor toestemming gebruik illustraties uit *Gynpictures*⁴ en aan Ellen Swanborn, voorzitter Stichting LS Nederland, tekenaar figuur 'Zelfonderzoek vulva'.

Contact

drs. Beth Morrel
b.morrel@erasmusmc.nl

Verklaring belangenverstrengeling

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



Kinderkanker en vruchtbaarheid

drs. M.E.M. van der Perk arts-onderzoeker, Prinses Máxima Centrum

prof. dr. M.M. van den Heuvel-Eibrink kinderarts-oncoloog, Prinses Máxima Centrum

dr. M.D. van de Wetering kinderarts-oncoloog, Prinses Máxima Centrum

dr. A.J. Klijn - kinderuroloog, Wilhelmina Kinderziekenhuis

dr. M.A. Veening kinderarts-oncoloog, Prinses Máxima Centrum

dr. A.F.W. van der Steeg kinderchirurg, Prinses Máxima Centrum

I.M. IJgosse MSc verpleegkundig specialist onco-fertiliteit, Prinses Máxima Centrum

dr. A.B. Versluys kinderarts-oncoloog, Prinses Máxima Centrum

dr. S.L. Broer gynaecoloog/fertiliteitspecialist, UMC Utrecht

dr. H.M. van Santen kinderendocrinoloog, Wilhelmina Kinderziekenhuis en Prinses Máxima Centrum

dr. A.M.E. Bos gynaecoloog/fertiliteitspecialist, UMC Utrecht

Door verbetering van overleving na behandeling voor kinderkanker is er steeds meer aandacht voor kwaliteit van leven na kanker. Vruchtbaarheid is voor survivors van kanker erg belangrijk. De mogelijkheden op het gebied van fertiliteitspreservatie zijn volop in beweging en bieden survivors perspectief op ouderschap. Eicelvitrificatie, invriezen van ovariumweefsel en semenpreservatie worden in het Prinses Máxima Centrum als fertiliteitspreservatie aangeboden, eind 2020 zal het mogelijk zijn in research verband bij prepuberale jongens een testis biopt af te nemen. In dit artikel bespreken we de huidige consensus over fertiliteitszorg in dit nationaal kinderoncologisch centrum.

Introductie

In Nederland worden jaarlijks ongeveer 550-600 kinderen geconfronteerd met de diagnose kanker. Zij ontvangen een intensieve therapie met potentieel risico op gonadale schade. Door intensivering van de behandeling sinds de jaren 70 is de overleving sterk gestegen en is de vijfjaarsoverleving tegenwoordig 80%.¹ Bij meer dan 60% van de *survivors* treden een of meerdere late effecten van de behandeling op zoals cardiomyopathie, obesitas, hypertensie, subfertiliteit, infertilititeit en premature ovariële insufficiëntie (POI).² Door het gestaag stijgend aantal *survivors* is er toenemend aandacht voor het voorkómen van deze late effecten. *Survivors*, ouders en kinderen vinden infertilititeit het belangrijkste en meest invaliderende late effect van de behandeling. Daarnaast kan infertilititeit tot een verminderde kwaliteit van leven leiden.³

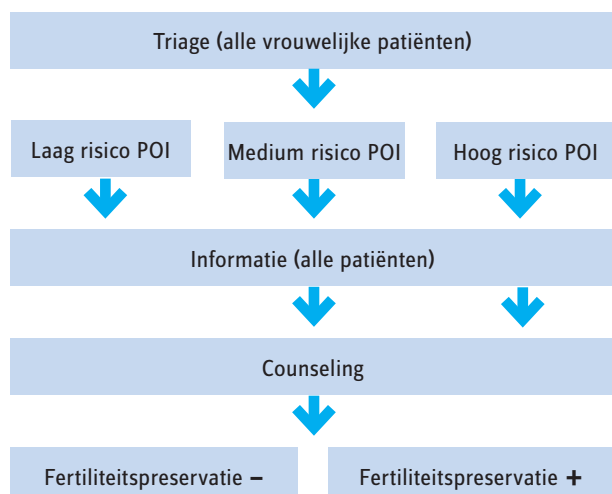
Infertilititeit door de behandeling

Bij meisjes kan door chemotherapie, bestraling of operatie de ovariële reserve en ovariële functie worden aangetast. Dit kan resulteren in POI. POI wordt gedefinieerd als amenorroe of oligomenorroe vóór de leeftijd van 40 jaar.^{4,5} Ook met een normale puberteitsontwikkeling kan het meisje onopgemerkt te maken krijgen met POI, wat kan leiden tot ongewenste kinderloosheid. Bij jongens kunnen de stamcellen in de testes door de behandeling beschadigd raken met sub- of infertilititeit tot gevolg.

De mate van schade is onder andere afhankelijk van het type en de dosis chemotherapie, de dosis radiotherapie op de ovaria en testes en de leeftijd van de patiënt tijdens de behandeling.²⁷ Alkylerende cytostatica zoals busulfan, cyclofosfamide, melphalan en ifosfamide zijn gonadotoxisch.⁶ Beschadiging van de hypothalamus en hypofyse kan door verstoorde aansturing van de ovaria tot anovulatie leiden, bijvoorbeeld na craniale bestraling of chirurgie. Dit is meestal met hormonale therapie te herstellen. Wanneer de uterus in het bestralingsveld ligt, dient hier bij de fertiliteitscounseling rekening mee gehouden te worden. Bestraling van de uterus kan leiden tot schade van myometrium, endometrium en de uterine vascularisatie, gekenmerkt door atrofie, verlies van elasticiteit en verdikte en kleine vaten. Hierdoor kan de kans op een zwangerschap aanzienlijk afnemen^{7,8} en wordt een verhoogd aantal zwangerschapscomplicaties zoals miskramen, prematuriteit, laag geboortegewicht en perinatale sterfte gezien. Afhankelijk van de bestralingsdosis kan de uterusfunctie verloren zijn, waar na zwangerschap alleen middels draagmoederschap mogelijk is.⁹⁻¹²

Fertiliteit onderdeel van kinderoncologische zorg

Alle kinderoncologische zorg is sinds mei 2018 geconcentreerd in het Prinses Máxima Centrum in Utrecht, met als doel alle kinderen met kanker te genezen, met zo min mogelijk vroege en late effecten. Het behoud van vruchtbaarheid heeft hoge prioriteit. In 2015 is een werkgroep oncofertiliteit opgezet om een gestructureerd zorgpad fertiliteit op te zetten. De werkgroep bestaat uit een multidisciplinair team met medisch specialisten en paramedici. Conform de internationale richtlijnen en de Nederlandse richtlijn van Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION)¹³ uit 2016 is het doel om alle kinderen die een kinderkankerbehandeling of andere gonadotoxische behandeling ondergaan te informeren over infertilititeit en een aanvullend gesprek met een fertiliteitsexpert aan te bieden. Het uitgangspunt is dat ieder kind en diens ouders 'recht hebben op informatie over eventuele gonadale schade door de oncologische behandeling' en 'de mogelijkheid tot doorverwijzing voor counseling m.b.t. fertiliteitspreservatie'.¹³



Figuur 1. Flowdiagramm fertilitätszorg meisjes.

Opzet zorgplan onco-fertilität

De fertilitätszorg besteht aus täglicher Identifizierung neuer Patienten und einschließlich einer persönlichen Risikoeinschätzung, gefolgt von klarer, personalisierter Information der Patienten vor dem Start der vorgeschlagenen gonadotoxischen Behandlung durch den pflegekundigen Spezialisten für onkologische Fertilität (Figur 1.). Bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie wird das definitive Behandlungsplan innerhalb von zwei Wochen festgelegt. Die definitive Risikoeinschätzung und personalisierte Information erfolgt danach.

Das Infertilitätsrisiko wird eingeschätzt anhand des Behandlungsplans. Die geplante Chirurgie, die Gonadektomie, eventuelle Radiotherapie und die Dosis (alkylierende Chemotherapie (Berechnung mittels der 'cyclophosphamide equivalent dose' (CED)⁶) wird mitgenommen. Weitere Beratung mit einem Fertilitätsgynäkologen wird angeboten für Mädchen mit einem intermediären oder erhöhten Risiko für Infertilität. Die verschiedenen Risikofaktoren für Infertilität werden abgewogen und die Vor- und Nachteile der verschiedenen Präservationsmöglichkeiten besprochen. Danach kann eine Entscheidung für die Fertilitätspräservierung getroffen werden.

(Junge) Erwachsene werden nach der onkologischen Behandlung über die Langzeitnebenwirkungen (LATER-Poli) informiert über die Konsequenzen der onkologischen Behandlung, die Fruchtbarkeitsbehaltung und das obstetrische Risiko bei einer zukünftigen Schwangerschaft.

Beschikbare Techniken für Mädchen

Eicelvitrication vor der Behandlung

Eicelvitrication nach ovarianer Hyperstimulation und einer Follikelpunktion ist eine Präservierungsmöglichkeit für Mädchen ab dem zehnten Lebensjahr, die ihre Menarche erlebt haben und die ihre kinderonkologische Behandlung mindestens zwei Wochen lang sicher durchführen können. In Absprache mit dem onkologischen Hauptbehandlungsarzt. Hierdurch ist die Eicelvitrication für die meisten Mädchen leider keine Option. Kurz nach der Follikelpunktion kann die onkologische Behandlung begonnen werden. Im Zusammenhang mit möglichen teratogenen Effekten auf (reife) Eizellen durch Chemotherapie ist die Eicelvitrication nicht mehr möglich, nachdem die Chemotherapie begonnen ist.

Eicelvitrication nach der Behandlung

Mädchen mit einem hohen Risiko für POI können auch Eizellen für die Einfrierung mindestens ein Jahr nach Abschluss der onkologischen Behandlung, ab dem zehnten Lebensjahr. Das Risiko besteht darin, dass nach der onkologischen Behandlung die ovarianen Reserven unzureichend sind für eine ovarianale Hyperstimulation.

Ovariumgewebe einfrieren

Das Einfrieren von Ovariumgewebe ist die einzige Möglichkeit, die Fruchtbarkeit zu erhalten für Mädchen, die jünger sind als zehnte oder für Mädchen, die die Möglichkeit haben, die onkologische Behandlung mindestens zwei Wochen lang zu unterbrechen.¹⁴ Bei *ovarian tissue cryopreservation* (OTC) wird laparoskopisch ein Ovarium entfernt. Das ovarianale Cortex wird anschließend in kleinen Chips im Labor eingefroren. Bei einer späteren Schwangerschaft können die eingefrorenen Stücke zurücktransplantiert (Autotransplantation). Dies kann zu einer Hormonproduktion und Fruchtbarkeit führen.

In dem Prinses Máxima Centrum wird OTC als Standardversorgung für die Fertilitätspräservierung angeboten für alle Mädchen mit einem hohen Risiko für Infertilität, wie es in der *Standpunt Fertilitätspräservierung in Nederland Later is te laat!* und der jüngsten Publikation der *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) dargestellt wird, in der OTC als Standardversorgung.^{15,16} OTC ist auch bei Kindern sicher.¹⁷ Die Effektivität und Sicherheit von OTC in der Kinderkreisläufigkeit wird in dem Prinses Máxima Centrum untersucht.

Bei erwachsenen Frauen ist ebenfalls eine Autotransplantation bei mehreren Indikationen sicher geblieben und in der Zwischenzeit sind mehr als 130 Kinder geboren worden nach der Transplantation von Ovariumgewebe.¹⁸ Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft nach der Transplantation von eingefrorenem Ovariumgewebe ist etwa 25% pro Autotransplantation.¹⁹ Es sind in den letzten Jahren Kinder geboren worden nach der Ovariumgewebepreservierung in der Kindheit (präpubertäre oder prämenarchale) wurden eingefroren.²⁰ Die Transplantation ist (noch) experimentell, da es unklar ist, was die Effektivität der präpubertären eingefrorenen Ovariumgewebe sein wird. Auch können mikrometastatische Zellen im Ovariumgewebe sitzen. Dieses Risiko ist abhängig vom Typus der Malignität.²¹

Wegen der Invasivität von OTC bei Mädchen ist es von wesentlicher Bedeutung, gute In- und Exklusivkriterien zu etablieren. International werden bei erwachsenen Frauen die sogenannten *Edinburgh selectie criteria* verwendet, um zu selektieren, welche Patienten für die Einfrierung in Betracht kommen. Diese Kriterien sind angepasst durch die *Dutch Childhood Oncology Group* (DCOG) und SKION für die niederländische Situation, die auch im Prinses Máxima Centrum angewendet werden.¹³

Entwicklungen rund um OTC

Es gibt vielversprechende Entwicklungen im Bereich der Experimente mit in-vitro-Maturierung von Eizellen²³ und künstlichen Ovarien.²⁴ Diese Techniken machen die Transplantation von Ovariumgewebe vielleicht überflüssig und vermeiden so das Risiko der Transplantation von mikrometastatischen Zellen.

Mogelijkheden voor jongens

Aan postpuberale jongens (puberteitstadium > G2P2), wordt in principe altijd semenpreservatie aangeboden voorafgaand aan de behandeling en onafhankelijk van het risico op infertiliteit. De informatie wordt leeftijdsadequaat geleverd en per patiënt afgestemd, rekening houdend met de psychologische impact. Voor prepuberale jongens (puberteitstadium ≤ G2P2) met een hoog risico op infertiliteit zal het eind 2020 mogelijk zijn om middels een testisbiopt stamcelcryopreservatie te doen. Er wordt veel *research* verricht (ook in het Prinses Máxima Centrum) naar opwerken van spermatogoniale stamcellen om testisweefsel in de toekomst veilig en effectief te kunnen gebruiken. Deze techniek is nog experimenteel.^{25,26}

Conclusie

Fertiliteitspreservatie is een relevant thema voor kinderen die kanker krijgen. Het invriezen van ovariumweefsel is een optie voor fertiliteitspreservatie voor meisjes met een grote kans op infertiliteit voor wie eicelvitricatie geen optie is. Postpuberale jongens hebben de mogelijkheid om semen in te vriezen en voor prepuberale jongens is het eind 2020 mogelijk om in onderzoeksverband een testisbiopt in te laten vriezen. In samenwerking met de fertiliteitsafdeling voortplanting en gynaecologie en afdeling kinderurologie van het UMC Utrecht beoogt het Prinses Máxima Centrum de best beschikbare oncologische en fertiliteitszorg te bieden door middel van een gestructureerd zorgpad en een *dedicated* oncofertiliteitsteam. Hiermee proberen we te voorkomen dat kinderen die op jonge leeftijd met kanker geconfronteerd worden, niet ook nog onverwacht met ongewenste kinderloosheid te maken krijgen.

Referenties

1. Robison LL, Armstrong GT, Boice JD, et al. *The Childhood Cancer Survivor Study: a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research*. J Clin Oncol. 2009;27(14):2308-18.
2. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. *Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer*. N Engl J Med. 2006;355(15):1572-82.
3. Anazodo A, Laws P, Logan S, Saunders C, Travaglia J, Gerstl B, et al. *How can we improve oncofertility care for patients? A systematic scoping review of current international practice and models of care*. Hum Reprod Update. 2019;25(2):159-79.
4. European Society for Human R, Embryology Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, et al. *ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency*. Hum Reprod. 2016;31(5):926-37.
5. Fertiliteitsbehoud bij vrouwen met kanker - Late effecten na behandeling [Internet]. 2016 [cited 20-01-2020]. Available from: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/fertiliteitsbehoud_bij_vrouwen_met_kanker/late_effecten_na_behandeling.html#onderbouwing.
6. Green DM, Nolan VG, Goodman PJ, Whitton JA, Srivastava D, Leisenring WM, et al. *The cyclophosphamide equivalent dose as an approach for quantifying alkylating agent exposure: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. Pediatr Blood Cancer. 2014;61(1):53-67.
7. Arrive L, Chang YC, Hricak H, et al. *Radiation-induced uterine changes: MR imaging*. Radiology. 1989;170(1 Pt 1):55-8.
8. Critchley HO, Wallace WH, Shalet SM, Mamtara H, Higginson J, Anderson DC. *Abdominal irradiation in childhood; the potential for pregnancy*. Br J Obstet Gynaecol. 1992;99(5):392-4.
9. Green DM, Whitton JA, Stovall M, Mertens AC, Donaldson SS, Ruyman FB, et al. *Pregnancy outcome of female survivors of*

childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Am J Obstet Gynecol. 2002;187(4):1070-80.

10. Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C, Stovall M, Kasper CE, Weathers RE, et al. *Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children*. J Natl Cancer Inst. 2006;98(20):1453-61.
11. van der Kooi ALF, Kelsey TW, van den Heuvel-Eibrink MM, Laven JSE, Wallace WHB, Anderson RA. *Perinatal complications in female survivors of cancer: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Cancer. 2019;111:126-37.
12. Oktem O, Kim SS, Selekt U, Schatmann G, Urman B. *Ovarian and Uterine Functions in Female Survivors of Childhood Cancers*. Oncologist. 2018;23(2):214-24.
13. Veening MA, Bos AME, Versluys AB, van Santen HM, van de Wetering MD, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. *SKION consensus fertiliteitspreservatie voor meisjes met kanker, van 0-18 jaar* [Available from: <https://www.skion.nl/workspace/uploads/Consensus-fertiliteitspreservatie-mei-2016.pdf>].
14. van den Heuvel-Eibrink MM, van der Kooi ALF, Wallace WHB. *Fertility Preservation in Women*. N Engl J Med. 2018;378(4):399-400.
15. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG) VvKEK. *Standpunt Fertiliteitspreservatiezorg in Nederland 2018* [Available from: <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2018/05/KLEM-NVOG-Standpunt-fertiliteitspreservatiezorg-in-Nederland-definitief-mei-2018.pdf>].
16. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Electronic address aao. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion*. Fertil Steril. 2019;112(6):1022-33.
17. Corkum KS, Rhee DS, Wafford QE, Demeestere I, Dasgupta R, Baertshiger R, et al. *Fertility and hormone preservation and restoration for female children and adolescents receiving gonadotoxic cancer treatments: A systematic review*. J Pediatr Surg. 2019.
18. Donnez J, Dolmans MM. *Fertility Preservation in Women*. N Engl J Med. 2017;377(17):1657-65.
19. Van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M, Toth B, Korell M, Krussel J, et al. *Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates*. Hum Reprod. 2016;31(9):2031-41.
20. Matthews SJ, Picton H, Ernst E, Andersen CY. *Successful pregnancy in a woman previously suffering from beta-thalassemia following transplantation of ovarian tissue cryopreserved before puberty*. Minerva Ginecol. 2018;70(4):432-5.
21. Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, Andersen CY, Greve T. *Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue*. Fertil Steril. 2013;99(6):1514-22.
22. Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, Edgar AE, Anderson RA. *Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation*. Lancet Oncol. 2014;15(10):1129-36.
23. Telfer E. *Progress and prospects for developing human immature oocytes in vitro*. Reproduction. 2019.
24. Dolmans MM, Amorim CA. *Construction and use of artificial ovaries*. Reproduction. 2019.
25. Eliveld J, van Wely M, Meissner A, Repping S, van der Veen F, van Pelt AMM. *The risk of TESE-induced hypogonadism: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update. 2018;24(4):442-54.
26. Uijldert M, Meissner A, de Melker AA, van Pelt AMM, van de Wetering MD, van Rijn RR, et al. *Development of the testis in pre-pubertal boys with cancer after biopsy for fertility preservation*. Hum Reprod. 2017;32(12):2366-72.
27. Van den Berg MH, Overbeek A, Lambalk CB, Kaspers GJL, Bresters D, van den Heuvel-Eibrink MM, Kremer LC, Looijen JJ, van der Pal HJ, Ronckers CM, Tissing WJE, Versluys AB, van der Heiden-van der Loo M, Heijboer AC, Hauptmann M, Twisk JWR, Laven JSE, Beendonk CCM, van Leeuwen FE, van Dulmen-den Broeder E; DCOG LATER-VEVO study group. *Long-term effects of childhood cancer treatment on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve*. Hum Reprod. 2018 ;33:1474-1488.

Samenvatting

De mogelijkheden op het gebied van fertiliteitsprestatie zijn volop in beweging en kunnen survivors na kinderkan-kerbehandeling perspectief op ouderschap bieden. Het identificeren en informeren van patiënten die gonadotoxi-sche therapie zullen ontvangen, is een belangrijk onderdeel van goede fertiliteitszorg. Een gepersonaliseerde risico-inschatting wordt gedaan aan de hand van onder andere leeftijd van patiënt en behandelplan met cumulatieve dosis chemotherapie en dosis en locatie van de radiotherapie. Bij verhoogd risico op onvruchtbaarheid kan er counseling bij een specialist plaatsvinden, gevolgd door fertiliteitspreservatie indien gewenst. Eicelvitricatie, invriezen van ovariumweefsel (OTC), semenpreservatie en testisbiopten worden in het Prinses Máxima Centrum aangeboden om fertiliteit te preserven. In dit artikel bespreken we de huidige consensus over fertiliteitszorg vanuit het oogpunt van een nationaal kinderoncologisch centrum: van informatie en counseling tot preservatie met als doel geen onge-wenste kinderloosheid na kinderkan-ker.

Trefwoorden

Kinderoncologie, Fertiliteitszorg, Onco-fertiliteit, Fertiliteitspreservatie, Ovarian tissue cryopreservation (OTC), Testisbiopt

Summary

Infertility after childhood cancer treatment receives a lot of attention, and fertility preservation is relevant in the future prospect of parenthood to survivors. Identifying and informing patients who will receive gonadotoxic treatment is a fundamental element of fertility care. A personalized risk assessment is performed using among others age and treatment plan with cumulative dosage of chemotherapy and dosage and location of radiotherapy. Patients with an increased risk are eligible for counseling by a fertility specialist and fertility preservation can be offered. The Princess Máxima Centre offers both experimental and standard of

care techniques to preserve fertility, including oocyte vitrification, ovarian tissue cryopreservation (OTC), semen preservation and testicular biopsies. In this article we will discuss the current consensus on fertility care in a national pediatric oncology centre. This includes the entire care pathway from fertility counselling to preservation, aiming to avoid involuntary childlessness after childhood cancer.

Keywords

Pediatric oncology, fertility care, oncofertility, fertilitypreservation, ovarian tissue cryopreservation (OTC), testicular biopsy

Dankwoord

Met dank aan de *Child Health Boost Grant 2018* ontvangen door dr. A.M.E. Bos, dr. A.B. Versluys, prof. dr. M.H.W.A. Wijnen en prof. dr. M.M. van den Heuvel-Eibrink. Tevens danken wij de overige leden van de werkgroep onco-fertiliteit: dr. ir. R.J.A. Oude Ophuis (*klinisch embryoloog*), prof. dr. W.J.E. Tissing (*kinderoncoloog*), prof. dr. L.H.J. Looijenga (*Principle Investigator translational patho-oncology*), dr. E. van Dulmen – den Broeder, dr. A.L.F. van der Kooi (*gynaecoloog in opleiding*), drs. S. Sriram (*PhD-student*), E.M.K. Boom en K.M. Gils (*pedagogisch medewerkers*), M. ter Haar en R. Houben (*psychologen*), C.L. Beckers (*maatschappelijk werk*) en V. van den Linden en A. Koppelaar (*verpleegkundigen*).

Contact

drs. M.E.M. van der Perk

Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie
Heidelberglaan 25, 3584 CS Utrecht, 06 2571 0394
m.e.m.vanderperk@prinsesmaximacentrum.nl

Verklaring belangenverstreming

Auteur verklaart dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstreming.

steun ons!

In Nederland worden iedere dag 500 baby's geboren. Dagelijks overlijden vier baby's als gevolg van graefvertraging, vroeggeboorte of aangeboren afwijking. Fonds Gezond Geboren financiert onderzoek om dit onnodige leed te voorkomen. Word donateur via gezondgeboren.nl

 **gezond geboren**

Patiënten met een congenitale aplasie van uterus en vagina: therapeutische mogelijkheden en psychische aspecten

Het syndroom van Mayer-Rokitansky-Küster

dr. W. Willemsen vrouwenarts np

Het syndroom van Mayer-Rokitansky-Küster (MRK) is een relatief zeldzame afwijking met een geschatte frequentie van 1 op 10.000 levend geboren vrouwen. Als een vrouw geboren wordt zonder uterus en vagina heeft dit een enorme invloed op haar zelfbeeld. Dit kan implicaties hebben voor haar psychisch functioneren. Het MRK-syndroom gaat vaak gepaard met andere congenitale afwijkingen. Er zijn verschillende technieken om te komen tot een functionele verdieping van de blind eindigende vagina.

De diagnose MRK-syndroom wordt meestal gesteld in de puberteit vanwege het uitblijven van de menstruatie. Vanaf 1962 werden in het Radboud UMC Nijmegen 254 patiënten met het MRK-syndroom gezien.¹

Het MRK-syndroom staat in de literatuur ook vaak als het MRKH-syndroom. De H is van Hauser. Zijn bijdrage stelde echter weinig voor aangezien hij slechts een samenvatting gaf van wat al door anderen beschreven was.² Daarom is MRK-syndroom beter. Ook wordt de term CAV (*congenital aplasia of the vagina*) gebruikt.

Het syndroom wordt veroorzaakt door een fusie en kanalisatiestoornis van de strengen van Müller óf de strengen van Müller bereiken de sinus urogenitalis niet óf een combinatie hiervan. De exacte oorzaak is vooralsnog onbekend.

Het syndroom wordt gekenmerkt door: primaire amenorroe, rudimentaire uterusknoppen (zie figuren 1 en 2) of totaal afwezige uterusrudimenten, rudimentaire of afwezige tubae, normale ovaria, normale fenotype en genotype.

Het is een relatief zeldzame afwijking. De exacte incidentie is niet bekend. Deze wordt geschat tussen de 1:4000³ en 1:10000 levend geboren vrouwen.⁴ De kans dat een gynaecoloog een MRK-patiënt tijdens haar/zijn carrière ziet is klein. De diagnose is eenvoudig te stellen door inspectie, rectaal toucher en echoscopie. Ter bevestiging is een laparoscopie dan wel een MRI noodzakelijk. Chromosomenonderzoek is overbodig tenzij er verdenking bestaat op het androgeen ongevoeligheidssyndroom.

Bij nader onderzoek moeten wij bedacht zijn op andere bijkomende congenitale afwijkingen. De literatuur overziend werden in 36% van de MRK-patiënten afwijkingen geconstateerd van de tractus uropoieticus. Tegenwoordig wordt vaak volstaan met een echo van de nieren. Maar onder andere dubbele ureteren worden dan gemist. En intraveneuze urografie is beter. Afwijkingen van de wervelkolom worden geconstateerd bij 10% van de MRK-vrouwen.⁵ Bijzonder is de relatie met het syndroom van Klippel-Feil.⁶ Röntgenologische afwijkingen van de handen zijn opmerkelijk. Zo zijn gevonden ernstige carpale en radiale afwijkingen ook brachymesophalangie van tweede en vijfde vinger, korte distale

phalanx van de duim, lange proximale phalangen van de derde en vierde vinger en lange metacarpalia van de eerste en vierde vinger.⁷ Afwijkingen van oren en gehoor zijn eveneens bekend.^{8,9}

Er zijn twee vormen van het MRK-syndroom: de klassieke symmetrische vorm met twee even grote rudimentaire uterusknoppen en twee gelijk grote tubae beiderzijds en de atypische asymmetrische vorm. De bijkomende andere congenitale afwijkingen (nieren, wervelkolom etc.) behoren vrijwel allemaal bij de atypische vorm.¹⁰

Psyche

De diagnose wordt meestal gesteld in de adolescentie. Een periode van uiteindelijke vorming naar volwassenheid, een periode van enorme hormonale veranderingen. Derhalve een periode die toch al als moeilijk wordt ervaren. De diagnose wordt als een schok ervaren en kan een negatieve invloed hebben op het lichaamsbeeld van de patiënte.

Bij het stellen van de diagnose zijn de volgende reacties mogelijk: ontkenning, vermijdingsgedrag op basis van schaamte, vermijdingsgedrag op basis van woede en uitdaging, *acting out*.¹¹

Is professionele psychische ondersteuning nodig? Hierover lopen de meningen uiteen. Professionele psychische hulp kan als negatief ervaren worden omdat dit het 'anders zijn' accentueert. Psychische hulp moet vanzelfsprekend gegeven worden als de patiënt er zelf om vraagt en ook als de behandelende arts verontrustende signalen (ernstige depressiviteit, suïcidaal gedrag) bespeurt of inschat dat de verwerking moeizaam of niet plaats zal vinden.

Niet geheel duidelijk is of het niet kunnen hebben van intravaginale coïtus of de fertiliteitsproblematiek het grootste probleem is. Volgens sommigen zijn twijfels over de mogelijkheid tot het hebben van intravaginale coïtus belangrijker dan de onmogelijkheid tot het hebben van eigen progentuur.^{12,13} Anderen meenden dat kinderloosheid als het grootste probleem werd ervaren.^{14,15} Wat betreft het krijgen van eigen progentuur zijn er tegenwoordig positieve mogelijkheden via hoogtechnologisch draagmoederschap¹⁶ dan wel uterus transplantatie.¹⁷

Onderzoek van de partners van MRK-patiënten is vrijwel niet gedaan. Zij worden beschreven als seksueel passieve, niet penetrerende partner.¹⁸ Wel is het een praktijkervaring dat als een MRK-patiënte met klem verzoekt om hulp bij verdieping van de vagina en de partner aangeeft dat dat voor hem niet hoeft, dat die relatie vrijwel altijd op de klippen loopt.

Therapie

Therapie is niet noodzakelijk. Als de patiënt er niet om vraagt hoeft er ook geen therapie aangeboden worden. Maar

vanzelfsprekend moet gezegd worden dat er mogelijkheden zijn om te komen tot een verdieping van de vagina. Vaak echter voelen patiënten met het MRK-syndroom zich als vrouw niet compleet en zullen ze vragen om verdieping van de blind eindigende vagina. Primair zal dan geadviseerd moeten worden om door impressie op de *soft spot* van de blind eindigende vagina te komen tot verdieping.¹⁹ Als door de patiënt gekozen wordt voor de methode Frank, kan zij starten met de behandeling onafhankelijk van haar leeftijd. Is zij niet goed gemotiveerd kan zij straffeloos stoppen met de behandeling. Bij de meeste chirurgische therapieën zal dit leiden tot obliteratie van de neovagina, dus een mislukking. De ervaring leert dat streng gelovige christenen en moslims hier moeilijk toe te bewegen zijn. De methode Frank kan vanzelfsprekend gecombineerd worden met coitus. Daarnaast zijn er vele chirurgische technieken (zie tabel 1). Elke therapie heeft een kans op complicaties. Bekend bij de methode Frank is de kans op een prolaps van de blind eindigende vagina. Bij alle chirurgische therapieën is er een kans op het ontstaan van met name recto-neovaginale fistels, behalve bij de methode Williams. Deze methode is meer een vulvovagina-plastiek en geen neovagina-plastiek en is niet echt geschikt voor patiënten met het MRK-syndroom. Bij de methode Williams wordt er een extracorporele vagina (*kangaroo pouch*) gemaakt. Bij vrijwel alle chirurgische methoden is ter voorkoming van constrictie van de neovagina pelotte nabehandeling noodzakelijk. In het Radboudumc Nijmegen werd indien de methode Frank niet het gewenste resultaat had veelal gekozen voor een neovagina-plastiek middels peritoneum transpositie [colpopoiesis met peritoneum], de methode Davydov [n = 68].¹

Controversiële opvattingen

Volgens het RK kerkelijk recht zoals beschreven in de Codex Iuris Canonici is een huwelijk als contract ongeldig indien een van beide partners niet tot coitus in staat is. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen impotentia coeundi en impotentia generandi. Volgens dit kerkelijk recht gold tot 1932 dat een afgesloten vagina (*saccus clausus*) niet als een echte vagina. Dit werd beschouwd als een beletsel dat het huwelijk ongeldig maakt. Volgens de Rota was in een geval van volledige aplasia bij een uitspraak in 1948 de uitspraak dat het huwelijk ongeldig was. Volgens een juridische uitspraak van de Rota in 1948 wordt gesteld dat de vagina als orgaan niet vervangen kan worden.³⁸



Figuur 1 (links): Anatomie van het MRK-syndroom.
Figuur 2 (rechts): Rudimentaire uterusknop.



Tabel 1: Therapeutische mogelijkheden

Geen chirurgie		
Pelotte	Frank ¹⁹	1938
Pelotte is bevestigd op een kruk	Ingram ²⁰	1981
Chirurgie zonder transplantaat		
	Wharton ²¹	1938
Extracorporele vagina		
	Williams ²²	1964
	Vecchietti ²³	1974
Tissue expanders	Johnson et al ²⁴	1991
Chirurgie met autotransplantaat. Neovagina met behulp van...		
Rectum		
	Popov ²⁵	1910
	Schubert ²⁶	1911
Dunne darm		
	Baldwin ²⁷	1907
Colon		
	Kun ²⁸	1975
Gevasculariseerde huidflap		
	Graves ²⁹	1921
	Frank & Geist ³⁰	1927
	Giraldo et al ³¹	1996
Free skinflap		
	Kirschner & Wagner ³²	1930
	McIndoe & Banister ³³	1938
Peritoneum		
	Robbert ³⁴	1955
	Davydov & Zhvitiashvili ³⁵	1974
Chirurgie met homotransplantaat		
Vagina transplantatie van moeder naar dochter		
	Papanicolaou ³⁶	1972
Bekleding met amnionvlies		
	Brindeau ³⁷	1934

Mayer noemde de neovagina geringschattend een receptaculum seminis. Ook stelde hij dat dat in het *Derde Rijk* er geen plaats was voor een neovagina-plastiek aangezien MRK-patiënten toch geen *Ehetauglichkeitszeugnis* kregen. Ook was hij van mening dat '*kein natürliches Vollweib dahinter steckt*'. Mayer kreeg dit gepubliceerd in 1956...³⁹ Ott vond het verrichten van een neovagina-plastiek niet de 'hoge taak' van een arts aangezien er geen mogelijkheid tot conceptie was.⁴⁰

Conclusie

Het hebben van een vagina is voor alle vrouwen en meisjes zo vanzelfsprekend dat de diagnose aplasia van de vagina als een grote schok wordt ervaren. Professionele psychische ondersteuning is soms noodzakelijk. Gewezen kan ook worden op de Stichting MRK-vrouwen (www.stichtingmrk.nl). Er zijn talloze technieken om te komen tot een verdieping van de blind eindigende vagina. De methode Frank heeft de voorkeur. Tegenwoordig is het krijgen van genetisch eigen progenituur mogelijk.

Referenties

- Willemsen WNP, Kluivers KB. *Long-term results of vaginal construction using Frank dilation and a peritoneal graft (Davydov procedure) in patients with Mayer-Rokitansky-Küster syndrome*. Fertil Steril. 2015; 103: 220-225.
- Hauser GA, Schreiner WE. *Das Mayer-Rokitansky-Küster Syndrom*. Schweiz med Wschr. 1961; 91: 381-384.
- Templeman CL, Lam AM, Paige Hertweck S. *Surgical management of vaginal agenesis*. OGS. 1999; 54: 583-591.
- Laufer MR. *Congenital absence of the vagina: in search of the perfect solution. When, and by what technique, should a vagina be created?* Curr Opin Obstet Gynecol. 2002; 14(5): 441-444.
- Wim Willemsen. *Construction of a neovagina by the transposition of peritoneum*. Thesis. Nijmegen. 1982.
- Willemsen WNP. *Combination of the Mayer-Rokitansky-Küster and Klippel-Feil syndrome - a case report and literature review*. Europ J Obstet Gynecol. 1982; 13: 229-235.
- Strübbe EH, Thijn CTP, Willemsen WNP, Lappöhn R. *Evaluation of radiographic abnormalities of the hand in patients with the Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome*. Skel. Radiol. 1987; 16: 227-231.
- Strübbe EH, Cremers CWRJ, Dijkers FG, Willemsen WNP. *Hearing loss and the Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome*. Am J Otol. 1994; 15: 431-436.
- Willemsen WNP. *Renal-skeletal-ear and facial-anomalies in combination with the Mayer-Rokitansky-Küster (MRK) syndrome*. Europ J Obstet Gynecol. 1982; 14: 121-130.
- Strübbe EH, Cremers CWRJ, Willemsen WNP, et al. *The Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome without and with associated features: two separate entities?* Clin. Dysmorph. 1994; 3: 192-199.
- Taylor BW, Litin EM, Litzow TJ. *Psychiatric considerations in cosmetic surgery*. Mayo Clinics Proceedings. 1966; 41: 608-623.
- Woraschk H-J, Seifert B. *Die psychosomatische Bedeutung der künstlichen Scheidenbildung beim Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom*. Zbl Gynäk. 1974; 96: 825-828.
- Eicher W. *Geslechtsidentität und psychosoziale Aspekte bei fehlerhafter Geschlechtsentwicklung*. Gynäkologe. 1976; 9: 39-46.
- David A, Carmil D, Bar-David E, Serr DM. *Congenital absence of the vagina. Clinical and psychologic aspects*. Obst Gyn. 1975; 46: 407-409.
- Heidenreich W, Langer D, Schildmann I. *Psychosoziale Probleme bei jugendlichen Patientinnen mit Vaginalaplasie*. Geburtsh u Frauenheilk. 1976; 36: 705-709.
- Dermout SM. *De eerste logeerpunt. Hoogtechnologisch draagmoederschap in Nederland*. Thesis. Groningen. 2001.
- Brännström M, Johannesson L, Bokström H, et al. *Livebirth after uterus transplantation*. Lancet. 2015; Feb 14; 385(9968): 607-616.
- Kaplan EH. *Congenital absence of vagina. Psychiatric aspects of diagnosis and management*. N Y St J Med. 1968; 68: 1937-1941.
- Frank RT. *The formation of an artificial vagina without operation*. Am J Obstet Gynecol. 1938; 35: 1052-1055.
- Ingram JM. *The bicycle seat stool in the treatment of vaginal agenesis and stenosis: A preliminary report*. Am J Obstet Gynecol. 1981; 140: 867-873.
- Wharton LR. *A simple method of constructing a vagina*. Ann Surg. 1938; 107: 842-854.
- Williams EA. *Congenital absence of the vagina. A simple operation for its relief*. J Obstet Gynaec Brit Cwlth. 1964; 71: 511-516.
- Vecchietti G. *Construction of a functional vagina: a new surgical approach to the Rokitansky-Küster-Hauser syndrome*. Clin Exper Obstet Gynecol. 1974; 1: 3-8.
- Johnson N, Batchelor A, Lilford RJ. *Experience with tissue expansion vaginoplasty*. Br J Obstet Gynaecol. 1991; 98: 564-568.
- Popov DD. *staat in Colpopoiesis from the colon*, Kun M 1975 (zie 26)
- Schubert G. *Über Scheidenbildung bei angeborenem Vaginaldefekt*. Zbl Gynäk. 1911; 45: 1017-1022.
- Baldwin JF. *Formation of an artificial vagina by intestinal transplantation*. Am J Obstet Dis Wom. 1907; 56: 636-640.
- Kun M. *Methods of colpopoiesis*. In *Colpopoiesis from the colon*. Budapest. Akadémiai Kiadó. 1975. 38-72.
- Graves W. *Multiple postperitoneal cystomata. Artificial vagina. Menstruatio precox. Radium in the treatment of cervical cancer. Radium in the treatment of menorrhagia of the young*. Surg Chir N Am. 1921; 1: 607-625.
- Frank RT, Geist SH. *The formation of an artificial vagina by a new plastic technic*. Am J Obstet Gynec. 1927; 14: 712-718.
- Giraldo F, Solano A, Mora MJ, et al. *The Malaga flap for vaginoplasty in the Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: experience and early-term results*. Plast Reconstr Surg. 1996; 98: 305-312.
- Kirschner M, Wagner GA. *Ein neues Verfahren der künstlichen Scheidenbildung*. Zbl Gynäk. 1930; 54: 2690-2696.
- McIndoe AH, Banister JB. *An operation for the cure of congenital absence of the vagina*. J Obstet Gynaec Brit Emp. 1938; 45: 490-494.
- Robert H. *Traitement chirurgical par la voie abdominale des grandes aplasies vaginales*. Bull Féd Gyn Obst. 1955; 7/2: 71-87.
- Davydov SN, Zhvitiashvili OD. *Formation of vagina [colpopoiesis] from peritoneum of Douglas pouch*. Acta Chir Plast. 1974; 16: 35-41.
- Papanicolaou NA. *Grefte du vagin de mère à fille*. J Gyn Obst Biol Repr. 1972; 1: 469-478.
- Brindeau A. *Création d'un vagin artificiel à l'aide des membranes ovulaires d'un oeuf à terme*. Gynéc et Obstét. 1934; 29: 385-392.
- Koens L. *Aplasia et atresia vaginae*. Thesis. Utrecht. 1963
- Mayer A. *Sexualpsychologische Bedenken gegen die operative Korrektur von genitalen Bildungsstörungen*. Zbl Gynäk. 1956; 78: 1889-1892.
- Helbing W. *Zur Klinik und operativen Behandlung der Aplasia vaginae*. Zbl Gynäk. 1173-1180.

Samenvatting

Bij het syndroom van Mayer-Rokitansky-Küster (MRK syndroom) is er een congenitale hypo/aplasie van de vagina en zijn er twee rudimentaire uterusknoppen. Vaak gaat dit syndroom gepaard met andere congenitale afwijkingen van nieren, ureteren, wervelkolom, handen, oren en gehoor. Vanzelfsprekend kunnen patiënten met het MRK-syndroom psychische problemen hebben, anderen verwerken de diagnose zonder grote problemen. Of primair professionele psychologische hulp moet worden aangeboden wordt verschillend gedacht. Of seksuele problematiek of kinderloosheid het grootste probleem is, was voorheen steeds de vraag. Echter in deze tijd is, middels hoogtechnologisch draagmoederschap en uterus transplantatie, het krijgen van eigen progenituur mogelijk.

De therapeutische mogelijkheden om te komen tot verdieping van de blind eindigende vagina worden genoemd. De onbloedige methode Frank heeft altijd de voorkeur. Lukt het op deze manier niet om te komen tot een functionele vagina had in onze kliniek colpopoiesis met peritoneum de voorkeur.

Trefwoorden

MRK-syndroom, psyche, therapie

Contact

dr. Wim Willemsen

wimwillemsen1947@gmail.com

Verklaring belangenverstrengeling

Auteur verklaart dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling

Cyclusstoornissen bij tieners

Wanneer normaal abnormaal wordt...

K.M. Lechner MSc *anios gynaecologie en verloskunde, Tergooi ziekenhuis*

drs. E.J. Roos *gynaecoloog, Tergooi ziekenhuis*

Menarche is bij meiden de laatste mijlpaal in de puberteitsontwikkeling. Voor het krijgen van menstruatie dienen hormonale, psychologische, anatomische en fysiologische factoren in balans te zijn. Het hebben van menstruatie is dus een vitaal teken. In de eerste jaren na de menarche komt een onregelmatige cyclus regelmatig voor. Vaak wordt verondersteld dat dit bij de normale puberteitsontwikkeling hoort, veroorzaakt door onrijpheid van de hypothalamo-hypofysaire-ovariële as. De vraag is echter of dit altijd terecht is. Wanneer is bij tieners het onderscheid te maken tussen een normale en abnormale ontwikkeling? In dit artikel beschrijven we de overgang van een normale naar een abnormale transitie en de langetermijngevolgen hiervan.

Normale fysiologie

De puberteitsontwikkeling duurt vaak drie tot vier jaar en omvat een aantal opeenvolgende processen. Tijdens adolescentie wordt de hypothalamo-hypofysaire-ovariële (HPO) as geactiveerd en komt de pulsatiele secretie van gonadotrofine-releasing hormoon (GnRH) uit de hypothalamus op gang. Door pulsatiele secretie van GnRH wordt afgifte van luteïniserend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH) uit de hypofyse gestimuleerd. LH en FSH zetten op hun beurt de eierstokken aan tot de productie van het geslachtshormoon oestrogeen, dat uiteindelijk verantwoordelijk is voor de ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken.¹

Bij meiden is de borstontwikkeling vaak het eerste kenmerk van de puberteit waarna de groeispurt en menarche volgen. In 1955 was de gemiddelde menarche leeftijd in Nederland 13,66 jaar. De afgelopen jaren is deze leeftijd geleidelijk gedaald naar 13,05 jaar.^{2,3} Sociaaleconomische factoren en verbetering van de gezondheidszorg spelen hierin mogelijk een rol. Daarnaast zou de toename van obesitas onder tieners mee kunnen spelen aangezien meiden met overgewicht doorgaans eerder menstrueren.^{4,5} Dit kan echter niet de primaire oorzaak zijn, omdat de daling in menarche leeftijd ook wordt gezien bij meiden zonder overgewicht.³

De eerste jaren na menarche vertoont de menstruele cyclus vaak een onregelmatig patroon waarbij zowel korte als lange cycli voorkomen. Het duurt vaak enige jaren voordat er sprake is van een regelmatig menstruele cyclus. De meeste

cycli duren gemiddeld 21-45 dagen. Twee jaar na de menarche hebben 60-80% van de tieners een cyclusduur van 21-34 dagen, zoals gemiddeld gezien wordt bij een vrouw op volwassen leeftijd.⁶

De onregelmatige cyclus in de eerste jaren na de menarche kan worden veroorzaakt door anovulatie. Ongeveer 50% van de cycli zijn anovulatoir in het eerste jaar na menarche.⁷ In de literatuur zijn zowel menarche leeftijd als de tijd sinds menarche, ook wel de gynaecologische leeftijd genoemd, gerelateerd aan het ontstaan van ovulatoire cycli. Meiden met een vroege menarche lijken eerder een ovulatoire cyclus te hebben.⁸ Bij meiden met een late menarche wordt een hoger percentage oligomenorroe gevonden.⁹ Uit een multivariabele analyse van De Sanctis blijkt echter dat de leeftijd van menarche niet de prevalentie van cyclusstoornissen beïnvloedt zodra de gynaecologische leeftijd wordt meegenomen. Het menstruele patroon in de eerste jaren na de menarche lijkt dus voornamelijk te worden bepaald door maturatie van de HPO-as en niet zo zeer door de menarche leeftijd.

Wanneer wordt fysiologie dan pathofysiologie?

Vaak wordt verondersteld dat het onregelmatige menstruele patroon bij tieners bij de normale puberteitsontwikkeling hoort. De vraag is echter of dit altijd terecht is. Er kunnen namelijk ook een tal van aangeboren afwijkingen of endocriene stoornissen aan ten grondslag liggen. Het polycysteus ovarium syndroom (PCOS) is hierbij de meest voorkomende aandoening.⁶ Voor het onderscheid hierin is kennis van de normale en eventueel abnormale ontwikkeling van belang.

Voor oligomenorroe bij tieners wordt een andere definitie gehanteerd dan voor volwassenen. Er is sprake van oligomenorroe bij tieners als er in het eerste jaar na menarche minder dan vier menstruaties per jaar zijn, in het tweede jaar minder dan zes menstruaties per jaar en in het derde tot vijfde jaar na menarche geldt een cyclusduur van meer dan 42 dagen voor de definitie van oligomenorroe. Vijf jaar na menarche kunnen de criteria voor volwassenen worden gehandhaafd.¹¹

In de transitie naar een postmenarchaal status zal de menstruele cyclus een steeds regelmatiger patroon laten zien. Vijf jaar na de menarche heeft 95% van de meiden een cyclus-

duur van 21-40 dagen en is 75% van de cycli ovulatoir.¹¹ Gewoonlijk wordt de onregelmatigheid van de beginnende menstruele cyclus toegeschreven aan anovulatie.¹¹⁻¹⁴ De bewijzen om deze aanname te ondersteunen zijn echter tegenstrijdig. Gunn beschrijft in haar review dat gebrek aan consensus over optimale beoordeling en definitie van ovulatie hebben kunnen leiden tot onderrapportage van ovulatoire cycli bij tieners in de bestaande literatuur.¹⁴ Daarnaast heeft Carlson een recente *review* gepubliceerd waarin de hypothese is dat er na de menarche een progressieve toename is van progesteron met het stijgen van de gynaecologische leeftijd.¹² Sun laat zien dat het verwerven van het oestrogeen positieve feedback mechanisme een stap is in maturatie van de HPO-as.¹³ Tieners hebben een lagere FSH- en LH-waarde dan volwassen vrouwen. Dit suggereert dat het feedback mechanisme op de hypofyse nog niet volledig is ontwikkeld. Momenteel wordt dus gedacht dat zowel het oestrogeen positieve feedback mechanisme als immatuur corpus luteum formatie en/of functie, de oorzaak zijn voor blijvende anovulatie.¹⁵

Als in de tienerjaren de menstruatie onregelmatig blijft, neemt het risico van een blijvende cyclus stoornis toe. Uit onderzoek is gebleken dat bij aanhoudende oligomenorroe gedurende twee jaar de kans op een cyclus stoornis toe neemt van respectievelijk 54% naar 62%.¹⁶ Daarnaast lijkt de helft van de meiden met oligomenorroe op 15-jarige leeftijd, dit ook nog te hebben op 18-jarige leeftijd.¹⁷

Er zijn studies over prognostische factoren voor persistente oligomenorroe op tiener leeftijd gepubliceerd.¹⁷⁻¹⁹ In de jaren 90 is in Nederland een prospectief cohort verzameld, het *pubertal onset of menstrual cycle abnormalities* (POMP) cohort.^{17,20,21} In dit cohort had 2% van de meiden oligomenorroe. Binnen twee tot vijf jaar kreeg 65% van de meiden herstel naar een normale cyclusduur, echter een derde had persistente oligomenorroe. Oligomenorroe bij aanvang van de studie en een hogere BMI waren in de studie prognostische factoren voor het persisteren van oligomenorroe.

In het POMP-cohort hebben meiden met persistente oligomenorroe een hoger LH, testosteron en androsteendion vergeleken met meiden met een reguliere cyclus. Het hormonale profiel van meiden met persistente oligomenorroe vertoont daarmee overeenkomsten met het hormonale profiel van polycysteus ovarium syndroom (PCOS).²¹

Is persistente oligomenorroe dan het eerste teken van het ontstaan van PCOS? Bij tieners is het vaststellen van PCOS lastig. In de recent gepubliceerde *evidence based Guideline PCOS* wordt geadviseerd om bij tieners met een onregelmatige menstruele cyclus te bespreken wanneer en hoe de diagnose PCOS gesteld kan worden.²² Oligomenorroe en symptomen van hyperandrogenisme, zoals hirsutisme en ernstige acne, worden meegenomen in de evaluatie. In de eerste acht jaar na menarche worden polycysteuze ovaria daarentegen niet gebruikt als criterium. Tieners die kenmerken hebben

van PCOS, maar niet aan de diagnostische criteria voldoen, dienen beschouwd te worden als *increased risk*. Deze tieners wordt geadviseerd acht jaar na menarche, bij 'reproductieve volwassenheid', opnieuw te evalueren. Voor de behandeling van PCOS bij tieners wordt de orale anticonceptiepill geadviseerd voor cyclus regulatie en vermindering van klachten door hyperandrogenisme.

Gevolgen op lange termijn

Persisterende oligomenorroe bij tieners zal bij een groot deel blijven bestaan in het volwassen leven. Ongeveer twee derde van de meiden die langer dan twee jaar oligomenorroe heeft, zal dit tien jaar later ook nog hebben. Zowel vroege (<10 jaar) als late (>16 jaar) menarche lijken beide geassocieerd met oligomenorroe op volwassen leeftijd. Daarnaast kent de leeftijd van menarche een U-vormige relatie met het ontstaan van metabool syndroom en oligomenorroe op latere leeftijd.²³ Voor oligomenorroe op 28-jarige leeftijd zijn oligomenorroe op 14-19-jarige leeftijd, insuline niveau op 20-28-jarige leeftijd en PCOS onafhankelijke determinanten.²⁴ Dit betekent dat persistente oligomenorroe op volwassen leeftijd een verhoogd risico geeft op cardiovasculaire ziekten en diabetes mellitus type 2.

Conclusie

De jaren na menarche zijn belangrijk in de transitie van anovulatoire naar ovulatoire cycli. Er bestaat echter nog steeds een kennishiaat over het bereiken van ovulatoire cycli bij tieners en wanneer fysiologische transitie afwijkend wordt. Wellicht verdient dit, zeker gezien de langetermijngevolgen die eraan gerelateerd zijn, meer aandacht dan er momenteel aan wordt besteed. Daarnaast is het voor de reproductieve gezondheid van belang om na te denken of oligomenorroe bij tieners een voorspeller is voor een verminderde zwangerschapskans en dient er aandacht te zijn voor mogelijke interventies, anders dan leefstijlmodificatie en orale contraceptiva.

Referenties

1. Abreu AP, Kaiser UB. *Pubertal development and regulation*. The Lancet 2016; 4: 254-64.
2. Fredriks AM, van Buuren S, Burgmeijer RJF, et al. *Continuing positive secular growth change in the Netherlands*. Pediatric Research 2000; 47: 316-23.
3. Talma H, Schönbeck Y, van Dommelen P, et al. *Trends in Menarcheal Age between 1955 and 2009 in the Netherlands*. PLoS ONE 2013; 8: e60056
4. Rosenfield RL. *The larche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index*. Pediatrics 2009; 123: 84-88.
5. Kaplowitz PB. *Link between body fat and timing of puberty*. Pediatrics 2008; 121: 208-17.
6. Hillard PJ. *Menstruation in young girls: a clinical perspective*. Obstetrics & gynaecology 2002; 99: 655-62.
7. Rosenfield RL. *The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents*. Pediatrics 2015; 136: 1154-65.
8. Vikho R, Apter, D. *Endocrine characteristics of adolescents menstrual cycles: impact of early menarche*. Journal of steroid biochemistry and molecular biology; 20: 231-36.
9. Hosokawa M, Imazeki S, Mizunuma H, Kubota T, Haysashi K. *Secular trends in age at menarche and time to establish regular menstrual cycling in Japanese women born between 1930 and 1985*. BMC

Women's health 2012; 12: 19

10. De Sanctis V, Rigon F, Bernasconi S, et al. *Age at menarche and menstrual abnormalities in adolescence: does it matter? The evidence from a large survey among Italian secondary schoolgirls.* The Indian journal of pediatrics 2019; 86: 34-41.
11. Rosenfield RL. *Adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications.* Journal of clinical endocrinology and metabolism 2013; 98: 3572-83.
12. Carlson LJ, Shaw ND. *Development of ovulatory menstrual cycles in adolescent girls.* Journal of pediatric and adolescent gynecology 2019; 32: 249-53.
13. Sun BZ, Kangaroo T, Adams JM, et al. *Healthy post-menarchal adolescent girls demonstrate multi-level reproductive axis immaturity.* Journal of clinical endocrinology & metabolism 2019; 101: 613-23.
14. Gunn HM, Tsai MC, McRae A, et al. *Menstrual patterns in the first gynaecological year: a systematic review.* Journal of pediatric and adolescent gynecology 2018; 31: 557.
15. Apter D, Viinikka L, Vihko R. *Hormonal pattern of adolescent menstrual cycles.* The journal of clinical endocrinology & metabolism 1978; 47: 944-954.
16. Southam AL. *Disorders of menstruation.* Clinical obstetrics and gynaecology 1966; 9: 779-87.
17. Van Hooff MHA, Voorhorst FJ, Kaptein MBM, Hirasing RA, Koppenaal C, Schoenmaker J. *Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhea at age 18 years.* Human Reproduction 2004; 19: 383-92.
18. Wiksten-Almströmer M, Lindén Hirschberg A, Hagenfeldt K. *Prospective follow-up of menstrual disorders in adolescence and prognostic factors.* Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica 2008; 87: 1162-68.
19. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, et al. *Postmenarchal evolution of endocrine pattern and ovarian aspects in adolescents with menstrual irregularities.* Fertility and Sterility 1987; 48: 78-85.
20. Van Hooff MHA, Voorhorst FJ, Kaptein MBM, Hirasing RA, Koppenaal C, Schoenmaker J. *Relationship of menstrual cycle pattern in 14-17 year old adolescents with gynaecological age, body mass index and historical parameters.* Hum. Reprod. 1998; 13: 2252-60.
21. Van Hooff MHA, Voorhorst FJ, Kaptein MBM, Hirasing RA, Koppenaal C, Schoenmaker J. *Insulin, androgen, and gonadotropin concentrations, body mass index, and waist to hip ratio in the first years after menarche in girls with regular menstrual cycles, irregular menstrual cycles or oligomenorrhea.* The journal of clinical endocrinology & metabolism 2000; 85: 1394-1400.
22. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. *Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018.* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004>
23. Glueck CJ, Morrison JA, Wang P, Woo JG. *Early and late menarche are associated with oligomenorrhea and predict metabolic syndrome 26 years later.* Metabolism 2013; 62: 1597-1606.
24. Glueck CJ, Woo JG, Khoury PR, Morrison JA, Daniels SR, Wang P. *Adolescent oligomenorrhea (age 14-19) tracks into third decade of life (age 0-28) and predicts increased cardiovascular risk factors and metabolic syndrome.* Metabolism 2015; 64: 539-53.

Samenvatting

Onregelmatige menstruatie in de eerste jaren na de menarche komt regelmatig voor en wordt vaak toegeschreven aan onrijpheid van de HPO-as. Aangezien een onregelmatige menstruatie bij een normale puberteitsontwikkeling kan passen, is het onderscheid tussen een normale en abnormale ontwikkeling soms lastig te maken. De menstruele cyclus zal gedurende de puberteit een steeds regelmatig patroon laten zien; vijf jaar na de menarche heeft 95% van de meiden een cyclusduur van 21-40 dagen en is 75% van de cycli ovulatoir. Indien oligomenorroe persisteert, geeft dit op volwassen leeftijd een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekten en diabetes mellitus type 2.

Trefwoorden

Adolescenten, menstruele cyclus, oligomenorroe

Summary

Menstrual irregularity in the early postmenarchal years is common and often attributed to immaturity of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. Since these variable cycles may be normal during the first years after menarche, it can be difficult to distinguish a normal development from pathological conditions. The menstrual cycle will often become more regular as gynaecological age progresses; by the fifth gynecological year 95% of menstrual cycles lasts 21-40 days and about 75% of cycles are ovulatory. Persistent menstrual irregularity during adolescence is associated with cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus in young adulthood.

Keywords

Adolescents, menstrual cycle, oligomenorrhea

Contact

K.M. Lechner

kiiralechner@gmail.com

Tergooi ziekenhuis, Rijksstraatweg 1, 1261 AN Blaricum

Verklaring belangenverstrengeling

E.J. Roos kreeg een sprekersvergoeding van Pfizer in 2018 voor onderwijs in kindergynaecologie voor kinderendocrinologen. Voor het overige verklaren auteurs dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling



Stichting Child ■ Benedendorpseweg 26 ■ 6862 WJ Oosterbeek
 ■ www.stichtingchild.nl ■ NL43 RABO 0308 4230 03 ■ kvk 41194865

Endometriose bij adolescenten: net even anders?!

drs. J.M.L. Dekker gynaecoloog, Endometriose centrum Amsterdam UMC

prof. dr. V. Mijatovic gynaecoloog, Endometriose centrum Amsterdam UMC

Endometriose is een chronische ziekte, gekenmerkt door de aanwezigheid van endometriumachtig weefsel (klier- en stroma) buiten de baarmoeder, wat kan leiden tot dysmenorroe, chronische bekkenpijn en infertiliteit. Het wordt steeds meer onderkend dat endometriose ook in de vroege fertiele levensfase kan optreden. Inzicht in de presentatie van deze ziekte in de adolescentiefase is dan ook van belang. In dit artikel geven wij een overzicht van de literatuur met betrekking tot symptomatologie, diagnostiek en behandeling van endometriose bij adolescenten.

Introductie

Endometriose is een chronische ziekte, gekenmerkt door buiten de uterus gelokaliseerd klier- en stromaweefsel van het endometrium. Pathogenetisch wordt de theorie van Sampson wereldwijd aangenomen waarbij door retrograde menstruatie endometriumcellen in het abdomen terechtkomen en aldaar implanteren en groeien. Mogelijk is zelfs de eerste uteriene bloeding, in de eerste levensweek, al verantwoordelijk voor de intra-abdominale disseminatie, waarbij endometriale stamcellen worden verslept en intra-abdominaal terechtkomen. Tijdens de puberteit worden deze hormonaal geactiveerd en kan endometriose hieruit ontstaan.¹ De neonatale oorsprong van endometriose kan ook een verklaring bieden voor endometriose geconstateerd bij premenarcheale meisjes.² Het ontstaan van endometriose lijkt multifactorieel te zijn; immunologische en genetische factoren spelen een rol en via het vasculaire en lymfatische systeem kan er versleping van cellen zijn. Endometriose wordt gezien bij ongeveer 5-10% van de fertiele vrouwen met een prevalentie variërend van 15,4-71,4% bij vrouwen met chronische buikpijn.³ Ook bij adolescenten komt endometriose voor. Een review laat zien dat gemiddeld 62% (range 25-100%) van de adolescenten waarbij een laparoscopie is verricht i.v.m. dysmenorroe of chronische buikpijn endometriose heeft. Dit percentage loopt op tot 75% indien de laparoscopie is verricht bij chronische buikpijn onvoldoende reagerend op medicamenteuze therapie⁴, met de kanttekening dat er een mogelijke overschatting is gezien de kwaliteit van de geïncludeerde studies.

Symptomen

De meest voorkomende klachten van endometriose bij adolescenten zijn vergelijkbaar met klachten bij volwassenen: dysmenorroe, dyschezie dan wel andere gastro-intestinale symptomen (obstipatie, diarree), dysurie dan wel andere urogenitale symptomen (pollakisurie, cystitisgevoel) en diepe dyspareunie met daarnaast klachten zoals chronische buik-

pijn en uitstralende pijn naar o.a. rug en flank. Bij adolescenten is er veelal (62,6%) sprake van gecombineerde cyclische en acyclische buikpijnklachten.⁵ Vaker dan bij volwassenen gaat dysmenorroe gepaard met klachten van misselijkheid (69% vs. 53%) en adolescenten geven vaker aan dat pijnklachten al vanaf de menarche bestaan (50% vs. 33%).⁶ Migraine wordt vaker gerapporteerd door adolescenten met endometriose dan door adolescenten zonder endometriose (69,3% vs. 30,7%, OR 4,77, 95% CI 2.53 - 9.02).⁷ Daarnaast is de impact op kwaliteit van leven hoog: adolescenten met endometriose scoren, zowel op het fysieke als mentale vlak, significant lager dan leeftijdsgenoten zonder endometriose. Pijn lijkt hier een belangrijke verklarende factor omdat het leidt tot verminderde participatie aan sociale en dagelijkse activiteiten.⁸

Een positieve familieanamnese voor endometriose versterkt de verdenking op endometriose aangezien endometriose bij een eerstegraads familielid de kans op endometriose zeven keer vergroot.⁹

Diagnostiek

Lichamelijk onderzoek omvat in ieder geval algemeen onderzoek van de buik. In principe wordt vaginaal, eventueel rectovaginaal, onderzoek en een transvaginale echo verricht waarbij naar grootte, mobiliteit en ligging van de genitalia interna wordt gekeken. Dit ook om andere oorzaken van de klachten uit te sluiten. Indien patiënte virgo is kan als alternatief voor de transvaginale echo een abdominale, perineale en/of rectale echo worden gedaan. Daarnaast kan er een MRI-abdomen, met inmiddels een hoge mate van sensitiviteit en specificiteit voor endometriose, worden verricht. Met al deze beeldvormende onderzoeken kan endometriose stadium-I en -II, ofwel de peritoneale ziekte, echter niet worden aangetoond. Bij adolescenten is dit de meest voorkomende manifestatie van endometriose. Een review waar staging van endometriose middels laparoscopie bij adolescenten is meegenomen geeft percentages aan voor stadium-I tot en met -IV van respectievelijk 47%, 18,8%, 19,3% en 14,9% bij patiënten met klachten die goed reageerden op hormonale onderdrukking. Bij patiënten met klachten niet goed reagerend op hormonale onderdrukking, is dit respectievelijk 49,7%, 22,4%, 20% en 7,8%.¹⁰ Bij patiënten met stadium-IV-ziekte was overigens bij 70% sprake van een ovarieel endometrium en niet zozeer van uitgebreide adhesievorming of obliteratie van Cavum Douglasi.

Laboratoriumonderzoek

Er zijn nog geen specifieke markers voor endometriose bekend.

Therapie

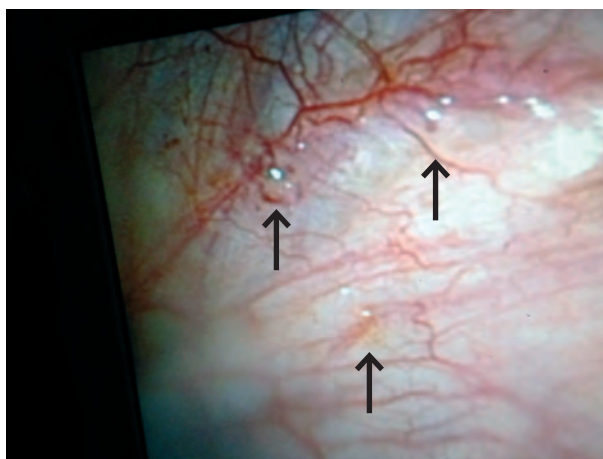
De therapie is gericht op symptoombestrijding, voorkomen van progressie en controle van de ziekte met behoud van fertiliteitskansen in de toekomst.

Medicamenteuze therapie

Deze kan bestaan uit pijnstilling en/of hormonale therapie. Pijnstilling: veelal in de vorm van NSAID's al dan niet gecombineerd met paracetamol. Advies is te starten vlak voor de te verwachten menstruatie of direct wanneer de pijnsymptomen zich aandienen, in een dagschema gedurende enkele dagen. Bij hormonale therapie gaat de voorkeur uit naar de E2/progestagenen gecombineerde orale anticonceptiepil, gegeven in een continu regime waardoor er zo min mogelijk onttrekkingsbloedingen zijn. Daarnaast kan desogestrel continu of LNG-IUD (+/- orale anticonceptiva of desogestrel continu) worden overwogen. Als alternatief voor deze hormonale behandelingen kunnen andere progestativa continu worden voorgeschreven. In dit kader is het van belang om zich te realiseren dat met name het gebruik van depot medroxyprogesteronacetaat verlies van botmineraaldichtheid laat zien. Dit verlies herstelt zich na het staken van de behandeling naar het uitgangsniveau. Echter, tot het dertigste jaar wordt de piekbotmassa geregeld en beïnvloeding hiervan kan gevolgen hebben op het ontstaan van verminderde botmassa op latere leeftijd. Dit geldt ook voor het gebruik van GnRH-agonisten als behandeling voor endometriose. Bij gebruik, bij voorkeur niet langer dan zes maanden, dient altijd *add-back* therapie gelijktijdig gestart te worden met daarnaast aandacht voor calcium en vitamine D intake.^{11,12}

Chirurgische interventie

De diagnose endometriose wordt in principe nog altijd gesteld via operatieve en eventueel histologische evaluatie. Meestal betreft dit een laparoscopische interventie. De meest voorkomende vorm van endometriose bij adolescenten zijn de typische heldere tot licht rode peritoneale blaasjes, passend bij stadium-I- en -II-ziekte.¹³ Deze laesies lijken meer metabool actief te zijn en grotere prostaglandineproductie te vertonen en veroorzaken meer pijn dan de donkerrode/zwarte laesies.¹⁴ Behandeling van deze kleine laesies kan door middel van bipolaire elektrocoagulatie, plasmajet ablatie of laserevaporisatie. Behandeling geeft vermindering van pijnklachten (23,5-72,3%) en verbetering van kwaliteit van leven.^{10,12} Uitgebreide excisie van deze laesies wordt niet geadviseerd om de kans op adhesievorming te beperken en bewijs voor effectiviteit ontbreekt.¹³ Voor endometriose gr-III en -IV bij adolescenten, zoals endometriomen en uitgebreidere adhesievorming, is er geen duidelijk advies voor de behandeling, in verband met onvoldoende bewijs van effect en kennis van gevolgen op langere termijn. Postoperatief wordt wel hormonale nabehandeling aanbevolen met goed effect op pijnklachten maar er is geen consensus of dit progressie dan wel recidief van de ziekte voorkomt.^{10,11,12} Aandachtspunt: indien er een laparoscopie verricht gaat worden is het handig om het tegelijkertijd plaatsen van een LNG-IUD bespreekbaar te maken.



Figuur 1. Blaasachtige heldere tot lichtrode structuren, met neovascularisatie: endometriose

Discussie

Endometriose is een chronische ziekte die ook bij adolescenten veel pijnklachten en vermindering van kwaliteit van leven kan geven. Daarnaast kan progressie van de ziekte optreden. Het is algemeen bekend dat de diagnose bij volwassenen een *delay* heeft van jaren. De tijd tussen symptomen en het stellen van de diagnose is gemiddeld 5-7,4 jaar bij volwassenen en twee jaar bij adolescenten.^{6,15} Onderzoek onder 4000 volwassen vrouwen met endometriose toonde aan dat twee derde van de vrouwen met buikpijnklachten had voor hun twintigste jaar en 38% zelfs voor hun vijftiende jaar.¹⁶

Gezien het al vroeg optreden van endometriose en het invaliderende aspect is vroege diagnostiek van belang. Extra aandacht voor de presentatie van endometriose bij adolescenten is geïndiceerd. Studies laten zien dat adolescenten zich met andere klachten kunnen presenteren dan volwassenen, zoals vaak het optreden van acyclische pijn, pijn gepaard met misselijkheid en migraine klachten. Bij het afnemen van de anamnese is het van belang rekening te houden met het feit dat het contact met pubers betreft en de gesprekstechniek dient daar ook op aangepast te zijn.

Tevens zijn er aanwijzingen dat endometriose bij adolescenten zich laparoscopisch vaak presenteert als stadium-I tot -II, met minuscule heldere tot rode blaasachtige structuurtjes (foto 1) verspreid op het peritoneum wat, door op het gebied van endometriose onervaren operateurs, gemakkelijk gemist kan worden. Laagdrempelige verwijzing naar een endometriose expertisecentrum voor laparoscopische evaluatie wordt dan ook geadviseerd.¹¹ Een laparoscopie zal overwogen moeten worden indien de buikpijnklachten niet goed reageren op medicamenteuze therapie aangezien het percentage gevonden endometriose in deze groep 75% is.^{4,12} Daarnaast wordt in deze groep met name de minimale endometriose gevonden waarbij de actieve, meer pijnlijke, laesies goed chirurgisch behandeld kunnen worden.

Gezien de aanwijzingen voor een genetische factor⁹ in het ontstaan van endometriose zouden we vrouwen met endometriose moeten informeren extra alert te zijn als zij een

dochter hebben en te adviseren laagdrempelig contact te zoeken indien er cyclusproblemen zijn. Helaas is het aantal studies betreffende endometriose bij adolescenten beperkt en betreft het veelal retrospectieve cohortstudies met een kleine onderzoekspopulatie. Veel studies zijn nog jong en is er jaren *follow-up* nodig om effect van behandeling op latere leeftijd te kunnen beoordelen.

Conclusie

Endometriose bij adolescenten kan zich op een andere manier presenteren dan bij volwassenen. Herkenning van de symptomen en het laparoscopisch beeld kan helpen eerder tot de diagnose te komen, sneller te starten met een behandeling, met als doel progressie van de ziekte te voorkomen, vruchtbaarheid te behouden en de kwaliteit van leven te verbeteren.

Referenties

1. Brosens I, Brosens J, Benagiano G. *Neonatal uterine bleeding as antecedent of pelvic endometriosis*. Human Reproduction. 2013;28(11):2893-2897.
2. Marsh E, Laufer M. *Endometriosis in Premenarcheal Girls Who Do Not Have an Associated Obstructive Anomaly*. Obstetrical & Gynecological Survey. 2005;60(8):517-519.
3. Ghiasi M, Kulkarni M, Missmer S. *Is Endometriosis More Common and More Severe Than It Was 30 Years Ago?* Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2019;00:1-10.
4. Janssen E, Rijkers A, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe T. *Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review*. Human Reproduction Update. 2013;19(5):570-582.
5. Sanctis V de, Matalliotakis M, Soliman A, Elsefedy H, Di Maio S, Fiscina B. *A focus on the distinctions and current evidence of endometriosis in adolescents*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2018;51:138-150.
6. DiVasta A, Vitonis A, Laufer M, Missmer S. *Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood*. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2018;218(3):324.e1-324.e11.
7. Miller J, Missmer S, Vitonis A, Sarda V, Laufer M, DiVasta A. *Prevalence of migraines in adolescents with endometriosis*. Fertility and Sterility. 2018;109(4):685-690.
8. Gallagher J, DiVasta A, Vitonis A, Sarda V, Laufer M, Missmer S. *The Impact of Endometriosis on Quality of Life in Adolescents*. Journal of Adolescent Health. 2019;109(4):685-690.
9. Simpson J, Elias S, Malinak L, Buttram V. *Heritable aspects of endometriosis*. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1980;137(3):327-331.
10. Yeung P, Gupta S, Gieg S. *Endometriosis in Adolescents: A Systematic Review*. Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. 2017;9(1):17-29.
11. ACOG Committee Opinion No. 760. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;132(6):e249-e258. 2018;63(6):766-772.
12. Shim J, Laufer M. *Adolescent Endometriosis: An Update*. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology. 2019;.
13. Davis G, Thillet E, Lindemann J. *Clinical characteristics of adolescent endometriosis*. Journal of Adolescent Health. 1993;14(5):362-368.
14. Demco L. *Mapping the source and character of pain due to endometriosis by patient-assisted laparoscopy*. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists. 1998;5(3):241-245.
15. Staal A, van der Zanden M, Nap A. *Diagnostic Delay of Endometriosis in the Netherlands*. Gynecologic and Obstetric Investigation. 2016;81(4):321-324.
16. Ballweg M. *Big Picture of Endometriosis Helps Provide Guidance on Approach to Teens*. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology. 2003;16(3):S21-S26.

Samenvatting

Dit artikel geeft een kort overzicht van symptomatologie, diagnostiek en behandeling van endometriose bij adolescenten. Symptomen tussen adolescenten met endometriosis en volwassenen met endometriosis lijken te verschillen. Adolescenten met endometriose presenteren zich vaak met pijnklachten vanaf de menarche, dysmenorroe met misselijkheid, migraines en gecombineerde cyclische en acyclische buikpijnklachten. Met de huidige beeldvormende diagnostiek kan endometriose stadium I en II niet worden aangetoond. Bij adolescenten is dit echter de meest voorkomende manifestatie van endometriose. De diagnose kan wel laparoscopisch gesteld en behandeld worden. Medicamenteuze therapie kan de pijnsymptomen verminderen, maar bij onvoldoende reactie moet laparoscopie overwogen worden. De therapie is gericht op symptoombestrijding, voorkomen van progressie van de ziekte en behoud van fertiliteitskansen. Herkenning van de symptomen en het laparoscopisch beeld in adolescenten kan helpen eerder tot de diagnose te komen en sneller te starten met een behandeling. Dit kan leiden tot een betere kwaliteit van leven.

Trefwoorden

Endometriose, adolescenten, symptomen, diagnose, therapie

Summary

This review gives an overview of the symptomatology, diagnostics and treatment options of endometriosis in adolescents. Symptoms between adolescents with endometriosis and adults with endometriosis are thought to differ. Indicators for endometriosis in adolescents are symptom onset at menarche, nausea accompanying dysmenorrhea, migraines and cyclic and acyclic pelvic pain combined. Currently, endometriosis stage I and II cannot be diagnosed through diagnostic imaging. This is the most common manifestation of endometriosis in adolescents. However, diagnosis can be confirmed by laparoscopy. Surgical intervention with laparoscopy is also a treatment option. Medical therapy can be used for symptom management, but in case of insufficient response, laparoscopy should be considered. The goals of therapy include pain relief, prevention of progression of disease and preservation of fertility. Recognition of symptoms and laparoscopic appearances of endometriosis in adolescents can lead to an earlier diagnosis. This can improve quality of life.

Keywords

Endometriosis, adolescents, symptoms, diagnosis, therapy

Contact

drs J.J.M.L. Dekker

jjml.dekker@amsterdamumc.nl

Belangenverstrengeling

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

Referenties behorende bij advertorial p. 140-141

1. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-45268-5_3.
2. Dwyer L, Weaver E, Rajai A, et al. "Voice your choice": A multi-centre study of factors determining women's choice of surgery for primary stress urinary incontinence. IUGA Scientific Salon 33. <https://augs.confex.com/augs/2019/meetingapp.cgi/Paper/3320>.
3. Casteleijn F, Enklaar R, El Bouyahyaoui I, et al. How cure rates drive patients' preference for urethral bulking agent or mid-urethral sling surgery as therapy for stress urinary incontinence. *Neurourolog Urodyn*. 2019;38:1384-91.
4. Itkonen Freitas A, Mentula M, et al. TVT Surgery versus Bulkamid Injection for Primary Stress Urinary Incontinence: A Randomized Clinical Trial. *J Urol*. 2019 Sep 3: [Epub ahead of print].
5. Bower W, Rose G, Ervin C, et al. TANGO - a screening tool to identify comorbidities on the causal pathway of nocturia. *Br J Urol Int*. 2017;119:933-41.
6. Everaert K, Hervé F, Bosch R, et al. International Continence Society consensus on the diagnosis and treatment of nocturia. *Neurourolog Urodyn*. 2019;38:478-98.
7. Decalf V, Everaert K, De Witte N, et al. Dutch version of the TANGO nocturia screening tool: cross-culturally translation and reliability study in community-dwelling people and nursing home residents. *Acta Clinica Belgica* 2019. Online. www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17843286.2019.1653511
8. Yoshida M, Takeda M, Gotoh M, et al. Vibegron, a Novel Potent and Selective α_3 -Adrenoreceptor Agonist, for the Treatment of Patients with Overactive Bladder: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study. *Eur Urol*. 2018;73:783-90.
9. Jelovsek E, Chagin K, Gyhagen M, et al. Predicting risk of pelvic floor disorders 12 and 20 years after delivery. *AJOG* February 2018, Volume 218, Issue 2, Pages 222.e1-222.e19. [www.ajog.org/article/S0002-9378\(17\)31205-X/abstract](http://www.ajog.org/article/S0002-9378(17)31205-X/abstract).
10. Gyhagen M, Åkervall S, Milsom I. Clustering of pelvic floor disorders 20 years after one vaginal or one cesarean birth. *Int Urogynecol J*. 2015;26:1115-21.
11. Gyhagen M, Åkervall S, Molin M, et al. The effect of childbirth on urinary incontinence: a matched cohort study in women aged 40-64 years. Presented at the ICS 2018. [www.ajog.org/article/S0002-9378\(19\)30680-5/abstract](http://www.ajog.org/article/S0002-9378(19)30680-5/abstract).
12. Xiao-Jing Yang, Yun Sun. Comparison of caesarean section and vaginal delivery for pelvic floor function of parturients: a meta-analysis. [www.ejog.org/article/S0301-2115\(19\)30070-3/abstract](http://www.ejog.org/article/S0301-2115(19)30070-3/abstract).
13. Bingjie Leng, Yong Zhou, Shuguo Du, et al. Association between delivery mode and pelvic organ prolapse: A meta-analysis of observational studies. [www.ejog.org/article/S0301-2115\(19\)30058-2/fulltext](http://www.ejog.org/article/S0301-2115(19)30058-2/fulltext)
14. Sung V, Weitzen S, Sokol E, et al. Effect of patient age on increasing morbidity and mortality following urogynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:1411-7.
15. Van der Ploeg J, Van der Steen A, Zwolsman S, et al. Prolapse surgery with or without incontinence procedure: a systematic review and meta-analysis. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.14943>.
16. Khayyami Y, Elmelund M, Lose G, et al. De novo urinary incontinence after pelvic organ prolapse surgery-a national database study. *Int Urogynecol J*. 2019 Jul 13. [Epub ahead of print]
17. Lensen E, Withagen M, Kluivers K, et al. Urinary incontinence after surgery for pelvic organ prolapse. *Neurour.Urodyn*. 2013;32:455-9.
18. Haya N, Feiner B, Baessler K, et al. Perioperative interventions in pelvic organ prolapse surgery. *Cochrane Db Syst Rev*. 2018 Aug 19.
19. Mesh presentation to the FDA Ob-Gyn Advisory Panel by Sherrie Palm. www.pelvicorganprolapsesupport.org/pop-presentation-to-the-fda-obgyn-committee. Urogynecologic Surgical Mesh: Update on the Safety and Effectiveness of Transvaginal Placement for Pelvic Organ Prolapse July 2011.
20. www.fda.gov/media/81123/download.
21. Souders C, Eilber K, McClelland L, et al. The Truth Behind Transvaginal Mesh Litigation: Devices, Timelines, and Provider Characteristics. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2018;24:21-5.
22. NVOG 2014. De optimale chirurgische behandeling voor een patiënt met een symptomatische prolaps. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/prolaps/chirurgische_behandeling_vaginale_prolaps.html
23. Chapple C, Cruz F, Deffieux X, et al. Consensus Statement of the European Urology Association and the European Urogynaecological Association on the Use of Implanted Materials for Treating Pelvic Organ Prolapse and Stress Urinary Incontinence. *Eur Urol*. 2017;72:424-31.
24. Opinion on The safety of surgical meshes used in urogynecological surgery. The SCENIHR approved this Opinion on 3 December 2015. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_049.pdf.
25. Schraffordt Koops: Tension-free Vaginal Tape. 2006. Proefschrift Universiteit Utrecht. <https://dspace.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/9365/index.htm;jsessionid=4A8AC3B1D9E-3391729D1A514C957D281sequence=20>.

Hoogtepunten van het Post ICS-IUGA congres 2019

Op het Post ICS-IUGA congres 2019, georganiseerd door de werkgroep Functionele Urologie (NVU) en de werkgroep Bekkenbodemp (NVOG), werden de hoogtepunten gepresenteerd van twee wereldcongressen op het gebied van functionele urologie en urogynaecologie: het IUGA-congres in Nashville (Verenigde Staten) en het ICS-congres in Göteborg (Zweden), beide gehouden in 2019. Hieronder een aantal hoogtepunten.



Stressincontinentie (SUI)

Dr. Sanne van Leijsen (gynaecoloog Máxima MC, Eindhoven/Veldhoven).

Wanneer conservatieve behandeling niet helpt tegen SUI, heeft de retropubische of transobturator synthetische suburethrale tape de voorkeur, maar dat ook kan worden gekozen voor een autologe fasciesling, bulkmaterialen of open colposuspensie. In het Verenigd Koninkrijk (VK) is er een Patient Decision Aid waarin de voor- en nadelen van verschillende invasieve behandelingen van SUI worden vergeleken. Maar maken vrouwen hun keuze voor een behandeling van SUI? Dit is in de studie 'Voice your choice' onderzocht (n = 212).² Aanvullend op dit Britse onderzoek werden de resultaten gepresenteerd van een onderzoek in Nederland naar de mate waarin genezingspercentages de keuze van vrouwen bepalen (n=105).³ In geen van beide onderzoeken werden verbanden gevonden tussen keuze en de kenmerken van de vrouwen. Hoewel Bulkamid® inferieur is aan TVT⁴ bleek verwacht resultaat niet altijd doorslaggevend bij de keuze. Vrouwen kijken ook naar de belasting van de procedure zelf: opname versus dagbehandeling, algehele of lokale narcose en de risico's. Ook werd geredeneerd: als bulking niet helpt, kan invasief altijd nog. Verder speelt in de keuze mee dat TVT meer kans op perioperatieve complicaties geeft. De langetermijnrisico's bij TVT zijn echter laag, wat werd bevestigd in een groot aantal presentaties op de ICS en de IUGA. Van Leijsen merkte op dat zij als gynaecoloog Bulkamid alleen ter sprake brengt als er redenen zijn om geen sling te plaatsen. Voor urologen kan dit anders liggen. 'Misschien kan een objectieve keuzehulp die alle opties bespreekt, ervoor zorgen dat alle patiënten dezelfde informatie krijgen.'

Overactieve blaas

Drs. Janneke van Uhm (uroloog LUMC, Leiden)

Spreker onthaalde haar gehoor op de TANGO (Targeting the individual's Aetiology of Nocturia to Guide Outcomes).⁵ Dit is een simpele vragenlijst waarmee iedere patiënt met nycturie eenvoudig kan worden gescreend op de oorzaken van het probleem. Hierna kan worden bepaald welke multidisciplinaire aanpak voor de patiënt in kwestie is vereist.^{6,7} Ten aanzien van de behandeling, blijkt Desmopressine is ook geschikt voor ouderen met nycturie (ICS 2019, abstract 39). Twee studies naar effectiviteit en bijwerkingen van Vibegron, een nieuwe β_3 -agonist, lieten goede resultaten zien voor de behandeling van OAB en urge-incontinentie (ICS 2019, abstracts 188, 181).⁸ Ook werden studies over nieuwe hulpmiddelen gepresenteerd: de e-COIN®, een beperkt invasieve methode voor PTNS (Percutaneous Tibial Nerve Stimulation) (ICS 2019, abstract 179), die overigens erg lijkt op het Bluewind-implantaat uit Nijmegen, en de TAR-302 (open label fase 1b-studie) voor Continuous Intravesical Delivery of Trosipium Chloride (ICS 2019, abstract 185). Uit de state-of-the-art-lezing van Linda Brubaker: 'Wordt dit de toekomst?' werden vier statements besproken:

1. 'Banale urinekweek detecteert 98% van de bacteriën NIET.' We zien het topje van de ijsberg en moeten achterhalen of het meten van de rest van belang is.
2. 'Van 2000 tot 2015 60% toename antibiotica wereldwijd.'
3. 'De definitie van UWI = significante bacteriurie'. We hebben geen algemene kwantificatie voor 'significante bacteriurie'.
4. 'Microbioom is van invloed op UUI'. Dit werd onderbouwd met drie ICS-abstracts (ICS 2019, 507, 508, 509), waaruit

bleek dat het microbiom van gezonde vrouwen significant verschilde van dat bij vrouwen met recidiverende en acute urineweginfecties. Dit vraagt volgens Van Uhm om verder onderzoek naar de wijze van urineafname. Immers, geplaste urine toont met name het microbiom bij de vulva-vaginale huid en niet bij de blaas.

POP

Dr. Marinus van der Ploeg (Martini Ziekenhuis, Groningen)

Bekend is dat familieanamnese en vaginale baring de sterkste voorspellers zijn voor verzakking^{9,12,13}, bekkenbodemplakhten¹⁰ en urine-incontinentie.¹¹ De invloed van vaginale partus op verzakkingsklachten werd bevestigd in de studie van Gyhagen (ICS 2019, abstract 256) en op verzakking en stress-incontinentie in de winnende presentatie van Larsud-Kaverud (ICS 2019, abstract 258).

Depressie komt vaker voor bij vrouwen met prolaps.

Vrouwen met depressie hebben meer last van hun prolaps en bij preoperatieve depressie en angst is er waarschijnlijk meer kans op postoperatieve pijn en minder kans op subjectieve verbetering. Na prolaps-operatie nemen depressieve klachten wel af (ICS 2019, abstract 7) Hieruit trok Van der Ploeg twee lessen:

1. Bespreek met patiënten wat het effect is van POP op hun gemoed en zelfbeeld;
2. Vraag je bij vrouwen met relatief weinig POP en veel last af: speelt hier depressie/angst?

Serious adverse events (SAE) bij prolaps- en incontinentiechirurgie komen voor bij 3-4% van de MUS- en 6% van de POP-chirurgie. Hoe hoger de leeftijd, hoe groter de risico's (ICS 2019, abstract 255).¹⁴

Een combinatie van prolapsoperatie en MUS (midurethrale sling) geeft bijna twee keer zoveel kans op ernstige complicaties als alleen een prolapsoperatie: 14% versus 8%.¹⁵ Uit de prijswinnende bijdrage van Yasmine Khayyami (met veel overeenkomsten met een Nederlandse studie uit 2013¹⁷) bleek dat prolaps-chirurgie een positief effect had op urine-incontinentie, vooral bij vrouwen met pre-operatieve urge-incontinentie (ICS 2019, abstract 254).¹⁶ Khayyami concludeerde dat eerst prolapsoperatie en zo nodig later MUS de beste strategie zou zijn. Er is behoefte aan predictiemodellen die rekening houden met 'grijstinten'.

Tenslotte liet een grote Spaanse studie zien dat er geen duidelijke voor- en nadelen zijn van het gebruik van een tampon na prolapschirurgie. Het advies luidde dan ook niet routinematig een vaginale tampon te gebruiken (ICS 2019, abstract 458).



Neurogene blaas en transitie

Prof. dr. Laetitia de Kort (UMC, Utrecht)

Guilio Del Popolo liet zien dat er geen verschil is tussen disposable en niet-disposable katheters in infecties en bacteriurie. Zij adviseerde daarom om vanwege het milieu de niet-disposable katheters te gebruiken.

Verder vertelde zij dat infecties bij MS-patiënten twee keer vaker voor komen dan bij andere neurogene patiënten. Het micro-organisme kan een immuunreactie oproepen en daardoor MS verergeren. Mogelijk moet je daarom bij MS-immunosuppressieve therapie asymptomatische bacteriurie WEL behandelen.

Desiree Vrijens vroeg aandacht voor infecties bij botox-injecties: 7 tot 50% (afhankelijk van definitie). Dit is hoger dan bij placebo. Speelt residu hier een rol? Er zijn tegenstrijdige uitkomsten over profylaxe rond botox.

Jian Guo Wen had een bijdrage over enuresis nocturna (EN) bij adolescenten. De oorzaken van EN kunnen worden geclassificeerd als nocturnal polyurie (polydipsie? gestoord dag-nachtritme van ADH?), blaasfunctiestoornis (detrusor overactiviteit? obstipatie als trigger?) of een arousalproblemen (ADHD? tonsillitiden? slaapapneu?). Deze factoren moeten worden onderzocht en behandeld. De schaamte onder adolescenten is hoog en zij worden het liefst onderzocht door iemand van hetzelfde geslacht. Gewichtsverlies bij adipuze adolescenten verbeterde overigens het dag-nachtritme en verminderde nachtelijke diuresis (ICS 2019, abstract 423).

Abstracts van ICS en IUGA zijn te vinden door op www.ics.org/2019 te zoeken naar: abstract en het betreffende nummer. Bij enkele gevallen is de presentatie beschikbaar. Zie voor de referenties bladzijde 159 van dit nummer.



Mieke Kerkhof

Fiets met franjes

Mijn vroegste herinnering dateert van maandag 9 mei 1966. Het is de dag van mijn vierde verjaardag. Als ik naar beneden kom, staat er in de woonkamer een fonkelnieuwe fiets met witte handvaten en vrolijke franjes, die uit de zijkanten van het stuurpje prijken. Ik mag er meteen op fietsen, want ik moet met opa naar de vroegmis, om Onze Lieve Heer te bedanken dat ik vier jaar ben en goed gezond.

Met mijn blote beentjes trap ik door de ochtenddauw achter mijn grootvader aan. Het wegoppervlak van de Dorpsstraat in Enter toont afwisselend zon en schaduw. In de schaduw peddel ik harder, want daar krijg ik kippenvel. Na de kerk gaan opa en ik naar een speelgoedzaak en ontvang ik mijn eerste damestasje. Ik hang het kleinood over de franjes aan mijn stuur. Bij de brug over de Entergraven parkeer ik mijn fietsje en gebeurt er iets rampzaligs; het tasje glijdt van het stuur over de vrolijke franjes het water in. Een toevallig passerende boer met grote laarzen aan bedenkt zich geen moment en redt mijn kadootje.

Thuis schommel ik lekker in en uit de schuur. De haken van de schommel zijn bevestigd in het kozijn van de toegangsdeur. Het is echt een fijne verjaardag, totdat mijn oudste broer en zijn vriendjes wachten tot ik de schuur in schommel. Ze doen voor de grap de deur dicht. Met mijn tere kinderknietjes kom ik tot stilstand, mijn moeder kust het af en het feest van mijn jeugd gaat verder om zich uit te strekken tot diep in de puberteit. De franjes van de fiets staan symbool voor deze periode.



Ik vraag mij dikwijls af wanneer de zorgeloze kindertijd plaats heeft gemaakt voor een leven met de nodige stress. Wanneer zijn de franjes van mijn stuur gevallen? Wanneer ben ik gaan jachten en jagen? Wanneer ben ik mij druk gaan maken over andermans oordeel? Wanneer zijn de slapeloze nachten begonnen? Wanneer ontstonden de ambities en dientengevolge ook de teleurstellingen?

Ik vermoed dat de colleges psychiatrie de opmaat vormden voor het niet langer onbekommerd leven. Vooral toen ik hoorde over de afweermechanismen van Freud. Ik herinner me dat ik, na afloop van een werkcollege, over de zonnige Oudegracht in Utrecht fietste en dacht: zo zit het dus, ik ontken, verdring, projecteer, sublimer dat het een lieve lust is, terwijl ik er juist van overtuigd ben zo'n authentiek wezen te zijn.

Teleurstelling maakt zich van mij meester, maar het went. Immers, iedereen zit zo in elkaar, verzekert de universitaire hoofddocent mij en hij kan het weten.

Inmiddels tik ik de 58 jaren aan. Ik leef in een heel bijzondere tijd. De wereld is met piepende remmen tot stilstand gekomen, de zwarte sporen smeulen nog na. De hierboven beschreven gedachtes doen er niet meer toe. Het gaat om leven, overleven en vindingrijk het verschil maken voor elkaar. Ik kom tot inkeer en herijk alles. Goddank heb ik diverse vitale functies. Ik ben namelijk een geliefde dochter, zus, schoonmoeder, oma, tante, nicht, vriendin en partner. En de zorgzame gynaecoloog van vele patiënten. En de dedicated columnist van het NTOG. Ik tel mijn zegeningen.

Op naar de fietsmaker, even van anderhalve meter afstand checken of ie handvaten met franjes voor een volwassen E-bike verkoopt.

Ovarian and fertility preservation prior to gonadotoxic treatment. Efficacy and safety studies

Promovenda **Ellen Josephine Hoekman** | promotores **prof.dr. F.W. Jansen**, **prof.dr. C.G.J.M. Hilders** | copromotor **dr. C.D. de Kroon** | 19-12-2019, Universiteit Leiden

Waar gaat je proefschrift over?

Al een aantal jaren bestaan er voor zowel oncologische (mammacarcinoom, Hodgkin lymfoom, osteosarcinoom, etc) als benigne aandoeningen (beta-thalassaemie, immuundeficiënties, endometriose etc) die behandeling vereisen welke potentieel schade kunnen aanrichten aan de ovaria, diverse (operatie) technieken ontwikkeld om de fertiliteit te sparen. In dit proefschrift zijn de verschillende methodes beschreven, onderzocht en uitgevoerd om te bezien hoe die ovariale functie kan worden behouden. Dit 'behouden' bestaat uit drie delen:

1. Behoud van fertiliteit na chemotherapie: cryopreservatie van het ovarium;
2. Behoud van fertiliteit na radiotherapie: transpositie van het ovarium;
3. Behoud van fertiliteit na chemotherapie of radiotherapie: vitrificatie van eicellen.

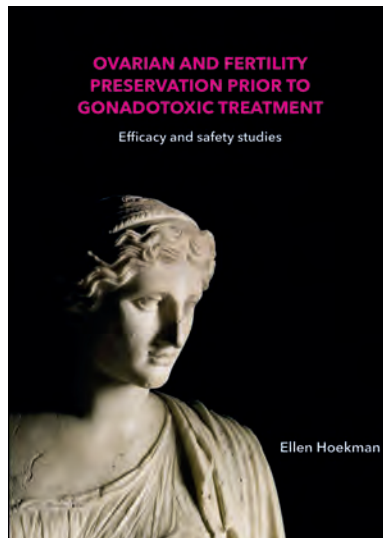
Wat is 'take home message' voor de Nederlandse gynaecoloog?

Dat zijn er een aantal. De inclusiecriteria met betrekking tot het invriezen van eierstokweefsel zouden strenger mogen worden, omdat bijvoorbeeld vrouwen met borstkanker die behandeld gaan worden met chemotherapie weinig kans blijken te hebben op het ontwikkelen van premature ovariële insufficiëntie (POI).

Verder hebben we gezien dat in het LUMC invriezen van eierstokweefsel en later weer terugplaatsen een waardevolle behandeloptie is voor het herstellen van de ovariële functie (tot 86%) en ook voor het nastreven van een zwangerschap (tot 57%). De kans op het (terug)transplanteren van micro-metastasen lijkt overigens nihil te zijn. Dit komt door de goede risico-inschatting vooraf en door het aanvullende pathologisch onderzoek dat wordt verricht. Transpositie van het ovarium intra-operatief vanuit het kleine bekken, alvorens het bekken wordt bestraald (zoals bij cervixcarcinoom, lymfomen, rec-

tumcarcinoom etc.) is een effectieve methode tot de leeftijd van 35 jaar om zo de kans op POI te verminderen. De risico's van een complicatie (met name het ontwikkelen van ovariële cysten) is berekend op ca 10%.

De laatste is dat het, voordat het vitrificatieprogramma werd gestart voor het invriezen van eicellen, zinvol is gebleken om eerst te 'oefenen' met invries-technieken en ontdooimethodes om zo verspillings van eicellen te voorkomen.



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

De meerwaarde van ons onderzoek is, dat patiënten na goede counseling een uitstekende mogelijkheid hebben tot het behoud van hun ovariële functie als zij een gonadotoxische behandeling moeten ondergaan.

Wat is de meerwaarde van je proefschrift voor de maatschappij

De meerwaarde voor de maatschappij is dat we thans diverse goede mogelijkheden hebben tot behoud van de ovariale functie. We moeten dus ten alle tijden aan deze mogelijkheid denken als een vrouw wordt gediagnosticeerd met een aandoening waarvoor behandeling (chemotherapie of radiotherapie op het kleine bekken) nodig is die schade kan geven aan de ovaria.

Stel je ook vervolgonderzoek voor?

Ja, te beginnen bij de basis: scholing van zorgverleners t.a.v. de mogelijkheden van fertiliteitspreservatie. Verder, het optimaliseren van de vitaliteit van ovaria na invriezen, ontdooien en transplanteren. We weten namelijk uit de literatuur dat met name tijdens de revascularisatie periode, er nog maar 20% van de oocyten in het getransplanteerde weefsel overleven. Door dit te verbeteren kan het ovarium na transplantatie langer functioneren dan de tot nu toe beschreven vijf jaar. Daarbij, ook verder onderzoek ter uitsluiting van ovariële micrometastasen. Tot nu toe kan alleen weefsel onderzocht worden dat niet getransplanteerd hoeft te worden omdat dit stukje weefsel na onderzoek niet meer vitaal is. De ontwikkeling van *real-time* onderzoek zou hier een waardevolle bijdrage aan kunnen gaan leveren, waarbij het onderzochte weefsel vitaal blijft na onderzoek en zo alsnog getransplanteerd kan worden. Een andere optie is juist deze risico's te vermijden door de ontwikkeling van in-vitro maturatie. Met betrekking tot ovariumtransposities, zou ik inzetten op meer geavanceerde bestralingstechnieken die de ovariële schade beperken.

Welke vraag van de opponent gaf een interessante discussie?

Wat ik zou doen met een miljoen aan onderzoeksgeld. Een miljoen is veel te weinig voor al het onderzoek dat nog gedaan kan en moet worden voor de fertiliteitspreservatie. Er is nog zoveel te onderzoeken en te verbeteren want behoud van ovariële functie en vruchtbaarheid is echt een heel belangrijk onderwerp voor kinderen en vrouwen in de fertiele levensfase.

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



Hymenherstel: buigen of barsten?

drs. Marcel Zuiderland

'Ik wil jullie bedanken met dit bericht. Ben helemaal geslaagd met mijn huwelijk, dankzij jullie is het allemaal goed gegaan. Jullie hebben mijn leven gered, ben hiervoor erg dankbaar, gewoon geen woorden voor.'¹

Deze anonieme dankbetuiging staat op de website van de Maagdenvliesherstelkliniek. Een commerciële kliniek in Amsterdam waar vrouwen voor meer dan duizend euro terecht kunnen om hun hymen te laten repareren. Na de ingreep kunnen ze als maagd het huwelijk in, dat wil zeggen: ze hopen hun echtgenoot het idee te geven dat ze het nog zijn.

De dankbaarheid die uit het bericht spreekt zal oprecht zijn. Tegelijkertijd weet je dat die dankbaarheid alleen maar bestaat bij de gratie van een wereld waar veel ellende en ongelijkheid achter schuil gaat. Verwerpelijke seksistische ideeën die de vrouw tot exclusief bezit van de man degraderen. Misplaatste mannelijke obsessie met maagdelijkheid en zuiverheid. Verstikkende familie- en verwantschapsstructuren. De dubbele moraal dat hij geen 'maagdelijkheidscertificaat' hoeft te tonen om onbezwaard in het huwelijk te kunnen treden, enzovoort.

Die scheve verhoudingen lijken de Maagdenvliesherstelkliniek niet te deren. Met hun aanbod lijken ze eerder het schrijnende onrecht dat achter de vraag naar herstel schuil gaat te tolereren. Ze zien in ieder geval eerder een *business opportunity* dan morele bezwaren. Minister Hugo de Jonge van VWS had er geen goed woord voor over: "Je kunt niet een verdienmodel maken van de angst van meisjes, onder druk van de familie. Dat heeft niets met zorg te maken."² De Jonge pleitte dan ook voor een verbod. Hoewel de NVOG zich vooralsnog tegen zo'n verbod heeft uitgesproken, is het

goed voor te stellen dat menig gynaecoloog of arts zulke hersteloperaties liever niet wil uitvoeren. Geen enkel fatsoenlijk persoon wil handelingen verrichten die bijdragen aan de instandhouding van vrouwonterende praktijken en scheve verhoudingen. Toch valt het te overwegen zo'n operatie wel uit te voeren als een vrouw er om vraagt. Een aantal redenen spreken voor inwilliging van haar verzoek.

Om te beginnen, bescheidenheid. Het onrecht zal als evident worden ervaren en de verontwaardiging zal diep voelen, het is echter nog niet zo lang geleden dat niet alleen islamitische vrouwen met een migratieachtergrond zich om hun maagdelijkheid zorgen maakten. In Europa werden jonge ongehuwde zwangere vrouwen eeuwenlang verstoten door hun familie en opgesloten in kloosters. Berucht waren bijvoorbeeld de 'Magdalene' kloosters in Ierland. De 'Maggies' die daar waren opgeborgen werden onderworpen aan marteling en slavernij. Het laatste klooster sloot pas in 1996 haar deuren.

Tot in de jaren 60 was de openlijke voorkeur om een maagdelijke partner te trouwen alomtegenwoordig.³ Hoewel die voorkeur tegenwoordig minder nadrukkelijk is, zijn we van de obsessie met maagdelijkheid in ons moderne Westen nog niet helemaal genezen. Zo laten sommige westerse vrouwen hun hymen herstellen als 'cadeau' voor de man waar ze al jaren mee zijn getrouwd.⁴ En tot op de dag van vandaag zijn er online *virginity auctions* waar jonge aantrekkelijke vrouwen hun maagdelijkheid aan de hoogste bieder willen vergeven. De nodige bekendheid kreeg de 22-jarige Amerikaanse student Natalie Dylan die in 2008 haar maagdelijkheid veilde. De hoogste bieder had er bijna vier miljoen dollar voor over.⁵

Ten tweede, het blijft haar keuze en haar lichaam. Als zij zich vrouw en goed voelt bij die keuze, als zij wil 'bloeden op de huwelijksnacht', dan is het niet aan de arts daar een moreel oordeel over uit te spreken. Zulke censuur neigt al snel naar morele superioriteit. Ook al vinden we haar motieven dubieus, net zoals we die wellicht van een vrouw vinden die grotere borsten wil om haar man te behagen, dan is dat geen geldige reden haar gevoel van vrouwelijkheid als authentiek te ontkennen en haar dat gevoel te onthouden door iedere ingreep structureel te weigeren.

Ten derde, helaas is het vaak niet haar eigen keuze. Zo bleek uit eerder onderzoek dat voor bijna negentig procent van de vrouwen die een hersteloperatie wensten niet het verlangen om zich 'vrouw te voelen' een bepalende rol speelde, maar angst voor verbanning uit de familie of eerwraak.⁶ Bovendien bleken de meeste vrouwen die om herstel vroegen een gecompliceerde voorgeschiedenis te hebben en opvallend veel ervaring met seksueel geweld en abortus.⁷ Ze zijn hun maagdelijkheid al tegen hun wil verloren, en dreigen dan nog een tweede keer gestraft te worden door als huwelijkspartner en als volwaardig lid van de gemeenschap te worden gediskwalificeerd. Het lijkt me moeilijk met het idee van goede zorg te verenigen als je in zulke gevallen bereid bent de persoon aan je principes op te offeren door hulp uit ideologische overwegingen te weigeren of verbieden.

Ten vierde, het is een misverstand dat vrouwen met een verzoek om hymenherstel dan ook meteen het beste zouden zijn geholpen door onmiddellijk aan hun verzoek te voldoen. Ook al beweert de eigenaar van de Maagdenvliesherstelkliniek dat 'de meisjes die hier komen honderd procent zijn gefo-



cust op resultaat en niet zitten te wachten op gesprekken⁸ blijken die 'meisjes' toch vaak beter geholpen met uitgebreide voorlichting en counseling. Bijvoorbeeld door te leren dat het vlies geen 'gaasje' is, bijna de helft niet bloedt na de eerste gemeenschap en er alternatieven bestaan om maagdelijkheid te veinzen. Meer kennis en zelfbewustzijn kan tot *empowerment* leiden. Niet zelden blijken 'de meisjes' na goede en niet-oordelende counseling af te zien van de ingreep.⁷ Juist het voeren van zo'n gesprek geeft de arts een mogelijkheid om goede zorg en gezonde principes met elkaar in overeenstemming te brengen.

Behalve de eigenaar van de Maagdenvliesherstelkliniek, worden de meeste artsen met een moeilijk dilemma geconfronteerd als ze een verzoek krijgen het hymen te herstellen. Enerzijds kan je mogelijk ernstige gevolgen voor de vrouw en eventueel haar familie voorkomen. Anderzijds kies je dan ook voor het verrichten van een niet medisch noodzakelijke handeling, die bovendien bijdraagt aan een verdergaande mythologisering van maagdelijkheid en de instandhouding van seksistische attitudes.

Wat is wijsheid?

Counseling en voorlichting kunnen in eerste instantie een goede uitweg bieden. Maar die counseling is waarschijnlijk alleen maar effectief als er al een initiële bereidheid wordt getoond om op het verzoek in te gaan. Zulke bereidheid vraagt je feitelijk al bij voorbaat je eigen principes te parkeren indien het verzoek voor herstel zou blijven persisteren. Wat dat aangaat betekent goede zorg bieden soms tragische zorg leveren. Wat goed is voor de patiënt, is soms slecht voor de wereld. Het ligt op de loer die tragische zorg daarom als 'cynische zorg' te duiden. Maar artsen hoeven de wereld niet te verbeteren, artsen moeten de patiënt helpen. Uiteindelijk zal die plichtsbetrachting aan de beste wereld bijdragen.

Marcel Zuiderland (1964) is wetenschappelijk docent bij Amsterdam UMC, locatie VUMC, afdeling Meta-medica. Hij schrijft geregeld voor NRC en Trouw. Voor het NTOG levert hij bijdragen op het vlak van bio- en medische ethiek.

Referenties

1. *Ervaringen*. (z.d.). Geraadpleegd 18-03-2020, op <https://maagdenvliesherstel.nl/ervaringen/>
2. Janssen, B. (2019, 6 april). *Hajar (24) werd door haar ouders gedwongen tot hersteloperatie maagdenvlies*. Geraadpleegd 18-03-2020 op www.linda.nl/nieuws/maagdenvlies-hersteloperatie-kliniek/
3. Amy, J. J. (2008). *Certificates of virginity and reconstruction of hymen*. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, 13(2), 111-113.
4. Bringer, B., Cadet, C. (Writers). (2009). *America's New Sex Revolution*. In G. Presse (Producer). *Dox. Student auctions off virginity for offers of more than £2.5 million*. (2009, 12 januari). Geraadpleegd 19-03-2020 op <https://tinyurl.com/r9fr6f>
5. Weelden van, K. (2012). *Maagdenvliesmythes*. *Ned Tijdsch Geneesk*, 156. Geraadpleegd van www.ntvg.nl/artikelen/nieuws/maagdenvliesmythes/artikelinfo
6. Lunsen van, R. H. W., Moorst van, B. H. (2012). *De gynaecoloog, het hymen, maagdelijkheid en verzoeken tot hymenherstel*. *NTOG*, 125, 368-374
7. *Omstreden maagdenvliesherstel is verdienmodel voor klinieken*. (2019, 5 april). Geraadpleegd op 18-03-2020, van <https://nos.nl/op3/artikel/2279139-omstreden-maagdenvliesherstel-is-verdienmodel-voor-klinieken.html>

Ovariumcarcinoom en endometriose: de ENOCA-studie

Endometriose komt wereldwijd bij naar schatting 176 miljoen vrouwen voor. Eerdere studies tonen een associatie tussen endometriose en ovariumcarcinoom en dan met name voor het endometrioid en *clear-cell* ovariumcarcinoom. Deze studies missen echter voldoende *power*, *follow-up* of diagnostische zekerheid. In de Nederlandse ENOCA-studie werd daarom de associatie tussen histologisch bewezen endometriose en ovariumcarcinoom door middel van een grote landelijke pathologiedatabase onderzocht.

Hiervoor werden 131.450 vrouwen met histologisch bewezen endometriose tussen 1990 en 2015 geselecteerd uit het *Nederlandse Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief* (PALGA) en deze groep werd vergeleken met 132.654 vrouwen met een benigne dermale naevus. De histologische gegevens van kanker van de ovaria, tubae en het peritoneum tussen januari 1990 en juli 2017 van deze vrouwen werden verzameld.

In totaal waren er in de groep endometriosepatiënten 2043 vrouwen met ovariumcarcinoom. De diagnose endometriose werd bij 1630 van hen vrijwel tegelijk met het ovariumcarcinoom geconstateerd. In de dermale naevusgroep waren er 471 vrouwen met ovariumcarcinoom, waarbij de diagnose ovariumcarcinoom bij 32 van hen kort na de naevus werd gesteld.

De *incidence rate ratios* (IRRs) bleken significant. Dit is de incidentie van ovariumcarcinoom in de groep met endometriose gedeeld door de incidentie van ovariumcarcinoom in de groep met een benigne dermale naevus. De *crude IRR* voor ovariumcarcinoom in het algemeen was 4,79 (95%BI 4,33-5,31) en de *age-adjusted IRR* was 7,18 (95% BI 6,17-8,36). De hoogste *age-adjusted IRRs* werden gevonden voor endometrioid en *clear-cell* ovariumcarcinoom subtypes: respectievelijk 29,06 (95%BI 20,66-40,87) en 21,34 (95%BI 14,01-32,51). De mediane leeftijd bij diagnose ovariumcarcinoom was ook significant verschillend, namelijk 56 jaar (IQR 49-63) en 60 jaar (IQR 53-67) in

respectievelijk de endometriose- en de naevus groep ($p < 0,05$).

Na exclusie van alle vrouwen met minder dan een jaar *follow-up* (dus exclusie van de groep met gelijktijdige diagnose) was de *crude IRR* 1,04 (95% BI 0,91-1,19) en de *age-adjusted IRR* 1,08 (95% BI 0,87-1,35). Er waren echter wel statistisch significante IRRs van 2,56 (95%BI 1,47-4,47) voor endometrioid ovariumcarcinoom en 2,29 (95%BI 1,24-4,20) voor *clear-cell* ovariumcarcinoom.

Deze studie toont dus een significant hogere incidentie van endometrioid en *clear-cell* ovariumcarcinoom bij vrouwen met histologisch bewezen endometriose. Bovendien wordt een verhoogde incidentie van alle subtypes ovariumcarcinoom in histologische bewezen endometriose gevonden, maar bij veel van deze vrouwen werden endometriose en ovariumcarcinoom tegelijkertijd gediagnosticeerd (binnen <1 jaar) en na de gemiddelde menopauzale leeftijd. Dit suggereert dat het risico van het krijgen van een ovariumcarcinoom bij vrouwen met endometriose blijft, zelfs wanneer klinische symptomen van endometriose niet meer aanwezig zijn.

M. Hermens

Bij het Mirena® spiraal: reduceert estradiol tussentijds bloedverlies?

Het Mirena® spiraal wordt veelal gebruikt ter anticonceptie, behandeling van hevige menstrueel bloedverlies of beiden. Ondanks dat het Mirenaspiraalgedurende vijf jaar in situ kan blijven, laat circa 60% van de vrouwen het Mirenaspiraal vroegtijdig verwijderen.¹ Bloedingsproblemen, zoals tussentijds bloedverlies of spotting spelen een belangrijke rol bij de ontevredenheid over het Mirenaspiraal. Dit tussentijds bloedverlies of spotting in de eerste zes maanden na insertie komt frequent voor, maar verdwijnt vaak spontaan. Echter, persisterend of de novo tussentijds bloedverlies is een veel voorkomende oorzaak voor vroegtijdige verwijdering (> 6 maanden na insertie). In het artikel "*Is there evidence to treat bleeding disturbances during long-term*

52 mg LNG-IUS use with estrogen?"² wordt een retrospectief onderzoek beschreven uitgevoerd in het Máxima Medisch Centrum in Veldhoven waarbij 713 vrouwen die het Mirenaspiraal kregen zijn benaderd om een vragenlijst in te vullen. Hierin werd gevraagd of ze het Mirenaspiraal verwijderd hadden en zo ja, wat de reden was voor het spiraal te verwijderen. Bij 21% van de responders bleek het Mirenaspiraal verwijderd te zijn (mediane tijd tussen plaatsen en verwijderen bedroeg zestien maanden). 34 procent gaf progestagene bijwerkingen als belangrijkste oorzaak aan, 32% tussentijds bloedverlies en 27% buikpijnklachten. In de NHG-standaard *Vaginaal bloedverlies*, adviseert men dagelijks 1 mg estradiol gedurende 1 maand bij aanhoudend bloedverlies bij het Mirenaspiraal.³ Dit is gebaseerd op expert opinion, wetenschappelijke bewijsvoering hiervoor ontbreekt. In het artikel wordt gerefereerd aan een studie van dezelfde groep welke recent gepubliceerd.⁴ Dit betreft een studie waarin 19 vrouwen met tussentijds bloedverlies > 6 maanden na insertie van het Mirenaspiraal zijn geïncludeerd. Zij gebruikten dagelijks 2 mg estradiol gedurende zes weken. Zowel vrouwen die het Mirenaspiraal hadden voor anticonceptie, als voor hevige menstrueel bloedverlies, werden geïncludeerd. De *follow-up* bedroeg drie maanden. Er werd een vermindering gezien van 16 bloedings- en spottingdagen (van 21 naar 5 dagen) per maand ($P=0,003$). Een groot aantal vrouwen (68%) had wel bijwerkingen.⁴ Gebaseerd op deze resultaten is het aan te bevelen om het cohort uit te breiden en wellicht later een RCT te starten.

P. van der Heijden, M. Bongers, P. Geomini.

Referenties

1. National-Institute-for-Health-and-Clinical-Excellence. *Longacting reversible contraception*. NICE Clinical Guidelines 30. London: RCOG; 2005
2. Heijden PAHH van der, Bui BN, Veersema S, Geomini PMAJ, Bongers MY. *Is there evidence to treat bleeding disturbances during long-term 52mg LNG-IUS (Mirena®) use with estrogen?* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019 Dec 24.
3. Meijer LJ, Bruinsma ACA, Pameijer AS, Hehenkamp WJK, Janssen CAH, Burgers

JS, Opstelten W, De Vries CJH *NHG-Standaard Vaginaal bloedverlies (derde herziening)* Huisarts Wet 2014;57(8):406-414.

4. Oderkerk TJ, van der Heijden PAHH, Tibosch RMG, Bui BN, Geomini PMAJ, Bongers MY. *Treatment of irregular bleeding with oestradiol during long-term levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) use.* Front Womens Health, 2019; vol 4:1-3 doi: 10.15761/FWH.1000171

Welke pil bij PCOS?

De pil wordt bij PCOS niet alleen als anticonceptivum voorgeschreven maar ook om de symptomen te onderdrukken. Een van de kenmerken van PCOS is hyperandrogenisme, biochemisch als een verhoogde free androgen index (FAI), en klinisch als acne, alopecia en hirsutisme. Progestagenen in de pil verschillen in hun (anti-)androgene werking. Zo heeft het progestageen desogestrel (DSG, in bijvoorbeeld Marvelon en Mercilon) een lager androgeen effect dan levonorgestrel (LNG, in

bijvoorbeeld Microgynon of Trigynon). En cyproteron acetaat (CPA, in bijvoorbeeld Diane-35) en drospirenon (DRSP, in bijvoorbeeld Yasmin en Yaz) hebben zelfs een anti-androgene werking. Verder hebben vrouwen met PCOS vaak een ongunstig metabool profiel en kan dit worden beïnvloed door de progestagenen in de pil. Studies naar het effect van het soort pil op hyperandrogenisme en het metabool profiel bij PCOS zijn echter inconclusief. Daarom hebben Amiri *et al.* een *cross-over* gerandomiseerde studie verricht onder 88 vrouwen (Amiri Hum Repr 2020). Deze vrouwen kregen zes maanden een pil met LNG en zes maanden een pil met een van de andere progestagenen (DSG, CPA of DRSP). Er bleken significante verschillen in de biochemische androgene effecten: de FAI daalde veel sterker bij een pil met DSG, CPA of DRSP dan bij een pil met LNG. Alleen DRSP had een beter effect op acne dan LNG, maar verder waren er geen verschillen in kli-

nische uitingen van hyperandrogenisme. De auteurs merken hierbij echter op dat het meer dan zes maanden kan duren voordat het effect op hirsutisme zichtbaar is. Ook was er geen effect van de verschillende pillen op insuline-resistentie. Wel was het lipideprofiel na gebruik van CPA en DRSP significant meer verbeterd dan na gebruik van LNG en nam het gewicht ook af bij DSG- en DRSP-gebruik. Al met al lijkt deze studie toch de theorie te ondersteunen dat een pil met een laag androgeen of een anti-androgeen progestageen te prefereren is boven een pil met LNG bij patiënten met PCOS. *FV*

Referentie

Amiri M, Nahidi F, Bidhendi-Yarandi R *et al.* *A comparison of the effects of oral contraceptives on the clinical and biochemical manifestations of polycystic ovary syndrome: a crossover randomized controlled trial.* Hum Reprod. 2020 Jan 1;35(1):175-186.

Verdiep jezelf in de Echografie gynaecologie en fertiliteit

Til jezelf als zorgprofessional naar een hoger niveau door je bij te scholen in het maken van goede gynaecologische- en fertiliteitsecho's. Je krijgt theorie en oefent hands-on. Met de unieke mogelijkheid om zowel op live modellen als op één van de simulators te oefenen. Ga naar www.fontys.nl/pro.

Schrijf je nu in voor de Post hbo Gynaecologie en Fertiliteit.

Fontys Pro
VOOR VOORUITDENKERS



